



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA- ISC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

MARCOS PEREIRA SANTOS

**EPIDEMIOLOGIA DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D,
DETERMINANTES SOCIAIS E GENÉTICOS EM GESTANTES USUÁRIAS DA
ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA: EFEITOS EM DESFECHOS NEONATAIS**

**Salvador
2017**

MARCOS PEREIRA SANTOS

**EPIDEMIOLOGIA DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA D,
DETERMINANTES SOCIAIS E GENÉTICOS EM EM GESTANTES USUÁRIAS DA
ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA: EFEITOS EM DESFECHOS NEONATAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva,
Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial
para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública.
Área de concentração: Epidemiologia

Orientadora: Prof^a. Dr.^a Ana Marlucia Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos

**Salvador
2017**



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva – ISC
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

MARCOS PEREIRA SANTOS

Epidemiologia das concentrações séricas de vitamina D, determinantes sociais e biológicos em gestantes usuárias da estratégia de saúde da família: efeitos em desfechos neonatais

A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a tese, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Data de defesa: 19 de dezembro de 2017.

Banca Examinadora:

Profa. Ana Marluceia Oliveira Assis - Orientadora – ENUFBA

Profa. Rosana Aquino Guimarães Pereira – ISC/UFBA

Profa. Fran Demétrio Silva Santos – UFRB

Prof. Djanilson Barbosa dos Santos – UFRB

Prof. Pedro Israel Cabral de Lira – UFPE

Salvador
2017

Modelo de ficha catalográfica fornecido pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA para ser confeccionada pelo autor

Santos, Marcos Pereira

Epidemiologia das concentrações séricas de vitamina D, determinantes sociais e genéticos em gestantes usuárias da Estratégia de Saúde da Família: efeitos em desfechos neonatais / Marcos Pereira Santos. – Salvador, Bahia, 2017.

221 f.

Orientadora: Prof^a Dr^a Ana Marlucia de Oliveira Assis.

Coorientador: Prof^a Dr Djanilson Barbosa Santos.

Tese (Doutorado – Doutorado em Saúde Pública) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Saúde Coletiva, 2017.

1. Peso ao nascer. 2. Vitamina D. 3. Epidemiologia. 4. Cuidado Pré-natal. 5. Saúde Pública.

I. Assis, Ana Marlucia de Oliveira. II. Santos, Djanilson Barbosa . III. Título.

*Vem por aqui" - dizem-me alguns com os olhos doces
Estendendo-me os braços, e seguros
De que seria bom que eu os ouvisse
Quando me dizem: "vem vem por aqui!"
Eu olho-os com olhos laços,
(Há, nos olhos meus, ironias e cansaços)
E cruzo os braços,
E nunca vou por ali...
(...) Não, eu não vou por aí! Só vou por onde
Me levam meus próprios passos...
Se ao que busco saber nenhum de vós responde
Por que me repetis: "vem vem por aqui!"?
Prefiro escorregar nos becos lamacentos,
Redemoinhar aos ventos,
Feito farrapos, arrastar os pés sangrentos,
A ir por aí...
Se vim ao mundo, foi
Somente para desflorar florestas virgens,
E desenhar meus próprios pés na areia inexplorada!
O mais que faço não vale nada.
Como, pois, sereis vós
Que me dareis machados, ferramentas e coragem
Para eu derrubar os meus obstáculos?...
Corre, nas vossas veias, sangue velho dos avós,
E vós amais o que é fácil!
Eu amo o Longe e a Miragem,
Amo os abismos, as torrentes, os desertos...
Ide! Tendes estradas,
Tendes tratados, Tendes filósofos, tendes sábios...
Eu tenho a minha Loucura !
Levanto-a, como um facho, a arder na noite escura,
E sinto espuma, e sangue, e cânticos nos lábios...
(...) Ah, que ninguém me dê piedosas intenções,
Ninguém me peça definições!
Ninguém me diga: "vem por aqui!"
A minha vida é um vendaval que se soltou,
É uma onda que se alevantou,
É um átomo a mais que se animou...
Não sei por onde vou,
Não sei para onde vou
Sei que não vou por aí!"*

José Régio, interpretação Maria Bethânia

***À minha família,
Aos meus orientadores,
Dedico.***

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me dar força e garra para superar a árdua caminhada na conquista de mais um sonho.

À minha orientadora prof^a. Ana Marlúcia, pelos ensinamentos e cuidado acadêmico durante o doutorado. Agradeço pelas oportunidades que me proporcionou.

Ao meu coorientador, prof^o. Djanilson Barbosa, pelo apoio e atenção durante a realização do estudo e nos momentos de dificuldades.

Aos meus pais, Maria Nativa e Renê Café, pelo cuidado e amor ao longo da minha jornada.

Aos meus irmãos, Ronaldo e Danilo, pelo incentivo e atenção durante a trajetória do doutorado. Amo muito vocês.

À minha pequena Sophia, que trouxe luz e felicidades.

À Gisele pela colaboração durante a coleta de dados e pelas experiências compartilhadas.

À Jerusa pela atenção e disponibilidade em todos os momentos deste estudo.

À Gisa pela conexão, convivência e cuidado durante o doutorado.

Agradeço também aos colegas de doutorado, em especial Laio, Engracia, Manuela, Paloma, Emanuely, Gleide, Marcio, Paulo, pela convivência, o aprendizado compartilhado, sobretudo, nas disciplinas de seminários.

Agradeço também aos integrantes do Núcleo de Investigação em Saúde Nutrição Materno-Infantil da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, pela colaboração na coleta e digitação dos dados.

Ao professor Iure Louro e sua equipe, pela colaboração nas análises genéticas.

Aos amigos de Barreiras city pela convivência e descontração.

À equipe do Núcleo de Epidemiologia da Escola de Nutrição pelas experiências compartilhadas durante o doutorado.

Aos docentes da Pós-graduação por compartilhar o conhecimento e por construir coletivamente novos saberes.

Aos funcionários do ISC pela atenção.

A Secretária de Saúde do município de Santo Antônio de Jesus pela concessão de campo para a realização da pesquisa.

Ao CNPQ pelo financiamento do estudo.

RESUMO

O peso ao nascer e a duração da gestação são indicadores da saúde global, por ser reflexo de condicionantes de vida de uma população, além de consistirem em importantes desfechos gestacionais. A inadequação destes indicadores encontra-se associado com a morbimortalidade infantil e possui relação com determinantes sociais e biológicos maternos. Desta forma, o objetivo desta tese foi avaliar o efeito da concentração sérica de vitamina D, da assistência pré-natal, dos determinantes sociais e genéticos maternos em desfechos neonatais. Quatro artigos e uma comunicação científica compõe a tese. O primeiro estudo avaliou a prevalência e a distribuição espacial de deficiência e insuficiência de vitamina D na população do Brasil permitindo conhecer a distribuição da deficiência também em gestantes, por meio de uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais, identificando a prevalência de 28.16% (IC 95%: 23.90 32.40) de deficiência de vitamina D na população brasileira e de 33.10 % (8.84, 57.76) em gestantes. O segundo artigo avaliou o efeito da concentração sérica de vitamina D, do acompanhamento pré-natal e dos determinantes sociais no peso ao nascer de uma coorte composta por 329 gestantes usando a técnica de *path analysis*. Os resultados desse artigo registram 21% de deficiência de vitamina D em gestantes e associa o aumento nas concentrações maternas de vitamina D com o aumento do peso ao nascer, assim como a realização do acompanhamento pré-natal. Além destes, a baixa classe socioeconômica e a escolaridade materna foram associados ao aumento de peso ao nascer. O terceiro artigo avaliou a associação entre os polimorfismos rs7975232 – Taq I e rs731236-Apa I do gene VDR e a concentração de vitamina D em gestantes e desfechos ao nascer

usando a regressão linear múltipla. Os resultados desse artigo indicam que o perfil genético materno do TaqI se associou com as concentrações elevadas de vitamina D e protegeu contra a parto prematuro, enquanto o genótipo do Apal diminuiu a duração adequada da gestação e o peso ao nascer. No quarto artigo, avalia-se o risco da deficiência da vitamina D em gestantes promover a ocorrência de obesidade na infância usando um estudo de revisão sistemática com estudos de coorte. Os resultados desse artigo indicam que a deficiência materna de vitamina D elevou o risco de obesidade infantil. Na quinta publicação, discute-se a suplementação de vitamina D na gestação e resultados adversos à saúde da criança. Em síntese, os resultados desta tese indicam que a vitamina D, o gene VDR materno e os determinantes sociais são preditores do crescimento intrauterino, exercendo efeito nos desfechos gestacionais. Além disso, a deficiência de vitamina D aumentou o risco de sobrepeso/obesidade na infância. E, indica que o pré-natal, é locus para a prevenção de distúrbios nutricionais e promoção da saúde da mulher e da criança.

Palavras-chave: Peso ao Nascer, Vitamina D, Epidemiologia, Cuidado Pré-Natal.

ABSTRACT

Birth weight and duration of gestation are indicators of overall health, as they reflect life conditions of a population, besides constituting important gestational outcomes. The inadequacy of these indicators is associated with infant morbimortality and has a relationship with maternal social and biological determinants. Thus, the objective of this thesis was to evaluate the effect of serum vitamin D concentration, prenatal care, maternal social and genetic determinants on neonatal outcomes. Four articles and a scientific communication make up the thesis. The first study evaluated the prevalence and spatial distribution of deficiency and insufficiency of vitamin D in the population of Brazil, allowing the knowledge of the distribution of deficiency in pregnant women, through a systematic review and meta-analysis of observational studies, identifying the prevalence of 28.16% (95% CI: 23.90 32.40) of vitamin D deficiency in the Brazilian population and of 33.10% (8.84, 57.76) in pregnant women. The second article evaluated the effect of serum vitamin D concentration, prenatal follow-up and social determinants on birth weight of a cohort of 329 pregnant women using the path analysis technique. The results of this article show a 21% vitamin D deficiency in pregnant women and associate the increase in maternal vitamin D concentrations with the increase in birth weight, as well as prenatal follow-up. In addition, low socioeconomic status and maternal schooling were associated with weight gain at birth. The third article evaluated the association between the polymorphisms rs7975232 - Taq I and rs731236-Apa I of the VDR gene and the vitamin D concentration in pregnant and neonatal outcomes using multiple linear regression. The results of this article indicate that the maternal genetic profile of TaqI was associated with high vitamin D levels and

protected against preterm birth, whereas the Apal genotype decreased the adequate duration of gestation and birth weight. In the fourth article, it is assessed the risk of vitamin D deficiency in pregnant women promoting the occurrence of childhood obesity using a systematic review study with cohort studies. The results of this article indicate that maternal vitamin D deficiency increased the risk of childhood obesity. The fifth publication discusses vitamin D supplementation during gestation and adverse health outcomes in children. In summary, the results of this thesis indicate that vitamin D, maternal VDR gene and social determinants are predictors of intrauterine growth, gestational outcomes. In addition, maternal vitamin D deficiency increased the risk of obesity in childhood. And, it indicates that the prenatal is locus for the prevention of nutritional disorders and promotion of the health of both woman and child.

Keywords: Birth Weight, Vitamin D, Epidemiology, Prenatal Care.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Quadro teórico da relação entre relação entre concentrações séricas de vitamina D, determinantes sociais e biológicos em gestantes usuárias da Estratégia de Saúde da Família e efeitos em desfechos neonatais.....	23
Figura 2. Metabolismo da vitamina D no organismo humano	25
Figura 3. Interação entre vitamina D e células alvo	28
Figura 4. Fluxograma de seguimento da coorte até o parto.	45

Artigo 1 .Epidemiology of vitamin D deficiency and insufficiency in a population in a sunny country: geospatial meta-analysis in Brazil

Figure 1. Study selection flowchart.....	69
Figure 2. Occurrences of studies in each of the catalogued municipalities (A) and mean of vitamin D levels (B) among the Brazilian population.....	74
Figure 3. Spatial representation for the prevalences of vitamin D deficiency (A) and insufficiency (B) among the Brazilian population.....	74
Figure 4. Meta-analysis of prevalence of vitamin D deficiency (A) and insufficiency (B) among the Brazilian population.....	75

Atigo 2. Efeito da concentração sérica de vitamina D, do acompanhamento pré-natal e dos determinantes sociais no peso ao nascer: um estudo da coorte NISAMI

Figura 1. Quadro teórico da relação entre a concentração sérica de vitamina D, o atendimento no pré-natal e os determinantes sociais e o peso ao nascer.....	122
Figura 02. Fluxograma de seguimento das gestantes, “Fatores de riscos nutricionais e genéticos durante a gestação associados a baixo peso ao nascer/prematuridade. Coorte NISAMI”. Santo Antônio de Jesus-Bahia, 2013-2015.....	124
Figura 3. Concentração de vitamina D em gestante e peso do recém-nascido.....	131

Artigo 3. Polimorfismo no gene VDR se associa com a concentração materna de vitamina D e desfechos neonatais: estudo da coorte NISAMI

Figura. Média e desvio padrão da concentração de vitamina D segundo genótipo do VDR (Apa I e Taq I).	157
--	------------

Artigo 4. Maternal vitamin D deficiency and risk of obesity in children: systematic reviews and metanalysis of cohort studies

Figure 1. Study selection flowchart.....	173
---	------------

Figure 2. Maternal vitamin D and body mass index (BMI) Z-score in children.....	176
Figura 3. Maternal vitamin D deficiency and risk of obesity in children.....	176

LISTA DE TABELAS

Artigo 1. Epidemiology of vitamin D deficiency and insufficiency in a population in a sunny country: geospatial meta-analysis in Brazil

Table 1. Main characteristics of selected studies on vitamin D concentration among the Brazilian population.....	72
Table 2. Serum vitamin D concentration and prevalence of deficiency and insufficiency of vitamin D, according to blood sampling and age group [95% confidence interval] ...	73
Table S1. Search strategy	86
Table S2. PICOS criteria for inclusion of studies.....	87
Table S3. Reasons for study exclusion.....	88
Table S4. Study inclusion.....	93
Table S5. Results of studies included in meta-analysis.....	102

Artigo 2. Efeito da concentração sérica de vitamina D, do acompanhamento pré-natal e dos determinantes sociais no peso ao nascer: estudo de coorte NISAMI

Tabela 1. Distribuição percentual e média de escore-Z do peso ao nascer segundo características de variáveis sociodemográficas e biológicas de gestantes e recém-nascidos, Coorte NISAMI, Santo Antônio de Jesus-Bahia-Brasil, 2013-2015.....	130
Tabela 2. Coeficientes do Path análise, da relação entre concentração de vitamina D, atendimento pré-natal, determinantes sociais. Santo Antônio de Jesus, Bahia, 2013-2015.....	132
Tabela 2. Coeficientes do Path análise, da relação entre concentração de vitamina D, atendimento pré-natal, determinantes sociais e peso ao nascer. Santo Antônio de Jesus, Bahia, 2013-2015.....	134

Artigo 3. Polimorfismo no gene VDR se associa com a concentração materna de vitamina D e desfechos neonatais: estudo de coorte NISAMI

Tabela 1. Características das gestantes e dos recém-nascidos da amostra (n = 270), Bahia, Brasil, 2016.....	155
Tabela 2. Características dos polimorfismos dos genes rs731236 e rs79752332 da amostra de gestantes.....	156
Tabela 3. Análise de regressão linear múltipla da associação entre polimorfismos dos genes rs731236 e rs79752332 e concentração de vitamina D em gestantes, peso ao nascer e duração da gestação.....	158

Artigo 4. Maternal vitamin D deficiency and risk of obesity in children: systematic reviews and metanalysis of cohort studies

Table 1. Characteristics of selected studies investigating the association between maternal vitamin D deficiency and risk of obesity.....	177
Table S1. Search strategy	194
Table S2. Reasons for study exclusion.....	195
Table S3. Results of studies not included in meta-analysis.....	196
Table S4. RTI Item Bank use in the Present Systematic Review	197
Table S5. Risk bias assessment using RTI Item Bank for the studies included in the meta analysis.....	197

SUMÁRIO

RESUMO/ABSTRACT	9
LISTA DE FIGURAS	13
LISTA DE TABELAS	15
APRESENTAÇÃO	18
QUADRO TEÓRICO	21
A vitamina D e suas ações no organismo humano	22
O Receptor da vitamina D – VDR	26
Fatores associados às concentrações séricas de vitamina D	29
Vitamina D, polimorfismo no gene VDR e desfechos gestacionais	34
Assistência pré-natal, determinantes sociais e desfechos ao nascer.....	36
METODOLOGIA	39
Revisão sistemática e metanálise	40
Estudo de coorte prospectivo	41
Análise de dados	50
Aspectos éticos	52
REFERÊNCIAS	53
RESULTADOS	60
Artigo 1. Epidemiology of vitamin D deficiency and insufficiency in a population in a unny country: geospatial meta-analysis in Brazil.....	61
Artigo 2. Efeito da concentração sérica de vitamina D, do acompanhamento pré-natal e dos determinantes sociais no peso ao nascer: estudo de coorte do NISAMI.....	119
Artigo 3. Polimorfismo no gene VDR se associa com a concentração materna de vitamina D e desfechos neonatais: estudo de coorte do NISAMI.....	145
Artigo 4. Maternal vitamin D deficiency and risk of obesity in children: systematic reviews and metanalysis of cohort studies.....	166
Comunicação. Maternal gestational vitamin D supplementation and child health: looking to the future	198
CONSIDERAÇÕES FINAIS	202
APÊNDICES/ANEXOS	205

APRESENTAÇÃO

“Saúdo a todos que me lerem,

Tirando-lhes o chapéu largo.

(...)

Saúdo-os e desejo-lhes sol.”

(Alberto Caeiro)

A sincronia do homem com o sol e o desejo do autor por compreender os efeitos da luz solar no bem-estar das pessoas motivou o estudo sobre os efeitos da vitamina D na saúde da mulher gestante e do nascimento, evento único e crucial para a saúde em diferentes períodos da vida.

O interesse em estudar a vitamina D e seus efeitos na saúde humana foi despertado durante a graduação, realizada na Universidade Federal do Recôncavo da Bahia. Em 2008, o autor desta tese realizou seu primeiro estudo sobre a temática, buscando identificar a associação da deficiência da vitamina D com a obesidade, que foi tema de seu trabalho monográfico no bacharelado em Nutrição. Posteriormente, no mestrado, o autor investigou os fatores socioambientais associados às concentrações séricas de vitamina D em gestantes. E, continuou as investigações sobre essa temática, com o estudo de coorte cuja proposta foi submetida ao Edital Universal do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Projeto nº 481509/2012-7), intitulado “Fatores de riscos nutricionais e genéticos durante a gestação associados a baixo peso ao nascer/prematuridade” e aprovada, sob a coordenação do professor Djanilson Barbosa dos Santos.

A produção de dados epidemiológicos, realizada no município de Santo Antônio de Jesus- Bahia, no período entre 2013 e 2016 associada a este projeto, subsidiou a elaboração desta tese, intitulada “Epidemiologia das concentrações séricas de vitamina D, determinantes sociais e genéticos em gestantes usuárias da Estratégia de Saúde da Família: efeitos em desfechos neonatais”, que avaliou o efeito da concentração sérica de vitamina D, da assistência pré-natal, dos determinantes sociais e genéticos maternos em desfechos neonatais. Para tanto, o autor adotou diferentes estratégias metodológicas, que compreende estudos de coorte e metanálises de estudos epidemiológicos observacionais.

Desta forma, os produtos científicos apresentados nesta tese somam à dedicação e pesquisa em torno de uma década de estudos, e constituem respostas sobre o impacto da vitamina D nos desfechos gestacionais. Nesta perspectiva, esta tese foi estruturada em três partes: I- quadro teórico, que apresenta a fundamentação científica e delimitação do problema de investigação; II-metodologia do estudo, que descreve as abordagens e procedimentos para produção e análises de dados epidemiológicos; III- os resultados, encontram-se apresentados na forma de quatro artigos e uma comunicação científica, a saber:

1. Epidemiology of vitamin D deficiency and insufficiency in a population in a sunny country: geospatial meta-analysis in Brazil. Este estudo permitiu conhecer a distribuição da deficiência e insuficiência de vitamina D em gestantes e em outros grupos;
2. Efeito da concentração sérica de vitamina D, da assistência pré-natal e dos determinantes sociais no peso ao nascer: estudo de coorte do NISAMI

3. Polimorfismo no gene VDR se associa com a concentração materna de vitamina D e desfechos neonatais: estudo de coorte do NISAMI
4. Maternal vitamin D deficiency and risk of obesity in children: systematic reviews and metanalysis of cohort studies
5. Maternal gestational vitamin D supplementation and child health: looking to the future;

E, por fim realiza-se as considerações finais da tese, que ressalta a necessidade de formulação de políticas públicas voltadas ao controle e prevenção da deficiência de vitamina D durante o pré-natal, tendo em vista, que a deficiência dessa vitamina apresenta associação com o risco de efeitos adversos ao nascer e em diferentes fases da vida. Além de indicar, que o pré-natal, é *locus* para a prevenção de distúrbios nutricionais e promoção da saúde da mulher e da criança.

“Mas abre os olhos e vê o sol,
E já não pode pensar em nada,
Porque a luz do sol vale mais que os pensamentos
De todos os filósofos e de todos os poetas.
A luz do sol não sabe o que faz
E por isso não erra e é comum e boa.”

Fernando Pessoa. Guardador de Rebanhos. 1911-19912.

QUADRO TEÓRICO

O quadro teórico apresentado na figura 1 apresenta as relações epidemiológicas que buscam compreender a influência dos fatores de exposições precoces em gestantes sobre as condições de saúde do recém-nascido. Com base nesse pressuposto, postula-se que as concentrações de vitamina D e os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) do gene VDR (Apal e TaqI) em gestantes repercutem no crescimento e desenvolvimento fetal, associando-se com o peso ao nascer e duração da gestação. Esses desfechos gestacionais são influenciados, diretamente, por determinantes sociais e pela assistência pré-natal. E, indiretamente, por variáveis associadas ao estilo de vida e história obstétrica da gestante.

A vitamina D e suas ações no organismo humano

A vitamina D é considerada um pró-hormônio por algumas correntes científicas, para outras é uma vitamina. A primeira corrente a enquadra na categoria de pró-hormônio, por esta vitamina atuar na transcrição gênica, na secreção hormonal e na regulação da função celular em diversos tecidos (1). A outra corrente, afirma ser esta um micronutriente por ser obtido de diferentes fontes dietéticas, o que caracteriza as vitaminas (1). No entanto, o fato da vitamina D poder ser sintetizada à exposição da pele à luz solar, fragiliza esta teoria.

Estima-se que 80 a 90% da vitamina D do organismo humano sejam provenientes da exposição solar e o restante fornecido pelos alimentos. As fontes mais expressivas do colecalciferol são manteiga, queijo, ovos, fígado e o óleo de peixe, enquanto o ergosterol está presente nos fungos comestíveis, a exemplo de cogumelos (1,2).

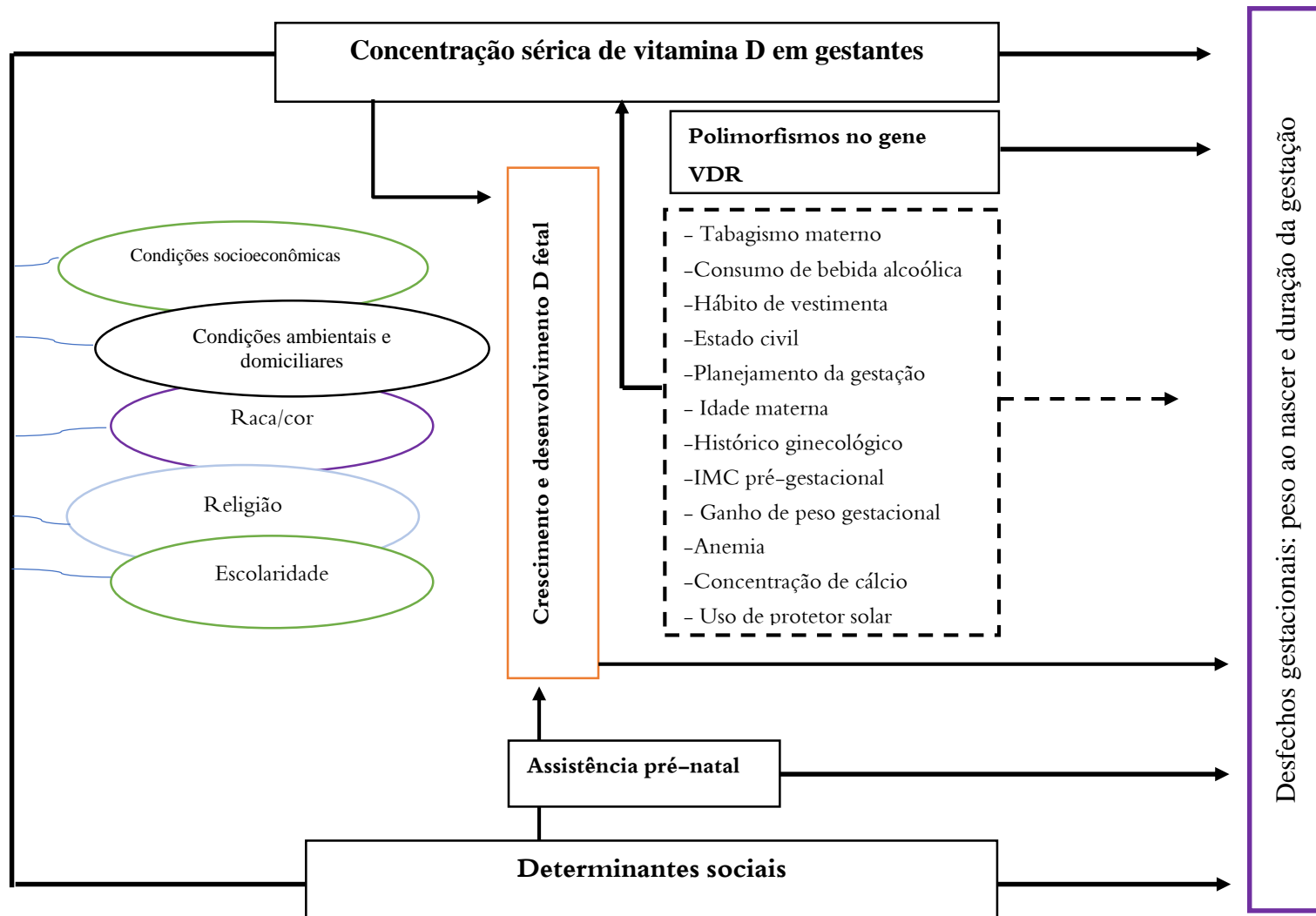


Figura 1. Quadro teórico da relação entre concentrações séricas de vitamina D, determinantes sociais e biológicos em gestantes usuárias da Estratégia de Saúde da Família e efeitos em desfechos neonatais

A esquematização da síntese da vitamina D encontra-se especificada na figura 2. A ativação desta vitamina inicia-se no tecido epitelial, com a síntese da molécula de éster, o 7-dehidocolesterol (2,3). Esse metabolito é produzido na pele dos seres humanos em grandes quantidades e é incorporado à bicamada lipídica da membrana plasmática de células na derme e epiderme. A primeira transformação do 7-dehidocolesterol ocorre quando a pele é exposta à luz solar UVB numa instância de 230 e 315 nanômetros, com a abertura do segundo núcleo, entre os carbonos 9 e 10, originando a pré-vitamina D₃. Uma vez formada, esta pré-vitamina, sob indução térmica, origina homodímeros em aproximadamente 24 horas, transformando-se em vitamina D₃ (1–3).

Durante a exposição prolongada à radiação UVB, proveniente do sol, o organismo atinge o estado de equilíbrio metabólico na formação de pré-vitamina D₃ e esta se transforma em fotoprodutos biologicamente inativos (lumisferol e taquisterol). Em casos de exposição prolongada ao sol, estima-se que apenas 10-15% do 7-dehidocolesterol sejam convertidos em pré-vitamina D₃ (3,4). Dessa forma, este mecanismo permite que a pele, quando exposta ao sol por longos períodos, não sintetize a vitamina D₃ em concentrações tóxicas (3,4). Após a síntese cutânea, a vitamina D₃ atinge a circulação e é transportada para o fígado, unida à proteína carreadora DBP (*vitamin D binding protein*) ou ligada à albumina (1–3).

O processo de ativação da pré-vitamina D em 1 α ,25dihidroxitamina D (1,25(OH)₂D₃, forma ativa) envolve duas hidroxilações em diferentes tecidos. A primeira ocorre no fígado, pela ação da hidroxilação do carbono 25, que converte a vitamina D₃ em 25-hidroxitamina D - 25(OH)D₃. Essa reação é mediada pela

enzima 25-hidroxilase presente no retículo endoplasmático dos hepatócitos e posteriormente, o 25(OH)D₃ é liberado na corrente sanguínea (2-5). A segunda hidroxilação ocorre principalmente nos túbulos renais proximais, mas também em outros tecidos, como o mamário. A segunda enzima, 1- α ,hidroxilase (CYP27B1), converte a 25(OH)D₃ em 1 α ,25dihidroxitamina D (forma ativa), também denominada de calcitriol (2-5). A produção desse metabólito é controlada principalmente pela concentração de paratormônio (PTH), cálcio e fósforo sérico (2-5).

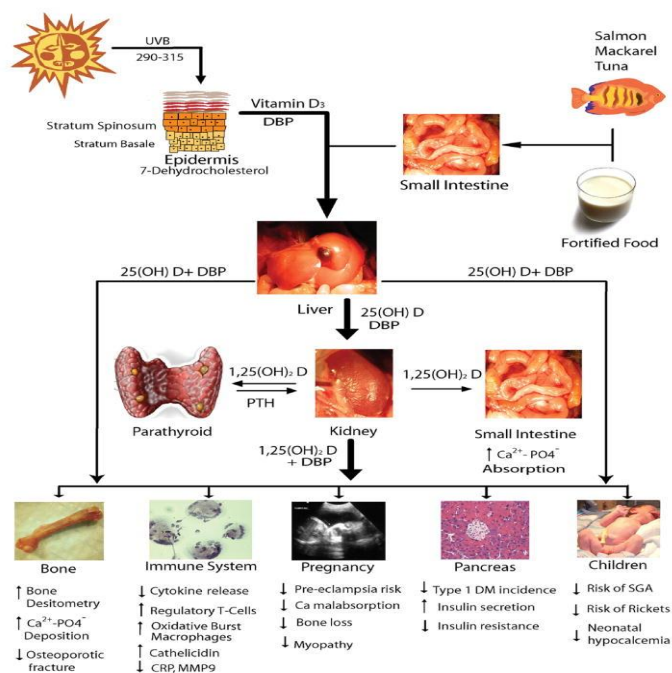


Figura 2. Metabolismo da vitamina D no organismo humano (3).

O coлекаlциферол (vit D3) e ergocalциферол (vit D2) provenientes da dieta, são absorvidos no intestino delgado juntamente com ésteres de colesterol. Após a absorção, a vitamina D é incorporada nos quilomícrons e transportada para a

circulação via sistema linfático. A partir deste momento, o metabolismo é igual ao da vitamina D₃ sintetizada na pele (2-5).

A concentração sérica de 25(OH)D reflete o fornecimento de metabólitos da vitamina D tanto da dieta, como da síntese cutânea. Assim, este metabolito é utilizado como indicador do estado nutricional de vitamina D nos indivíduos. A meia-vida da 25(OH)D é de duas a três semanas, enquanto a 1,25(OH)₂D₃ é biodisponível por aproximadamente seis horas e pode ser inativada por diversos fatores, a exemplo do uso de drogas e distúrbios endocrinometabólicos (5–7).

A Organização Organização Mundial da Saúde / Alimentação e Agricultura das Nações Unidas (OMS / FAO) recomenda a ingestão de 600 UI (RDA) de vitamina D por dia para mulheres grávidas, independentemente da idade, para manter as concentrações séricas diárias de 25-OH-D em torno de 50 nmol/L (8). Esta recomendação é amplamente discutida, uma vez que a referida indicação esta pautada na ingestão de vitamina D para manutenção da saúde óssea.

No que se refere aos pontos de corte, a concentração sérica de 25 (OH)D em gestantes menor que 50nmol/L é classificada como deficiente, entre 50 nmol/L e 80nmol/L a vitamina D encontra-se insuficiente e acima de 80 nmol/L reflete suficiência dessa vitamina (6,7).

O Receptor da vitamina D – VDR

As funções clássicas da vitamina D (1,25(OH)₂D₃) estão relacionadas com o desenvolvimento e manutenção fisiológica osteomineral, em especial a homeostase

do cálcio e do fósforo (5). No entanto, recentemente têm-se investigado outras dessa vitamina, a exemplo da regulação dos processos de multiplicação e divisão celular, modulação de reações do sistema imunológico e síntese de interleucinas inflamatórias, síntese e secreção da insulina, controle da pressão arterial e também da regulação e desenvolvimento de funções cerebrais (7).

A vitamina D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, participa da regulação da transcrição de genes em diversos tecidos do organismo humano por meio da ligação com o fator de transcrição nuclear VDR (*vitamin D receptor*), pertence à superfamília dos receptores nucleares dos fatores reguladores da transcrição dos hormônios esteroides, do ácido retinóico, do hormônio tireoideano (9). O receptor da vitamina D (VDR) apresenta em sua estrutura, domínios específicos para o acoplamento da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Esta vitamina ligada a sua proteína transportadora – DBP, na corrente sanguínea, é conduzida às células e penetra na membrana celular associando-se ao VDR. Posteriormente, essa molécula liga-se ao receptor do retinoide X (RXR), formando o complexo transcricional $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-RXR (10). Esse heterodímero acopla-se a sequência específica do DNA nos seus genes-alvos, no sítio denominado VDRE (*vitamin D response element*). Inicia-se, dessa forma, a cascata de interações moleculares que modulam a transcrição de genes específicos (figura 3).

Há indícios de que 3% do genoma humano seja regulado pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, uma vez que quase todas as células nucleadas expressam este receptor (9). E, o complexo hormonal da vitamina D pode regular mais de 900 genes situados em diferentes tecidos do organismo(11).

As concentrações de vitamina D no organismo, embora sejam dependentes da frequência de exposição solar e do consumo alimentar, pode ser influenciada pela expressão genética do indivíduo. Neste sentido, variações genéticas denominadas de polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) do gene receptor da vitamina D- VDR são reportadas em estudo observacionais e podem influenciar nas concentrações séricas de vitamina D (12,13), no metabolismo calcêmico, na predisposição a diferentes tipos de câncer, hipertensão e no diabetes (14,15).

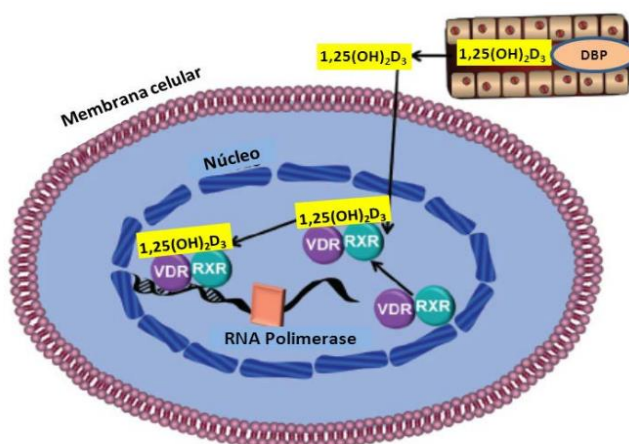


Figura 3. Interação entre vitamina D e células alvo (10).

O gene VDR, localizado no cromossomo 12-posição 12q13.1, foi mapeado por Baker em 1955 (15). Este gene contém seis regiões promotoras (1a-1f). Neste gene os SNP's mais frequentes são FokI, BsmI, ApaI e TaqI que se localizam entre os éxons 8 e 9 (15).

Fatores associados às concentrações séricas de vitamina D

As pesquisas epidemiológicas têm contribuído para o conhecimento multicausal da síntese de vitamina D. A literatura registra que as causas da deficiência (25(OH)D <50nmol/L) e da insuficiência de vitamina D (25(OH)D (50 a 80mol/L) estão relacionadas à redução da ativação do 7-dehidrocolesterol na epiderme, redução da biodisponibilidade, distúrbios metabólicos e uso de medicamentos (2,5).

A estação do ano e altitude são fatores que influenciam a síntese cutânea de vitamina D. Em regiões de baixa latitude, a síntese cutânea pode ser elevada devido a maior temperatura ambiente e a intensidade de raios UVB. No entanto, elevada prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D são encontradas em populações de países de clima tropical, como o Brasil (16,17), onde a ativação do 7-dehidrocolesterol cutânea é mais acentuada, devido ao aumento da disponibilidade solar e intensidade dos raios ultravioleta.

As evidências indicam que o inverno é um importante fator de risco para deficiência e insuficiência de vitamina D devido à redução da disponibilidade de raios ultravioleta B e clima frio. Pesquisa realizada em São Paulo registrou após o inverno a prevalência em 77,4% de hipovitaminose D em adultos(16). Nesse estudo, 209 voluntários foram submetidos, no verão, a replicação da experiência, identificando-se aumento médio na concentração de 25(OH)D₃ e redução na prevalência de hipovitaminose D (16).

É importante destacar que o Brasil possui dimensão continental, apresentando latitudes que variam de 5° Norte a 33° Sul, dessa forma a intensidade de luz UVB também varia de forma expressiva nas regiões brasileiras, o que pode favorecer a ocorrência diferenciada de insuficiência ou deficiência de vitamina D na

população dos diversos estados do País(18). Inexistem estudos populacionais que indiquem a prevalência de deficiência e suficiência na população brasileira e são escassos os registros de estudos que analisam a concentração de 25(OH)D₃ em grupos populacionais específicos, como as gestantes.

A concentração de vitamina D de gestantes tem sido também associada aos determinantes sociais e estudo de coorte realizado em Amsterdam indicou que gestantes de baixa escolaridade apresentaram menores concentrações de 25(OH)D quando comparadas àquelas de maior escolaridade. A mesma tendência foi registrada em estudo realizado na cidade de São Paulo, no qual a média de 25(OH)D era mais elevada entre os indivíduos com maior renda familiar em comparação com aqueles no grupo de menor renda (19).

O grau de pigmentação da pele é outro fator limitante para a fotoprodução de vitamina D. Peles negras apresentam resistência aumentada à penetração de raios ultravioletas na epiderme. Assim, gestante de pele negra tem registrado diminuídas concentrações de vitamina D (20,21).

O uso de protetor solar também tem sido associado com a insuficiência de vitamina D em adultos; o mecanismo usado como argumento reside no possível bloqueio da ativação cutânea da provitamina D pelo fator de proteção solar. Neste sentido, o fator de proteção solar (FPS) 8 pode diminuir a capacidade de fotoprodução da vitamina D em 90%; do mesmo modo um FPS 30 o faz em 99% (7). Por analogia este argumento se aplica ao desenvolvimento de atividades diárias, a exemplo do trabalho ou da prática de atividade física em ambiente

fechado, com pouca exposição solar, que diminui a exposição aos raios UVB constituindo-se em fatores de risco para insuficiência de vitamina D.

O envelhecimento é outro fator atribuído à redução das concentrações séricas de vitamina D devido a diminuição da concentração cutânea de 7-dehidrocolesterol. Essa redução ocorre, principalmente pela diminuição de massa total da epiderme e pela diminuição da absorção de vitamina D proveniente da dieta (2,5).

O estado antropométrico também é um importante determinante do status de vitamina D. Neste sentido, um estudo de metanálise registrou que indivíduos obesos possuem 35% de chance mais elevada de apresentarem deficiência de vitamina D, quando comparado aqueles do grupo eutrófico (22). A mesma tendência de aumento do índice de massa corporal com aumento da ocorrência de deficiência de vitamina D foi registrada em estudo de coorte com gestantes nos Estados Unidos (23).

A deficiência de vitamina D pode estar relacionada com a obesidade por diferentes mecanismos. Uma das teorias é a de que, por questões de baixa aceitação social, o indivíduo obeso diminui a exposição à luz solar, realiza baixo tempo de atividade física ao ar livre ou usa vestimenta com ampla cobertura corpórea, o que limita a exposição ao sol e conseqüentemente à síntese de vitamina D cutânea. No entanto, resultados baseados na coorte de Framingham indicaram que, após ajustes para prática de atividade física ao ar livre, essa teoria não é suficiente para explicar a relação entre obesidade e deficiência de vitamina D (24).

Assim, a exposição a diferentes níveis de intensidade solar parece não explicar a relação entre deficiência de vitamina D e adiposidade.

Resultados de estudos sugerem que o excesso gordura corporal retém o colecalciferol produzido na pele ou adquirido por meio da alimentação (25). Nesta perspectiva, um estudo experimental registou que, após a exposição solar, a concentração sérica de 25(OH)D é 53% menor em obesos quando comparado a indivíduos eutróficos que foram submetidos ao mesmo tempo de intervenção, independente do conteúdo de precursores cutâneos da vitamina D (25).

Por outro lado, sugere-se que a deficiência de vitamina D pode favorecer maior acúmulo de adiposidade. Isso porque, a deficiência desta vitamina favorece a elevação da concentração de hormônio da paratireoide, promovendo o influxo de cálcio nos adipócitos e, assim, aumentando a lipogênese (26). Indicando que a deficiência de vitamina D pode contribuir para ocorrência de obesidade. No entanto este tópico não está totalmente elucidado, requerendo ampliar os estudos sobre o tema.

No que se refere aos fatores do estilo de vida, observa-se que o uso de tabaco pode influenciar nas concentrações de vitamina D, uma vez que as substâncias químicas presentes no tabaco, a exemplo do alcatrão e nicotina, podem aumentar a produção de metabólitos de espécies reativas de oxigênio (ROS) e, assim, elevar o estresse oxidativo no organismo, principalmente no sistema hepático. Além da produção de ROS, a fumaça cigarro atenua a defesa do sistema antioxidante, favorecendo, principalmente, a depleção de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase e catalase (27). Esse aumento do estresse oxidativo

pode ocasionar distúrbios no metabolismo hepático e renal da vitamina D. Outro mecanismo proposto é o de que indivíduos tabagistas podem acumular metais pesados nos rins, a exemplo do cádmio, o que pode favorecer a inibição da 1- α ,hidroxilase e diminuição da produção de 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (28).

O consumo elevado de bebidas alcoólicas também pode reduzir a absorção intestinal de vitaminas lipossolúveis ou interferir no metabolismo hepático da vitamina D. Além disso, pode ocorrer inibição na ação das enzimas hepáticas, principalmente a 25-hidroxilase que participa do metabolismo desta vitamina. Outro mecanismo postulado é que o etanol aumenta a degradação dos metabolitos da vitamina D por indução do sistema antioxidante citocromo P450, presente no fígado (29).

Outro importante fator que influencia a concentração sérica de vitamina D em humanos é o polimorfismo genético no gene VDR. Neste sentido, um estudo em meninas de 7 a 18 anos de idade, residentes na cidade de Curitiba, registrou que as variações no gene VDR (BsmI, ApaI, TaqI) associaram-se com menores concentrações séricas de vitamina D, após ajuste por idade e estação do ano (30).

No que se refere à epidemiologia da hipovitaminose D, as discussões realizadas no *22nd Marabou Symposium the changing faces of vitamin D*, ocorrido em Estocolmo, tinham a expectativa que para o ano de 2007, aproximadamente 1 bilhão de pessoas em todo o mundo apresentaria insuficiência ou deficiência de vitamina D (31). E, para gestantes da América Latina, a ocorrência de deficiência de vitamina D variaria de 42 a 72%, de acordo com registros de estudo de revisão sistemática (32).

Vitamina D, polimorfismo no gene VDR e desfechos gestacionais

A gestação é uma fase de suscetibilidade à deficiência de vitamina D, explicada não só pelo aumento da demanda deste micronutriente para suprir as necessidades da gestante e manter suas próprias reservas, mas também para atender as demandas do feto (3).

Em gestantes saudáveis as concentrações séricas do cordão umbilical de 25(OH)D se situam entre 75% a 100% das concentrações maternas (33,34). Logo, a deficiência de vitamina D em gestante pode favorecer a ocorrência de eventos adversos a saúde fetal.

Em condição fisiológica normal, a vitamina D atua na regulação e diferenciação celular com função de destaque no desenvolvimento e crescimento fetal. A vitamina D regula também o transporte placentário e a homeostase do cálcio, atuando assim, na osteogênese fetal (35). Essas funções são dependentes do VDR, presente nos tecidos placentários, por tornar a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ disponível para o feto.

Os resultados de estudos de revisão sistemática, indicam que a deficiência de vitamina D se associa com a ocorrência de pré-eclâmpsia, infecções geniturinárias e diabetes gestacional (36). No recém-nascido, observa-se associação com o baixo peso ao nascer, prematuridade(36) e pequeno para a idade gestacional (37). E, em crianças maiores registra-se ainda o raquitismo, osteomalacia e asma (9).

Registra-se também, que os recém-nascidos, de mães holandesas, expostos à deficiência gestacional de vitamina D apresentaram crescimento e ganho de peso mais acelerado durante o primeiro ano de vida, quando comparados aqueles não expostos a esta deficiência na gestação (38). Essa velocidade de crescimento aumentada como consequência de política holandesa que recomenda à administração de gotículas de vitamina D nas crianças em fase de aleitamento materno.

No que se refere à relação entre vitamina D materna e obesidade infantil, sugere-se que a deficiência de vitamina D durante a gravidez pode modular o desenvolvimento do tecido adiposo no período fetal, favorecendo a expressão de fenótipos com maior quantidade de tecido adiposo nos primeiros anos de vida da criança (39). Outros possíveis mecanismos incluem a modulação da expressão de citocinas inflamatórias e a participação da vitamina D na síntese de moléculas associadas à obesidade, a exemplo de apolipoproteína E e fator de crescimento do endotélio vascular (39).

Os fatores genéticos tem reconhecida relevância no crescimento e desenvolvimento fetal. Variáveis genéticas, a exemplo dos polimorfismos no gene VDR, podem alterar a expressão de genes-chave no metabolismo de importantes proteínas maternas ou fetais e podem se relacionar com o maior risco de baixo peso ao nascer e de prematuridade (35). O genótipo pode interferir na utilização e metabolismo de nutrientes no organismo, a exemplo da diminuição das concentrações séricas de vitamina D.

Estudo sobre a influência da variação genética de 38 SNP's no VDR em 615 gestantes da Carolina do Norte, sobre o peso ao nascer segundo raça/cor registrou a associação de 8 SNP's com a ocorrência de baixo peso ao nascer em mulheres negras(13). Em gestantes árabes e judias o alelo para VDR FokI contribuiu significativamente para nascimentos de prematuros (40). E, para avaliar a relação dos polimorfismos genéticos sobre as desordens hipertensivas durante a gestação testou-se a associação em mulheres brasileiras com os SPN's Fok I, Apal e BsmI mas nenhuma associação significativa foi observada (41). Dessa forma, o polimorfismo genético no gene VDR pode influenciar a ocorrência de resultados adversos da gestação, a exemplo da prematuridade, mas não em desordens hipertensivas.

O conhecimento sobre a variabilidade genética em gestantes mostra-se cada vez mais relevante na compreensão sobre os determinantes das concentrações de vitamina D, o que garante o destaque desse tema em pesquisas atuais. Sendo assim, torna-se oportuno a realização de estudos de desenho robusto que investiguem a relação entre exposição a concentrações séricas de vitamina D no período gestacional, polimorfismo do gene VDR, e influências na duração da gestação e no peso ao nascer.

Assistência pré-natal, determinantes sociais e desfechos ao nascer

O peso ao nascer é um desfecho gestacional de importância clínica e epidemiológica, por ser reflexo de condicionantes ligados não somente às esferas

social, econômica, ambiental, demográfica (42), mas também influenciado pela situação de saúde e nutrição de uma população. Sendo assim, em estudos de análise do perfil antropométrico ao nascer deve considerar estes condicionantes e não apenas as influências dos nutrientes específicos no resultado obstétrico. Dessa forma, torna-se importante a compreensão dos determinantes sociais em saúde e de variáveis relacionadas à assistência pré-natal, as quais podem influenciar na saúde do recém-nascido.

Diante dos efeitos sobre a saúde materna e da criança a Atenção Primária apresenta-se como um locus reconhecido de acesso ao Sistema de Saúde e de promoção da saúde nesse grupo. A Atenção Primária à Saúde (APS) pode ser concebida como uma estratégia de organização da atenção à saúde voltada para responder de forma regionalizada, contínua e sistematizada à maior parte das necessidades de saúde de uma população, integrando ações preventivas e curativas, bem como a atenção a indivíduos e comunidades(43).

No Brasil, este nível de atenção, concebido com Atenção Básica à Saúde, assume a responsabilidade da realização do pré-natal (44). A assistência pré-natal compreende um conjunto de ações com a finalidade de identificar riscos e implementar medidas que trariam maior nível de saúde para a mulher e para o conceito. Recomenda-se a realização de no mínimo seis consultas de pré-natal para uma gestação a termo, com início do acompanhamento ainda no primeiro trimestre da gestação, além da realização de exames laboratoriais e clínico-obstétricos somados às orientações sobre aleitamento materno (45).

A assistência pré-natal é realizada por equipes de saúde da família, e quando feita de forma adequada têm o potencial de diminuir as principais causas de mortalidade materna e neonatal (44,46), assim como pode amenizar a influência das desigualdades socioeconômicas relacionadas com a atenção à saúde (47). Isso porque as equipes de saúde desenvolvem acompanhamento longitudinal e continuado, pautado na perspectiva da integralidade, principalmente durante a gravidez.

Os determinantes sociais da saúde também condicionam a situação de saúde (48,49), em especial na gestação. Essa fase, na vida da mulher, pode ser considerada um período de vulnerabilidade quando as transformações psicológicas, fisiológicas estão associadas às iniquidades sociais, expressos por contextos de pobreza e ausência de cobertura de política sociais. Nesta perspectiva, os determinantes sociais como raça, escolaridade e cobertura por políticas de proteção social mostram-se como importantes gradientes de determinação da condição de saúde da gestante e dos desfechos neonatais (46,50–53).

METODOLOGIA

Esta tese está ancorada em estudos que buscaram compreender a relação entre concentrações de vitamina D, polimorfismos no VDR, determinantes sociais, assistência pré-natal e desfechos neonatais, contemplando duas estratégias metodológicas distintas: (1) revisão sistemática e metanálise (2) e estudo de coorte, que se encontram apresentadas a seguir:

Revisão sistemática e metanálise

A revisão sistemática com metanálise baseia-se na revisão da literatura de estudos estatisticamente quantificáveis, cujos resultados são compilados gerando uma única estimativa de efeito ou medida sumário (54,55)

Esta técnica de análise estatística, quando aplicada a estudos bem delineados é reconhecida pelo poder de gerar a verdadeira estimativa e precisão dos resultados, muitas vezes não identificadas em estudos únicos, ainda que sejam adotadas metodologias adequadas e tamanho amostral suficientes para avaliar associações ou identificar prevalência de eventos em populações (44).

Recentemente tem sido associada à revisão sistemática a abordagem espacial como técnica de sumarização dos resultados dos estudos selecionados para a metanálise (56,57) Esta técnica de sumarização de dados foi usada, neste estudo, para identificar a ocorrência da deficiência e insuficiência de vitamina D na população brasileira.

O protocolo metodológico do artigo “*Epidemiology of vitamin D deficiency and insufficiency in a population in a sunny country: geospatial meta-analysis in Brazil*”

foi registrado no PROSPERO (International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews), sob o número CRD4201707611.

Foram incluídos na busca as bases do PubMed, Bireme, Scopus, Web of Science, Science Direct, SciELO e Lilacs para identificar os estudos observacionais que estimaram as concentrações séricas de vitamina D em diferentes grupos etários no Brasil. Foram identificadas as publicações registradas nas bases de dados até 10 de maio de 2017, usando os descritores "vitamin D" "ergocalciferols" "cholecalciferol" "Brazil" e "humans"

No segundo artigo de revisão e metanálise, "*Maternal vitamin D deficiency and risk of obesity in children: systematic reviews and metanalysis of cohort studies*", o protocolo foi registrado na base PROSPERO, sob o número CRD42016047523.

Nesse artigo, as publicações elegíveis foram os estudos de coorte que analisou a relação entre vitamina D e desfechos antropométricos em diferentes grupos etários. As buscas de estudos prospectivos foram realizadas por três revisores independentes nas Lilacs, Medline, Science Direct, Scopus e Web of Science até setembro de 2017. Foram usados dos descritores "vitamin D", "cholecalciferol", "ergocalciferol", combinados com "pregnancy", "obesity", "body mass index", "overweight", "weight" e "cohort studies" ou "prospective studies".

Estudo de coorte prospectivo

O estudo de coorte prospectivo foi realizado com gestantes captadas nos serviços de pré-natal de unidades de Saúde da Família. As mulheres acompanhadas

integravam a coorte de gestantes do Núcleo de Investigação em Saúde Materno Infantil (NISAMI). Essa coorte seguiu mulheres durante a gestação e no período pós-parto, entre os anos de 2009 e 2016, com a finalidade de investigar os fatores determinantes da saúde materno-infantil na zona urbana de Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil.

O município conta com 90.949 habitantes, 79.271 residentes na zona urbana, 11.6763 na zona rural, distribuídos em 47.963 mulheres e 42.986 homens. Em 2012 registrou-se o nascimento de 874 crianças e destas 84 (9,6%) nasceram com baixo peso ao nascer (58).

População do Estudo

A amostra deste estudo foi composta por 349 gestantes e seus recém-nascidos para testar associações entre concentrações séricas de vitamina D e perfil antropométrico ao nascer. Esta amostra foi estimada com base na equação para exposições repetidas em estudos longitudinais conforme sugere Twisk (59). Para tanto, foi considerada média da concentração sérica de vitamina D de 62,8 nmol/l (DP: 7,8 nmol/l) em gestantes eutróficas norte-americanas (23), com variação de 25% das concentrações de 25(OH)D e média de peso ao nascer de 3196 g e desvio padrão de 56g (60), erro tipo I (α) de 5%, 80% de poder.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas no presente estudo, gestantes clinicamente saudáveis, residentes e domiciliadas na zona urbana do município, com dezoito anos ou mais de idade, com até 34 semanas no momento da captação e que frequentavam o serviço de atenção ao pré-natal da Estratégia de Saúde da Família.

Foram excluídas mulheres com gestação múltipla, aquelas com problemas de saúde como: pré-eclâmpsia, eclâmpsia, problemas renais e HIV. No entanto, estas situações não foram encontradas no momento de captação das gestantes. Com relação aos recém-nascidos foram excluídos aqueles com história clínica de algum distúrbio endócrino e gemelares.

Delineamento da Coleta de Dados

Neste estudo os dados foram coletados em diferentes períodos da gestação, em momentos de contato da equipe com a gestante, nas entrevistas realizadas por ocasião das consultas de pré-natal, coleta sanguínea e na maternidade de nascimento da criança (figura 4).

A primeira onda desta investigação compreendeu a captação das gestantes que atenderam aos critérios de elegibilidade. O convite foi realizado na ocasião das consultas de pré-natal, nas unidades de Saúde da Família. As gestantes foram informadas sobre os objetivos da pesquisa e sobre a privacidade e anonimato das informações fornecidas. Posteriormente aquelas que aderiram ao estudo foram

convidadas a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, antes da realização da entrevista.

Neste primeiro contato, a gestante foi entrevistada e as informações foram registradas em questionário padronizado. As perguntas foram relacionadas às condições socioeconômicas, demográficos e história reprodutiva materna. O questionário (Apêndice 1) foi estruturado em blocos, incluído as seguintes variáveis, a saber:

- **Informações sobre a identificação e dados socioeconômicos:** nome, endereço, data de nascimento, nível de escolaridade, situação conjugal, raça/cor, profissão, questões referentes à renda familiar, religião, participação em programas sociais;
- **Informações sobre estilo de vida:** prática do tabagismo, uso de álcool e de outras drogas;

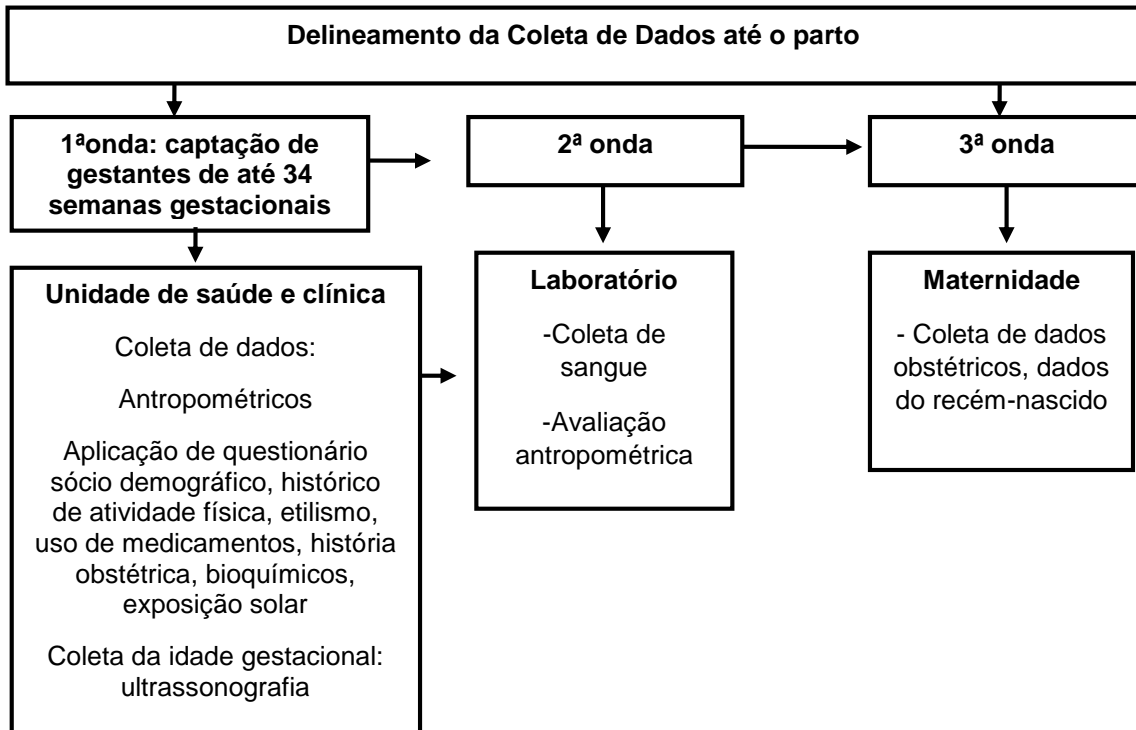


Figura 4. Fluxograma de seguimento da coorte até o parto.

- **Informações nutricionais:** peso pré-gestacional e atenção nutricional no pré-natal;
- **Informações ginecológicas e obstétricas:** data de menarca; número de gestações e partos; assistência pré-natal (número de consultas, início do pré-natal), complicações autorreferidas (diabetes gestacional, hipertensão, asma, cegueira noturna);
- **Informações medicamentosas:** uso de medicamento no período pré-gestacional e gestacional; motivo de uso e indicação, uso de suplementos fonte de cálcio e vitamina D;
- **Informações sobre exposição solar:** frequência e a duração de exposição ao sol e uso de protetor solar.

Foram aferidas a altura e o peso da gestante e realizado agendamento para coleta sanguínea. As informações ligadas aos antecedentes obstétricos e exames laboratoriais (ABO-Rh, VDRL, urina tipo I e urocultura, glicemia de jejum, hemograma completo) foram coletadas a partir do registro nos prontuários clínicos dos exames realizados durante o pré-natal.

Para aferição do peso foi utilizada balança do tipo digital, portátil marca Marte, modelo PP 200-50, com capacidade para 199,95 kg e precisão de 50 gramas e a altura foi medida utilizando-se estadiômetro portátil Sanny®SN-4010 com capacidade para 2,0m e sensibilidade de 0,5cm. Peso e estatura foram aferidos em duplicata, utilizando-se a média dos valores como medida final.

Para a aferição da altura, a gestante estava descalça e sem adereço no cabelo que motivasse a alteração da medida; o corpo estava posicionado no plano horizontal de Frankfurt, o medidor foi posicionado em frente à escala e as medidas registradas cuidadosamente no centímetro mais próximo do zero, sendo a marcação feita em metros (61).

O peso pré- gestacional (PPG), foi anotado do registrado no cartão da gestante, caso não disponível, foi aceito o peso referido pela gestante. Para aferição do peso atual (PA) foram observados os seguintes critérios: a balança foi calibrada regularmente, a gestante não usou objetos que influenciou na medida; foi posicionada no centro da balança, descalça; o medidor posicionado atrás e foi registrado o valor mais próximo do zero, com registro kg.

Para avaliar o estado antropométrico pré-gestacional utilizou-se como indicador o índice de massa corpórea (IMC). Este é calculado pela fórmula peso em

kg/estatura em metros². Foi adotada a referência da Organização Mundial de Saúde - OMS (2009) para a avaliação antropométrica, considerando-se os seguintes pontos de corte(62):

- Baixo peso: IMC= < 18,5 Kg/m²;
- Peso adequado: IMC= 18,5 a 24,9 kg/m²;
- Sobrepeso (IMC= 25 a 29,9 Kg/m²)
- Obesidade (IMC= 30 kg/m²).

A adequação do ganho de peso gestacional foi avaliada segundo o perfil antropométrico pré-gravídico, seguindo as recomendações da OMS (2009), assim, a gestante com baixo peso deveria ganhar de 12,5Kg a 18kg, gestantes eutróficas de 11,5Kg a 16kg, gestantes com sobrepeso de 7 kg a 11,5Kg e gestantes obesas de 5kg a 9 kg (62).

A **segunda onda** do seguimento envolveu a coleta sanguínea e avaliação antropométrica da gestante em laboratório conveniado ao NISAMI. No dia antecedente a coleta sanguínea foi realizado contato telefônico com a gestante, pelo responsável da coleta de dados, com o intuito de confirmar a participação e esclarecer eventuais dúvidas relacionadas a esta coleta. Todas as gestantes adotaram o jejum de 8 horas para a coleta de sangue.

Após a coleta, o sangue foi centrifugado por 15 minutos a 2000rpm para separação do soro. As amostras do soro de 1ml foram identificadas por códigos e armazenadas à 32°C em freezer, até o momento da dosagem da 25(OH)D. Diariamente o material processado era transportado em caixa térmica para armazenamento em freezer, no Laboratório de Farmacologia do Centro de Ciências da Saúde da UFRB.

A **terceira onda** do seguimento compreendeu o período do parto. Nesta etapa foram aferidos o peso e o comprimento do recém-nascido. As medidas antropométricas do recém-nascido (peso, comprimento) foram realizadas pela equipe de enfermagem previamente treinada para este fim. O peso da criança foi aferido por meio de balança pediátrica digital, marca Welmy®, com capacidade de 15 Kg e intervalo de 10g, para a aferição do comprimento foi utilizado infantômetro marca Sanny®.

A criança foi pesada totalmente despida. Para a aferição do comprimento, a criança foi deitada, com a cabeça apoiada cuidadosamente na parte fixa do antropômetro e a peça móvel foi deslocada até os pés da criança para leitura da medida.

Peso e comprimento foram aferidos em duplicata, sendo aceitável variação máxima de 10g para o peso e de 0,1cm para o comprimento, ocorrendo valores acima destes, realizou-se uma terceira medida. A medida final foi o resultado da média entre dos valores das medições mais próximas (63).

Determinação das concentrações de vitamina D

As amostras de soro foram transportadas ao Laboratório da APAE-Salvador e do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos para a determinação das concentrações de vitamina D.

Para a dosagem da 25(OH)D, utilizou-se o método de determinação quantitativo, baseado no princípio de quimiluminescência (CLIA). Neste método, o

anticorpo específico anti-vitamina D reveste as partículas magnéticas (fase sólida) e a vitamina D é ligada a um derivado do isoluminol. A 25(OH)D é desassociada da proteína de ligação e compete com a vitamina D pelos locais de ligação com o anticorpo durante a incubação. O material não ligado foi removido com um ciclo de lavagem depois da incubação. Posteriormente, os reagentes iniciadores foram adicionados para induzir uma reação de quimiluminescência. O sinal luminoso foi medido por um fotomultiplicador em unidades de luz (RLU) e a quantidade de luz emitida foi inversamente proporcional à concentração de 25(OH)D existente nas amostras de soro. Foi utilizado o kit de dosagem de 25(OH)D (DiaSorin®); com coeficiente de variação (CV) intraensaio de 8,4% a 12,5% e CV interensaio de 8,6% a 11,0%.

Extração de DNA e análise do Polimorfismo genético

Três mililitros de sangue periférico foram obtidos em tubos contendo EDTA. As amostras de sangue foram encaminhadas ao Laboratório de Imunopatologia e Genética da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, onde o DNA genômico foi extraído de 0,5 ml de sangue na presença de 1mL de tampão de Lise 1 (Tris-HCl 0,01M, Sacarose 0,36M, MgCl₂ 5mM, Triton – X 1%). Os tubos foram centrifugados a 6000g por 2 minutos e o sobrenadante foi descartado. O precipitado foi ressuspenso em 0,3 ml de tampão de Lise 2 (Tris-HCl 0,01M, KCl 50mM, NP40 0,45%, Tween20 0,45%). Foi adicionado 5uL de proteinase K (10mg/ml), então incubado a 65°C/1h e a 37°C por mais de 3h.

A amostra permaneceu armazenada a -20°C até o momento das análises. Na etapa seguinte, as amostras foram genotipadas, utilizando ensaios TaqMan® pré-desenhados (rs7975232 – Taq I e rs731236-Apa I) com as condições de termociclagem indicadas pelo fabricante (Applied Biosystem). A avaliação da reprodutibilidade da genotipagem foi realizada por meio da inclusão de controles negativos e positivos em cada reação realizada.

Os SNPs foram adotados como indicadores por estarem associados com as concentrações de vitamina D em gestantes e desfechos gestacionais (35,64).

Análise de dados

Inicialmente foi realizada a análise exploratória dos dados para avaliar a distribuição e características das variáveis, identificar a ocorrência de dados perdidos. Para caracterização da amostra utilizou-se frequências absoluta e relativa, para as variáveis categóricas. Para as variáveis discretas e contínuas adotou-se a média e o desvio padrão (DP).

A comparação da média dos desfechos segundo as variáveis de exposição foi realizada por meio do teste T para variâncias iguais e Anova. Para avaliar a normalidade das variáveis de interesse foram elaborados gráficos de dispersão, histograma e teste Shapiro-Wilk.

O desafio analítico de compreender a relação entre os determinantes sociais, níveis séricos de vitamina D e peso ao nascer consiste em estabelecer uma hierarquia de determinações entre fatores macrossociais e de qual forma estes

fatores repercutem na saúde individual e de grupos, principalmente por compreender que a relação não se dá de forma direta. Nessa perspectiva a utilização da modelagem com *path analysis* ou diagrama de caminhos pode ser uma de abordagem metodológica para maior compreensão dessas relações.

O diagrama de caminhos permite uma rápida visualização das relações de interdependência consideradas no modelo teórico. Esse tipo de modelagem é apropriada tanto para análise de dados de estudos longitudinais com desfecho com respostas contínuas, quanto para estudos com desfechos categóricos (65).

A técnica de *path analysis* estima simultaneamente as equações de regressão linear e, neste método, as variáveis que compõem o modelo teórico são organizadas conforme a relação do problema investigado no estudo (66). As covariáveis eleitas, segundo o modelo teórico proposto, podem estar presente entre os fatores que atuam tanto com a exposição (variáveis exógenas) quanto o desfecho investigado (endógena). Neste caso, estas covariáveis serão testadas também como os possíveis fatores de confusão e/ou de modificação de efeito da relação em estudo.

A avaliação do ajuste do modelo teórico e valores observados, no resultado do *path analysis*, adotou diferentes testes. Para avaliação da aceitação do modelo teórico, adotou-se o teste estatístico de qui-quadrado da razão de verossimilhança; assim, valores de p menores que 5 e com valor de $p > 0,05$ são aceitáveis por indicar aproximação entre os valores observados e as matrizes estimadas e consequentemente aceitação do modelo teórico proposto. Empregou-se, também o índice de Comparação do Ajuste de Bentler (CFI) e o Índice de Tucker-Lewis (ITL)

para análise da adequação do modelo teórico. Nestes índices resultado igual a 1 reflete ajuste perfeito, correspondendo ao melhor ajuste do modelo aos dados (66).

A regressão linear foi utilizada para analisar as associações entre cada SNPs e a concentração sérica de 25OHD na gestação, no peso ao nascer e na duração da gestação. Assim, a associação entre cada SNP e os defechos deste estudo foram avaliados em dois modelos de regressão. Optou-se por avaliar, separadamente os efeitos dos SNPs nos defechos devido a presença de colinearidade.

Em todas as regressões, para cada defecho, foi realizada inicialmente, a análise univariada. As variáveis que apresentaram $p < 0.20$ na análise ou que tinham relevância epidemiológica, foram consideradas elegíveis para análise multivariada. Permaneceram no modelo final as variáveis cujo valor de p foi menor de 0.05

Os pressupostos do modelo de regressão linear foram analisados. A normalidade foi avaliada pela análise do resíduo ajustado; a linearidade e a homoscedasticidade pela inspeção gráfica; ainda, foi avaliada a colinearidade por meio do VIF. Todos os pressupostos foram atendidos para todos os modelos definidos. O nível de significância de $< 0,05$ foi adotado para aceitação das associações investigadas. A análise de dados foi realizada no programa STATA versão 13.

Aspectos éticos

O projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia (Anexo 1), Comitê de Ética e

Pesquisa da Faculdade Adventista da Bahia (Anexo 2) e e pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (Anexo 3).

Os propósitos do estudo e sua metodologia foram explicados às gestantes, inclusive o compromisso de confidencialidade dos dados. Somente após a concordância explícita e a assinatura do termo de consentimento pelas gestantes foi realizada a entrevista. O termo de consentimento apresentava informações explícitas sobre a natureza e os objetivos da pesquisa. Os resultados das dosagens bioquímicas foram disponibilizados às gestantes, com encaminhamento para unidade de saúde. As gestantes que necessitavam de orientações nutricionais foram encaminhadas para ambulatório de nutrição materno-infantil da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

Referências

1. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1678s–88s.
2. Tsiaras W, Weinstock M. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Derm Venereol.* 2011 Mar ;91(2):115–24.
3. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5).
4. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):1080S–6S.
5. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med .* 2007 Jul;357(3):266–81.

6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul ;96(7):1911–30.
7. Holick MF. Vitamin D: A D-Lightful health perspective. *Nutr Rev.* 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S182-94
8. World Health Organization. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. World Health Organization. 2012.
9. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, Van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008 Oct;29(6):726-76.
10. Landry CS, Ruppe MD, Grubbs EG. Vitamin D receptors and parathyroid glands. *Endocr Pr.* 2011;17 Suppl 1:63–8.
11. Zanatta L, Zamoner A, Zanatta AP, Bouraima-Lelong H, Delalande C, Bois C, et al. Nongenomic and genomic effects of 1alpha,25(OH)₂ vitamin D₃ in rat testis. *Life Sci.* 2011 Oct;89(15–16):515–23.
12. Cobayashi F, Lourenco BH, Cardoso MA. 25-Hydroxyvitamin D₃ Levels, BsmI Polymorphism and Insulin Resistance in Brazilian Amazonian Children. *Int J Mol Sci.* 2015 Jun;16(6):12531–46.
13. Swamy GK, Garrett ME, Miranda ML, Ashley-Koch AE. Maternal vitamin D receptor genetic variation contributes to infant birthweight among black mothers. *Am J Med Genet Part A.* 2011 Jun;155(6):1264–71
14. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1alpha,25(OH)₂vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;25(4):543–59.
15. Tuoresmäki P, Väisänen S, Neme A, Heikkinen S, Carlberg C. Patterns of genome-wide VDR locations. *PLoS One.* 2014;9(4).

16. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhães MCT, Sasaki AL, dos Reis LM, et al. Vitamin D status in a sunny country: Where has the sun gone? *Clin Nutr.* 2010 Dec;29(6):784–8.
17. Peters BSE, Roque JP, Fisberg M, Martini LA. There are no association between vitamin D metabolites and blood pressure in adolescents. *Arq Bras Endocrinol & Metabol.* 2009;53(4):416–24
18. Brum DG, Comini-Frota ER, Vasconcelos CCF, Dias-Tosta E. Supplementation and therapeutic use of vitamin D in patients with multiple sclerosis: consensus of the Scientific Department of Neuroimmunology of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014 Feb;72(2):152–6.
19. Martini LA, Verly E, Marchioni DML, Fisberg RM. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey-Sao Paulo. *Nutrition.* 2013;29(6):845–50.
20. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Litonjua AA, Huh SY, Rich-Edwards JW, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and small-for-gestational age in black and white infants. *Ann Epidemiol.* 2012;22(8):581–6.
21. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr.* 2009;139:1157–61.
22. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015 Apr;16(4):341-9.
23. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nutr.* 2007;137(11):2437–42.
24. Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: Nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):860–8.
25. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):690–3.

26. Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: New molecular insights. *Nutr Rev.* 2008 Jan;66(1):40-6.
27. Rafacho BPM, Santos P, Assalin HB, Ardisson LP, Roscani MG, Polegato BF, et al. Role of vitamin D in the cardiac remodeling induced by tobacco smoke exposure. *Int J Cardiol.* 2012 Mar 22;155(3):472-3.
28. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(12):920–6
29. Wijnia JW, Wielders JPM, Lips P, van de Wiel A, Mulder CL, Nieuwenhuis KGA. Is Vitamin D Deficiency a Confounder in Alcoholic Skeletal Muscle Myopathy? *Alcohol Clin Exp Res.* 2013;37.
30. Santos BR, Mascarenhas LPG, Satler F, Boguszewski MCS, Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr.* 2012 Dec;12(1):606.
31. James WPT. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. *Nutr Rev.* 2008 May 1;66(5):286–90.
32. Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016 Oct;12(4):647–68.
33. Kovacs CS. Fetus, neonate and infant. In: *Vitamin D.* 2011. p. 625–46.
34. Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):906–12.
35. Knabl J, Vattai A, Ye Y, Jueckstock J, Hutter S, Kainer F, et al. Role of Placental VDR Expression and Function in Common Late Pregnancy Disorders. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov;18(11).
36. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;34:f1169–f1169.

37. Shibata M, Suzuki A, Sekiya T, Sekiguchi S, Asano S, Udagawa Y, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Japanese pregnant women with threatened premature delivery. *J Bone Miner Res.* 2010;25:S460.
38. Leffelaar ER, Vrijkotte TGM, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr.* 2010;104(1):108–17.
39. Morales E, Rodriguez A, Valvi D, Iñiguez C, Esplugues A, Vioque J, et al. Deficit of vitamin D in pregnancy and growth and overweight in the offspring. *Int J Obes.* 2015 Jan 5;39(1):61–8.
40. Manzon L, Altarescu G, Tevet A, Schimmel MS, Elstein D, Samueloff A, et al. Vitamin D receptor polymorphism FokI is associated with spontaneous idiopathic preterm birth in an Israeli population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Jun;177:84–8.
41. Rezende VB, Sandrim VC, Palei AC, Machado L, Cavalli RC, Duarte G, et al. Vitamin D receptor polymorphisms in hypertensive disorders of pregnancy. *Mol Biol Rep.* 2012 Dec;39(12):10903–6.
42. Fonseca NS dos S, Santos NS dos. Efeito da suplementação materna com vitamina A no puerpério sobre o estado de saúde e nutrição em crianças: um estudo de coorte. Salvador: Universidade Federal da Bahia: Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva; 2012: Available from: <https://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/12058>
43. Matta GC, Morosini MVG. Atenção Primária à Saúde. In [cited 2017 Dec 4]. Available from: <http://www.epsjv.fiocruz.br/dicionario/verbetes/ateprisau.html>
44. Brasil. Ministério Da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Ministério da Saúde, 2012. 2012. 318 p.
45. Brasil. Programa Humanização do parto Humanização no Pré-Natal e Nascimento. Ministério da Saúde, 2002. p. 28.
46. Leal M do C, Theme-Filha MM, Moura EC de, Cecatti JG, Santos LMP. Atenção ao pré-natal e parto em mulheres usuárias do sistema público de saúde

residentes na Amazônia Legal e no Nordeste, Brasil 2010. *Rev Bras Saúde Matern Infant* . 2015;15(1):91–104.

47. Pedraza DF, Rocha ACD, Cardoso MVLML. Assistência pré-natal e peso ao nascer: uma análise no contexto de unidades básicas de saúde da família. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 2013;35(8):349–56.

48. Comissão Nacional Sobre Determinantes Sociais da Saúde. As causas sociais das iniquidades em saúde no Brasil. Relatório Final da Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde. 2008;1–216.

49. Buss PM, Pellegrini Filho A. A saúde e seus determinantes sociais. *Physis Rev Saúde Coletiva* . 2007;17(1):77–93

50. Leal M do C, Gama SGN da, Pereira APE, Pacheco VE, Carmo CN do, Santos RV. A cor da dor: iniquidades raciais na atenção pré-natal e ao parto no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2017;33(suppl 1).

51. Cantarutti A, Franchi M, Monzio Compagnoni M, Merlino L, Corrao G. Mother's education and the risk of several neonatal outcomes: an evidence from an Italian population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):221.

52. Vettore MV, Gama SGN da, Lamarca G de A, Schilithz AOC, Leal M do C. Housing Conditions as a Social Determinant of Low Birthweight and Preterm Low Birthweight. *Rev Saude Publica* . 2010;44(6):1021–31.

53. Leal M do C, Pereira APE, Lamarca G de A, Vettore MV. The relationship between social capital, social support and the adequate use of prenatal care. *Cad Saude Publica [Internet]*. 2011;27(suppl 2):s237–53.

54. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática. Brasília: Ministério da Saúde. 2012. 96 p.

55. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997;126(5):376–80.

56. Karagiannis-Voules D-A, Biedermann P, Ekpo UF, Garba A, Langer E, Mathieu E, et al. Spatial and temporal distribution of soil-transmitted helminth infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and geostatistical meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(1):74–84.

57. Chammartin F, Scholte RGC, Guimarães LH, Tanner M, Utzinger J, Vounatsou P. Soil-transmitted helminth infection in South America: A systematic review and geostatistical meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(6):507–18.
58. TabNet Win32 3.0: Sistema de Informação de Atenção Básica - Situação de Saúde - Bahia [Internet]. [cited 2017 Dec 1]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?siab/cnv/SIABSba.def>
59. Twisk JWR. Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology. Vol. 33, *International Journal of Epidemiology*. 2004. 231-231 p. Available from: <http://www.ije.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/ije/dyh038>
60. Queiroz VAO, Assis, AMO, Pinheiro SMC. Predictors of linear growth in the first year of life of a prospective cohort of full term children with normal birth weight. *J Pediatr*. 2012.89:79–86.
61. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Hum Kinet Books. 1988;177.
62. Medicine I of. Weight Gain During Pregnancy : Institute of Medicine of the National Academies. 2009. 1-2 p. Available from: www.iom.edu/pregnancyweightgain
63. Brasil. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN. Brasília:Ministério da Saúde 2011;76.
64. Miettinen ME, Smart MC, Kinnunen L, Harjutsalo V, Reinert-Hartwall L, Ylivinkka I, et al. Genetic determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentration during pregnancy and type 1 diabetes in the child. Zmijewski M, editor. *PLoS One*. 2017 Oct 4;12(10):e0184942.
65. Kline RB. Principles and Practice of Structural Equation Modeling. Vol. 77, *Analysis*. 2011. 688 p.
66. Amorim LDAF, Fiaccone RL, Santos CAST, Santos TN dos, Moraes LTL de, Oliveira NF, et al. Structural equation modeling in epidemiology. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2010;26(12):2251–62.

RESULTADOS

ARTIGO 1:

**Epidemiology of vitamin D deficiency and
insufficiency in a population in a sunny
country: geospatial meta-analysis in
Brazil**

Aceito na Critical Reviews in Food Science and Nutrition

doi: 10.1080/10408398.2018.1437711

Background: Over the past decade, evidence on the epidemiology of vitamin D deficiency and insufficiency has increased. However, information resulting from meta-analyses on the spatial distribution of vitamin D deficiency and insufficiency in tropical countries, such as Brazil, is still rare or nonexistent. Thus, the objective of the present study was to estimate the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among the Brazilian population.

Methods: This was a systematic review with a geospatial meta-analysis on observational studies available in the PubMed, Bireme, Scopus, Web of Science, Science Direct, SciELO, Lilacs and Periódico Capes databases, in which data on serum concentrations of vitamin D in different age groups in Brazil published up to May 10, 2017, were analyzed. The descriptors “vitamin D”, “ergocalciferols”, “cholecalciferol”, “Brazil” and “humans” were used to identify studies. The meta-analysis was conducted in accordance with the random effects model to obtain a summary measurement. The inconsistency test was used to assess the heterogeneity of studies. Choropleth maps were created based on the geopolitical regions of the country (north, northeast, south and southeast), for data published between 2000 and 2017.

Results: A total of 3,853 published paper were identified, of which 76 met the previously defined inclusion criteria. The meta-analysis found a mean vitamin D concentration among the Brazilian population between 2000 and 2017 of 67.65 nmol/L (95% CI: 65.91, 69.38 nmol/L). The highest mean concentration was observed among the population of the northeastern region. The prevalences of

vitamin D deficiency and insufficiency were 28.16% (95% CI: 23.90, 32.40) and 45.26% (95% CI: 35.82, 54.71), respectively, for the Brazilian population.

Conclusions: Vitamin D deficiency and insufficiency is a global health issue, and Brazil is part of this scenario. This country presents high prevalence of inadequate vitamin D concentrations among the population, regardless of age group.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, systematic review, meta-analysis, sunny country.

Introduction

Vitamin D is an essential fat-soluble vitamin for calcium homeostasis and bone health (1). An estimated 80% to 90% of vitamin D in the human body originates from cutaneous synthesis by means of activation of 7-dehydrocholesterol through sunlight, while the remaining 20% to 10% are provided by either supplements or food (1,2).

Low-latitude regions, such as Brazil, allow photosynthesis of vitamin D at adequate concentrations during most seasons of the year because of the availability of ultraviolet rays (UVB) (3) and the possibility that individuals can be exposed to sunlight. However, paradoxically, studies conducted among populations of tropical countries, such as Brazil, have reported high prevalences of vitamin D deficiency and insufficiency (4).

The nutritional state of vitamin D in the human body is measured from the plasma levels of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). It was proposed from a review of

the literature that 25(OH)D vitamin concentrations below 50 nmol/l in adults should be considered to represent vitamin deficiency, while those between 50 and 80 nmol/l 25(OH)D would indicate insufficiency (5). However, these cutoff points were defined based on data from Western countries with high proportions of elderly individuals in their populations (6).

Vitamin D deficiency and insufficiency represents the etiology of several chronic endocrine-metabolic diseases (7). Results from meta-analyses have shown that deficient concentrations of vitamin D are associated with increased risk of cardiovascular diseases, diabetes, metabolic syndrome, obesity and cancer (7-12). The clinical manifestations of vitamin D deficiency include musculoskeletal disorders, such as rickets and osteoporosis, and increased occurrence of infections, while insufficiency predisposes individuals to the risk of developing chronic diseases with no clinical manifestations (7-12).

The prevalence of vitamin D deficiency worldwide remains uncertain, since there is a lack of data from many countries (13). In 2007, an estimated one billion people worldwide presented either vitamin D insufficiency or deficiency (14). However, one decade later, the outcome from this estimate remains unknown. Moreover, the occurrence and distribution of vitamin D among South American populations is still poorly understood (15) and research on the nutritional state of vitamin D among the populations of sunny countries also remains scarce (15).

In Brazil, studies conducted over the past few years have revealed high prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among different age groups and

in both sexes (16). In a healthy population in São Paulo, aged 18–90 years, vitamin insufficiency (vitamin D serum $25 < 75$ nmol/L) was reported to affect 77.4% (4). Slightly lower prevalence of insufficiency (54.3%; 50-75 nmol/L) was identified among girls living in the municipality of Curitiba (16).

Regarding vitamin D deficiency (< 50 nmol/l), high occurrences have been observed among different groups in Brazil: 36.3% (< 50 nmol/L) among girls living in the municipality of Curitiba (16); and 86% among elderly individuals in the southern region of the country (17). Therefore, in Brazil, the results from studies on the nutritional state of vitamin D among different age groups, whether healthy or not, support the need to conduct a meta-analysis on vitamin D concentrations in Brazil, a tropical country with high incidence of ultraviolet rays. Thus, the objective of the present study was to estimate the prevalence and spatial distribution of vitamin D deficiency and insufficiency in the Brazilian population.

Methods

The present systematic review and meta-analysis followed the recommendations of the Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting (GATHE) (18). The protocol for this systematic review was registered in the PROSPERO registry prior to starting the literature search (CRD 42017076118)

Search strategy and eligibility criteria

The PubMed, Bireme, Scopus, Web of Science, Science Direct, SciELO and Lilacs databases were used to identify observational studies that estimated the serum

concentrations of vitamin D among different age groups in Brazil. Published papers registered in these databases up to May 10, 2017 were identified using the descriptors "vitamin D", "ergocalciferols", "cholecalciferol", "Brazil" and "humans". Additionally, theses and dissertations were identified from the thesis database of Periódico Capes, and also abstracts from Brazilian conferences in the fields of endocrinology and nutrition. At the end of the search, we evaluated the reference lists of the articles on vitamin D, so as to identify any studies that were not indexed in the databases but might be pertinent for inclusion in this review (Table S1).

The inclusion criteria were that the articles, theses, dissertations and conference papers should report on observational studies from research that measured the serum concentrations of vitamin D among non-hospitalized Brazilians, and should be original. These studies could be published in any language. Studies with an experimental design, opinionated reviews, editorials, review articles and case reports were excluded.

The published papers were managed using Mendeley and the inclusion and exclusion criteria were applied by independent reviewers (M Pereira-Santos and GQ Carvalho), who selected the eligible articles. Articles were screened and selected for full-text review if they met the selection criteria. At the end of the review, disagreements about article inclusion were resolved through reaching a consensus between the two reviewers, who discussed eligibility and came to an agreement. In the absence of a consensus, a third reviewer evaluated whether the study in question was eligible (AM Oliveira)

The serum level of 25(OH)D was used as an indicator for vitamin D status, because this metabolite reflects the combined effect of intake, skin synthesis, storage, blood transport protein and catabolism (19) . Moreover, hydroxylation of 25(OH)D to 1.25(OH)₂D₃ (active vitamin D) occurs in several tissues: the half-life of 25-OH-D is two to three weeks, while the half-life of 1.25(OH)₂D₃ is approximately six hours (20).

Data extraction

The articles thus selected were read in their entirety and information regarding publication and design, sample, age of participants, period when the study was conducted, technique for assaying vitamin D, place of study and variables investigated was recorded using a form designed for gathering this information.

Means, standard deviations and prevalence data regarding vitamin D insufficiency and deficiency among the samples of the studies selected were gathered. All 25(OH)D values in nanograms per milliliter were converted to nanomoles per liter by multiplying by 2.496, as necessary.

The 25(OH)D serum concentrations were defined as the response variable in the present study. This measurement was considered in its continuous form (mean vitamin D level) and in categories, which were defined as either deficient (< 50 nmol/L) or insufficient (50 nmol/L to 80 nmol/L). Normal concentrations of vitamin D were not used in the present study.

Evaluation of the methodological quality of the studies

Two researchers (MP-S, DB Santos) independently scored the quality of the observation studies included in the meta-analyses using an adapted version of the instrument proposed by Loney et al (21) for critical evaluations on prevalence studies.

This instrument contains eight criteria for evaluating the methodological quality of studies. However, one criterion regarding impartial assessment made by trained evaluators was excluded because it was not considered pertinent to the nature of data collection, which in this case was blood sampling. Thus, the following criteria were used: 1) probabilistic or census sampling; 2) adequate source of sampling (official census or school census, among others); 3) previously calculated sample size; 4) adequate method for measuring vitamin D; 5) adequate response rate (> 70.0%) and description of refusals; 6) presentation of the confidence intervals and analysis of the subgroups of interest; and 7) well-described study subjects that are similar to those of the research question (20).

For each criterion met, one point was attributed to the study analyzed. High-quality studies were considered to be those that reached 6 to 7 points; moderate quality between 4 and 5 points; and low quality between 0 and 3 points.

The evaluation of methodological quality and risk of bias was performed in relation to dissertations, theses and articles. Conference abstracts were not assessed because the information regarding the methodological quality of this type of study was insufficient. Thus, abstracts were used to obtain vitamin D mean, prevalence and insufficiency data from studies that were not published in the form of articles or

theses and dissertations. To do so, the Lattes curriculum of the authors of the abstracts was accessed to certify absence of publications regarding vitamin D.

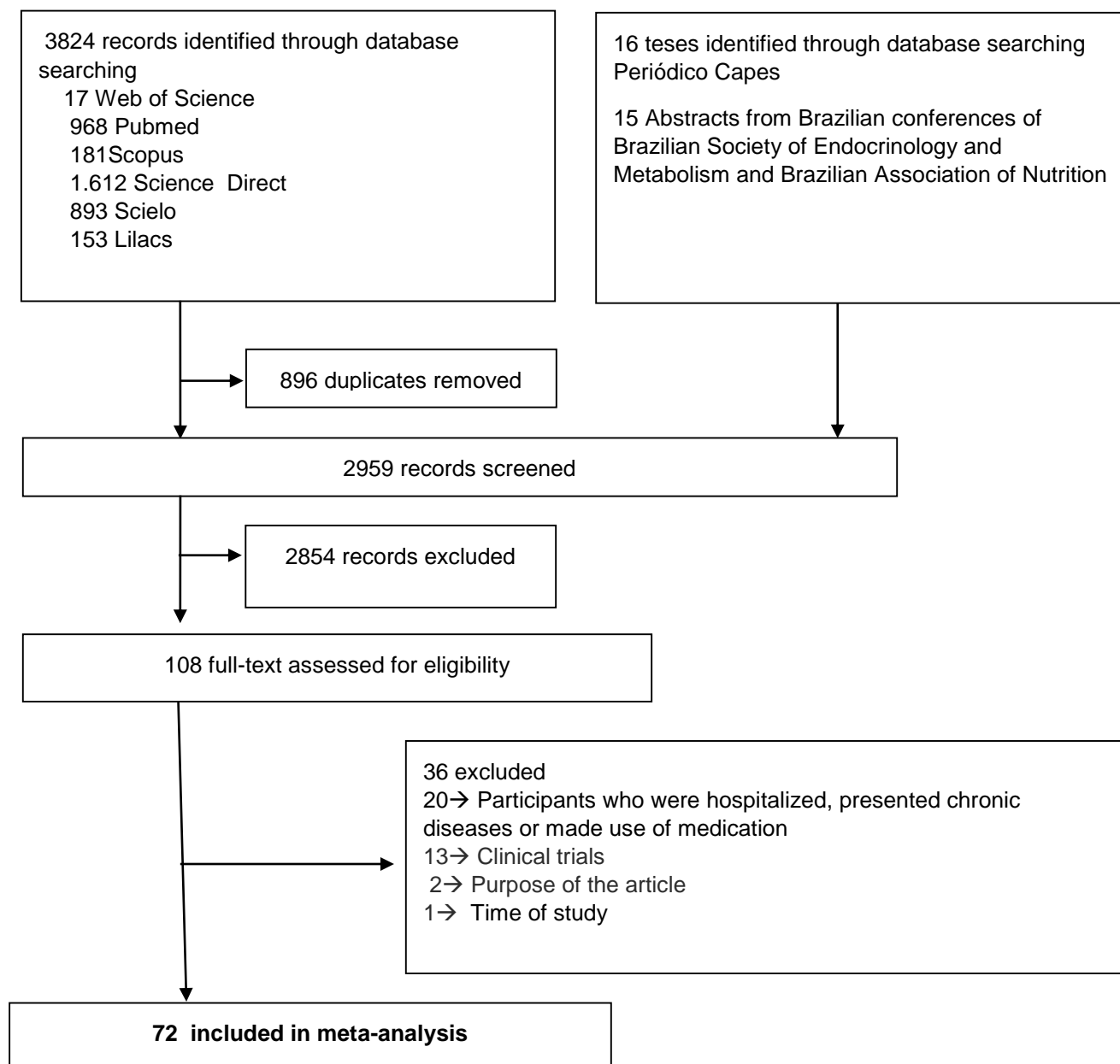


Figure 1. Study selection flowchart

Data analysis

The mean and prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency were used as the meta-analysis summary measurements, according to the geopolitical regions of Brazil: north, northeast, center-west, southeast and south.

Mean vitamin D concentrations among the populations of each region in Brazil and their respective confidence intervals (95% CI) were obtained following either the fixed or the random effects model, depending on the heterogeneity among the studies. The heterogeneity and inconsistency of measurements was identified through Cochran's Q test. If heterogeneity was confirmed ($p < 0.05$; $I^2 > 50\%$), the random effects model was applied with inverse variance and weights according to the results of individual studies (21). Statistical analyses were performed using the Stata 12 software (Stata Corp, College Station, TX, USA), and prevalences were obtained using the metan command.

Geospatial analysis

Geospatial analysis was used in the meta-analysis to obtain the mean values for the prevalences of vitamin D deficiency and insufficiency among the Brazilian population, which were calculated according to the fixed effects model. Choropleth maps were created based on the regions of the country (north, northeast, center-west, south and southeast), for the period of 2000 to 2017.

A quantification map was first created using the method of proportional symbols. To do so, occurrences of studies in each of the catalogued municipalities were quantitatively represented (22). This map also included the regional

classification of Brazil (north, northeast, center-west, southeast and south) using the chorochromatic method, with colors as the visual variable for establishing zones. Thus, each region of the country received a specific color, which allowed them to be differentiated.

Maps of vitamin D deficiency, insufficiency and mean concentration were created using the mean vitamin D levels and prevalences of vitamin D deficiency and insufficiency from the meta-analysis. Thus, the data from each region were georeferenced such that higher prevalences of vitamin D deficiency and insufficiency were represented on a scale of increasing color intensity.

The spatial representation of data was processed using the ArcGIS® 10.4 software, to produce thematic maps. The cartographic base used to produce the thematic maps of the present study was obtained from the Brazilian Institute for Geography and Statistics (22).

Results

Studies included

Following the eligibility criteria, a total of 3,853 published papers were identified, of which 896 were duplicates. After screening (title and abstract), 112 studies were analyzed regarding eligibility and 36 were excluded because they did not meet the inclusion criteria. The reasons for excluding articles were that they did not meet the criteria for the type of design that had been previously defined; involved hospitalized participants; were not conducted within the study period defined; or reported on the

development of quantification methods for vitamin D (Figure 1 and Table S2). In total, 72 studies were eligible for inclusion in the systematic review and meta-analysis (Figure I, Table S3).

Table 1. Main characteristics of selected studies on vitamin D concentration among the Brazilian population.

Variable	N	%
Year when study was published		
2005-2009	13	18.3
2010-2014	23	26.7
2015-2017	36	55.0
Study design		
Cross-sectional	67	92.8
Prospective cohort	5	7.1
Assay technique		
CLIA – chemiluminescence	27	38.5
HPLC – high-sensitivity liquid chromatography	14	20.0
RIA – radioimmunoassay	15	21.4
ECLIA – chemiluminescence immunoassay	4	5.7
ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay	1	1.4
IRMA – immunoradiometric assay	3	4.5
Not reported	6	8.5
Methodological quality- 63 studies		
High quality - 6 to 7 points	21	33.5
Moderate quality - 4 to 5 points	33	52.3
Low quality - 0 to 3 points	9	14.2

The studies thus analyzed (Table S4) involved a total of 340,476 Brazilians in different age groups. Most of them were cross-sectional studies (93.51%) and analyzed adults and elderly adults (Table 1 and 2). Most investigations diagnosed the vitamin D situation between 2006 and 2011 (26.7%) and between 2012 and 2017 (55%).

Quantification of serum 25(OH)D among the evaluated individuals was carried out using different techniques. Chemiluminescence was the most commonly used technique (38.15 %), followed by radioimmunoassay (21.4%). Regarding

methodological quality, 52.3% of the studies were classified as presenting moderate and high levels of quality (33.5%) and low qualidade (14.2%; Table 1).

Table 2. Serum vitamin D concentration and prevalence of deficiency and insufficiency of vitamin D, according to blood sampling and age group [95% confidence interval].

Variable	Number of studies	%	Mean of vitamina D	Vitamin D deficiency	Vitamin D insufficiency
Year of data colleted					
2000-2005	14	19.4	59.90 (49.47, 70.34)	39.25(20.41, 58.10)	38.24(27.03 ,49.44)
2006-2011	27	37.5	61.64(55.67, 67.617)	30.11 (18.18, 42.05)	55.54(45.48,65.60)
2012-2017	31	43.1	66.37(56.16, 76.59)	32.99 (24.28, 41.69)	46.65(40.06,53.25)
Group					
Pregnant women	5	6.6	65.0 (62.38, 67.70)	33.10 (8.84, 57.76)	48.91(8.81, 89.00)
Children	5	6.6	66.68 (35.51, 97.86)	22.95(10.00, 35.89)	44.04 (22.28,65.79)
Adolescents	11	15.7	72.44 (69.81, 75.08)	14.50 (1.80, 27.19)	57.93 (49.09, 66.76)
Adults	19	27.1	61.93 (51.18,72.68)	35.73(26.41, 45.04)	46.35 (35.78,56.92)
Elderly	20	28.5	52.859(45.01, 60.70)	41.53 (27.62, 55.44)	45.85 (36.21, 55.50)
Multiples groups	10	15.5	-	-	-

Geospatial metanalysis

The prevalence of vitamin D deficiency was 28.16% (95% CI: 23.90,32.40) for the Brazilian population (Figure 4, Graph A). The highest levels of deficiency were observed in the southern and southeastern regions (Figure 3- Graph A). In turn, the rate of vitamin D insufficiency (Figure 3- Graph B) was 45.26% (95% CI: 35.82,54.71), and the highest occurrence was among the populations of the southeastern and northeastern regions (Figure 3- Graph B).

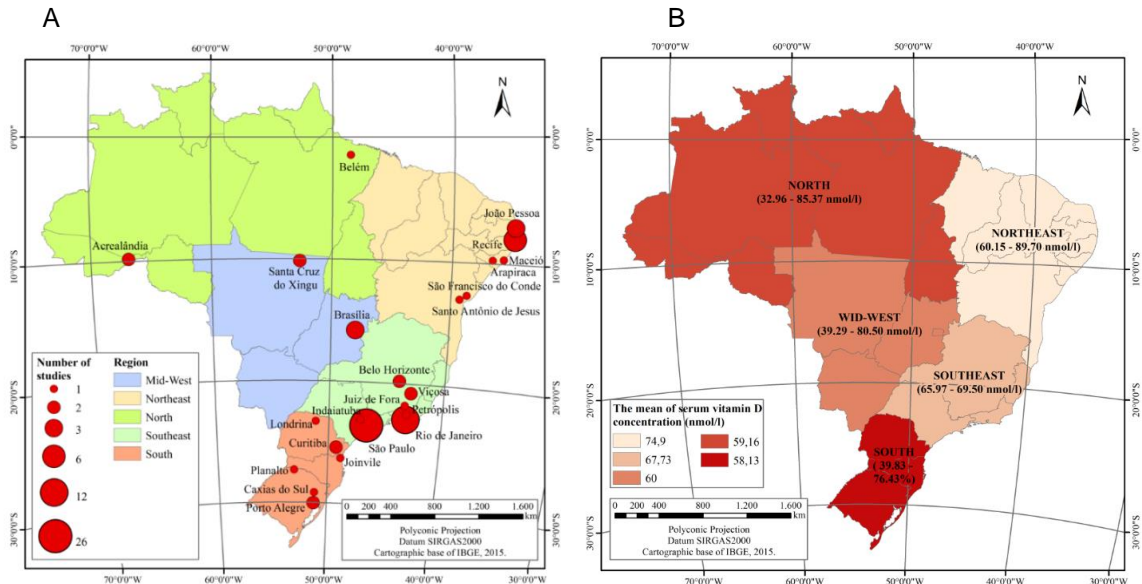


Figure 2. Occurrences of studies in each of the catalogued municipalities (A) and mean of vitamin D levels (B) among the Brazilian population.

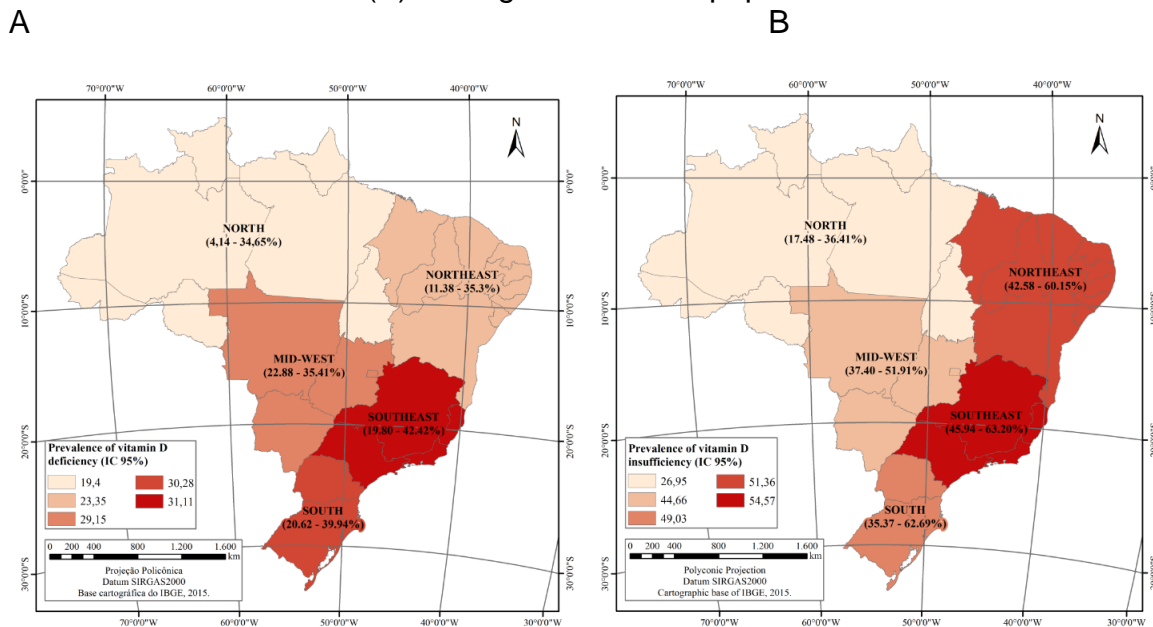


Figure 3. Spatial representation for the prevalences of vitamin D deficiency (A) and insufficiency (B) among the Brazilian population.

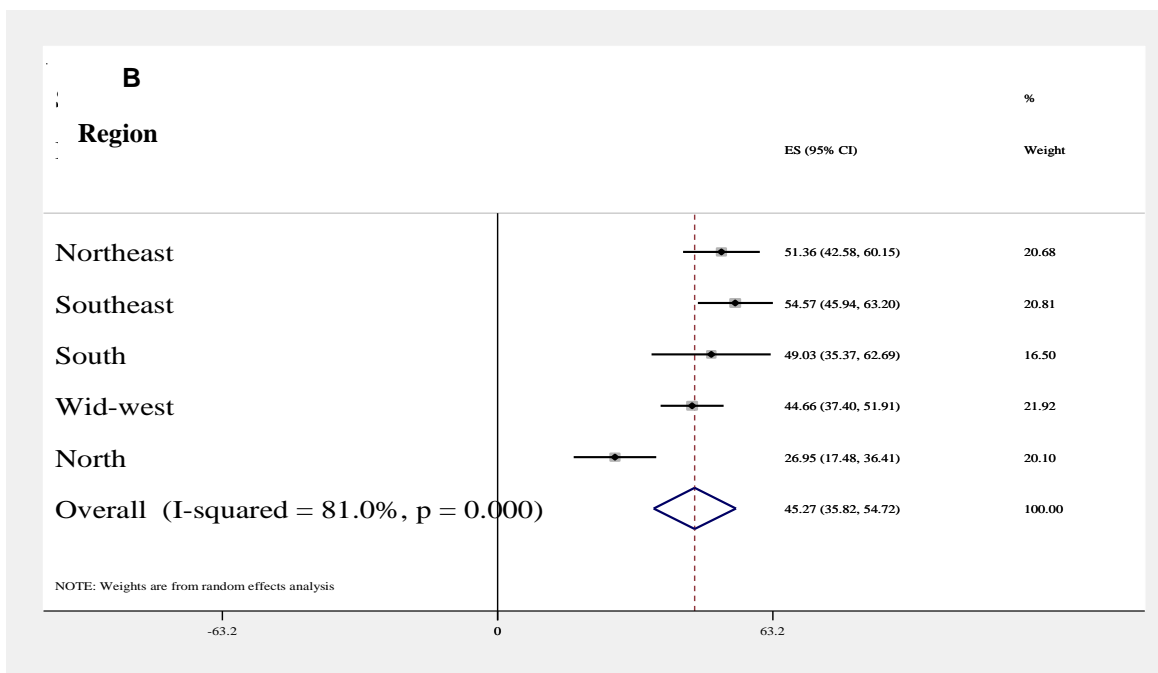
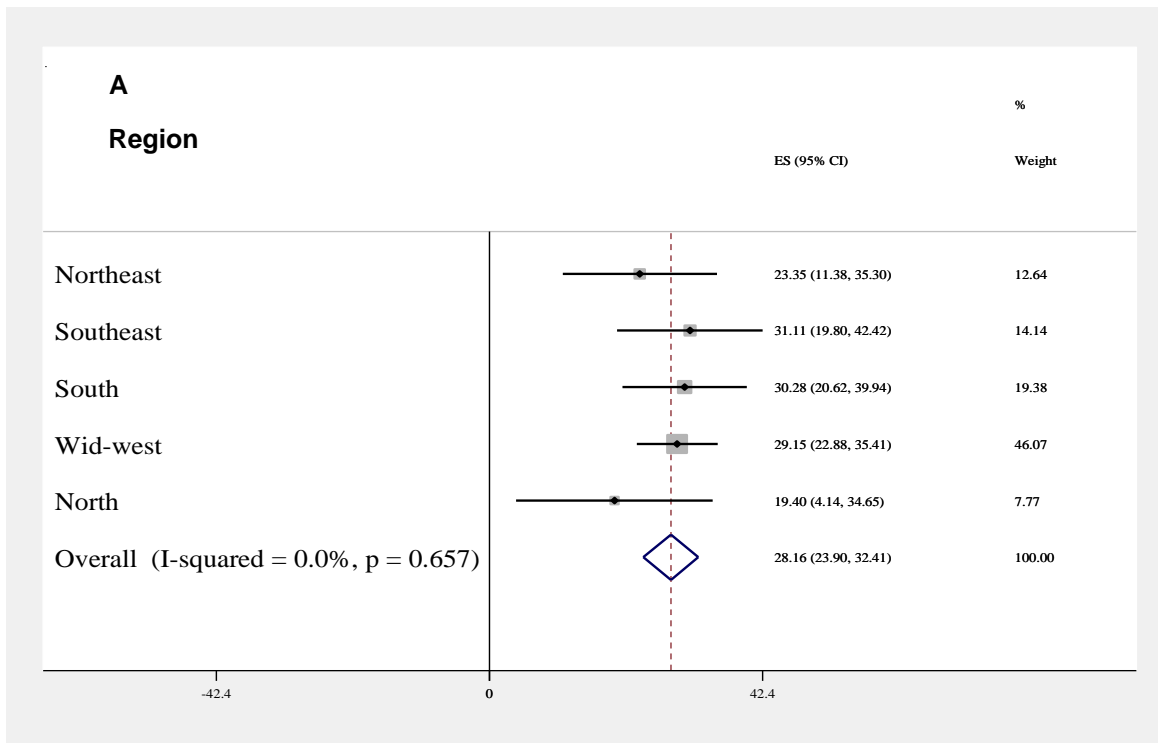


Figure 4. Meta-analysis of prevalence of vitamin D deficiency (A) and insufficiency (B) among the Brazilian population.

Discussion

The present study was the first meta-analysis to estimate the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency for the Brazilian population according to the country's geopolitical regions. The mean serum concentration of vitamin D for the population, which was obtained from observational studies, was characterized as insufficient and did not seem to differ significantly according to the age groups investigated. Thus, despite the high solar incidence in Brazil, the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in this country was similar to that of nations with reduced solar availability, regardless of the age group investigated.

The evidence available suggests that vitamin D deficiency can be considered to be a public health issue, since it affects all phases of life in populations on different continents. In European countries, for example, the prevalence of vitamin D deficiency among the population was reported to be 40.4% (24). European data collected since 1913 had already reported that vitamin D deficiency was more common among the population living in countries with higher solar incidence, such as Italy, Spain and Greece, than among the population of countries where solar exposure was considered inadequate (25). This paradox can be explained by the concern for adopting actions to prevent the risks of exposure to high levels of solar incidence, independent of the concentration of solar irradiation in these countries. This may lead to a decrease in individuals' contact with solar irradiation, thus raising the prevalence of inadequate vitamin D levels in populations in tropical countries. This preventive action may also

explain why there is a high prevalence of vitamin D deficiency in countries with low solar incidence.

High occurrences of vitamin D insufficiency and deficiency were identified in different age groups in the Brazilian population. A similar result was observed in a meta-analysis study that estimated occurrences of vitamin D deficiency and insufficiency in different populations around the world (26).

Most of the studies included in the present meta-analysis evaluated sample populations of elderly individuals or menopausal women, which are populations that are vulnerable to vitamin deficiency and insufficiency due to their reduced capacity for cutaneous activation of 7-dehydrocholesterol, the precursor for vitamin D. This condition may have contributed towards increasing the prevalence of inadequate vitamin D concentrations, but does not decrease the epidemiological importance of the event. The studies selected also involved adults and adolescents. Children and pregnant women were the two least investigated groups.

Another possible cause of reduced synthesis of vitamin D is intensive use of sunscreen, which is greatly encouraged by dermatologists to prevent skin diseases. Use of sunscreen has been correlated with vitamin D insufficiency among the Brazilian population. The physiological mechanism that explains this process is the possible blocking of cutaneous activation of provitamin D due to the sun protection factor. Thus, sun protection factor (SPF) 8 can decrease vitamin D photoproduction capacity by 90%, while SPF 30 decreases it by 99% (7). By analogy, this mechanism can also explain how use of sunscreen while performing daily activities, while at work, or when practicing physical activities in enclosed environments, with low solar exposure, can decrease

exposure to UVB rays and thus how it may represent a risk factor for vitamin D deficiency and insufficiency.

Moreover, during winter, people use more layers of clothes and decrease their time spent outdoors. Air pollution and working in closed environments, which limit cutaneous synthesis of vitamin D, are other potential factor relating to vitamin D insufficiency and deficiency (7).

The factors associated with vitamin D deficiency in the present study are similar to those reported in other Western countries and include extremes of age, female sex, winter season, dark skin pigmentation, lack of sun exposure, a covered clothing style and obesity (7). Conversely, younger age, practicing physical activities outdoors, the spring and summer seasons, living by the sea in sunny locations and lower latitudes are factors that seem to favor higher serum vitamin D concentrations among the Brazilian population (27). However, Brazil is a continent-sized country, ranging in latitude from 5° N to 33° S. Thus, the intensity of UVB light also varies significantly across the different regions of Brazil, which can promote differences in occurrences of vitamin D insufficiency and deficiency in the populations of the various states of this country.

In lower-latitude regions, closer to the equator, cutaneous synthesis may be high due to higher temperatures and intensity of UVB rays. This explains the lower prevalence of vitamin D deficiency among the populations of the northern and northeastern regions of Brazil, where the availability of sunshine and intensity of ultraviolet rays are greater. Moreover, the habits and lifestyle of these populations also favor solar exposure, especially in coastal cities, which increases the possibility of

vitamin D synthesis. Higher prevalences of deficiency were observed in the southern and southeastern regions, where the incidence of ultraviolet rays is lower. However, regarding vitamin D insufficiency, the highest occurrence was observed among the populations of states in the northeastern region. This indicates that availability of sunshine and the presence of tropical coastal cities did not seem to influence the occurrence of this problem, even if the population was protected from greater degrees of inadequacy.

The highest prevalences of vitamin D deficiency were reported from populations in the central-western, southeastern and southern regions of Brazil. Environmental factors may influence the vitamin D levels in the populations of these regions. High levels of atmospheric pollution are among the environmental factors that have been reported to occur in the states of these regions (28). Air pollution due to particulate matter (PM₁₀), sulfur dioxide (SO₂), ozone (O₃), carbon monoxide (CO) and nitrogen oxides (NO_x), among others, block ultraviolet rays and decrease the possibility that individuals will be able to photosynthesize vitamin D (29).

In Brazil, vitamin D intake through dietary sources is low. The small bioavailable quantities of this vitamin in food are insufficient for the physiological needs of the human body (30). Conversely, the availability of vitamin D in foods in Brazil is mostly unknown. Not all food products include information regarding vitamin D in the tables of percentage composition. This hinders studies evaluating vitamin D intake and the repercussions of consuming dietary sources of vitamin D on the serum concentrations of this compound in any given population. Thus, quantification of vitamin D in Brazilian foods and compilation of food composition tables should be targeted in future studies.

In a prospective study on vitamin D levels in the adult population of a Finnish cohort, it was reported that food fortification, especially of fluid milk products, gave rise to adequate vitamin D status when vitamin D intake was based on nutritional recommendations [$25(\text{OH})\text{D} \geq 50 \text{ nmol/L}$]. In such situations, supplementation would generally not be needed (31)

Vitamin D and $25(\text{OH})\text{D}$ concentrations were observed to increase after public policy actions aimed towards vitamin D fortification in foods that are frequently consumed by the population (31,32). Current evidence does not support the recommendation of generalized supplementation of vitamin D through medications, for populations (7). However, the results from the present study and other studies support the recommendation that policies towards fortification of foods with vitamin D for the Brazilian population should be implemented, considering that the main source of vitamin D in Brazil consists of occasional exposure to sunlight (31, 32).

The development of vitamin D food fortification policies in Brazil needs to be cautious and carefully planned. The interests of stakeholders within the pharmaceutical industry are predominantly focused towards implementation and commercialization of oral supplements and administration of mega-doses of vitamin D among individuals in different age groups, who may or may not be healthy, instead of promoting consumption of foods that have been enriched with vitamin D.

Regarding the methodological quality of the studies analyzed, most presented moderate quality and moderate risk of bias. The main problems of the studies related to absence of sample calculations and use of non-probabilistic sampling. Therefore, it is evident that epidemiological studies with representative samples should be

conducted on the repercussions of vitamin D on the population's health, considering the scarcity of prevalence assessments on 25(OH)D₃ levels among specific population groups, such as pregnant women and children. The cutoff points available for evaluating vitamin D concentrations are another issue to be addressed, since these limits do not take into account climatic particularities and the physiological needs of each age group. The most common methods used to determine vitamin D concentrations were competitive assays based on specific antibodies and non-radioactive markers. However, high-performance liquid chromatography (HPLC), which requires methodological certification through DEQAS (*International Vitamin D External Quality Assessment Scheme*), was also used. Proficiency in determining vitamin D concentration was not observed in the methodologies of the published papers that were evaluated. Thus, there may be variations in the results regarding vitamin D concentrations in studies that do not adopt this parameter.

The present study provides contributions towards the field of public health through identifying the epidemiological situation of vitamin D deficiency and insufficiency among 340,476 Brazilians, including children, adolescents, pregnant women, adults and the elderly. Moreover, these results relating to vitamin D deficiency and insufficiency were spatially distributed across the country's geopolitical regions. However, most studies included in this meta-analysis were prevalence studies, which did not allow evaluation of causality relationships between vitamin D deficiency and insufficiency and associated factors. In addition, the northern and central-western regions were only represented by a few studies on the vitamin D situation among their

populations, which hindered precise estimation of vitamin D occurrences and deficiencies.

The results from the present study indicate that there is a need for intervention actions towards controlling vitamin D deficiency. Public policies towards vitamin D fortification in foods consumed by the general public, except for specific groups, should be developed. Supplementation can be reserved for clinical practice, to assist individuals in situations of vulnerability to vitamin D deficiency, such as elderly people, pregnant women or people for whom supplementation would have a significant impact, towards restoring and maintaining health. The standardization of cutoff points for 25(OH)D should also be further investigated, considering the physiological needs of each group. According to the evidence of this study, we recommend monitoring of vitamin D concentrations and complementation of daily needs through oral supplementation, when necessary, among groups that are vulnerable to vitamin D deficiency (27). Vitamin D deficiency and insufficiency should be considered to be a worldwide public health issue, and Brazil forms part of this epidemiological scenario, with high prevalences of deficient and insufficient vitamin D levels among the country's population.

References

- 1 Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.*2014;144:138–45.
2. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-88S.
3. Tsiaras W, Weinstock M. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Derm*

- Venereol . 2011;91(2):115–24.
4. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhaes MCT, Sasaki AL, dos Reis LM, et al. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clin Nutr*. 2010;29(6):784–8.
 5. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007;(357):266–81.
 6. Hoteit M, Al-Shaar L, Yazbeck C, Bou Sleiman M, Ghalayini T, El-Hajj Fuleihan G. Hypovitaminosis D in a sunny country: Time trends, predictors, and implications for practice guidelines. *Metabolism*.2014;63(7):968–78
 7. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S–6S.
 8. Luo B-A, Gao F, Qin L-L. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* . 2017;9(3):307.
 9. Qi D, Nie X, Wu S, Cai J. Vitamin D and hypertension: Prospective study and meta-analysis. Slominski AT, editor. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174298.
 10. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4).
 11. Zhang R, Li B, Gao X, Tian R, Pan Y, Jiang Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2017; 105(4):810–9.
 12. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):976-89.
 13. Arabi A, El Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Hypovitaminosis D in developing countries—prevalence, risk factors and outcomes. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2010;6(10):550–61.
 14. James WPT. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. *Nutr Rev*. 2008;66(5):286–90.

15. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):671–80.
16. Santos BR, Mascarenhas LPG, Satler F, Boguszewski MCS, Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr* 2012;12:62.
17. Scalco R, Premaor MO, Froehlich PE, Furlanetto TW. High prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in elders living in nonprofit homes in South Brazil. *Endocrine.*; 2008 Feb;33(1):95–100.
18. Stevens GA, Alkema L, Black RE, Boerma JT, Collins GS, Ezzati M, et al. Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting: the GATHER statement. *Lancet.* 2016. p. e19–23.
19. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol.* 2005; 62(3):265–81.
20. Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis Can .* 1998 ;19(4):170–6.
21. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*; 2002 ;21(11):1539–58.
22. Archela RS, Théry H. Orientation méthodologique pour la construction et la lecture de cartes thématiques. *Confins* 2008;3:1–21.
23. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Base Cartográfica Contínua do Brasil Base Cartográfica Contínua do Brasil – 1:250000 . IBGE. Brasilia; 2015.
24. Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, Gonzalez-Gross M, Valtuena J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033–44
25. Mellaby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet.* 1919;193(4985):407–12.
26. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23–45.

27. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* Brazil; 2014;58(5):411–33.
28. Vormittag EMPA de A, da Costa RR, Braga AA, Miranda M, Nascimento NC, Saldiva PHN. Monitoramento da qualidade do ar no Brasil. *Inst Saúde e Sustentabilidade.* 2014;99.
29. Feizabad E, Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Ramezani M, Hashemian R, Moattari S. Impact of air pollution on vitamin D deficiency and bone health in adolescents. *Arch Osteoporos.* 2017; 12(1):34.
30. Peters BSE, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Brazilian Adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2009; 54(1):15–21
31. Jääskeläinen T, Itkonen ST, Lundqvist A, Erkkola M, Koskela T, Lakkala K, et al. The positive impact of general vitamin D food fortification policy on vitamin D status in a representative adult Finnish population: evidence from an 11-y follow-up based on standardized 25-hydroxyvitamin D data. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(6):ajcn151415.
32. Black LJ, Seamans KM, Cashman KD, Kiely M. An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Vitamin D Food Fortification. *J Nutr.* 2012;142(6):1

Supporting Information

Table S1. Search strategy

Table S2. PICOS criteria for inclusion of studies

Table S3. Reasons for study exclusion

Table S4. Study inclusion

Table S5. Results of studies included in meta-analysis

Table S1 Database search strategy and results

Database	Search strategy	Items found
PubMed : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	("vitamin D "[All Fields] OR (("ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) OR ("cholecalciferol"[MeSH Terms] OR "cholecalciferol"[All Fields]))) AND ("Brazil"[MeSH Terms] OR "Brazil"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]	968
Web of science- http://apps- webofknowledge.ez10.periodicos.capes.gov.br/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=3DPjTQtaLeODI EzPlty&preferencesSaved=	(vitamin D AND Brazil)	17
Scopus: http://www.scopus.com/	("vitamin d " OR ergocalciferols OR cholecalciferol AND brazil AND humans)	181

Science Direct: http://www.sciencedirect.com/	"vitamin d " OR ergocalciferols OR cholecalciferol AND Brazil AND humans	1.612
SciELO - Scientific Electronic Library Online http://www.scielo.org/php/index.php	vitamin d AND type:("research-article" OR "review- article" OR "case-report")	893
Lilacs.bvsalud.org/ http://bancodeteses.capes.gov.br/ban co-teses/#!/	(tw:(Vitamin D)) AND (tw:(Brazil)) AND (tw:(humanos)) Vitamina D	153 16
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism	Vitamina D	6
Brazilian Association of Nutrition	vitamin D	7

Table S2. PICOS criteria for inclusion of studies

Parameter	Inclusion criteria
Population	Pregnant women, children, adolescents, adults and the elderly living in Brazil
Intervention	This review was not based on the evaluation of any specific intervention.
Comparator	No comparators were identified for this study
Outcome	The mean, prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency.
Study design	Observational studies: cohort, cross-sectional and case-control studies, published before May 10, 2017

Table S3. Reasons for study exclusion

Participants who were hospitalized, presented chronic diseases or made use of medication

1. Bandeira F, Caldas G, Freese E, Griz L, Faria M, Bandeira C. Relationship between serum vitamin d status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2002;8(4):266-70.
 2. Griz L, Bandeira F, Diniz ET, Cabral M, Freese E. Prevalence of vitamin D deficiency is higher in patients with Paget's disease of bone compared with age-matched controls. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57(7): 509-512.
 3. Gondim F, Caribé A, Vasconcelos KF, Segundo AD, Bandeira F. Vitamin D Deficiency Is Associated with Severity of Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes and High Rates of Sun Exposure. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2016: 1;9:37-41.
 4. Camargo MB, Kunii LS, Hayashi LF, Muszkat P, Anelli CG, Marin-Mio RV, et al. Modifiable factors of vitamin D status among a Brazilian osteoporotic population attended a public outpatient clinic. *Arq Bras Endocrinol & Metabol.* 2014;58(5):572–82.
 5. de Castro Gomes DA, Valadares ALR, Pinto-Neto AM, Morais SS, Costa-Paiva L. Ability to follow drug treatment with calcium and vitamin D in postmenopausal women with reduced bone mass. *Menopause,* 2012;19(9):989–94.
 6. Fragoso YD, Adoni T, Alves-Leon SV, Apostolos-Pereira SL, Arruda WO, Brooks JBB, et al. No correlation was observed between vitamin D levels and disability of patients with multiple sclerosis between latitudes 18° and 30° South. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(1):3–8.
 7. Guerra MTE, Feron ET, Viana RD, Maboni J, Pastore SI, Castro CC de. Elderly with proximal hip fracture present significantly lower levels of 25-hydroxyvitamin D . *Rev Bras Ortop.* 2016;51(5):583–8.
-

-
8. Gumieiro DN, Pereira GJC, Minicucci MF, Ricciardi CEI, Damasceno ER, Funayama BS. Associations of vitamin D deficiency with postoperative gait and mortality among patients with fractures of the proximal femur . *Rev Bras Ortop* . 2015;50(2):153–8.
 9. Jao J, Freimanis L, Mussi-Pinhata MM, Cohen RA, Monteiro JP, Cruz ML, et al. Low vitamin D status among pregnant Latin American and Caribbean women with HIV Infection. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;130(1):54–8.
 10. Johnsson Campos D, Boguszewski CL, Araujo Moreira Funke V, Sales Bonfim CM, Aguiar Moreira Kulak C, Pasquini R, et al. Bone mineral density, vitamin D, and nutritional status of children submitted to hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition. United States*; 2014;30(6):654–9.
 11. Kurt O, Balta S, Cakar M, Arslan E, Unlu M, Demirkol S. The protectiveness of the treatment of vitamin D insufficiency in the development of diabetes. *Arq Bras Endocrinol & Metabol* . 2013;57(2):157–8.
 12. Marcondes NA, Raimundo FV, Vanacor R, Corte BP, Ascoli AM, de Azambuja AZ, et al. Hypovitaminosis D in Patients with Cystic Fibrosis: A Cross-Section Study in South Brazil. *Clin Respir J*. 2014;8(4):455-9.
 13. Medeiros M, Matos AC, Pereira SE, Saboya C, Ramalho A. Vitamin D and its relation with ionic calcium, parathyroid hormone, maternal and neonatal characteristics in pregnancy after roux-en-Y gastric bypass. *Arch Gynecol Obstet* ; 2016;293(3):539–47.
 14. Neves JPR, Silva AS, Morais LCS de, Diniz A da S, Costa MJ de C, Ascutti LSR, et al. Concentrações de 25-hidroxivitamina D e níveis pressóricos em idosos hipertensos. *Arq Bras Endocrinol & Metabol*. 2012;56(7):415–22.
 15. Paiva CA., Bettinelli LA, Portella MR, Pasquallotti A. Prevalência de hipovitaminose D e sua severidade em idosos institucionalizados no município de passo fundo. *Rev Context Saúde* 2011;10(20):1243–50.
-

-
16. Powe C, Seely E, Rana S, Karumanchi A, Thadhani R. P103 First trimester vitamin D and vitamin D binding protein levels in preeclampsia and other complications of pregnancy. *Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal.* 2010 Oct;1, S69–70.
 17. Rey C, Sánchez-Arango D, López-Herce J, Martínez-Cambor P, García-Hernández I, Prieto B, et al. Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. *J Pediatr* . 2014;90(2):135–42.
 18. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos JR, Quirino LM, Kunii I, Lui VA, et al. High prevalence of vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in elderly population from the city of Sao Paulo, Brazil. *J BONE Miner Res.* 2002;17(1):S458
 19. Silva BCC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MMS. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol & Metabol.* 2008;52(3):482–8.
 20. Zambrano MB, Brizola E, Pinheiro B, Vanz AP, Mello ED, Félix TM. Study of the Determinants of Vitamin D Status in Pediatric Patients With Osteogenesis Imperfecta. *J Am Coll Nutr. United States;* 2016;18;35(4):339–45.

Purpose of the article

1. Kich DM, Vieira FA de S, Bassuino M, Linden R. Determinação de 25-hidroxivitamina D2 e D3 em plasma por CLAE-DAD TT - Determination of 25-hydroxy-vitamin D2 and D3 in plasma by HPLC-DAD. *J Bras Patol e Med Lab.* 2012;48(5):329–36.
2. Maeda SS, Saraiva GL, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, Corrêa Mde P. Seasonal variation in the serum 25-hydroxyvitamin D levels of young and elderly active and inactive adults in São Paulo, Brazil: The São Paulo Vitamin D Evaluation Study (SPADES). *Dermatoendocrinol.* 2013; 1;5(1):211-7.

Clinical trials

-
1. Arantes HP, Gimeno SGA, Chiang AY, Bilezikian JP, Lazaretti-Castro M. Incidence of vertebral fractures in calcium and vitamin D-supplemented postmenopausal Brazilian women with osteopenia or osteoporosis: data from Arzoxifene Generations Trial. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(1):54-9.
 2. Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Bueloni-Dias FN, Nahas EAP. Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporos Int.*; 2015;26(10):2413–21.
 3. Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Poloni PF, Schmitt EB, Almeida-Filho B, et al. Effect of isolated vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2016;23(3):267–74.
 4. Cavalcante IG de M, Silva AS, Costa MJC, Persuhn DC, Issa CI, Freire TL de L, et al. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency: Vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. *Exp Gerontol.* 2015;66:10–6.
 5. de Medeiros Cavalcante IG, Silva AS, Costa MJC, Persuhn DC, Issa CTMI, de Luna Freire TL, et al. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency: Vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. *Exp Gerontol.* England; 2015;66:10–6.
 6. Diogenes MEL, Bezerra FF, Rezende EP, Taveira MF, Pinhal I, Donangelo CM. Effect of calcium plus vitamin D supplementation during pregnancy in Brazilian adolescent mothers: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* United States; 2013;98(1):82–91.
-

-
7. Diogenes ME, Bezerra FF, Rezende EP, Donangelo CM. Calcium plus vitamin D supplementation during third trimester of pregnancy in adolescents accustomed to low calcium diets did not affect infant bone mass at early lactation in a randomized controlled trial. *J Nutr.* 2015;145(7):1515-23.
 8. Kelishadi R, Salek S, Salek M, Hashemipour M, Movahedian M. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. *J Pediatr.* 2014;90(1):28–34
 9. Moreira-Pfrimer LDF, Pedrosa MAC, Teixeira L, Lazaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab;* 2009;54(4):291–300.
 10. Nolasco R, Moreira LDF, Bocalini DS, Fronza FCAO, Marin RV, Lazaretti-Castro M, et al. Effects of vitamin D supplementation on pulmonary function in postmenopausal women following an aquatic exercise program. *Arch Endocrinol Metab.;* 2017;61(1):28–35.
 11. Normando P, Diogenes ME, Cabello PH, Cabello GM, Donangelo CM, Bezerra FF. Calcium plus vitamin D supplementation during pregnancy interacts with polymorphisms in the promoter region of the VDR gene to affect postpartum bone mass of Brazilian adolescent mothers: A randomized controlled trial. *Nutrition.* 2016;32(10):1068-74.
 12. Pignotti GAP, Genaro PS, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Martini LA. Is a lower dose of vitamin D supplementation enough to increase 25(OH)D status in a sunny country? *Eur J Nutr.;* 2010 28;49(5):277–83.
 13. Raimundo FV, Lang MAB, Scopel L, Marcondes NA, Araujo MGA, Faulhaber GAM, et al. Effect of fat on serum 25-hydroxyvitamin D levels after a single oral dose of vitamin D in young healthy adults: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Eur J Nutr.* 2015;54(3):391-6.
-

Time of study

1. Linhares ER, Jones DA, Round JM, Edwards RH. Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. *Am J Clin Nutr. United States*; 1984 ;39(4):625–30.
-

Table S4. Study inclusion

1. Neves JPR, Silva AS, Morais LCSL de, Diniz A da S, Costa MJ de C, Asciutti LSR, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations and blood pressure levels in hypertensive elderly patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012;56(7):415–22.
 2. Russo LAT, Gregório LH de, Lacativa PGS, Marinheiro LPF. Concentration of 25-hydroxyvitamin D in postmenopausal women with low bone mineral density. *Arq Bras Endocrinol Metabol* ; 2009;53(9):1079–87
 3. Silva BCC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MMS. Prevalence of vitamin D deficiency and its correlation with PTH, biochemical bone turnover markers and bone mineral density, among patients from ambulatories. *Arq Bras Endocrinol Metabol* ; 2008 Apr;52(3):482–8.
 4. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LMQ, Vieira JGH, Maeda SS, et al. Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of Sao Paulo, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*; 2007;51(3):437–42.
 5. Camargo MBR, Vilaça T, Hayashi LF, Rocha OGF, Lazaretti-Castro M. 25-Hydroxyvitamin D level does not reflect intestinal calcium absorption: an assay using strontium as a surrogate marker. *J Bone Miner Metab.*; 2015 24;33(3):319–28.
-

-
6. Cobayashi F, Lourenço B, Cardoso M. 25-Hydroxyvitamin D3 Levels, BsmI Polymorphism and Insulin Resistance in Brazilian Amazonian Children. *Int J Mol Sci*; 2015; 16(6):12531–46
 7. Lopes JB, Fernandes GH, Takayama L, Figueiredo CP, Pereira RMR. A predictive model of vitamin D insufficiency in older community people: From the São Paulo Aging & Health Study (SPAH). *Maturitas*. 2014;78(4):335–40.
 8. de Souza WN, Norde MM, Oki É, Rogero MM, Marchioni DML, Fisberg RM, et al. Association between 25-hydroxyvitamin D and inflammatory biomarker levels in a cross-sectional population-based study, São Paulo, Brazil. *Nutr Res*; 2016;36(1):1–8
 9. Lepsch J, Eshriqui I, Farias DR, Vaz JS, Cunha Figueiredo AC, Adegboye ARA, et al. Association between early pregnancy vitamin D status and changes in serum lipid profiles throughout pregnancy. *Metabolism*. 2017;70:85–97.
 10. Silva As, Issa CTMI, Queiroz DJM, Persuhn DC, Araújo EP dos S, Gonçalves M da CR. Association of hematology profile with serum 25-hydroxy vitamin D and BsmI polymorphism in community-dwelling older adults TT - Associação do perfil hematológico com os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e polimorfismo BsmI de idosos não institucionais. *Rev Nutr*. 2016;29(5):655–64.
 11. Oliveira RM, Novaes JF, Azeredo LM, Cândido APC, Leite IC. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutr [Internet]*. England; 2014 Apr 9;17(4):787–94.
 12. Bezerra FF, Cabello GMK, Mendonça LMC, Donangelo CM. Bone mass and breast milk calcium concentration are associated with vitamin D receptor gene polymorphisms in adolescent mothers. *J Nutr*; 2008 Feb;138(2):277–81
 13. Rocha AKS, Bós ÂJG, Carnenaz G, Machado DC. Bone mineral density, metabolic syndrome, and vitamin D in indigenous from south of Brazil. *Arch Osteoporos*. England; 2013 Dec 6;8(1–2):134.
-

-
14. Figueiredo ACC, Cocate PG, Adegboye ARA, Franco-Sena AB, Farias DR, de Castro MBT, et al. Changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D during pregnancy: a Brazilian cohort. *Eur J Nutr*; 2017;1–14.
 15. Giudici K V, Fisberg RM, Marchioni DM, Martini LA. Comparisons of physical activity, adipokines, vitamin D status and dietary vitamin D intake among adolescents. *J Hum Nutr Diet*; 2017 ;30(3):369–77.
 16. Maia M, Maeda SS, Marçon C. Correlation between photoprotection and 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels. *An Bras Dermatol*. 2007;82(3):233–7.
 17. Kurihayashi AY, Augusto RA, Escaldelai FMD, Martini LA. Vitamin A and D status among child participants in a food supplementation program. *Cad Saude Publica [Internet]*. 2015;31(3):531–42.
 18. Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: The São PAulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). *BMC Endocr Disord* ; 2013;13.
 19. Lourenco BH, Qi L, Willett WC, Cardoso MA. FTO Genotype, Vitamin D Status, and Weight Gain During Childhood. *Diabetes*. 2014: 1;63(2):808–14.
 20. Scalco R, Premaor MO, Froehlich PE, Furlanetto TW. High prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in elders living in nonprofit homes in South Brazil. *Endocrine*; 2008;33(1):95–100.
 21. Maeda SS, Kunii IS, Hayashi LF, Lazaretti-Castro M. Increases in summer serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) concentrations in elderly subjects in São Paulo, Brazil vary with age, gender and ethnicity. *BMC Endocr Disord*; 2010;10.

-
22. Pena HR, de Lima MC, Brandt KG, de Antunes MMC, da Silva GAP. Influence of preeclampsia and gestational obesity in maternal and newborn levels of vitamin D. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:112.
 23. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LMQ, Vieira JGH, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.*; 2005 Dec;16(12):1649–54.
 24. Simões FFA, Castro NP, Euclides V V., Luzia LA, Paiva AA, Rondó PHC. Maternal adiposity and maternal and cord blood concentrations of vitamin D [25(OH)D3]. *Clin Nutr Exp*. 2016;9:3–12.
 25. Peters BSE, Roque JP, Fisberg M, Martini LA. There are no association between vitamin D metabolites and blood pressure in adolescents. *Arq Bras Endocrinol & Metabol* . 2009;53(4):416–24.
 26. de Vieira Giorelli G, de Matos LN, Saado A, Soibelman VL, Dias CB. No association between 25-hydroxyvitamin D levels and prediabetes in brazilian patients. A cross-sectional study . *Sao Paulo Med*; 2015;133(2):73–7
 27. Garcia VC, Schuch NJ, Catania AS, Gouvea Ferreira SR, Martini LA. Parathyroid hormone has an important role in blood pressure regulation in vitamin D–insufficient individuals. *Nutrition*.2013 Sep;29(9):1147–51
 28. Martini LA, Verly EJ, Marchioni DML, Fisberg RM. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey-Sao Paulo. *Nutrition*; 2013;29(6):845–50.
 29. Cabral MA, Borges CN, Maia JMC, Aires CAM, Bandeira F. Prevalence of vitamin D deficiency during the summer and its relationship with sun exposure and skin phototype in elderly men living in the tropics. *Clin Interv Aging*; 2013;8:1347–51.
 30. Peters BSE, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab* . ; 2009;54(1):15–21.
-

-
31. Prado MRMC do, Oliveira F de CC, Assis KF, Ribeiro SAV, Prado Junior PP do, Sant'Ana LF da R, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and associated factors in women and newborns in the immediate postpartum period. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(3):286–93.
 32. Nascimento NAP, Moreira PFP, Marin R V, Moreira LDF, Castro ML, Santos CAF, et al. Relation among 25(OH)D, aquatic exercises, and multifunctional fitness on functional performance of elderly women from the community. *J Nutr Health Aging.*; 2016,8;20(4):376–82
 33. Giudici KV, Padua LMA, Marchioni DML, Fisberg RM, Martini, L. A. Vitamin D status, sun exposure and lipid profile among adolescents living in Sao Paulo, Brazil. *Faseb Journal*, 2013. 27.
 34. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhães MC, Sasaki AL, dos Reis LM , et al. Vitamin D status in a sunny country: Where has the sun gone? *Clin Nutr.* 2010;29(6):784-8
 35. Lopes JB, Danilevicius CF, Takayama L, Caparbo VF, Scazufca M, Bonfá E, Pereira RM. Vitamin D insufficiency: A risk factor to vertebral fractures in community-dwelling elderly women. *Maturitas.* 2009;64(4):218-22.
 36. Ferreira Tda S, Rocha TM, Klein MR, Sanjuliani AF. Vitamin d deficiency is associated with insulin resistance independent of intracellular calcium, dietary calcium and serum levels of parathormone, calcitriol and calcium in premenopausal women. *Nutr Hosp.* 2015 Apr 1;31(4):1491-8.
 37. Santos BR, Mascarenhas LPG, Satler F, Boguszewski MCS, Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatrics*, 2010: 12(1):606.
 38. Eloi M, Horvath DV, Szejnfeld VL, Ortega JC, Rocha DA, Szejnfeld J, Castro CH. Vitamin D deficiency and seasonal variation over the years in São Paulo, Brazil. *Osteoporos Int.* 2016;27(12):3449-3456.
-

-
39. Bandeira F, Griz L, Freese E, Lima DC, Thé AC, Diniz ET, et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(2):227-32.
40. Moreira ML, Neto LV, Madeira M, Lopes RF, Farias ML. Vitamin D Deficiency and Its Influence on Bone Metabolism and Density in a Brazilian Population of Healthy Men. *J Clin Densitom.* 2017: S1094-6950(16)30119-6. [Epub ahead of print]
41. Labronici PJ, Blunck SS, Lana FR, Esteves BB, Franco JS, Fukuyama JM, et al. Vitamin D and its relation to bone mineral density in postmenopause women TT - Vitamina D e sua relação com a densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa. *Rev. bras. ortop.* . 2013 ; 48(3): 228-235.
42. Santos BR, Mascarenhas LP, Boguszewski MC, Spritzer PM. Variations in the Vitamin D-Binding Protein (DBP) Gene Are Related to Lower 25-Hydroxyvitamin D Levels in Healthy Girls: A Cross-Sectional Study. *Horm Res Paediatr.* 2013;79:162-8.
43. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006;260(3):245-54.
44. Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M. The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of Sao Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(12):1653-9.
45. Brech GC, Ciolac EG, Peterson MD4, Greve JM. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with functional capacity but not with postural balance in osteoporotic postmenopausal women. *Clinics,* 2017; 1;72(1):11-16.
-

-
46. Lopes MP, Giudici KV, Marchioni DM, Fisberg RM, Martini LA. Relationships between n-3 polyunsaturated fatty acid intake, serum 25 hydroxyvitamin D, food consumption, and nutritional status among adolescents. *Nutr Res.* 2015 Aug;35(8):681-8.
47. Rocha-Lima, M, Custodio O, Moreira PFP, Araujo LMQ, Almada Filho CM, Cendoroglo MS. Depressive symptoms and level of 25-hydroxyvitamin D in free-living oldest old. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Oct; 59(10): 1793–1801.
48. Premaor MO, Paludo P, Manica D, Paludo AP, Rossatto ER, Scalco R, et al. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil. *J Endocrinol Invest.* 2008 ;31(11):991–5.
49. Gobbi B, Roncada C, Rodrigues AD. Vitamin D evaluation for season in adults of a city in southern Brazil. *Rev Bras Análises Clínicas.* 2016;48(4).
50. Lopes VM, Lopes JRC, Brasileiro JPB, Oliveira I de, Lacerda RP, Andrade MRD, et al. Highly prevalence of vitamin D deficiency among Brazilian women of reproductive age. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(1):21-27
51. Issa CT, Silva AS, Toscano LT, Medeiros MS4, Persuhn DC, Silva Diniz A, et al. Relationship between cardiometabolic profile, vitamin D status and BsmI polymorphism of the VDR gene in non-institutionalized elderly subjects. *Exp Gerontol.* 2016 ;81:56-64.

Dissertations/ thesis

52. Costa MBS. Estudo comparativo dos níveis séricos de vitamina D em pacientes asmáticos e não asmáticos: a hipovitaminose e suas correlações com a asma. PhD [dissertation]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.
-

-
53. Ferraz KM. Repercussões da insuficiência em vitamina D sobre o músculo esquelético em adolescentes do sexo masculino: um estudo transversal. PhD [dissertation]. Recife: Universidade Federal do Pernambuco. 2011.
54. Galvão AA. Associação dos níveis séricos de vitamina D com atopia e asma em escolares do Recôncavo Baiano. PhD [dissertation]. Universidade Federal da Bahia. 2013
55. Pesarini JR. Níveis Séricos De Vitamina D Associados com indicadores da síndrome metabólica na população brasileira. PhD [dissertation]. Rio Claro: Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro, 2013.
56. Porto CM. Associação entre deficiência de vitamina D e riscos cardiovascular e de insuficiência cardíaca em idoso. PhD [dissertation]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2016.
57. Ramos R. Associação entre os polimorfismos Bsm1 e Fok1 do gene VDR, níveis séricos de 25(OH)D e susceptibilidade à osteoporose em idosas. PhD [dissertation]. Brasília: Universidade Católica de Brasília, 2016.
58. Pereira-Santos M. Determinantes socioambientais das concentrações séricas de vitamina D em gestantes. PhD [dissertation]. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2014.
59. Araújo EPS. Prevalência de insuficiência/deficiência de vitamina D e fatores associados em adolescentes escolares. PhD [dissertation]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 2016.
60. Lamas TM. Associação entre Densidade Mineral Óssea e status da vitamina D em mulheres idosas. PhD [dissertation]. Brasília: Universidade Católica de Brasília . 2012.
61. Queiroz DJM. Relação entre insuficiência/deficiência da vitamina D, inflamação e estresse oxidativo em adolescentes escolares com excesso de peso. PhD [dissertation]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 2016.
-

62. Silva VF dos S. Associações entre a força muscular e níveis séricos de vitamina D em populações remanescentes de quilombos. Maceió: Centro Universitário CESMAC:2015

Abstracts conferences

63. Silva VD de A, Pizarro B , Antunes RA , Reginatto MW , Mancebo AC, Areas P, et al. Níveis foliculares de 25-hidroxivitamina D e IMC: um estudo prospectivo de 199 mulheres submetidas à fertilização in vitro. Arch Endocrinol Metab 2016; 1-4: .S12

64. Moreira ML, Santos CV, Lopes RF, Neto LV , Costa JM, Madeira M, et al. Deficiência de vitamina D e sua influência no metabolismo e densidade óssea em uma população brasileira de homens saudáveis. Arch Endocrinol Metab 2016; 1-4: S21

65. Pinheiro MFMC, Denardin OVP, Souza TSP, Cavalari EMR, Schrank Y, Fontes R, Araújo PBMC. Correlação entre os níveis de 25-hidroxivitamina D e hemoglobina glicada em adultos não diabéticos e diabéticos com diferentes graus de controle glicêmico. Arch Endocrinol Metab 2016; 1-4: S122.

66. Cabrera LO, Assumpção C, Fontes R. Existe correlação entre leptina e 25OHD em crianças obesas? Arch Endocrinol Metab 2016; 1-4: .S166.

67. Lemos MN, Acioli JFL, Pinto RJ da MC, Neto JFA, Peixoto AS, Oliveira AF, et al. Hipovitaminose D e depressão em estudantes de medicina. Arch Endocrinol Metab 2016; 1-4: S185.

68. Abrahão GCP, PCK, Santos MC, Franco LJ, Filho JPBV, et al. Associação entre 25(OH)-vitamina D e intolerância à glicose na população indígena Xavante . Arch Endocrinol Metab 2016; 59(01): S6.

69. Silva DMW, Vitti A, Otero MSS, Damas TB, Ghanem O. Prevalência de deficiência de vitamina D em Joinville-SC. Arch Endocrinol Metab 2016; 60(04):S349

70. Brandão CMA, Nakamura OH, Teles MG, Sá J, Carvalho VM, Cardozo KHM, et al. Níveis inesperadamente baixos da 25-hidroxivitamina D numa área subtropical do Brasil: análise de 59.812 amostras. Arch Endocrinol Metab 2013; 2: S84.

71. Cunha CB, Gazolla FM, Bordallo APN, Medeiros CB, Bordallo MAN, Madeira IR, et al. Níveis de vitamina D e fatores de risco cardiovascular em crianças pré-púberes eutróficas e com excesso de peso. Arch Endocrinol Metab 2013; 57(1)2: S27.

72. Salgado C, Correia A, Azevedo MS, Almeida C, Bandeira F. Deficiência de vitamina D e sua associação com maior adiposidade materno-fetal. Arch Endocrinol Metab 2013; 57(4): S41.

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Neves et al, 2012	João Pessoa	Paraíba	Cross-sectional	May to August, 2011	91	69.73 (7.0)	CLIA	21-29 ng/mL < 20 ng/mL	3.6	23.66	44.8 (12.5) ng/mL	7
Russo et al, 2009	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	Cross-sectional	May to August, 2004	251	50- 85	RIA	<75 nmol/l <50 nmol/l	27.1	66.9	65.4 (26.6) nmol/L	4
Silva et al, 2008	Belo Horizonte	Minas Gerais	Cross-sectional	2006	180	14 -91	HPLC	32 ng/ml 14 ng/ml	0.8	42.4	38.2 (15.6) ng/ml	1

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Saraiva et al. 2007	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	2001	177 inpatients (125 women and 52 men) and 243 outpatients (168 women and 75 men)	Inpatients :76.6 (9.0); Outpatients: 79.1 (5.9)	RIA	25 and 50 nmol/l. < 25 nmol/l	Outpatients : 15.2 Inpatients : 40.7	Outpatients: 40.0 Inpatients : 30.5	Outpatients: 49.5 (28.5) nmol/L Inpatients: 36.5 (23.5) nmol/l Control: 81.9(34.4) nmol/l	2
Camarogo et al, 2015	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	October 2010 and August 2011	50 postmenopausal women	55–83	CLIA	50 nmol/L	50	Not reported	Sufficient group: 98.7 (18.2) nmol/l Mild deficient group: 38.4 (8.5) nmol/l Not reported	4
Cobayashi et al, 2015	Acrelândia	Acre	Cohort	2007	974 children	5.4 (2.8) years (range: 2.8 months to 10.4 years)	HPLC	50–75 nmol/L <50 nmol/L	11.1% (95% CI: 9.2, 13.2)	21.8% (95% CI: 19.2, 24.5)	Not reported	6

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Lopes et al, 2014;	São Paulo	SP	Cross-sectional	2005 and 2007	908 community-dwelling older subjects	72.8 (4.8)	RIA	Insufficiency <20 ng/mL	25OHD < 10 ng/mL was 14.43% (CI 95% 11.9–16.9%).	58.04% (CI 95% 51.6–64.6)	19.4 (9.3) ng/mL	7
de Souza, 2016	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	2008	281 adults	20-59	HPLC	<50 nmol/L	65.5	34.5		7
Lepsc h et al. 2017	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	prospective cohort	November 2009 and October 2011	194 pregnant women	26.7 (5.5)	HPLC	<75 nmol/L	Not reported	26.6(5.3)	65.06 (1.36) nmol/L	5
Silva et al, 2016	João Pessoa	Paraíba	Cross-sectional	October 2012 and September 2013	42 older adults	69.9	chemiluminescence	<20 ng/dL	Not reported	40.84	32.1 (7.3) ng/dL	7
Oliveira et al, 2014	Juiz de Fora	Minas Gerais	Cross-sectional	Not reported	160 adolescents	15-17	RIA	25 and 75 nmol/l <25 nmol/L	1.25	70.6	24 nmol/l	7
Bezerra et al, 2008	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	Cross-sectional	Not reported	40 lactating	15–18	RIA	Not reported	Not reported	Not reported	61.3 (7.4) nmol/L	5

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Rocha, et al 2013	Planalto/Nonoai	Rio Grande do Sul	Cross-sectional	October and December 2011	adolescents 73 indigenous people	55.5 (13.23)	CLIA	21.0 to 29.0 ng/mL <20.0 ng/mL	Not reported	67.1 %	29.1 (2.36) nmol	3
Figueiredo et al, 2017	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	Prospective Cohort	November 2009 and October 2011	229 pregnant women	20-40	LC-MS/MS	50-<75 nmol/L <50 nmol/L	1 trimester - trs:16.1; 2 trs: 11.2 ;3 trs: 10.2	1 trs: 70.4; 2 trs: 41.0; 3 trs:3.9	1 trs: 65.0 (17.7) nmol/L; 2 trs:78.7 (22.0) nmol/L; 3 trs 84.1 (24.5) nmol/L	4
Giudici et al, 2017	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	Not reported	198 adolescents	14-18	HPLC	20 -30 ng m/L <20 ng mL/L	36.36	70	25.2 (13.4) ng/ml	4
Maia et al, 2007	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	July and August 2005	50 individuals	35 - 60	RIA	Not reported	Not reported	Not reported	photoexposed group : 35.40 ng/mL (23.10-45.80) photoprotected group :29.20 ng/mL	2

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Kurihayaishi et al, 2015	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	December 2012 through July 2013	84 child participants in a food supplementation program	2-7	HPLC	< 30ng/mL < 20ng/mL	58.3	82,1	(23.10–45.80) 19,9 (12)ng/mL	4
Maeda et al, 2013	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	July 2000 through November 2001.	591 people: 177 were living in institutions (NH), 243 individuals from the community (CD), 99 were enrolled in physical activity program for the elderly (PA) and	NH: 76.2 (9.0); CD:79.6 (5.3); PA: 67.6(5.4) YOUNG : 23.9 (2.8)	IRMA	< 75.0 nmol/L	NH: 91.5; CD: 87.6; PA: 48.5;Young:40.3	NH: 36.1 (21.2) nmol/L; CD: 44.1 (24.0) nmol/L; PA:78.9 (30.9) nmol/L; Young:69.6 (26.2) nmol/L	5	

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Lourenco et al, 2014	Acrelandia	Acre	Cohort	2007 to 2012	72 were young. 1.225 children	5.2 (2.8)	HPLC	<75 nmol/L	Not reported	2007:32.1 2009:32.0 2012:35.9	9.8	6
Scalco et al, 2008	Porto Alegre	Rio Grande do Sul	Cross-sectional	November 2005	102 elders	77.8 (9.0)	CLIA	Hypovitaminosis D: ≤20 ng/ml	Not reported	85.7	9.8 (6/16.9) ng/ml	7
Maeda et al, 2010	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	June 2002 and December 2002	99 subjects (47 men and 52 women)	55 to 83	IRMA	Hypovitaminosis D : <50 nmol/L.	Not reported	19.2	78.9 (30.9) nmol/L	4
Pena et al, 2015	Recife	Pernambuco	Cross-sectional	November 2012 to March 2013	179 pregnant women	19-29	CLIA	20 to 29.9 ng/mL <20 ng/mL	14.9	Pregnant women :68.1 Newborns: 2.6	Not reported	4
Saraiva et al, 2005	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	July 2000 through November 2001.	250 free-living elderly	79.1	RIA	25 and 50 nmol/L <25 nmol/L	15.4	41.9	49.5 (28.4) nmol/l (range: 12.5–190 nmol/l)	4

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Simões et al, 2016	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	April and June 2013	101 women and their newborns	25.81 (5.15)	HPLC	21–29 ng/mL	41.4	15.4	30.65 (21.17) ng/l	4
Peters et al, 2009	Indaiatuba	São Paulo	Cross-sectional	April and May 2006	205 adolescents	18.25 (0,07)	RIA	<20 ng/mL 10 e 30 ng/mL < 10 ng/mL	Not reported	62	29.2 (0.8) ng/ mL	4
Peters et al , 2009	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	April and May 2006	136	16–20	RIA	>25 and <75 nmol/L ≤25 nmol/L	Not reported	62.1%	73.0 (22.0) nmol/l	4
Vieira et al, 2015	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	December 2009 to July 2010	53 subjects	65.3 (10.3)	RIA	Not reported	Not reported	Not reported	28.4 (11.1) ng/ml	4
Garcia et al, 2013	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	August 2007 and January 2010	332 adults	50 (15)	HPLC	Insufficiency: ≤ 75 nmol/L	Not reported	86	55.8 (17.1) nmol/L	4
Martini et al, 2013	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	2008	636 participants	<1 y old; 1 to 11 y old, and three more age groups	HPLC	Not reported	Not reported	Not reported	Boys:28.1(10.6) nmol/L; adult men: 48.4 (22.9) nmol/L; elderly	6

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
						for each gender: 12 to 19 y (adolescents), 20 to 59 y (adults) and >60 y (elderly)					men: 50.9 (21.9) nmol/L; girls: 33.2 (14.7) nmol/L; adult women: 51.0 (26.1) nmol/L; elderly women: 53.9 (18.9) nmol/L in	
Cabral et al, 2013	Recife	Pernambuco	Cross-sectional	October 2010 to January 2011	284 men	69.4 (6.5) years	ECLIA	<30 ng/mL <25 ng/mL <20 ng/mL	<20 ng/mL: 31.5; <30 ng/mL:66.7	Not reported	27.86 (13.52) ng/mL	4
Saraiva et al, 2007	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	2001	141	26,4 (5,0)	RIA	25 e 50 nmol/L < 25 nmol/L	Not reported	71.2	81,9- 34,4	3
Prado et al, 2015	Viçosa	Minas Gerais	Cross-sectional	Between December 2011	226 women and their newborns	20 to 44	CLIA	≥20 to <30ng/mL <20ng/mL	Women: 27 Newborns:29.2	Women: 58 Newborns: 51.3	Not reported	6

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Nascimento et al, 2016	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	July, 2009 and November 2012	378 elderly women	67 (5)	CLIA	Not reported	Not reported	Not reported	Aquatic training: 18.47 ng/ml; Multifunctional fitness: 19.25 ng/ml; Sedentary: 16.49 ng/ml Median: 21.4 ng/mL	5
Unger et al, 2010	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	September to October 2006	603 (118M e 485F) healthy volunteers	18-90	CLIA	Hypovitaminosis D: <30 ng/ml	Not reported	77.4	No fracture group: 51.73 (26.82) nmol/ L	5
Lopes et al, 2009	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	June 2005 to July 2007	415 elderly women	> 65	RA	≤ 75 nmol / L	Not reported	No fracture group: 82.3	No fracture group: 25.52 (1.32) ng/ml	6
Ferreira et al, 2015	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	Cross-sectional	Between April 2008	73 premenopausal women	18-50	RIA	<20 ng / ml	16.4	Not reported	25.52 (1.32) ng/ml	6

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Santos et al, 2012	Curitiba/Porto Alegre	Paraná/Rio Grande do Sul	Cross-sectional	2008 and January 2011	234 apparently healthy girls	7-18	RIA	20–29 ng/mL <20 ng / mL	36.3	54.3	21.3 (6.8) ng / mL.	6
Eloi et al, 2016	São Paulo	São Paulo	Prospective studies	January 2010 through August 2014.	39,004 laboratory results	2 -95	CLIA	<30 ng/mL <20 ng/L	33.9	70.7	25.56(11.43) mg/ml	6
Bandeira et al, 2010	Recife	Pernambuco	Cross-sectional	Not reported	93 postmenopausal women	51 - 84	ECLIA	< 50 nmol/L < 25 nmol/L < 50 nmol/L:	25OHD < 25 nmol/L: 24 < 50 nmol/L: 43.7		Group 1:80.6 (43.3) nmol / L; Group 2: 63.7(27.6) nmol/L	5
Moreira et al, 2017	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	Cross-sectional	Not reported	120 healthy men	20-93	ECLIA	20–29 ng/mL <20 ng / mL	27.6	19.1	31.2 (14.2)ng/ml	5

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Labronici, 2013	Petrópolis	Rio de Janeiro	Cross-sectional	January 2010 to December 2011	250 women	45 - 98	CLIA	20–29 ng/mL <20 ng / mL	31.3-43.8	35.9-50	23.8(10.5) ng/ml	6
Santos et al, 2013	Curitiba	Parana	Cross-sectional	April 2008 and September 2010	198 apparently healthy female students	10-18	RIA	20–29 ng/mL <20 ng / mL	31.3	59.6	22.1(5.9) ng/ml	4
Lips et al, 2006	Europa, América Latina e Austrália.	Brazil	Cross-sectional	May 2004 to October 2004; November 2004 to March 2005	606 postmenopausal women, Brazil(151)	67.1(7.7)	CLIA	- 20 a <30 ng/mL < 20 ng/mL	15.2	42.4	32.6 :1.0)	6
Maeda et , 2007	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	August 2002 to February 2004	121 healthy Young volunteers (49)	17-33	IRMA	Not reported	Not reported	Not reported	78.7(33.1 nmol/L	6

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Brech et al, 2017	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	Not reported	men, 72 women) 63 postmenopausal women	55-65	CLIA	20–29 ng/mL <20 ng / mL	79.79	12.77	24.2 (9.2)	6
Lopes et al, 2015	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	2014	198 adolescents	14-18	HPLC	<20 ng/mL; 20- 30 ng/mL	Not reported	71.7	25,2 (13,4)	5
Rocha-Lima et al, 2016	São Paulo	São Paulo	Cross-sectional	January 2010 to January 2012	182 old people	80 and over	CLIA	<10ng/mL; 10 - 30ng/mL	Women: 15.8; Men:10.2	Women: 72.9;Men : 73.0	Not reported	3
Premaor M, 2008	Porto Alegre	Rio Grande do Sul	Cross-sectional	October and November 2003 and 2004	73 - resident physicians of a general hospital	26.4 (1.9)	CLIA	<20 ng/ml	57.4	Not reported	17.9 ng/ml (8.0)	6
Issa et al , 2016	Maceio	Alagoas	Cross-sectional	October 2012 to Septe	142	69.9 (7.0)	HPLC	< 75 nmol/L	4.26	40.84	Not reported	5

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Gobbi et al, 2016	Caxias do Sul	Rio Grande do Sul	Cross-sectional	December 2013	3.409	40	CLIA	20–29 ng/mL <20 ng / mL	37.5/ 12.9/ 23.7/ 38.9		31.54 ng/mL (13,29); 24.81 ng/mL (13.07); 27.28 ng/mL (11.62); 23.52 ng/mL (10.16)	4
Lopes et al, 2017	Brasilia	Distrito Federal	Cross-sectional	January 1 and May 5, 2012	369 evaluated women	21–47	CLIA	20–30 ng/mL < 20 ng/mL/	30.2/ 35/ 32	51.7/ 44.6/ 49.1	24.3 ng/mL (7.9)) 23.8 ng/mL (8.7) ng/mL	4
Ferraz, 2011	Recife	Pernambuco	Cross-sectional	2011	92	13-16	CLIA	30 ng/ml 10 ng/ml	Not reported	53.2	Not reported	3
Araújo, 2016	João Pessoa	Paraíba	Cross-sectional	2015	229 adolescents	15 -19	CLIA	21–29 ng/mL <20 ng / mL		57,70	29,6 ng/dL.	5

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Galvão, 2013	São Francisco do Conde	Bahia	Cross-sectional	August 2009 to July 2010	139	6 - 13	ELISA	50-75nmol/L < 50 nmol/L	5	58.3	72,9(36,1)	5
Costa, 2015	Vicosa	Minas Gerais	Cross-sectional	2015	268	8-9	CLIA	21–30 ng/mL <20 ng / mL	2,3	45,6	29,5 ng/ml	6
Pesari, 2013	Londrina,	Paraná	Cross-sectional	Between October 2011 and April 2012	322	18 – 55 anos	CLIA	≤ 20 ng/mL	31		24,2 (8,5); 24,9 (7)	3
Porto, 2016	Recife	Pernambuco	Cross-sectional	August to November 2015	137	>60 - >85	Not reported	30 nmol/L	62	38	Not reported	4
Ramos, 2016	Brasilia	Distrito Federal	Cross-sectional	August 2015 to December 2015	50 women	60 – 94	CLIA	21 -29 ng/mL <20 ng/mL	18	40	23,37 (9,52 – 57,40)	4

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Silva, 2015	Arapiraca	Alagoas	Cross-sectional	2014	54	67,76	CLIA	21 - 29 ng/mL <20 g/mL	Not reported	57.4	M 27,73 ng/mL. H; 33.78ng/mL	4
Pereira-Santos, 2014	Santo Antônio de Jesus	Bahia	Cross-sectional	2013-2014	190 pregnant women	18- 40	CLIA	50 nmol/L -75 nmol/L <50 nmol/L	14.21	44.7	78.66 (32,11) nmol/L	7
Lamas TM, 2012	Brasilia	Distrito Federal	Cross-sectional	2011-2012	128 women	60-78	CLIA	50 nmol/L -72,5 nmol/L) <50 nmol/L	27.73	46.22	Not reported	4
Queiroz DJM, 2016	João Pessoa	Paraíba	Cross-sectional	2015	209 adolescents	15-19	CLIA	50 nmol/L -72,5 nmol/L) <50 nmol/L	8.1	49.3	29.64 (8.32)	4
Silva et al, 2016	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	cross-sectional	2015	121 women	35-36	RIA	50-75nm/L < 50 nmol/L	66.4	Not reported	30.7 ng/ml (8.26)	3
Moreira et al, 2016	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	cross-sectional	Not reported	120 men	20-93	ECLIA	20 and 30 ng/mL/ < 20 ng/mL	27.6	19	31.2(14.2)	Not applicable

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Pinheiro et al, 2016	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	cross-sectional	Not reported	201.904	54.9 (SD=17.4)	CLIA - RIA	20 and 30 ng/mL/ < 20 ng/mL	14.9	40.9	29.3 ng/mL (SD=10.4)	Not applicable
Cabrera et al, 2016	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	cross-sectional	2012 - 2015	62	0-5	Not reported	Not reported	25.8	54.8	Not reported	Not applicable
Lemos et al, 2016	Para	Para	cross-sectional	December 2013 to August 2014	60 medical students and 59 controls	Not reported	CLIA	Not reported	Not reported	Not reported	22.8 ng/ml (6.4) 25.4 ng/ml (9.9)	Not applicable
Abrahão et al, 2016	Sangradouro e São Marcos	Mato Grosso	cross-sectional	Not reported	819	42(19.04)	CLIA	20-30 ng/dl < 20 ng/dl	27.7	37.9		Not applicable
Silva et al, 2016	Jonvili	Santa Catarina	cross-sectional	2012-2013	10.816	< 1 -101	Not reported	<30,0 ng/ml <20,0 ng/ml	36.1	78.5	24.32 ng/ml	Not applicable
Brandão et al, 2013	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	cross-sectional	2011	59.812	18 - 70	HPLC	20–29 ng/mL <20 ng / mL	27.2	37.9	Not reported	Not applicable

Table S5. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	City	Region	Study design	Period	Sample	Age	Vitamin D					Methodological quality
							Measurement	Cut-off point	Deficiency (%)	Insufficiency (%)	Mean (SD)	
Cunha et al, 2013	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	cross-sectional	Not reported	124	7,8	Not reported	20–29 ng/mL <20 ng / mL	35.5	13.7	Not reported	Not applicable
Salgado et al, 2013	Recife	Pernambuco	cross-sectional	Not reported	165 pregnant women	15 -42	Not reported	<30 ng/ml <20 ng/ml	17	67	27.5 ng/ml (SD= 7.5)	Not applicable

Standard deviation (SD), Electrochemoluminescence (ECLIA), Radioimmunoassay (RIA), High-performance Liquid Chromatography (HPLC), Chemilumineszenz Immunoassay (CLIA), Immunradiometrischer Test (IRMA)

Artigo 2:

Efeito da concentração sérica de vitamina D, da assistência pré-natal e dos determinantes sociais no peso ao nascer: estudo de coorte do NISAMI

Resumo

A investigação da relação dos determinantes sociais e da concentração de vitamina D e as condições de saúde e nutrição de recém-nascidos constitui importante ponto na agenda de atenção à saúde neste ciclo de vida. Dessa forma, este estudo analisa o efeito da concentração sérica de vitamina D, do acompanhamento pré-natal e dos determinantes sociais sobre o peso ao nascer. A coorte é composta por 329 mulheres gestantes, com até 34 semanas gestacionais no momento da captação, nos serviços de pré-natal de unidades de Saúde da Família. Utilizou-se a Modelagem de Equações estrutural (SEM) nas análises estatísticas. O peso médio ao nascer foi de 3.340g (DP=0.545g). O aumento de cada nmol nas concentrações maternas de vitamina D elevou o peso ao nascer em 3.06 gramas ($\beta=3,06g$, IC95%= 1,37; 4,75). Observou-se que o baixo número de consultas ($\beta=-41,49$ g; IC95%= -79,27; -3,71) e o início tardio do pré-natal ($\beta=-39,24g$; IC95%= -73,31; -5,16) favoreceram o decréscimo do peso ao nascer. A estação do ano inverno ($\beta=-3,60g$; IC95%= -6,8; -0,35), o tabagismo materno ($\beta=-15,37g$; IC95%= -26,10,-4,64) e o uso de roupas fechadas ($\beta=-8,29g$; IC95%= -15,15; -1,44) contribuíram indiretamente para menor peso ao nascer. Além destes, a classe socioeconômica baixa ($\beta=6,19g$ IC95%= 0,79; 11,59) e religião de matrizes africanas apresentaram efeito direto, favorecendo à concentração elevada de vitamina D e efeito indireto no maior peso ao nascer, respectivamente. As elevações do IMC gestacional ($\beta=23,84$; IC95%= 4,37; 43,31), da escolaridade materna ($\beta=24,52$ g; IC95%=1,82;47,23) e da duração da gestação ($\beta=79,71$; IC95%= 52,81; 106,6) resultaram em maior peso ao nascer. Conclui-se, que a concentração materna de vitamina D, os determinantes sociais e o acompanhamento pré-natal realizado no âmbito da Atenção Primária em Saúde determinaram diretamente o peso ao nascer.

Palavras-chave: Vitamina D, Mulheres Grávidas, Atenção Primária à Saúde, Determinantes Sociais da Saúde

Introdução

As evidências epidemiológicas indicam que os determinantes sociais e as condições biológicas são preditores do desenvolvimento fetal e das condições de saúde do indivíduo e doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta(1). Dentre esses preditores, destacam-se o peso ao nascer e a prematuridade considerados indicadores da saúde global do feto e da criança (2) assim como estão relacionados com a qualidade do pré-natal.

Sabe-se que as iniquidades sociais, a exemplo da baixa renda e da escolaridade materna e a ausência de focalização de políticas de saúde e de assistência social encontram-se associados com a ocorrência de morbimortalidade em gestantes e crianças (3,4). Acrescenta-se, ainda, que no contexto de iniquidades sociais podem coexistir as deficiências nutricionais maternas específicas (5), a exemplo da deficiência de vitamina D, conforme apresenta a Figura I.

A deficiência de vitamina D ($< 50 \text{ nmol/l}$) em gestantes tem sido associada com o comprometimento da saúde da mulher na fase gestacional, refletindo na saúde fetal e da criança ao nascer (6). A deficiência de vitamina D está associada ainda com a ocorrência de diabetes gestacional, eclampsia e ganho de peso excessivo, dentre outros eventos mórbidos, durante a gestação, com reflexo em ciclos posteriores da vida da mulher e da criança (7). Regista-se, ainda a associação entre concentrações deficientes de vitamina D materna e ocorrência de baixo peso ao nascer e prematuridade(7). Embora a ausência destas associações entre estes eventos sejam também registradas (8,9).

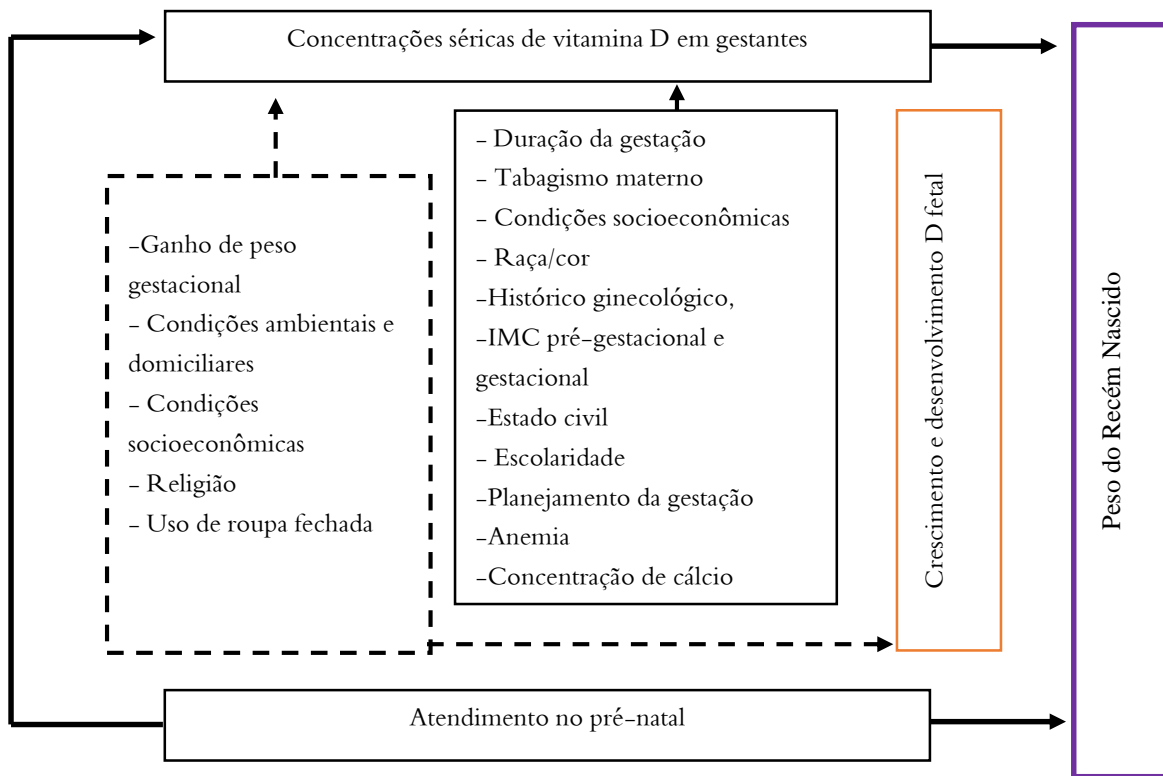


Figura 1. Relação entre a concentração sérica de vitamina D, o atendimento no pré-natal e os determinantes sociais e o peso ao nascer.

Apesar de ser reconhecida a importância dos micronutrientes, em particular a vitamina D, e dos determinantes sociais, na saúde da população, são escassos os estudos epidemiológicos que adotam metodologias que analisam os efeitos diretos e mediadores de associações, particularmente na fase de vida reprodutiva. Nesta perspectiva, este estudo avalia a relação entre a concentração sérica de vitamina D, do acompanhamento pré-natal e dos determinantes sociais sobre o peso ao nascer.

Metodologia

Trata-se de um estudo de coorte dinâmica, prospectiva, realizado no período de junho de 2013 a setembro de 2015, com mulheres gestantes selecionadas nos serviços de pré-natal de unidades da Saúde da Família. O protocolo do estudo foi aprovado em Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Nutrição (CEPNUT) da Universidade Federal da Bahia - UFBA (parecer 16/12) e Faculdade Adventista da Bahia.

O estudo foi desenvolvido no município de Santo Antônio de Jesus, localizado no Recôncavo Sul Baiano, com área territorial de 261 Km², distando 187 Km da cidade de Salvador, capital do Estado da Bahia. Esta cidade conta com 90.949 habitantes, 79.271 residentes na zona urbana, e 11.6763 na zona rural, distribuídos em 47.963 mulheres e 42.986 homens. Em 2012 registrou-se o nascimento de 874 crianças e destas 9,6% (84) nasceram com baixo peso(10).

Amostra e critérios de elegibilidade

A amostra deste estudo foi calculada com base na equação para teste de média para estudos transversais, alternativa que pode ser usada quando a variável resposta de estudo longitudinal é um evento único a exemplo do peso ao nascer, conforme sugere Twisk (11). Para tanto, foi considerada média da concentração sérica de vitamina D de 62,8 nmol/l (DP: 7,8 nmol/l) em gestantes eutróficas (12), com variação de 25% das concentrações (13) e média de peso ao nascer de 3196 g e desvio padrão de 56g (14), erro tipo I (α) de 5%, 80% de poder($1-\alpha$). Assim a amostra foi estimada em 149 gestantes. Considerando que no período do estudo foi possível acompanhar 327 mulheres gestantes, optou-se por incluir todas elas na amostra.

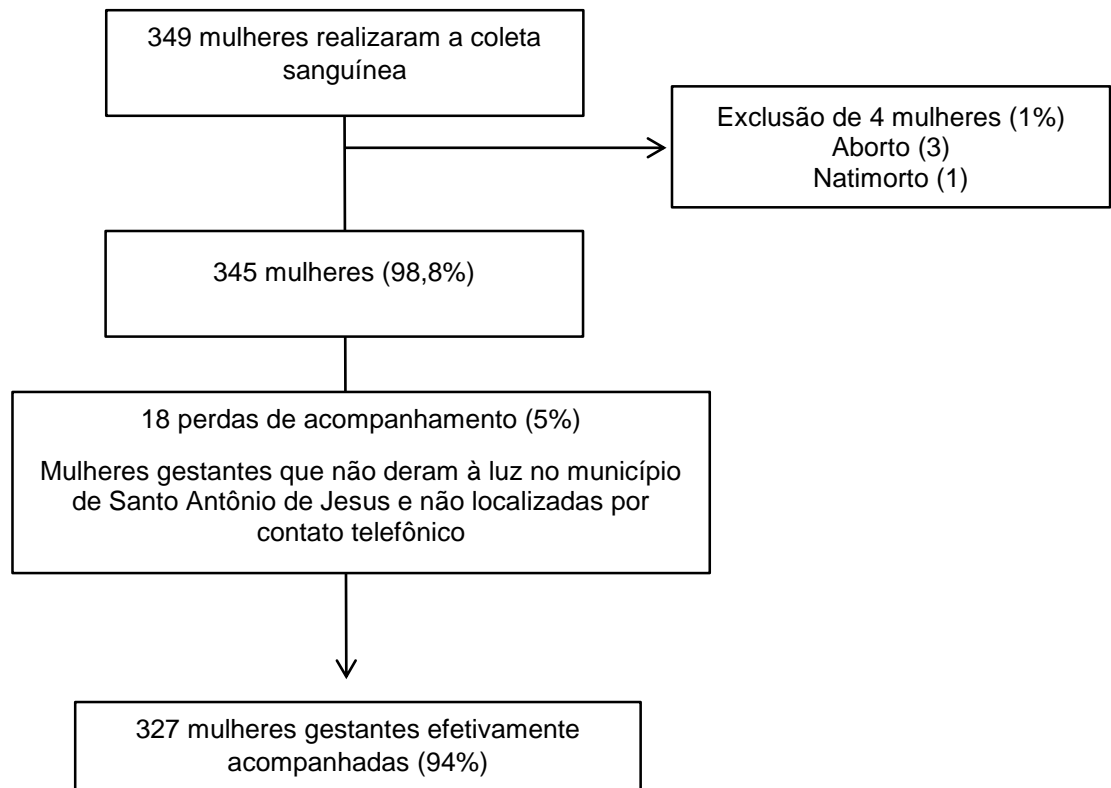


Figura 02. Fluxograma de seguimento das gestantes, “Fatores de riscos nutricionais e genéticos durante a gestação associados a baixo peso ao nascer/prematuridade. Coorte NISAMI”. Santo Antônio, de Jesus-Bahia, 2013-2015.

Foram incluídas mulheres residentes e domiciliadas na zona urbana do município, com idade de dezoito anos ou mais, idade gestacional de até 34 semanas gestacionais no momento da captação e que frequentavam o serviço de atenção ao pré-natal do Sistema Único de Saúde. E, definidos como critérios de exclusão a gestação múltipla, pré-eclâmpsia, problemas renais e HIV. No entanto, estas condições não foram identificadas entre gestantes selecionados. Foram consideradas inelegíveis as gestantes que apresentaram aborto, gravidez gemelar, óbito fetal ou embrionário. Gestantes previamente captadas e que não deram à luz em unidades do

município e não foram identificadas por contato telefônico foram consideradas como perda.

Acompanhamento, coleta de dados e definição das variáveis

Após conhecer os objetivos da investigação e os possíveis riscos, a gestante que consentiu em participar do estudo, assinou o termo de consentimento livre e esclarecido. Após a assinatura do termo de concordância, as entrevistas referentes aos dados socioeconômicos, demográficos, estilo e hábitos de vida, foram realizados por entrevistadores treinados, e as informações registradas em questionário padronizado.

O período de coleta de dados correspondeu à duração da gestação. Na primeira etapa do acompanhamento (*baseline*), à medida que a gestante era incluída no estudo era coletado o peso pré-gestacional do cartão da gestante e quando não disponível adotou-se o peso referido pela mesma no momento da entrevista. A altura materna foi aferida pela equipe de saúde do serviço, treinada segundo as recomendações de Lohman *et al* (1998) (15). Após a realização destes procedimentos, agendou-se a data da coleta sanguínea.

A idade gestacional foi calculada com base na data da última menstruação, disponível no cartão da gestante ou por meio do registro da idade gestacional da primeira ultrassonografia, quando realizada até o final do primeiro trimestre gestacional.

A coleta sanguínea foi realizada das 7:00 às 9:00 horas adotando-se jejum de no mínimo 8 horas em laboratório conveniado ao Núcleo de Investigação em Saúde Materno Infantil da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia - UFRB.

Após a coleta, o sangue foi centrifugado por 15 minutos a 2000rpm, em ambiente protegido da luz ultravioleta, para separação do soro. As amostras sorológicas foram identificadas por códigos e armazenadas a -32°C em freezer, até o momento da dosagem da 25(OH)D. Para tanto, utilizou-se o método de determinação quantitativo, baseado no princípio de quimiluminescência (CLIA). Foi utilizado o kit de dosagem de 25(OH)D (DiaSorin®); com coeficiente de variação (CV) intraensaio de 8,4% a 12,5% e CV interensaio de 8,6% a 11,0%.

As concentrações séricas de 25(OH)D foram classificadas como: deficiente (<50 nmol/L), insuficiente (50 a 80nmol/L) e suficiente (>80 nmol/L)(16). Realizou-se, também, hemograma e dosagem de cálcio total. O hemograma foi realizado por citometria de fluxo fluorescente com laser semiconductor (Sismex XT 1800i®) e o cálcio total foi mensurado pelo método da química seca Vitros (Johnson & Johnson®) em laboratório de referência do município.

Na segunda onda do estudo que compreendeu o período de setembro de 2013 a dezembro de 2015, realizou-se ainda a captação e o acompanhamento da gestante até o nascimento da criança. O ganho de peso gestacional foi aferido pela equipe de estudo, em casos faltantes, o dado foi coletado do prontuário da gestante, no âmbito das unidades de Saúde da Família. O ganho de peso foi classificado de acordo com IMC materno pré-gestacional, adotando-se os critérios do *Institute of Medicine (2009)* (17).

O peso ao nascer foi aferido com a criança despida, utilizando-se balança pediátrica digital, marca Welmy®, com capacidade de 15 Kg e intervalo de 10g. A medição antropométrica foi realizada em duplicata, sendo aceitável variação máxima de 10 g para o peso, ocorrendo valores discordantes destes, realizou-se uma terceira medida. A medida final foi o resultado da média entre dos valores das medições mais próximas (18).

Os dados relacionados ao nascimento das crianças foram coletados no Departamento de Vigilância Epidemiológica (VIEP) da Secretaria Municipal de Saúde. Visitas domiciliares foram realizadas ao final do estudo para aquelas gestantes cujos dados dos desfechos gestacionais não foram encontrados no VIEP.

O escore z do peso ao nascer para idade gestacional foi classificado, de acordo com o sexo do recém-nascido (19). Categorizou-se o peso ao nascer em: pequenos para idade gestacional (PIG: abaixo do percentil 10), adequado para idade gestacional (AIG: ente o percentil 10 e 90) e grande para idade gestacional (AIG: acima do percentil 90)(19).

Modelo teórico

O modelo teórico do estudo está apresentado na Figura 1. A variável resposta (endógena) deste modelo é observável e representada pelo peso ao nascer e expressa evento único na vida do indivíduo e integrou o modelo de regressão na forma contínua.

As variáveis de exposição (exógenas) são observáveis e integradas por aquelas que se associam diretamente com o peso ao nascer, segundo referência da literatura.

E, foram incluídas no modelo na forma contínua: concentração de 25(OH)D materna, cálcio total, hemoglobina, escolaridade e idade materna, renda familiar, número de gestações, mês de início do pré-natal, IMC pré-gestacional e gestacional, ganho de peso materno, duração da gestação, número de consultas na gestação e mês de início do pré-natal. As demais integraram o modelo na forma categórica: sexo da criança (masculino (0), feminino (1)), cor de pele (amarela, branca, indígena (0), parda (1), preta (2)), tabagismo (sim (1), não (0)), consumo alcoólico (sim (1), não (0)), estado civil (convivendo com companheiro (0), sem companheiro (1)), planejamento da gestação (sim (0), não (1)) e classe socioeconômica (A (0), B(1), C(3), D(4), E(5)).

Além das variáveis exógenas, foram também selecionadas como variáveis intermediárias da relação entre vitamina D e peso ao nascer aquelas indicadas na literatura, a exemplo do, uso de roupa fechada (≤ 1 vez por semana (0), 2 a 4 vezes por semana), religião (católica (1), protestante (2), espírita (3), religiões de matrizes africanas (4)), estação do ano no período da coleta sanguínea (verão (0), primavera (1), outono (2) e inverno (3)).

Análises estatísticas

A prevalência foi adotada para descrever as variáveis categóricas e para as variáveis contínuas adotou-se a média e desvio padrão. Para caracterização da amostra em estudo, as variáveis quantitativas foram categorizadas, conforme apresenta a tabela 1. A comparação da média de escore Z segundo as variáveis de exposição foi realizada por meio do teste T de *Student* para variâncias iguais e Anova.

Para a avaliação do efeito da concentração sérica de vitamina D, do acompanhamento pré-natal e dos determinantes sociais no peso ao nascer utilizou-se a modelagem com *path analysis* ou diagrama de caminhos.

A avaliação do ajuste do modelo teórico e valores observados foi realizado por meio de diferentes testes. Para avaliação da aceitação do modelo teórico, empregou-se, o índice de Comparação do Ajuste de Bentler (CFI) e o Índice de Tucker-Lewis (ITL) para análise da adequação do modelo teórico. Nestes índices resultado igual a 1 reflete ajuste perfeito, correspondendo ao melhor ajuste do modelo aos dados (20) e conseqüentemente aceitação do modelo teórico proposto.

Resultados

Do total de 349 gestantes captadas, 327(94%) completaram o acompanhamento do estudo. A média de vitamina D sérica não diferiu entre segmento e perdas ($p= 0,81$). As características maternas e dos recém-nascidos estão apresentadas na Tabela 1. A média de idade foi de 26,91 (DP=5,87) a condição da baixa renda (80%) e escolaridade materna entre 8 a 11 anos de estudo (69%).

Observou-se também que o IMC pré-gestacional, classificado como excesso de peso ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) atingiu 32% das gestantes e 27% delas apresentaram ganho excessivo de peso. A média de cálcio total no plasma foi de 9.39 mg/dl (DP= 4.39) e a anemia acometeu 20% das mães. Em relação ao início do pré-natal de forma tardia foi relatado por 60 % das mães.

Tabela 1. Distribuição percentual e média de escore-Z do peso ao nascer segundo características de variáveis sociodemográficas e biológicas de gestantes e recém-nascidos, Coorte NISAMI, Santo Antônio de Jesus-Bahia-Brasil, 2013-2015

Variável	N	%	Média de Z score do Peso ao Nascer (DP)	Valor de P
Idade (anos) = n 324				
18 a 24	121	38	0,44 (1,13)	
25 a 30	91	28	0,44 (1,20)	
31 a 35	85	26	0,59 (1,10)	
36 a 55	27	8	0,83 (1,17)	0,34
Cor de pele¹				
Branca ²	52	16	0,46 (1,21)	
Pardo	150	46	0,56 (1,15)	
Preto	125	38	0,47 (1,11)	0,55
Situação conjugal				
Com companheiro	272	83	0,48 (1,16)	
Sem companheiro	55	17	0,62 (1,06)	0,41
Escolaridade materna = n 324				
Até 8 anos	61	19	0,47(1,29)	
9- 12 anos	220	68	0,56 (1,10)	
>12 -16	43	13	0,30(1,18)	0,36
Ocupação materna				
Com renda	161	49,85	0,52 (1,22)	
Sem renda	166	50,15	0,49 (1,08)	0,82
Renda familiar (salários) n=318				
≤1	50	16	0,51(1,12)	
1-3	201	64	0,56 (1,15)	
4 a 5	27	12	0,52 (1,15)	
>5	40	8	0,25 (1,17)	0,48
Participação em programa social				
Sim	87	27	0,514 (1,09)	
Não	240	73	0,512 (1,17)	0,98
Acompanhamento pré-natal				
Início do pré-natal				
1º mês	71	22	0,68 (1,17)	
2 mês	132	40	0,40 (1,14)	
3 mês	58	18	0,58 (1,12)	
4 ou mais	66	20	0,48 (1,15)	0,38
Número de consultas				
<6	265	81	0,53 (1,17)	
≥6	62	19	0,43(1,07)	0,56
Planejou a gestação				
Sim	121	37	0,45 (1,20)	
Não	206	63	0,54 (1,12)	0,48
Tabagismo				
Sim	22	7	0,71 (1,01)	
Não	305	93	0,49 (1,16)	0,40
Consumo de álcool				
Sim	31	9	0,27 (1,05)	
Não	296	91	0,53 (1,15)	0,22
Concentrações de 25(OH)D				
<50 nmol/l	70	21	0,10 (1,26)	
≥50 a 80 nmol/l	147	45	0,56 (1,09)	
>80	110	34	0,69 (1,09)	<0,01
IMC pré-gestacional				
18,5 a 24,9	205	68	0,38 (1,11)	
≥25,0	122	32	0,72(1,17)	<0,01
Paridade				
0	189	58	0,56 (1,13)	
≥1	138	42	0,44 (1,17)	0,33

Na Tabela 2 estão apresentados os resultados da modelagem estrutural obtidos segundo o modelo teórico proposto (Figura 2). Os coeficientes expressam o efeito direto, indireto e total de cada variável sobre a concentração da vitamina D materna e peso ao nascer.

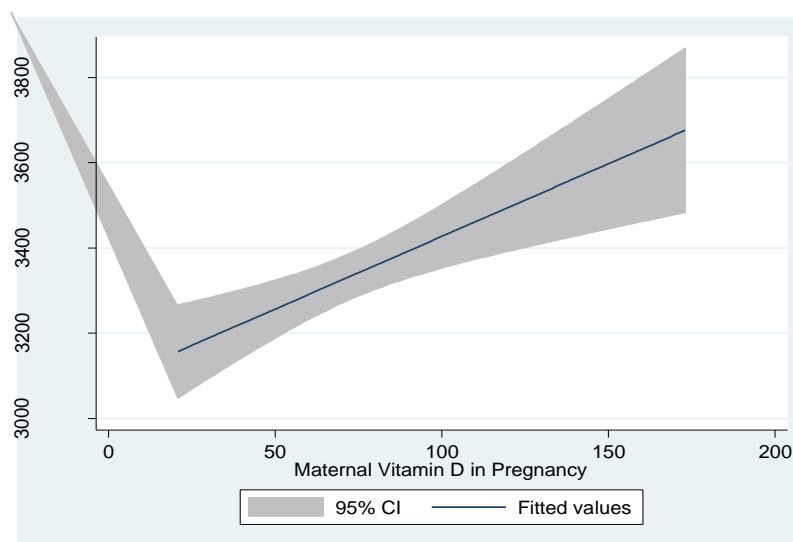


Figura 3. Concentração de vitamina D em gestante e peso do recém-nascido

Concentração de vitamina D em gestantes

A média das concentrações de 25(OH)D foi de 72,29 (DP=30,34) nmol/l. As percentagens de concentrações insuficientes e deficientes de vitamina D foram de 45% e 21%, respetivamente, totalizando 66% de hipovitaminose D. Observou-se efeito direto da baixa classe socioeconômica ($\beta=6,19$; IC95% = 0,79 – 11,59; $p=0,02$), e da religião de matrizes africanas ($\beta=2,82$; IC95%= 0,76 – 4,88; $p= <0,01$) com concentração elevada de vitamina D em gestantes. Entretanto, durante o período do inverno, foram observados níveis séricos diminuídos de vitamina D 25(OH)D em -3,60 (IC95%= -6,84 – 0,35; $p=0,03$) nmol/l. E, o uso de roupas fechadas favoreceu o a

diminuição em -8,29 (IC95%= -15,15 – -1,44; p=0.01) nmol/l da concentração de vitamina D (Tabela 2).

Tabela 2. Coeficientes do *Path analysis*, da relação entre atendimento pré-natal, determinantes sociais e concentração de vitamina D em gestantes (n=326). Santo Antônio de Jesus, Bahia, 2013-2015.

Variáveis	Efeito direto		Efeito Indireto		Efeito total	
	B(IC 95%)	Valor de p	B(IC 95%)	Valor de p	B(IC 95%)	Valor de p
Vitamina D ←						
Idade	.083 (-.53, .70)	0.79	–		.083 (-.53, .70)	0.79
Raça cor	2.70 (-7.06, 1.65)	0.22	–		2.70 (-7.06, 1.65)	0.22
Escolaridade materna	-.92 (-2.36,0.10)	0.20	–		-.92 (-2.36,0.10)	0.20
Renda familiar	.0008 (-.002, 0.041)	0.48	–		.00 (-.002, 0.04)	0.48
Estado civil	-7.64 (-16.01, .72)	0.07	–		-7.64 (-16.01, .72)	0.07
Classe Socioeconômica	6.19 (0.79, 11.59)	0.02	–		6.19 (0.79, 11.59)	0.02
Bolsa família	1.70 (-6.35, 9.76)	0.67	–		1.70 (-6.35, 9.76)	0.67
Tabagismo materno	-15.37(-26.10,-4.64)	<0,01	–		-15.37(-26.10,-4.64)	<0,01
Uso de bebida alcoólica	-5.67(-16.67, 5.33)	0.31	–		-5.67(-16.67, 5.33)	0.31
Idade da menarca	1.54 (-.51,3.60)	0.14	–		1.54 (-.51,3.60)	0.14
Início do pré-natal tardio	1.17 (-.99, 3.35)	0.28	–		1.1 (-.99, 3.35)	0.28
IMC gestacional	0.28 (-.41, .97)	0.42	–		.28 (-.41, .97)	0.429
IMC pré-gestacional	1.70 (6.35, 9.76)	0.67	–		1.70 (6.35, 9.76)	0.678
Ganho de peso gestacional	-.36 (-.93, .21)	0.21	–		-.36 (-.93, .21)	0.21
Concentração de hemoglobina	1.84 (-1.58 5.28)	0.29	–		1.84 (-1.58 5.28)	0.29
Concentração de cálcio	.67 (-.041, 1.38)	0.06	–		.67 (-.041, 1.38)	0.06
Uso de roupa fechada	-8.29 (-15.15, -1.44)	0.01	–		-8.29 (-15.15, -1.44)	0.01
Religião	2.82 (0.76,4.88)	<0,01	–		2.82 (0.76,4.88)	<0,01
Estação do ano inverno	-3.60 (-6.84, -.35)	0.03	–		-3.60 (-6.84, -.35)	0.03

RMSEA: 0.00, Comparative fit index= 1.0, Tucker-Lewis index: 1.0

Determinantes do peso ao nascer

O parto cesáreo ocorreu em 66,26% dos nascimentos e 48,46% dos recém-nascidos eram do sexo masculino. O peso médio ao nascer foi de 3296,7g (DP= 572.48); a prevalência do baixo peso (<2.500g) foi de 4,7%, enquanto o de peso insuficiente (<3000g) foi de 17,18%. Observou-se alta frequência de GIG (25%) e baixa ocorrência de PIG (5%). Foi possível identificar que 8% das gestantes deram à luz a recém-nascido com período menor que 37 semanas de gestação e que esta condição foi diretamente associada com o peso ao nascer ($p < 0,01$).

As concentrações séricas de vitamina D tiveram efeito direto e estatisticamente significativo sobre o peso ao nascer ($\beta = 3,06\text{g}$, IC95% = 1,37 – 4,75; $p = 0,00$). O aumento de cada nmol nas concentrações maternas de vitamina D elevou o peso ao nascer em 3,06 gramas (IC95% = -1,37 – 4,75; $p < 0,01$) (Figura 3).

Os determinantes sociais apresentaram forte influência no peso ao nascer (Tabela 3). O aumento do nível da escolaridade materna e favoreceu o maior peso ao nascer ($\beta = 24,52\text{ g}$; IC95% = 1,82 – 47,23; $p = 0,03$). O início tardio do pré-natal favoreceu o decréscimo do peso ao nascer ($\beta = -39,24\text{g}$; IC95% = -73,31 – -5,16; $p = 0,02$) quando comparado com aquelas mães que iniciaram o acompanhamento nos dois primeiros meses da gestação. A menor quantidade de consultas na gestação foi também associada com o decréscimo do peso do recém-nascido ($\beta = -41,49\text{ g}$; IC95% = -79,27 – -3,71; $p = 0,03$).

Tabela 2. Coeficientes do *Path* análise, da relação entre concentração de vitamina D, atendimento pré-natal, determinantes sociais e peso ao nascer. Santo Antônio de Jesus, Bahia, 2013-2015.

Variáveis	Efeito direto		Efeito Indireto		Efeito total	
	B(IC 95%)	Valor de p	B(IC 95%)	Valor de p	B(IC 95%)	Valor de p
Peso ao nascer←						
25(OH)D	3.06 (1.37, 4.75)	<0,01	–		3.06 (1.37, 4.75)	<0,01
Idade	3.70 (-6.03, 13.43)	0.45	–		3.95 (-5.96, 13.87)	0.43
Raça cor	13.43(-55.43, 82.29)	0.80	–		5.13 (-4.86,75.13)	0.88
Escolaridade materna	24.52 (1.82,47.23)	0.03	–		21.73 (-1.19, 44.66)	0.06
Renda familiar	-0.00 (-.053, .051)	0.97	–		001 (-.051, .0548)	0.95
Estado civil	101.23 (-32, , 234.70)	0.13	–		77.78 (-57.39, 212.96)	0.25
Classe Socioeconômica	52.93 (-31.83, 137.70)	0.22	6.19 (0.79,11.59)	0.05	71.94 (-13.4,157.35)	0.09
Bolsa família	- 118.97 (-245.46, 7.50)	0.06	–		-113.74 (-242, 15.12)	0.08
Tabagismo materno	-20.61 (-193.83, 46.35)	0.81	-15.37 (-26.10, -4.64)	0.00	-70.89 (- 242.63,100.84)	0.41
Número de moradores	-2.88 (-38.10, 32.33)	0.87	–		-127.36 (-302.18, 47.46)	0.15
Uso de bebida alcoólica	-109.96 (281.65, 61.72)	0.20	–		7.22 (-4.32, 18.77)	0.22
Idade da menarca	25.63(- 6.95,58.22)	0.12	–		30.36 (-2.72, 63.4)	0.07
Número de filhos	27.45(24.27,79.19)	0.29	–		24.50 (-28.16, 77.17)	0.36
Planejou gestação	34.35 (-69.47,138.17)	0.51	–		30.99 (-71.80, 133)	0.55
Início tardio do pré-natal	-39.24 (-73.31, -5.16)	0.02	–		-35.63 (-70.30, -0.95)	0.04
Número de consultas no pré-natal	-41.49 (-79.27, -3.71)	0.03	–		-41.49 (-79.27, -3.71)	0.03
Sexo do recém-nascido (F)	-186(- 283.40, -89.42)	<0,01	–		-186(- 283.40, -89.42)	<0,01
Duração da gestação	79.71 (52.81, 106.6)	<0,01	–		79.71 (52.8, 106.61)	<0,01
IMC gestacional	23.84 (4.37, 43.31)	0.01	–		23.84 (4.372, 43.31)	0.01
IMC pré-gestacional	4.86 (-14.76, 24.49)	0.62	–		4.86 (-14.76, 24.49)	0.62
Ganho de peso gestacional	8.34 (-3.06, 19.75)	0.16	–		7.22 (-4.32, 18.77)	0.22
Concentração de hemoglobina	-13.46 (-67.44, 40.51)	0.62	–		-7.80 (-62.79, 47.18)	0.78
Concentração de cálcio	3.86(- 7.45,15.16)	0.50	–		5.92 (-5.50, 17.35)	0.31
Uso de roupa fechada	–		-8.29 (-15.15, -1.44)	0.01	-25.44 (-50.70, -.191)	0.04
Religião	–		2.82 (0.76,4.88)	<0,01	8.66 (0.75, 16.58)	0.03
Estação do ano inverno	–		-3.60 (-6.8, -0.35)	0.03	11.04 (-22.7, 0.61)	0.06

RMSEA: 000, Comparative fit index= 1.0, Tucker-Lewis index: 1.0

Em relação às características maternas e obstétricas, o IMC gestacional apresentou efeito direto no peso ao nascer, elevando em 23,84 gramas a cada

aumento de unidade (m/Kg²) no IMC (IC95%= 4,37 – 43,31; p=0,01). A idade gestacional mostrou forte efeito sobre o peso ao nascer. O aumento de 01 semana na duração da gestação favoreceu o ganho de 79,71 gramas (IC95%= 52,81; 106,6, p=<0,01) de peso. Assim como o sexo feminino foi associado com menor peso ao nascer em 186 gramas (IC95%= -283,40 g; -89,42; p=<0,01).

As variáveis intervenientes que apresentaram efeitos indiretos influenciaram a relação entre as concentrações de vitamina D sérica materna e peso ao nascer, a exemplo do tabagismo materno (β =-15,37g; IC95%= -26,10 – -4,64; p=<0,01), do uso de roupa fechada na gestação (β =-8,29; IC95%= -15,15 – -1,44; p=0,01) e da estação do ano inverno (β =-3,60; IC95%= -6,8 – -0,35; p=0,03), contribuindo para o menor peso ao nascer. A baixa classe socioeconômica associou indiretamente com maior peso ao nascer (β =6,19 IC95%= 0,79 – 11,59; p=0,05) e o fato da mãe integrar religião de matrizes africanas (β =2,82; IC95%= 0,76 – 4,88; p= 0,00).

O modelo apresentou índice de ajuste adequado (FIT=1;TLI=1) indicando que explica bem as relações testadas no presente estudo.

Discussão

Os resultados deste estudo indicam que os determinantes sociais agem diretamente nas concentrações de vitamina D materna e no peso ao nascer. A quantidade de consultas na gestação e o mês de início do pré-natal são determinantes diretos do peso ao nascer. Observou-se, ainda, que a concentração de vitamina D exerceu efeito direto sobre o peso ao nascer. Desta forma, os determinantes biológicos e as

desigualdades sociais em saúde produzem efeito direto nas condições de saúde materna e, conseqüentemente, no peso ao nascer.

Em termos gerais a elevada ocorrência de deficiência (21%) e insuficiência (45%) de vitamina, D em gestantes registrada neste estudo, segue a tendência de países de clima frio, contrastando com a realidade climática baiana de clima predominantemente tropical. Entende-se que em países de clima tropical, como o Brasil, há aumento da capacidade de fotoprodução da vitamina D na população, diminuindo a deficiência desta vitamina em virtude de maior disponibilidade de raios ultravioleta (21).

Identifica-se ocorrência de 18 a 90% de deficiência de vitamina D em gestantes residentes em países da Europa, 66 a 96% do Sudeste Asiático e 41 a 97% em mulheres gestantes da região do Pacífico (21). A ocorrência ligeiramente menor de insuficiência de vitamina D em gestante tem sido registrada em estudos observacionais, com variação entre 9,3% (22) a 53% (23). Estudos registram que a deficiência e insuficiência se associam com o baixo peso ao nascer (7). Isso porque a vitamina D participa ativamente do processo de crescimento e desenvolvimento fetal.

Neste contexto, ao investigar o peso médio ao nascer (3335.26 g, IC 95%: 3279.93, 3390.60), os resultados apontam ser mais elevados do que o registrado para gestantes em municípios vizinhos (3.229.1 g, DP=402,4) (14). Estudo realizado no Rio de Janeiro também registrou menor valor na média do peso ao nascer (3.253 g)(24). Portanto, os resultados registram que o peso médio dos recém-nascidos atinge valores esperados de peso ao nascer em condições adequadas de crescimento fetal.

A duração da média gestacional de 38,64 semanas, apresentou tendência similar à pesquisa de Farias et al (2017) realizada na cidade do Rio de Janeiro (38,8 semanas DP=1,7) e de outras localidades do Brasil (14). No presente estudo, observamos efeito direto da duração da gestação no peso ao nascer. Assim, a medida que se aumenta o número de semanas gestacionais aumenta também o peso ao nascer (25).

O desafio analítico de compreender a relação entre os determinantes sociais, níveis séricos de vitamina D e peso ao nascer consiste em estabelecer uma hierarquia de determinações entre fatores macrossociais e de qual forma estes fatores repercutem na saúde individual e de grupos, principalmente por compreender que a relação não se dá de forma causal. Nessa perspectiva coaduna-se com a modelagem com path analysis ou diagrama de caminhos.

Neste contexto, a educação materna e baixo nível socioeconômico estavam diretamente relacionados à concentração de vitamina D materna e peso ao nascer. A escolarização das mães é apontada como decisiva nas condições de saúde na infância, em especial nos desfechos gestacionais (30). Esta condição se estende quanto à proteção aos recém-nascidos quanto à prematuridade, o baixo peso ao nascer e a ocorrência de complicações respiratórias (26).

Em relação ao baixo nível socioeconômico, este fator por sua vez proporcionou aumento nos níveis séricos de vitamina D e aumento de peso fetal. As prováveis justificativas para tal ocorrência incidem sobre: questões relacionadas as situações de trabalho, ou seja, subempregos e condições hostis associados à elevada exposição solar e pouco acesso a roupas longas e bloqueadores de proteção solar.

Apesar de o clima ser um fator importante na fotoprodução de vitamina D, observa-se que em países de clima frio, os indivíduos com baixo nível socioeconômico associaram-se positivamente com a deficiência da vitamina (31). Os aspectos relativos aos hábitos e estilo de vida, que incluem a alimentação com baixas fontes dietéticas e suplementos de vitamina D tem impactos sobre a saúde desta população (27).

Outros registros da relação entre classe socioeconômica da gestante e o e maior peso ao nascer tem sido também considerados (2). Neste sentido, em contextos de desigualdade social, o hábito alimentar pode expressar o consumo de alimentos com elevada densidade calórica (2,28), podendo favorecer ao ganho de peso excessivo durante a fase gestacional. E, por conseguinte, o nascimento de crianças com peso elevado.

Outro aspecto de fundamental importância para o bom desenvolvimento gestacional e da saúde da mulher refere-se ao acompanhamento pré-natal realizado pelas equipes de Saúde da Família. Os filhos das mães que iniciaram o pré-natal nos primeiros meses da gestação, e realizaram maior número de consultas durante a gravidez tiveram filhos com maior peso ao nascer. A assistência pré-natal reduz as ocorrências de prematuridade e de mortalidade neonatal, e para a saúde materna reduz os índices de complicações durante a gestação e no momento do parto (29).

Quanto às características maternas e obstétricas, destacam-se o IMC gestacional e a duração da gestação. O IMC gestacional impactou diretamente o peso ao nascer. O excesso de peso no início da gestação configura-se como importante determinante no ganho de peso excessivo durante a gestação. Este fato por sua vez,

explica a alta ocorrência de nascimentos de crianças classificadas como grande para a idade gestacional e assim identificada no presente estudo.

Para cada aumento de 1 kg no ganho de peso durante a gestação há um incremento de 16,7 a 22,6 g no peso ao nascer (17). Filhos de gestantes que tiveram excessivo ganho de peso estão predispostos a nascer com maior quantidade de gordura corporal (30,31) e maior risco de desenvolver obesidade e doenças crônicas durante a infância e na idade adulta (1). Dentre outras consequências temos a diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, macrossomia e prematuridade (32). Identifica-se ainda, que a obesidade na gestação eleva o número de internações nos serviços de saúde, resultando em aumento de custos ao sistema de saúde e risco para a saúde fetal (33).

Observou-se também que o fato da gestante integrar aos grupos religiosos de matrizes africanas proporcionou o aumento das concentrações de vitamina D e apresentou efeito indireto no aumento do peso ao nascer. Explicação para estes resultados pode residir no fato de que mulheres de que a alimentação de gestantes religiões afrodescendentes pode disponibilizar maior conteúdo de vitaminas lipossolúveis e compostos antioxidantes oriundos do azeite de dendê (35), que indiretamente, pode contribuir para melhor absorção de vitamina D da dieta, e consequentemente, maior peso ao nascer.

No entanto, há registro de que grupos de religião de matrizes africanas, residentes na cidade de Salvador, apresentam elevada insegurança alimentar e nutricional (INSAN) (36). E, esta condição se associa com a obesidade em gestantes (37). Por conseguinte, tem-se maior prevalência de peso inadequado ao nascer. O resultado referente a este aspecto requer a realização de estudos sobre a associação

identificada, tendo em vista que a literatura epidemiológica não reporta estudos sobre desfechos gestacionais determinados por religião de matrizes africanas.

Observou-se que o uso de cigarro na gestação se associou com a menor concentração de vitamina D e as fumantes deram à luz a filhos com menor peso. As substâncias químicas presentes no tabaco podem comprometer o metabolismo hepático da vitamina D e o desenvolvimento fetal(34). Estudo de metanálise registra que a implementação de políticas voltadas ao controle do tabagismo está associada com reduções significativas nas taxas de partos prematuros (35).

A limitação deste estudo consiste na ausência de avaliação do efeito do consumo alimentar sobre o peso ao nascer. Devido ao objetivo do estudo optou-se pela não inclusão de tais dados. Este aspecto não prejudicou a obtenção de ajustes de modelo teórico considerado excelente para avaliação das relações entre vitamina D, peso ao nascer e fatores que estão mediando a relação em questão.

Ressalta-se que este estudo é o primeiro no Brasil a abordar a relação entre vitamina D, determinação social e no peso ao nascer. E, os resultados da presente investigação indicam que a concentração materna de vitamina D, os determinantes sociais e o cuidado no pré-natal realizado no âmbito da Atenção Primária em Saúde determinaram o peso ao nascer. E, indicam que o pré-natal, realizado por equipes de Saúde da Família, é *locus* privilegiado para a prevenção de distúrbios nutricionais e promoção da saúde da mulher e da criança.

Referências

1. Barker DJP. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Heal.* 2004;58:114–5.
2. Coelho N de LP, Cunha DB, Esteves APP, Lacerda EM de A, Theme Filha MM. Dietary patterns in pregnancy and birth weight. *Rev Saude Publica.* 2015;49(62):1–10.
3. Wehby GL, López-Camelo JS. Maternal Education Gradients in Infant Health in Four South American Countries. *Matern Child Health J.* 2017;21(11):2122–31.
4. Rasella D, Aquino R, Santos CAT, Paes-sousa R, Barreto ML. Effect of a conditional cash transfer programme on childhood mortality : a nationwide analysis of Brazilian municipalities. *Lancet.* 2013;6736(13):1–8.
5. Assis AMO, Barreto ML, Santos NS, Oliveira LPM De, Santos SMC Dos, Pinheiro SMC. Desigualdade, pobreza e condições de saúde e nutrição na infância no Nordeste brasileiro. *Cad Saude Publica.* 2007;23(10):2337–50.
6. Leffelaar ER, Vrijkotte TGM, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr.* 2010;104(1):108–17.
7. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;346(mar26 4):f1169–f1169.
8. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet (London, England).* 2006;367(9504):36–43.
9. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinantti T, Miettinen M, Surcel H, Mäkitie O, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1749–57.
10. TabNet Win32 3.0: Sistema de Informação de Atenção Básica - Situação de Saúde - Bahia [Internet]. [cited 2017 Dec 1]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?siab/cnv/SIABSba.def>

11. Twisk, JWR. Applied longitudinal data analysis for Epidemiology. Cambridge. 2003.
12. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nutr.* 2007;137(11):2437–42.
13. Kovacs CS. Fetus, neonate and infant. In: *Vitamin D.* 2011. p. 625–46.
14. Queiroz VAO, Assis, AMO, Pinheiro SMC. Predictors of linear growth in the first year of life of a prospective cohort of full term children with normal birth weight. *J Pediat.* 2012;89:79–86.
15. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Hum Kinet Books. 1988;177.
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911–30.
17. IOM. Weight Gain During Pregnancy : Institute of Medicine of the National Academies. 2009. 1-2 p.
18. Brasil. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde : Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN. Ministério da Saúde Secr Atenção à Saúde Dep Atenção Básica. 2011;76.
19. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):857–68.
20. Amorim LDAF, Fiaccone RL, Santos CAST, Santos TN dos, Moraes LTL de, Oliveira NF, et al. Structural equation modeling in epidemiology. *Cad Saude Publica.* 2010;26(12):2251–62.
21. Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016 Oct;12(4):647–68.

22. Karras S, Paschou SA, Kandaraki E, Anagnostis P, Annweiler C, Tarlatzis BC, et al. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: A systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Sep;70(9):979-86.
23. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(3):372–7.
24. Farias DR, Poston L, Franco-Sena AB, Moura Da Silva AA, Pinto T, De Oliveira LC, et al. Maternal lipids and leptin concentrations are associated with large-for-gestational-age births: A prospective cohort study. *Sci Rep.* 2017;7(1).
25. Fonseca NS. Efeito da suplementação materna com vitamina A no puerpério sobre o estado de saúde e nutrição em crianças: um estudo de coorte (Tese). Universidade federal da Bahia: Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Salvador: Bahia.2012.
26. Cantarutti A, Franchi M, Monzio Compagnoni M, Merlino L, Corrao G. Mother's education and the risk of several neonatal outcomes: an evidence from an Italian population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):221.
27. Rodriguez A, Santa Marina L, Jimenez AM, Esplugues A, Ballester F, Espada M, et al. Vitamin D Status in Pregnancy and Determinants in a Southern European Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30(3):217–28.
28. Santana JM, Queiroz VAO, Brito SM, Santos DB, Marlucia Oliveira Assis A. Food Consumption Patterns During Pregnancy: a Longitudinal Study in a Region of the North East of Brazil. *Nutr Hosp.* 2015;32(1):130–8
29. Anjos JC dos, Boing AF. Diferenças regionais e fatores associados ao número de consultas de pré-natal no Brasil: análise do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos em 2013. *Rev Bras Epidemiol.* 2016;19(4):835–50.
30. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: A systematic review of reviews. *Obes Rev.* 2015;16(8):621–38.
31. Wang Y, Mao J, Wang W, Qiou J, Yang L, Chen S. Maternal fat free mass during pregnancy is associated with birth weight. *Reprod Health.* 2017;14(1):47.

32. Soltani H, Lipoeto NI, Fair FJ, Kilner K, Yusrawati Y. Pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain in west sumatra, Indonesia: Do international or Asian specific body mass definitions better predict pregnancy outcomes? *BMC Womens Health*. 2017 Nov 9;17(1):102.
33. Denison FC, Norwood P, Bhattacharya S, Duffy A, Mahmood T, Morris C, et al. Association between maternal body mass index during pregnancy, short-term morbidity, and increased health service costs: A population-based study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2014;121(1):72–81.
34. Van Den Berg G, Van Eijdsden M, Vrijkotte TGM, Gemke RJJ. Suboptimal maternal vitamin D status and low education level as determinants of small-for-gestational-age birth weight. *Eur J Nutr*. 2013;52(1):273–9.
35. Faber T, Kumar A, Mackenbach JP, Millett C, Basu S, Sheikh A, et al. Articles Effect of tobacco control policies on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017 Sep 5;2(9):e420-e43

ARTIGO 3:

**Polimorfismo no gene VDR se associa com
a concentração materna de vitamina D e
desfechos neonatais: estudo de coorte do
NISAMI**

Resumo

O receptor de vitamina D (VDR) participa do processo de crescimento e desenvolvimento fetal. Polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) no gene *VDR* têm sido associados com ocorrência de eventos adversos a saúde da gestante e da criança, a exemplo do diabetes gestacional, baixo peso ao nascer e prematuridade. Assim, este estudo objetivou avaliar a associação entre SNPs do gene *VDR*, concentração de vitamina D materna e desfechos gestacionais. A coorte composta por 270 gestantes, atendidas nos serviços de pré-natal de unidades básicas de saúde da cidade de Santo Antônio de Jesus, Bahia. Para análise estatística, utilizou-se a regressão linear múltipla. Os resultados demonstraram uma média de 72.62 (DP=31.51) nmol/L para as concentrações de vitamina D -25(OH)D. O peso médio ao nascer foi de 3.340g (DP=0.545g) e a média da duração da gestação foi de 38.66 (DP=1.83) semanas. As gestantes homozigotas para o alelo GG do SNPs Taq1 apresentaram tendência de elevação na concentração de vitamina D na gestação ($\beta=14.09$ nmol/l; IC95%=0.85, 27.34). Filhos de mulheres heterozigotas para o SNP Apal (AG), apresentaram menor peso ao nascer ($\beta=-131.99$ gramas, IC95%=-258.50,-5.47; $p=0.04$). Polimorfismo no SNP Taq1 (AC) protegeram contra a menor duração da gestação ($\beta= 0.54$ semanas, IC95%= 0.09, 0.99; $p= 0.01$), e o perfil homozigoto recessivo, no Apal (CC), apresentou efeito negativo diminuindo a duração da gestação ($\beta= -0.69$ semanas; IC95%= - 1.35, -0.26; $p=0.04$). Os resultados deste estudo indicam que o gene *VDR* é um importante fator genético para o crescimento intrauterino e pós-natal adequado.

Palavras-chave: Vitamina D, Genética, Genética Populacional, Recém-Nascido.

Introdução

As evidências epidemiológicas indicam que alterações nos fatores pré-gestacionais, no ambiente intrauterino, comprometendo o crescimento e o desenvolvimento fetal, pode ser preditores de doenças crônicas não transmissíveis (1), não só na vida adulta, mas também em fase bem precoce da vida. Neste sentido, o adequado estado nutricional e os fatores genéticos na gestação podem assegurar a saúde na infância, mas também na adolescência e na idade adulta.

Dentre as variáveis genéticas, os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) no gene receptor de vitamina D (VDR) é um representante desta categoria. Neste gene os SNPs FokI, BsmI, ApaI e TaqI podem alterar o metabolismo da vitamina D (2,3) e contribuir para alterações no desenvolvimento fetal, causando prematuridade e/ ou redução do peso do ao nascer (2).

O VDR é um membro da família de receptores hormonais esteroides, localizado no cromossomo 12q13.1, que tem como função mediar a maioria das ações biológicas da vitamina D (2). Esta função inicia-se quando a vitamina D ativa, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, se liga ao VDR(4).

Variações genéticas neste gene podem influenciar as concentrações séricas de vitamina D, no metabolismo calcêmico, na predisposição a diferentes tipos de câncer, hipertensão e no diabetes (5,6), além de estarem envolvidos na saúde reprodutiva, podendo interferir na utilização e metabolismo de nutrientes no organismo materno e nos desfechos gestacionais (2,6) Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a

associação entre os polimorfismos a e b do gene *VDR* e associa-los a concentração de vitamina D e desfechos ao nascer em gestantes no Nordeste do Brasil.

Metodologia

Estudo de coorte dinâmica, prospectivo, integrado por duas ondas de seguimento. A primeira iniciou em 2013 incluindo gestantes captadas nas Unidades de Saúde da Família e a segunda onda encerrou em 2015 com o parto e assim, com o nascimento da Última criança do estudo. O estudo foi desenvolvido no município de Santo Antônio de Jesus, localizado no Recôncavo Sul Baiano.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia e pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (parecer: 241.225 de 09/04/2013).

Amostra e critérios de elegibilidade

No período do estudo foi possível acompanhar 349 gestantes. No entanto, 270 mulheres realizaram a coleta de material genético. Considerando que amostra não foi estimada, levando-se em conta o objetivo investigado neste estudo, decidiu-se por calcular poder *a posteriori*. Nestas circunstâncias, o poder calculado para detectar diferença de média entre peso ao nascer segundo o heterozigoto de maior frequência

para os SNP's Taq I e Apa I foi de 99% com um nível de confiança de 95%. O mesmo valor de poder foi encontrado para detectar diferença de média entre vitamina D segundo os SNP's analisados.

Adotou-se como critérios de inclusão: ser residente e domiciliada na zona urbana do município, ter dezoito anos de idade ou mais, idade gestacional de até 34 semanas no momento da captação e ser assistida pelo serviço de atenção ao pré-natal do Sistema Único de Saúde.

Foram excluídas mulheres com gestação múltipla, aquelas que apresentaram pré-eclâmpsia, problemas renais e HIV. No entanto, estas condições não foram identificadas entre gestantes selecionados. Foram consideradas inelegíveis as gestantes que apresentaram aborto, gravidez gemelar, óbito fetal ou embrionário. Gestantes previamente captadas e acompanhadas e que não deram à luz em unidades do município e/ou que não foram identificadas por contato telefônico após o parto foram excluídas do estudo.

Coleta de dados

A captação da gestante iniciou no ano de 2013 nas unidades de saúde da Família. Nesta fase foram coletadas as informações sociodemográficas, de saúde materna e obstétricas e, registradas em questionários apropriados. Neste contato a gestante foi informada das ações referentes à medição antropométrica e a coleta de sangue, que seriam realizadas no laboratório de análises clínicas da cidade em dia e hora previamente aprezados.

A coleta sanguínea foi realizada adotando-se jejum de no mínimo 8 horas. No dia antecedente a coleta sanguínea a gestante recebeu orientações nutricionais para a realização dos exames, via contato telefônico. No laboratório de referência o técnico treinado realizou a coleta de 6 ml sangue com tubo à vácuo BD Vacutainer® para determinação da 25(OH)D, análise de componentes do hemograma e a dosagem de cálcio total.

Após a coleta, o sangue foi centrifugado por 15 minutos a 2000rpm, em ambiente protegido da luz ultravioleta, para separação do soro. As amostras sorológicas foram identificadas por códigos e armazenadas a -32°C em freezer, até o momento da dosagem da 25(OH)D. Para tanto, utilizou-se o método de determinação quantitativo, baseado no princípio de quimioluminescência (CLIA). Foi utilizado o kit de dosagem de 25(OH)D (DiaSorin®); com coeficiente de variação (CV) intraensaio de 8,4% a 12,5% e CV interensaio de 8,6% a 11,0%. As concentrações séricas de 25(OH)D foram classificadas como deficiente (<50 nmol/L), insuficiente (50 a 80nmol/L) e suficiente (>80 nmol/L)(8). O hemograma foi realizado por citometria de fluxo fluorescente com laser semiconductor (Sismex XT 1800i®) e o cálcio total foi mensurado pelo método da química seca Vitros (Johnson & Johnson®) em laboratório de referência do município. Os valores das determinações foram usados em modelagem na forma contínua.

Para análises genéticas, o DNA genômico foi extraído de sangue periférico com o kit FlexiGene® DNA (Qiagen®). O DNA permaneceu armazenado a -20°C até o momento das análises. Na etapa seguinte, as amostras foram genotipadas, utilizando ensaios TaqMan® pré-desenhados (rs7975232 – Taq I e rs731236-Apa I) com as

condições de termociclagem indicadas pelo fabricante (Applied Biosystem). A avaliação da reprodutibilidade da genotipagem foi realizada por meio da inclusão de controles negativos e positivos em cada reação realizada.

Os dados relacionados ao nascimento das crianças foram coletados no Departamento de Vigilância Epidemiológica (VIEP) da Secretaria Municipal de Saúde. Visitas domiciliares foram realizadas ao final do estudo para aquelas gestantes cujos dados dos desfechos gestacionais não foram encontrados no VIEP.

Análises estatísticas

Para caracterização da amostra utilizou-se na análise descritiva, frequências absoluta e relativa, para descrever as variáveis categóricas. Para as variáveis discretas e contínuas foram descritas adotando-se a média e o desvio padrão (DP).

Os genótipos das gestantes foram codificadas como homozigotos homozigotas para o alelo de maior frequência ($MM = 1$), heterozigotos as ($Mm = 2$) e homozigotas para o alelo de menor frequência ($mm = 3$). Foram considerados raros SNPs com frequência alélica entre 1% e 5% na população, os quais seriam excluídos a fim de evitar a diminuição do poder das análises estatísticas (9). No entanto, esta condição não foi observada entre as gestantes em estudo. A distribuição dos genótipos foi testada para o equilíbrio de Hardy-Weinberg utilizando-se o teste qui-quadrado ($p > 0,05$).

A regressão linear foi utilizada para analisar as associações entre cada SNP e a concentração sérica de 25OHD na gestação, no peso ao nascer e na duração da

gestação. Assim, a associação entre cada SNP e os desfechos deste estudo foram avaliados em três modelos de regressão. Optou-se por avaliar, separadamente os efeitos dos SNPs nos desfechos devido a presença de colinearidade.

Em todas as regressões, para cada desfecho, foi realizado inicialmente, a análise univariada. As variáveis que apresentaram $p < 0.20$ na análise ou que tinham relevância epidemiológica, nesta etapa, foram consideradas elegíveis para análise multivariada. Permaneceram no modelo final as variáveis com $p < 0.05$.

Para avaliar o primeiro desfecho (concentração de vitamina D materna), foram construídos modelos de regressão para os SNPs TaqI (rs7975232) e ApaI (rs731236). O modelo final, para cada genótipo e a concentração de vitamina D da gestante, foi composto pelas variáveis na forma contínua, idade materna, concentração sérica de cálcio total, escolaridade materna, e as categóricas tabagismo [não (0), sim (1)], estação do ano [verão = 0, primavera (1) outono (2), inverno (3)], uso de roupas fechadas [≤ 1 vez por semana (0), 2-4 vezes por semana (1)], estado civil [com companheiro (0), sem companheiro (1)].

Na modelagem para cada SNP e o peso ao nascer, as variáveis que permaneceram no modelo final na forma contínua foram a concentração materna de vitamina D, duração da gestação, concentração sérica de cálcio, volume corpuscular médio de hemácias IMC pré-gestacional. E, categóricas as variáveis cor de pele [(amarela (0), branca (1), indígena (2), parda (3), preta (3)], ganho de peso na gestação [adequado (0), insuficiente (1), excessivo (2)], histórico de anemia [sim (1), não (2)], uso de roupas longas [(≤ 1 vez por semana (0), 2-4 vezes por semana (1)] e estação

do ano [verão = 0, primavera (1) outono (2) , inverno (3)], sexo do recém-nascido [masculino (0), feminino (1)], tipo de parto [vaginal (0), cesárea (1)].

Para a associação de cada SNP com a duração da gestação, expressa em semanas, permaneceram no modelo final de regressão escolaridade materna, paridade, IMC pré-gestacional, o peso ao nascer, a concentração sérica de cálcio e indicadores de anemia segundo o hemograma (concentração de hemoglobina, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, concentração de hemoglobina corpuscular média. E, categóricas as variáveis cor de pele, ganho de peso na gestação, tipo de parto, tabagismo, planejamento da gestação e classe social.

Os pressupostos do modelo de regressão linear foram analisados. A normalidade foi avaliada pela análise do resíduo ajustado; a linearidade e a homoscedasticidade pela inspeção gráfica; ainda, foi avaliada a colinearidade por meio do *factor inflation variance* (VIF). Todos os pressupostos foram atendidos para todos os modelos definidos. O nível de significância de $<0,05$ foi adotado para aceitação das associações investigadas. A análise de dados foi realizada no programa STATA versão 13.

Resultados

Das 347 gestantes acompanhadas na corte, 270 (77.8%) realizaram a coleta de material biológico e foram incluídas neste estudo. Entre gestantes que realizaram a coleta e aquelas que não realizaram foi possível observar que não houve diferença estatisticamente significativa para idade ($p=0.31$), concentração de vitamina D

($p=0.74$), peso ao nascer ($p=0.78$) e duração da gestação ($p=0.49$) As características da amostra estudada estão apresentadas nas tabelas 1.

A média das concentrações de 25(OH)D foi de 72.62 (DP= 31.51) nmol/L. As concentrações de vitamina D insuficientes e deficientes foram encontradas em 22.96% ($n=62$) e 42.96% ($n=116$) das gestantes, respectivamente. As maiores concentrações foram observadas durante o verão (78.25, DP: 37.10 nmol) e as menores no inverno (61.95, DP: 24.81 nmol/L). Observou-se também, que a frequência de exposição solar na gestação, menor que 3 vezes por semana foi identificada em 51.48 % ($n=139$), e o uso de vestuários longos foi referido por 28.15% ($n=76$) das mulheres. O filtro solar era usado cotidianamente por 32.96% ($n=89$) das gestantes.

Quanto aos recém-nascidos, a média de peso ao nascer foi de 3339.09 (DP=500.55) gramas e a média da duração da gestação foi de 38.66 (DP=1.83) semanas. Predominou o parto cesárea (63.50%) e nascimento de recém-nascidos do sexo feminino (52.47%).

A distribuição de alelos dos dois SNPs do gene VDR, Taq1 e Apal é apresentada na tabela 2. O alelo de menor frequência foi de 15% para o Taq1 e de 28,5% para o Apal. O teste de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$; Tabela 2), demonstrou que a população estava em equilíbrio. Em relação ao Taq1, as gestantes homocigotas (GG) e aquelas homocigotas AA para o Apal foram as que apresentaram concentrações de vitamina D mais elevadas (Figura 2).

Tabela 1. Características das gestantes e dos recém-nascidos da amostra (n = 270), Bahia, Brasil, 2013- 2016

Características maternas	N (%) ou Média (DP*)
Idade	26.73 (5.85)
Escolaridade	10.91 (2.43)
Cor de pele	
Preto/parda	221 (81.85)
Outras	49 (18.15)
Classe social	
A	1 (1.14)
B	39 (14.77)
C	169(64.02)
D	51 (19.32)
E	02 (0.76)
IMC pré-gestacional	24.01 (4.76)
Tabagismo	
Sim	19(7.04)
Não	251(92.96)
Vitamina D	72.62 (31.51)
Características dos recém-nascidos	
Peso ao nascer	3339.09(500.55)
Duração da gestação	38.66 (1.83)
Tipo de Parto =263	
Vaginal	166 (36.50)
Cesárea	167 (63.50)
Sexo do Recém-nascido = 263	
Masculino	125(47.53)
Feminino	138 (52.47)

*DP= desvio padrão

Tabela 2 – Características dos polimorfismos dos genes rs731236 e rs79752332 da amostra de gestantes

SNP	Alelo	Genótipo			HWE P ¹
		MM	Mn	mm	
Taq1 rs731236		AC	AC	CC	
n= 269	A/G	131(48.70)	113 (42.01)	25 (9.29)	0.24
Apal rs79752332	A/C	AA	AG	GG	
n=267		90(33.71)	137 (51.31)	40 (14.98)	0.94

SNP = Polimorfismo de nucleotídeo único. MM = Homozigoto de maior frequência. Mn = Heterozigoto. mm = homozigoto de menor frequência. HWE =Equilíbrio de Hardy-Weingberg. Del = Deleção. ¹ Derivado do Teste Qui-quadrado do Equilíbrio de Hardy-Weinberg

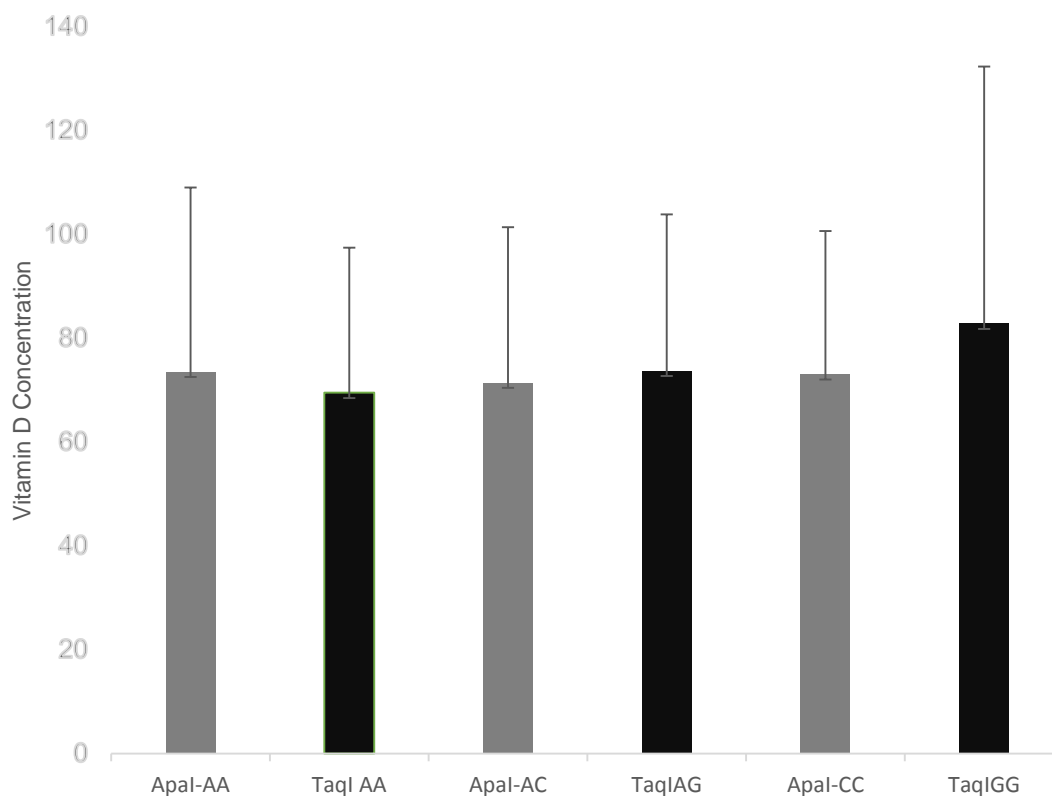


Figura. Média e desvio padrão da concentração de vitamina D segundo genótipo do VDR (Apa I e Taq I).

As análises de regressão linear múltipla realizada para avaliar as associações entre a concentração de vitamina D e desfechos gestacionais, segundo os polimorfismos nos SNPs do VDR, encontram-se na tabela 2. Os resultados, controlados pelos potenciais variáveis de confusão, indicam que, as gestantes homozigotas de menor frequência (GG) do Taq1 apresentaram tendência de elevação na concentração de vitamina D na gestação ($\beta=14.09$ nmol/l; IC95%=0.85,27.34; $p=0.03$).

Tabela 3. Análise de regressão linear múltipla da associação entre polimorfismos dos genes rs731236 e rs79752332 e concentração de vitamina D em gestantes, peso ao nascer e duração da gestação.

SNP	Alelo	Concentração de vitamina D na gestação		Peso ao nascer		Duração da gestação	
		β^* (IC 95 %)	P	β (IC 95 %)	P	β (IC 95 %)	P
Taq1 rs731236							
AA x AG		3.33 (-4.37,11.05)	0.39	-19.42 (-139.12,100.27)	0.74	0.54 (0.09, 0.99)	0.01
AA x GG		14.09 (0.85, 27.34)	0.03	33.64(-169.95, 237.23)	0.74	0.24 (0.52, 1.01)	0.48
Apal rs79752332							
AA x AC		-2.65 (-10.83, 5.51)	0.52	-131.99 (-258.50,-5.47)	0.04	-0.27(-0.74,0.21)	0.27
AA x CC		1.15 (-10.28, 12.59)	0.84	-63.92 (-242.27, 114.42)	0.43	-0.69(-1.35, -0.26)	0.04

No que se refere aos desfechos gestacionais, expressos pelo peso ao nascer e duração, evidenciou-se que o perfil genético materno heterozigoto (AG) no Apal, imprimiram menor peso ao nascer ($\beta = -131.99$ gramas, IC95%=-258.50, -5.47; $p=0.04$), ao controle pelas variáveis de confusão. O perfil heterozigoto (AC) do Taq1 protegeu contra a menor duração da gestação ($\beta = 0.54$ semanas, IC95%= 0.09, 0.99; $p= 0.01$), e o perfil homozigoto (CC) do Apal apresentou efeito negativo, diminuindo a duração da gestação ($\beta= -0.69$ semanas; IC95%= - 1.35, -0.26; $p=0.04$).

Discussão

O resultado desta investigação contribui com o conhecimento da associação do polimorfismo do gene VDR com a concentração de vitamina D na gestação e com os desfechos gestacionais. Gestantes com genótipo heterozigoto ou homozigoto recessivo no Taq1 apresentaram concentrações elevadas de vitamina D e protegeram a criança do nascimento pré-termo.

Assim, é possível sugerir que o fato da gestante possuir concentração elevada de vitamina D, pode proporcionar a síntese adequada de proteínas e hormônios, os quais se encontram associados com os desfechos gestacionais (2) Neste sentido, foi possível observar que as gestantes heterozigotas AC Taq1, que apresentaram concentração elevada de vitamina D, apresentaram proteção contra o nascimento de filhos prematuros.

Neste estudo, o SNP Taq1 não apresentou associação estatisticamente significativa com o peso ao nascer. Embora em outras investigações tenham registrado associação entre polimorfismo genético entre o VDR e o peso ao nascer (15,16). Em estudo realizado no Reino Unido, envolvendo 66 participantes, registrou que mulheres homozigotas (GG) Taq1 apresentavam maior média de peso ao nascer em relação ao perfil heterozigoto (15). Desta forma, gestantes com perfil genético homozigoto recessivo no Taq1 possuem proteção contra o baixo peso ao nascer em população com ancestralidade europeia. No entanto, deve-se considerar que o limitado tamanho amostral do estudo não permite inferência consistente.

Em outro estudo realizado com gestantes, residentes em Durham, Carolina do Norte, não foi encontrada associação entre polimorfismo no Taq1 e peso ao nascer (16). Os autores observaram que apenas o polimorfismo Apa I de mulheres negras influenciou na ocorrência de baixo peso ao nascer, demonstrando que a questão racial é um componente importante na expressão genética materna, que pode influenciar no peso ao nascer (16).

O polimorfismo do gene FokI é outro componente genético associado ao peso ao nascer em estudo com 26 mães caucasianas e seus filhos. Os autores observaram que o perfil materno homocigoto recessivo no FokI apresentou risco de baixo peso ao nascer (17).

Os resultados deste estudo, controlados por fatores de confusão, indicam o efeito negativo do perfil materno homocigoto CC, no rs79752332 ApaI, por associar-se com a menor duração da gestação e corroborar com resultado similar (18). No estudo realizado em Israel foi possível observar que a frequência de alelo no ApaI diferiu entre nascidos à termo e pré-termo (18). Registrou-se que as mulheres portadoras do genótipo homocigoto AA e CC ApaI apresentaram maior risco para partos prematuros em comparação com o grupo heterocigoto (AC) ApaI, após ajuste por fatores de confusão (18). Portanto, o homocigoto recessivo (CC) ApaI contribuiu para a ocorrência de partos prematuros. Esta conclusão é sustentada pelo fato de que a expressão de VDR da placenta é influenciada por genótipos de mãe (18).

Em contrapartida, um outro estudo realizado em Israel, com apenas 33 filhos e mães de ancestralidade Caucasiana, não reportou associação entre os SNPs TaqI,

Bsml ou Apal e ocorrência de parto prematuro. Apenas o alelo (C >T) do FokI materno aumentou o risco de prematuridade (19). Ressalta-se, que este SNP não foi analisado no presente estudo. Similarmente, outra investigação realizada com 199 recém-nascidos poloneses e suas mães, identificou ausência de associação entre os SNPs TaqI, Bsml e Apal sobre o parto prematuro (20). Foi observado que algumas combinações de alelos, reduziram significativamente o risco de parto prematuro, mas não o perfil genotípico (20). Nessas circunstâncias, é possível que o reduzido tamanho amostral e a estratégia metodológica utilizada para análises dos dados influenciaram no resultado dos estudos, não permitindo ao estabelecimento de conclusões seguras relacionadas ao resultado em questão.

Identificou-se ainda, que o genótipo heterozigoto (AC) do gene Apal das mães investigadas, reduziu significativamente o peso do recém-nascido (-131.99; IC95%= -258.50, -5.47), comparado ao grupo de mães do grupo homozigoto dominante (Apal AA). Logo, é provável que o genótipo heterozigoto materno é um fator risco para ocorrência de baixo peso ao nascer.

A relação entre polimorfismos no gene VDR e ocorrência de desfechos gestacionais é biologicamente plausível. Um dos mecanismos é o de que a placenta é altamente permeável a vitamina D e os receptores de sinalização, que incluem o VDR, tornam a 1,25(OH)₂D₃ disponível ao feto (2). Logo, o efeito da vitamina D no crescimento e desenvolvimento fetal é mediado pelo VDR. Neste sentido, o polimorfismo no VDR pode apresentar efeito protetor ou de risco aos eventos adversos, conforme o perfil genético da gestante.

Os efeitos de proteção relacionados ao polimorfismo no gene VDR envolvem o aumento da disponibilidade de vitamina para a osteogênese fetal, regulação e diferenciação celular, dentre outros (2). Dentre os efeitos negativos, sugere-se que o VDR desenvolve feedback negativo para os organismos limitar a produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (21). Propõe-se ainda, que a síntese de microRNAs específicos é comprometida na presença de polimorfismos de risco, prejudicando o metabolismo normal da vitamina D na gestação (21).

A vitamina D participa de processos que impactam o peso ao nascer e duração da gestação. Registra-se a participação da vitamina D na osteogênese fetal, regulação da secreção de insulina, assim como, nos processos de inibição de secreção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 2 (IL2), interferon gama ($\text{IFN}\gamma$) γ e IL12 (2,3).

Os resultados sobre a relação entre os polimorfismos do VDR e desfechos gestacionais devem ser analisados com cautela. Isso porque o nível de evidência produzido pelos estudos disponíveis na literatura não é suficiente para estabelecer afirmações conclusivas. Observa-se reduzido tamanho amostral, bem como a predominância de investigações realizadas em grupos de ancestralidade Europeia, deferindo da população do presente estudo, cuja a ancestralidade pode ser, em sua maioria, Africana (22). Portanto, a ancestralidade genética deve ser levada em consideração e pode explicar a divergências entre os resultados de estudos de diferentes populações.

No que se refere as limitações deste estudo podemos citar a ausência de cálculo amostral no processo de elaboração do protocolo deste estudo. Todavia esse aspecto não comprometeu a identificação de associações, tendo em vista que o poder calculados *a posteriori* permitiu estabelecer conclusões seguras entre Taq1 e Apal, concentração materna de vitamina D e desfechos neonatais.

Por fim, convém mencionar que este é um dos primeiros estudos, no Brasil, que analisa o efeito entre polimorfismos materno no VDR e sua relação com a concentração de vitamina D na gestação e com os resultados obstétricos. Observamos que as gestantes homozigotas (GG) para o gene Taq1 podem apresentar proteção contra a deficiência de vitamina D na gestação, enquanto o perfil heterozigoto (AG) desse gene protege contra a prematuridade. O estudo revelou também, que as gestantes heterozigotas (AA) e homozigotas (CC) para o SNP Apal podem apresentar, respectivamente, risco de conceber filhos com baixo peso e prematuros.

Referências

1. Barker DJP. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Heal.* 2004;58:114–5.
2. Knabl J, Vattai A, Ye Y, Jueckstock J, Hutter S, Kainer F, et al. Role of Placental VDR Expression and Function in Common Late Pregnancy Disorders. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 6;18(11):2340.
3. Tuoresmäki P, Väisänen S, Neme A, Heikkinen S, Carlberg C. Patterns of genome-wide VDR locations. *PLoS One.* 2014;9(4).

4. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, Van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. Vol. 29, *Endocrine Reviews*. 2008. p. 726–76.
5. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, van Leeuwen H, Pols HA. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89–90(1–5):187–93.
6. De Azevêdo Silva J, Guimarães RL, Brandão LAC, Araujo J, Segat L, Crovella S, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and age onset in type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity*. 2013;46(6):382–7.
7. Javorski N, Lima CAD, Silva LVC, Crovella S, de Azêvedo Silva J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects. *Gene*. 2018 Feb;642:58–63.
8. Twisk JWR. *Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology*. Vol. 33, *International Journal of Epidemiology*. 2004. 231-231 p.
9. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nutr*. 2007;137(11):2437–42.
10. Kovacs CS. Fetus, neonate and infant. In: *Vitamin D*. 2011. p. 625–46.
11. Abioja MO, Osinowo OA, Smith OF, Eruvbetine D, Abiona JA, Aguilar-Guadarrama AB, et al. Cost-effectiveness analysis regarding postoperative administration of vitamin-D and calcium after thyroidectomy to prevent hypocalcaemia
TT - Análisis de costo-efectividad de la administración postoperatoria de Vitamina D y calcio después de tiroidectomía. *Nutr Hosp*. 2011;27(1):804–13.
12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911–30.
13. Brasil. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde : Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN. Ministério da Saúde Secr Atenção à Saúde Dep Atenção Básica. 2011;76.

14. Zeng P, Zhao Y, Qian C, Zhang L, Zhang R, Gou J, et al. Statistical analysis for genome-wide association study. *J Biomed Res.* 2015;29(4):285–97.
15. Keen RW, Egger P, Fall C, Major PJ, Lanchbury JS, Spector TD, et al. Polymorphisms of the vitamin D receptor, infant growth, and adult bone mass. *Calcif Tissue Int.* 1997 Mar;60(3):233–5.
16. Swamy GK, Garrett ME, Miranda ML, Ashley-Koch AE. Maternal vitamin D receptor genetic variation contributes to infant birthweight among black mothers. *Am J Med Genet Part A.* 2011 Jun;155(6):1264–71.
17. Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD, Ponsonby A-L. Maternal 25-hydroxyvitamin D concentration and offspring birth size: effect modification by infant VDR genotype. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Jun;63(6):802–4.
18. Rosenfeld T, Salem H, Altarescu G, Grisaru-Granovsky S, Tevet A, Birk R. Maternal–fetal vitamin D receptor polymorphisms significantly associated with preterm birth. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Aug 13;296(2):215–22.
19. Manzon L, Altarescu G, Tevet A, Schimmel MS, Elstein D, Samueloff A, et al. Vitamin D receptor polymorphism FokI is associated with spontaneous idiopathic preterm birth in an Israeli population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Jun;177:84–8.
20. Baczyńska-Strzecha M, Kalinka J. Influence of Apa1 (rs7975232), Taq1 (rs731236) and Bsm1 (rs154410) polymorphisms of vitamin D receptor on preterm birth risk in the Polish population. *Ginekol Pol.* 2016 Nov 30;87(11):763–8.
21. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;25(4):543–59.
22. Lima-Costa MF, Rodrigues LC, Barreto ML, Gouveia M, Horta BL, Mambrini J, et al. Genomic ancestry and ethnoracial self-classification based on 5,871 community-dwelling Brazilians (The Epigen Initiative). *Sci Rep.* 2015 Sep 27;5(1):9812

ARTIGO 4

Maternal vitamin D deficiency and risk of obesity in children: systematic reviews and metanalysis of cohort studies

Summary

Epidemiological studies indicate an association between the vitamin D deficiency and obesity in different age groups. Although there are no consistent evidences of the causal relationship between maternal vitamin D deficiency and risk factor to obesity. Thus, we analyzed the relationship between maternal vitamin D and risk of obesity in children. Electronic searches were undertaken in Lilacs, Medline, Science Direct, Scopus and Web of Science databases until December 2017. For each study, we have collected the frequency of vitamin D deficiency and obesity to calculate the summary measure, weighted mean differences (WMD) and odds ratio (OR). Among the 681 articles identified, 11 were included in the systematic review and 8 were eligible for the meta-analysis. Maternal vitamin deficiency was associated with a higher BMI in children (WMD:0.18; 95 CI= 0.01,0.35). Vitamin D deficiency in childhood has increased the risk of overweight in 24% (OR=1.24; 95%CI=1.08-1.39. Vitamin D deficiency is one of the risk factors for obesity. We have recommended the development of cohorts, in different age groups, planned to test the relationship between the vitamin D deficiency and the adiposity.

PROSPERO registry: CRD42016047523.

Keywords: vitamin D, meta-analysis, obesity, vitamin D deficiency.

Introduction

Fetal growth and development during the neonatal period are important predictors of chronic diseases in the course of life (1), especially obesity. In this sense, adequate nutritional status in pregnancy can ensure health in adulthood, but also in childhood and adolescence (2). Among the nutritional factors, vitamin D, which actively participates in the regulation of fetal growth and childhood (3,4).

Vitamin D deficiency has been reported in all phases of life around the world, an important public health issue worldwide (5,6). In pregnant women, although most studies adopt concentrations of 25 (OH) D in the range of 50-80 nmol /L as insufficient and less than 50 nmol / L as deficient (5).

During gestation vitamin D participates in calcium homeostasis, bone remodeling and muscle function (4). Thus, deficiency of vitamin D during pregnancy can result in impaired bone development, low birth weight and small newborn for gestational age (7,8). In more advanced periods of childhood, there is also an association with asthma, allergies, decrease in bone density, linear growth retardation and obesity (5,6,9,10).

Vitamin D is associated with obesity in different age groups, since this vitamin participates in the modulation of the process of lipolysis and adipogenesis in humans (11). In children there are records of association between vitamin D deficiency and obesity (12). However, few studies investigated the relationship between vitamin D concentration during gestation and the development of overweight and obesity in childhood.

Given the high prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women (13) and projections of increased childhood obesity worldwide (14,15), the production of knowledge about the vitamin D ratio in pregnant women and the risk of obesity in children becomes relevant in the field of public health.

Thus, the objective of this study is to evaluate the relationship between vitamin D concentration in pregnant women and the occurrence of overweight and obesity in childhood. In parallel, we evaluated the impact on maternal vitamin D in anthropometric indicators.

Methods

We have conducted a systematic review with meta-analysis in accordance with the PRISMA standards (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)(16) . In this sense, we have sought to answer the following question: In cohort studies, does vitamin D deficiency in pregnancy increase the occurrence of overweight and obesity in children , when compared to individuals not deficient in vitamin D?

Search strategy and eligibility criteria

Tree researchers (MPS, EM and PRFC) independently searched the Lilacs, Medline, Science Direct, Scopus and Web of Science databases until September 1, 2017 with search terms “vitamin D”, “cholecalciferol”, “ergocalciferol”, combined with “obesity”, “body mass index”, “overweight”, “weight” and cohort studies or “prospective studies” and “pregnancy” (Table S1). Additionally, we have evaluated the references of the articles and reviews on vitamin D, in order to identify studies that were not indexed in

the databases, but would be pertinent for inclusion in this review. The publications identified in the databases have been added to Mendeley® software to apply the eligibility criteria.

The articles in the Mendeley® software were independently selected by two reviewers using forms containing the eligibility criteria for the articles. The titles and abstracts of the publications identified by the primary search were independently reviewed by two of the authors, after duplicates had been removed.

Eligible publications were original prospective cohort studies that analyzed the relationship between 25(OH)D serum in pregnant women and anthropometric profiles in children, identified the prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women

The serum level of 25(OH)D was used as an indicator for vitamin D status, because this metabolite reflects the combined effect of intake, skin synthesis, storage, blood transport protein and catabolism(5). Moreover, hydroxylation of 25(OH)D to 1.25(OH)₂D₃ (active vitamin D) occurs in several tissues: the half-life of 25-OH-D is two three weeks, while the half-life of 1.25(OH)₂D₃ is approximately six hours(18).

We have excluded studies that involved individual studies conducted on adult, non-lactating women and elderly those that were literature reviews, and studies that evaluated the relationship between vitamin D deficiency and nutritional status, but did not explain in the methodology the parameters used to evaluate these events. We used no language restrictions. Articles were screened and selected for full-text review if they met the selection criteria. At the end of the review, disagreements about articles inclusion were resolved by consensus with two reviewers that discussed eligibility and

reached an agreement. In the absence of a consensus, a third reviewer evaluated whether the study in question was eligible.

Quality assessment of studies

Two authors (MP-S, EM) independently scored the quality of the cohort studies included in meta-analyses in accordance with the Newcastle-Ottawa scale (NOS)¹⁴. This scale scored between zero and nine stars for nine questions that cover selection of cohort (4 points), comparability of cohort, and assessment of outcome (3 points). The quality of the study was considered high or moderate if the sum score was 8 points or greater or between 6 and 7 points, respectively. The final score was agreed between the two reviewers.

The risk of bias was evaluated pursuant to the Research Triangle Institute Item Bank (RTI-Item Bank)⁽²⁰⁾. RTI-Item Bank contains 29 items for observational studies evaluation, 8 of which are applied to the studies included in this review (Table S5). High risk of bias was considered when the study had one or more negative responses and moderate risk of bias when one or more “partially” or “cannot be determined” outcome was observed. Low risk of bias was defined when all study questions had a positive response.

Data extraction and analysis

The eligible articles were read in full, and information about the study year of publication, sample size, follow-up duration, vitamin D and obesity measurement, vitamin D and obesity outcome at baseline, frequency of obesity at follow-up, effect estimate (95% CI) and adjustment were recorded using a form designed for gathering

this information. The information obtained from the selected studies are about the vitamin D deficiency group (VDD), vitamin D insufficiency (VDI) and vitamin D sufficiency group (VDS).

In cases of data unavailable in the article an electronic correspondence was submitted to the selected studies' authors. We requested the data unavailable in the article for the inclusion in the meta-analysis; however, we did not get the additional information requested.

We performed the meta-analysis of the maternal vitamin D deficiency influence on the risk of overweight and obesity/adiposity in children. We performed the meta-analyses on: ii- concentration of maternal and perinatal vitamin D and BMI-z score and iii- risk of overweight in the childhood. In the BMI meta-analysis we have used the average and standard deviation to calculate the absolute weighted mean difference (WMD), and used the unadjusted OR of the relationship between the exposure to vitamin D deficiency and the occurrence of obesity.

The WMD and odds ratio (OR) were used as the summary measurement for the meta-analysis and the results were presented by means of forest plots. The summary measurement and the relevant confidence interval (95% CI) were obtained through fixed or random-effects model, depending on the heterogeneity among the studies. Heterogeneity and inconsistency of the measurements were identified through Cochran's Q statistical test(21). If heterogeneity was confirmed, then the random-effects model was applied with inverse variance and weighting according to the results of the individual studies(22). The inconsistency test ($I^2 > 50\%$) was used as an indicator

for moderate heterogeneity. In all analyses, p values less than 0.05 were considered statistically significant. The statistical analysis was carried out using the Stata 12 software (Stata Corp, College Station, TX, USA).

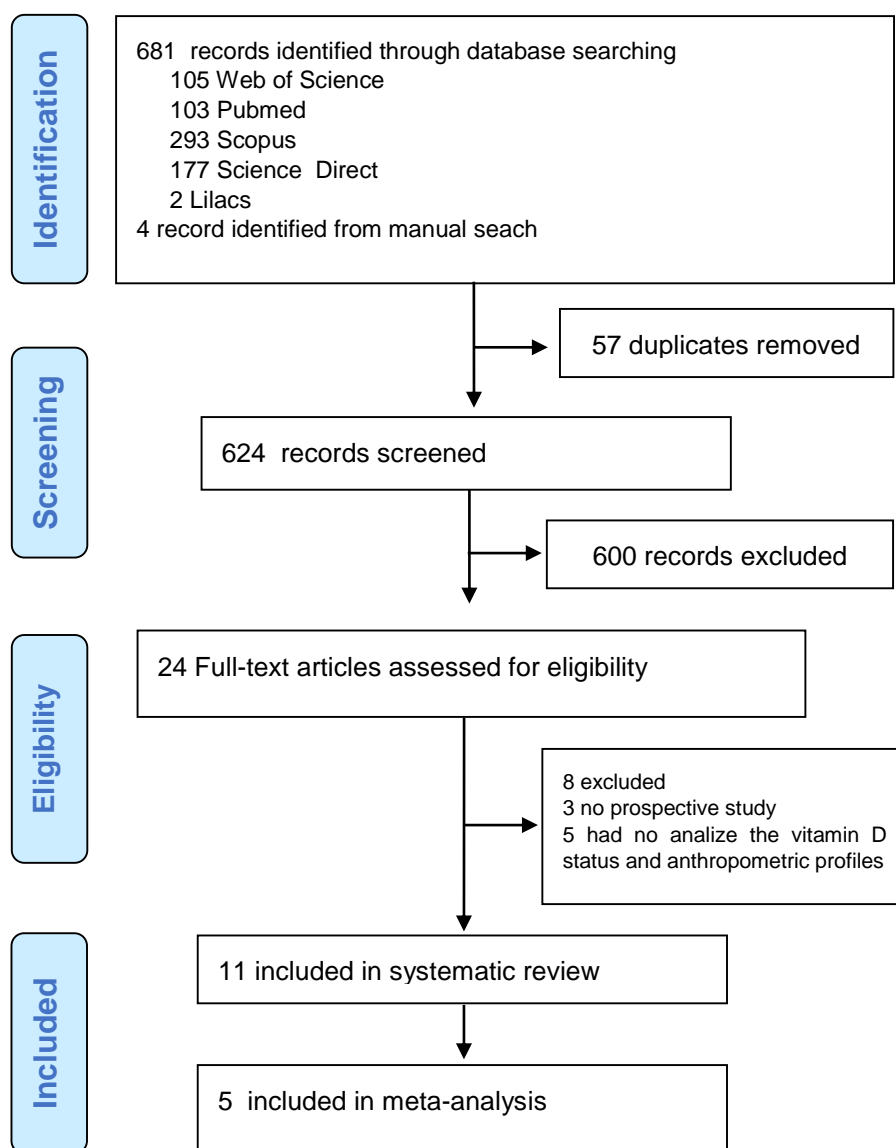


Figure 1. Study selection flowchar

Results

Study characteristics

In the initial search publications were identified 681 records , and from which, 57 were duplicates. After the screening, 23 studies were analyzed concerning the eligibility and 10 were selected for the inclusion in the systematic review (3,23–31), 5 articles were eligible for the meta-analysis (Figure 1). The reasons for the articles exclusion comprised the non-prospective design (n=3), lack of analysis between the vitamin D status and anthropometric profiles relationship (n=7) (Table S2).

Studies were published in the period from 2008 and 2017, and most of them were identified 2014-2017 (n=8; 80%). The analysis of the serum concentration of 25(OH)D, exposure to adiposity, was determined by HPLC (n =5, 45 %) and RIA (n=3, 27%) in most studies. Obesity and adiposity, outcome of cohort studies, were measured by different methods, such as the body fat and the body mass index (Table). The follow-up time ranged from 2 to 9.5 years (Table).

The quality of the study

We have evaluated the quality of the studies included in this review using the 3Newcastle-Ottawa scale (Table S). We have observed the score of 7 points for most studies, presenting moderate methodological quality. Two cohorts have obtained maximum score (32). The main problems, identified in the studies, refer to the absence of planning for the evaluation between the maternal concentration of vitamin D and the development of obesity in children, since the evaluated hypothesis were from cohorts planned to investigate other outcomes. We have also identified the presence of a great number of loss during the cohorts follow-up, with values over 20%, which can influence in the studies result validity.

Concerning the risk of bias, we have observed that from the selected articles 6 showed a high risk of bias, 2 moderate and 3 low risk (Table S4, S5). It was not possible to evaluate the publication bias using the funnel plot due to the small amount of studies included in the meta-analysis.

Maternal and perinatal vitamin D and the risk of obesity.

We have performed the meta-analysis with four studies on the influence of the vitamin D deficient concentration in pregnant women in the offspring BMI (Figure 2). We observed that the vitamin D deficiency resulted in greater WMD in the children BMI (0.18; 95 CI= 0.01; 0.35). This association was not statistically significant for the first 4 years of the child's life (WMD: 0.01; 95 CI= -0.11; 0.14). It was noticed (Figure 3), also, that the exposure to the vitamin D deficiency increased the occurrence of obesity in 34% of children during the follow up (OR=1.34; CI 95%= 1.18- 1.51). It was not possible to perform the meta-analysis with BF, WC and other indicators, because most of the studies did not provide such anthropometric indicators for the follow-up.

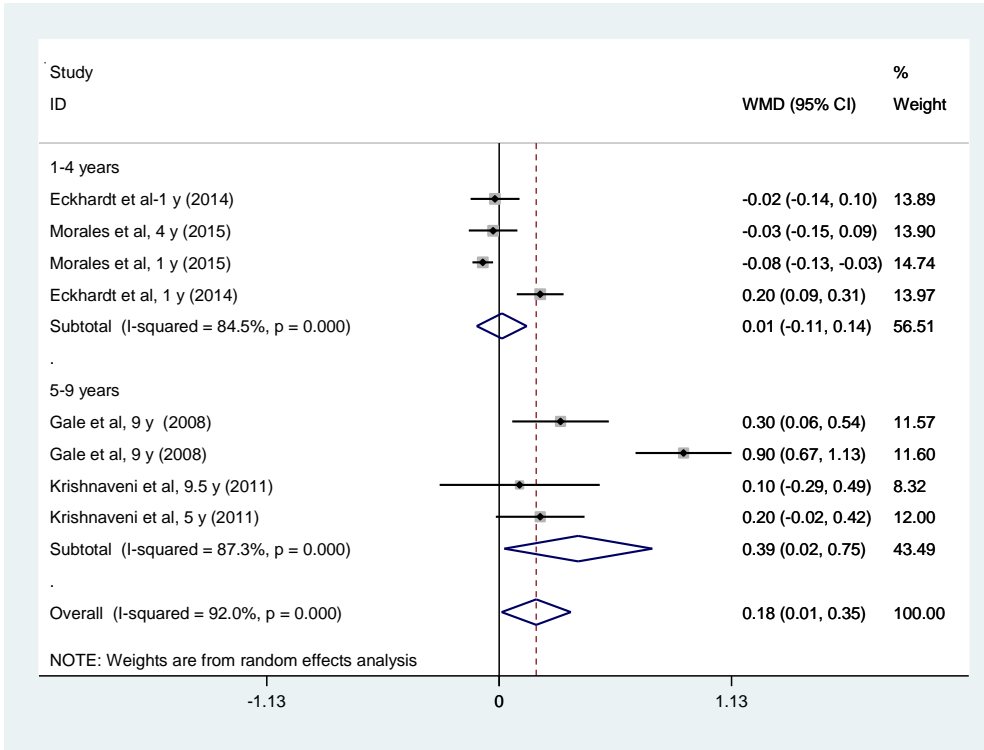


Figure 2 Maternal and perinatal vitamin D and body mass index (BMI) Z-score in children

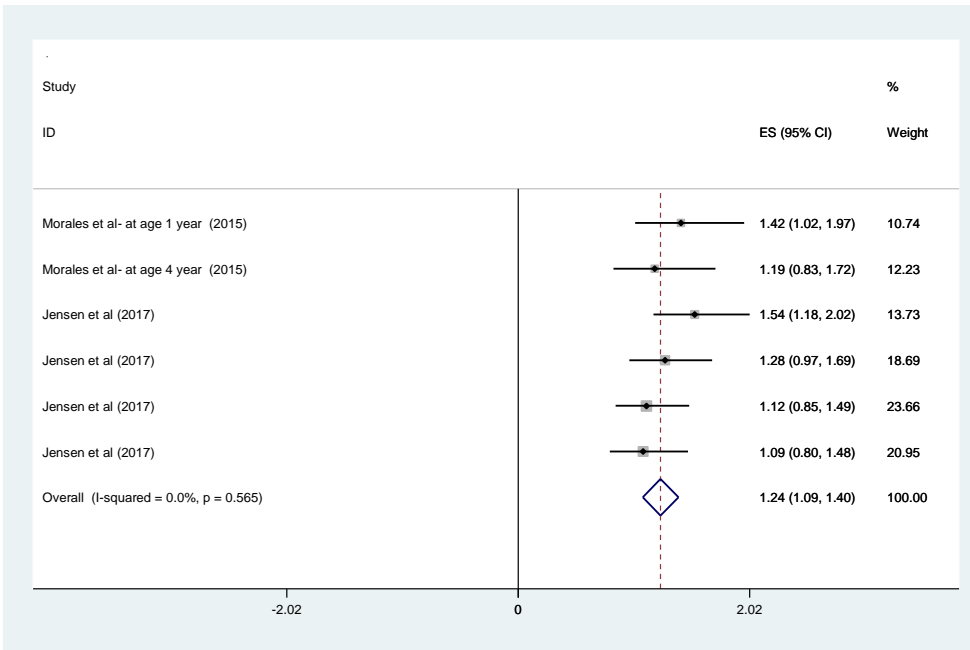


Figure 3 Vitamin D deficiency in pregnant women and risk of obesity in children

Table. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	Country/region	Sample	Follow-up duration, years	Outcome	Vitamin D measurement	Baseline 25 (OH)D level	Obesity measurement	% Obesity at baseline	% Obesity at follow-up	Effect estimate (95% CI)	Adjustment
Gale et al ²⁴ , 2008	Princess Anne Maternity Hospital, Southampton, UK	Baseline 1991-1992: 596 pregnant women aged 16 years or more, with less than 17 weeks' gestation; 466 (78%) children were examined at birth. Follow-up: at 9 months of age, 440 (74%); at 9 years of age, 178 (30%)	9 years	Body composition, eczema and asthma, intelligence, logical health and cardiovascular system	RIA	VD Insufficient - 27.5-50 nmol/l: 28.3% (n=132) VDD <27.5 nmol/l: 21.2% (n=99)	Fat mass and lean mass by DXA scan; height and weight		At 9 years Maternal serum 25(OH)<30 nmol/L: BMI (kg/m ²):16.4,(SD=1.1) Fat mass, kg: 5.01, (SD=1.54) 25(OH) <50nmol/L: BMI (kg/m ²): 17.0, (SD:1.15) Fat mass, kg: 6.03 (SD=1.76) 25(OH) >75 nmol: BMI(kg/m ²):17.3,(SD=1.1) Fat mass, kg:6.14, (SD=1.56)	There were no statistically significant linear trends between weight, fat mass and lean mass and maternal 25(OH)-vitamin D concentrations.	Age at the time of examination
Krishnaveni et al ²⁵ , 2011;	Holdsworth Memorial Hospital, Mysore, India	Baseline 1997–1998: 830 women at 28–32 wk gestation; Follow-up: 568 women who delivered, children at 5 years (n = 506) and 9.5 years (n = 469) of age	9.5 y	Anthropometric variables, body composition, and cardiovascular risk markers	RIA	Median (interquartile range) 25(OH)D in women: 39.0 nmol/L (24.0, 58.0 nmol/L); 67% (n=379) mothers had vitamin D deficiency	Fat mass, fat-free mass, and percentage body fat: bioimpedance, weight, height and WC		Deficient mothers [25(OH)D <50 nmol/L] Age 5 y BMI (kg/m ²): 13.5,(SD=1.1) WC (cm): 6.0,(SD=2.9) Fat mass (kg): 3.9,(SD=1.0) Percentage body fat (%): 25.4,(SD=5.1) Age 9.5 y BMI (kg/m ²): 14.6, (SD=1.9) WC (cm): 54.5,(SD=5.4) Fat mass (kg): 7.1,(SD=2.5)	Deficient mothers (n = 379) versus Nondeficient mothers (n = 189) Age 5 y BMI (kg/m ²): β = 0.2,(95% CI= 0.01, 0.43) WC (cm)= β =0.07,(95% CI= 20.50, 0.64) Fat mass (kg): β = -	Child sex and age and maternal BMI (kg/m ²), gestational diabetes, socioeconomic score, parity, and religion

Table. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	Country/region	Sample	Follow-up duration, years	Outcome	Vitamin D measurement	Baseline 25 (OH)D level	Obesity measurement	% Obesity at baseline	% Obesity at follow-up	Effect estimate (95% CI)	Adjustment
									Percentage body fat (%):27.6,(SD=6.7) Nondeficient mothers [25(OH)D ≥50 nmol/L]: Age 5 y BMI (kg/m ²): 13.7 (SD=1.2) WC (cm): 46.0, (SD=3.1) Fat mass (kg): 3.9 (SD=1.2) Percentage body fat (%): 25.2, (SD=6) Age 9.5 y BMI (kg/m ²): 14.7 (SD= 2.1) WC (cm): 54.8 (SD= 6.1) Fat mass (kg): 7.0, (SD=2.9) Percentage body fat (%):27.0, (SD=6.7)	0.01 (95% CI= -20.21, 0.19) Percentage body fat (%):β = -0.4 (95% CI= 21.32, 0.62) Age 9.5 y BMI (kg/m ²): β = -0.1 (95% CI= 20.24, 0.46) WC (cm)= β = 0.3 (95% CI= -0.78, 1.30) Fat mass (kg): β = -0.07 (95% CI= -0.54, 0.40) Percentage body fat (%):β = -0.6 (95% CI= -1.70, 0.58)	
Crozier et al, 2012; The Southampton Women's Survey (SWS)	Southampton, United Kingdom.	Baseline April 1998 and December 2002: 1981 pregnant women Follow-up: at 11, 19, and 34 wk gestation, and 574 offspring at birth, children at age 4 y (n=565), and at age 6 y (n=447).	6-y	Adiposity in the offspring	RIA	25(OH)D 3 concentration (nmol/L): 62 (43–89) <50 mol/L:35 %	Body composition by dual energy X-ray absorptiometry (DXA)	Fat mass at birth (kg): 0.53 (0.40–0.68)	Fat mass at age 4 y (kg): 4.65 (4.07–5.55) Fat mass at age 6 y (kg): 5.21 (4.26–6.53)	Serum 25(OH) D concentration at 34 wk Birth fat mass β = 0.08 , (95% CI= 0.02, 0.15) 4-y fat mass	Maternal educational attainment, smoking in pregnancy, pre-pregnancy BMI (kg/m ²), height social class, and

Table. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	Country/region	Sample	Follow-up duration, years	Outcome	Vitamin D measurement	Baseline 25 (OH)D level	Obesity measurement	% Obesity at baseline	% Obesity at follow-up	Effect estimate (95% CI)	Adjustment
										$\beta = -0.01$, (95% CI = -0.08, 0.07) 6-y fat $\beta = -0.10$, (95% CI = -0.17, -0.02)	weight-gain category and, for childhood outcomes, breastfeeding duration, vitamin D intake at age 3 y, and physical activity at age 3 y
<p> Hudey et al, 2015 Amsterdam Born Children and their Development (ABCD) </p>	Amsterdam	<p> Baseline between January 2003 and March 2004: 4036 pregnant women aged 31.9 (SD=4.4) years, complete a questionnaire and volunteer a blood sample Follow-up 2008-2010: child reached five years of age, 1882 mother-child pairs </p>	5-6 years	cardio-metabolic outcome in old children	Enzyme immunoassay technique (OCTEIA AC-57F1 IDS Ltd, Boldon, UK) VDD: ≤ 29.9 nmol/L	VDD: 17.7%	Height, weight, waist circumference and percentage body fat by tetrapolar BIA	VDD mothers BMI (kg/m ²): 24.2, (SD= 4.9) VD Adequate (≥ 50 nmol/L) BMI (kg/m ²): 22.2, (SD=2.9)	5-6 year old children BMI (kg/m ²): 16.6, (SD=1.7) Body fat (%): 20.8, (SD=6.9)	A 10 nmol/L increase in maternal 25OHD was significantly associated with a 0.13%(99% CI:-0.3,-0.003) decrease in %BF after correction for maternal and child covariates.	Maternal education, ethnicity, maternal age, parity, smoking during gestation, duration of breastfeeding, use of vitamin D or A/D drops in infancy and child's sedentary time

Table. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	Country/ region	Sample	Follow- up duration, years	Outcome	Vitamin D measure ment	Baseline 25 (OH)D level	Obesity measure ment	% Obesity at baseline	% Obesity at follow-up	Effect estimate (95% CI)	Adjustmen t
Ong et al, 2016; Growing Up in Singapore Towards healthy Outcomes (GUSTO) study	Singapore	<p>Baseline: Pregnant women (n 1247) within the age range of 18–50 years were recruited from the two major public maternity;</p> <p>Follow-up: at birth (n=778) 3 (n=756), 6 (n=728), 9 (n=692), 12 (n=714), 15 (n=719), 18 (n=667) and 24 (n=669) months of age</p>	2 years	Birth outcomes, early postnatal growth and adiposity outcomes up to 2 years of age	HPLC (LC-MS/MS) VDD: <50 nmol/l	Maternal vitamin D: 81.3 (SD=27.2) nmol/L, VDD: 13.2 %	Weight, triceps, biceps and subscapular circumference		Adiposity outcomes: 1.6% Maternal vitamin D status in pregnancy and infant weight-for-age z-scores, length-for-age z-scores and head, abdominal and mid-arm circumferences: 0 months: $\beta = 0.09$ (CI 95%:-0.07, 0.26) 12 months: $\beta = 0.01$ (CI 95%:-0.22, 0.24) 24 months: $\beta = 0.0$ (CI 95%:-0.27, 0.26)	No associations were observed with adiposity outcomes such as BMIZ and infant skinfold measurements at 18 and 24 months of age	Maternal ethnicity, education, smoking during pregnancy, age, pregnancy BMI, total maternal energy intake, infant birth order and infant sex

Table. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	Country/region	Sample	Follow-up duration, years	Outcome	Vitamin D measurement	Baseline 25 (OH)D level	Obesity measurement	% Obesity at baseline	% Obesity at follow-up	Effect estimate (95% CI)	Adjustment
Morales et al, 2015; INMA (INfantia y Medio Ambiente) cohort	Spain: Valencia Sabadell, Gipuzkoa and Asturias	Baseline in 2003 and February 2008 : 2644 women recruited in pregnancy Follow-up : 12, 20 and 34 weeks of gestation, anthropometry at birth (n=2214) , at age 1 year (n=1498) and 4 years (n= 1344)	4,6	Offspring prenatal and postnatal growth and overweight	HPLC (25(OH)3 <20ng/ml ⁻¹)	VDD: 19.6% (n=462)	Offspring femur length (FL), biparietal diameter (BPD), abdominal circumference (AC) and estimated fetal weight (EFW), weight (nearest g) and length BMI z-score	Maternal 25(OH)D3 <20ng/ml ⁻¹) Maternal pregnancy BMI (kg/m ²): 9.8% (n= 231) Maternal 25(OH)D3 ≥30ng/ml ⁻¹) Maternal pregnancy BMI (kg/m ²): 7.9% (n= 186)	Maternal 25(OH)D3 <20ng/ml⁻¹) BMI for age z-score at age 1 year: 0.34 (SD=0.47) Overweight: 33.9 % (n= 507) BMI for age z-score at age 4 years: 0.58 (SD=1.1) Overweight: 27.5 % (n=370) Maternal 25(OH)D3 ≥30ng/ml⁻¹) BMI for age z-score at age 1 year: 0.26 (SD= 0.44) Overweight: 26.3% (n=394) BMI for age z-score at age 4 years: 0.55 (SD=1.1) Overweight: 26.7 % (n= 359)	Maternal 25(OH)D3 <20ng/ml⁻¹) Overweight: OR: 1.42 (95% CI: 1.02, 1.97) Maternal 25(OH)D3 ≥30ng/ml⁻¹) Overweight: OR: 1.19 (95% CI: 0.83, 1.72)	Area of study, child's sex and age at assessment (gestational age in weeks for birth weight and length models), maternal social class and education, maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, maternal smoking in pregnancy and parity

Table. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	Country/region	Sample	Follow-up duration, years	Outcome	Vitamin D measurement	Baseline 25 (OH)D level	Obesity measurement	% Obesity at baseline	% Obesity at follow-up	Effect estimate (95% CI)	Adjustment
Eckhardt et al, 2014 Collaborative Perinatal Project (CPP)	US	Baseline: 2473 singleton pregnancies delivered at 42 weeks gestation Follow-up :at 4 months (n=2330), 8 months (n =983) and 12 months of age (n= 2125)	1 y	anthropometric indicators	HPLC(LC-MS); VDD: 25(OH)D <30 nmol/L	Maternal 25(OH)D was 58.9 (23.8) nmol/L	infant z-scores for length(LAZ), head circumference (HCZ), weight (WAZ) and BMI(BMIZ)	Maternal pre-pregnancy BMI (kg/m ²) ≥30: 4.5% (n=110)	25(OH)D <30 nmol/L BMI-for-age z-score Birth: -0.87 (SD=1.13) 4 months: -0.53 (SD=1.08) 12 months: 0.66 (SD=1.12) 25(OH)D ≥30 nmol/L BMI-for-age z-score Birth: -0.68 (SD=1.14) 4 months: -0.44 (SD=1.12) 12 months: 0.64 (SD=1.08)	25(OH)D <30 nmol/L BMI-for-age z-score Birth: β = -0.87 (95% CI:0.0011;0.202) 4 months: β = -0.050 (95% CI:-0.030, 0.129) 12 months: β = -0.064 (95% CI:-0.171,0.043)	Effects and infant age, infant sex, maternal BMI, maternal socioeconomic status, maternal race, season of maternal blood draw and breastfeeding
Jensen et al, 2017; Copenhagen School Health Records Register (CSHRR)	Copenhagen	Baseline: at birth 1981-1991 (n=1.311) Follow-up : at 7 years.	7 y	overweight	HPLC(LC-MS); VDD: 25(OH)D <25 nmol/l	Cohort: 23.4 (13.5–4.3) nmol/l Overweight group: 20.6 (11.9–33.3) nmol/l	sex-specific BMI	--		25(OH)D<25 nmol/L: 1.09 (CI 95%:0.80 1.48) 25(OH)D<25 nmol/Ladjusted: 0.99(CI 95%: 0.70 1.40)	maternal ethnicity, educational level, civil status, parity, season and year of birth, and offspring PI

Table. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	Country/region	Sample	Follow-up duration, years	Outcome	Vitamin D measurement	Baseline 25 (OH)D level	Obesity measurement	% Obesity at baseline	% Obesity at follow-up	Effect estimate (95% CI)	Adjustment
Benjamin et al, 2017; Newborn Epigenetics Study	Southeastern US	Baseline between July 2009 and December 2011: pregnant women during their first or second trimester (n= 1700) Follow-up: at birth (n=476), 1-year (n=211), 3-year (n=186)	3,9 y		enzyme immunoassay (IDS) Fountain Hills enzyme immunoassay	Maternal 25(OH)D : 41.1 (14.2) nmol/L at a mean (SD) of 13.2 (5.5) weeks gestation	Pre-pregnancy BMI z-score: Birth Weight, 1-year weight-for-length, 3-year BMI	Pre-BMI: 27.4 (SD= 7.0)		Maternal 25(OH)D 12.28 nmol/L to ≤31.18 nmol/L Birth Weight: -233.16 grams (95% CI= 449.97, -17.34) 1-year weight-for-length z-scores: (0.78 units; 95% CI= 0.08, 1.54; p=0.04) 3-year BMI z-scores: (0.83 units; 0.11, 0.93; p=0.02)	Maternal race/ethnicity, age, smoking during pregnancy, education, pre-pregnancy body mass index, infant sex, household income, and season of blood draw
Boyle et al, 2017; SCOP E Study	Auckland, New Zealand	Baseline between 2005 and 2008: 2065 women at 15 weeks gestation Follow-up: 921 children at 5 and 6.25 years	5y	Childhood adiposity and allergy	LC-MS/MS		Maternal: BMI at 15 weeks Children: BMI z-score, PBF, FFM	Maternal: BMI at 15 weeks 24.7 (SD= 4.2)	Maternal 25OHD at 15 < 50 nmol/L PBF in the children 23.9% (SD= 6.8) Maternal 25OHD at 15 75 nmol/L PBF (23.3% , SD= 6.6	A 10 nmol/L increase in maternal 25OHD at 15 weeks: decrease in offspring PBF of 0.2% (95% CI 0.04 -	Maternal BMI at 15 weeks' gestation, child age and sex, and season of serum sampling

Table. Results of studies included in the quantitative synthesis

Study	Country/ region	Sample	Follow- up duration, years	Outcome	Vitamin D measure ment	Baseline 25 (OH)D level	Obesity measure ment	% Obesity at baseline	% Obesity at follow-up	Effect estimate (95% CI)	Adjustmen t
										0.36% p=0.01) Body fat (kg):-0.07 (95% CI= - 0.12, -0.02) BMI z-score : -0.01 (95% CI =-0.01, 0.01)	
Saude r et al , 2017; Health y Start Study	Denver, Colorado	Baseline between 2009 and 2014: 1410 early pregnancy (median 17 weeks), mid- pregnancy (median 27 weeks) Follow-up: at delivery (n=605, median 1 day) , and postnatally (n = 348, median 5.4 month.	1.6y	Early life body composition	CLIA	Cord blood 25(OH)D :	Children: BMI z- score, PBF, FFM	Pre- pregnanc y BMI (kg/m2): 26.1 (SD=6.5) Gestation al weight gain (kg): 14.0 (SD=6.6)	Body size and composition Total mass (g): 6860 (SD=881) PBF, FFM(g): 5185 (SD=626) Fat mass (g): 1675 (507) PBF: 24.1 %(SD=5.5)	Higher 25(OH)D was also associated with lower neonatal adiposity (β = -0.02, p < 0.05) Cord blood 25(OH)D was not associated with offspring size or body composition at 5 months	maternal age, race/ethnici ty, pre- pregnancy body mass index (BMI), offspring sex, and gestational age at birth

OR – odds ratio, RR – relative risk , BMI (KG/M²) - Body mass index , WC= waist circumference , BFM= body fat mass, ECLIA=electrochemiluminesce immunoassay, RIA= radioimmunoassay , HPLC = highly sensitive liquid chromatography, LC-MS/MS: Liquid chromatography tandem-mass spectrometry, MAC = mid-arm circumference , DXA= percent bodyDual-energy X-ray absorptiomet

Discussion

The relationship between vitamin D concentrations and the increase in the amount of body fat in different age groups is biologically plausible by the vitamin D participation in the regulation of adipogenesis. Therefore, vitamin D deficiency can favor a greater adiposity, while promoting the increase in the parathyroid hormone levels and the inflow of calcium in adipocytes, and therefore, increase the lipogenesis and inhibit lipolysis in adipocytes (33). It is suggested, also, that the depletion of vitamin D storage can lead to excessive differentiation of pre-adipocytes in adipocytes. Other proposed mechanisms are high expressions of the vitamin D receptor (VDR) in adipose tissue and vitamin D possibly playing a role in the pathogenesis of the metabolic syndrome (34).

Evidences originated from epidemiological studies available suggest that obesity can be the result of an excessive adaptive winter response, and that the decline in vitamin D skin synthesis due to reduced sunlight exposure contributes to the tendency to increase fat mass during the colder periods of the year (35,36). Therefore, it is possible that the high concentrations of vitamin D increase the energy expenditure due to uncoupling of oxidative phosphorylation in adipose tissues.

In addition, possible anti-obesity mechanisms of calcium and vitamin D include the control of adipocyte death, the regulation of adipogenesis and the improvement of lipid metabolism (37). It is also suggested, that in the occurrence of high concentrations of vitamin D the skeletal muscle can store the vitamin D and gradually release the 25(OH)D in the circulation, thus preventing the deterioration of 25(OH)D in the liver. The retention of vitamin D in the muscle tissue can activate the 25(OH)D to 1.25(OH)₂D, via connection with VDR (vitamin

D receptor) and, therefore, promote the increase and improvement of muscle function. This fact can explain the relationship between sufficient vitamin D ($> 75\text{nmol/L}$) and lower amount and percentage of body fat identified in some of the studies analyzed in this review.

The relationship between vitamin D concentration and adiposity is bidirectional, that is, the disorder in one of the events constitutes a risk factor for the occurrence of the other (9). In this sense, the classical observational studies suggest that obesity contributes to vitamin D deficiency. One of them says that, in obesity subjects there is a sequestration of the fat-soluble vitamin D in the adipose tissue (38) and volumetric dilution(39), which implies that plasma levels of the vitamin decrease as body size and hence fat stores increase. Following, if fat stores decrease, there ought to be a greater return of vitamin D into plasma resulting in increased vitamin D status (39). It has been suggested that obese individuals have limited mobility and avoid outdoor activity, which limits exposure to the sun and, consequently, cutaneous vitamin D synthesis. Other mechanisms involve the relationship between vitamin D and inflammatory adipocytes, different genomic and non-genomic mechanisms exerted by vitamin D3(40).

The exposure to vitamin D deficiency in pregnancy can contribute to the increased occurrence of obesity and higher levels of adiposity in the offspring. In Spain IMA cohort (30), maternal deficit of 25(OH)D3 ($<20\text{ ng ml}^{-1}$) was associated with increased risk of fetal overweight (defined as abdominal circumference $\geq 90\text{th}$ percentile or either as estimated fetal weight $\geq 90\text{th}$ percentile) ; and increased risk of overweight in offspring at the age 1 year. However, the association was attenuated at age of 4 years.

In the study Collaborative Perinatal Project (23) (CPP) low maternal vitamin D status was associated with deficits at birth in infant weight and BMI that were recouped across the first year of life; associations with reduced measures of linear and skeletal growth were sustained from birth to 12 months.

In the Amsterdam Born Children and their Development (ABCD) (24) cohort study, conducted in Amsterdam, a 10 nmol/L increase in maternal 25OHD was significantly associated with a 0.13% (99% CI:-0.3,-0.003) decrease in % BF in children with 5–6 year old, after correction for maternal and child covariates. Also, a significant association was found in Indian cohort that intrauterine exposure to vitamin D deficiency (25(OH)D below 50 nmol/L) was associated with a higher fat mass and lower fat free mass in boys but not girls at the age of 5 years(31). Likewise, in the Southampton Women's survey cohort, lower vitamin D status was associated with lower fat mass in the offspring at birth but with greater fat mass at 6 years, and no association observed at 4 years (32).

However, two other studies reported null results between maternal 25(OH)D status at 26–28 weeks gestation and infant birth outcomes, postnatal growth and adiposity outcomes at 3–24 months (25) , and offspring size and adiposity at 9 years (3). However, the low prevalence (1.6 % of the cohort) of severe maternal vitamin D deficiency (<30.0 nmol/l) (25) and the small number (n = 178) of participants examined at 9 years (3) made it difficult to draw firm conclusions.

Therefore, the evidences surrounding the relationship between the vitamin D deficiency during pregnancy and the amount of body fat in childhood is still incipient, since that, observing studies with analytical approaches with follow-up period ranging from 9

months to 35 years, and with different outcome evaluation manners. In addition, it is appropriate to point out that in childhood the modification in the amount of body fat may vary due to the growth rate. It is added, also, that the prevalence of overweight is lower in childhood than in adulthood.

To our knowledge, this is the first meta-analyses reporting the relationship between vitamin D in pregnant women and the development of adiposity. Therefore, these meta-analyses also have some limitations. We have noticed that most of the analyzed studies was not planned to study the relationship between vitamin D concentrations and the occurrence of obesity. The relationship between vitamin D *versus* adiposity was analyzed in already completed cohorts or in progress phase. Also in the methodology, we have observed that most of the statistical analysis used for the data analysis did not consider the repeated measures, common in cohort studies. We have also noticed that the results of the studies included in this review were not stratified according to the participants' gender. In addition, the studies showed several methodological divergences preventing the exploration of the meta-analysis heterogeneity.

We have observed, also, that the studies showed a high risk of bias. Some factors have contributed to this result, such as the selection criteria of the study participants, the exposure evaluation and the outcome, and the evaluation of the participant losses.

Despite these limitations, this systematic review with meta-analysis of cohort studies is consistent from the methodological point of view. We recommend the development of prospective studies, in different age groups and climatic conditions, planned to test the relationship between the vitamin D deficiency and outcomes related to obesity. The sample size should be suitable for the comparison between the groups, confounding control and

reverse causation assessment. In case the relationship between maternal vitamin D deficiency and adverse effects on body composition in children, in different populations is confirmed in future cohort studies and meta-analysis, the adoption of public policies strategies of intervention targeted to the prevention and control of vitamin D deficiency in pregnant women is recommended, in the individual and collective scope, aiming to contribute to the prevention childhood obesity.

References

1. Barker DJP. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Heal.* 2004;58:114–5.
2. Ribeiro AM, de Carvalho Lima M, de Lira PIC, da Silva GAP. Low birth weight and obesity: causal or casual casual association? *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(3):340–8.
3. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(1):68–77.
4. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5).
5. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;(357):266–81.
6. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080S–6S.
7. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: A systematic review and meta-analysis. Vol. 26, *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2012. p. 75–90.

8. Amegah AK, Klevor MK, Wagner CL. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One*. 2017 Mar;12(3):e0173605.
9. Pereira-Santos M, Bispo Pereira LL, Santana de Oliveira D. Obesity, asthma, and vitamin D deficiency in pregnancy: Cause or consequence? *J Allergy Clin Immunol*. 2017; Nov 21. pii: S0091-6749(17)31595-6.
10. Pereira-Santos M, Oliveira AM. Maternal gestational vitamin D supplementation and child health: looking to the future. *Public Health Nutr*. 2017;
11. Pereira-Santos M, Costa PRF, Santos CAST, Santos DB, Assis AMO. Obesity and vitamin D deficiency: Is there an association? *Obes Rev*. 2016;17(5).
12. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015 Apr;16(4):341–9.
13. Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr [Internet]*. 2016 Oct;12(4):647–68.
14. Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity. *Lancet*. 2010. May 21;375(9727):1737–48.
15. World Health Organization. Obesity and overweight. WHO. 2016.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the MA statement. *Ann Intern Med*. 2009 Aug; 151(4):264–9, W64.
17. Pereira-Santos M. Vitamin D deficiency and risk of overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [Internet]. [cited 2017 Jan 31]. Available from:
https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016047523

18. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Mar [cited 2017 Jan 31];62(3):265–81.
19. Wells GA, Shea B, O’Connell D et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [Internet]. [cited 2017 Jan 31]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
20. Viswanathan M, Berkman ND. Development of the RTI item bank on risk of bias and precision of observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2012 Feb;65(2):163-78.
21. Harris RJ, Bradburn MJ, Deeks JJ, Altman DG, Harbord RM, Sterne JAC. Metan: Fixed- and random-effects meta-analysis. *Stata J*. 2008;8(1):3–28.
22. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002 Jun;21(11):1539–58.
23. Eckhardt CL, Gernand AD, Roth DE, Bodnar LM. Maternal vitamin D status and infant anthropometry in a US multi-centre cohort study. *Ann Hum Biol*. 2015 May;42(3):217–24.
24. Hrudey EJ, Reynolds RM, Oostvogels AJJM, Brouwer IA, Vrijkotte TGM. The Association between Maternal 25-Hydroxyvitamin D Concentration during Gestation and Early Childhood Cardio-metabolic Outcomes: Is There Interaction with Pre-Pregnancy BMI?. *PLoS One*. 2015 Aug 5;10(8):e0133313.
25. Ong YL, Quah PL, Tint MT, Aris IM, Chen LW, van Dam RM, et al. The association of maternal vitamin D status with infant birth outcomes, postnatal growth and adiposity in the first 2 years of life in a multi-ethnic Asian population: the Growing Up in Singapore Towards healthy Outcomes (GUSTO) cohort study. *Br J Nutr*. 2016 Aug 24 ;116(4):621–31.
26. Jensen CB, Lundqvist M, Sorensen TIA, Heitmann BL. Neonatal Vitamin D Levels in Relation to Risk of Overweight at 7 Years in the Danish D-Tect Case-Cohort Study. *Obes Facts*. 2017;10(3):273–83.

27. Benjamin Neelon SE, White AJ, Vidal AC, Schildkraut JM, Murtha AP, Murphy SK, et al. Maternal vitamin D, DNA methylation at imprint regulatory regions and offspring weight at birth, 1 year and 3 years. *Int J Obes*. 2017. [Epub ahead of print].
28. Sauder K, Koeppen H, Shapiro A, Kalata K, Stamatoiu A, Ringham B, et al. Prenatal Vitamin D Intake, Cord Blood 25-Hydroxyvitamin D, and Offspring Body Composition: The Healthy Start Study. *Nutrients*. 2017 Jul 22 ;9(7):790.
29. Boyle VT, Thorstensen EB, Thompson JMD, McCowan LME, Mitchell EA, Godfrey KM, et al. The relationship between maternal 25-hydroxyvitamin D status in pregnancy and childhood adiposity and allergy: an observational study. *Int J Obes*. 2017 Dec ;41(12):1755–60.
30. Morales E, Rodriguez A, Valvi D, Iñiguez C, Esplugues A, Vioque J, et al. Deficit of vitamin D in pregnancy and growth and overweight in the offspring. *Int J Obes*. 2015 Jan 5;39(1):61–8.
31. Krishnaveni G V., Veena SR, Winder NR, Hill JC, Noonan K, Boucher BJ, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and body composition and cardiovascular risk markers in Indian children: The Mysore Parthenon Study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(3):628–35.
32. Crozier SR, Harvey NC, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Robinson SM. Maternal vitamin D status in pregnancy is associated with adiposity in the offspring: findings from the Southampton Women's Survey. *Am J Clin Nutr* . 2012 Jul;96(1):57–63.
33. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J* [Internet]. 2001 Oct;15(14):2751–3
34. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* . 2012 Jun; 33(3):456–92.

35. Vimalleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. Minelli C, editor. PLoS Med. 2013 Feb ;10(2):e1001383.
36. Soares MJ, Murhadi LL, Kurpad A V., Chan She Ping-Delfos WL, Piers LS. Mechanistic roles for calcium and vitamin D in the regulation of body weight. *Obes Rev.* 2012 Jul ;13(7):592–605.
37. Renzaho AMN, Halliday JA, Nowson C. Vitamin D, obesity, and obesity-related chronic disease among ethnic minorities: A systematic review. *Nutrition.* 2011 Sep ;27(9):868–79.
38. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr .* 2000 Sep;72(3):690–3.
39. Drincic AT, Armas LAG, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric Dilution, Rather Than Sequestration Best Explains the Low Vitamin D Status of Obesity. *Obesity.* 2012 Jul;20(7):1444–8.
40. Mutt SJ, Hyppönen E, Saarnio J, Järvelin MR, Herzig KH. Vitamin D and adipose tissue-more than storage. *Front Physiol.* 2014; 24;5:228.

Supporting Information

Table S1. Search strategy

Table S2. Reasons for study exclusion

Table S3. Risk of bias assessment

Table S4. RTI Item Bank use in the Present Systematic Review

Table S5. Risk bias assessment using RTI Item Bank for the studies included in the meta analysis

Table S1 Database search strategy and results

Database	Search strategy	Items found
PubMed : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	("vitamin D" OR "ergocalciferols"OR "cholecalciferol") AND (pregnancy OR maternal) AND ("obesity" OR "adiposity" OR "overweight" OR "body mass index") AND ("cohort" OR "follow up" OR "longitudinal studies") AND ("humans")	104
Scopus: http://www.scopus.com/	(TITLE-ABS-KEY (("vitamin D" OR "ergocalciferols" OR "cholecalciferol") AND ("obesity" OR "adiposity" OR "overweight" OR "body mass index") AND ("cohort" OR "follow up" OR "longitudinal studies") AND ("humans"))) AND (("vitamin D" OR "ergocalciferols" OR "cholecalciferol") AND (pregnancy OR maternal) AND ("obesity" OR "adiposity" OR "overweight" OR "body mass index") AND ("cohort" OR "follow up" OR "longitudinal studies") AND ("humans"))	293
Science Direct: http://www.sciencedirect.com/	("vitamin D") AND AND (pregnancy OR maternal) AND ("obesity" OR "adiposity" OR "overweight") AND ("cohort studies")	177
Lilacs	Vitamin D AND pregnancy AND obesity	2
Web of science- http://apps-webofknowledge.ez	# 1 TI= (vitamin D AND pregnancy) 599 # 2 TI= (vitamin D AND obesity) 268 # 3 TI= (vitamin D AND adiposity) 73 # 4 TI= (vitamin D AND cohort) 447 # 5 TI= (vitamin D AND longitudinal studies) 112 #1AND#2OR#3AND#4OR#5	105

Table S2. Reasons for study exclusion

Type of study	
1.	Horan MK, McGowan CA, Gibney ER, Donnelly JM, McAuliffe FM. The association between maternal dietary micronutrient intake and neonatal anthropometry – secondary analysis from the ROLO study. <i>Nutr J</i> . 2015 Dec 7;14(1):105.
2.	Sen S, Penfield-Cyr A, Hollis BW, Wagner CL. Maternal Obesity, 25-Hydroxy Vitamin D Concentration, and Bone Density in Breastfeeding Dyads. <i>J Pediatr</i> . 2017 Aug;187:147–152.e1.
3.	Tian Y, Holzman C, Siega-Riz AM, Williams MA, Dole N, Enquobahrie DA, et al. Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations during Pregnancy and Infant Birthweight for Gestational Age: a Three-Cohort Study. <i>Paediatr Perinat Epidemiol</i> . 2016 Mar;30(2):124–33.

No analyzed the vitamin D status in pregnancy or no adiposity outcomes in children	
1.	Tornhammar P, Ueda P, Hult M, Simila H, Eyles D, Norman M. Season of birth, neonatal vitamin D status, and cardiovascular disease risk at 35 y of age: a cohort study from Sweden. <i>Am J Clin Nutr</i> . 2014 Mar 1;99(3):472–8.
2.	Händel MN, Frederiksen P, Cohen A, Cooper C, Heitmann BL, Abrahamsen B. Neonatal vitamin D status from archived dried blood spots and future risk of fractures in childhood: results from the D-tect study, a population-based case-cohort study. <i>Am J Clin Nutr</i> . 2017 Jul;106(1):155–61.
3.	Mirzakhani H, O'Connor G, Bacharier LB, Zeiger RS, Schatz MX, Weiss ST, et al. Asthma control status in pregnancy, body mass index, and maternal vitamin D levels. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2017 Nov;140(5):1453–1456.e7.
4.	Rytter D, Bech BH, Halldorsson TI, Henriksen TB, Grandström C, Cohen A, et al. Maternal Vitamin D status at week 30 of gestation and offspring cardio-metabolic health at 20 years: A prospective cohort study over two decades. <i>PLoS One</i> . 2016;11(10).
5.	Lundqvist A, Sandström H, Stenlund H, Johansson I, Hultdin J. Vitamin D Status during Pregnancy: A Longitudinal Study in Swedish Women from Early Pregnancy to Seven Months Postpartum. Slominski AT, editor. <i>PLoS One</i> . 2016 Mar 3;11(3):e0150385.
6.	VioStreym S, Kristine Moller U, Rejnmark L, Heickendorff L, Mosekilde L, Vestergaard P. Maternal and infant vitamin D status during the first 9 months of infant life-a cohort study. <i>Eur J Clin Nutr</i> . 2013;67(10):1022–8.
7.	Lee HA, Kim YJ, Lee H, Gwak HS, Park EA, Cho SJ, et al. Association of vitamin D concentrations with adiposity indices among preadolescent children in Korea. <i>J Pediatr Endocrinol Metab</i> . 2013 Jan 1;26(9–10).

Table S3. Quality assessment using Newcastle-Ottawa quality assessment scale for the studies included in the meta-analysis

Auth ors , Year	Selection			Comparability			Outcome			Score	Overall Judgm ent
	Representativ enes s of exposed cohort	Selecti on of non- expos ed cohort	Exposure Ascertain ment	Outco me not prese nt at start of study	Study contr ols for sex and age	Study control s for any additio nal import ant factor	Assess ment of Outcom e	Leng th of follo w-up 20 % de perd as	Adequ acy of follow- up		
Morales et al, 2015	★	★	★		★	★	★		★	7	Moderate
Gale et al, 2008			★	★			★		★	4	Low
Krishnaveni et al, 2011			★	★	★	★	★	★	★	7	Moderate
Crozier et al, 2012	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9	High
Eckhardt et al, 2014	★	★	★		★	★	★	★		7	Moderate
Hrudey et al, 2015	★	★	★	★	★	★	★		★	8	High
Ong et al, 2016	★	★	★	★	★	★	★			7	Moderate
Rytter et al, 2016			★		★	★			★	4	Low
Jensen et al, 2017	★		★			★	★		★	5	Low
Benjamin et al, 2017	★		★	★	★	★	★		★	7	High
Sauder et al , 2017			★	★	★	★	★			5	Low

Table S4. RTI Item Bank use in the Present Systematic Review

Q1 Do the inclusion/exclusion criteria vary across the comparison groups of the study
Q2 Does the strategy for recruiting participants into the study differ across groups?
Q3 Is the selection of the comparison group inappropriate, after taking into account feasibility and ethical considerations?
Q5 Was the outcome assessor not blinded to the intervention or exposure status of participants?
Q6 Were valid and reliable measures, implemented consistently across all study participants used to assess inclusion/exclusion criteria, intervention/exposure outcomes, participant health benefits and harms, and confounding?
Q7 Was the length of follow up different across study groups?
Q8 In cases of tall loss to follow up (or differential loss to follow up), was the impact assessed (e.g., through sensitivity analysis or other adjustment metod)?

Table S5. Risk bias assessment using RTI Item Bank for the studies included in the meta analysis

Authors , Year	Question Numbers							Overall Judgment on Risk of Bias
	Q1	Q2	Q3	Q5	Q6	Q7	Q8	
Morales et al, 2015	+	+	+	?	+	+	+	Low
Gale et al, 2008	+	+	+	?	+	+	–	High
Krishnaveni et al, 2011	+	+	+	?	+	+	?	Moderate
Crozier et al, 2012	+	+	+	?	+	+	+	Low
Eckhardt et al, 2014	+	+	+	?	+	+	–	High
Hrudey et al, 2015	+	+	+	?	+	+	+	Low
Ong et al, 2016	+	+	+	?	+	+	?	Moderate
Rytter et al, 2016	+	+	+	?	–	+	+	High
Jearsen et al, 2017	?	–	+	?	+	+	?	High
Benjamin et al, 2017	+	+	+	?	+	+	-	High
Sauder et al 2017	+	+	+	?	–	+	–	High

Key: + = low risk of bias; – = high risk of bias; ? = unclear risk of bias

LETTER TO THE EDITOR:

**Maternal gestational vitamin D
supplementation and child health:
looking to the future**

Marcos Pereira-Santos and Ana Marlúcia Oliveira
Public Health Nutrition: 20(10), 1884–1885
doi:10.1017/S1368980016003554

Pregnancy is a period of susceptibility to vitamin D deficiency. This is because there is increased demand for this hormone to meet the needs of pregnant woman and maintain reserves, as well as to meet the demands of regulation and cell differentiation for development and fetal growth⁽¹⁾.

The available epidemiological evidence indicates that vitamin D deficiency in pregnant women is associated with the occurrence of pre-eclampsia, genitourinary infections and gestational diabetes⁽²⁾. In the newborn, intra-uterine exposure to vitamin D deficiency may increase the risk of low birth weight and prematurity, and of rickets, osteomalacia, and asthma and wheeze during childhood⁽¹⁾. Therefore, vitamin D supplementation in pregnant women has been suggested in order to improve maternal vitamin D status and increase availability of this vitamin to the fetus and/or newborn.

In this context, the WHO/FAO has recommended a vitamin D intake (RDA) of 15 µg/d (600 IU/d) for pregnant women, irrespective of age, to maintain the serum concentration of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) at about 50 nmol/l⁽³⁾. This recommendation is controversial, since it is based on vitamin D intake for bone health maintenance, not considering possibly different needs in pregnant women. Thus, there is still need for discussion in order to clarify some questions. What is a safe dose of supplemental vitamin D for pregnant women? Should vitamin D supplementation during pregnancy be recommended in clinical practice to prevent childhood diseases?

Clinical trials and cohort studies with pregnant women and children have been conducted to address these questions. The Antenatal Vitamin D in Dhaka (AViDD) trial⁽⁴⁾ reported by Perumal and colleagues in *Public Health Nutrition* investigated the effects of supplementation with 875 µg (35 000 IU) of cholecalciferol (vitamin D₃) per week during the third trimester of pregnancy on infant serum 25(OH)D concentration measured at <1, 2, 4 and 6 months of age⁽⁴⁾. The authors found that supplementation significantly increased infant 25(OH)D within 1 month of delivery. At 2 months, 25(OH)D remained significantly higher in the group with supplementation, yet the difference was attenuated by 4 months postpartum⁽⁴⁾. These results⁽⁴⁾ can be questioned because of the sample size, absence of maternal dietary pattern analysis, and weight gain during

pregnancy and postpartum. Obesity or excessive weight gain may influence the concentration of vitamin D^(5). Another limitation is that the concentration of vitamin D-binding protein was not measured, because haemodilution during pregnancy and increasing vitamin D-binding protein concentration may significantly reduce the concentration of free 25(OH)D in the circulation^(6).

Level of vitamin D supplementation should also be based on the effects of vitamin D supplementation on children's health. Cohort studies have recorded increased risk of developing allergic diseases, such as food allergies, in children of mothers with higher maternal or cord blood vitamin D^(7). On the other hand, evidence from a recent meta-analysis suggests that increased *in utero* exposure to 25(OH)D is inversely associated with the risk of asthma and wheeze during childhood^(8). From this perspective, vitamin D supplementation during pregnancy should consider other factors besides maintaining the mother's and the child's bone health.

Evaluating the influence of high vitamin D concentrations during pregnancy on the child's health will require prospective cohort studies with a well-defined follow-up period. Another methodological aspect to be considered is the appropriate cut-off for classifying levels of vitamin D. Overall, current evidence shows controversial results, and little is known about the safe dose during pregnancy. Moreover, it is unclear whether vitamin D supplementation should be a routine part of prenatal care for women, or only in cases of vitamin D deficiency, to improve maternal and perinatal outcomes. It will be appropriate to develop new clinical trials and systematic reviews with meta-analysis to assess the clinical effects and safety of vitamin D supplementation during pregnancy and its effects in later periods of childhood or later in life.

References

1. ML Mulligan , SK Felton , AE Riek et al. (2010) Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* **202**, 429.e1–e9.
2. A Thorne-Lyman & WW Fawzi (2012) Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* **26**, 75–90.

3. World Health Organization (2012) *Guideline: Vitamin D Supplementation in Pregnant Women*. Geneva: WHO.
4. N Perumal , AA Mahmud , AH Baqui et al. (2015) Prenatal vitamin D supplementation and infant vitamin D status in Bangladesh. *Public Health Nutr* (Epublication ahead of print version).
5. M Pereira-Santos , PR Costa , AM Assis et al. (2015) Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* **16**, 341–349.
6. IM Sørensen , G Joner , PA Jenum et al. (2016) Vitamin D-binding protein and 25-hydroxyvitamin D during pregnancy in mothers whose children later developed type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* **32**, 883–890.
7. K Weisse , S Winkler , F Hirche et al. (2013) Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy* **68**, 220–228.
8. H Feng , P Xun , K Pike et al. (2016) *In utero* exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze and respiratory tract infections: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol* (Epublication ahead of print version).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo apresenta contribuições a saúde pública ao identificar a situação epidemiológica da deficiência e insuficiência de vitamina D em gestantes. Nesse grupo, a que a prevalência da deficiência e insuficiência de vitamina D é mais elevada do que a identificada para a população brasileira. É necessário considerar que a deficiência e insuficiência de D é um problema de saúde pública mundial e o Brasil está inserido nesse cenário epidemiológico, apresentando elevada prevalência de concentrações deficientes e insuficientes de vitamina D na população.

Este cenário epidemiológico indica a necessidade de formulação de políticas públicas voltadas ao controle e prevenção desses agravos durante o pré-natal, tendo em vista, que a deficiência de vitamina D, na gestação e na infância, se associa com o risco de efeitos adversos em diferentes fases da vida, a exemplo do excesso de peso e obesidade. Por outro lado, deve-se considerar que a padronização de pontos de corte da 25(OH)D, também deve ser alvo de pesquisas, devido às particularidade climáticas do Brasil e necessidades fisiológicas específicas de vitamina D na gestação.

As concentrações de vitamina D em gestantes foram influenciadas por determinantes sociais, estilo de vida e polimorfismos genéticos. Observou-se que a baixa classe socioeconômica das gestantes e o fato de integrar religião de matrizes africanas foram associados com concentração elevada de vitamina D na gestação. Regista-se também, que o perfil genético materno homozigoto para o alelo GG do SNP Taq1 se associou com as concentrações elevadas de vitamina D. Entretanto, o hábito de vestir roupas longas e o período do inverno contribuíram para ocorrência de deficiência de vitamina D.

O estudo também sugere que o aumento nas concentrações de vitamina D em gestantes eleva o peso ao nascer, assim como a realização do acompanhamento pré-natal na Estratégia Saúde da Família. Além destes, a classe socioeconômica e escolaridade materna foram associados ao peso ao nascer. O perfil genético materno AC do TaqI protegeu contra a menor duração da gestação, enquanto o o perfil homozigoto recessivo, no Apal (CC), diminuiu a duração da gestação, e os filhos de mães com homozigoto de menor frequência no Apal (AG) apresentaram menor peso ao nascer.

É oportuno registrar que o desenvolvimento deste estudo de coorte foi factível devido organização dos serviços da Atenção Básica, que favoreceu a captação e o acompanhamento das gestantes durante as ações de pré-natal realizadas no âmbito das unidades de Saúde da Família.

Este estudo é o primeiro no Brasil a abordar a relação entre vitamina D, determinação social e no peso ao nascer. E, indica que o pré-natal, realizado no âmbito do Programa da Saúde da Família, é *locus* privilegiado para a prevenção de distúrbios nutricionais e promoção da saúde da mulher e da criança.

APÊNDICES E ANEXOS



COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS
FACULDADE ADVENTISTA DE FISIOTERAPIA
PARECER DO PROJETO: 050/10

“Fatores maternos de risco para o baixo peso ao nascer, prematuridade e retardo crescimento intra-uterino, no Recôncavo Baiano”.

CAAE: 4369.0.000.070-10

F.R.: 366482

Pesquisador Responsável: Djanilson Barbosa dos Santos

Instituição Sediadora: Universidade Federal do Recôncavo Baiano

Instituição Vinculada: Faculdade Adventista de Fisioterapia - FAFIS

Sumário Geral

O projeto visa “*avaliar as associações entre estado nutricional e anemia em relação ao baixo peso ao nascer, prematuridade e restrição do crescimento intra-uterino entre mulheres, durante a gravidez, residentes no município de Santo Antonio de Jesus, Estado da Bahia*” (p. 11). Este objetivo será atendido mediante a persecução de outros seis objetivos específicos, quais sejam: 1) Estimar a prevalência dos fatores maternos de risco durante a gravidez; 2) Estimar a prevalência de baixo peso ao nascer, prematuridade e restrição do crescimento intra-uterino no município; 3) Avaliar o perfil de saúde e nutrição das gestantes atendidas na rede municipal de saúde; 4) Avaliar a evolução ponderal (perda e/ou retenção) de mulheres até o sexto mês pós-parto; 5) Descrever a ocorrência de complicações durante a gestação: Doença Hipertensiva Específica da Gestação e Diabetes Gestacional; e, 6) Avaliar a prevalência de anemia entre as gestantes e suas conseqüências sobre a gravidez e os recém-nascidos.

Para a realização desta pesquisa será feito um “*delineamento de corte prospectivo*” (p. 12), realizado em três etapas, sendo: Etapa 1) “*Visitas diárias aos serviços de pré-natal*”; Etapa 2) “*Visitas domiciliares a mães entre a 28ª e 32ª semana de gestação*”; e, etapa 3) “*visitas às puérperas em domicílios internadas em maternidades do município de Santo Antonio de Jesus*” (p. 13). As etapas mencionadas estão previstas para o período de janeiro a dezembro de 2011. A população a ser pesquisada é composta por “*mulheres, clinicamente saudáveis, residentes e domiciliadas na zona urbana, com dezoito anos ou mais de idade, que se encontram com idade gestacional menor ou igual a 16 semanas no momento da primeira entrevistas, inscritas em serviço de pré-natal do SUS e privado*” (p. 12). A estas será aplicado um questionário composto de



varias seções, incluindo perguntas sobre “*condições sócio-econômicas da família, dados demográficos, história reprodutiva materna, consumo de medicamentos, estado de saúde, nutricional e utilização de serviços de saúde*” (p. 13), entre outras.

Também está prevista a coleta e análise sanguínea, a serem “*realizadas em um único laboratório prestador de serviços de análises clínicas credenciado pelo SUS/Santo Antonio de Jesus ... por meio de seringa estéril e descartável*”, e a amostra será acondicionada em local adequado e a análise hematológica será feita em equipamentos automatizados, calibrados diariamente e operados por técnicos do laboratório (p. 14).

O cronograma apresenta o período entre o mês de novembro de 2010 até o mês de dezembro de 2012 para os preparativos da pesquisa, para a coleta e análise dos dados, e elaboração do relatório final e divulgação dos dados. Também um extenso e detalhado orçamento explicita os gastos da pesquisa.

Apresentação do Protocolo

A folha de rosto está devidamente preenchida e assinada. Também foi encaminhada ao CEP a carta de solicitação de apreciação do projeto, e o currículo do pesquisador responsável indica sua qualificação para a execução da referida pesquisa.

Considerações

Escrito com clareza, e bem fundamentado teoricamente, o projeto contempla as informações necessárias para uma apresentação esclarecida do que se pretende fazer, o que corrobora o objetivo a que se propõe, bem como sua execução.

O projeto apresenta um problema relevante, objetivos pertinentes, método proposto adequado, o campo de estudo autorizado pelos seus responsáveis, e os sujeitos respeitados em sua livre participação, ou não, se assim desejarem. Também o orçamento elaborado atende as expectativas da pesquisa.



O cronograma está organizado de modo a atender o período necessário para as etapas de coleta e análise dos dados, bem como da elaboração e apresentação do relatório final. Quanto aos aspectos éticos, o TCLE está redigido de modo que os detalhes a ele pertinentes estejam contemplados.

Diante do exposto, o Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Adventista de Fisioterapia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, ficando o pesquisador responsável obrigado a apresentar ao CEP da Faculdade Adventista de Fisioterapia um relatório final de conclusão desta pesquisa num prazo máximo de um ano.

Situação: Protocolo aprovado.

Wellington Silva

Wellington Silva
Coordenador CEP – FADBA

Cachoeira, 14 de setembro de 2010

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência dos polimorfismos dos genes FADS no perfil materno de ácidos graxos de cadeia longa e no resultado obstétrico

Pesquisador: Gisele Queiroz Carvalho

Área Temática: Área 1. Genética Humana.

(Trata-se de pesquisa envolvendo genética humana não contemplada acima.);

Versão: 2

CAAE: 11499413.6.0000.0056

Instituição Proponente: Universidade Federal do Recôncavo da Bahia - UFRB

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 241.225

Data da Relatoria: 09/04/2013

Apresentação do Projeto:

"Introdução: O status materno de ácidos graxos de cadeia longa das séries ômega 3 e 6, além de afetar a saúde da mulher, pode trazer implicações no crescimento e no desenvolvimento fetal e infantil. O perfil plasmático de ácidos graxos pode ser influenciado pela alimentação ou por fatores genéticos e metabólicos. Apesar de poucos estudos desenvolvidos com gestantes, estudos sugerem que as variações genéticas nos genes FADS1 e FADS2 influenciam os níveis de ácidos graxos da família ômega 3 e 6 no plasma materno e no leite materno.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar o impacto do perfil de ácidos graxos de cadeia longa e dos polimorfismos do grupo FADS na ocorrência de prematuridade e baixo peso ao nascer.

Objetivos secundários: Avaliar a incidência de inadequação do perfil de ácidos graxos de cadeia longa do plasma entre as gestantes; Avaliar a associação entre o perfil de ácidos graxos de cadeia longa do plasma materno, baixo peso ao nascer e duração da gestação; Avaliar a influência dos polimorfismos de núcleo único (SNP) dos genes dos grupos FADS no perfil plasmático de ácidos graxos de cadeia longa de gestantes, bem como sua

Endereço: S/N

Bairro: S/N

CEP: 44.380-000

UF: BA

Município: CRUZ DAS ALMAS

Telefone: (75)3621-1293

Fax: (75)3621-9767

E-mail: secgab@ufrb.edu.br

relação com o resultado obstétrico

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos para as participantes são mínimos, estando relacionados apenas à coleta de sangue. Todas as medidas serão tomadas para garantir a segurança e a saúde das participantes. A coleta será realizada por um técnico laboratorista treinado, sendo utilizados apenas materiais descartáveis para tal procedimento.

Fatores ambientais e genéticos, nos períodos pré-gestacional e durante a gestação, podem ser determinantes na saúde da criança e da mãe. As alterações na nutrição materna podem influenciar o resultado obstétrico, no que diz respeito à duração da gestação e ao crescimento fetal. Dentre os fatores nutricionais relevantes para o crescimento fetal está o status materno de ácidos graxos de cadeia longa das séries ômega 3 e 6. A literatura

tem demonstrado que a o perfil inadequado de ácidos graxos de cadeia longa (ômega 3 e ômega 6) se relacionam com o resultado obstétrico desfavorável. Esse é um campo de pesquisa interessante e pouco explorado no Brasil, particularmente, no Recôncavo Bahiano. O estudo também pretende avaliar a relação entre os diferentes alelos dos genes das dessaturases no perfil plasmático de ácidos graxos de cadeia longa em gestantes, bem como sua influência no resultado obstétrico. Isso porque, o estado de saúde de um indivíduo é resultado de interações entre o genoma e fatores ambientais, que modulam e afetam a expressão de proteínas diversas e a liberação celular de diferentes neurotransmissores, hormônios, prostaglandinas e interleucinas. Esta linguagem celular atua alterando a expressão gênica em diversos locais, modificando a síntese proteica e a função de muitos órgãos e sistemas (Vaquero, 2008). Um marco no estudo das variáveis genéticas foi o desenvolvimento do projeto Genoma. A partir de então, foi possível avaliar a presença de polimorfismos de uma série de genes e sua relação com as alterações metabólicas e

fisiológicas individuais. Os estudos com polimorfismos permitem o diagnóstico precoce de fatores de risco para o desenvolvimento de doenças. Os fatores ambientais, dentre eles a alimentação, podem ser considerados fatores protetores ou de risco, dependendo do tipo de polimorfismo presente.

Assim, espera-se que, em gestantes, a utilização de marcadores moleculares seja útil na prevenção do desenvolvimento de complicações durante a gestação, parto e puerpério, além de auxiliar na garantia de condições favoráveis para a sugerem que as variações genéticas nos genes FADS1 e FADS2 influenciam os níveis de ácidos graxos da família ômega 3 e 6 no plasma materno e no leite materno. Os estudos são importantes, tendo em vista que as variações genéticas podem influenciar na transferência materna de ácidos graxos essenciais durante a gestação e o aleitamento materno (Xie e Innis, 2008). Parece claro que, após análise dos resultados desses

Endereço: S/N

Bairro: S/N

CEP: 44.380-000

UF: BA

Município: CRUZ DAS ALMAS

Telefone: (75)3621-1293

Fax: (75)3621-9767

E-mail: secgab@ufrb.edu.br

estudos, a combinação entre o genótipo FADS da mãe e da criança, associado com as características da dieta materna, pode ser um ponto chave no desenvolvimento e na saúde da criança (Moltó-Puigmartí et al., 2010). Koletzko et al. (2011) também discutiram sobre a necessidade de mais estudos que avaliem a associação entre os genótipos FADS, níveis de DHA, e desenvolvimento infantil, a fim de se verificar a relevância biológica dos níveis de ácidos graxos gene-dependentes. Outros fatores ainda precisam ser estudados à luz dos novos conhecimentos relacionados com o campo da genética no perfil materno e infantil de ácidos graxos de cadeia longa, dentre eles a duração da gestação e a correlação com a perda fetal/número de abortos. Espera-se que novos estudos sejam conduzidos de modo a permitir melhor conhecimento nesse campo, considerando, ainda, os fatores relacionados com o perfil genético de populações específicas. Ainda são escassos os estudos genéticos com a população brasileira, em especial, a população gestante do Recôncavo da Bahia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo se mostra relevante, pois busca avaliar o impacto do perfil de ácidos graxos de cadeia longa e dos polimorfismos do grupo FADS na ocorrência de prematuridade e baixo peso ao nascer, temática importante e que suscita discussões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto encontra-se em acordo com a Res. 196/96 CNS2012.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto encontra-se em acordo com a Res. 196/96 CNS2012.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: S/N
Bairro: S/N CEP: 44.380-000
UF: BA Município: CRUZ DAS ALMAS
Telefone: (75)3621-1293 Fax: (75)3621-9767 E-mail: secgab@ufrb.edu.br

Questionário sobre fatores maternos de risco e desfechos gestacionais

Nº do Questionário

--	--	--	--

Meu nome é _____. Estamos fazendo um acompanhamento de todas as mulheres grávidas até o 1º ano de vida do seu filho, o melhor como a Sra. e seu neném estão durante a gravidez. Convide-a para participar da pesquisa e responder o questionário. Em caso afirmativo, apresente o termo de consentimento livre e esclarecido, e se necessário leia para a gestante e colete assinatura ou impressão digital. Se a gestante não aceitar participar, agradeça a atenção e encerre. Se a gestante aceitar participar, apresente o TCLE e pegue a assinatura (em duas vias, uma fica com ela)/digital. LEMBRE-SE, se a gestante estiver no 1º trimestre de gestação agendar a visita domiciliar.

Horário de Início: ____: ____

PRONTUÁRIO Nº _____ SIS-PRÉNATAL Nº _____

Gostaríamos de preencher um cadastro com seu endereço, pois será necessário entrar em contato novamente.

Nome: _____

Endereço completo: _____

Bairro: _____

Como se chega lá? _____

Telefone de contato: _____ Apelido: _____

Qual é o nome de sua mãe?

Nome: _____

Endereço completo: _____

Bairro: _____

Como se chega lá? _____

Telefone de contato: _____ Apelido: _____

Se tiver companheiro, por favor informe:

Nome: _____

Endereço completo: _____

Bairro: _____

Como se chega lá? _____

Telefone de contato: _____ Apelido: _____

O nome completo de outro parente ou amigo (a) sua? Alguém que, no caso da Sra. se mudar, possa nos dar informações e notícias suas?

Nome: _____

Endereço completo: _____

Bairro: _____

Como se chega lá? _____

Telefone de contato: _____ Apelido: _____

CONTROLE DE VISITAS

UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE			
VISITAS	DATA	HORA	ENTREVISTADOR
1	___/___/201		
2	___/___/201		
3	___/___/201		

Características sócio-demográficas

1. A SENHORA ESTÁ COM QUANTAS SEMANAS GESTACIONAIS: _____ **semanas**
(TRIMESTRE DA ATUAL GESTAÇÃO: 1º 2º 3º)

DUM: ___ / ___ / ___ (verificar e confirmar com o cartão da gestante) NSA (99)

ENTREVISTADOR: Lembre-se, se a gestante estiver no 1º trimestre de gestação agendar a visita domiciliar. Por favor, retorne ao controle de visitas e agende!

2. QUAL A SUA DATA DE NASCIMENTO? ___/___/___ (se a gestante não souber, precisa verificar algum documento)
Dia Mês Ano

3. QUAL É SUA IDADE? _____ Anos 4. QUAL A IDADE DO PAI DO BEBÊ? _____ Anos Não Sabe (88)

5. A SENHORA PLANEJOU ESTA GRAVIDEZ? Sim (1) Não (2)

6. A SENHORA ESTAVA USANDO ALGUM MÉTODO ANTICONCEPCIONAL? Sim (1) Não (2)

7. SE SIM, QUAL? (ler as alternativas) Pílula/comprimido (1) Injeção hormonal (2) Pílula do dia seguinte (3)
 DIU (4) Diafragma (5) Coito Interrompido (6) Laqueadura (7) Vasectomia (8) Tabelinha (9) Preservativo (10)
 NSA (99)

8. A SENHORA ESTUDOU/ESTUDA? Sim (1) Não (2) (pule para questão 10)

9. ATÉ QUE ANO DA ESCOLA A SENHORA COMPLETOU? Total de anos de estudo: _____ NSA (99)
 -1. Não sabe ler nem escrever -2. Ensino fundamental incompleto -3. Ensino fundamental completo
 -4. Ensino médio incompleto -5. Ensino médio completo -6. Superior incompleto
 -7. Superior completo -8. Pós-graduação -9. Não sabe NSA (99)

10. A SENHORA É (ler as alternativas)
 solteira (1) casada (2) (pule para o item 12) mora com companheiro (3) (pule para o item 12) divorciada (4) viúva (5)
 separada (6)

11. TEM COMPANHEIRO: sim (1) não (2) NSA (99)

12. RAÇA/COR DO COMPANHEIRO:
 -1 Amarela -2 Branca -3 Parda -4 Preta -5 Indígena Não sabe (88) NSA (99)

13. OCUPAÇÃO/PROFISSÃO DO COMPANHEIRO: _____ NSA (99)

14. SITUAÇÃO EMPREGO: ativa (1) desempregada (2) do lar (3) estudante (4) aposentada (5)
 licença maternidade/tratamento (6) NSA (99)

15. ÚLTIMA PROFISSÃO EXERCIDA: _____ NSA (99)

16. COMO A SENHORA SE DESLOCA/DESLOCAVA PARA O TRABALHO?
 a pé (1) bicicleta (2) veículo (3) outro (4) Especificar: _____

17. NO MÊS PASSADO, QUANTO GANHARAM* TODAS AS PESSOAS QUE MORAM NA SUA CASA? _____ NSA (99)

18. RENDA FAMILIAR (ler as alternativas) ≤ 1SM (1) 1-2 SM (2) 2-4 SM (3) 5-7 SM (4) ≥ 8 SM (5) NSA (99)

19. QUANTAS PESSOAS MORAM NA SUA CASA, INCLUINDO A SENHORA? _____

20. QUAL É A RELIGIÃO DA SENHORA?

Católica (1) Protestante (2) Espírita (3) Religiões de matrizes africanas/brasileiras (4) Sem religião (5) Outras (6) Não Sabe (88)

ENTREVISTADOR: MARQUE A COLUNA CORRESPONDENTE À QUANTIDADE DE ITENS QUE TEM NO DOMICÍLIO.					
POSSE DE ITENS	QUANTIDADE DE ITENS				
	0	1	2	3	4 ou +
1. Televisão a cores	0	1	2	3	4
2. Rádio	0	1	2	3	4
3. Banheiro (com vaso sanitário e descarga)	0	4	5	6	7
4. Automóvel (não considerar se for para uso profissional/meio de renda)	0	4	7	9	9
5. Empregada mensalista (que trabalham pelo menos cinco dias por semana)	0	3	4	4	4
6. Máquina de lavar (não considerar tanquinho, se responder assim)	0	2	2	2	2
7. DVD	0	2	2	2	2
8. Geladeira	0	4	4	4	4
9. Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira)	0	2	2	2	2

Grau de instrução da pessoa com maior renda

Analfabeto/primário incompleto/Até 3ª série do ensino fundamental	0
Primário completo/Ginasial incompleto/Até 4ª série do ensino fundamental	1
Ginasial completo/Colegial incompleto/Fundamental completo	2
Colegial completo/Superior incompleto/Médio completo	4
Superior completo	8

Deve ser preenchido pelo digitador:

Total de pontos: () Classe A () Classe B () Classe C () Classe D () Classe E ()

Obs: Classe A 35-45 Classe B 23-34 Classe C 14-22 Classe D 8-13 Classe E 0-7

21. EM SUA OPINIÃO COMO É QUE A SENHORA DEFINIRIA A COR DA SUA PELE? (ler as alternativas)

-1 Amarela -2 Branca -3 Parda -4 Preta -5 Indígena Não sabe (88)

22. A SENHORA FUMA OU JÁ FUMOU?

Sim (1) (ler alternativas) Sim, mas parei (2) (pula p/ questão 23) Não, nunca fumou (3) (pule p/ questão 24)

Situação da fumante	
<input type="checkbox"/> A Sra. fumava antes da gravidez e continua fumando (1) Fuma a quanto tempo? _____ <input type="checkbox"/> NSA (99)	Quantos cigarros por dia? <input type="checkbox"/> NSA (99)
<input type="checkbox"/> A Sra. não fumava antes da gravidez e passou a fumar na gestação (2) (Pule p/ questão 24) <input type="checkbox"/> NSA (99)	Quantos cigarros por dia? <input type="checkbox"/> NSA (99)

23. A SENHORA FUMAVA ANTES DA GRAVIDEZ E PAROU? sim (1) não (2) NSA (99)

Por quanto tempo fumou? _____ NSA (99)

A quanto tempo deixou de fumar? _____ NSA (99)

24. A SENHORA TOMA OU TOMOU ALGUMA VEZ BEBIDA ALCOÓLICA? (ler as alternativas)

sim (1) não (2) sim, mas parei (3)

25. SE SIM, MAS PAREI QUANDO PAROU? (ler as alternativas)

Parou há mais de 6 meses (1) Parou há 6 meses ou menos (2) NSA (99)

26. SE SIM: NO ÚLTIMO MÊS, QUANTAS VEZES A SENHORA BEBEU? (ler as alternativas)

nenhuma vez (1) menos de uma vez/sem (2) uma vez/sem (3) mais de uma vez/sem (4) todos os dias (4) NSA (99)

meses NSA (99)

58. ALGUM DE SEUS FILHOS TEVE PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS? sim (1) não (2) NSA (99) (se não pular p/ questão 60)

59. SE SIM, QUANTOS? NSA (99)

60. ALGUM RECÉM NASCIDO NASCEU COM MENOS DE 2.500G? sim (1) não (2) NSA (99)

61. ALGUM FILHO NASCEU PREMATURO? sim (1) não (2) NSA (99)

62. A SENHORA TEVE ALGUMA GRAVIDEZ DE GEMELAR? sim (1) não (2) NSA (99)

63. ONDE A SENHORA TEVE SEU ÚLTIMO BEBÊ (local do último parto)? _____ NSA (99)

64. A SENHORA FEZ AS CONSULTAS DEPOIS DO PARTO? sim (1) não (2) NSA (99)

65. A SENHORA TOMOU VITAMINA A NA ALTA HOSPITALAR NO ÚLTIMO PARTO? sim (1) não (2) NSA (99)

66. A SENHORA TEVE ALGUMA HEMORRAGIA NO ÚLTIMO PARTO? sim (1) não (2) NSA (99)

67. A SENHORA RECEBEU ALGUM SANGUE NO ÚLTIMO PARTO? (transusão de sangue) sim (1) não (2) NSA (99)

69. A SENHORA TEVE ANEMIA NA ÚLTIMA GRAVIDEZ? sim (1) não (2) NSA (99) (se não pular p/ questão 71)

70. SE SIM, FEZ TRATAMENTO? sim (1) não (2) NSA (99)

INFORMAÇÕES GINECOLOGICO-OBSTETRICA
Agora vou fazer algumas perguntas sobre sua HISTÓRIA OBSTÉTRICA DA ATUAL GRAVIDEZ

71. IDADE GESTACIONAL (DUM): ___ / ___ / ___ (verificar e confirmar com o cartão da gestante) NSA (99)

72. VOCÊ TEM FEITO PRÉ-NATAL NESTA GRAVIDEZ (ATUAL)? sim (1) não (2)

73. COM QUANTOS MESES DE GRAVIDEZ FEZ A 1ª CONSULTA ? _____ NSA (99)

74. QUANTAS CONSULTAS DE PRÉ-NATAL A SENHORA JÁ REALIZOU NESTA GESTAÇÃO? _____ consultas

75. A SENHORA REALIZOU ALGUMA USG sim (1) não (2)

76. SE SIM, QUANTAS? _____ NSA (99)

77. IDADE GESTACIONAL DA USG, DE PRIMEIRO TRIMESTRE: _____ SEMANAS _____ DIAS NSA (99)

78. A DATA DA PRIMEIRA USG ___ / ___ / _____ (1º 2º 3º) NSA (99)

79. A SENHORA TEM ALGUM DESSES PROBLEMAS? (ler as alternativas)

ANEMIA	<input type="checkbox"/> sim (1) <input type="checkbox"/> não (2)	ASMA	<input type="checkbox"/> sim (1) <input type="checkbox"/> não (2)	TUBERCULOSE	<input type="checkbox"/> sim (1) <input type="checkbox"/> não (2)
PNEUMONIA	<input type="checkbox"/> sim (1) <input type="checkbox"/> não (2)	DIABETES	<input type="checkbox"/> sim (1) <input type="checkbox"/> não (2)	HIPERTENSÃO	<input type="checkbox"/> sim (1) <input type="checkbox"/> não (2)
DOENÇA RENAL	<input type="checkbox"/> sim (1) <input type="checkbox"/> não (2)	DIFICULDADE DE ADAPTAR VISÃO À NOITE		<input type="checkbox"/> sim (1) <input type="checkbox"/> não (2)	
INFECÇÃO NA URINA	<input type="checkbox"/> sim (1) <input type="checkbox"/> não (2)	HEMORRAGIA/SANGRAMENTO		<input type="checkbox"/> sim (1) <input type="checkbox"/> não (2)	
ALTERAÇÃO GLICÊMICA	<input type="checkbox"/> sim (1) <input type="checkbox"/> não (2)	OUTROS	<input type="checkbox"/> sim (1) <input type="checkbox"/> não (2)	_____	

80. A SENHORA PRECISOU FICAR INTERNADA POR ALGUM DOS MOTIVOS CITADOS? sim (1) não (2)

81. NESTA GESTAÇÃO, A SENHORA ESTÁ COM ALGUM SINTOMA/QUEIXA? sim (1) (ler as alternativas) não (2)

náuseas/enjôo (1) vômitos (2) dor (3) febre (4) gases (5) azia (6) inflamação (7)

prisão de ventre (8) dor de cabeça (9) Cólica abdominal (10) Diarreia Falta de apetite (11) outras (12)

82. SE OUTRAS, QUAIS? _____ NSA (99)

83. EM GERAL, COMO TEM SIDO A SAÚDE DA SENHORA NOS ÚLTIMOS 15 DIAS? (ler as alternativas)

Excelente (1) Muito boa (2) Boa (3) Ruim (4) Muito ruim (5)

84. A SENHORA ESTÁ TOMANDO ALGUMA VITAMINA? sim (1) não (2)

85. A SENHORA TOMOU A VACINA ANTI-TETANICA sim (1) não (2)

86. SE SIM, QUANTAS DOSES? Primeira (1) Segunda (2) Terceira (3) Reforço (4)

EXAMES LABORATORIAIS

Agora vamos verificar algumas informações no prontuário da paciente

Exames	Data	Resultado			Data	Resultado		
Hemoglobina: (mg/dL)								
Hematócrito: %								
Glicemia: (mg/dL)								
Exames	Data	Positivo	Não Reage	Não Realizado	Data	Positivo	Não Reage	NR
HIV		1	2	3		1	2	3
HTLV		1	2	3		1	2	3
VDRL		1	2	3		1	2	3
Citomegalovírus		1	2	3		1	2	3
Toxoplasmose		1	2	3		1	2	3
Hepatite B (HBV)		1	2	3		1	2	3
Hepatite C (HBV)		1	2	3		1	2	3
Rubéola		1	2	3		1	2	3
Parasitológico de fezes		1	2	3		1	2	3

Se sim, especificar parasito:

Se sim, especificar parasito:

Exames	Data	Positivo	Não Reage	Não Realizado	Data	Positivo	Não Reage	Não Realizado
		1	2	3		1	2	3
		1	2	3		1	2	3
		1	2	3		1	2	3
		1	2	3		1	2	3
		1	2	3		1	2	3

EXAMES REALIZADOS DURANTE A PESQUISA - RESULTADOS

97. DOSAGENS DE VITAMINAS: A: _____ D: _____

98. HEMOGRAMA COMPLETO: _____

Hemoglobina (mg/dL): _____

Hematócrito(%): _____

99. DOSAGEM DE FERRITINA: _____

<p style="text-align: center;">INFORMAÇÕES MEDICAMENTOSAS (caso tenha utilizado mais que 08 medicamentos, anotar no verso)</p> <p style="text-align: center;"><i>Agora vou fazer algumas perguntas sobre o uso de medicamentos durante a gravidez</i></p>				
<p>100. A SENHORA ESTAVA USANDO ALGUM REMÉDIO, ANTES DE SABER QUE ESTAVA GRAVIDA, PARA...: PRESSÃO ALTA, DIABETES (AÇUCAR ALTO NO SANGUE), DOR OU CÓLICA, ENJÓO OU VÔMITO, TOSSE, CORRIMENTO, INFECÇÃO, PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS E OUTROS MOTIVOS?"</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> sim (1) <input type="checkbox"/> não (2)</p>				
101. Identificação do MEDICA mento	102. Para que usou este medicamento? Qual era o problema de saúde? MOTIVO	103. Ainda está USANDO ?	104. Este medicamento foi PRESCRITO por médico?	105. Quem INDICOU o medicamento?
A. nome		1- Sim	1- Sim (pule p/ Q106)	1- farmacêutico
B. forma farmacêutica (líquido, comprimido, pomada, pó, spray oral e nasal).		2- Não	2- Não (pule p/ Q105)	2- balconista
C. dosagem		9- NSA	9- NSA	3- parente, amigo, vizinho
A.				4- conta própria
B.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5- propaganda (rádio, tv, revista)
C.				6- Enfermeiro
A.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7- Dentista
B.				8. Outro (especificar)
C.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9- NSA
A.				
B.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C.				
A.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B.				
C.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
A.				
B.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C.				
A.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B.				

106. A SENHORA USOU/ ESTÁ USANDO ALGUM REMÉDIO, NESTA GRAVIDEZ, PARA...: PRESSÃO ALTA, DIABETES (AÇUCAR ALTO NO SANGUE), DOR OU CÓLICA, ENJÔO OU VÔMITO, TOSSE, CORRIMENTO, INFECÇÃO, PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS E OUTROS MOTIVOS?"					
☐ sim (1) ☐ não (2)					
107. Identificação do MEDICA mento D. nome E. forma farmacêutica (líquido, comprimido, pomada, pó, spray oral e nasal). F. dosagem	108. Para que usou este medicamento? Qual era o problema de saúde? MOTIVO	109. A senhora usou este medicamento nos ÚLTIMOS 15 dias? 1- Sim 2- Não 9- NSA	110. Este medicamento foi PRESCRITO por médico? 1- Sim (pule p/ Q112) 2- Não (pule p/ Q111) 9- NSA	111. Quem INDICOU o medicamento? 1- farmacêutico 2- balconista 3- parente, amigo, vizinho 4- conta própria 5- propaganda (rádio, tv, revista) 6- Enfermeiro 7- Dentista 8- Outro (especificar) 9- NSA	112. Qual trimestre começou a usar? 1- 1º 2- 2º 3- 3º 9- NSA
D.					
E.					
F.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D.					
E.					
F.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D.					
E.					
F.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D.					
E.					
F.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D.					
E.					
F.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D.					
E.					
F.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D.					
E.					

113. NÚMERO TOTAL DE MEDICAMENTOS CONSUMIDOS DURANTE A GRAVIDEZ? Resposta: _____

114. NÚMERO TOTAL DE MEDICAMENTOS CONSUMIDOS DURANTE A GRAVIDEZ NOS ÚLTIMOS 15 DIAS?
RESPOSTA _____

115. USA SUPLEMENTO ALIMENTAR? () Sim () Não SE SIM, QUAL? RESPOSTA: _____

EXPOSIÇÃO SOLAR
Agora vamos fazer algumas perguntas sobre a sua exposição solar NESTA GESTAÇÃO

116. COM QUE FREQUÊNCIA A SENHORIA TOMA SOL?
 4-6x por semana (0) 3-4x por semana(1) 1-3x por semana (2) Pouca exposição solar (3)
 Outra (4) _____

117. QUAL (QUAIS) A(S) PARTE (S) DO CORPO QUE EXPÕE AO SOL?
 todo (1) membros superiores, membros inferiores e rosto (2) rosto e mãos (3) NSA (99)

118. QUAL(IS) O(S) HORÁRIO(S) E A DURAÇÃO DA EXPOSIÇÃO SOLAR?

Manhã	Horário de exposição	Duração
Tarde	Horário de exposição	Duração

120. USA FILTRO SOLAR? sim(1) não (2)

121. SE SIM QUAL O FATOR DE PROTEÇÃO? _____

122. ESTACÃO DO ANO QUE USA FILTRO SOLAR:
 todas estações (1) Verão (2) Inverno(3) outra(4): _____ NSA (99)

123. COM QUE FREQUENCIA A SENHORA CONSTUMA USAR ROUPAS FECHADAS DURANTE O DIA (Manhã e Tarde)?
ENTREVISTADOR: roupas longas cobrem a maior parte do corpo (blusas de manga longa, calças)
 3-4x por semana (1) 1-3x por semana(2) 1 x por semana (3) nunca (4)
 Outra(5): _____

124. A SENHORA UTILIZA OUTROS MEIOS FISICOS DE PROTECAO SOLAR? (Exemplo: bonés, chapéu, sombreros)
 Sim (1) Não (2) SIM SE QUAL? _____

ANTROPOMETRIA
Ao final da entrevista você deve pesar e medir a altura da gestante

ENTREVISTADOR: Realizar aferição de altura e peso duas vezes, caso haja discrepância realizar a terceira medida.

125. Peso 1 _____ 126. Altura1 _____

127. Peso 2 _____ 128. Altura 2 _____

129. Peso 3 _____ 130. Altura 3 _____

FINALIZE ENTREVISTA, AGRADECENDO A COLABORAÇÃO E MENCIONANDO QUE AS INFORMAÇÕES PRESTADAS AJUDARÃO A COMPREENDER MELHOR A SAÚDE MATERNO-INFANTIL NA CIDADE DE SANTO ANTÔNIO DE JESUS.

Horário de término: ____: ____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidada a participar como voluntária da pesquisa: **“Influência dos polimorfismos dos genes FADS no perfil materno de ácidos graxos de cadeia longa e no resultado obstétrico”**. Este estudo tem como finalidade o conhecimento de informações genéticas e do perfil de ácidos graxos no sangue materno, os quais podem influenciar no crescimento e desenvolvimento da criança ao nascer. Espera-se que este estudo auxilie no conhecimento sobre os fatores que podem influenciar no crescimento e desenvolvimento da criança ao nascer.

Os procedimentos que serão adotados na pesquisa são resumidos em: aplicação de questionários para obtenção de dados socioeconômicos e de estilo de vida; aplicação de inquérito dietético; avaliação antropométrica, por métodos não invasivos, da mãe (peso, estatura, circunferências abdominal) e da criança após o nascimento (peso, comprimento, circunferência cefálica); realização de exames laboratoriais para análise genética e do perfil de ácidos graxos de cadeia longa. Para a realização dos exames laboratoriais serão coletados aproximadamente 10 mL de sangue da veia do braço. O sangue coletado será armazenado até o término da pesquisa, para garantir a existência de amostra caso haja necessidade de repetir algumas avaliações que possam conter erros, inconsistências, ou discordâncias. Após finalizadas as atividades, o material será descartado.

As avaliações ocorrerão em dois momentos: o primeiro durante a gestação (até a 30ª semana gestacional), nas unidades de saúde ou clínicas, quando serão realizadas as avaliações antropométricas, bioquímicas e genéticas, e aplicado um questionário contendo informações socioeconômicas e demográficas, estado nutricional, consumo de medicamentos, e consumo de alimentos. O segundo momento ocorrerá após o parto, na maternidade ou em visitas domiciliares. Nessa etapa serão avaliadas as informações referentes ao recém-nascido (perinatal) e avaliação antropométrica da mãe.

Os resultados dos exames laboratoriais e os dados de saúde e nutrição da participante serão disponibilizados individualmente, em até um mês após cada uma das duas etapas, no ambulatório de nutrição materno infantil da UFRB, localizado no CENTROSJ. A entrega dos resultados será feita após agendamento do dia e horário.

A população de estudo será constituída por mulheres clinicamente saudáveis, residentes e domiciliadas na zona urbana, com dezoito anos ou mais de idade, com idade gestacional menor ou igual a 30 semanas no momento da primeira entrevista, inscritas em serviços de pré-natal do SUS e privado. Serão excluídas as mulheres com gestação múltipla, as HIV positivas e as sem confirmação ultra-sonográfica da idade gestacional.

Não haverá nenhum tipo de intervenção que possa causar danos à saúde da criança ou da gestante. A participação é voluntária, e a gestante tem o direito de abandonar o estudo a qualquer momento sem justificativa. Em relação aos benefícios relacionados à participação, os resultados dos exames laboratoriais serão disponibilizados em via impressa e a equipe de saúde da família e as gestantes. Nos casos de deficiência nutricionais, a gestante será encaminhada para profissional médico da rede básica e nutricionista do Núcleo de Apoio a Saúde da Família e acompanhadas pela equipe de estudo.

Os riscos para as participantes podem estar relacionados à coleta de sangue, a presença de desconforto ou constrangimentos em função da aplicação do questionário, do tempo necessário para sua aplicação, a realização do exame físico, e a o entendimento sobre o resultado da informação genética. Para minimizar os riscos, todas as medidas serão tomadas para garantir a segurança e a saúde das participantes. A coleta sanguínea será realizada por um técnico laboratorista treinado, sendo utilizados apenas materiais descartáveis para tal procedimento. Para a aplicação dos questionários e a realização dos exames físicos, os alunos responsáveis por essa etapa serão treinados, a fim de que as atividades sejam mais ágeis/eficientes, e que se evitem expressões, gestos ou atitudes que causem possíveis constrangimentos às participantes. Ainda, as informações obtidas serão resguardadas, sendo informadas apenas à paciente. Além disso, os resultados das análises genéticas serão informados em linguagem simples e acessível, e explicada por profissional com ampla experiência nesse assunto em especial. Quando necessário, as participantes poderão ser encaminhadas para acompanhamento médico específico.

A realização desse estudo também propiciará benefícios às gestantes e às crianças, pois possibilitará o conhecimento, pela gestante, do seu estado de saúde geral, alimentação e nutrição durante a gravidez, bem como da criança ao nascer. Também possibilitará que a gestante identifique possíveis alterações genéticas que podem interferir na saúde da criança.

Os dados obtidos estarão disponíveis para a equipe envolvida na pesquisa e poderão ser publicados com a finalidade de divulgação das informações científicas obtidas, não sendo divulgada a identidade dos voluntários.

Informamos também que os materiais utilizados para a coleta de dados, serão guardados durante cinco anos pelas pesquisadoras-responsáveis.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são Prof^ª. Gisele Queiroz Carvalho e Djanilson Barbosa dos Santos, e com eles poderei manter contato pelo endereço e o telefone:

Endereço: Universidade Federal do Recôncavo da Bahia – Centro de Ciências da Saúde

Avenida Carlos Amaral, nº 1015. Bairro: Cajueiro CEP:44570-000 Santo Antônio de Jesus - BA

Fone: (75) 3632- 4598.

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFRB

Endereço: Rua Rui Barbosa, 710, Campus Universitário, Centro, Cruz das Almas. CEP 44.380-000.

Telefone: (75) 3621-6850

E-mail: eticaempesquisa@ufrb.edu.br

De posse de todas as informações necessárias, concordo em participar do projeto, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Santo Antônio de Jesus, ____ de _____ de 20__.

Voluntário

Djanilson Barbosa dos Santos
Prof. Adjunto da UFRB

Gisele Queiroz Carvalho
Nutricionista: CRN 4168