

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Nathalia Ferreira Antunes de Almeida

AVALIAÇÃO DO STATUS DE VITAMINA D E EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO
EM DESFECHOS PERINATAIS EM GESTANTES COM DIABETES
GESTACIONAL: um ensaio clínico controlado

RIO DE JANEIRO
2021



UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO
UFRJ

Nathalia Ferreira Antunes de Almeida

AVALIAÇÃO DO STATUS DE VITAMINA D E EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO
EM DESFECHOS PERINATAIS EM GESTANTES COM DIABETES
GESTACIONAL: um ensaio clínico controlado

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Nutrição (PPGN), do Instituto de Nutrição
Josué de Castro da Universidade Federal do Rio
de Janeiro, como parte dos requisitos necessários
para a obtenção do título de **Doutora em
Ciências Nutricionais**.

Orientadoras: Prof.^a Dr.^a Patrícia de Carvalho Padilha
Prof.^a Dr.^a Cláudia Saunders

RIO DE JANEIRO
2021

F447a Ferreira Antunes de Almeida, Nathalia
AVALIAÇÃO DO STATUS DE VITAMINA D E EFEITO DA
SUPLEMENTAÇÃO EM DESFECHOS PERINATAIS EM GESTANTES
COM DIABETES GESTACIONAL: um ensaio clínico
controlado / Nathalia Ferreira Antunes de Almeida.
- Rio de Janeiro, 2021.
162 f.

Orientadora: Patrícia de Carvalho Padilha.
Coorientadora: Claudia Saunders.
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio
de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro,
Programa de Pós-Graduação em Nutrição, 2021.

1. Vitamina D. 2. Gravidez. 3. Diabetes
Gestacional. 4. Suplementos nutricionais. 5.
Deficiências Nutricionais. I. de Carvalho Padilha,
Patrícia, orient. II. Saunders, Claudia, coorient.
III. Título.

Nathalia Ferreira Antunes de Almeida

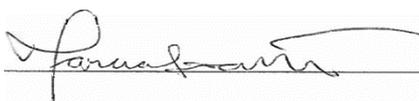
AVALIAÇÃO DO STATUS DE VITAMINA D E EFEITO A SUPLEMENTAÇÃO EM
DESFECHOS PERINATAIS EM GESTANTES COM DIABETES GESTACIONAL: um
ensaio clínico controlado

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Nutrição do Instituto de Nutrição Josué de Castro da
Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito
para a obtenção do título de **Doutora em Ciências
Nutricionais**.

Aprovada por:



Prof. Wilza Arantes Ferreira Peres (**Revisora**)
Doutora em Clínica Médica - UFRJ
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)



Prof. Marcia Soares da Mota e Silva Lopes
Doutora em Ciências (Biofísica) – IBCCF/UFRJ
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)



Prof. Eliane Lopes Rosado
Doutora em Ciência e Tecnologia de Alimentos - UFV
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)



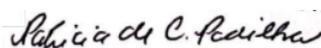
Prof. Tatiana Pereira de Paula
Doutora Clínica Médica - UFRJ
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)



Prof. Izabel Calland Ricarte Beserra
Doutora em Medicina (Endocrinologia) - UFRJ
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)



Prof. Dra. Claudia Saunders
Doutora em Saúde Pública - FIOCRUZ
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (**Coorientadora**)



Prof. Dra. Patrícia de Carvalho Padilha

Doutora Ciências Nutricionais - UFRJ
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (**Orientadora – Presidente**)
DEDICATÓRIA

Dedico essa tese de doutorado à minha família, em especial ao meu marido Leonardo e a minha filha Luísa que mesmo diante das dificuldades estiveram ao meu lado, sem hesitar jamais, acreditando em mim mais do que eu pudesse imaginar.

Dedico também a minha mãe Vania e meu pai Norival (in memoriam) por terem me ensinado que eu poderia ser sempre mais e que foram incansáveis em me proporcionar melhores oportunidades para que hoje estivesse aqui.

Por fim, mas com imensa importância, à minha orientadora Patrícia Padilha, por ser meu amparo e suporte em todos os momentos, com uma fé inabalável e amizade divina me possibilitou concluir essa etapa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus primeiramente por ter me proporcionado vida e saúde para chegar até aqui. Sem Ele jamais conseguiria e, nos momentos que pensei em desistir, Ele me ergueu a mão e colocou Anjos para me amparar. A Ele a glória e todo o louvor pois é meu Salvador!

Minha trajetória de vida acadêmica tem como grande incentivador meu marido especialmente e por ele, e por minha filha que nasceu pouco antes de iniciar o Doutorado que é minha razão de viver. Leonardo, agradeço todos os dias a Deus por você ser meu anjo aqui na Terra, por acreditar em mim quando eu nem mesmo acredito, por me fazer forte quando eu caio e não tenho forças para levantar e por me proporcionar ser mãe do nosso presente, nossa Luísa! Obrigada meu amor, por existir!

Lulu, meu raio de sol, meu amor sem limites, minha cópia em miniatura. Você é um belo incentivo para tudo que faço! Sem seu sorriso, seu abraço e seu carinho nada seria possível. Nesse processo do Doutorado, muitas vezes fiquei longe de você, te deixei na escola ou com sua avó para que eu pudesse cumprir minhas obrigações e você me entendeu. Hoje vejo que faz sentido para você o que eu amo fazer, ser professora, dar aula, e que você me apoia muito nessa decisão. Obrigada por ser amorosa, compreensiva, amiga, parceira, e por fazer parte dessa vitória.

Agradeço também aos meus pais Vania e Norival, que por serem minha base, me proporcionaram o máximo para que hoje eu conclua essa etapa. Uma educação que sempre prezou pelo estudo e pela busca dos ideais não poderia ser diferente. Hoje queria ter comigo meu pai aqui para ver essa etapa sendo concluída, mas tenho você mãe, fisicamente presente para ser meu alento e meu refúgio. Obrigada por tudo que vocês fizeram por mim! Sem o esforço de vocês eu não teria conseguido. Vocês me proporcionaram o melhor. Pai, olha por mim e me acompanhe, sabe que tenho orgulho de ser sua filha e de poder te dedicar esse título.

Agradeço aos meus sogros Méry e Carlos por serem meu apoio e incentivo quando precisei nessa jornada. Obrigada por reconhecer meu esforço e por me incentivar a buscar esse título. Muitas vezes eram vocês que foram minha rede de apoio e tenho muita gratidão por tudo!

Esse estudo não seria possível sem aquela que me estendeu a mão e carinhosamente me acolheu. Deus age em nossas vidas em momentos tão oportunos e traz pessoas para perto de nós que são verdadeiros anjos. Patrícia, minha querida orientadora, amiga, obrigada por ser muito mais do que uma professora, agradeço pela acolhida em um momento importante do Doutorado. Você foi e é um exemplo para mim e só tenho que te agradecer por tudo! Só nós sabemos das pedras nos nossos caminhos, mas estamos aqui, vencemos. Obrigada por estar ao meu lado e por me transmitir tanta positividade e fé! Agradeço a Juju por me emprestar a mamãe nos muitos dias de reunião, e ao Marquinho pelo incentivo e positividade, além dos encontros divertidos com bom vinho e comidas gostosas.

Agradeço a minha co-orientadora Claudia por me possibilitar entrar no programa e por me auxiliar nos caminhos da pesquisa desde o Mestrado. Sou grata pelos ensinamentos que me proporcionou.

Alguns amigos são tão especiais que poucas palavras não são suficientes para expressar. Tenho três pessoas próximas e que foram tão maravilhosas, marcando momentos únicos e inesquecíveis nessa jornada. Minha amiga Wanélia, companheira de Mestrado e Doutorado, obrigada por sempre ser meu incentivo e força, além de um incrível exemplo de mãe e pesquisadora. Raquel, um presente que a UNIFASE me proporcionou, obrigada por me ouvir, aconselhar e por acreditar e apoiar minhas decisões; você foi muito importante nessa caminhada. Beth, obrigada por me apresentar novas possibilidades na vida, por me fazer ver o Doutorado e a docência de uma forma diferente, além de ser meu ombro amigo nessa reta final; nosso reencontro foi obra de Deus! A todos os amigos queridos, obrigada por compreender minha ausência e por me apoiar nesses anos. Esse título tem um pouco de todos vocês também.

Agradeço a duas profissionais que foram fundamentais em um momento crucial nessa trajetória do Doutorado – Renata Fidalgo e Maria Carolina Jazbick. Sem vocês, certamente não teria finalizado. Todo o cuidado comigo e o tratamento que me propuseram foram, sem dúvidas, um divisor de águas. Agradeço por todos os encontros e as orientações que me deram, além do carinho e compreensão.

A todo o corpo docente e administrativo do PPGN/INJC por me proporcionarem o conhecimento necessário para atingir esse objetivo. Sou grata por cada professor que me ensinou, capacitou e me formou durante esses 4 anos. Tive experiências muito positivas e felizes nessa caminhada em cada aula e turma que participei! Obrigada!

Aos professores que compõem minha banca de avaliação dessa tese, queridos e muito especiais em toda minha trajetória de formação, alguns desde o mestrado e outros que por sua importância para a ciência estão comigo nesse momento. Agradeço de todo coração a vocês por aceitarem estar comigo e por aprimorarem esse trabalho de forma tão especial.

Agradeço aos meus amigos da Docência, professores parceiros que me encorajaram nessa jornada. Toda família UNIFASE, especialmente a minha coordenadora Jamile que foi quem me segurou pela mão em um momento difícil e me fez pensar em caminhos possíveis e mais leves – GRATIDÃO! Agradeço aos amigos que fiz na UNESA/Niterói e que compartilharam um pouco da minha trajetória, especialmente Mariana e Luciene, duas pessoas enviadas por Deus e que hoje são amigas para além da docência! Ao NUTMED, empresa que me abriu as portas e me proporcionou exercer um ensino que acredito, sou extremamente grata – Cristina, José Aroldo e Fernanda, obrigada! Todos os professores amigos que de alguma forma me apoiaram nesse momento, obrigada!

Agradeço aos meus alunos por serem meu amparo e suporte, por me proporcionarem força e entusiasmo, e por serem grande motivo para que eu caminhasse na busca por esse título, obrigada! Vocês são fundamentais para mim!

Aos queridos amigos do Núcleo de Estudos em Nutrição e Pediatria (NUTPED) do qual hoje faço parte e fui muito acolhida. São muitos e não vou detalhar nomes, mas saibam que foram importantes na construção e aprimoramento dessa tese. Agradeço a força, a

paciência e todo carinho comigo. Tenho certeza de que teremos ainda um caminho de muita luz e sucesso juntos!

Por fim, mas não menos importante, agradeço à Maternidade Escolada UFRJ, por ser meu centro de pesquisa desde o Mestrado, à todas as gestantes participantes da pesquisa que doaram seu tempo e credibilidade para estarem conosco no estudo. Agradeço ao Grupo de Pesquisa em Saúde Materna e Infantil (GPSMI) pela condução do projeto e por todo o suporte nos anos de pesquisa.

EPÍGRAFE

*“Por isso não tema, pois estou com você;
Não tenha medo, pois sou o seu Deus.
Eu o fortalecerei e o ajudarei;
Eu o segurarei com a minha mão direita vitoriosa.”*

Isaías 41:10

RESUMO

ALMEIDA, Nathalia Ferreira Antunes. **Avaliação do status de vitamina D e efeito da suplementação em desfechos perinatais em gestantes com Diabetes Gestacional: um ensaio clínico controlado.** 2021. Tese (Doutorado em Ciências Nutricionais) – Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2021.

A inadequação do estado de 25 hidroxivitamina D [25(OH)D] é uma condição presente na população mundial, especialmente no período gestacional. Mulheres com Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) apresentam maior risco de insuficiência e deficiência de 25(OH)D, o que pode favorecer a desfechos perinatais desfavoráveis. O objetivo do estudo foi avaliar o estado de vitamina D em gestantes com DMG, bem como o efeito de um protocolo de suplementação em desfechos perinatais. Trata-se de um ensaio clínico controlado com gestantes adultas, com diagnóstico de DMG até 28 semanas gestacionais e gestação de feto único, assistidas em uma maternidade pública do Rio de Janeiro. Foram avaliados dados clínicos, sociodemográficos, obstétricos, antropométricos, a partir de um questionário estruturado. As gestantes incluídas na pesquisa foram alocadas em um dos três grupos conforme estado de 25(OH)D sérica no *baseline*: Grupo 1 - vitamina D adequada, que receberam orientação dietética e para a mudança do estilo de vida; Grupo 2 - insuficiência de vitamina D, que receberam orientação dietética e para mudança do estilo de vida, associada a suplementação (2000UI/dia de colecalciferol) por 8 semanas; Grupo 3 - deficiência de vitamina D, que receberam orientação dietética e para mudança do estilo de vida, associada a suplementação (7000UI/dia de colecalciferol) por 8 semanas. Foram avaliados os fatores preditores da 25(OH)D no *baseline* e o efeito da intervenção com relação os parâmetros clínicos e obstétricos. As análises estatísticas incluíram medidas descritivas (média, mediana, desvio padrão, intervalo interquartil, proporção), bem como os testes Qui-Quadrado ou Exato de Fisher para as variáveis categóricas e *Kruskall-Wallis* para as variáveis contínuas. A identificação dos fatores preditores da 25(OH)D no *baseline* foi realizada a partir da regressão linear múltipla. Para avaliar se a suplementação alterou o estado de vitamina D no final da gravidez o teste *Wilcoxon signed-rank* foi utilizado. A avaliação da proporção de mulheres que mudaram de categoria com relação ao estado de vitamina D foi feita a partir das tabelas de contingência, com cálculo do coeficiente kappa. Os pacotes estatísticos utilizados foram R versão 4.0.3 e SPSS for Windows 21.0.

Participaram do estudo 59 mulheres, que apresentaram mediana de idade de 33,0 anos (IQR, 29,0, 38,5), alta prevalência de obesidade pré-gestacional (57,6%) e mediana de vitamina D no baseline de 23,6ng/dL (IQR,17,1, 30,5). Os fatores que melhor se relacionaram a 25(OH)D no baseline foram a estação do ano verão ($\beta = 14,6$; IC 95% = 7,8-21,5; $p < 0,001$), o colesterol total ($\beta = 0,1$; IC 95% = 0,01-0,3; $p = 0,034$) e a prática de exercícios regulares ($\beta = -9,4$; IC 95% = -17,9- -1,0; $p = 0,028$). O estado de vitamina D se alterou em 70% da amostra entre os exames, mas não foram identificadas relações com o controle glicêmico ($p = 0,096$) e ganho de peso gestacional total ($p = 0,250$). As variáveis neonatais não se relacionaram ao estado de 25(OH)D materna. A elevada prevalência de inadequação do estado de vitamina D na gestação, bem como a efetividade do protocolo de suplementação, configuram resultados promissores para a prática clínica. É recomendável estudos mais abrangentes com foco na assistência nutricional pré-natal às gestantes com DMG.

Palavras-chave: Vitamina D; Gravidez; Diabetes Gestacional; Suplementos nutricionais; Deficiências nutricionais.

ABSTRACT

ALMEIDA, Nathalia Ferreira Antunes. **Assessment of vitamin D status and effect of supplementation on perinatal outcomes in pregnant women with Gestational Diabetes: a controlled clinical trial.** 2021. Thesis (PhD degree in Nutritional Sciences) – Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2021.

Inadequate 25 hydroxyvitamin D [25(OH)D] status is a condition present in the world population, especially during pregnancy. Women with gestational diabetes mellitus (GDM) are at increased risk of 25(OH)D insufficiency and deficiency, which may favor unfavorable perinatal outcomes. The study aimed to assess vitamin D status in pregnant women with GDM, as well as the effect of a supplementation protocol on perinatal outcomes. This is a controlled clinical trial with adult pregnant women, diagnosed with GDM up to 28 gestational weeks and with a single fetus, assisted in a public maternity hospital in Rio de Janeiro. Clinical, sociodemographic, obstetric, and anthropometric data were evaluated using a structured questionnaire. Pregnant women included in the survey were allocated to one of three groups according to their baseline serum 25(OH)D status: Group 1 - adequate vitamin D, who received dietary and lifestyle change guidance; Group 2 - vitamin D insufficiency, who received dietary and lifestyle change advice, associated with supplementation (2000UI/day of cholecalciferol) for 8 weeks; Group 3 - vitamin D deficiency, who received dietary and lifestyle change advice, associated with supplementation (7000UI/day of cholecalciferol) for 8 weeks. Predictive factors for 25(OH)D at baseline and the effect of the intervention on clinical and obstetric parameters were evaluated. Statistical analyzes included descriptive measures (mean, median, standard deviation, interquartile range, proportion), as well as Chi-Square or Fisher's Exact tests for categorical variables and Kruskal-Wallis for continuous variables. The identification of predictors of 25(OH)D at baseline was performed using multiple linear regression. To assess whether supplementation altered vitamin D status at the end of pregnancy, the Wilcoxon signed-rank test was used. The assessment of the proportion of women who changed category in terms of vitamin D status was performed using contingency tables, with the calculation of the kappa coefficient. The statistical packages used were R version 4.0.3 and SPSS for Windows 21.0. 59 women participated in the

study, with a median age of 33.0 years (IQR, 29.0, 38.5), a high prevalence of pre-pregnancy obesity (57.6%) and a median of vitamin D at baseline of 23.6 ng/dL (IQR, 17.1, 30.5). The factors that best correlated with baseline 25(OH)D were summer season ($\beta = 14.6$; 95% CI = 7.8 -21.5; $p < 0.001$), total cholesterol ($\beta = 0.1$; 95% CI = 0.01-0.3; $p = 0.034$) and regular exercise practice ($\beta = -9.4$; 95% CI = -17.9 - -1.0; $p = 0.028$). Vitamin D status changed in 70% of the sample between exams, but no relationships were identified with glycemic control ($p = 0.096$) and total gestational weight gain ($p = 0.250$). The neonatal variables were not related to the maternal 25(OH)D status. The high prevalence of inadequate vitamin D status during pregnancy, as well as the effectiveness of the supplementation protocol, configure promising results for clinical practice. More comprehensive studies focusing on prenatal nutritional assistance to pregnant women with GDM are recommended.

Keywords: Vitamin D; Pregnancy; Gestational Diabetes; Nutritional Supplements; Nutritional Deficiencies.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação do estado nutricional de vitamina D [25(OH)D] segundo as principais agências reguladoras internacionais.....	38
---	-----------

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Table 1. Characteristics of pregnant women with GDM at baseline of a controlled clinical trial according to vitamin D nutritional status (n = 59).....	85
Table 2. Independent variables associated with serum 25(OH)D status in pregnant women with GDM at baseline in a controlled clinical trial, Rio de Janeiro, Brazil (n=59).....	86

ARTIGO 2

Table 1. Description of women with GDM enrolled in a clinical trial conducted in Rio de Janeiro, Brazil (n=59)	109
Table 2. Evaluation of the category change in the classification of vitamin D status before and after intervention (n = 30)	113
Table 3. Perinatal outcomes in women with GDM according to the supplementation group, data from Rio de Janeiro, Brazil (n=59)	114
Supplementary Table 1. Comparison of women enrolled vs. those with information at the end of the study	115

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de coleta de dados da pesquisa.....	54
---	-----------

ARTIGO 1

Figure 1. Flow diagram of the study phases.....	84
--	-----------

ARTIGO 2

Figure 1. Flow diagram of the study phases.....	108
Figure 2. Comparison of vitamin D levels before and after the supplementation, according to the treatment group.....	112

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS (Bilíngue)

AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
ACOG	<i>American College of Obstetrics and Gynecology</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGA	<i>Adequate for Gestational Age</i>
AIG	Adequado para Idade Gestacional
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BPA	Bisfenol A
DACH	<i>Deutschland (Germany), Austria and Confoederatio Helvetica (Switzerland)</i>
DALI	<i>Vitamin D and lifestyle intervention for the prevention of gestational diabetes mellitus</i>
DEM	Dose Eritematosa Mínima
DHA	Ácido docosaexanoico
DM	Diabetes Mellitus
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
DRI	<i>Dietary Reference Intakes</i>
DVD	Deficiência de vitamina D
EPA	Ácido Eicosapentanoico
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
FAPERJ	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
FEBRASGO	Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GDM	<i>Gestational Diabetes Mellitus</i>
GIG	Grande para Idade Gestacional
GLUT-4	Transportador de glicose
GPSMI	Grupo de Pesquisa em Saúde Materna e Infantil

HAPO	<i>Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes</i>
HbA1c	Hemoglobina Glicada
hCG	Hormônio Gonadotrofina Coriônica Humana
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment</i>
IADPSG	<i>International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IGF-1	Fator de crescimento <i>insulina-like 1</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
INJC - UFRJ	Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro
INTERGROWTH-21st	<i>International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century</i>
IOF	<i>International Osteoporosis Foundation</i>
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
IQR	Intervalo Interquartil
ITU	Infecção do trato urinário
JES	<i>Japanese Endocrine Society</i>
JSBMR	<i>Japanese Society for Bone and Mineral Research</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LGA	<i>Large for Gestational Age</i>
LH	Lipase Hepática
LPL	Lipoproteína Lipase
LMP	<i>Last Menstrual Period</i>
MCC	Método de Contagem de Carboidratos
MT	Método Tradicional
NDDG	<i>National Diabetes Data Group</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>

NUTPED	Núcleo de Estudos em Nutrição e Pediatria
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
PNDS	Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher
PTH	Paratormônio
QUICKI	<i>Quantitative insulin sensitivity check index</i>
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
RR	Risco relativo
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo
SBPCL	Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
SACN	<i>Scientific Advisory Committee on Nutrition</i>
SGA	<i>Small For Gestational Age</i>
SHG	Síndromes Hipertensivas da Gravidez
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
TNF α	Fator de Necrose Tumoral alfa
UAE	<i>United Arab Emirates</i>
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
UNU	Universidade das Nações Unidas
USG	Ultrassonografia
UVB	Fótons Ultravioleta B
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>
VDBP	<i>Vitamin D binding protein</i>
VET	Valor Energético Total

VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
WHO	<i>World Health Organization</i>
25(OH)D	25 – Hidroxivitamina D
1,25(OH) ₂ D	1,25 – Hidroxivitamina D
7-DHC	7-de-hidrocolesterol

APRESENTAÇÃO

A gestação é período que promove múltiplas adaptações metabólicas no organismo materno. A gestante, apresenta inúmeras alterações hormonais capazes de predizer intercorrências caso não ocorra uma adequada assistência pré-natal. Na perspectiva do cuidado integral à saúde da gestante e do seu concepto, o acompanhamento nutricional se faz fundamental, especialmente para as que apresentam intercorrências gestacionais ou comorbidades.

Muitas intercorrências gestacionais ocorrem na atualidade, aumentando a morbimortalidade materna, tais como a anemia, as síndromes hipertensivas gestacionais (SHG), as infecções do trato urinário (ITU) e o diabetes mellitus gestacional (DMG). As alterações glicêmicas que podem levar ao diagnóstico do DMG guardam relação com aspectos sociodemográficos, clínicos, obstétricos e nutricionais, com destaque para o excesso de peso e a deficiência de nutrientes, como a vitamina D.

O metabolismo materno e fetal depende da vitamina D, um pró-hormônio capaz de participar da calcificação óssea, da produção de células imunológicas e também do metabolismo glicídico, como nutriente chave. Assim, mulheres com quadros de deficiência de vitamina D (DVD), associadas a outras condições como excesso de peso, inadequação do ganho de peso gestacional, estilo de vida inadequado (baixo acesso à luz solar), baixo consumo de fontes alimentares dessa vitamina e a presença de intercorrências gestacionais como o DMG, podem não apresentar controle glicêmico adequado, determinando risco para a saúde materna, fetal e neonatal.

Essa pesquisa surge a partir de inquietações acerca da assistência pré-natal, sobretudo com relação a prevenção de carências nutricionais que impactam significativamente na saúde materna e infantil. A falta de um protocolo de avaliação do estado de vitamina D no pré-natal, assim como de diretrizes específicas de suplementação dessa vitamina no período gestacional, nos motivaram a estudar a relação da DVD em mulheres com DMG. Ao longo dos meus 13 anos de formada trabalho com o público materno e infantil e identifico cada vez mais a importância do cuidado precoce, do planejamento da gestação e do papel do nutricionista desde a concepção. Fui estagiária, ainda na graduação, na maternidade onde o estudo foi realizado, fui residente e depois fiz minha pesquisa de mestrado nesse cenário. Ao pensar no doutorado, não teria

outro público que não as gestantes a ser estudado, especialmente as que apresentam DMG, por ser a maternidade de estudo um local de referência para a assistência dessas mulheres. Assim, em 2017 ingressei no doutorado com intuito de aprofundar meus estudos e me capacitar como pesquisadora em um local onde a excelência no cuidado multiprofissional à gestante é possível e também onde a demanda por assistência especializada cresce a cada dia.

O objetivo dessa tese foi avaliar o estado de vitamina D de gestantes com DMG e o efeito da suplementação em desfechos perinatais. O estudo faz parte de um estudo maior intitulado “Vitamina D e desfechos perinatais em gestantes com diabetes gestacional: um ensaio clínico controlado” que foi realizado na Maternidade Escola da UFRJ, no Rio de Janeiro, e recebeu fomento da Fundação de amparo a Pesquisa do estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), sendo agraciado com Edital Jovem Cientista em 2016 pelo processo E-26. 203. 285/2016. A coleta de dados foi iniciada no ano de 2017 e finalizada em 2020, em parceria com o Grupo de Pesquisa em Saúde Materna e Infantil (GPSMI) do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro (INJC - UFRJ).

A necessidade de revisão dos protocolos assistenciais acerca das carências nutricionais na gestação, sobretudo com relação a vitamina D, foi uma razão para estudar a temática. Assim, o estudo proposto será capaz de trazer contribuições com relação ao papel da vitamina D em desfechos maternos e neonatais nas gestações complicadas pelo DMG. A assistência nutricional pré-natal poderá ser beneficiada com a pesquisa a partir do olhar mais específico, em situações de DMG, para as carências de vitamina D pois já se reconhece, pela literatura, a importância desse micronutriente no metabolismo glicídico, além da saúde materna e infantil como um todo.

Os resultados dos estudos estão apresentados no formato de dois artigos. O primeiro é “*Assessment of determinants of baseline vitamin D concentrations in a sample of Brazilian pregnant women with Gestational Diabetes Mellitus*”, a ser encaminhado ao periódico *Diabetes Research and Clinical Practice*. O segundo foi intitulado “*Vitamin D supplementation in early pregnancy among women with gestational diabetes and its effect on late 25-hydroxyvitamin D concentrations and perinatal outcomes: a preliminary investigation in a public healthcare center in Brazil*” e está em fase de submissão ao periódico *Nutrients*. A formatação dos artigos seguiu as regras específicas para publicação.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	22
2. REVISÃO DA LITERATURA	24
2.1. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL	24
2.1.1. Epidemiologia e Fisiopatologia do DMG	25
2.1.2. Diagnóstico do DMG: passado e presente	27
2.1.3. Fisiopatologia do DMG.....	32
2.2. VITAMINA D NA GESTAÇÃO E SUA RELAÇÃO COM O DMG	35
2.2.1. Aspectos metabólicos e epidemiológicos da vitamina D	35
2.2.2. Pontos de corte para avaliação do estado nutricional de vitamina D	37
2.2.3. Suplementação de vitamina D na gestação	39
2.2.4. Repercussões da deficiência de vitamina D no organismo materno e fetal.....	41
2.2.5. Relação entre o estado de vitamina D e DMG	42
3. JUSTIFICATIVA	47
4. PERGUNTA DO ESTUDO E HIPÓTESES	48
5. OBJETIVOS	49
5.1. OBJETIVO GERAL	49
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	49
<input type="checkbox"/> Artigo 1	49
<input type="checkbox"/> Artigo 2	49
6. CASUÍSTICA E MÉTODOS	50
6.1. DESENHO DO ESTUDO.....	50
6.2. SUJEITOS DA PESQUISA	50
6.3. LOCAL DE ESTUDO	51
6.4. CAPTAÇÃO DA AMOSTRA	52
6.5. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL.....	52
6.6. ATENDIMENTO DO SERVIÇO DE NUTRIÇÃO: INTERVENÇÃO NUTRICIONAL NO MANEJO DO DMG	53
6.6.1. Estado nutricional de vitamina D.....	53
6.6.2. Grupos de estudo.....	53
6.6.3. Intervenção Nutricional.....	55
6.6.4. Planejamento dietético das gestantes	55
6.6.5. Parâmetros Laboratoriais.....	56

6.6.6.	Avaliação Clínica	58
6.6.7.	Avaliação sociodemográfica	58
6.6.8.	Estilo de vida.....	59
6.7.	MONITORAMENTO DO DMG	59
6.8.	ADESÃO À SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D.....	60
6.9.	ADESÃO À ORIENTAÇÃO AO ESTILO DE VIDA	60
6.9.1.	Exposição solar	60
6.9.2.	Atividade Física.....	61
6.10.	AVALIAÇÃO DAS CONDIÇÕES AO NASCER.....	61
6.11.	AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA INTERVENÇÃO	61
6.12.	ANÁLISE DOS DADOS	64
6.13.	QUESTÕES ÉTICAS	65
7.	RESULTADOS	66
7.1.	ARTIGO 1.....	67
7.2.	ARTIGO 2.....	87
8.	CONCLUSÃO	118
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	119
	REFERÊNCIAS	120
	APÊNDICES	137
	APÊNDICE A – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS	137
	ANEXOS	154
	ANEXO A – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DO PROJETO	154
	ANEXO B – REGISTRO NO ReBEC.....	158

1. INTRODUÇÃO

A gestação consiste em uma condição na vida da mulher que exige cuidados nutricionais específicos (WHO, 2016; 2020). O cuidado pré-natal para minimizar carências nutricionais, especialmente de micronutrientes, deve ser previsto afim de minimizar intercorrências gestacionais e desfechos perinatais desfavoráveis (BRASIL, 2013). Alguns micronutrientes como o ferro e ácido fólico apresentam recomendação profilática durante a assistência pré-natal (BRASIL, 2013), mas outros nutrientes ganham espaço nas pesquisas científicas mais atuais, dentre eles a vitamina D (WHO, 2020).

A vitamina D apresenta característica lipossolúvel e pode ser sintetizada pelo organismo humano, a partir da exposição solar, mas também pode ser adquirida através de alimentos como peixes gordurosos, óleo de fígado de peixe, cogumelos, gema de ovo e fígado (HOLICK; CHEN, 2008; WHO, 2004). Devido a limitação das fontes alimentares, baixa exposição solar, uso de protetor solar, moradia em latitudes acima de 40 graus, estações do ano mais frias e idade avançada (WHO, 2004; HOLICK; CHEN, 2008), a deficiência de vitamina D (DVD) pode estar presente em todos os grupos etários, gêneros e condições de vida, como na gestação (WHO, 2020).

A DVD é um dos distúrbios nutricionais mais frequentes em todo o mundo (PALÁCIOS; KOSTIUK; PEÑA-ROSAS, 2019), estimando-se que 1 bilhão de pessoas, entre adultos e crianças, sofram de insuficiência ou deficiência (HOLICK, 2007; 2010; 2017). É considerada como problema de saúde pública em muitos países, inclusive no Brasil, e as gestantes, as pessoas de cor de pele e etnia - negros, latinos, ou qualquer pessoa que tenha altas concentrações de melanina na pele, crianças e adultos obesos e/ou que não são expostos à luz solar com frequência, têm sido identificados como grupos de alto risco, no qual a prevalência de DVD oscila entre 30-60% (MULLIGAN et al., 2010; HOLICK, 2017).

O Brasil é um país tropical com uma elevada área de radiação ultravioleta, responsável pela ativação da vitamina D. Teoricamente não deveria ter um grande número de indivíduos com deficiência ou insuficiência da vitamina em questão (MAEDA et al., 2014). No entanto, a gravidez constitui uma das fases da vida de maior vulnerabilidade para a DVD, pois a demanda por esse nutriente aumenta para atender às necessidades da gestante e manter suas reservas, mas também para atender às necessidades fetais (MULLIGAN et al., 2010). Durante a gestação, a vitamina D é capaz de regular funções

de diferenciação celular e desenvolvimento imunológico e cerebral (LIU; HEWISON, 2012), constituindo também importante fator para a homeostase do cálcio a partir do transporte placentário regulando, assim, a osteogênese fetal (LIU; HEWISON, 2012; KOVACS, 2011).

Poucas referências nacionais avaliaram o estado de vitamina D em gestantes. Estudos nacionais com mulheres durante a gestação demonstraram valores conflitantes com relação a insuficiência e deficiência, demonstrando que 44,74% a 70,7% estavam insuficientes, e 14,21 a 16,0% deficientes para as concentrações de vitamina D sérica (BENAIM et al., 2019;2021; PEREIRA-SANTOS et al., 2017).

A DVD vem sendo relacionada como um fator de risco para ocorrência intercorrências pré e pós-natais, tais como Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), além de também demonstrar relação com a maior adiposidade, o que favorece o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, macrossomia, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, entre outros (HAUTA-HALUS et al., 2017; HU et al., 2018; AMAREI et al., 2018). A vitamina D possui ação na homeostase glicêmica, pois é capaz de agir na melhora da sinalização e secreção da insulina (PITTAS et al., 2007, DANESCU; LEVY; LEVY, 2009; ALVAREZ; ASHRAF, 2010).

Assim, a suplementação de vitamina D durante a gestação é capaz minimizar as intercorrências associadas ao DMG. A dose de 2000UI/dia foi recomendada para gestantes e lactantes pela *Canadian Academy of Pediatrics* (2007) e o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (2011) que sugere a reposição de 1000 a 2000UI/dia de vitamina D na DVD. Estudos com relação às doses são controversos e limitados ao traçar recomendações (URRUTIA-PEREIRA; SOLÉ, 2015).

Neste contexto, entender os fatores determinantes da DVD e o papel da suplementação em gestantes com essa carência e DMG, assim como a relação com desfechos perinatais, se configura como promissor, podendo impactar na melhoria da assistência nutricional pré-natal.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

O Diabetes Mellitus (DM) consiste na deficiência absoluta ou relativa da ação da insulina, caracterizando o quadro de hiperglicemia e representa um risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, tais como complicações microvasculares e aterosclerose (SBD, 2019). Essa condição clínica pode se apresentar de diferentes formas, sendo classificada como: DM tipo 1, DM tipo 2, Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) e outros tipos de DM - Monogênicos (MODY); Diabetes neonatal; Secundário a endocrinopatias; Secundário a doenças do pâncreas exócrino; Secundário a infecções; Secundário a medicamentos (ADA, 2021a; SBD, 2019).

O DMG é caracterizado pelo diagnóstico no segundo ou terceiro trimestre de gestação quando não se tem clareza quanto a presença do diabetes (tipos 1, 2 ou outras classificações) prévio ao período gestacional (ADA, 2021a; EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS, 1997). Por muito tempo o DMG foi classificado como qualquer grau de intolerância à glicose reconhecido pela primeira vez na gestação, independentemente se essa condição antecedeu ou persistiu após o período gestacional, porém consistiu em uma forma imprecisa e limitada, mesmo facilitando a instituição e uma estratégia uniforme de detecção (ADA, 2021a).

Para mulheres, é um fator de risco de grande relevância para o desenvolvimento de DM tipo 2 e síndrome metabólica é a ocorrência de DMG (OPAS, 2016). A hiperglicemia gestacional durante o período perinatal representa um grave problema na atualidade devido a relação com desfechos negativos e a possibilidade de desenvolvimento de doenças no futuro, como a obesidade (OPAS, 2016). A taxa de mortalidade perinatal em filhos de mulheres com DMG é semelhante à da população geral e, assim, se justifica a importância do profissional de saúde no processo de cuidado e acompanhamento às gestantes com essa condição clínica (CABIZUCA et al., 2015).

2.1.1. Epidemiologia e Fisiopatologia do DMG

A prevalência do DMG pode variar dependendo dos critérios diagnósticos utilizados e da população analisada. Estudos populacionais realizados nas últimas décadas demonstraram que a prevalência mundial do DMG era de 16,2% e entre os países pode variar entre 1 a 37,7% (HOD et al., 2015; METZGER et al., 2010; METZGER et al., 2008; OPAS, 2016). Atualmente, a estimativa é de que um em cada seis nascimentos ocorra em mulheres com hiperglicemia durante o período gestacional, e que 84% desses casos seriam decorrentes do DMG (HOD et al., 2015).

O Brasil é o quarto país em DM no mundo (14,3 milhões – 12,9 a 15,8 milhões) e assim persistirá até 2040 segundo estimativa da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019). Os gastos mundiais com o Diabetes em 2019 foram estimados em 760 bilhões de dólares 910% do orçamento global para a saúde foi destinado ao Diabetes), sendo gasto mais de 33 bilhões se comparado ao ano de 2017 (IDF, 2019). No Brasil, o custo avaliado em 2015 foi de 22 bilhões, com projeção de US\$ 29 bilhões para o ano de 2040. A estimativa é de que os gastos com saúde de indivíduos com Diabetes são duas a três vezes maiores do que para aqueles sem diabetes (SBD, 2019).

Segundo o *International Diabetes Federation* (IDF), 20,4 milhões ou 16,2% dos nascidos vivos são provenientes de uma gestação com evidências de hiperglicemia e a estimativa é de que 83,6% destas apresentaram DMG. Os países mais acometidos pelos quadros de hiperglicemia na gestação foram os de baixo e intermediário desenvolvimento, onde o acesso ao cuidado materno é precário e limitado, apresentando, assim, uma alarmante prevalência de nove em cada dez nascimentos vivos são provenientes de uma gestação com hiperglicemia (IDF, 2019).

As alterações hormonais da gestação promovem modificações metabólicas para atender a demanda fetal por nutrientes, especialmente quando relacionamos o metabolismo glicídico. O feto consome uma grande quantidade de nutrientes essenciais para seu desenvolvimento e crescimento, e mesmo em períodos de jejum materno a demanda de glicose é permanente, visto que ele não realiza gliconeogênese e depende de um aporte energético (CABIZUCA et al., 2015).

A glicemia materna durante o período de jejum tende a ser mais baixa (15 a 20mg/dL) que os níveis glicêmicos de mulheres não gestantes. Em contrapartida, a

glicose plasmática tende a se elevar devido ao aumento da resistência periférica a insulina e da secreção de hormônios contrainsulínicos (progesterona, cortisol e hormônio lactogênio placentário humano) que são responsáveis pela manutenção da mobilização dos nutrientes maternos (CABIZUCA et al., 2019; OPAS, 2016).

Apesar da hiperglicemia, as variações da glicemia são pequenas na gestação, e a Resistência Insulínica fisiológica geralmente é iniciada no segundo trimestre de gestação (MONTENEGRO, 2014; FEBRASGO, 2011). No segundo trimestre a sensibilidade periférica à insulina reduz progressivamente até o terceiro trimestre (50% de redução) e a produção hepática de glicose aumenta (30% maior que no início da gestação), mesmo com a elevação da insulina circulante, o que caracteriza o quadro de Resistência à Insulina. (CABIZUCA, 2019).

No DMG a glicemia materna elevada aumenta a oferta de substratos nutricionais ao feto, favorecendo o quadro de hiperinsulinemia e, conseqüentemente, macrosomia fetal. O Lactogênio Placentário Humano (hPL) se associa diretamente com o metabolismo tecidual fetal e, assim traduzido como o verdadeiro GH fetal (NABUCO de OLIVEIRA; OLIVEIRA; ZAJDENVERG, 2019).

Com relação a etiologia da DMG sugere-se que existam defeitos na função das células beta pancreáticas e alterações nas vias de sinalização da insulina na placenta de gestações complicadas pela obesidade e diabetes (LAPPAS; PERNEZEL; RICE, 2004; ROMÁN-PINTOS et al., 2016). Existe também uma relação entre vitamina D e o DMG, pois quando essa vitamina está deficiente no organismo materno pode levar a redução na função das células beta-pancreáticas e na síntese da insulina, contribuindo assim desenvolvimento dessa doença (LEITE, 2003; BURRIS; CAMARGO JUNIOR, 2014; SONUGA; SONUGA, 2020).

Alguns fatores de risco estão associados ao maior risco de hiperglicemia gestacional, tais como: Idade (quanto maior a idade, aumenta o risco); Excesso de peso ($IMC \geq 25\text{kg/m}^2$); Antecedentes familiares de DM (primeiro grau); Antecedentes pessoais de alterações metabólicas ($HbA1c \geq 5,7\%$, Síndrome do Ovário Policístico, Hipertrigliceridemia, Hipertensão Arterial Sistêmica, *Acanthosis nigricans*, Aterosclerose, Uso de medicação hiperglicemiante); Antecedentes obstétricos (Perdas gestacionais prévias – duas ou mais, DMG, Polidrâmnio, Macrosomia, Óbito fetal e neonatal sem causa determinada, Malformação fetal) (ADA, 2021a; GOUGHLAN et al., 2004; HOD, 2015; OPAS, 2016).

2.1.2. Diagnóstico do DMG: passado e presente

O diagnóstico do DMG deve ser de prioridade mundial na Saúde Pública, objetivando reduzir a prevalência de distúrbios metabólicos como a obesidade e síndrome metabólica. Nas duas últimas décadas o número de mulheres com diagnóstico de diabetes em idade fértil e durante o ciclo gravídico-puerperal foi crescente e representa o reflexo da idade materna, do crescimento da população, da inatividade física e, especialmente relacionado ao aumento da prevalência de obesidade (OPAS, 2016a).

A primeira descrição do DMG foi em 1824, na Alemanha (HADDEN; HILLEBRAND, 1989); Joslin descreveu em 1916 um caso de DM diagnosticado na gestação que se resolveu com o parto, porém retornou posteriormente durante a vida da mulher (JOSLIN, 1916). Entre os anos de 1940 e 1950, Hoet e Lukens (1954) reconheceram a associação entre DMG e resultado perinatal adverso e relacionou a tolerância à glicose na gestação com o período pós-parto.

Há mais de 40 anos foram estabelecidos critérios para o diagnóstico do DMG que após modificações ao longo do tempo, permanecem até os dias de hoje. Os critérios foram estabelecidos com base no risco materno de desenvolvimento DM tipo 2 após a gestação, mas não no risco de complicações perinatais (FEBRASGO, 2011). O primeiro critério laboratorial para o diagnóstico de DMG foi estabelecido em 1964 por O'Sullivan e Mahan (1964) e o objetivo era prever o surgimento de DM tipo 2 no futuro a partir do Teste Oral de Tolerância à Glicose com sobrecarga de 100g de glicose (TOTG 100g), com duração de três horas em uma coorte de aproximadamente 752 gestantes, e que determinaram médias e desvios-padrão (DP) (1DP, 2DP e 3 DP) dos quatro valores (jejum, 1, 2 e 3 horas). Os pontos de corte para diagnóstico do DMG definidos a partir do estudo de O'Sullivan e Mahan (1964) foram valores maiores ou iguais a 90mg/dL, 165mg/dL, 145mg/dL e 125mg/dL (jejum, 1h, 2h e 3h, respectivamente) para o diagnóstico de DMG (OPAS, 2016).

Em 1964 a OMS definiu que o diagnóstico do DMG partiria dos mesmos valores que determinavam hiperglicemia fora do período gestacional (WHO, 1964). Posteriormente, em 1979, os critérios de O'Sullivan e Mahan (1964) foram aprovados pelo *National Diabetes Data Group* (NDDG) e foram necessárias conversões dos valores

devido o tipo de análise sanguínea realizada (NDDG, 1979). Assim, para que fosse diagnosticada a DMG seriam necessários dois valores iguais ou superiores a 105mg/dL no jejum; 190 mg/dL na 1ª hora; 165mg/dL na 2ª hora e 145mg/dL na 3ª hora (NDDG, 1979; OPAS, 2016). Entre os anos de 1980 e 1986, associações e grupos como *First International Workshop / Conference on Gestational Diabetes Mellitus* (GDM), a *American Diabetes Association* (ADA) e o *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG), endossaram o uso do critério diagnóstico proposto pelo NDDG (1979).

O estudo de Carpenter e Counstan (1982) demonstraram que devido às alterações nos métodos de avaliação glicêmica laboratorial, seria necessário fazer uma nova correção nos valores propostos pelo NDDG (1979). Com isso, o ponto de corte utilizado para diagnóstico preconizava dois valores iguais ou superiores a 95mg/dL no jejum; 180 mg/dL na 1ª hora; 155 mg/dL na 2ª hora e 140 mg/dL na 3ª hora. Em 1994 a ACOG recomenda que ambos critérios diagnósticos poderiam ser capazes de determinar DMG – NDDG (1979) ou Carpenter e Counstan (1982) (ACOG, 1994).

A partir de 1999, a OMS passa a adotar como critério diagnóstico para DMG os valores de glicemia plasmática em jejum igual ou superior a 126mg/dL e/ou após sobrecarga com 75 gramas de glicose, a glicemia de 2 horas com valores iguais ou superiores a 140mg/dL, utilizado até o ano de 2013 quando nova revisão foi feita (WHO, 1999).

Até a última referência da OMS (WHO, 1999), não se relacionava o diagnóstico do DMG com os resultados perinatais. Além disso, não havia consenso entre os pontos de corte de referência para as análises laboratoriais pelos centros de estudo. Assim, surge o estudo Hiperglicemia e Resultados Adversos na Gravidez (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – HAPO*), uma análise observacional e prospectiva de aproximadamente 25 mil gestantes de diversos países que realizaram o TOTG de 2 horas (jejum, 1ª e 2ª hora) e que teve como objetivo avaliar a relação entre os valores de glicemia materna e os desfechos adversos gestacionais (METZGER et al., 2008).

Como achados do estudo HAPO, foi observado que houve correlação positiva entre a glicemia materna e os desfechos negativos maternos e neonatais (pré-eclâmpsia, parto cirúrgico, macrossomia, hipoglicemia neonatal e elevação do peptídeo C no cordão

umbilical). Além disso, foi determinado que cada valor de glicemia alterado possuía capacidade de predizer de forma independente a ocorrência de resultados adversos neonatais (METZGER et al., 2008).

Com o objetivo de se estabelecer um consenso com relação aos critérios diagnósticos do DMG, em 2010 a *International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group* (IADPSG) realizou um encontro de especialistas, com participação das sociedades médicas mundiais para redefinir duas situações clínicas até então distintas: o diagnóstico do DM na gravidez (*Overt Diabetes*) e o DMG (METZGER et al., 2010).

Segundo o IADPSG, ficou definido com relação ao *Overt Diabetes* que será definido para a gestante que apresentar na primeira consulta de pré-natal critérios de diagnóstico iguais aos determinados para o diagnóstico de diabetes fora da gestação (Hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$; glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dL}$; ou glicemia ao acaso $\geq 200\text{mg/dL}$), classificando-a como com DM diagnosticado na gravidez. Será considerada DMG a gestante que apresentar Glicemia de jejum $> 92\text{mg/dL}$ e $< 125\text{mg/dL}$ ou quando houver pelo menos um dos valores do TOTG com 75g, realizado entre 24 e 28 semanas de idade gestacional, com valores $\geq 92\text{mg/dL}$ no jejum; $\geq 180\text{mg/dL}$ na primeira hora; $\geq 153\text{mg/dL}$ na segunda hora (METZGER et al., 2010).

No ano de 2013 a OMS, com o intuito de promover uma orientação única quanto os critérios diagnósticos, revogou a recomendação de 1999 (WHO, 1999) e adotou os critérios do IADPSG (METZGER et al., 2010) com duas ponderações:

1. Os critérios deveriam ser válidos para qualquer idade gestacional;
2. O valor de glicemia de 2 horas do TOTG com 75g de glicose deveria estar entre 153 e 199mg/dL, pois acima de 200mg/dL já corresponderia o diagnóstico de DM.

No Brasil, em 2012, o Ministério da Saúde em seu manual de gestação de alto risco (BRASIL, 2012b) determinou que o rastreio do DMG partiria da avaliação da glicemia de jejum entre 85mg/dL e 125mg/dL e, na presença de qualquer fator de risco clínico, as gestantes deveriam realizar o TOTG com 75g de glicose. O diagnóstico seria determinado a partir de pelo menos dois valores maiores ou iguais a 95 mg/dL (jejum), 180 mg/dL (1ª hora) e 155 mg/dL (2ª hora). Se houver apenas um valor alterado no TOTG

com 75g, este deveria ser repetido com 34 semanas de gestação. Uma outra forma de diagnóstico seria a presença de duas glicemias de jejum maiores ou iguais a 126mg/dL, sem a necessidade de TOTG.

O estudo HAPO (METZGER et al., 2008) e o consenso do IADPSG (METZGER et al., 2010) trouxeram reflexões com relação ao impacto de um novo critério diagnóstico frente ao aumento significativo de mulheres que passariam a ser diagnosticadas como DMG (OPAS, 2016b). Assim, os países tem se dedicado a estudar qual seria a melhor estratégia diagnóstica para diagnóstico do DMG considerando as características populacionais e os recursos que dispõe. Assim, em 2015^a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (HOD et al., 2015) analisou os critérios para diagnóstico do DMG tomando como ponto de partida as dificuldades econômicas de cada país e determinou que o Brasil está entre os oito países prioritários para a definição de critérios para o diagnóstico do DMG e que se houver condição econômica, deve-se utilizar o critério firmado pelo IADPSG, recomendado pela OMS (METZGER et al., 2010).

Em 2016, a Organização Panamericana da Saúde (OPAS) organizou junto a OMS um evento para discutir a hiperglicemia materna e os pontos de corte mundiais. No encontro foi enfatizado que os países devem se organizar para estabelecer o melhor diagnóstico e que o critério do IADPSG (METZGER et al., 2010) parecer ser eficaz na detecção precoce, bem como apresenta uma relação de custo-efetividade que se compensa ao longo do tempo (OPAS, 2016b).

No Brasil foram definidas em 2016 as recomendações para o diagnóstico do DMG considerando questões importantes, tais como: fatores de risco clínico; o diagnóstico universal; a viabilidade financeira e disponibilidade técnica para o teste diagnóstico proposto; o teste de melhor sensibilidade e especificidade (foi considerado o TOTG com 75g de glicose com os valores propostos pela IADPSG (METZGER et al., 2010) e recomendados pela OMS (WHO, 2013) e FIGO (2015). Assim, duas estratégias de diagnóstico de DMG foram propostas, a depender da viabilidade financeira e da disponibilidade técnica de cada região para que se alcance a maior cobertura possível, objetivando reduzir a iniquidade do acesso aos serviços de assistência à saúde pré-natal (OPAS, 2016a).

O Ministério da Saúde recomenda que em situações de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total todas as gestantes devem realizar a glicemia de jejum para diagnóstico do DMG e de DM diagnosticada na gestação (preferencialmente até 20 semanas). Aquelas que apresentarem glicemia igual ou inferior a 92mg/dL devem realizar o TOTG entre 24 e 28 semanas e se o pré-natal iniciar tardiamente deve-se realizar o TOTG o mais rápido possível. Essa estratégia permite a detecção de 100% dos casos (OPAS, 2016a).

Quando houver viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial, é recomendado que todas as gestantes realizem glicemia de jejum no início do pré-natal para diagnóstico do DMG e de DM diagnosticado na gestação. Caso o resultado do exame apresente valores inferiores a 92mg/dL antes de 24 semanas de gestação, deve-se repetir a glicemia de jejum entre 24 e 28 semanas. Essa estratégia permite a detecção de 86% dos casos (OPAS, 2016a).

As avaliações durante a gestação são importantes, mas deve-se ter atenção ao momento pós-parto quando a tolerância à glicose tende a se normalizar na maioria das mulheres com DMG. Porém, o risco de DM tipo 2 é alto e significativo sendo que a incidência pode variar entre 3 a 65% (KIM; NEWTON; KNOPP, 2002; NOCTOR; DUNNE, 2015). São considerados fatores relacionados ao desenvolvimento de DM tipo 2 após DMG: glicemia de jejum acima de 100mg/dL; etnia branca; história familiar de DM tipo 2 (especialmente materna); ganho de peso excessivo durante a gestação ou após; obesidade; adiposidade central; dieta hiperlipídica; sedentarismo; insulinização na gestação (DAMM et al., 1992; OPAS, 2016a) tipo de contraceptivo utilizado; não amamentar (NOCTOR; DUNNE, 2015).

A reavaliação deve ser feita preferencialmente seis semanas após o parto para todas as mulheres que tiveram DMG, seguindo parâmetros utilizados para a população geral (WHO, 2013; OPAS, 2016). A avaliação considerada padrão-ouro consiste na realização do TOTG com 75g de glicose 6 semanas pós-parto para o diagnóstico de DM após a gestação e deve ser a opção quando houver viabilidade financeira e disponibilidade técnica total (NIELSEN et al., 2014; OPAS, 2016).

Os critérios utilizados para diagnóstico do DM fora da gestação são: Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou 2 horas após sobrecarga com 75g de glicose ≥ 200 mg/dL; Glicemia

entre 100 e 125mg/dL, o diagnóstico é de glicemia de jejum alterada; Se a glicemia de jejum for inferior a 126mg/dL, mas a glicemia após 2 horas de sobrecarga com 75g de glicose tenha valores entre 140 e 199mg/dL, o diagnóstico é de intolerância à glicose (OPAS, 2016a).

Para situações onde a viabilidade financeira e/ou a disponibilidade técnica for parcial, é recomendável dosar a glicemia de jejum seis semanas após o parto para diagnóstico do DM e de glicemia de jejum alterada. O diagnóstico de DM é definido quando se tem glicemia de jejum \geq 126mg/dL e de glicemia de jejum alterada quando a glicemia de jejum estiver entre 100 e 125mg/dL; com esse método é possível detectar somente 66% dos casos de alterações no metabolismo de glicose, inclusive DM (OPAS, 2016a). A hemoglobina glicada (HbA1c) não deve ser solicitada após o parto pois o exame não apresenta validação para o diagnóstico do DM no puerpério.

Para mulheres no momento pós-natal que apresentaram normalidade para glicemia de jejum e TOTG com 75g de glicose, o acompanhamento deverá ser anual prevendo repetir a avaliação bioquímica citada, além da HbA1c (OPAS, 2016a). Considera-se de grande relevância que a mulher seja reavaliada no período pós-natal visto que a detecção precoce do DM tipo 2 seja feita e o tratamento possa ser instituído para, assim, reduzir o risco de complicações cardiovasculares e microvasculares (OPAS, 2016a; HOLMAN et al., 2008).

A monitorização do DMG deve seguir pontos de corte de glicemia de jejum e pós-prandial recomendados no *Fifth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus*: Jejum < 95 mg/dL e pós-prandial de 1 hora < 140 mg/dL ou pós-prandial de 2 horas < 120mg/dL (ADA, 2019b; METZGER et al., 2007).

2.1.3. Fisiopatologia do DMG

A disfunção das células β pancreáticas associado à resistência crônica à insulina é geralmente relacionado ao DMG e, portanto, representam componentes críticos da fisiopatologia dessa comorbidade. Em muitas situações as deficiências existem antes da gravidez e podem ser progressivas - representando um risco aumentado de DM2 pós-gestacional (HOMKO et al., 2001). Órgãos e sistemas como cérebro, tecido adiposo,

fígado, músculos e placenta são diretamente responsáveis ou afetados pelo DMG (PLOWS et al., 2018).

A massa de células β reduzida, o número de células β reduzido, a disfunção de células β ou uma mistura de todos os três contribuem para o GDM, dependendo do indivíduo. A função primordial das células β pancreáticas é armazenar e secretar insulina a partir da oferta de glicose. Quando ocorre a perda da função das células β para detectar a concentração de glicose no sangue ou de liberar insulina suficiente respondendo a oferta glicídica, ocorre a determinação da disfunção das células β (DEFRONZO, 2009; PLOWS et al., 2018). As deficiências de células β pancreáticas são comuns em situações de estresse, entre elas a gestação, podendo assim acarretar o DMG (PRENTKI, 2006).

A resistência à insulina ocorre quando não há mais resposta adequada a partir das células. Consiste em uma falha de sinalização da insulina, resultando na inadequação da translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4) para a membrana plasmática, não viabilizando a entrada da glicose na célula, para usar como energia (PLOWS et al., 2018). Em situações de DMG a taxa de captação de glicose é reduzida em 54% se comparada a uma gestação normal (CATALANO, 2014).

Em situações de DMG a hiperglicemia ocorre, pois, as células β não conseguem compensar as demandas da gestação, além da sensibilidade à insulina reduzida. Após a gravidez, ocorre o retornar ao normal dos parâmetros metabólicos glicêmicos ou estas podem permanecer prejudicadas representando que o DMG pode ocorrer em uma gravidez futura ou até mesmo o DM tipo 2 (PLOWS et al., 2018).

As disfunções neuro-hormonais também se relacionam ao desenvolvimento do DMG pois são responsáveis por regular o apetite, o gasto energético e a taxa metabólica basal e, assim, contribuir para que a adiposidade e a utilização da glicose sejam afetadas (MORTON et al., 2006; THORENS, 2005). A rede neuro-hormonal se forma no início da vida, como demonstrado em estudos em animais, o que sustenta a ideia de que existe relação direta com a programação metabólica fetal (PLOWS et al., 2018).

O tecido adiposo, considerado desde 1994 como um órgão endócrino essencial, produz adipocinas e citocinas inflamatórias envolvidas na gênese do DMG. A baixa diferenciação dos adipócitos e o aumento do tamanho dessas células, além da redução da expressão gênica de reguladores da sinalização da insulina, transportadores de ácidos graxos e fatores de transcrição adipogênica são relacionados à patogênese do DMG (LAPPAS, 2014).

A produção hepática de glicose (gliconeogênese) ocorre frequentemente em situações de DMG, sendo elevada no estado de jejum e reduzida no estado pós-alimentar (CATALANO, 2014). No tecido muscular esquelético, a relação com o DMG ocorre a partir da baixa função mitocondrial, o que traduz a redução da utilização da glicose. Um outro sistema corporal envolvido no DMG é o microbioma intestinal que, em situações de DMG demonstra menor composição de bactérias do filo *Firmicutes* e maior proporção da família *Prevotellaceae* se comparado às gestações normoglicêmicas (FUGMANN et al., 2015).

Uma alteração orgânica que pode levar ao DMG é o estresse oxidativo, capaz de se elevar em situações de hiperglicemia, e ser de resolução lenta. As espécies reativas de oxigênio (ERO) são capazes de reduzir a síntese de glicogênio no fígado e músculos, elevando ainda mais a glicemia plasmática (LAPPAS et al., 2011; PESSLER; RUDICH; BASHAN, 2001) e, mulheres com DMG apresentam mecanismos de eliminação dos ERO mais lento (ZHU et al., 2015).

A gênese do DMG também pode ser atribuída ao metabolismo do tecido placentário por este ser capaz de secretar hormônios e citocinas inflamatórias. Por representar uma barreira entre mãe e feto, a placenta também estará exposta ao quadro hiperglicêmico que ocorre no DMG, bem como às suas consequências (PLOWS et al., 2018). A placenta é capaz de expressar em suas células receptores e sinalizadores de insulina, influenciando diretamente o metabolismo glicídico placentário (HIDEN, 2006), sendo ela particularmente sensível a hiperglicemia materna e contribuindo, assim, para o aumento do crescimento fetal e macrosomia (PLOWS et al., 2018). O metabolismo proteico e lipídico placentário também contribui para o desenvolvimento do DMG (PLOWS et al., 2018); a alteração do transporte de aminoácidos ocorreria a partir de uma ingestão proteica exagerada; as vias de metabolismo lipídico também são alteradas no DMG, especialmente visto quando se associa o papel da obesidade materna e da glicose no crescimento fetal excessivo de forma independente (CATALANO et al., 2012; RADAELLI et al, 2009). Alterações específicas no tecido placentário, são hoje foco de estudo (LESSEUR; CHEN, 2018), e uma das vias é o desajuste da função celular por fatores denominados disruptores endócrinos, como o Bisfenol A (BPA) encontrado no plástico e embalagens de produtos alimentícios; esses fatores alteraram a metilação do DNA celular (EHRlich et al., 2016) e a sinalização de exossomos determinando, assim,

modificação na proliferação, diferenciação e apoptose de células envolvidas no metabolismo da glicose (ZHAO et al., 2011).

Alguns micronutrientes quando em deficiência ou quantidade excessiva podem se relacionar a gênese do DMG (DUARTE-GARDEA et al., 2018). A suplementação de ferro em mulheres com adequação desse mineral pode elevar o estresse oxidativo e, assim, contribuir para a ocorrência de hiperglicemia (JAVADIAN et al., 2014). A inadequação quanto aos níveis de vitaminas do complexo B (B2, B6, B9 e B12), importantes para o metabolismo da homocisteína, pode ser considerado um fator relevante para a ocorrência do DMG pois existem evidências científicas da relação entre maiores níveis de homocisteína nessas mulheres (GONG et al., 2016). Outros micronutrientes como o magnésio, selênio, zinco, cálcio e vitamina D parecem estar relacionados com a homeostase glicídica e, assim, é importante ofertá-los adequadamente dentro da prescrição nutricional a fim de promover melhora da sensibilidade à insulina e resistência insulínica (PEREIRA; REIS, 2013; SBD, 2019). A secreção pancreática de insulina pode ser negativamente influenciada pela deficiência de vitamina D, favorecendo a diminuição da tolerância à glicose (PEREIRA; REIS, 2013).

2.2. VITAMINA D NA GESTAÇÃO E SUA RELAÇÃO COM O DMG

2.2.1. Aspectos metabólicos e epidemiológicos da vitamina D

A vitamina D atualmente assume papel que vai além da manutenção da saúde óssea, e pode desempenhar alterações metabólicas sistêmicas. Como principal função, desempenha junto ao paratormônio importante regulação da homeostase do cálcio e fósforo, mas pode atuar nos sistemas cardiovascular, neurológico, imunológico, na diferenciação e replicação celular e em tecidos específicos como o adiposo (MAEDA et al., 2014; SBPC/ML; SBEM, 2017). Pode ser obtida a partir de fontes alimentares como, por exemplo, óleo de fígado de bacalhau e peixes gordurosos como salmão, atum e cavala, ou por meio da síntese cutânea endógena, sendo esta a principal fonte para a maioria dos seres humanos (HOLICK, 2007; NORMAN; BOILLON, 2010).

A vitamina D é encontrada na forma de ergocalciferol (vitamina D₂) que pode ser obtida a partir de leveduras e plantas por meio de irradiação do ergosterol presente em cogumelos (HOLICK, 2011) e de colecalciferol (vitamina D₃), aquela ingerida a partir de gordura animal e sintetizada pela pele (HOLICK, 2011; SBEM, 2014).

Na pele o precursor da vitamina D é o 7-de-hidrocolesterol (7-DHC) e, durante a exposição solar aos fótons ultravioleta B (UVB) penetram na epiderme e produzem uma fragmentação fotoquímica para dar origem ao pré-colecalciferol, ainda dependente de uma isomerização por temperatura para se converter em colecalciferol. Este é transportado para o fígado por intermédio da proteína ligadora da vitamina D (VDBP) e, no fígado ocorre uma hidroxilação do carbono 25, formando, assim, a 25(OH)D a partir de um processo sem regulação, no qual se obtém de vitamina D da dieta e da pele (HOLICK; 2011; HOLICK; CHEN, 2008).

Depois de passar pelo fígado, a 25(OH)D é transportada até os rins pela DBP para que haja a conversão em calcitriol ou 1,25 di-hidroxi-vitamina D [1,25(OH)₂D], sendo este o metabólito mais ativo e responsável por estimular a absorção de cálcio e fosfato pelo intestino (HOLICK; 2011; HOLICK; CHEN, 2008).

O receptor responsável por receber a vitamina D ativa é o *Vitamin D Receptor* (VDR) que pertence à família dos receptores nucleares dos fatores reguladores de transcrição dos hormônios esteroides, ácido retinóico, hormônio tireoidiano e vitamina D. Ao se ligar o VDR ao 1,25(OH)₂D, o receptor interage com o receptor de ácido retinoico, formando um complexo denominado RXR-VDR que, por sua vez, se liga às sequências do DNA chamadas elemento responsivo à vitamina D. Os principais órgãos-alvo para a 1,25(OH)₂D são osso, intestino, glândulas paratireoides e o rim (McDONNELL; PIKE; O'MALLEY, 1988; WALTERS, 1992).

A vitamina D apresenta uma síntese cutânea rápida e eficaz. A exposição da totalidade da pele a uma dose eritematosa mínima (DEM) corresponderia à ingestão de 10000 – 25000 UI de vitamina D₃ e a exposição de 15% do corpo a 1/6-1/3 de DEM a ingestão de 200 – 600 UI, equivalendo, assim, a recomendação diária (ADAMS et al., 1982). O tempo de exposição é algo controverso na literatura pois existem recomendações que trazem em questão a cor da pele - 25 minutos de exposição para indivíduos com pele escura (HOLICK, 2008), enquanto Webb e colaboradores (2018) recomendaram que a

exposição solar diária de caucasianos (nas latitudes do Reino Unido) por 25 minutos, no horário do almoço, no período de março a setembro, para manterem estado adequado de vitamina D.

As ações comumente difundidas e reconhecidas da vitamina D estão relacionadas ao metabolismo ósseo. Ela participa da absorção intestinal do cálcio, modula função muscular e a secreção de PTH, e atua na função das células ósseas (SBEM, 2014). Estudos populacionais sugerem a correlação positiva entre a concentração de vitamina D com a massa óssea, especialmente do quadril (BISCHOFF-FERRARI et al., 2004; KUCHUK et al., 2009; KUCHUK et al., 2009).

A hipovitaminose D é um problema de saúde mundial e podemos considerar que o Brasil faz parte dessa estatística, demonstrando também elevada prevalência de baixas concentrações de vitamina D na população (SBEM, 2014; HOLICK; CHEN, 2008; HOLICK, 2017; ROTH et al., 2018). Existem lacunas com relação a definição da extensão global da deficiência de vitamina D, especialmente em países de menor desenvolvimento (PALÁCIOS; GONZALEZ, 2014; HIGER et al., 2014). No Brasil várias regiões apresentaram valores subótimos de vitamina D, em diversas faixas etárias e grupos populacionais (PETERS et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2013; SANTOS et al., 2012; UNGER et al., 2010; MAEDA et al., 2007; MAEDA et al., 2013).

As gestantes e os recém-nascidos são descritos como grupos populacionais de elevado risco de deficiência (SIAFARIKAS et al., 2020) e, em todo o mundo a prevalência é alta como nas Américas (64%), Europa (57%), Oeste Mediterrâneo (46%), sudeste da Ásia (87%) e Pacífico Ocidental (83%) (SARAF et al., 2016). Chrisostomo e colaboradores (2018) avaliaram 542 gestantes residentes na região Sul do Brasil e identificaram que apenas 19,2% (n = 100) apresentavam adequação quanto a vitamina D. Um cenário parecido foi descrito por Pereira-Santos e colaboradores (2018) que identificaram em uma amostra de 190 gestantes residentes na Bahia uma prevalência de 14,21% das gestantes deficientes e 44,74% insuficientes.

2.2.2. Pontos de corte para avaliação do estado nutricional de vitamina D

Há consenso na literatura de que o calcidiol – 25(OH)D é o metabólito de maior abundância, capaz de avaliar de forma segura o *estado* de vitamina D e possibilitar a

classificação em deficiência, suficiência e insuficiência (DAWSON et al., 2005; HOLICK, 2007; NORMAN; BOUILLON, 2010; SBEM, 2014; SILVA et al., 2008;). A forma 25(OH)D é mais estável, apresenta meia vida longa (15 dias) e apresenta uma capacidade de resposta à vitamina D produzida recentemente de forma endógena, além de refletir a ingestão exógena (dietética ou suplementar) (SEAMANS; CASHMAN, 2009). A fração 1,25(OH)₂D, que possui produção renal, é regulada pelas concentrações de cálcio, fósforo e paratormônio, apresenta meia vida curta (algumas horas) e se destaca em valores três vezes menores na circulação, se comparada a fração 25(OH)D. Assim, a 1,25(OH)₂D não é útil na prática para avaliação do estado da vitamina D (ZERWEKH, 2008).

Os valores discutidos na literatura para classificação dos indivíduos quanto ao estado de vitamina D, capaz de favorecer a saúde óssea e a adequação do cálcio no organismo, variam entre 20 e 32ng/mL (50 a 80nmol/L) de 25(OH)D (HEANEY; HOLICK, 2011; SILVA et al., 2008). Os pontos de corte publicados internacionalmente e que representam risco de deficiência são geralmente 30nmol/L e, mais comumente, a faixa de 25 a 30nmol/L. A interpretação dos pontos de corte depende dos valores estabelecidos como metas, assim como o método de análise dos estudos (ROTH et al., 2018).

Quadro 1. Classificação do estado nutricional de vitamina D [25(OH)D] para adultos, segundo as principais agências reguladoras internacionais.

Agências	Deficiência (nmol/L)	Insuficiência (nmol/L)	Suficiência (nmol/L)
IOM/Australia-New Zealand; Nordic and DACH countries; AAP	< 30	≥ 30 - < 50	≥ 50
Vitamin D Council and a few experts	< 50	≥ 50 - < 100	≥ 100
SACN; Netherlands	-	-	> 25
ES/IOF; AGS; SAHM; JSBMR; JES; Central Europe; UAE	< 50	≥ 50 - < 75	≥ 75

Adaptado de Bouillon, 2017 e Saggese et al., 2018. Fator de conversão: ng/ml = nmol/l*0.401; nmol/l = ng/ml*2.496

Legenda: AAP, *American Academy of Pediatrics*; AGS, *American Geriatrics Society*; DACH, *Deutschland (Germany), Austria and Confoederatio Helvetica (Switzerland)*; IOF, *International Osteoporosis Foundation*; IOM, *Institute of Medicine*; JES: *Japanese Endocrine Society*; JSBMR: *Japanese Society for Bone and Mineral Research*; SACN, *Scientific Advisory Committee on Nutrition*; SAHM: *Society for Adolescent Health and*

Medicine; UEA, United Arab Emirates.

O posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBPC/ML; SBEM, 2017) prevê a avaliação da vitamina D na forma 25(OH)D como preditor de alterações clínicas relacionadas à vitamina D a partir dos seguintes pontos de corte:

- Acima de 20ng/mL (50nmol/L) é o valor desejável para população saudável (até 60 anos);
- Entre 30 e 60ng/mL (75 – 150nmol/L) é o valor recomendado para grupos de risco que inclui as gestantes e lactantes;
- Acima de 100ng/mL (250nmol/L) há risco de toxicidade e hipercalcemia.

O diagnóstico do estado nutricional da vitamina D nas gestantes, através da 25(OH)D sérica, não faz parte da rotina de pré-natal de baixo e alto risco no Brasil (BRASIL, 2012, 2013), possivelmente pelo seu alto custo, mas sabendo da vulnerabilidade das gestantes para inadequação do estado dessa vitamina (FERREIRA et al., 2017), a avaliação poderá ser uma meta futura dentro da assistência à gestante.

2.2.3. Suplementação de vitamina D na gestação

A deficiência de vitamina D na gestação eleva o risco de desfechos obstétricos negativos, tais como parto prematuro, pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascer e DMG e não estão claros, na atualidade, quais as doses de suplemento de vitamina D indicados para as gestantes (PALÁCIOS et al., 2019; GIUSTINA et al., 2020). Importante considerar que o feto é dependente do estado de vitamina D materno, pois a 25(OH)D é capaz de atravessar a barreira placentária (SALLE et al., 2000).

Segundo documento da OMS que prevê cuidados pré-natais para uma experiência positiva na gravidez, a suplementação de vitamina D não é recomendada para gestantes com o intuito de melhorar os resultados obstétricos e perinatais e sim em situações de carência desse nutriente (OMS, 2016).

Uma revisão da Cochrane (PALÁCIOS; KOSTIUK; PEÑA-ROSAS, 2019) com 22 estudos envolvendo 3275 gestantes evidenciou que a suplementação de vitamina D isolada durante a gestação provavelmente reduz o risco de pré-eclâmpsia (RR = 0,48), DMG (RR = 0,51), baixo peso ao nascer (RR = 0,55) e hemorragia pós-parto (RR = 0,68) se comparado ao placebo ou a ausência de intervenção. A suplementação exerceu baixo impacto ou não demonstrou diferença no risco de nascimentos prematuros (RR = 0,66).

Nova revisão da Cochrane avaliou as doses recomendadas capazes de prevenir desfechos obstétricos e neonatais negativos. Os resultados de 19 estudos que envolveram 5214 gestantes sugeriram que a suplementação com 601UI/dia de vitamina D ou mais durante o período gestacional pode reduzir o risco de DMG. Com relação ao risco de pré-eclâmpsia, parto prematuro e baixo peso ao nascer, a suplementação com 601UI ou mais exerceu baixo impacto ou não fez diferença para essas intercorrências (PALÁCIOS et al., 2019). A análise de 15 estudos que envolveram 4763 gestantes sugeriu que a suplementação de vitamina D na dose superior a 4000UI/dia não demonstrou impacto ou este foi pouco significativo para o risco de pré-eclâmpsia, DMG, parto prematuro e baixo peso ao nascer se comparado a mulheres que receberam 3999UI/dia ou menos (PALÁCIOS, 2019).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2004; 2012), para gestantes com carência de vitamina D a intervenção nutricional poderá ser feita a partir da dieta com alimentos fontes ou fortificados com vitamina D, e exposição solar, para a melhora na concentração sérica desta vitamina. Além disso, foi documentada que a suplementação com 2000UI por dia é segura. Os alimentos fontes são: peixes como salmão, sardinha, arenque, cavalinha, gema de ovo, óleos vegetais, e os alimentos fortificados, leite e derivados (OMS, 2004, 2012). A vitamina D poderia ser administrada isoladamente ou em um polivitamínico para melhora do estado sérico materno (OMS, 2004; 2012).

O Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e a Universidade das Nações Unidas (UNU), junto a OMS elaboraram um suplemento de micronutrientes para gestantes e lactantes (2000) que incluiu a vitamina D por ser um nutriente considerado básico e importante para gestantes e que possui reflexo significativo no desenvolvimento saudável da gestação (UNICEF; UNU; OMS, 2000).

Durante o período gestacional, a suplementação de vitamina D é sugerida em situações de hipovitaminose, comuns em condições clínicas específicas, como o DMG.

Para indivíduos deficientes ($25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ng/mL}$), o esquema de suplementação proposto para repor os estoques corporais é de 50.000UI/semana, ou 7.000UI/dia, feito por um período de 6 a 8 semanas (HOLICK et al., 2011). Se a suficiência não for atingida, ou seja, $25(\text{OH})\text{D}$ maior que 30ng/mL , um novo ciclo de suplementação deve ser prescrito. Quando ocorre adequação dos parâmetros laboratoriais de vitamina D, é prevista uma dose de manutenção baseada na recomendação diária para gestantes adultas com risco e que pode variar entre 1500 a 2000UI/dia até o final da gestação (MAEDA et al., 2014; IOM, 2011).

2.2.4. Repercussões da deficiência de vitamina D no organismo materno e fetal

A prevalência elevada de deficiência materna de vitamina D pode estar relacionada às mudanças no estilo de vida (exposição ao sol e ingestão alimentar), em detrimento do aumento das necessidades fisiológicas maternas para fornecer cálcio para o feto sem a necessidade de vitamina D (SARAF et al., 2016; DAWODU; WAGNER, 2007; KOVACS, 2013; IOM, 2011).

Mulheres que apresentem grande quantidade de melanina na pele, imigrantes (especialmente aquelas que saíram de regiões de clima ensolarado) e que vivem cobertas ou protegidas constantemente do sol, são consideradas de alto risco para desenvolver deficiência, por baixa produção endógena de vitamina D, devido a exposição aos raios UVB de forma limitada (DIJKSTRA et al., 2007; BOWYER et al., 2009).

Na gestação, ocorrem alterações no metabolismo da vitamina D, como o aumento na sua ativação. Nesta fase, há maior absorção de cálcio no intestino visando atender a demanda fetal de mineralização óssea, e isto é possível pela maior ativação da vitamina D no tecido placentário (KOVACS, 2008; SKIN et al., 2010; BANETT et al., 2010; LIU; HEWISON, 2012).

No primeiro trimestre de gestação, a concentração da vitamina D dobra e continua aumentando no terceiro trimestre, porém a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aumenta durante a gestação se seu precursor, a $25(\text{OH})\text{D}$ estiver com valores séricos aproximados de 50nmol/l . Além disso, na gestação ocorre o aumento da proteína ligadora de vitamina D (VDBP) e consequentemente o transporte deste nutriente pela circulação (IOM, 2011). É também nesta fase que estudos demonstram altas prevalências de deficiência de vitamina D, contribuindo para intercorrências para a mãe e para o concepto. Esta deficiência é comum

entre gestantes obesas e alta entre aquelas com obesidade pré-gestacional (SKIN et al.,2010; CHRISTAKOS et al.,2010).

A 25(OH)D materna consegue atravessar a placenta e se configura como a principal reserva fetal, atingindo níveis no cordão umbilical próximos a 75% a 100% do valor materno no momento do termo (KOVACS, 2014). Como o estado fetal de vitamina D depende do materno, a deficiência de vitamina D pode levar a consequências negativas para a saúde da mãe, bem como para o crescimento e desenvolvimento fetal e infantil. Devido às altas taxas em todo o mundo, a DVD é um potencial problema de saúde pública (GALLO et al., 2019). O risco de raquitismo congênito e hipocalcemia nas crianças que passaram por uma gestação deficiente em vitamina D é real (MOLLA et al., 2005; PATERSON; AYOUB, 2015; KOVACS, 2014).

Na gestação, naturalmente ocorre maior excreção de cálcio e pode ocorrer hipercalcúria. No entanto, o metabolismo da vitamina D pode estar alterado na pré-eclâmpsia quando os níveis de calcitriol estiverem baixos e houver hipocalcúria, mas não é claro se são as causas e ou consequências da pré-eclâmpsia (IOM, 2011; AUGUST et al., 1992). A placenta e decídua expressam a 1α – hidroxilase e ativa a 25(OH)D *in vitro* e o calcitriol regularam a produção de citocinas imunomodulatórias em uma cultura de células decíduais (EVANS et al., 2006) e trofoblásticas placentárias (DIAZ et al., 2009). O envolvimento da vitamina D *in vivo* ainda permanece pouco claro e mais estudos são necessários (IOM, 2011).

Bodnar e colaboradores (2007) analisaram, em um estudo caso-controle para avaliar a associação entre a concentração sérica de 25(OH)D e o risco de pré-eclâmpsia, e identificaram associação positiva para valores séricos inferiores a 37,5nmol/L no início da gestação. Purswani e colaboradores (2017) demonstraram em uma revisão sistemática que existe relação entre as baixas concentrações de vitamina D e a hipertensão induzida pela gestação, porém a dose para suplementação a fim de proteger contra esse agravo ainda permanece obscura.

2.2.5. Relação entre o estado de vitamina D e DMG

Com o objetivo de avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D nas alterações metabólicas, proteína C reativa e biomarcadores oxidativos de 54 gestantes, Asemi e colaboradores (2013) realizaram estudo duplo cego placebo controlado no Irã. O diagnóstico do DMG foi baseado nas recomendações da *American Diabetes Association* (ROSSI, 2010) e as gestantes foram divididas em dois grupos – placebo e intervenção que receberam 50.000UI em dois momentos durante 6 semanas (ASEMI et al., 2013; ASEMI, KARAMALI; ESMAILZADEH, 2015). As gestantes que receberam a suplementação de vitamina D apresentaram melhor controle glicêmico (menor glicemia de jejum, insulinemia, resistência insulínica e melhora da sensibilidade insulínica) e perfil lipídico (colesterol total e *Low Density Lipoprotein* - LDL também foram menores) em comparação ao grupo placebo. Assim, a suplementação com vitamina D em gestantes com DMG foi eficaz no controle metabólico (ASEMI et al., 2013).

Na avaliação da suplementação combinada de cálcio e vitamina D em gestantes com DMG do Irã, Asemi, Karamali e Esmailzadeh (2014) testaram a suplementação de cálcio e vitamina D objetivando analisar o efeito metabólico desses micronutrientes. Foi realizado estudo randomizado placebo-controlado com 56 gestantes com DMG entre 24 e 28 semanas de gestação. As mulheres foram divididas em dois grupos: Intervenção quando recebiam 1000mg de cálcio por dia e 50.000UI de vitamina D₃ nos dias 0 e 21 do estudo e o Placebo. O critério diagnóstico do DMG foi o recomendado pela ADA (2014).

Após a administração do cálcio e vitamina D observou-se que a suplementação promoveu redução significativa da glicemia de jejum, insulinemia e *Homeostasis model assessment – Insulin Resistance* (HOMA-IR) e aumento significativo do *Quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI), se comparado ao placebo. Além disso, houve redução do LDL e colesterol total, além de elevação do *High Density Lipoprotein* - HDL após a intervenção (ASEMI; KARAMALI; ESMAILZADEH, 2014).

As baixas concentrações de vitamina D materna pode estar associada ao restrito crescimento intrauterino e a prematuridade, conforme documentado por alguns estudos (WANG et al., 2018; WILSON et al., 2018). Ao avaliar gestantes e seus conceptos na China, Wang e colaboradores (2018) encontraram correlação positiva entre a DVD

materna e a deficiência desta no recém-nascido; além disso, a suplementação de vitamina D na gestação poderá reduzir o risco de baixo peso ao nascer.

Em uma coorte multicêntrica composta por gestantes Australianas e da Nova Zelândia, teve-se como objetivo investigar a associação entre o estado nutricional de vitamina D e resultados perinatais, e os autores encontraram uma média dos níveis da 25(OH)D de $68,1 \pm 27,1$ nmol/L e 28% de deficiência (<50 nmol/L). Além disso, os autores verificaram uma redução de 53% no risco de desenvolver DMG nas gestantes em que o nível de 25(OH)D foi superior a 81 nmol/L, e que o efeito protetor era associado aos altos níveis na 15ª semana gestacional. Este risco era diferente entre mães de meninos e mães de meninas, sendo que em mães de feto masculino e com alta concentração de vitamina D era menor o risco de desenvolver o DMG, já em mães de feto feminino não houve diferença no risco de acordo com a concentração de vitamina D materna (WILSON et al., 2018).

A avaliação da suplementação de vitamina D em altas doses em 45 gestantes com diagnóstico de DMG no Irã foi realizada por Mozaffari-Koshvari e colaboradores (2018) em um estudo randomizado e controlado. Foi administrada 300.000UI de vitamina D₃ intramuscular no grupo intervenção e avaliados valores de HbA1c, 25(OH)D, glicemia e insulinemia de jejum, peptídeo C, HOMA-IR, QUICKI nos tempos 0 e 3 meses após a intervenção. Aproximadamente 80% das mães tiveram seus valores de vitamina D em deficiência e, após a intervenção, observou-se 4,2% no grupo intervenção e 71,4% no controle. Assim, a suplementação com dose elevada de vitamina D foi efetiva e segura para melhorar o estado de vitamina D e baixos índices de resistência insulínica em mulheres no momento de pós-parto (MOZAFFARI-KOSHVARI, 2012).

A suplementação de vitamina D em gestantes com DMG pode melhorar o perfil glicêmico, adequar a concentração de colesterol, triglicerídeos, LDL e HDL colesterol e hiperbilirrubinemia em neonatos, segundo uma metanálise elaborada por Jahanjoo e colaboradores (2018). Uma revisão sistemática com metanálise conduzida por pesquisadores brasileiros demonstrou que a suplementação de vitamina D em gestantes DMG pode reduzir as complicações neonatais como hiperbilirrubinemia e polidramnia, além da menor necessidade de hospitalização materna e infantil, porém as evidências foram de baixa ou muito qualidade (RODRIGUES et al., 2019).

Considerando as intercorrências neonatais, a hipocalcemia em filhos de mães com diabetes é objeto de estudo de alguns pesquisadores e determinados fatores poderiam ser considerados de risco para essa alteração metabólica, como, por exemplo, hipoparatiroidismo, hiperfosfatemia, hipomagnesemia e as alterações metabólicas relacionadas a vitamina D (BERGMAN; KJELLMER; SELTMAN, 1974). A hipocalcemia neonatal surge logo após o nascimento e pode ser mais grave quando se trata de prematuros, porém o mecanismo é incerto (BERGMAN; KJELLMER; SELTMAN, 1974). Sabe-se que a massa óssea de filhos de mães diabéticas é significativamente maior do que em bebês com o mesmo peso (SALLE et al., 1982), efeito possivelmente esperado pela maior exposição à insulina e do fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1) na formação óssea. O aumento da massa óssea pode ser responsável pelo aumento da necessidade de cálcio e conseqüentemente da hipocalcemia neonatal (SALLE et al., 2000).

Ao considerar a relação entre estado nutricional gestacional de vitamina D e desenvolvimento fetal, Francis e colaboradores (2018) concluíram que o estado materno, especialmente em situações de sobrepeso e obesidade, pode impactar no crescimento do conceito, impactando no peso ao nascer de forma negativa. Foi encontrado que mulheres com excesso de peso corporal apresentaram menores valores de 25(OH)D sérica, impactando, assim, no desenvolvimento fetal.

A relação entre concentrações maternas de vitamina D sérica e desfechos neonatais é objeto de estudo em uma recente metanálise que encontrou relação positiva entre baixas concentrações séricas 25(OH)D na gestação e desfechos adversos neonatais, tais como baixo peso ao nascer e prematuridade, tanto situações de deficiência quanto insuficiência. Para situações de DVD, a redução no peso ao nascer pode ser de 87,82g (entre -119,73 e -55,91) e redução de 0,19cm no comprimento ao nascer (TOUS et al., 2019).

Um recente estudo indiano do tipo caso-controle demonstra a importância da avaliação do estado de 25(OH)D pré-natal e sua relação com a concentração sérica do neonato em mulheres que tiveram DMG. Foram avaliados a 25(OH)D em 30 crianças e suas mães e o valor médio da vitamina D nas mães com DMG foi de 10,74 ng/ml e nas mães do grupo controle foi de 23,53ng/ml ($p < 0,001$). O valor médio da vitamina D em bebês dessas mães foi de 8,47ng/ml e 19,51ng/ml no controle ($p < 0,001$). Nesse grupo, o

DMG parece ser um fator capaz de exacerbar a deficiência de vitamina D, podendo favorecer a impactos negativos para a saúde da criança (VIJAY et al., 2020).

3. JUSTIFICATIVA

No Brasil e no mundo é crescente o número de gestantes que desenvolvem DMG, e esta complicação vem sendo associada a diversos fatores como estado nutricional pré-gestacional, estilos de vida e a deficiências nutricionais. Estudos internacionais têm relacionado inadequação do estado de vitamina D com maior risco para DMG, SHG e deficiência de ferro na gestação. Além disso, é comum associar a carência de vitamina D entre gestantes obesas e entre aquelas com ganho ponderal excessivo. A carência pode ainda estar associada a desfechos perinatais desfavoráveis tais como: descontrole glicêmico, macrossomia, parto cirúrgico.

Em estudos de prevalência da carência nutricional de vitamina D, muitos pesquisadores têm levado em consideração o consumo alimentar, exposição solar e nível de atividade física como risco e condições sociodemográficas como determinantes. Este tipo de investigação tem importância demonstrada por modelos de intervenção baseados na assistência nutricional e na suplementação para minimizar as repercussões da carência de vitamina D, para saúde do binômio mãe-bebê.

No Brasil não existem estudos que tenham associado a insuficiência e deficiência de vitamina D, bem como o efeito da intervenção nutricional nesta carência durante a gestação, sobretudo em mulheres com DMG, com os desfechos perinatais como a SHG, prematuridade, baixo peso ao nascer, macrossomia fetal, crescimento intrauterino, parto cirúrgico.

Desta forma, este trabalho é pioneiro em estudar o estado nutricional de vitamina D em mulheres brasileiras com DMG, avaliar o efeito da intervenção nutricional naquelas que apresentarem ou não essa carência e definir quais fatores poderiam ser identificados precocemente como preditores da inadequação do estado de vitamina D ainda no início da gestação, trazendo a discussão sobre a suplementação de micronutrientes na gestação.

4. PERGUNTA DO ESTUDO E HIPÓTESES

Pergunta: Quais os fatores determinantes da DVD em mulheres com DMG? A suplementação de vitamina D [25(OH)D sérica] em mulheres com deficiência é efetiva e tem relação com desfechos perinatais?

Hipótese 1: As características sociodemográficas, clínicas, obstétricas e nutricionais das gestantes com DMG são preditoras da deficiência de vitamina D em gestantes com DMG.

Hipótese 2: O protocolo de suplementação de vitamina D adotado no estudo é efetivo para adequação do estado de vitamina D em gestantes brasileiras com DMG.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar o estado nutricional de vitamina D em mulheres com DMG e o efeito da suplementação nos desfechos perinatais.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

✓ Artigo 1

- Descrever as características socioeconômicas, demográficas, clínicas, obstétricas e nutricionais de uma amostra de gestantes com DMG.
- Avaliar os fatores preditores da inadequação do estado de 25(OH)D nas gestantes no momento em que ingressaram no estudo.

✓ Artigo 2

- Avaliar a efetividade de um protocolo de suplementação de vitamina D entre mulheres com DMG para a recuperação do estado de 25(OH)D.
- Analisar a associação do estado nutricional de vitamina D com desfechos maternos e neonatais.

6. CASUÍSTICA E MÉTODOS

6.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico controlado com gestantes adultas com DMG, que foram acompanhadas no pré-natal de uma maternidade pública do município do Rio de Janeiro. O estudo faz parte de uma pesquisa maior intitulada “Estudo da vitamina D e desfechos perinatais em gestantes com diabetes gestacional: um ensaio clínico controlado”.

6.2. SUJEITOS DA PESQUISA

A população estudada é de gestantes adultas, diagnosticadas com DMG, atendidas em uma maternidade pública do Rio de Janeiro considerada de referência para tratamento de gestantes com esta enfermidade.

As gestantes elegíveis são aquelas que frequentam o pré-natal na maternidade de estudo, que passam pela assistência nutricional pré-natal na unidade e que atendem aos critérios de inclusão: adultas (idade cronológica ≥ 20 anos na concepção), diagnóstico de DMG conforme recomendação do Ministério da Saúde (glicemia de jejum ≥ 92 mg/dL e ≤ 125 mg/dL; pelo menos um dos valores do TOTG com 75 g, realizado entre 24 e 28 semanas de idade gestacional, for \geq a 92 mg/dL no jejum, \geq a 180 mg/dL na primeira hora e \geq a 153 mg/dL na segunda hora) (BORNIA et al., 2013; IADPSG, 2010; OPAS, 2019), com idade gestacional < 28 semanas, gestação de feto único, e que se apresentarem disfunções da tireoide que estas estejam controladas ou subclínicas.

Foram considerados como critérios de exclusão gestantes tabagistas, portadoras de outras enfermidades crônicas exceto obesidade ou pós-cirurgia bariátrica, e que estivessem fazendo uso de suplementação de vitamina D previamente.

6.3. LOCAL DE ESTUDO

A pesquisa foi realizada na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), vinculada ao Sistema Único de Saúde (SUS) e localizada na zona sul da cidade do Rio de Janeiro, município do Rio de Janeiro, Brasil.

A maternidade estudada pertence a uma instituição de ensino superior – UFRJ – e desenvolve atividades assistenciais e acadêmicas, recebendo alunos de graduação e pós-graduação lato e stricto sensu da área da saúde. Foi fundada em 1904, e sua finalidade principal era assistir às gestantes e crianças recém-nascidas das classes menos favorecidas do Rio de Janeiro (UFRJ, 2019).

Atualmente a Maternidade Escola da UFRJ dispõe de ambulatórios de assistência pré-natal de baixo e alto risco, planejamento familiar, genética pré-natal, medicina fetal e *follow-up* para recém-nascidos prematuros, além da sala de amamentação que presta assistência à mãe e recém-nascido quanto ao aleitamento materno. A unidade funciona 24 horas por dia e possui Centro Obstétrico, Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Unidade de Recuperação Nutricional, Banco de Leite Humano, Alojamento Conjunto e Enfermaria Mãe-Canguru, assim como serviços de apoio (laboratório de análises clínicas e patologia). Realiza rastreio de risco para gestantes no primeiro trimestre, planejamento familiar para mulheres de risco, genética pré-natal e medicina fetal. Um diferencial na assistência pré-natal dessa unidade é o atendimento multiprofissional em equipe, capaz de integrar as áreas de cuidado ideais para a cada situação clínica (UFRJ, 2019).

A seleção da unidade para realização do estudo ocorreu tendo em vista que atende gratuitamente gestantes, que apresentam as mesmas características da clientela atendida em outras Unidades de Saúde do Município do Rio de Janeiro, segundo as variáveis: idade materna e número de consultas da assistência pré-natal (SANTOS et al., 2012). Além disso, a assistência às gestantes com DMG conta com uma equipe multiprofissional qualificada.

6.4. CAPTAÇÃO DA AMOSTRA

As gestantes com DMG foram captadas no ambulatório de pré-natal da maternidade estudada. Após a seleção de gestantes elegíveis e a identificação daquelas que atendem aos critérios de inclusão, estas foram convidadas a participarem do estudo. As mulheres que concordaram participar da pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1), e foram incluídas no estudo. Todas as gestantes foram acompanhadas nos ambulatórios de pré-natal e de nutrição ao longo da gestação e também no parto e puerpério imediato.

A amostra é de conveniência na qual foram incluídas no estudo todas as gestantes com diagnóstico de DMG acompanhadas na Maternidade estudada entre julho de 2017 e janeiro de 2020.

6.5. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Todas as gestantes foram acompanhadas pelo nutricionista do serviço, ao longo da gestação, em consultas individuais (no máximo seis) e em grupo (no máximo quatro) a depender da idade gestacional de ingresso na pesquisa. No atendimento foram realizadas as avaliações: antropométrica, dietética, funcional, clínica, sociodemográfica, obstétrica, bioquímica e dos exames complementares, que fornecerão subsídios para o cuidado nutricional individualizado (SAUNDERS; SANTOS; PADILHA, 2012).

Um nutricionista integrante do grupo de pesquisa acompanhava o atendimento realizado pela nutricionista do serviço da Maternidade Escola, para a coleta dos dados referentes à primeira consulta no projeto. Para a continuidade do acompanhamento, foram agendados encontros subsequentes em dias em que as gestantes compareceram na unidade para realização de exames, ou consulta de pré-natal ou com o nutricionista. A partir da segunda coleta, os pesquisadores iniciaram o acompanhamento das gestantes sem interferir no atendimento feito pelo nutricionista da maternidade.

6.6. ATENDIMENTO DO SERVIÇO DE NUTRIÇÃO: INTERVENÇÃO NUTRICIONAL NO MANEJO DO DMG

6.6.1. Estado nutricional de vitamina D

As concentrações séricas da vitamina D 25(OH)D séricas maternas foram avaliadas em dois momentos – no momento que a gestante ingressou na pesquisa (T0) e 8 semanas após a proposta de intervenção.

Com base nos resultados encontrados no T0, as gestantes foram classificadas, conforme a recomendação da Organização Mundial de Saúde (2011), sem deficiência aquelas com 25(OH)D maior ou igual a 30ng/ml; insuficientes entre 20 e 29,9ng/mL; deficiente < 20ng/mL (HOLICK , 2008; SBPC/ML; SBEM,2017). De acordo com o estado de vitamina D, gestantes foram alocadas nos grupos de estudo.

6.6.2. Grupos de estudo

Para alocação e definição dos grupos de estudo, foi necessária avaliação do estado de vitamina D sérica, sendo o exame solicitado na captação da gestante para participar do projeto (T0) e antes da 28ª semana de gestação ou na primeira consulta com o nutricionista (Figura 1). Diante do resultado, as gestantes foram alocadas nos grupos:

- Grupo 1 (G1) – gestantes sem deficiência de vitamina D, que receberam orientação dietética e orientação para a mudança do estilo de vida.
- Grupo 2 (G2) – gestantes com insuficiência de vitamina D, que receberam orientação dietética, associada a suplementação de vitamina D (2000UI/dia) por 8 semanas e orientação para mudança do estilo de vida.
- Grupo 3 (G3) – gestantes com deficiência de vitamina D, que receberam orientação dietética, associada a suplementação de vitamina D (7000UI/dia) por 8 semanas e orientação para mudança do estilo de vida.

Fluxograma de coleta de dados

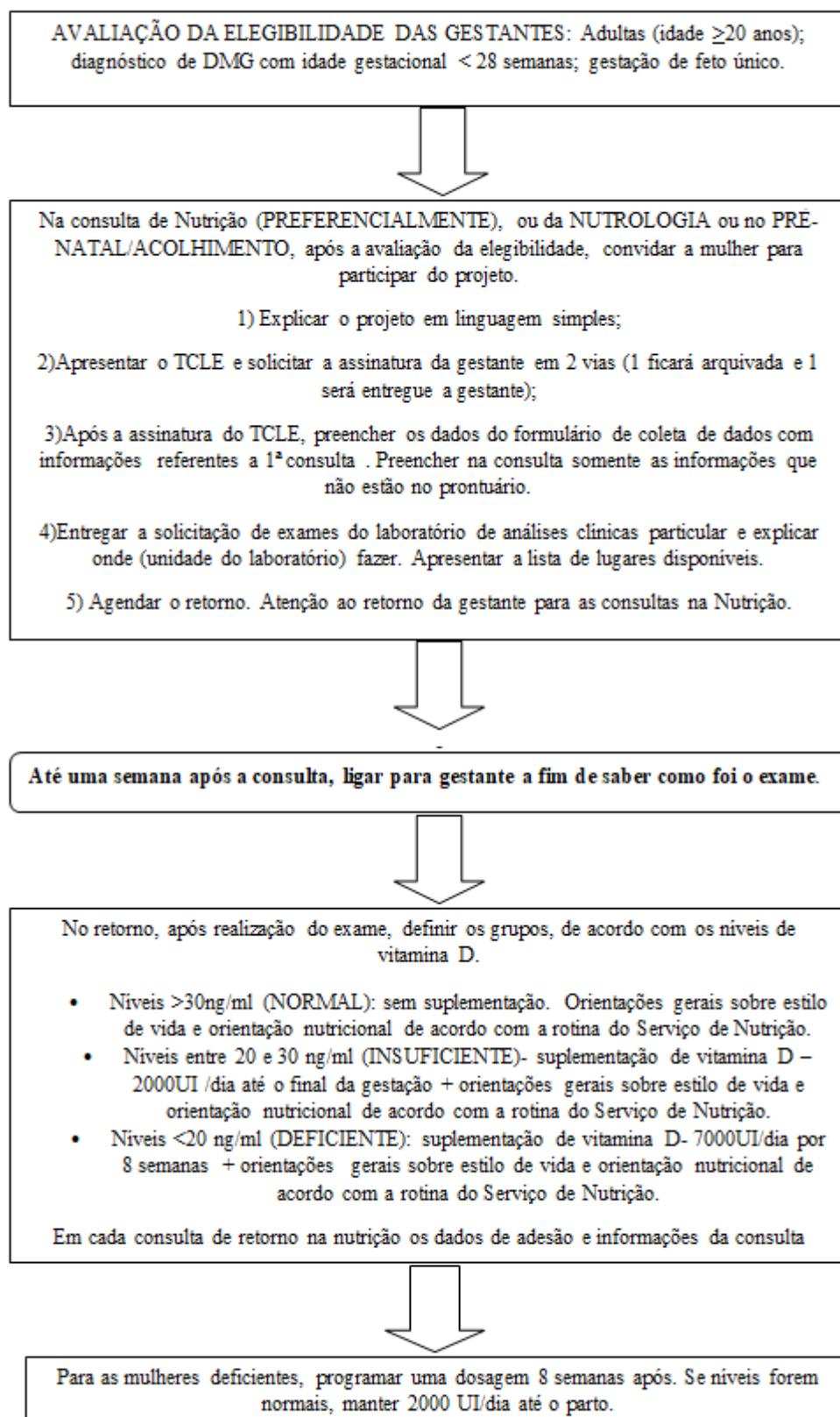


FIGURA 1. Fluxograma de coleta de dados da pesquisa

6.6.3. Intervenção Nutricional

Todas as gestantes independentemente do grupo de estudo, receberam o acompanhamento nutricional feito pelas nutricionistas da maternidade e pela equipe de pesquisadores do estudo composta por nutricionistas aperfeiçoandas, mestrandas e doutorandas, desde a entrada na pesquisa até o puerpério imediato.

O calendário de consultas com o nutricionista previa um mínimo de seis consultas, sendo a 1ª no *baseline*, a 2ª 15 dias após a 1ª; a 3ª consulta entre 22 a 24 semanas, a 4ª consulta entre 25 a 28 semanas, a 5ª consulta entre 29 a 34 semanas, a 6ª consulta entre 35 a 39 semanas.

As gestantes também receberam no máximo quatro consultas em grupo, nas quais foram feitas ações educativas com conteúdos variados, incluindo temas relacionados à alimentação. Nas ações educativas foram esclarecidas dúvidas conforme a necessidade das gestantes.

6.6.4. Planejamento dietético das gestantes

Na orientação nutricional do presente estudo, as gestantes receberam plano alimentar individualizado, com a proporção de macronutrientes de 45% a 55% de carboidratos, 15 a 20% de proteínas, 25 a 30% de lipídios. A distribuição energética por refeições foi planejada para ambos os grupos considerando uma proporção menor de energia nas pequenas refeições (desjejum – 10 a 15%; colação – 5 a 10%; merenda – 10 a 15% e ceia – 5 a 10%) e maior nas grandes refeições (almoço e jantar – 20 a 30%). O número de refeições e a composição das mesmas foram planejados junto à gestante, considerando-se a sintomatologia digestiva relatada a cada consulta, os hábitos e estilo de vida das gestantes (ADA, 1995, SAUNDERS et al., 2012).

O plano alimentar foi fracionado em 5 a 6 refeições diárias, com horários regulares. Na elaboração do plano dietético das gestantes foram empregados dois métodos de orientação dietética; o Método Tradicional (MT), o qual consiste na orientação base na distribuição energética por refeições e fracionamento da dieta (ADA,

1995); e o Método de Contagem de Carboidratos (MCC), no qual as gestantes foram orientadas a somar os gramas de carboidrato de cada alimento por refeição, obtendo-se informações em tabelas e rótulos dos alimentos (SBD, 2016; GABRIEL DA SILVA et al., 2019). A escolha do método de orientação dietética foi feita conforme a preferência da gestante.

Vale ressaltar que a intervenção nutricional proposta, com base nos dois métodos de orientação dietética (MT e MCC) incluindo o calendário de seis consultas com o nutricionista no pré-natal, foi testada e validada em estudo prévio desenvolvido na maternidade em estudo, com gestantes com Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 e tipo 2, e também com gestantes com DMG, melhorando o resultado obstétrico das gestantes (LIMA, 2013; OLIVEIRA, 2014).

O plano alimentar foi individualizado e adequado às intercorrências gestacionais, sintomatologia digestiva e ajustado para o ganho de peso semanal e total estimado para cada gestante (IOM, 2009), sendo revisado a cada consulta com o nutricionista no pré-natal. Todas as gestantes foram orientadas a realizar de cinco a seis refeições ao dia, sendo as proporções e o número de refeições planejados em conjunto e adaptado ao estilo de vida (ADA, 2008a). Foram fornecidas listas de substituições das porções de alimentos, com base no valor energético das porções dos alimentos prevista no plano alimentar (cereais, leite e derivados, carnes, vegetal A e B, gordura de adição) e específicas para cada tipo de dieta empregada no estudo.

As recomendações dos micronutrientes foram estimadas segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (2005). O cálculo do VET e a proporção de macronutrientes foram reavaliados a cada consulta, considerando a adesão, os níveis de glicemia de jejum e 1 hora pós-prandial e o ganho de peso semanal.

Para todas as gestantes do estudo, a orientação do plano alimentar é detalhada, com linguagem adequada ao grau de escolaridade da gestante e, reavaliado a cada consulta, conforme as queixas e necessidades da gestante.

6.6.5. Parâmetros Laboratoriais

As amostras de sangue (10ml) foram obtidas em jejum de 12h das gestantes. Todas as dosagens são realizadas no *baseline* e no terceiro trimestre (após 8 semanas do

primeiro exame). Caso o *baseline* fosse no primeiro trimestre (até 14 semanas) foram realizadas dosagens referentes ao segundo trimestre, após 8 semanas do primeiro exame.

As dosagens integrantes da rotina pré-natal foram realizadas na maternidade de estudo, e as que não integram foram realizadas em um laboratório privado, sem qualquer ônus para a gestante e sua família.

As análises do LDL (*Low Density Lipoproteins*) colesterol foram feitas a partir de sangue periférico (soro), após jejum de 12 horas, a partir do cálculo baseado nas fórmulas de Friedewald e Martin. Os valores de referência são: Ótimo - menor que 100 mg/dL, Desejável - 100 a 129 mg/dL, Limítrofe - 130 a 159 mg/dL, Alto - 160 a 189 mg/dL, Muito elevado: maior ou igual a 190 mg/dL. O HDL (*High Density Lipoproteins*) colesterol foi analisado a partir do método Ensaio Homogêneo Enzimático, apresentando valores de referência: Desejável - maior que 40 mg/dL. Para avaliação do colesterol total a partir do soro, foi realizado Ensaio Enzimático, com ou sem jejum de 12 horas, considerando como ponto de corte desejável valores inferiores a 190mg/dL (FALUDI et al., 2017).

A avaliação da HbA1c foi feita a partir do sangue total, pelo método Imunoensaio de Inibição Turbidimétrica, após 12 horas de jejum. Foi considerado ponto de corte o valor maior ou igual a 6,5% para o diagnóstico de DMG (SBD, 2019).

6.6.5.1. Glicemia plasmática

A glicemia plasmática foi dosada pelo método *God-Trinder* enzimático. A pós-prandial de 1 hora foi coletada 1 hora após a alimentação definida, também pelo *God-Trinder* enzimático. Os procedimentos descritos são os empregados no Laboratório de Análises Clínicas da maternidade estudada, conforme a rotina do pré-natal (FINAMORE et al., 2006).

6.6.5.2. Estado nutricional de vitamina D

As concentrações séricas da 25(OH)D séricas maternas foram avaliadas no *baseline* e após 8 semanas de intervenção, pelo método radioimunoensaio pelos kits RIA e DiaSorin, utilizando o soro estocado em freezer a -70°C , em um laboratório particular.

6.6.6. Avaliação Clínica

Na avaliação clínica foram investigadas a presença de sintomatologia digestiva, morbidades prévias ou associadas ao DMG, pressão arterial, presença de edema, altura uterina e comorbidades, identificadas a partir dos registros médicos e pela interpretação de exames (BRASIL, 2013; BORNIA et al., 2013).

Para o diagnóstico das SHG, foram consideradas - Hipertensão Gestacional: pressão arterial $\geq 140/90\text{mmHg}$, sem proteinúria, que ocorre após 20ª semana gestacional; Pré-Eclâmpsia - desenvolvimento gradual de hipertensão e proteinúria (excreção de 0,3g de proteínas ou mais em urina de 24 horas); Eclâmpsia - presença de convulsões em mulheres com quadro hipertensivo, não causadas por epilepsia ou outra doença convulsiva (BRASIL, 2013; FEBRASGO, 2017; UFRJ, 2020).

Outras intercorrências também foram investigadas tais como: infecção do trato urinário identificada na urinocultura pela presença de microrganismos patogênicos e/ou parecer médico no prontuário; vaginoses bacterianas identificadas em exame clínico, desvios do volume do líquido amniótico - polidramnia e oligodramnia, identificados pela ultrassonografia e /ou parecer médico no prontuário.

6.6.7. Avaliação sociodemográfica

Na avaliação sociodemográfica foram investigadas a situação marital, idade materna, condições de saneamento (adequada - coleta de lixo regular, água encanada, rede de esgoto; ou inadequada - ausência de um ou mais destes serviços) e local da

moradia, número de cômodos, cor da pele (por autoclassificação), renda familiar e *per capita*, ocupação da gestante, grau de instrução e, número de pessoas da família. Quanto à história obstétrica são investigadas as informações – número de gestação, partos e abortos, intervalo intergestacional, não planejamento e/ou não aceitação da gestação, história de comorbidades.

6.6.8. Estilo de vida

Ao ser incluída no estudo, as gestantes foram avaliadas com relação aos fatores de risco para DVD, tais como o IMC, cor da pele e relacionados ao estilo de vida como exposição solar, nível de atividade física (IPAQ) (TAKITO et al., 2008) e ingestão de alimentos fontes e fortificados.

Todas as gestantes incluídas no estudo receberam da equipe de pesquisa, após o resultado do primeiro exame, uma orientação para o banho de sol diário entre 5 e 15 minutos, entre 10h e 15h, expondo braços, pernas e tronco, sem o uso de protetor ou bloqueador solar (URRUTIA-PEREIRA; SOLÉ, 2015); consumo de alimentos fontes ou fortificados como ovo, sardinha ou atum, leite e derivados. Todas as participantes foram orientadas a seguir a orientação da nutricionista sobre o plano alimentar e para manter o ganho de peso dentro do recomendado.

6.7. MONITORAMENTO DO DMG

O controle glicêmico foi monitorado por meio da avaliação das glicemias laboratoriais de jejum e pós-prandial (1 hora), medidos periodicamente conforme a rotina da maternidade (15 em 15 dias para idade gestacional menor que 30 semanas e semanal para idade gestacional maior ou igual a 30 semanas). As dosagens foram realizadas no laboratório da maternidade, sem nenhum custo para a gestante, pois, já fazem parte da rotina do pré-natal.

Foram considerados como bom controle glicêmico – quando a glicemia pré-prandial e jejum $\leq 95\text{mg/dl}$, pós-prandial de 2h após o início da refeição $\leq 120\text{mg/dl}$ ou pós-prandial de 1h após o início da refeição $\leq 140\text{mg/dL}$ no período entre a última

consulta e a atual e, ruim – se um dos parâmetros não for observado (BORNIA et al., 2013).

As gestantes que necessitaram de insulínização foram orientadas a preencher um mapa diário com os valores de glicemia obtidos por meio do automonitoramento e recebem orientação específicas para identificação e manejo dos casos de hipoglicemias (glicemia capilar < 65 mg/dl) e hiperglicemia (glicemia de jejum >95 mg/dl e ou 1h após a refeição > 140 mg/dl). Dessa forma, nas consultas com a equipe foram feitas as análises dos mapas e revisão das rotinas com base nessa informação e nos exames realizados na unidade.

6.8. ADESÃO À SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

A avaliação da adesão a suplementação (nos casos de insuficiência e deficiência) foi realizada pela equipe da pesquisa e foi avaliada por meio da contagem de comprimidos consumidos no período das 8 semanas e pela avaliação de questões sobre motivos que interferem no consumo do suplemento, como esquecimento ou mal estar, a partir do terceiro encontro com a gestante.

6.9. ADESÃO À ORIENTAÇÃO AO ESTILO DE VIDA

A adesão ao estilo de vida foi avaliada por meio do tempo, duração e membros expostos ao sol, uso de protetor, realização ou melhora da atividade física, bem como frequência, a partir do terceiro encontro com a gestante; já o consumo de alimentos fontes e fortificados no quinto encontro.

6.9.1. Exposição solar

A exposição solar foi avaliada com base no tipo de atividade realizada, pela gestante, em ambiente ensolarado, com respectiva duração, frequência, horário, se usa

qualquer tipo de proteção, além da estação do ano que a gestante será avaliada. Atualmente se considerada como média ideal, a exposição solar diária por 3 horas, já que Urrutia-Pereira e Solé (2015) relatam que a exposição solar suficiente seria de até 18UI/ cm² em 3 horas.

6.9.2. Atividade Física

A partir da avaliação feita pelo IPAQ (TAKITO et al., 2008), a análise da atividade física foi estimada com base no volume de atividades diárias realizadas no lar, o tipo de ocupação, lazer e exercícios físicos realizados, além da locomoção se é feita por transporte ou a pé (duração e frequência dessas atividades). Foi considerada que a duração da atividade física ideal é de 30 a 50 minutos/dia, três vezes por semana (média).

6.10. AVALIAÇÃO DAS CONDIÇÕES AO NASCER

As condições ao nascer avaliadas foram: peso ao nascimento (g); idade gestacional ao nascer (semanas) segundo a data da última menstruação (DUM) e ultrassonografia (USG); presença de intercorrências neonatais precoces; malformações congênitas; índice ponderal (calculado considerando o peso ao nascer e o comprimento - kg/m³); comprimento (cm); índice de Apgar no 1º e 5º minuto; correlação peso/idade gestacional ao nascer conforme referência do Intergrowth-21st (VILAR et al., 2014; ANDERSON et al., 2016) e tipo de parto (normal, fórceps, cirúrgico – cesáreo).

6.11. AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA INTERVENÇÃO

Artigo 1

Para avaliação dos fatores que determinaram o estado de vitamina D materno, foram consideradas as seguintes variáveis:

- ✓ A adequação das concentrações séricas de vitamina D, na forma de 25(OH)D, foi categorizada em Normal ($>30\text{ng/ml}$) e Insuficiente / Deficiente ($< 30 \text{ ng/mL}$), além da avaliação e forma contínua (ng/dL).
- ✓ Idade materna: categorizada em < 35 anos e ≥ 35 anos e de forma contínua (anos).
- ✓ Grau de instrução: categorizada em até o fundamental completo, ensino médio completo e incompleto, superior completo e incompleto.
- ✓ Cor da pele: categorizada em branca, preta e parda na análise descritiva e branca / não branca na regressão linear.
- ✓ Número de gestações: categorizada como variável dicotômica – 1 / ≥ 2 .
- ✓ Aborto anterior: categorizada como 0 (Zero) / ≥ 1 .
- ✓ Classificação com Ativo segundo o IPAQ: variável dicotômica (Sim / Não).
- ✓ Relato de exposição solar: variável dicotômica (Sim / Não).
- ✓ IMC pré-gestacional: categorizada como $< 25\text{kg/m}^2$ / $\geq 25\text{kg/m}^2$.
- ✓ Estações do ano: categorizada em Primavera, Verão, Outono, Inverno.
- ✓ Idade gestacional no início do pré-natal: categorizada em 1º trimestre e 2º trimestre.
- ✓ Hemoglobina glicada no 2º trimestre: variável contínua (%).
- ✓ Colesterol total, LDL, HDL colesterol no 2º trimestre: variáveis contínuas (mg/dL).
- ✓ Uso de protetor solar: variável dicotômica (Sim / Não)
- ✓ Realização de exercícios regulares: variável dicotômica (Sim / Não).

Artigo 2

A avaliação do impacto da intervenção foi feita por meio da análise comparativa da frequência dos desfechos selecionados entre os grupos de estudo:

- ✓ A adequação dos níveis de vitamina D, na forma de 25(OH)D, foi categorizada em adequado ($\geq 30\text{ng/ml}$), insuficiente ($20 - 30\text{ng/mL}$); deficiente ($< 20 \text{ ng/mL}$) para o Artigo 2 (SBPC/ML; SBEM, 2017), além da análise de forma contínua (ng/dL);

- ✓ Controle glicêmico do DM por trimestre de gestação – adequado (glicemia de jejum ≤ 95 mg/dL e pós-prandial de 1 hora ≤ 140 mg/dL) e, inadequado (episódios de hipoglicemias - glicemia < 65 mg/dl e, hiperglicemia - glicemia de jejum ≥ 95 mg/dl e ou 1h após a refeição ≥ 140 mg/dl).
- ✓ As medidas glicemia de jejum e pós-prandial foram analisadas de forma contínua (ADA,2018; SBD,2019).
- ✓ Adequação do ganho de peso gestacional total: categorizada em ganho abaixo, adequado e acima da recomendação e; de forma dicotômica em adequado e inadequado (IOM, 2009).
- ✓ Intercorrências gestacionais, no parto/puerpério associadas – SHG, infecção do trato urinário, vaginose bacteriana, amniorrexe prematura, polidramnia/oligodramnia, anemia, cegueira noturna gestacional e outras: Estas variáveis foram categorizadas de forma dicotômica em presença ou ausência de intercorrências. As SHG também foram analisadas separadamente, considerando os estágios - hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP (BRASIL, 2013; FEBRASGO, 2017).
- ✓ Atividade física e exposição solar: variáveis foram analisadas de forma categorizada. Para a atividade física foi considerado autorrelato (sim / não) e a avaliação a partir do IPAQ (ativo / irregularmente ativo / sedentário).
- ✓ Características sociodemográficas - local de moradia, cor da pele, idade materna, situação marital, saneamento da moradia, nível de atividade física e exposição solar: variáveis categorizadas.
- ✓ Condições ao nascer
 - Tipo de parto: estratificado em parto cirúrgico tipo cesáreo, normal/fórceps;
 - Peso ao nascer – baixo peso ao nascer $< 2,5$ kg, adequado $2,5 - 3,99$ kg, macrossomia ≥ 4 kg;
 - Idade gestacional ao nascer - pré-termo < 37 semanas, a termo entre 37-41 semanas e 6 dias.
 - Correlação peso/idade gestacional ao nascer foi estratificada em Pequeno para Idade Gestacional (PIG), Adequado para Idade Gestacional (AIG), Grande para Idade Gestacional (GIG).

- As medidas peso e idade gestacional ao nascer, também foram analisadas como variáveis contínuas, assim como o comprimento e índice de Apgar no 1º e 5º minutos.

6.12. ANÁLISE DOS DADOS

Artigo 1

Na linha de base, as características das gestantes foram descritas usando medianas e intervalo interquartílico para variáveis contínuas e frequências absolutas (n) e relativas (%) para variáveis categóricas. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas.

Foi realizada regressão linear múltipla para identificação dos fatores determinantes do estado de vitamina D no baseline. O critério definido para inclusão das variáveis na regressão foi a relação com a variável dependente na análise de regressão linear simples, considerando um valor de $p < 0,02$. Assim, as que foram significativas entraram no modelo final, cujo nível de significância estatística adotado foi $p < 0,05$.

As análises foram feitas por meio do software IBM® SPSS® versão 21.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, EUA).

Artigo 2

Apresentamos frequências absolutas e relativas (%) para as variáveis categóricas e medianas e intervalos interquartílicos (IQR) para as contínuas. A distribuição das variáveis contínuas foi avaliada por histogramas e medidas de assimetria e curtose.

Em todas as situações, foram empregadas análises de intenção de tratar, ou seja, não excluímos mulheres de nenhum grupo com base na adesão ao tratamento, e todas as mulheres foram consideradas em seu grupo de suplementação original. Como este não é um estudo randomizado, comparamos a distribuição das variáveis sociodemográficas e outras variáveis relevantes de acordo com o grupo de

suplementação na linha de base usando o teste qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste de Kruskal-Wallis para as contínuas.

Para avaliar se a suplementação alterou o estado de vitamina D no final da gravidez, comparamos os níveis medianos de 25(OH)D em toda a amostra e em cada grupo (C, T1 e T2) antes e após a suplementação com o teste *Wilcoxon signed-rank*. A comparação da proporção de mulheres que mudam de categoria na classificação do estado de vitamina D usando tabelas de contingência e calculando o coeficiente kappa. Nesse caso, se a suplementação foi eficaz e muitas mulheres passaram de insuficiente / deficiente para um estado adequado, espera-se que o kappa seja baixo.

Finalmente, para explorar se a suplementação foi capaz de alterar o controle glicêmico e os resultados neonatais selecionados, comparamos a proporção de mulheres com controle glicêmico adequado e a proporção de neonatos classificados como GIG, PIG e prematuros, de acordo com o grupo de suplementação. também usando o teste exato de Fisher. Também realizamos essa comparação por meio do ganho de peso gestacional, peso ao nascer e comprimento (e escores z de acordo com os gráficos Intergrowth-21), e a comparação foi feita por meio dos testes de Kruskal-Wallis.

Por se tratar de uma investigação preliminar com um pequeno tamanho de amostra, não realizamos nenhuma regressão ou análise ajustada para investigar mais a fundo o efeito da suplementação sobre os desfechos selecionados. As análises foram realizadas no programa estatístico R, versão 4.0.3.

6.13. QUESTÕES ÉTICAS

O estudo atende os aspectos éticos previstos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução 466/2012 (MS, 2012), e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola da UFRJ em 31/07/15 (parecer no. 1.165.841 – CAAE. 47335515.0.0000.5275).

O estudo foi publicado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) com o número RBR-7qvtjk (ANEXO B).

Todas as gestantes diagnosticadas como deficientes ou insuficientes para a vitamina D sérica foram tratadas com suplementação gratuitamente, em doses adequadas.

7. RESULTADOS

Os resultados dos estudos estão apresentados no formato de dois artigos. O primeiro artigo será encaminhado ao periódico *Diabetes Research and Clinical Practice* e o segundo está em fase de submissão ao periódico *Nutrients*. A formatação dos artigos seguiu as regras específicas para publicação.

Artigo 1

“Assessment of determinants of baseline vitamin D concentrations in a sample of Brazilian pregnant women with Gestational Diabetes Mellitus”

Artigo 2

“Vitamin D supplementation in early pregnancy among women with gestational diabetes and its effect on late 25-hydroxyvitamin D concentrations and perinatal outcomes: a preliminary investigation in a public healthcare center in Brazil”

7.1. ARTIGO 1

Assessment of determinants of baseline vitamin D concentrations in a sample of Brazilian pregnant women with Gestational Diabetes Mellitus

Authors

Nathalia Ferreira Antunes de Almeida¹

Claudia Saunders¹

Patrícia de Carvalho Padilha¹

Affiliation

1 Graduate Program in Nutrition from Josué de Castro Nutrition Institute, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Corresponding author

Nathalia Ferreira Antunes de Almeida

E-mail: nathalia.antunes.almeida@gmail.com

Adress: Rua Professor Hernane Pires de Melo n. 32 Apto 901 São Domingos Niterói / Rio de Janeiro / CEP: 24210- 130

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they have no conflicts of interest.

FUNDING

This work was supported by the Foundation for Research Support in the State of Rio de Janeiro - FAPERJ [grant number E-26. 203. 285/2016].

ABSTRACT

Assessment of determinants of baseline vitamin D concentrations in a sample of Brazilian pregnant women with Gestational Diabetes Mellitus

Nathalia Ferreira Antunes de Almeida¹, Patrícia de Carvalho Padilha¹,
Claudia Saunders¹

Aim: To evaluate the determinants of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] status in Brazilian pregnant women with GDM.

Methods: A cross-sectional study from a controlled clinical trial was conducted with pregnant women diagnosed with GDM, with a gestational age of less than 28 gestational weeks, assisted in a public reference maternity hospital. The plasma concentration of 25(OH)D was measured at the time of study entry for allocation of pregnant women into two distinct groups according to 25(OH)D status classification - adequate (>30ng/dL) and inadequate (<30ng/dL). The parameters analyzed were sociodemographic, nutritional and clinical, evaluated from a descriptive analysis, in addition to the association measured by multiple linear regression.

Results: At baseline, the evaluation of 59 pregnant women with GDM showed a prevalence of inadequate 25(OH)D equal to 72.9% (n=43). Maternal age under 35 years revealed a relationship with inadequate 25(OH)D (p=0.001). The adjusted analyzes showed a direct association with the summer ($\beta = 14.6$; 95% CI = 7.8-21.5; p<0.001), autumn ($\beta = 13.6$; 95% CI = 6.5-20.7; p<0.001) and spring seasons ($\beta = 10.6$; 95% CI = 3.3-17.9; p<0.001), total cholesterol ($\beta = 0.1$; 95% CI = 0.01-0.3; p=0.034) and regular exercise ($\beta = -9.4$; CI 95% = -17.9--1.0); p=0.028).

Conclusions: The inadequacy of serum vitamin D was prevalent in the sample. Factors that may be directly related to serum 25(OH)D status are the seasons, total cholesterol, and regular exercise (low physical exercise practice negatively impacts vitamin D levels). These findings call attention to the need for early investigation to minimize nutritional deficiencies and complications.

Keywords: Gestational Diabetes; Vitamin D; Social Determinants of Health; Food assistance.

¹ Graduate Program in Nutrition from Josué de Castro Nutrition Institute, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

INTRODUCTION

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) represents a worldwide health problem [1,2]. About 20 million or 16% of women have some degree of gestational hyperglycemia, and 84% are GDM [3]. Brazil is the country with the highest number of cases in South America, with a prevalence of 5.4% [4] and an incidence of approximately 14% [5]. GDM is associated with maternal and fetal risks in the short and long term [6-8], with some factors described as predictors, pre-pregnancy overweight or high gestational weight gain, advanced maternal age, central fat accumulation, family history of Diabetes Mellitus in first-degree relatives and vitamin D deficiency (VDD) [9,10].

Maternal serum concentrations of 1.25 dihydroxy vitamin D [1.25 (OH)₂D], recognized as the metabolically active fraction, naturally increase during pregnancy and maybe two to three times higher compared to the non-pregnant period, demonstrating as the organism adapts to maternal and fetal requirements [11-14]. The same does not occur for the 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] fraction, which is maintained or slightly reduced during pregnancy [15-17], and the metabolite is recognized for being able to reflect the vitamin D status during pregnancy [13].

Pregnant women and newborns are described as population groups at high risk for VDD and, worldwide, the prevalence are high, such as in the Americas (64%), Europe (57%), Western Mediterranean (46%), Southeastern Brazil. Asia (87%) and Western Pacific (83%) [17,18]. In Brazil, few studies demonstrate that pregnant women effectively need a careful assessment of their serum 25(OH)D status, as the inadequacy may exceed 50% in the women evaluated [19-21]. The presence of low serum concentrations of 25(OH)D during pregnancy is currently described as a predictor of changes in insulin secretion and insulin resistance [22, 23] and, consequently, the occurrence of GDM [10, 18, 24-25].

The assessment of factors that favor vitamin D insufficiency and deficiency in pregnant women must occur so that there is a proposal for preventive care in prenatal care [13,26]. It is recognized that characteristics such as maternal age, skin color, pre-pregnancy nutritional status, latitude and seasons, use of sunscreen can influence the 25(OH)D status in pregnant women [26], especially in those with GDM [27-28]. Studies

that expand the assessment of factors that predict vitamin D status in pregnant women with GDM are scarce in the literature, but of great relevance.

Thus, the study aimed to evaluate, at baseline, the predictors of inadequate serum vitamin D status in Brazilian pregnant women with GDM.

METHODS

Study design and research participants

This is a cross-sectional study from a controlled clinical trial with pregnant women attending a public maternity hospital in Rio de Janeiro between July 2017 and January 2020. Adult pregnant women, diagnosed with GDM, with gestational age up to 28 weeks and accompanied by the health care service were considered eligible. prenatal care and nutrition at the Maternity School of the Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ)[29], a reference center for the care of women diagnosed with GDM, among other pathologies.

Inclusion criteria for the study were: adults (> 20 years), diagnosed with GDM according to the criteria adopted by the study maternity [2,6,30], gestational age less than 28 weeks at the time of admission to the research, pregnancy of a single fetus, and that there were thyroid dysfunctions that were controlled or subclinical. Pregnant women with chronic illnesses (except obesity), post-bariatric surgery, smokers, and/or who were previously using vitamin D or multivitamin supplementation were considered as exclusion criteria.

Sample

The sampling method was by convenience, considering that all pregnant women diagnosed with GDM who met the eligibility criteria were included. After the assessment of serum 25(OH)D at baseline, the women were allocated to specific and controlled groups, according to the research protocol.

Biochemical evaluation

Serum concentrations of maternal 25(OH)D were evaluated from 10mL blood samples after 12-hour fasting using the radioimmunoassay method by the RIA and DiaSorin kits, using serum stored in a freezer at -70°C [30] in a private laboratory. 25(OH)D status was categorized as non-deficient - those with 25(OH)D greater than or equal to 30ng/mL, insufficient 20 – 29.9ng/mL; deficient less than 20 ng/mL [31-33].

LDL (Low-Density Lipoproteins) cholesterol analyzes were performed from peripheral blood (serum) after 12-hour fasting, based on the calculation based on the Friedewald and Martin formulas. The reference values are: Great - less than 100 mg/dL, Desirable - 100 to 129 mg/dL, Borderline - 130 to 159 mg/dL, High - 160 to 189 mg/dL, Very high: greater than or equal to 190 mg/dL. HDL (High-Density Lipoproteins) cholesterol was analyzed using the Homogeneous Enzyme Assay method, with reference values: Desirable - greater than 40 mg/dL. To assess total cholesterol from serum, an enzymatic assay was performed, with or without a 12-hour fast, considering values lower than 190mg/dL as a desirable cutoff point [34].

The evaluation of glycated hemoglobin (HbA1c) was made from whole blood, by the Turbidimetric Inhibition Immunoassay method, after 12 hours of fasting. Cut-off points were considered: greater than or equal to 6.5% as a diagnosis of GDM [2].

Variables analyzed

The assessment of clinical, obstetric, sociodemographic, nutritional, and lifestyle characteristics was performed using a structured questionnaire designed specifically for the research, and the variables were collected at baseline and during prenatal nutritional monitoring.

The outcome variable in the study was baseline vitamin D status, categorized as Normal [25(OH)D > 30ng/mL] and Insufficient/Deficient [25(OH)D < 30ng/mL] [31-33].

The independent variable considered in the analyzes was maternal age (in years, continuously), a season of the year at the time of biochemical data collection (spring, summer, autumn, winter) [35], gestational age at the beginning of prenatal care (1st and

2nd trimester), Total cholesterol, LDL and HDL cholesterol in the 2nd trimester (continuous, in mg/dL), glycated hemoglobin (continuous, %), and the report of physical activity practice (yes/no) [36]. The pre-gestational Body Mass Index (BMI) was calculated based on the reported/measured weight in the 1st trimester and was classified according to the recommendations of the Institute of Medicine (IOM) (eutrophy/overweight) [37,38].

As a description of the sample, the variables age (< 34 years / > 34 years) were considered, level of education (up to complete elementary school, complete and incomplete high school, complete and incomplete higher education), self-reported skin color (white, brown, black), number of pregnancies (1 / >2), number of pregnancies (1 / > 2), previous abortion (0 / > 1), active pregnant woman according to the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [36] (yes / no), reported sun exposure (yes / no) and pre-gestational BMI classification (<25kg/m² / >25kg/m²).

Statistical analysis

The characteristics of the study sample were described using mean and standard deviations (SD) for normally distributed continuous variables, medians and interquartile range (IQR) for continuous variables with non-Gaussian distribution, and relative frequencies for categorical variables. The assessment of the normal distribution of variables was performed using the Kolmogorov-Smirnov test and visual analysis using histograms. The chi-square test was used for categorical variables. A multiple linear regression model was used to evaluate the association of 25(OH)D status at baseline and the variables maternal age, season at the time of collection, self-reported skin color, gestational age at the beginning of prenatal care, classification pre-gestational BMI, glycated hemoglobin, LDL and HDL in the 2nd trimester, use of sunscreen and physical activity. For the adjusted model, the variables that were significant in their respective simple models with a p-value < 0.20 [39] were considered. A p-value < 0.05 was adopted as significant. All analyzes were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) program for Windows® version 21.0.

Ethical issues

The study meets the ethical aspects provided by the National Health Council in Resolution 466/2012 [40], and was approved by the Research Ethics Committee of the Maternity School at UFRJ on 07/31/15 (opinion no. 1,165,841 - CAAE. 47335515.0.0000.5275). The study was published in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) under the number RBR-7qvtjk.

RESULTS

A total of 413 pregnant women with GDM were considered eligible, and of these, 327 were excluded for not meeting the inclusion criteria and 27 for refusing to participate in the study. The inclusion criteria were assigned to the 59 pregnant women participating, to proceed with the allocation in groups (G1, G2, and G3) (Figure 1).

The pregnant women had a mean age of 33.3 years (SD = 5.8) years, and most had more than 4 years of education (75.4%, n = 43). The median pre-gestational BMI was 30.8kg/m² (26.4, 35.2) and the 25(OH)D at baseline was 23.6ng/mL (17.1, 30.5). The prevalence of diagnoses of normality, insufficiency and deficiency was, respectively, 27.1% (n=16), 39.0% (n=23) and 33.9% (n=20) (data not shown).

Regarding maternal characteristics, women under 35 years of age (n = 32; 82.2%; p = 0.001) and those who were not active according to the IPAQ (n = 29; 67.4%; p = 0.049) were the who demonstrated a higher prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency (Table 1).

Linear regression analysis demonstrates that maternal age tended to have a positive relationship with baseline vitamin D status, demonstrating that for each additional year of women, 25(OH)D increases by 0.7ng/dL (CI 95 % 0.3-1.2; p = 0.003). The same relationship is repeated when assessing total cholesterol in the second trimester of pregnancy, where for every 1mg/dL of cholesterol more, 25(OH)D increases by 0.1ng/dL (95%CI 0.01-0.3 ; p = 0.034) (Table 2).

For the pregnant women with GDM in the study, two questions were relevant regarding the influence on the levels of 25(OH)D at baseline: the season of the year in which the biochemical evaluation took place, as well as the practice of physical exercises. The season that most influenced the vitamin levels was summer ($\beta=14.6$; 7.8

– 21.5; $p < 0.001$), showing an improvement in the status. However, the practice of regular exercise showed a negative relationship, that is, the less active the pregnant woman, the lower the level of 25(OH)D ($\beta = -9.4$; -17.9 – -1.0 ; $p = 0.028$).

DISCUSSION

The main findings of the study were the higher prevalence of inadequate 25(OH)D status in younger women who were not active according to the IPAQ. It is also relevant to consider the high prevalence of inadequate vitamin D status at baseline, in more than 70% of pregnant women. When evaluating the possible predictors of vitamin D status in pregnant women with GDM, the related factors were maternal age, the season of the year in which the biochemical test was collected, total cholesterol in the 2nd trimester and the practice of physical activity regular.

In Brazil, the high prevalence of hypovitaminosis D in the population is described in the literature [41-44] and some factors are related to improved 25(OH)D status, such as younger age, the practice of physical activity, or style active life, oral vitamin D supplementation, seasons, gestation [32, 41].

The impact of pregnancy on 25(OH)D concentrations is not fully recognized in the literature, as the parameters used to classify the status of this vitamin are the same as for adult individuals [21]. The high prevalence of pregnant women with insufficient (39.0%) and deficient (33.9%) status of 25(OH)D in the present study represents a frequent finding described in the world literature [45-47], including in Brazil [21, 48-50]. Pregnancy is a period in which a woman develops a physiological state of insulin resistance that worsens with advancing gestational age [51].

The occurrence of GDM increases the risk of perinatal complications, in addition to favoring the maintenance of postpartum diabetes mellitus [52-54]. By investigating 25(OH)D deficiency in pregnant women with GDM, the present study identified that increasing maternal age positively influences vitamin D status, which corroborates the findings of Richard et al [55]. However, the literature demonstrates that maternal age is a predictor for several gestational complications, especially when we consider pregnant women over 35 years old [55]. The analysis of the relationship between vitamin D status

in the first trimester in a sample of Brazilian pregnant women without clinical complications showed no difference in vitamin D status and maternal age [56].

The assessment of the pregnant woman's lifestyle enables the analysis of nutritional status inadequacies, especially concerning to vitamin D [57]. Pregnant women evaluated at baseline were more deficient when they presented a lower level of physical activity. Burriss et al [58] evaluated pregnant women with GDM and identified that the level of physical activity was inversely associated with the level of 25(OH)D and that younger women reported being more active but had the lowest levels of 25(OH)D than older women, contradicting the classic findings of the adult non-pregnant population [58].

The adoption of lifestyle modifications is also capable of modulating total gestational weight gain and, consequently, is associated with vitamin D status. Tanvig et al [45] by proposing dietary modifications (caloric control and supplementation with a multivitamin containing 400UI of vitamin D) and regular physical activity (30 to 60 minutes a day monitored by a pedometer) for pregnant women with obesity, identified an improvement in serum 25(OH)D levels during pregnancy and postpartum. The European multicenter study "Vitamin D and lifestyle intervention for the prevention of gestational diabetes mellitus" (DALI) [59] also showed better control in total gestational weight gain (significantly reduced) by proposing a specific dietary plan and regular physical activity.

In addition to hormones already recognized as counter insulin and which are right during pregnancy (human placental lactogen, progesterone, and estrogen) [60] vitamin D is one of the factors influencing glucose metabolism [61]. Vitamin D deficiency stimulates the secretion of parathyroid hormone to compensate for the lower calcium absorption, favoring the clinical picture of secondary hyperparathyroidism. Subsequently, there is an increase in intracellular calcium, which can alter the recognition of insulin in its target cells, altering the post-insulin receptor signaling (altering the translocation of the GLUT-4 transporter) and thus favoring a higher serum concentration of glucose [62]. Additionally, high concentrations of melanin in the skin (interference with cutaneous vitamin D synthesis) may favor the occurrence of glycemic imbalance [61, 62]. In the present study, no difference was evidenced between the

baseline 25(OH)D level and skin color, but Richard et al. [55] demonstrated a positive association between deficiency and dark skin color.

The main vitamin D synthesis pathway described today is the skin [63]. From cutaneous activation via ultraviolet B rays (between 290nm and 315nm), 7-dehydrocholesterol can reach vitamin D in approximately 24 hours after exposure [63]. The literature has already effectively demonstrated the relationship between vitamin D status in the general population and the seasons [20,21,50,64]. The season of the year traditionally related to VDD is winter [63,56] and in the present study we found that better baseline 25(OH)D levels were associated with summer, as described by other studies conducted with Brazilian pregnant women [21,50]. In summer, the activation of 7-dehydrocholesterol in the skin, the initial precursor of vitamin D in the skin, is more present due to the greater availability of sunlight and the greater intensity of ultraviolet rays [50].

Total cholesterol showed a direct and positive relationship with vitamin D status, as described by Al-Ajlan et al. [66], when evaluating 515 pregnant Saudi women in the first trimester of pregnancy, found a significant positive relationship with the levels of total cholesterol ($R=0.172$; $p=0.01$) and triglycerides ($R=0.184$; $p<0.01$). Pregnancy itself demonstrates an atherogenic metabolic bias, with increased intensity with the progression of pregnancy. Women with GDM are more likely to elevate serum lipid parameters such as triglycerides and total cholesterol, especially in women with GDM [67-68]. The association between 25(OH)D status and lipid profile remains unclear when it comes to women, unlike men [69]. The specific relationship with total cholesterol does not allow us to draw greater conclusions about negative clinical outcomes, but an atherogenic role has been described [69].

As for strengths, it is highlighted that this was the first analysis of the vitamin D status in pregnant women with GDM carried out in Brazil and that it will enable the discussion, in prenatal care, a proposal for supplementation for those who need it. When considering the limitations, the small sample size, one of the reasons being the strict inclusion criteria, which may limit the power of some analyses.

It is possible to conclude that most pregnant women with GDM had inadequate vitamin D status in the early period of pregnancy, which may be a risk for future negative

outcomes. The factors that best correlated with baseline 25(OH)D were the season of the year at the time of assessment, total cholesterol, and regular exercise.

REFERENCES

- [1] Harlev A, Wiznitzer A. New Insights on Glucose Pathophysiology in Gestational Diabetes and Insulin Resistance. *Curr Diab Rep*. 2010 Jun;10(3):242–7.
- [2] Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Disponível em: < <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf> >. Acesso em: 20 oct 2020.
- [3] International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019. Disponível em: < <https://www.diabetesatlas.org/en/> > Acesso em: 20 oct 2020.
- [4] dos Santos PA, Madi JM, da Silva ER, Vergani D de OP, de Araújo BF, Garcia RMR. Gestational Diabetes in the Population Served by Brazilian Public Health Care. Prevalence and Risk Factors. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020 Jan;42(01):012–8.
- [5] Nicolosi BF, Souza RT, Mayrink J, Feitosa FE, Rocha Filho EA, Leite DF, et al. (2020) Incidence and risk factors for hyperglycemia in pregnancy among nulliparous women: A Brazilian multicenter cohort study. *PLoS ONE* 15(5): e0232664.
- [6] Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes Tratamento do diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: OPAS, 2019. 57 p.
- [7] Poston L, Harthoorn LF, van der Beek EM. Obesity in Pregnancy: Implications for the Mother and Lifelong Health of the Child. A Consensus Statement. *Pediatr Res*. 2011 Feb;69(2):175–80.
- [8] Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004 Feb;21(2):103–13.
- [9] 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 Mar 26;346(mar26 4):f1169–f1169.
- [10] Zhang Q, Cheng Y, He M, Li T, Ma Z, Cheng H. Effect of various doses of vitamin D supplementation on pregnant women with gestational diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016 Sep;12(3):1889–95.
- [11] Agudelo-Zapata Y, Maldonado-Acosta LM, Sandoval-Alzate HF, Poveda NE, Garcés MF, Cortés-Vásquez JA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels throughout

pregnancy: a longitudinal study in healthy and preeclamptic pregnant women. *Endocrine Connections*. 2018 May;7(5):698–707. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0055>

[12] Wagner CL, Taylor SN, Johnson DD, Hollis BW. The Role of Vitamin D in Pregnancy and Lactation: Emerging Concepts. *Womens Health (Lond Engl)*. 2012 May;8(3):323–40. DOI: <https://doi.org/10.2217/WHE.12.17>

[13] Institute of Medicine. National Academies of Sciences, E., and Medicine (U. S.); Food and Nutrition Board. **Nutrition during pregnancy and lactation: exploring new evidence**. [s.l: s.n.]. 2020.

[14] Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*. 2011 Oct;26(10):2341–57.

[15] Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. Westermark P, editor. *PLoS ONE*. 2008 Nov 18;3(11):e3753.

[16] Papapetrou PD. The interrelationship of serum 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D in pregnancy at term: a meta-analysis. *Hormones (Athens)*. 2010 Jun;9(2):136–44. DOI: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1263>

[17] Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review: Global maternal and newborn vitamin D status. *Maternal & Child Nutrition*. 2016 Oct;12(4):647–68.

[18] Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2019 Jul 26 [cited 2020 Oct 20]; Available from: < <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008873.pub4> >.

[19] Benaim C, Cocate PG, de Barros EG, Alves-Santos NH, Figueiredo ACC, Franco-Sena AB, et al. Longitudinal association of 25-hydroxyvitamin D with adipokines and markers of glucose metabolism among Brazilian pregnant women. *Br J Nutr*. 2019 Jan 14;121(1):42–54.

[20] Figueiredo ACC, Carrilho TRB, Batalha MA, Farias DR, Barros EG, Kac G. Association between vitamin D status during pregnancy and total gestational weight gain and postpartum weight retention: a prospective cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Jan;74(1):126–34.

[21] Pereira JN, Chactoura J, Nohra F, Diogenes MEL, Bezerra FF. Free and Bioavailable Fractions of Vitamin D: Association with Maternal Characteristics in Brazilian Pregnant Women. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2020 Sep 16;2020:1–9.

- [22] Zuhur S, Erol R, Kuzu I, Altuntas Y. The relationship between low maternal serum 25-hydroxyvitamin D levels and gestational diabetes mellitus according to the severity of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *Clinics*. 2013 May 17;68(5):658–64
- [23] Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004 May 1;79(5):820–5.
- [24] Rajput R, Vohra S, Nanda S, Rajput M. Severe 25(OH)vitamin-D deficiency: A risk factor for development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019 Mar;13(2):985–7.
- [25] Yue C-Y, Ying C-M. Sufficiency serum vitamin D before 20 weeks of pregnancy reduces the risk of gestational diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)*. 2020 Dec;17(1):89. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00509-0>
- [26] World Health Organization – WHO. Who antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Nutritional interventions update: vitamin D supplements during pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: < <https://www.who.int/publications/i/item/9789240008120> > Access on: May 29 2021.
- [27] Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Favorable Effects of Vitamin D Supplementation on Pregnancy Outcomes in Gestational Diabetes: A Double Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Horm Metab Res*. 2014 Nov 5;47(08):565–70. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1394414>.
- [28] Yeow TP, Lim SL, Hor CP, Khir AS, Wan Mohamud WN, Pacini G. Impact of Vitamin D Replacement on Markers of Glucose Metabolism and Cardio-Metabolic Risk in Women with Former Gestational Diabetes—A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. Song Y, editor. *PLoS ONE*. 2015 Jun 9;10(6):e0129017.
- [29] Bornia RG, Costa Júnior IB, Amim Junior J. Protocolos assistenciais: Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro: coletânea de artigos: anestesiologia, neonatologia, obstetrícia / organização Rita Guérios Bornia, Ivo Basílio da Costa Júnior, Joffre Amim Junior. - 1. ed. - Rio de Janeiro: PoD, 2013.
- [30] Ethridge JK, Catalano PM, Waters TP. Perinatal Outcomes Associated With the Diagnosis of Gestational Diabetes Made by The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Criteria: *Obstetrics & Gynecology*. 2014 Sep;124(3):571–8.
- [31] Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D—importância da avaliação laboratorial. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2013 Jan;8(1):32–9.
- [32] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
- [33] Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, Madeira M, et al. Consensus – reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the

Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 17];53(6). Available from: < <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20170060> >.

[34] Faludi A, Izar M, Saraiva J, Chacra A, Bianco H, Afiune Neto A, et al. ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2017 [cited 2021 May 31];109(1). Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170121>

[35] Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais – INPE. Available from: < <http://www.das.inpe.br/mais-sobre-astronomia/estacoes-do-ano.php> >. Access on: May 30 2021.

[36] Takito MY, Neri L de CL, Benício MHD. Avaliação da reprodutibilidade e validade de questionário de atividade física para gestantes. *Rev Bras Med Esporte*. 2008 Apr;14(2):132–8.

[37] IOM. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) and Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines; 2009.

[38] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – 1. ed. rev. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2013.

[39] Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*. 2015 May;103(5):1278-1288.e4.

[40] BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Diário Oficial da União, 2013. Available in: < https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html >. Access on: Jun 13 2021.

[41] Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons, 2nd ed. 2004.

[42] Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014 Jul;58(5):411–33.

- [43] 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 São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2007 Oct 29;40(12):1653–9.
- [44] 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 Dec;10(1):12.
- [45] Tanvig MH, Jensen DM, Andersen MS, Ovesen PG, Jørgensen JS, Vinter CA. Vitamin D levels were significantly higher during and after lifestyle intervention in pregnancy: A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Mar;99(3):350–6.
- [46] Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F. Maternal Vitamin D Status in Gestational Diabetes Mellitus. *Nutr Clin Pract.* 2010 Oct;25(5):524–7.
- [47] 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 Feb;61(1):21–7. DOI: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000216>
- [48] 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 May;70:85–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.02.004>
- [49] Benaim C, Carrilho TRB, Farias DR, Kac G. Vitamin D during pregnancy and its association with birth outcomes: a Brazilian cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2021 Mar;75(3):489–500. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00733-0>
- [50] Pereira-Santos M, Queiroz Carvalho G, David Couto R, Barbosa dos Santos D, Marlucia Oliveira A. Vitamin D deficiency and associated factors among pregnant women of a sunny city in Northeast of Brazil. *Clinical Nutrition ESPEN.* 2018 Feb;23:240–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.09.007>
- [51] Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2014 Oct;144:138–45.
- [52] Sonagra AD. Normal Pregnancy- A State of Insulin Resistance. *JCDR [Internet].* 2014 [cited 2020 Oct 20]; Available from: http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2014&volume=8&issue=11&page=CC01&issn=0973-709x&id=5081
- [53] Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium–vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia.* 2014 Sep;57(9):1798–806. DOI: 10.1007/s00125-014-3293-x

- [54] Gilani S, Janssen P. Maternal Vitamin D Levels During Pregnancy and Their Effects on Maternal–Fetal Outcomes: A Systematic Review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2020 Sep;42(9):1129–37.
- [55] Richard A, Rohrmann S, Quack Lötcher K. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Its Associations with Skin Color in Pregnant Women in the First Trimester in a Sample from Switzerland. *Nutrients*. 2017 Mar 10;9(3):260.
- [56] Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabetic Medicine*. 2008 Jun;25(6):678–84.
- [57] Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study: Maternal age and pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Dec;42(6):634–43.
- [58] Burris HH, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Litonjua AA, Huh SY, Rich-Edwards JW, et al. Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012 Sep;207(3):182.e1-182.e8.
- [59] Scragg R, Camargo Jr CA. Frequency of leisure-time physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D levels in the US population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 2008; 168(6):577-86.
- [60] American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2004 Jan 1;27(Supplement 1):S88–90.
- [61] Ryan EA, Enns L. Role of Gestational Hormones in the Induction of Insulin Resistance*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988 Aug;67(2):341–7.
- [62] Triunfo S, Lanzone A, Lindqvist PG. Low maternal circulating levels of vitamin D as potential determinant in the development of gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2017 Oct;40(10):1049–59.
- [63] Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008 Apr 1;87(4):1080S-1086S. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>
- [64] Jiang W, Wu D-B, Xiao G-B, Ding B, Chen E-Q. An epidemiology survey of vitamin D deficiency and its influencing factors. *Medicina Clínica*. 2020 Jan;154(1):7–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.03.019>
- [65] Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, Setlow RB. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jan 15;105(2):668–73. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0710615105>

[66] Al-Ajlan A, Krishnaswamy S, Alokail MS, Aljohani NJ, Al-Serehi A, Sheshah E, et al. Vitamin D deficiency and dyslipidemia in early pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Nov 26;15:314. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0751-5>

[67] Couch SC, Philipson EH, Bendel RB, Pujda LM, Milvae RA, Lammi-Keefe CJ. Elevated Lipoprotein Lipids and Gestational Hormones in Women With Diet-Treated Gestational Diabetes Mellitus Compared to Healthy Pregnant Controls. *Journal of Diabetes and its Complications*. 1998 Jan;12(1):1–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(97\)00007-X](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(97)00007-X)

[68] Contreras-Duarte S, Carvajal L, Fuenzalida B, Cantin C, Sobrevia L, Leiva A. Maternal Dyslipidaemia in Pregnancy with Gestational Diabetes Mellitus: Possible Impact on Foetoplacental Vascular Function and Lipoproteins in the Neonatal Circulation. *CVP*. 2018 Nov 16;17(1):52–71. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570161115666171116154247>

[69] Wang C, Kong L, Yang Y, Wei Y, Zhu W, Su R, et al. Recommended reference values for serum lipids during early and middle pregnancy: a retrospective study from China. *Lipids Health Dis*. 2018 Dec;17(1):246. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0885-3>

ATTACHMENTS

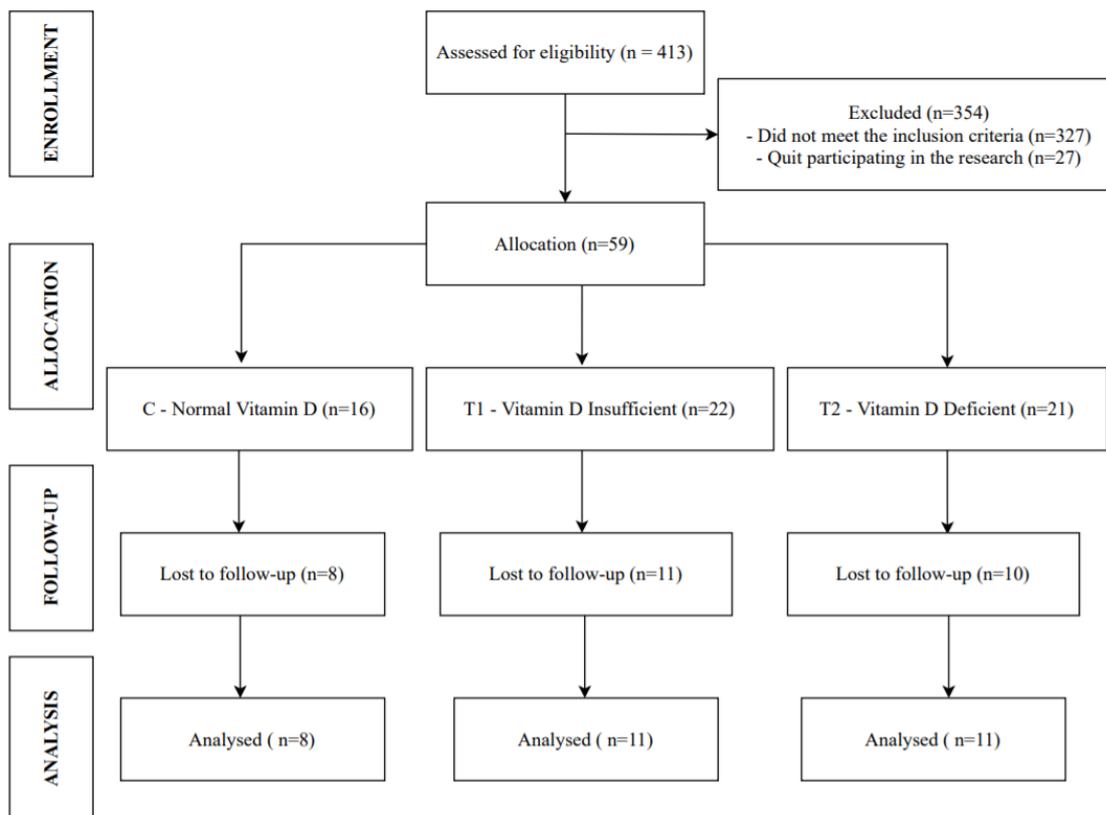


Figure 1. Flow diagram of the study phases.

Table 1. Characteristics of pregnant women with GDM at baseline of a controlled clinical trial according to vitamin D nutritional status (n = 59)

	Adequacy of 25(OH)D levels in the baseline				Total	p value*
	Normal		Insufficient / Deficient			
Maternal age (years)						
< 35years	4	11,1	32	88,9	31	0,001**
≥35 years	11	50,0	11	50,0	27	
Maternal education						
Until complete elementary school	4	28,6	10	71,4	14	0,272
Complete and incomplete high school	10	32,3	21	67,7	31	
Complete and incomplete higher education	1	8,3	11	91,7	12	
Skin color						
White	6	33,3	12	66,7	18	0,744
Dark	3	21,4	11	78,6	14	
Brown	6	26,1	17	73,9	13	
Number of pregnancies						
1	2	20,0	8	80,0	10	0,642
≥2	13	27,1	35	72,9	48	
Previous abortion						
0	9	25,0	27	75,0	36	0,848
≥ 1	6	27,3	16	72,7	22	
Active according to IPAQ classification						
Yes	1	6,7	14	93,3	15	0,049**
No	14	32,6	29	67,4	43	
Sun exposure						
Yes	11	26,2	31	73,8	42	0,926
No	4	25,0	12	75,0	16	
Pre-gestational BMI						
< 25kg/m ²	3	33,3	6	66,7	9	0,578
≥ 25kg/m ²	12	24,5	37	75,5	49	

Legenda: IPAQ = International Physical Activity Questionnaire; BMI = Body Mass Index.

*Chi-Schare test

**Value p<0,05

Table 2. Independent variables associated with serum 25(OH)D status in pregnant women with GDM at baseline in a controlled clinical trial, Rio de Janeiro, Brazil (n=59).

Variables	Crude			Adjusted		
	β	CI 95%	p-value	β	CI 95%	p-value
Maternal age (years)*	0,7	0,3 - 1,2	0,002	0,7	0,3 - 1,2	0,003
Skin color (Non-white)	-4,47	-10,2 - 1,3	0,129	-4,3	-10,1 - 1,5	0,149
Seasons *						
Spring	10,5	3,3 - 17,7		10,6	3,3 - 17,9	
Summer	15,3	8,4 - 22,3	<0,001	14,6	7,8 - 21,5	<0,001
Autumn	14,0	6,9 - 21,0		13,6	6,5 - 20,7	
Winter	1			1	-	
Gestational age at the beginning of PC						
1° trimester	0,9	-4,5 - 6,2	0,746	0,4	-4,9 - 5,7	
2° trimester	1			1	-	0,880
Pre-pregnancy nutritional status (BMI)						
Normal	5,8	-0,7 - 12,3	0,078	5,9	-0,6 - 12,5	0,078
Overweight + Obesity	1			1	-	
Glycated Hemoglobin 2° T (%)	6,5	-0,4 - 13,4	0,065	6,3	-0,7 - 13,3	0,078
LDL cholesterol 2°T (mg/dL)	-0,1	-0,23 - 0,05	0,217	-0,1	-0,2 - 0,05	0,191
Total cholesterol 2°T (mg/dL)*	0,1	0,05 - 0,3	0,042	0,1	0,01 - 0,3	0,034
HDL cholesterol 2°T (mg/dL)	-0,2	-0,4 - 0,04	0,117	-0,2	-0,4 - 0,04	0,121
Use of Sunscreen (Yes)	-3,4	-8,9 - 2,1	0,220	-3,7	-9,2 - 1,9	0,194
Perform regular exercises (Yes)*	-10,5	-19,1 - -1,9	0,017	-9,4	-17,9 - -1,0	0,028

Legenda: PC – Prenatal care; BMI – Body Mass Index; 2°T – Segundo trimestre; LDL = *Low density Lipoprotein*; HDL – *High Density Protein*

*p-valor < 0,05

7.2. ARTIGO 2

Vitamin D supplementation in early pregnancy among women with gestational diabetes and its effect on late 25-hydroxyvitamin D concentrations and perinatal outcomes: a preliminary investigation in a public healthcare center in Brazil

Authors

Nathalia Ferreira Antunes de Almeida¹

Claudia Saunders¹

Patrícia de Carvalho Padilha¹

Affiliation

1 Graduate Program in Nutrition from Josué de Castro Nutrition Institute, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Corresponding author

Nathalia Ferreira Antunes de Almeida

E-mail: nathalia.antunes.almeida@gmail.com

Adress: Rua Professor Hernane Pires de Melo n. 32 Apto 901 São Domingos Niterói / Rio de Janeiro / CEP: 24210- 130

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding

Foundation for Research Support in the State of Rio de Janeiro - FAPERJ (Edital Jovem Cientista do Nosso Estado – 2016; Processo E-26. 203. 285/2016).

Vitamin D supplementation in early pregnancy among women with gestational diabetes and its effect on late 25-hydroxyvitamin D concentrations and perinatal outcomes: a preliminary investigation in a public healthcare center in Brazil

Nathalia Ferreira Antunes de Almeida, Patrícia de Carvalho Padilha, Claudia Saunders

ABSTRACT

AIM: To assess whether a protocol of supplementation of vitamin D among women with gestational diabetes mellitus (GDM) in early pregnancy was efficient to increase the vitamin D levels at the end of pregnancy, and to explore whether the supplementation reduced the occurrence of neonatal adverse outcomes among those women.

METHODS: Controlled clinical trial with adult pregnant women with GDM attending prenatal care at a public maternity hospital in Rio de Janeiro between 2017 and 2020. The assessment of vitamin D status was performed at baseline (<28 gestational weeks) and after 8 weeks of intervention and categorized as adequate ($\geq 30\text{ng/mL}$), insufficient (20 - 29.9ng/mL), and deficient (<20ng/mL). All women received guidelines for a lifestyle change and nutritional monitoring. Women with insufficiency received 2000UI daily of vitamin D supplementation and those with deficiency received 7000UI daily, for 8 weeks. As outcomes, we considered the serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] at 28 weeks, glycemic control, total gestational weight gain, birth weight, and gestational age at birth. Statistical analyses included Chi-squared or Fisher's exact test for categorical variables and Kruskal-Wallis test for continuous ones to compare the groups, and Chi-squared or Fisher's exact test for categorical variables and Kruskal-Wallis test for continuous ones.

RESULTS: Most pregnant women were between 25 and 34 years old. Vitamin D status changed between the first and second exams among 70% of the investigated women. Insufficient and deficient groups showed a tendency towards an improvement in glycemic control ($p=0.096$). The median total weight gain did not differ between the study groups ($p=0.250$). No differences were identified between groups for neonatal variables.

CONCLUSION: The supplementation protocol tested in GDM pregnant women with vitamin D insufficiency and deficiency can be effective to adjust vitamin D serum levels and its effect on glycemic control seems promising in this preliminary investigation.

Keywords: Gestational Diabetes; Vitamin D; Pregnancy Outcomes; Gestational Weight Gain; Birth Weight.

INTRODUCTION

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is defined as any degree of glucose intolerance with the first diagnosis during pregnancy. It represents a global health problem^{1,2}, since 1 in 6 pregnancies may be affected by GDM³. The estimated worldwide prevalence of GDM varies between 1% and 14%, depending on the study population and the diagnostic criteria used¹.

Observational studies show that there is an inverse association between the levels of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] in pregnancy and adverse maternal and neonatal outcomes, such as gestational hypertensive syndromes^{4,5} and neonates who are born small for gestational age⁶. Likewise, intervention and observational studies highlight that vitamin D deficiency or its low consumption during pregnancy can be associated with changes in glucose metabolism, favoring the occurrence of GDM⁷⁻⁹. However, the proposed doses for vitamin D supplementation for pregnant women with disabilities are controversial, especially for women with GDM^{10,11}. The presence of low serum concentrations of 25(OH)D during pregnancy is described as a predictor of change in insulin secretion and resistance^{12,13} and, consequently, in the occurrence of GDM^{10,14,15}. Adequacy of vitamin D status can stimulate the expression of genes that improve insulin sensitivity and, as a consequence, lead to a reduction in inflammatory markers and improved glucose uptake^{16,17}.

Few studies have evaluated vitamin D supplementation during pregnancy, especially in women with GDM¹⁸, as well as the adequate and safe levels to be offered¹⁹. A systematic review by Palacios et al.¹⁰ evaluated the use of vitamin D alone and combined with other nutrients in several perinatal clinical outcomes, including GDM, and identified that the proposed doses vary between 200UI and 4000UI/day, with different supplementation frequencies (daily, weekly, single dose), in addition to different periods of onset (before or after 20 weeks). All those differences make it difficult to propose a single supplementation protocol.

Also, the relationship between maternal vitamin D and perinatal outcomes is uncertain in the literature, especially when assessing the influence on fetal, placental development, and postnatal consequences²⁰⁻²². As the concentration of fetal and

maternal vitamin D are interdependent²³, vitamin D deficiency may favor negative consequences for maternal health such as changes in glycemic control²⁴⁻²⁶ and gestational weight gain^{24,27}, as well as fetal and infant growth and development²⁸⁻³⁰.

Understanding the current evidence about the adequacy of prenatal vitamin D status in women with GDM is important so that public health strategies can be developed. Also, it can shed light on the risks associated with vitamin D deficiency in these pregnant women⁷.

Thus, this study aimed was to assess whether a protocol of vitamin D supplementation among women with GDM in early pregnancy was efficient to increase the 25(OH)D levels at the end of pregnancy and to improve glycemic control. We further wanted to explore whether the supplementation reduced the occurrence of perinatal adverse outcomes among those women.

MATERIALS AND METHODS

Design and study participants

This is a controlled clinical trial with pregnant women attending prenatal care at a public maternity teaching hospital in Rio de Janeiro between July 2017 and January 2020. Adult pregnant women with a diagnosis of GDM, with gestational age up to 28 weeks and who attended prenatal and nutritional care at the reference center for the women with GDM were enrolled.

To be included in the study, women must have presented the following characteristics: a. adults (> 20 years old); b. diagnosed with GDM according to the Brazilian Diabetes Society and Pan-American Health Organization criteria^{1,2,31}; c. gestational age below 28 weeks; d. singleton pregnancy; e. if thyroid dysfunctions were present, they must have been controlled or subclinical. We further excluded women who presented chronic diseases (except obesity), who were in post-bariatric surgery, smokers, and those who were using vitamin D supplementation or multivitamin previously.

Intervention

Study participants were assessed for serum status of vitamin D in the baseline and eight weeks after the intervention. Maternal 25(OH)D levels were obtained from 10mL samples of blood after a 12-hour fast, using the chemiluminescent competitive immunoassay method. The blood sample was centrifuged at 2739 turns for 10 minutes at 4°C and sent for analysis packed in recyclable ice.

Vitamin D status was based on the evaluation of the plasma concentration of 25(OH)D and categorized as adequate [25(OH)D greater than or equal to 30ng / ml], insufficient [25(OH)D between 20 - 29, 9ng / mL] and deficient [25(OH)D less than 20ng / mL]³²⁻³⁴, as recommended by the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) and the Brazilian Federation Gynecology and Obstetrics (FEBRASGO) for populations at greater risk of disability, such as pregnant women³⁵⁻³⁶.

Given the results of the baseline examination, the women were allocated to the intervention groups. The intervention groups were as follows:

- Control (C) - pregnant women without vitamin D deficiency (> 30ng/mL), who received only dietary and lifestyle changes guidelines.
- Treatment 1 (T1) - pregnant women with insufficient vitamin D (20 to 29.9ng/mL), who received an oral supplement of vitamin D3 (cholecalciferol) (1 gelatin capsule with 2000 IU / day) for 8 weeks. For those who have not reached adequacy after 8 weeks, we kept the supplementation of 2000UI/day (1 gelatin capsule) until delivery.
- Treatment 2 (T2) - pregnant women with vitamin D deficiency (<20ng/mL), who received supplementation of 1 gelatin capsule with 7000UI/day of cholecalciferol for 8 weeks. For those who have not reached adequacy after 8 weeks, the supplementation of 1 gelatin capsule with 2000 IU/day (1 gelatin capsule) of cholecalciferol was maintained until delivery.

The supplementation scheme was chosen based on the recommendations of SBEM³⁵, FEBRASGO³⁶, and Endocrine Society³⁷ to adjust vitamin D status during pregnancy. Supplementation was offered by the research team at each consultation with the nutritionist, and the offered boxes contained 30 tablets.

All pregnant women, regardless of the study group, received nutritional monitoring by nutritionists at the maternity hospital and by the team of researchers of the study. The schedule of consultations with the nutritionist included approximately six consultations: the first at the baseline, the second 15 days later, and the rest until the completion of prenatal care. Pregnant women also received group consultations, in which they participated in educational activities with varied content, including topics related to food intake³⁸.

Guidelines for changing their lifestyle were offered to all pregnant women using an explanatory folder, built for this research, containing the following information: daily sunbath between 5 and 15 minutes, between 10am and 3pm, exposing arms, legs, and trunk, without the use of sunscreen or sunscreen^{32,39}; consumption of source or fortified foods such as eggs, sardines or tuna, milk and dairy products; and following the nutritionist's guidance on the dietary plan.

Outcomes

The primary outcome considered in this study was the change in maternal vitamin D levels after 8 weeks of supplementation, both continuous and categorical, as described previously. Secondary outcomes included: glycemic control in the third trimester, total gestational weight gain, and neonatal characteristics (weight, length, and gestational age at birth, and birth weight classification).

Glycemic control was monitored periodically according to the study maternity routine (every 15 days for women with gestational age < 30 weeks and weekly for women with gestational age \geq 30 weeks). Plasma glycemia is measured by the enzymatic God-Trinder method. The 1 hour post-meal was collected 1 hour after the defined feeding and dosed also by the enzymatic God-Trinder. The described procedures are used in the Clinical Analysis Laboratory of the studied maternity, according to the prenatal routine³⁸.

Glycemic control was considered 'inadequate'/'adequate' when pre-meal or fasting glucose was \leq 95mg/dl, post-meal 1h after the start of the meal \leq 140mg/dl or post-meal 2h \leq 120mg/dL. The analyzes was performed in the period between the last consultation and the current one. In this study, we considered the glycemic control in

the third trimester as an outcome, because it seems to be strongly related to negative perinatal outcomes³⁸.

Maternal height was measured during the baseline interview (first trimester) or immediately before delivery using an anthropometric ruler (W200A, WELMY Ltda, Brazil). Pre-pregnancy body mass index (BMI) was calculated based on self-reported weight and categorized according to the World Health Organization cutoffs, as underweight ($< 18.5\text{kg/m}^2$), normal weight (≥ 18.5 and $< 25.0\text{kg/m}^2$), overweight (≥ 25.0 and $< 30.0\text{kg/m}^2$) and obesity ($\geq 30.0\text{kg/m}^2$)³⁴. A recent study among women in Brazil showed good agreement between self-reported pre-pregnancy and measured first-trimester weight and concluded that using self-reported weight to calculate BMI and weight gain is possible among women from Brazil⁴¹. Total gestational weight gain (in kg) was calculated as the difference between the final weight measured at the last prenatal visit or immediately before delivery and self-reported pre-pregnancy weight and analyzed as a continuous variable^{42,43}.

Gestational age (from consultations and at birth) was calculated according to ultrasound performed before 24 weeks of gestation or from the date of the last menstrual period (LMP) if the first was not available⁴⁴. Gestational age at birth was classified as preterm (< 37 weeks) and term (≥ 37 weeks)⁴⁵.

Birth weight and length, collected from the women's medical records, were analyzed as continuous variables. We classified birth weight according to gestational age and sex using the Intergrowth-21st standards⁴⁶. Neonates were classified as small for gestational age (SGA) when they fell below the 10th percentile of the charts; adequate for gestational age (AGA), when they fell between the 10th and the 90th percentiles; and large for gestational age (LGA) when they were above the 90th percentile. We also analyzed the z scores for both weight and length at birth as continuous variables according to those charts⁴⁶.

Sociodemographic and other maternal characteristics

The evaluation of clinical, obstetric, sociodemographic, nutritional, lifestyle, and neonatal characteristics was performed through a structured questionnaire designed specifically for this study. Variables were collected at the baseline and during prenatal nutritional monitoring. The main variables used to describe the group of women were:

age (categorized as <25 years /25 to 34 years/35 - 44 years), marital status (does not live with a partner/ lives with a partner/), education level (in schooling years), maternal work (does not work/works); physical activity level, according to the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)⁴⁷ (classified as active/irregularly active/sedentary), use of insulin (yes/no), self-reported skin color (white, not white), parity (primiparous/multiparous), type of diet (traditional method - portions/carbohydrate count), number of prenatal visits (≥ 6 / <6), and number of nutritional prenatal visits (≥ 6 / <6).

Sample

This is a convenience-sample study, and all pregnant women diagnosed with GDM who met the eligibility criteria were included. After the examination for the measurement of 25(OH)D levels in the baseline, women were allocated to the intervention and control groups.

The sample power calculation was performed after the end of the collection and also according to the allocation of each pregnant woman in the groups determined by the 25(OH)D on the baseline, following the probability of the pregnant woman's selection. Bonferroni post hoc test revealed a 70% power to detect differences for the adequacy of gestational weight gain from 50% to 74%, between vitamin D supplementation groups. We did not perform any power calculation for the neonatal outcomes.

Statistical analyses

We present absolute and relative (%) frequencies for categorical variables and median and interquartile ranges (IQR) for continuous ones. The distribution of the continuous variables was evaluated by histograms and asymmetry and kurtosis measurements. In all situations, intention-to-treat analyses were employed, i.e., we did not exclude women from any group based on the treatment adherence, and all women were considered in their original supplementation group. Since this is not a randomized study, we compared the distribution of sociodemographic and other relevant variables according to the supplementation group in the baseline using Chi-squared or Fisher's

exact test for categorical variables and Kruskal-Wallis test for continuous ones. To evaluate whether the supplementation changed the status of vitamin D at the end of pregnancy, we compared the median levels of 25(OH)D in the whole sample and each group (C, T1, and T2) before and after supplementation using Wilcoxon signed-rank tests. We also compared the proportion of women changing categories in the classification of vitamin D status using contingency tables and calculating the kappa coefficient⁴⁸. In this case, if the supplementation was efficient and many women moved from insufficient/deficient to an adequate status, the kappa is expected to be low.

Finally, to explore whether the supplementation was able to change glycemic control, and the selected neonatal outcomes, we compared the proportion of women with adequate glycemic control and the proportion of neonates classified as LGA, SGA, and preterm, according to the supplementation group, also using Fisher's exact test. We also performed this comparison using gestational weight gain, birth weight and length (and z scores according to the Intergrowth-21st charts), and the comparison was made through Kruskal-Wallis tests. Since this is a preliminary investigation with a small sample size, we did not conduct any regression or adjusted analyses to further investigate the effect of the supplementation on the selected outcomes. The analyses were performed in R, version 4.0.3.

Ethical approval

The study meets the ethical aspects foreseen by the National Health Council in Resolution 466/2012, and was approved by the Research Ethics Committee of UFRJ Maternity School on 07/31/15 (opinion no. 1,165,841 - CAAE. 47335515.0.0000.5275). The participants signed the Free and Informed Consent Form, before joining the study. The study was published in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC - <https://ensaiosclinicos.gov.br/>) under the number RBR-7qvtjk.

RESULTS

A total of 413 women were considered eligible, and among those, 354 were excluded for not meeting the inclusion criteria (n=327) and refusing to participate in the

trial (n=27). Then, 59 pregnant women were allocated to the groups (C, T1, and T2). In the three groups, there were losses to follow-up, with a total of 29 women who did not undergo the second exam (of these two underwent the intervention) and did not have the analysis regarding the completed intervention (**Figure 1**). The comparison between all women evaluated in the baseline and those who did not undergo the second exam to assess vitamin D status allowed us to identify that the samples were remarkably similar, and did not any have characteristics that differentiate them (**Supplementary Table1**).

Women presented a median age of 33.0 years old (IQR, 29.0, 38.5), with the highest prevalence of deficiency in vitamin D among women aged 25 and 34 (n = 16, 76.2%, p = 0.005) and exercising some paid work activity (n = 16, 76.2%, p = 0.022). The median of 25(OH)D levels in the baseline for the entire sample was 23.6ng/dL (IQR,17.1, 30.5) with the lowest value (11.2) observed among women classified as vitamin D deficiency (p< 0.001). Most of the pregnant women analyzed (57.6%), regardless of the study group, presented pre-gestational obesity, according to the BMI classification (p=0,835) (**Table 1**).

When comparing the medians of serum concentrations of 25(OH)D before and after supplementation, it was observed that women with deficiency showed a significant increase in the median 25(OH)D concentrations (p<0.001). Women who were initially classified in the insufficient and control groups did not show significant changes in those concentrations at the end of pregnancy (p=0.053 and 0.945, for T1 and control, respectively) (**Figure 2**).

In the analysis of the changes in the vitamin D status between the first and the last exam, the kappa coefficient showed weak agreement ($\kappa = -0.143$, p-value > 0.05). It is possible to observe that 70% of pregnant women with GDM changed their vitamin D status after the intervention, and 57% reached adequacy. Most (50%) women with insufficiency and deficiency reached normality after the proposed supplementation (**Table 2**).

Regarding the maternal outcomes, pregnant women in the control group tended to have better glycemic control, when compared to the others, but this result was not statistically significant (p=0.096) (Table 3). Additionally, the median gestational weight gain was 11.5 kg (9.35, 13.8) for the control, 7.4 kg (4.7, 8.4) for insufficiency, and 9.4

kg (6.0, 12.1) for deficiency, with no significant difference between the groups ($p = 0.250$) (**Table 3**).

Birth weight was similar among the groups ($p=0.991$), as well as birth length ($p=0.890$), and gestational age at birth ($p=0.448$). When the categorical outcomes were evaluated, a similar pattern is observed, and no differences among the frequency of preterm birth, SGA, and LGA was observed (**Table 3**). It is worth mentioning that the frequency of SGA is extremely low in the sample ($< 10\%$ for insufficient and deficient groups and 0 for the control).

DISCUSSION

The main result of this study is the efficiency of the supplementation to promote an improvement of the 25(OH)D serum levels, especially among women who were initially classified as deficient. The supplementation, associated with lifestyle changes and nutritional guidance, was responsible for improving the vitamin D status of approximately 57% of the studied women. We observed that the pregnant women considered to be deficient were those who best responded to the intervention protocol. Another important finding was the trend towards a better glycemic control in the third trimester among women who received supplementation.

Only a few studies have supplemented vitamin D in women with GDM, with different supplementation protocols, which makes it difficult to compare the results. Asemi, Karamali, and Esmailzadeh⁴⁹ used a 50,000 IU vitamin D3 protocol in two moments - at the baseline and 21 days after the start of the 6-week intervention, including 56 pregnant women with GDM and gestational age between 24 -28 weeks. They concluded that the supplementation reduced the chance of polydramnia ($p=0.04$) and infants with hyperbilirubinemia by 17.4% (27.3% vs 60.9%, $p = 0.02$) compared to the placebo.

A sample of 60 pregnant Iranian women with GDM was evaluated by Karamali et al.⁵⁰, who proposed a supplementation protocol of calcium carbonate 1,000mg/day for six weeks and vitamin D3 50,000UI in two moments – at the baseline and 21 days after the first dose. The authors identified that the rate of surgical deliveries was lower,

as well as maternal (0.0% vs 13.3%, $p=0.03$) and newborn (20.0% vs. 56.7%, $p = 0.03$) hospitalization. Lau et al.⁵¹ evaluated a sample of 147 Australian pregnant women with GDM who received supplementation of multivitamins containing 400UI or 500UI of cholecalciferol per day and who were assessed for vitamin D status, being considered deficient when serum 25(OH)D <50nmol / L. The authors identified that 41% of the sample was with inadequate vitamin D levels and that low serum 25(OH)D was independently associated with glycemic control, assessed by glycosylated hemoglobin (Spearman $r = - 0.32$; $P < 0.001$).

Vitamin D supplementation seems to be positive in pregnant women with GDM, as pointed by Palacios et al.¹⁰, but the results are still inconsistent due to the lack of moderate-high quality evidence¹⁸. In Brazil, there is a high prevalence of hypovitaminosis D in the adult population, and pregnant women represent the risk group^{35,52-55} despite the tropical climate and the lack of seasonal variation^{56,57}. Considering that vitamin D deficiency favors negative repercussions in the short, medium, and long term in the maternal and child group, a safe supplementation protocol that restores the status of the vitamin in a short period time seems promising.

The improvement in serum 25(OH)D concentrations is also related to good gestational glycemic control⁵⁸. We identified that glycemic control in the third trimester tended to be adequate in the vitamin D insufficiency and deficiency groups when all pregnant women had already undergone intervention. In the third trimester, insulin sensitivity is reduced by 50% compared to normal concentration, due to the fetal need for glucose for growth^{23,59}. Thus, there is higher availability of glucose for the fetus from maternal blood and the placenta and, in the presence of GDM, the risks for the development of complications in childbirth or maintenance of the post-natal hyperglycemic state are high⁴⁰. In addition, vitamin D is one of the factors that influence glucose metabolism, especially through the hormones recognized as counter insulins, which are elevated in pregnancy (human placental lactogen, progesterone, and estrogen)⁶⁰.

Vitamin D deficiency stimulates the secretion of parathyroid hormone to compensate for lower calcium absorption, favoring the clinical picture of secondary hyperparathyroidism. Subsequently, there is an increase in intracellular calcium that can alter the recognition of insulin in its target cells, altering the translocation of the GLUT-

4 transporter and thus favoring the higher serum glucose concentration⁶¹. El Lithy et al.⁶² when studying a sample of 160 Egyptian pregnant women identified a negative correlation between fasting plasma glycemia ($r = -0.386$, $p < 0.05$) and glycosylated hemoglobin ($r = -0.492$, $p < 0.05$) and vitamin D status. In this sense, our study can be considered promising because it proposes a supplementation protocol that can positively influence glycemic control.

The present study showed no relationship between vitamin D status and neonatal outcomes, which differs from the literature. Tous et al.⁶³, in a meta-analysis, showed that pregnant women with 25(OH)D below 30nmol/L, compared to those with levels >30nmol/L, had a higher risk of having SGA, low birth weight and premature neonates. The meta-analysis conducted by Pérez-López et al.⁶⁴ also demonstrated that the supplementation and the vitamin D status during pregnancy were associated with increased weight and length at birth, but they were not associated with other perinatal outcomes. Uteroplacental dysfunctions are directly associated with changes in serum 25(OH)D and, thus, adverse perinatal results such as intrauterine growth restriction, pre-eclampsia, or fetal death are easier to occur in women with insufficient or deficient vitamin D⁶⁵. These findings suggest the sample may not have been sufficient to demonstrate the differences between neonatal outcomes.

This study presents several strengths. This was the first controlled clinical trial conducted with women with GDM assisted in a public healthcare unit in Brazil. The possibility to evaluate the vitamin D status and start supplementation in early pregnancy represented a unique opportunity to help in the reduction of the risk of negative outcomes, such as poor glycemic control, the occurrence of LGA, and preterm birth. The diagnosis of GDM used in this study can also be considered differential, as it is a screening proposal recommended to minimize serious complications early and safely^{1,40}. Another relevant point is the testing of an effective supplementation protocol to recover from an inadequate vitamin D status, according to national and international recommendations³⁵⁻³⁷. The choice for a daily vitamin D supplementation protocol can also be considered a strength of the study.

However, some limitations should be acknowledged. The current study had no intention to represent pregnant women from the whole country and its findings must be interpreted cautiously. Also, we did not collect any data regarding food intake, which

did not allow us to understand the complete amount of vitamin D being consumed by those women and whether this amount have changed after nutritional counseling. Another important point concerns the loss of follow-up of approximately 50% of pregnant women. This amount of loss seems to be common in these type of studies in Brazil and should be considered when planning similar clinical trials in the future⁶⁶. Finally, the study was conducted with a very small sample size (one of the reasons was not meeting the inclusion criteria), which leads to a lack of power for some of the analyses. Since this is a preliminary investigation and we only intended to create a hypothesis regarding the vitamin D supplementation, we do not consider the sample size as a major constraint.

In conclusion, vitamin D supplementation of women with GDM with insufficiency and deficiency during eight weeks was able to modify the initial status of vitamin D of those women. A promising finding was the trend towards an adequate glycemic control in the groups that received supplementation. Regarding neonatal outcomes, there were no differences between the groups that received supplementation or the control, but the low frequency of preterm birth and SGA among those women must be highlighted. Additional studies are needed, with more robust samples, to properly demonstrate the effect of the supplementation protocol on perinatal outcomes that were not possible to be explored in the current study.

REFERENCES

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Available in: < <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf> >. Access in: 20 oct 2020.
2. Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes Tratamento do diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: OPAS, 2019. 57 p.
3. International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019. Available in: < <https://www.diabetesatlas.org/en/> > Access in: 20 oct 2020.

4. Weinert LS, Reichelt AJ, Schmitt LR, Boff R, Oppermann MLR, Camargo JL, et al. Serum Vitamin D Insufficiency Is Related to Blood Pressure in Diabetic Pregnancy. *American Journal of Hypertension*. 2014 Oct 1;27(10):1316–20.
5. Wei S, Audibert F, Hidiroglou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia: Vitamin D status and pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2012 Jun;119(7):832–9.
6. Weinert LS, Reichelt AJ, Schmitt LR, Boff R, Oppermann MLR, Camargo JL, et al. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Adverse Neonatal Outcomes in Gestational Diabetes. Rosenfeld CS, editor. *PLoS ONE*. 2016 Oct 20;11(10):e0164999.
7. Burris HH, Camargo CA. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2014 Jan;14(1):451.
8. Casey C, McGinty A, Holmes VA, Hill AJ, Patterson CC, Young IS, et al. Maternal vitamin D and markers of glycaemia during pregnancy in the Belfast center of the Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome study. *Diabet Med*. 2018 Jul;35(7):972–9.
9. Aljanahi A, Hadhiah H, Al-Nasr W, Abuzaid O, Al Qahtani N, Sebastian T, et al. The Effect of Dietary Intake of Vitamin D on Gestational Diabetes Mellitus. *Nutr Metab Insights*. 2020 Jan;13:117863882093216.
10. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 Jul 26 [cited 2020 Oct 20].
11. Griffith RJ, Alsweiler J, Moore AE, Brown S, Middleton P, Shepherd E, et al. Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020 Jun 11 [cited 2020 Oct 16].
12. Zuhur S, Erol R, Kuzu I, Altuntas Y. The relationship between low maternal serum 25-hydroxyvitamin D levels and gestational diabetes mellitus according to the severity of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *Clinics*. 2013 May 17;68(5):658–64.
13. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004 May 1;79(5):820–5.
14. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. Westermark P, editor. *PLoS ONE*. 2008 Nov 18;3(11):e3753.

15. Rajput R, Vohra S, Nanda S, Rajput M. Severe 25(OH)vitamin-D deficiency: A risk factor for development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019 Mar;13(2):985–7.
16. Alkharfy KM, Al-Daghri NM, Yakout SM, Hussain T, Mohammed AK, Krishnaswamy S. Influence of vitamin D treatment on transcriptional regulation of insulin sensitive genes. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2013;11(4):283-8.
17. Marcotorchino J, Gouranton E, Romier B, Tourniaire F, Astier J, Malezet C, et al. Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes. *Molecular Nutrition & Food Research* 2012;56(12):1771-82.
18. Rodrigues, MRK., Lima, SAM., Mazeto, GMFDS., Calderon, IMP., Magalhães, CG., Ferraz, GAR., Molina, AC., Costa, RAA., Nogueira, VSN., Rudge, MVC. Efficacy of vitamin D supplementation in gestational diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS ONE*. v. 14, n. 3, p. e0213006, 2019.
19. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy. *British Medical Bulletin*. 2018 Jun 1;126(1):57–77.
20. ElSORI DH, Hammoud MS. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018 Jan;175:195–9.
21. Nassar N, Halligan GH, Roberts CL, Morris JM, Ashton AW. Systematic review of first-trimester vitamin D normative levels and outcomes of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011 Sep;205(3):208.e1-208.e7.
22. Pereira JN, Chactoura J, Nohra F, Diogenes MEL, Bezerra FF. Free and Bioavailable Fractions of Vitamin D: Association with Maternal Characteristics in Brazilian Pregnant Women. *J Nutr Metab*. 2020 Sep 16;2020:1408659.
23. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017 Sep;453:113–30.
24. 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 Mar 26;346(mar26 4):f1169–f1169.
25. Yap C, Cheung NW, Gunton JE, Athayde N, Munns CF, Duke A, et al. Vitamin D Supplementation and the Effects on Glucose Metabolism During Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Dia Care*. 2014 Jul;37(7):1837–44.

26. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabetic Medicine*. 2008 Jun;25(6):678–84.
27. Figueiredo ACC, Carrilho TRB, Batalha MA, Farias DR, Barros EG, Kac G. Association between vitamin D status during pregnancy and total gestational weight gain and postpartum weight retention: a prospective cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Jan;74(1):126–34.
28. Gallo D, Mortara L, Gariboldi MB, Cattaneo SAM, Rosetti S, Gentile L, et al. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of thyroid autoimmunity: a narrative review. *J Endocrinol Invest*. 2020 Apr;43(4):413–29.
29. Benaim, C., Carrilho, T.R.B., Farias, D.R. et al. Vitamin D during pregnancy and its association with birth outcomes: a Brazilian cohort study. *Eur J Clin Nutr* (2020).
30. Harvey NC, Sheppard A, Godfrey KM, et al. Childhood bone mineral content is associated with methylation status of the RXRA promoter at birth. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2014; 29(3):600–7.
31. Ethridge JK, Catalano PM, Waters TP. Perinatal Outcomes Associated With the Diagnosis of Gestational Diabetes Made by The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Criteria: *Obstetrics & Gynecology*. 2014 Sep;124(3):571–8.
32. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
33. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, Madeira M, et al. Consensus – reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 17];53(6).
34. World Health Organization, Nutrition for Health and Development. Guideline. [Internet]. 2012 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310615/>
35. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014 Jul;58(5):411–33.

36. FEBRASGO. A importância da vitamina D na saúde da mulher. - - São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2017. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no. 14/Comissão Nacional Especializada em Osteoporose). vi, 82p.
37. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911-30.
38. Bornia RG, Costa Júnior IB, Amim Junior J. Protocolos assistenciais: Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro: coletânea de artigos: anesthesiologia, neonatologia, obstetrícia / organização Rita Guérios Bornia, Ivo Basílio da Costa Júnior, Joffre Amim Junior. - 1. ed. - Rio de Janeiro: PoD, 2013.
39. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006 Mar;81(3):353–73.
40. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S200–S210.
41. Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium, Rangel Bousquet Carrilho T, M. Rasmussen K, Rodrigues Farias D, Freitas Costa NC, Araújo Batalha M, et al. Agreement between self-reported pre-pregnancy weight and measured first-trimester weight in Brazilian women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Dec;20(1):734.
42. IOM. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) and Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines; 2009.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – 1. ed. rev. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2013.
44. Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium, Carrilho TRB, Farias DR, Batalha MA, Costa NCF, Rasmussen KM, et al. Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium: establishment, data harmonization and basic characteristics. *Sci Rep.* 2020 Dec;10(1):14869.4
45. World Health Organization. CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10a rev. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997. vol.1.

46. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, Lambert A, Papageorghiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Gravett MG, Purwar M, Frederick IO, Noble AJ, Pang R, Barros FC, Chumlea C, Bhutta ZA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). 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 Sep 6;384(9946):857-68.
47. Takito MY, Neri L de CL, Benício MHD. Avaliação da reprodutibilidade e validade de questionário de atividade física para gestantes. *Rev Bras Med Esporte*. 2008 Apr;14(2):132-8.
48. Cohen, J. (1960) A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement* 20, 37-46.
49. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium–vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2014 Sep;57(9):1798–806.
50. Karamali M, Asemi Z, Ahmadi-Dastjerdi M, Esmailzadeh A. Calcium plus vitamin D supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Public Health Nutr*. 2016 Jan;19(1):156–63.
51. Lau SL, Gunton JE, Athayde NP, Byth K, Cheung NW. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Medical Journal of Australia*. 2011 Apr;194(7):334–7.
52. 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 São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2007 Oct 29;40(12):1653–9.
53. 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 Dec;10(1):12.
54. 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 Feb;61(1):21–7.
55. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014 Oct;144:138–45.

56. Ojo O, Weldon SM, Thompson T, Vargo EJ. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycaemic Control in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 16;16(10).

57. Yeow TP, Lim SL, Hor CP, Khir AS, Wan Mohamud WN, Pacini G (2015) Impact of Vitamin D Replacement on Markers of Glucose Metabolism and Cardio-Metabolic Risk in Women with Former Gestational Diabetes—A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* 10(6): e0129017. doi:10.1371/journal.pone.0129017.

58. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1991 Dec;165(6):1667–72.

59. Ryan EA, Enns L. Role of Gestational Hormones in the Induction of Insulin Resistance*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988 Aug;67(2):341–7.

60. Triunfo S, Lanzone A, Lindqvist PG. Low maternal circulating levels of vitamin D as potential determinant in the development of gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2017 Oct;40(10):1049–59.

61. Stivelman E, Retnakaran R. Role of Vitamin D in the Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes. *CDR*. 2012 Jan 1;8(1):42–7.

62. El Lithy A, Abdella RM, El-Faissal YM, Sayed AM, Samie RMA. The relationship between low maternal serum vitamin D levels and glycemic control in gestational diabetes assessed by HbA1c levels: an observational cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Dec;14(1):362.

63. Tous M, Villalobos M, Iglesias L, Fernández-Barrés S, Arija V. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Jan;74(1):36–53.

64. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*. 2015 May;103(5):1278-1288.e4.

65. Kiely ME, Zhang JY, Kinsella M, Khashan AS, Kenny LC. Vitamin D status is associated with uteroplacental dysfunction indicated by pre-eclampsia and small-for-gestational-age birth in a large prospective pregnancy cohort in Ireland with low vitamin D status. *Am J Clin Nutr*. 2016 Aug;104(2):354–61.

66. Cocate, P.G., Kac, G., Heitmann, B.L. et al. Calcium and vitamin D supplementation and/or periodontal therapy in the treatment of periodontitis among Brazilian pregnant women: protocol of a feasibility randomised controlled trial (the IMPROVE trial). *Pilot Feasibility Stud* 5, 38 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40814-019-0417-6>

ATTACHMENTS

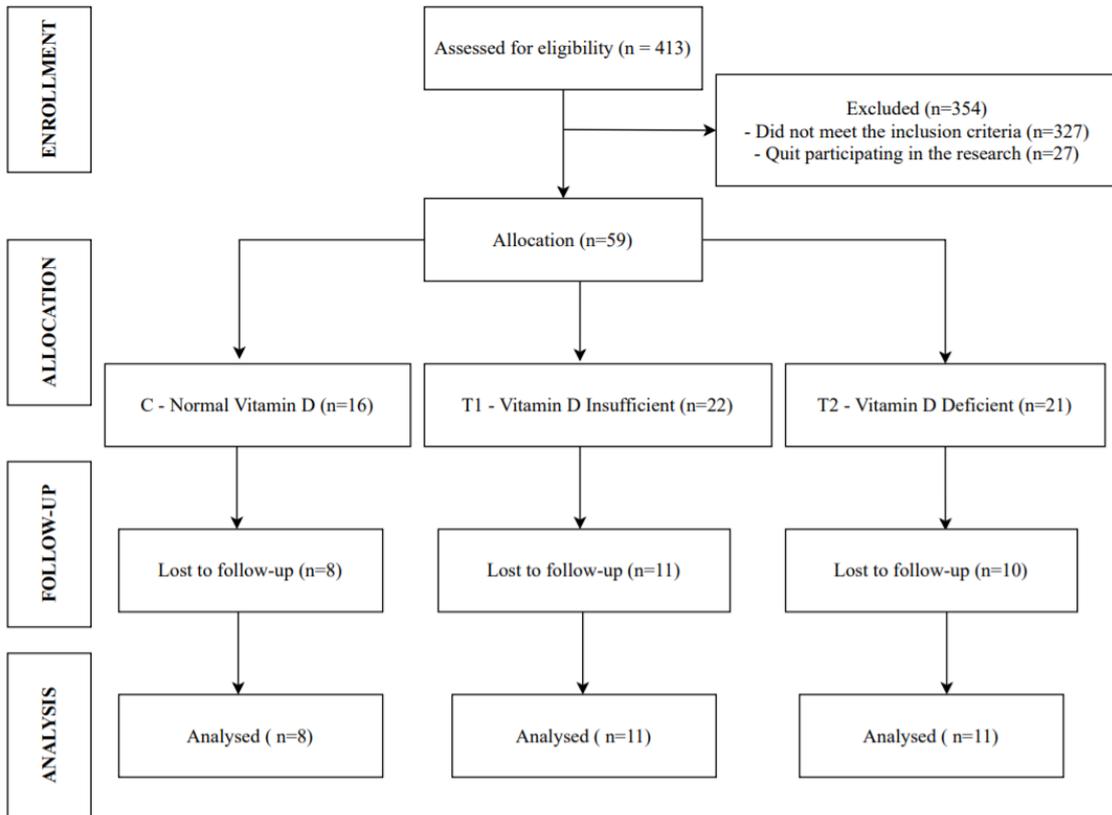


Figure 1. Flow diagram of the study phases.

Table 1. Description of women with GMD enrolled in a clinical trial conducted in Rio de Janeiro, Brazil (n=59).

	Overall (n=59)	Control (C, n=16)	Insufficient (T1, n=22)	Deficient (T2, n=21)	P-value
Maternal age (years)					
<25	3 (5.1)	0 (0)	2 (9.1)	1 (4.8)	0.005***
25 - 34	33 (55.9)	4 (25.0)	13 (59.1)	16 (76.2)	
35 - 44	23 (39.0)	12 (75.0)	7 (31.8)	4 (19.0)	
Maternal occupation					
Does not work	27 (45.8)	11 (68.8)	11 (50.0)	5 (23.8)	0.022**
Works	32 (54.2)	5 (31.2)	11 (50.0)	16 (76.2)	
Maternal education (schooling years)					
0 – 4	9 (16.7)	2 (13.3)	3 (15.0)	4 (21.0)	0.923***
5 – 8	12 (22.2)	3 (20.0)	5 (25.0)	4 (21.0)	
9 – 11	28 (51.9)	9 (60.0)	11 (55.0)	8 (42.1)	
≥ 12	5 (9.2)	1 (6.7)	1 (5.0)	3 (15.9)	
Marital status					
Does not live with a partner	2 (3.5)	1 (6.2)	0 (0)	1 (4.8)	0.737***
Lives with a partner	55 (96.5)	15 (93.8)	20 (100.0)	20 (95.2)	
Skin color					
White	19 (33.9)	7 (43.8)	8 (42.1)	4 (19.0)	0.170***
Non-white*	37 (66.1)	9 (56.2)	11 (57.9)	17 (81.0)	
Parity					
Primiparous	8 (13.6)	1 (6.2)	6 (27.3)	1 (4.8)	0.095***
Multiparous	51 (86.4)	15 (93.8)	16 (72.7)	20 (95.2)	
Physical activity					
Active	18 (34.6)	2 (13.3)	5 (26.3)	11 (61.1)	0.063***
Irregularly active	20 (38.5)	8 (53.3)	8 (42.1)	4 (22.2)	
Sedentary	14 (26.9)	5 (33.4)	6 (31.6)	3 (16.7)	
Use of insulin					

	Overall (n=59)	Control (C, n=16)	Insufficient (T1, n=22)	Deficient (T2, n=21)	P-value
No	37 (68.5)	10 (62.5)	15 (78.9)	12 (63.2)	0.543***
Yes	17 (31.5)	6 (37.5)	4 (21.1)	7 (36.8)	
Number of prenatal care visits					
< 6	1 (1.7)	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)	1.00***
≥ 6	57 (98.3)	16 (100)	21 (95.5)	20 (100)	
Number of prenatal care visits with a nutritionist					
< 6	31 (55.4)	9 (60.0)	12 (57.1)	10 (50.0)	0.823**
≥ 6	25 (44.6)	6 (40.0)	9 (42.9)	10 (50.0)	
Pre-pregnancy nutritional status (BMI)					
Underweight	1 (1.8)	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)	0.835***
Normal	10 (16.9)	3 (18.8)	5 (22.8)	2 (9.5)	
Overweight	14 (23.7)	4 (25.0)	4 (18.2)	6 (28.6)	
Obesity	34 (57.6)	9 (56.2)	12 (54.5)	13 (61.9)	
Hours of solar exposition					
Before 10 a.m. and after 4 p.m.	12 (22.6)	4 (26.7)	4 (20.0)	4 (22.2)	0.792***
Between 10 a.m. – 4 p.m.	24 (45.3)	6 (40.0)	8 (40.0)	10 (55.6)	
Without solar exposition	17 (32.1)	5 (33.3)	8 (40.0)	4 (22.2)	
Time of solar exposition					
< 30 minutes	22 (40.0)	5 (31.2)	8 (38.1)	9 (50.0)	0.723***
≥ 30 minutes	16 (29.1)	6 (37.6)	5 (23.8)	5 (27.8)	
Without solar exposition	17 (30.9)	5 (31.2)	8 (38.1)	4 (22.2)	
Use of sunscreen					
No	31 (67.4)	8 (66.7)	13 (76.5)	10 (58.8)	0.532***
Yes	15 (32.6)	4 (33.3)	4 (23.5)	7 (41.2)	
<i>Continuous variables</i> [Median (IQR)]					
Maternal age (years)	33.0 (29.0, 38.5)	38.5 (34.75, 41.0)	32.5 (28.25, 35.0)	32.0 (28.0, 33.0)	0.011****

	Overall (n=59)	Control (C, n=16)	Insufficient (T1, n=22)	Deficient (T2, n=21)	P-value
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)	30.8 (26.4, 35.2)	30.8 (25.8, 32.2)	30.9 (25.1, 35.7)	31.0 (28.4, 35.5)	0.482****
Vitamin D in the first exam (baseline) (ng/dL) †	23.6 (17.1, 30.5)	33.8 (32.4, 40.0)	24.1 (22.0, 28.1)	16.1 (11.2, 17.4)	< 0.001****
Gestational age (weeks) at the first exam (baseline)	25.0 (22.1, 27.8)	25.6 (23.6, 28.3)	25.9 (20.6, 27.9)	24.1 (21.9, 26.6)	0.300****

Notes: N/A – Not applicable; IQR – Interquartile range; BMI – Body Mass Index.

Variations in “n” in each variable are due to missing data.

*Non-white includes black and mixed-race;

**P-value for the Chi-squared test;

***P-value for the Fisher’s exact test;

****P-value for the Kruskal-Wallis test.

† To convert vitamin D in nmol/l, multiply by 2,5.

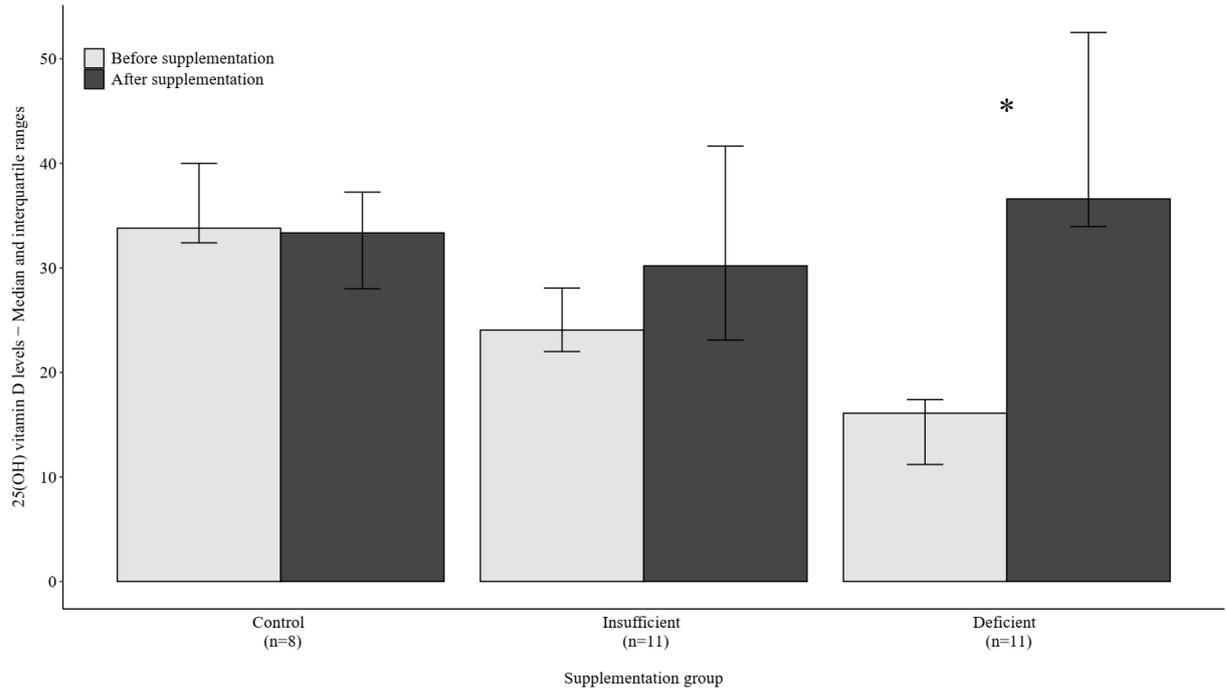


Figure 2. Comparison of vitamin D levels before and after the supplementation, according to the treatment group.

Note: * refers to the p-value of the Wilcoxon rank-sum test < 0.001.

Table 2. Evaluation of the category change in the classification of vitamin D status before and after intervention (n = 30).

Vitamin D status before intervention	Vitamin D status after an intervention			
	Normal	Insufficient	Deficient	Total
Normal	5 (16.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	8 (26.7)
Insufficient	6 (20.0)	4 (13.3)	1 (3.3)	11 (36.7)
Deficient	9 (30.0)	2 (6.7)	0 (0)	11 (36.6)
Total	20 (66.7)	8 (26.7)	2 (6.7)	30 (100)

Kappa coefficient: -0.1435 (p value > 0.05)

Table 3. Perinatal outcomes in women with GDM according to the supplementation group, data from Rio de Janeiro, Brazil.

	Control (C, n=16)	Insufficient (T1, n=22)	Deficient (T2, n=21)	P-value
<i>Continuous variables</i> [Median (IQR)]				
Birth weight (g)	3200 (3025, 3415)	3290 (2880, 3590)	3360 (3001, 3495)	0.991*
Birth length (cm)	48.2 (47.5, 48.9)	48.3 (47.1, 49.4)	48.7 (47.5, 49.4)	0.890*
Gestational age at birth (weeks)	38.5 (38.0, 39.0)	38.3 (38.0, 39.0)	38.3 (37.2, 38.7)	0.448*
Total gestational weight gain (kg)	11.5 (9.35, 13.8)	9.4 (6.0, 12.1)	7.4 (4.7, 8.4)	0.250*
Birth weight z score	0.55 (-0.001, 0.79)	0.77 (-0.44, 1.42)	0.68 (0.11, 1.15)	0.782*
Birth length z score	-0.06 (-0.48, 0.30)	-0.06 (-0.76, 0.78)	0.23 (-0.20, 0.64)	0.538*
<i>Categorical variables</i> [n (%)]				
Glycemic control (3 ^o trimester)				
Adequated	11 (68.8)	13 (61.9)	9 (40.9)	0.096**
Inadequated	3 (18.8)	7 (33.3)	12 (54.5)	
Gestational age at birth				
Term (≥ 37 weeks)	15 (93.8)	21 (95.5)	15 (71.4)	0.131**
Preterm (< 37 weeks)	1 (6.2)	1 (4.5)	5 (23.8)	
Birth weight classification				
Small for gestational age ($< P10$)	1 (6.2)	1 (4.5)	0 (0)	0.403**
Adequate for gestational age ($\geq P10 \leq P90$)	12 (75.0)	13 (59.1)	15 (71.4)	
Large for gestational age ($> P90$)	2 (12.5)	8 (36.4)	5 (23.8)	

Notes: N/A – Not applicable; IQR – Interquartile range;

Variations in “n” in each variable are due to missing data.

Birth weight and length z scores were determined based on the Intergrowth-21st charts (Villar et al., 2014);

*P-value for the Kruskal-Wallis test;

**P-value for the Fisher’s exact test.

Supplementary Table 1. Comparison of women enrolled vs. those with information at the end of the study.

	Overall (n=59)	Missed the second vitamin D exam (n=29)
Maternal age (years)		
<25	3 (5.1%)	2 (6.9%)
25 - 34	33 (55.9%)	16 (55.2%)
35-44	23 (39.0%)	11 (37.9%)
Maternal occupation		
Does not work	27 (45.8%)	15 (51.7%)
Works	32 (54.2%)	14 (48.3%)
Maternal education (schooling years)		
0-4	9 (16.7%)	6 (24.0%)
5-8	12 (22.2%)	8 (32.0%)
9-11	28 (51.9%)	8 (32.0%)
>=12	5 (9.2%)	3 (12.0%)
Marital status		
Does not live with a partner	55 (96.5%)	27 (96.4%)
Lives with a partner	2 (3.5%)	1 (3.6%)
Skin color		
White	19 (33.9%)	11 (40.7%)
Non-white*	37 (66.1%)	16 (59.3%)
Parity		
Primiparous	51 (86.4%)	26 (89.7%)
Multiparous	8 (13.6%)	3 (10.3%)
Physical activity		
Active	18 (34.6%)	9 (37.5%)
Irregularly active	20 (38.5%)	11 (44.0%)
Sedentary	14 (26.9%)	4 (18.5%)
Use of insulin		
No	37 (68.5%)	14 (56.0%)
Yes	17 (31.5%)	11 (44.0%)

	Overall (n=59)	Missed the second vitamin D exam (n=29)
Number of prenatal care visits		
≥ 6	57 (98.3%)	27 (96.4%)
< 6	1 (1.7%)	1 (3.6%)
Number of prenatal care visits with a nutritionist		
< 6	31 (55.4%)	18 (69.2%)
≥ 6	25 (44.6%)	8 (30.8%)
Pre-pregnancy nutritional status (BMI)		
Underweight	1 (1.7%)	0 (0%)
Normal	10 (17.0%)	3 (10.3%)
Overweight	34 (57.6%)	18 (62.1%)
Obesity	14 (23.7%)	8 (27.6%)
Gestational age at birth		
Term (≥ 37 weeks)	51 (87.9%)	22 (78.6%)
Preterm (< 37 weeks)	7 (12.1%)	6 (21.4%)
Birth weight classification		
Adequate for gestational age (≥ P10 ≤ P90)	40 (70.2%)	19 (70.3%)
Large for gestational age (> P90)	15 (26.3%)	7 (25.9%)
Small for gestational age (< P10)	2 (3.5%)	1 (3.8%)
Maternal age (years)		
Mean (SD)	33.3 (5.78)	33.0 (5.64)
Median [Min, Max]	33.0 [21.0, 44.0]	33.0 [21.0, 41.0]
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)		
Mean (SD)	30.5 (5.61)	31.2 (4.79)
Median [Min, Max]	30.8 [13.3, 40.4]	31.3 [23.4, 40.4]
Birth weight (g)		
Mean (SD)	3250 (505)	3240 (614)
Median [Min, Max]	3340 [1420, 4320]	3340 [1420, 4320]
Birth length (cm)		
Mean (SD)	48.1 (2.18)	48.0 (2.66)
Median [Min, Max]	48.3 [38.5, 52.0]	48.5 [38.5, 51.5]

	Overall (n=59)	Missed the second vitamin D exam (n=29)
Gestational age at birth (weeks)		
Mean (SD)	38.1 (1.71)	37.6 (2.15)
Median [Min, Max]	38.3 [29.7, 40.4]	38.3 [29.7, 39.4]
Total gestational weight gain (kg)		
Mean (SD)	9.14 (5.16)	9.80 (5.97)
Median [Min, Max]	9.10 [-3.90, 22.1]	9.70 [-3.90, 22.1]
Birth length z score		
Mean (SD)	0.124 (1.05)	0.312 (1.09)
Median [Min, Max]	-0.000459 [-2.18, 3.43]	0.304 [-2.08, 3.43]
Birth weight z score		
Mean (SD)	0.649 (1.05)	0.880 (1.18)
Median [Min, Max]	0.675 [-1.47, 3.90]	0.791 [-1.33, 3.90]

Notes: BMI – Body Mass Index; SD – Standard deviation; Min – Minimum; Max - Maximun
 Birth weight and length z scores were determined based on the Intergrowth-21st charts (Villar et al., 2014);
 Variations in “n” in each variable are due to missing data.

8. CONCLUSÃO

Os achados do estudo demonstram que a prevalência de inadequação da 25(OH)D foi elevada nas gestantes com DMG, no momento inicial da gestação. Os fatores capazes de prever o estado de vitamina D precocemente foram a estação do ano no qual a coleta do exame é feita, o colesterol total e a prática de atividade física regular. Assim, é recomendável que a avaliação da 25(OH)D ocorra precocemente, preferencialmente até o segundo trimestre gestacional.

A idade materna se configura como característica relevante para a inadequação da 25(OH)D sérica. As mulheres com menos de 35 anos foram as que apresentam maior proporção de inadequações quanto ao estado de vitamina D, assim, elas devem ser um grupo de maior atenção na assistência pré-natal.

O protocolo de suplementação adotado no estudo, que individualizou o cuidado em situações de insuficiência e deficiência de vitamina D, se demonstrou efetivo na melhora dos níveis de 25(OH)D séricos após 8 semanas de intervenção, quando associados às medidas de modificação do estilo de vida e orientações quanto ao consumo alimentar. Assim, o cuidado nutricional na assistência pré-natal deve ser recomendado para que carências nutricionais importantes sejam minimizadas.

Também foi possível concluir que não se evidenciou a relação entre o estado de vitamina D sérica com desfechos perinatais nas gestantes avaliadas, apresentando tendência de associação somente para o controle glicêmico no terceiro trimestre. Apesar da literatura demonstrar associação com desfechos neonatais e gestacionais, devemos avaliar os resultados do estudo com cautela, pois o número amostral estudado pode não ter sido suficiente.

Desse modo, os resultados demonstram a necessidade de se discutir a assistência nutricional pré-natal às gestantes com DMG, com foco na identificação de carências nutricionais precoces, como a inadequação da 25(OH)D sérica. O objetivo é favorecer melhor estado materno e fetal de vitamina D durante o período gestacional.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre a nutrição no início da vida e a prevenção de desfechos materno-fetais negativos, bem como alterações na saúde da criança a longo prazo são questões de grande relevância na atualidade. O DMG é uma condição clínica cada vez mais prevalente, estando relacionada ao estado nutricional materno e ao consumo alimentar, e que deve ter o acompanhamento nutricional previsto durante o pré-natal. Estratégias que visem uma adequada assistência à essas mulheres e seus conceitos devem ser estimuladas, sobretudo o entendimento acerca das demandas de micronutrientes e desfechos perinatais.

A elevada prevalência de inadequação da 25(OH)D em mulheres com DMG nos alerta para o fato de possíveis intercorrências perinatais ocorrerem e elevarem a chance de outros desfechos negativos durante a gestação, tais como o pior controle glicêmico. A relação da vitamina D com o controle glicêmico já foi descrita para a população geral e é necessário considerar que na gestação, a elevação dos hormônios contrainsulínicos pode atuar negativamente nas situações de deficiência de 25(OH)D.

A investigação da 25(OH)D nos trimestres gestacionais deveria ser uma prática frequente na assistência pré-natal, mas até o momento não é prevista nos protocolos de assistência pré-natal, mesmo em condições de alteração clínica, como o DMG. Assim, com intuito preventivo, uma recomendação é inserir essa avaliação na assistência pré-natal pública e privada.

Para além, em situações de alteração do estado de vitamina D, um protocolo de suplementação eficaz deve ser avaliado. As doses de suplemento devem ser estudadas para a população de gestantes em geral e, mais especificamente, para as mulheres com DMG, pois os estudos ainda são conflitantes quanto a melhor recomendação.

Por fim, estudos futuros são recomendados para que se avalie com maior abrangência, nas gestantes brasileiras com DMG, o efeito clínico de intervenções nutricionais acerca da vitamina D. Estudos longitudinais também são fundamentais para avaliar a evolução do estado de 25(OH)D nas gestantes com DMG e, assim, programar a melhor forma de intervir nesse grupo.

REFERÊNCIAS

ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion No. 495: Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. **Obstetric and Gynecology**. v. 118, p. 197-198, 2011.

ADAMS, J. S. et al. Vitamin-D Synthesis and Metabolism after Ultraviolet Irradiation of Normal and Vitamin-D-Deficient Subjects. **New England Journal of Medicine**, v. 306, n. 12, p. 722–725, 25 mar. 1982.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Agência Nacional de Saúde / Ministério da Saúde: Resolução RDC no. 269, de 22 de setembro de 2005. Regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada (IDR) de proteína, vitaminas e minerais. Brasília: MS; 2005

ALMEIDA-FILHO BS, DE LUCA VESPOLI H, PESSOA EC, MACHADO M, NAHAS-NETO J, NAHAS EAP. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**. v. 174, p. 284-289, 2017.

ALVAREZ, J.A., ASHRAF, A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. **International Journal of Endocrinology**. P. 351385, 2010.

AMRAEI, M.; MOHAMADPOUR, S.; SAYEHMIRI, K.; et al. Effects of vitamin D deficiency on incidence risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Endocrinology** (Lausanne), v. 9, 2018.

AMERICAN DIETETICS ASSOCIATION – ADA. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. **Diabetes Care**. v. 42, (Suppl. 1), p. S13–S28, 2019a.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION – ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. v. 37, n. Suppl 1, p. S81–S90, 2014.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. **Diabetes Care**, v. 44, n. Supplement 1, p. S200–S210, jan. 2021a.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA. Medical Nutrition Therapy of Gestational **Diabetes**. USA: ADA, 1995.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS – ACOG. Gestational Diabetes, **ACOG**. Technical Bulletin 200, Gestational Diabetes, Washington, DC: ACOG, 1994.

ANDERSON, NH., SADLER, LC., MCKINLAY, CJ., MCCOWAN, LM. INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**. v. 214, n. 4, p. 509.e1-7.

ASEMI, Z., HASHEMI, T., KARAMALI, M., SAMIMI, M., ESMAILLZADEH, A. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial, **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 98, n. 6, p. 1425–1432, 2013.

ASEMI, Z., KARAMALI, M., ESMAILLZADEH, A. Effects of calcium–vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. **Diabetologia**. v. 57, p. 1798, 2014.

ASEMI, Z., KARAMALI, M., ESMAILLZADEH, A. Favorable effects of vitamin D supplementation on pregnancy outcomes in gestational diabetes: A double blind randomized controlled clinical trial. **Hormone and Metabolic Research**. v. 47, p. 565-570, 2015.

AUGUST, P., MARCACCIO, B., GERTNER, JM, DRUZIN, ML., RESNICK, LM., LARAGH, JH. Abnormal 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology** v. 166, n. 4, p. 1295-1299, 1992.

BENAIM, C. et al. Vitamin D during pregnancy and its association with birth outcomes: a Brazilian cohort study. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 75, n. 3, p. 489–500, mar. 2021.

BERGMAN L, KJELLMER I, SELTAM U. Calcitonin and parathyroid hormone. Relation to early neonatal hypocalcemia in infants of diabetic mothers. **Biology of the Neonate**. v. 24, p. 151–160, 1974.

BISCHOFF-FERRARI, HÁ., DIETRICH, T., ORAV, EJ., DAWSON-HUGHES, B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. **The American Journal of Medicine**. v. 116, n. 9, p. 634-639, 2004;.

BODNAR, LM., SIMHAN, HN., POWERS, RW., FRANK, MP., COOPERSTEIN E., ROBERTS, JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. **Journal of Nutrition**. v. 137, n. 2, p. 447-452, 2007.

BORNIA, R. G; COSTA JÚNIOR, I. B.; AMIM JUNIOR, J. **Protocolos assistenciais: Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro**: coletânea de artigos: anesthesiologia, neonatologia, obstetrícia / organização Rita Guérios Bornia, Ivo Basílio da Costa Júnior, Joffre Amim Junior. - 1. ed. - Rio de Janeiro : PoD, 2013.

BOUILLON, R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 8, p. 466–479, ago. 2017.

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. **Clinical Endocrinology**. 70, p. 372-377, 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Gestação de alto risco: manual técnico**. 5 ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2012. 302 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada – manual técnico**/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas – Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 163 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – **PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança**/Ministério da Saúde, Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009. 300 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Atenção ao pré-natal de baixo risco** / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2013. 318 p.

BURRIS, H. H.; CAMARGO, C. A. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus. **Current Diabetes Reports**, v. 14, n. 1, p. 451, jan. 2014.

CABIZUCA, C., LOUREIRO, AGA., MARTINS, LMNF., MESQUITA, SJJ., OLIVEIRA, MMS., ZAJDENVERG, L. Diabetes Mellitus. *In*: SÁ, RA., ALVES de OLIVEIRA, C. **Hermógenes – Obstetrícia básica** / Renato Augusto Moreira de Sá, Cristiane Alves de Oliveira. 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, p. 589-606, 2015.

CALDERON, IMP.; CECATTI, JG; VEJA, CEP. Intervenções benéficas no pré-natal para prevenção da mortalidade materna. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v. 28, n. 5, p. 310-315, 2006.

CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. **Paediatrics and Child Health**. v.12, p.583-589, 2007.

CARPENTER MW, COUSTAN DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. **American Journal of Obstetric and Gynecology**. v. 1: 144, n. 7, p. 768-73, 1982.

CATALANO, P. M. Trying to understand gestational diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 31, n. 3, p. 273–281, mar. 2014.

CATALANO, P. M. et al. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study: Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. **Diabetes Care**, v. 35, n. 4, p. 780–786, 1 abr. 2012.

CHIELLINI G, DELUCA HF. The importance of stereochemistry on the actions of vitamin D. **Current Topics in Medicinal Chemistry**. v. 11, n. 7, p. 840-859, 2011.

CONSORT Group – SCHULZ, KF., ALTMAN, DG., MOHER, D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Disponível em: < <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>>; Acesso em: 18 nov 2019.

CHRISOSTOMO, K. R. et al. The prevalence and clinical associations of hypovitaminosis D in pregnant women from Brazil. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 143, n. 1, p. 66–70, out. 2018.

DANESCU, L.G., LEVY, S., LEVY, J. Vitamin D and diabetes mellitus. **Endocrine**, v. 35, n. 1, p.11-7, 2009.

DAWODU A, WAGNER CL. Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. **Archives of Disease in Childhood**, v. 92, p. 737- 740,2007.

DAWODU, A., WAGNER, CL. Prevention of vitamin D deficiency in mothers and infants worldwide - a paradigm shift. **Paediatrics & International Child Health**. v.32, p. 3-13.

DAWSON-HUGHES B, HEANEY RP, HOLICK MF, LIPS P, MEUNIER PJ, VIETH R. Estimates of optimal vitamin D status. **Osteoporosis International**. v. 16, n. 7, p. 713-716, 2005.

DEFRONZO, R. A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. **Diabetes**, v. 58, n. 4, p. 773–795, 1 abr. 2009.

DIAZ, VA., MAINOUS, AG., CAREK, PJ., WESSELL, AM., EVERETT, CJ. The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy:

implications for health disparities. **Journal of the American Board of Family Medicine**. v. 22, n. 5, p. 521-527, 2009.

DIJKSTRA SH, VAN BEEK A, JANSSEN JW, DE VLEESCHOUWER LHM, HUYSMAN WA, VAN DEN AKKER ELT. High prevalence of vitamin D deficiency in newborn infants of high-risk mothers. **Archives of Disease in Childhood**. v. 92, p. 750-753, 2007.

DUARTE-GARDEA, M. O. et al. Academy of Nutrition and Dietetics Gestational Diabetes Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 118, n. 9, p. 1719–1742, set. 2018.

EHRlich, S. et al. Endocrine Disruptors: A Potential Risk Factor for Gestational Diabetes Mellitus. **American Journal of Perinatology**, v. 33, n. 13, p. 1313–1318, 4 ago. 2016.

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. **Osteoporosis International**. v. 27, n. 12, p. 3449-3456, 2016.

EVANS, KN., NGUYEN, L., CHAN, J., INNES, BA., BULMER, JN., KILBY, MD., HEWISON, M. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. **Biology of Reproduction**. v. 75, n. 6, p. 816-822, 2006.

EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care** 1997;20:1183–1197.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA - FEBRASGO – **Manual de Orientação Gestação de Alto Risco**. 2011.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA - FEBRASGO **Pré-eclâmpsia nos seus diversos aspectos**. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2017.

FITCH C, KEIM KS. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. **Journal of Academy of Nutrition and Dietetics**. v. 112, n. 5, p. 739-758, 2012.

FRANCIS EC, HINKLE SN, SONG Y, RAWAL S, DONNELLY SR, ZHU Y, et al. Longitudinal Maternal Vitamin D Status during Pregnancy Is Associated with Neonatal Anthropometric Measures. **Nutrients**. v. 10, n. 11, e1631, 2018.

FUGMANN, M. et al. The stool microbiota of insulin resistant women with recent gestational diabetes, a high risk group for type 2 diabetes. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 13212, out. 2015.

GABRIEL DA SILVA, LB., ROSADO, EL., PADILHA, PC., DIAS, JR., MOREIRA, TM., DE PAULA, TP., DE BARROS, DC., SAUNDERS, C. Food intake of women with gestational diabetes mellitus, in accordance with two methods of dietary guidance: a randomised controlled clinical trial. **British Journal of Nutrition**. v. 121, n. 1, p. 82-92, 2019.

GALLO,S., McDERMID, JM., AL-NIMR, RI., HAKEEM, R., MORESCHI, JM., PARIKEENER, M., STAHNKE, B., PAPOUTSAKIS, C., HANDU, D., CHENG, FW. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**. 31p. 2019. Article in press.

GEL-H F, BOUILLON R, CLARKE B, CHAKHTOURA M, COOPER C, MCCLUNG M, SINGH RJ. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. **Journal of Bone and Mineral Research**. 2015;30:1119–33.

GIUSTINA, A. et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 21, n. 1, p. 89–116, mar. 2020.

GONG, T. et al. Serum homocysteine level and gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 7, n. 4, p. 622–628, jul. 2016.

HADDEN DR, HILLEBRAND B. The first recorded case of diabetic pregnancy (Bennewitz HG, 1824, University of Berlin). **Diabetologia**. v. 32, p. 625, 1989.

HAUTA-HALUS, H., VILJAKAINEN, H.T., HOLMLUND-SUILA, E.M., et al. Maternal vitamin D status, gestational diabetes and infant birth size. **BMC Pregnancy Childbirth**, v.15, n.1, p.420, 2017.

HEANEY RP, HOLICK MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. **Journal of Bone and Mineral Research**. v. 26, v. 3, 455-457, 2011.

HIDEN, U. et al. Insulin control of placental gene expression shifts from mother to foetus over the course of pregnancy. **Diabetologia**, v. 49, n. 1, p. 123–131, jan. 2006.

HILGER, J. et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. **British Journal of Nutrition**, v. 111, n. 1, p. 23–45, 14 jan. 2014.

HILLMAN, LS., HADDAD, JG. Human perinatal vitamin D metabolism: 1:25-Hydroxyvitamin D in maternal and cord blood. **Journal of Pediatrics**. v.84, p. 742-749, 1974.

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

HOLICK MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. **American Journal of Clinical Nutrition**. v. 80, p. 1678s–1688s, 2004.

HOLICK, M. F. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 624, p. 1–15, 2008.

HOLICK MF. Evolution, biologic function, and recommended dietary allowances for vitamin D. Em: Vitamin D: physiology, molecular biology, and clinical applications. Totowa: Humana Press,; p. 1-16, 1999.

HOLICK MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. **Current Drug Targets**. v. 12, n. 1, p. 4-18, 2011.

HOLICK, MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**. v. 18, p. 153–165, 2017.

HOLICK MF, CHEN TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. **American Journal of Clinical Nutrition**. v. 87, p. 1080S-1086S, 2008.

HOLICK MF. Vitamin D: A millennium perspective. **Journal of Cellular Biochemistry**. v.88, n. 2, p. 296-307, 2003.

HOLMAN RR, PAUL SK, BETHEL MA, MATTHEWS DR, NEIL HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**. v. 359, n. 15, p. 1577-1589, 2008.

HOD M, KAPUR A, SACKS DA, HADAR E, AGARWAL M, DI RENZO GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. **International Journal of Gynaecology and Obstetric**. v. 131, Suppl 3:S173-211. 2015.

HOMKO, C. Insulin Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 2, p. 568–573, 1 fev. 2001.

HU, L.; ZHANG, Y.; WANG, X.; et al. Maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes: a meta-analysis. **Cell Physiology and Biochemistry**. v. 45, p.291-400, 2018.

INSTITUTE OF MEDICINE – IOM. National Research Council. **Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines**. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.

INSTITUTE OF MEDICINE – IOM. **Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D**. Washington, DC: National Academy Press; 2011.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION – IDF. **Diabetes Atlas**, 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL. et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes Care**., v.33, n.3, p.676-682, 2010.

JAHANJOO, F., FARSHBAF-KHALILI, A., SHAKOURI, SK., DOLATKHAH, N. Maternal and Neonatal Metabolic Outcomes of Vitamin D Supplementation in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Annals of Nutrition & Metabolism**. v.73, p. 145-159, 2018.

JAVADIAN, P. et al. Gestational diabetes mellitus and iron supplement; effects on pregnancy outcome. **Acta Medica Iranica**, v. 52, n. 5, p. 385–389, 2014.

JOSLIN EP. The treatment of Diabetes Mellitus. **The Canadian Medical Association Journal**. v. 6, p. 673-684, 1916.

KASSAI MS, CAPEO FR, AFFONSO-KAUFMAN FA, SUANO-SOUZA FI, SARNI ROS. Vitamin D plasma concentrations in pregnant women and their preterm newborns. **BMC Pregnancy Childbirth**. v.22, n. 18 (1), p. 4122018, 2018.

KIM C, NEWTON KM, KNOPP RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. **Diabetes Care**. v. 25, n. 10, p. 1862-1868, 2002.

KOVACS CS. Bone development in the fetus and neonate: role of the calcitropic hormones. **Current Osteoporosis Reports**. v. 9, n. 4, p. 274-83, 2011.

KOVACS, CS. Maternal vitamin D deficiency: fetal and neonatal implications. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. v. 18, n. 3, p. 129-135, 2013.

KOVACS, C. S. Bone Development and Mineral Homeostasis in the Fetus and Neonate: Roles of the Calcitropic and Phosphotropic Hormones. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 4, p. 1143–1218, out. 2014.

KRISHNAN AV., FELDMAN D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. v.51, p. 311-336, 2011.

KUCHUK, NO., PLUIJM, SM., VAN SCHOOR, NM., LOOMAN, CW., SMIT, JH., LIPS, P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 94, n. 4, p. 1244-1250, 2009.

KUCHUK, NO., VAN SCHOOR, NM., PLUIJM, SM., CHINES, A., LIPS, P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. **Journal of Bone and Mineral Research**. v. 24, n. 4, p. 693-701, 2009.

LAPPAS, M. Effect of pre-existing maternal obesity, gestational diabetes and adipokines on the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue. **Metabolism**, v. 63, n. 2, p. 250–262, fev. 2014.

LAPPAS, M. et al. The Role of Oxidative Stress in the Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 15, n. 12, p. 3061–3100, dez. 2011.

LAPILLONNE A, GUERIN S, BRAILLON P, CLARIS O, DELMAS PD, SALLE BL. Whole body bone mineral content and body composition in infants of diabetic mothers. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolic**. v.82, p. 3993–3997, 1997.

LESSEUR, C.; CHEN, J. Adverse Maternal Metabolic Intrauterine Environment and Placental Epigenetics: Implications for Fetal Metabolic Programming. **Current Environmental Health Reports**, v. 5, n. 4, p. 531–543, dez. 2018.

LIMA HT. **Intervenção nutricional e desfechos adversos da gravidez em mulheres com Diabetes Mellitus Gestacional**. Dissertação de Mestrado em Nutrição Humana. Orientadores: Cláudia Saunders e Eliane Lopes Rosado. Programa de Pós-graduação em Nutrição do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Abril/2013.

LIU NQ, HEWISON M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. **Archives of Biochemistry and Biophysics**. v.523, n.1, p. 37-47, 2012.

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 São Paulo, Brazil. **Brazilian Journal of Medicine and Biology Research**. v.40, n. 12, p. 1653-1659, 2007.

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 Endocrinology Disorders**.v.13, n. 1, p.14, 2013.

McDONNELL, DP., PIKE, JW., O'MALLEY, BW. The vitamin D receptor: a primitive steroid receptor related to thyroid hormone receptor. **Journal of Steroid and Biochemistry**. v. 30, n. 1-6, p. 41-46, 1988.

METZGER BE, GABBE SG, PERSSON B, BUCHANAN TA, CATALANO PA, DAMM P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes Care**. v. 23, n. 3, p. 676-8210, 2010.

METZGER BE, LOWE LP, DYER AR, TRIMBLE ER, CHAOVARINDR U, COUSTAN DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. **New England Journal of Medicine**. v. 8, n. 358, n. 19, p. 1991-2002, 2008.

MOLLA, A. M. et al. Vitamin D status of mothers and their neonates in Kuwait. **Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society**, v. 47, n. 6, p. 649–652, dez. 2005.

MØLLER, UK., STREYM, S., MOSEKILDE, L., HEICKENDORM, L., FLYVBJERG, A., FRYSTYK, J., et al. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. **Osteoporosis International**. v. 24, n. 4, p. 1307-1320, 2013.

MORTON, G. J. et al. Central nervous system control of food intake and body weight. **Nature**, v. 443, n. 7109, p. 289–295, set. 2006.

MOZAFFARI-KHOSRAVI, H., HOSSEINZADEHSHAMSI-ANAR, M., SALAMI, MA., HADINEDOUSHAN, H., MOZAYAN, MR. Effects of a single post-partum injection of a high dose of vitamin D on glucose tolerance and insulin resistance in mothers with first-time gestational diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**. v. 29, p. 36-42, 2012.

MULLIGAN, ML., FELTON, SK., RIEK, AE., BERNAL-MIZRACHI, C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. v.202, n.429, p. e1-e9, 2010.

NABUCO de OLIVEIRA, AM., OLIVEIRA, MMS., ZAJDENVERG, L. **Endocrinologia na gestação**. In: SÁ, RA., ALVES de OLIVEIRA, C. *Hermógenes* –

Obstetrícia básica / Renato Augusto Moreira de Sá, Cristiane Alves de Oliveira. 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, p. 63 – 77, 2015.

NATIONAL DIABETES DATA GROUP - NDDG. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. **Diabetes**. v. 28, n. 12, p. 1039-1057, 1979.

NIELSEN, KK., KAPUR, A., DAMM, P., DE COURTEN, M., BYGBJERG, IC. From screening to postpartum followup – the determinants and barriers for gestational diabetes mellitus(GDM) services, a systematic review. **BMC Pregnancy Childbirth**. v. 22, p. 14-41, 2014.

NOCTOR, E., DUNNE, FP. Type 2 diabetes after gestational diabetes: The influence of changing diagnostic criteria. **World Journal of Diabetes**. v.6, n. 2, p. 234-244, 2015.

NORMAN, AW., BOUILLON, R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. **Experimental Biology and Medicine** (Maywood). v. 235, n.9, p. 1034-1045, 2010.

OLIVEIRA, RM., NOVAES, JF., AZEREDO, LM., CÂNDIDO, AP., LEITE, IC. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. **Public Health Nutrition**. v. 9, p. 1-8, 2013.

OLIVEIRA LM. **Impacto da intervenção nutricional pelo método da contagem de carboidratos em comparação ao método tradicional sobre os desfechos perinatais em gestantes com diabetes mellitus prévio à gestação e fatores preditivos do peso ao nascer dos filhos destas gestantes**. Orientadores: Cláudia Saunders e Patrícia de Carvalho Padilha. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Nutrição. Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Fevereiro/2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Recomendações da OMS sobre cuidados pré-natais para uma experiência positiva na gravidez**. 2016. Disponível em <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250800/WHO-RHR-16.12-por.pdf?sequence=2>>. Acesso em: 11 nov 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes **Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil**. Brasília, DF: OPAS, 2016a. 76p.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes **Tratamento do diabetes mellitus gestacional no Brasil**. Brasília, DF: OPAS, 2019. 57 p.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD - OPAS. **Hiper glucemia y embarazo en las Américas:** Informe final de la Conferencia Panamericana sobre Diabetes y Embarazo (Lima, Perú. 8-10 de setiembre del 2015). Washington, DC : OPS; 2016b.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. **Diretriz: Suplementação de vitamina A em gestantes.** Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2013.

O’SULLIVAN JB, MAHAN CM. Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. **Diabetes.** v. 13, p. 278-285, 1964.

PALACIOS, C.; GONZALEZ, L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology,** v. 144 Pt A, p. 138–145, out. 2014.

PALACIOS, C., KOSTIUK, LK., PEÑA-ROSAS, JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews,** v. 7, n. CD008873, 2019.

PALACIOS, C., TRAK-FELLERMEIER, MA., MARTINEZ, RX., LOPEZ-PEREZ, L., LIPS, P., SALISI, JA., JOHN, JC., PEÑA-ROSAS, JP. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews.** v.10, n. CD013446. 2019

PATERSON, C. R.; AYOUB, D. Congenital rickets due to vitamin D deficiency in the mothers. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland),** v. 34, n. 5, p. 793–798, out. 2015.

PEREIRA-SANTOS M, COSTA PR, ASSIS AM, SANTOS CA, SANTOS DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Review.** v.16, n.4, p. 341-349, 2015.

PEREIRA-SANTOS M, QUEIROZ GC, DAVID RC, BARBOSA DOS SANTOS D, MARLUCIA AO. Vitamin D deficiency and associated factors among pregnant women of a sunny city in Northeast of Brazil. **Clinical Nutrition ESPEN.** v.23, p.240-244, 2018.

PEREIRA, KM., REIS, LBSM. Controle glicêmico na gestação e a interferência dos micronutrientes: magnésio, selênio, zinco, cálcio e vitamina D. **Comunicação em Ciências da Saúde.** v. 24, n. 2; p. 169-178, 2013.

PETERS, BSE., DOS SANTOS, LC., FISBERG, M., WOOD, RJ., MARTINI, LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. **Annals of Nutrition and Metabolism.** v. 54, n. 1, p. 15-21, 2009.

PITTAS, A.G., HARRIS, S.S., STARK, P.C., et al. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. **Diabetes Care**, v. 30, n. 4, p.980-6, 2007.

PLOWS, J. et al. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 11, p. 3342, 26 out. 2018.

PLUDOWSKI P, KARZMAREWICZ E, BAYER M, CARTER G, CHLEBNASOKÓŁ D, CZECH-KOWALSKA J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. **Endokrynologia Polska**. v. 64, n. 4, p. 319-327, 2013.

PORTO CM, SILVA VL, DA LUZ JSB, FILHO BM, DA SILVEIRA VM. Association between vitamin D deficiency and heart failure risk in the elderly. **ESC Heart Fail**. v.5, n.1, p.63-74, 2018.

PRENTKI, M. Islet cell failure in type 2 diabetes. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 7, p. 1802–1812, 3 jul. 2006.

PESSLER, D.; RUDICH, A.; BASHAN, N. Oxidative stress impairs nuclear proteins binding to the insulin responsive element in the GLUT4 promoter. **Diabetologia**, v. 44, n. 12, p. 2156–2164, 1 dez. 2001.

PROCTER, SB., CAMPBELL, CG. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. **Journal of Academy of Nutrition and Dietetics**. v. 114, n. 7, p. 1099-2103, 2014.

PURSWANI, JM., GALA, P., DWARKANATH, P., LARKIN, HM., KURPAD, A., MEHTA, S. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. **BMC Pregnancy Childbirth**. v. 17, n. 1, p. 231, 2017.

RADAELLI, T. et al. Differential regulation of genes for fetoplacental lipid pathways in pregnancy with gestational and type 1 diabetes mellitus. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 201, n. 2, p. 209.e1-209.e10, ago. 2009.

RASMUSSEN KM, CATALANO PM, YAKTINE AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. **Current Opinion Obstetric and Gynecology**. v. 21, n. 6, p. 521-526, 2009.

RODRIGUES, MRK., LIMA, SAM., MAZETO, GMFDS., CALDERON, IMP., MAGALHÃES, CG., FERRAZ, GAR., MOLINA, AC., COSTA, RAA., NOGUEIRA, VSN., RUDGE, MVC. Efficacy of vitamin D supplementation in gestational diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. **PLoS ONE**. v. 14, n. 3, p. e0213006, 2019.

ROSSI G. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Recenti Progressi in Medicina**. v. 101, p. 274–276, 2010.

ROTH, D. E. et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1430, n. 1, p. 44–79, out. 2018.

SAGGESE, G. et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 44, n. 1, p. 51, 8 maio 2018.

SANTOS, BR., MASCARENHAS, LP., SATLER, F., BOGUSZEWSKI, MC., 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**. v.12, p. 62, 2012.

SANTOS, M. M. A. S.; BAIÃO, M. R.; BARROS, D. C.; *et al.* Estado nutricional pré-gestacional, ganho de peso materno, condições da assistência pré-natal e desfechos perinatais adversos entre puérperas adolescentes. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.15, n. 1, p. 143-154, 2012.

SALLE, BL., DAVID, L., GLORIEUX, FH., DELVIN, EE., LOUIS, JJ., TRONCY, G. Hypocalcemia in infants of diabetic mothers. Studies in circulating calciotropic hormone concentrations. **Acta Paediatrica Scandinavica**. v. 71, p. 573–577, 1982.

SALLE, BL., LAPILLONNE, A., BISHOP, NJ., GLORIEUX, FH. Perinatal metabolism of vitamin D. **American Journal of Clinical Nutrition**. v. 71, (Suppl.), p.S1317–S1324, 2000.

SARAF, R., MORTON, SMB., CAMARGO, CA., GRANT, CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status—A systematic review. **Maternal and Child Nutrition**. v. 12, p. 647-668, 2016.

SAUNDERS, C.; SANTOS, M.A.S.; PADILHA, P.C. A orientação dietética e a qualidade da assistência pré-natal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 33, n. 1, p. 9-12, 2011.

SEAMANS, K. M.; CASHMAN, K. D. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, n. 6, p. 1997S-2008S, 1 jun. 2009.

SIAFARIKAS, A. et al. Global consensus on nutritional rickets: Implications for Australia. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 56, n. 6, p. 841–846, jun. 2020.

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. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 52, n. 3, p. 482-488, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL – SBPC/ML; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA – SBEM. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – **Intervalos de Referência da Vitamina D - 25(OH)D, 2017**. Disponível em: < http://www.sbpc.org.br/wp-content/uploads/2017/12/PosicionamentoOficial_SBPCML_SBEM.pdf > Acesso em: 12 nov 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020** / Organização Adriana Costa e Forti, Antonio Carlos Pires, Bianta de Almeida Pittito et al. -- São Paulo: Editora Clannad, 2019, 491p.

SONG Q, SERGEEV IN. Calcium and vitamin D in obesity. **Nutrition Research Review**. v. 25, n.1, p.130-141, 2012.

SONUGA, A. A.; SONUGA, O. O. Hypovitaminosis D Is Associated with Some Metabolic Indices in Gestational Diabetes Mellitus. **Biomedicine Hub**, v. 5, n. 2, p. 1–14, 8 jul. 2020.

TOUS, M., VILLALOBOS, M., IGLESIAS, L., FERNÁNDEZ-BARRÉS, S., ARIJA, V. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **European Journal of Clinical Nutrition**. 2019. doi: 10.1038/s41430-018-0373-x.

UFRJ - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. **Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Histórico**. Disponível em: < http://www.me.ufrj.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=27:historia&catid=1:historia&Itemid=9 > Acesso em: 09 jun. 2019.

UFRJ - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. Maternidade Escola. Rotinas Assistenciais. Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia. 2020. Disponível em: < http://www.me.ufrj.br/images/pdfs/protocolos/obstetricia/capitulo_68_pre_eclampsia_e_clampsia_new.pdf >. Acesso em: 14 jun 2021.

UNICEF, WHO, UNU. **Composition of a multi-micronutrient supplement to be used in pilot programmes among pregnant women in developing countries: report of a United Nations Children’s Fund (UNICEF), World Health Organization (WHO), United Nations University (UNU) workshop held at UNICEF Headquarters, New**

York, July 9, 1999. New York, United Nations Children's Fund, 2000 Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/75358> Acesso em: 12 nov 2019.

UNGER MD, CUPPARIL, TITAN SM, MAGALHÃES MC, SASSAKI AL, DOS REIS LM, et al. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? **Clinical Nutrition**. v. 29, n.6, p. 784-788, 2010.

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

VIJAY, A. et al. Effect of gestational diabetes on the vitamin d levels in the neonates: a case control study. **The Turkish Journal of Pediatrics**, v. 62, n. 3, p. 431, 2020.

WALTERS, MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr Ver*. v. 13, n. 4, p. 719-764, 1992.

WANG Y, LI H, ZHENG M, WU Y, ZENG T, FU J, ZENG, D. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in the Chinese population: A prospective cohort study. **PLoS ONE**. v. 13, n. 4, p. e0195700, 2018.

WEBB, A. et al. Meeting Vitamin D Requirements in White Caucasians at UK Latitudes: Providing a Choice. **Nutrients**, v. 10, n. 4, p. 497, 17 abr. 2018.

WILSON, RL., LEVITON, AJ., LEEMAQZ, SY., ANDERSON, PH., GRIEGER, JA., GRZESKOWIAK, LE., VERBURG, PE., MCCOWAN, L., DEKKER, GA., BIANCO-MIOTTO, T., ROBERTS, CT. Vitamin D levels in an Australian and New Zealand cohort and the association with pregnancy outcome. **BMC Pregnancy Childbirth**. v. 18, n. 1, p. 251, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Who antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Nutritional interventions update: vitamin D supplements during pregnancy**. Geneva: World Health Organization; 2020. (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240008120>, Acesso em: 29 maio 2021).

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia**. 2011. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/?sequence=1>>. Acesso em: 09 nov 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications**: World Health Organization; 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. **Diabetes Research in Clinical Practice**.v. 103, n. 3, p. 341-363, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women**. Geneva, World Health Organization, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO, FAO. **Vitamin and mineral requirements in human nutrition**, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004. (<https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241546123/en/>, Acesso em: 29 maio 2021).

ZERWEKH, J. E. Blood biomarkers of vitamin D status. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, n. 4, p. 1087S-1091S, 1 abr. 2008.

ZHAO, C. et al. Early Second-Trimester Serum MiRNA Profiling Predicts Gestational Diabetes Mellitus. **PLoS ONE**, v. 6, n. 8, p. e23925, 24 ago. 2011.

ZHU, C. et al. Association of Oxidative Stress Biomarkers with Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women: A Case-Control Study. **PLOS ONE**, v. 10, n. 4, p. e0126490, 27 abr. 2015.

APÊDICES

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

*Projeto:***Vitamina D e desfechos perinatais em gestantes com diabetes gestacional: um ensaio clínico controlado**

Nome: _____

Prontuário: _____ GPSMI: _____

Grupo de Estudo: (1) G1 controle (sem deficiência) **25(OH)D até 30ng/dL**(2) G2- intervenção (insuficiência) **25(OH)D entre 20 a 30ng/dL**(3) G3- intervenção (deficiência) **25(OH)D < 20 ng/dL**

Pesquisador: _____ Data de ingresso : ____/____/____

DPP: ____/____/____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Adultas (idade \geq 20anos)
- Diagnóstico de DMG com idade gestacional <28 semanas
- Gestação de feto único

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Gestantes portadoras de outras doenças crônicas (exceto obesidade)
- Pós-bariátrica
- Em uso de suplementação de vitamina D

Atenção: PREENCHER O TCLE ANTES DA ENTREVISTA E, ENTREGAR UMA VIA PARA A GESTANTE.



Registro GPSMI: _____ Pesquisador: _____
 Nome: _____

1ª. CONSULTA

Data: ____/____/____

CONSULTA AOS PRONTUÁRIOS
Dados de identificação e sociodemográficos

Endereço: _____
 Bairro: _____ Zona: _____ Cidade: _____

ENTREVISTA

Telefone fixo: () _____ Celular: () _____
 Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____ anos Naturalidade: _____
 Situação marital: (1) vive sem companheiro (2) vive com companheiro
 Instrução: (1) Sabe ler e escrever (2) Ensino fundamental incompleto (3) Ensino fundamental completo
 (4) Ensino médio incompleto (5) Ensino médio completo (6) Superior
 Anos completos de instrução: _____ anos

Dados de identificação, sociodemográficos e hábitos sociais

CONSULTA AO PRONTUÁRIO

Qual é a sua ocupação ou atividade profissional? (1) dona de casa (2) estudante (3) outras _____

ENTREVISTA

Qual a cor da sua pele? (1) Branca (2) Preta (3) Parda (4) Amarela (origem oriental) (5) Indígena

Moradia ? (1)alugada (2)própria (3)cedida (4) outros Independente: (1)sim (2)não

Número de cômodos ? (1) 2 a 3 (2) 4 (3) 5 ou mais

Você usou ou está usando nesta gestação:

(1) Bebida alcoólica (2) Drogas (3) Nenhuma

No caso do uso de alguma substância acima, descrever frequência e quantidade _____

Avaliação clínica e obstétrica

Idade gestacional da primeira consulta do pré-natal: _____ sem. (considerar consulta de triagem)

DUM: ____/____/____ Gesta: _____ Para: _____ Abortos

(nº/tipo): _____

Data do término da última gestação: ____/____/____ Aborto na gestação anterior? (1) Sim (2) Não

História de intercorrências gestacionais ou no parto ou puerpério, informar a IG:

ENTREVISTA**Fatores de risco para DVD:**

- (1) IMC pré-gestacional $>25\text{kg/m}^2$ (2) do lar (3) casada (4) cor da pele morena/negra
- (5) Tempo de exposição ao sol: () antes das 10hs () entre 10hs e 16hs () após as 16hs
- (6) Duração de exposição: () menor que 30 minutos () entre 30 e 50 minutos () 1h a 2hs () 2 a 3hs
() Mais que 3hs
- (7) Usa protetor/bloqueador solar: (1) Sim (2) não
- (8) Membros expostos: () apenas rosto, pescoço e mãos
() apenas braços () braços e pernas () apenas pernas () braços, pernas e tronco
- (9) Realiza exercícios físicos regulares : (1) Sim (2) Não

Classificação: _____ (Segundo IPAQ ANEXO1)

CONSULTA AO PRONTUÁRIO

Insulinas em uso: (1) NPH (2) Regular
(3) outras _____

Dose de insulina e horários: _____

Tipo de dieta (MT ou MCC) adotada e adesão: _____

Casos de hipoglicemia ($<65\text{mg/dl}$) e/ou hiperglicemia (glicemia de jejum $>95\text{mg/dl}$ ou 1h pós-prandial $>140\text{mg/dl}$) ver no mapa de auto-monitorização: _____

Controle glicêmico: (1) Bom controle- glicemia de JJ até 95mg/dl e glicemia pós-prandial até 140mg/dl (1h) ou 120mg/dl (2h) (2) Descontrole (GJ $>95\text{mg/dl}$ ou 1h pós-prandial $>140\text{mg/dl}$ ou 2h $>120\text{mg/dl}$)

Estatura: _____ m Peso pré-gestacional: _____ kg

Peso na 1ª consulta ou na triagem: _____ kg (IG s _____/ _____ (DUM/US).

IMC pré-gestacional: _____ Clas:(1)Bp (2) N (3) Sp (4) Ob

IMC gestacional inicial: _____ Clas:(1) Bp (2)A (3) Sp (4) Ob

AVALIAÇÃO DIETÉTICA NA 1ª CONSULTA– ANAMNESE DETALHADA (FOLHA DO SND). ENQUANTO ESTIVER FAZENDO A AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E ELABORANDO O PLANO ALIMENTAR, PEDIR À GESTANTE PARA PREENCHER O ANEXO 1 – IPAQ. CASO ELA TENHA DIFICULDADE PARA ENTENDER, ALGUÉM DO GRUPO DEVE LER E PREENCHER PARA ELA. CASO A GESTANTE ESTEJA AGUARDANDO O ATENDIMENTO, PROCEDER O PREENCHIMENTO DO IPAQ.

Para investigação da picamalácia:

Tem vontade de comer substâncias não alimentares ou combinações estranhas durante a gestação?

(1) Sim. (2) Não Se sim, quando sente vontade, realmente a ingere? (3) Sim (4) não
Qual substância ou combinação atípica e IG que começou?

_____ Este comportamento já ocorreu em gestação anterior? _____

(5) Sim (6) Não

Sabe o motivo desta vontade/desejo? _____

Para investigação da cegueira noturna:

A. Dificuldade para enxergar durante o dia? (1) Sim (2) Não

B. Dificuldade para enxergar com pouca luz ou à noite?

(1) Sim. Quando começou/terminou? _____ (2) Não

C. Tem cegueira noturna? (1) Sim. Quando começou - IG? _____ (2) Não

Considerar a capacidade de visão com o uso de lentes de contato ou óculos**Diagnóstico de XN:**

(1) SIM: Resposta da pergunta A for NÃO e a da B e/ou C for SIM (2) Não

Em caso de picamalácia ou XN, preencher o anexo 2

QUADRO DE EVOLUÇÃO CLÍNICA E USO DE MEDICAMENTOS

Entrevista e consulta aos prontuários em todas as consultas

Data	Edema/ Incisura/ alteração fluxo /CIUR	Intercorrência gestacional/ desvio líquido amniótico (1-oligodramnia; 2-intermediário;3- polidramnia)/ Sintomatologia digestiva	Uso de medicamentos (dose/freq).	Suplemento (dose/freq). Especificar Ferro, ácido fólico e vitamina D3	1-Anemia 2-vaginose bacteriana 3-albuminúria	Participação em práticas educativas

OBS: Avaliação de edema registrar: sem anotação – sem edema; + edema apenas em tornozelo; ++ edema limitado a membros inferiores com cacifo mais profundo; +++ edema nos membros inferiores com presença de hipertensão ou ganho de peso; ++++ quando for edema generalizado, acompanhado ou não de hipertensão ou ganho de peso súbito. Incisura: em casos positivos → registrar – unilateral ou bilateral

2ª. CONSULTA

Data: ____/____/____

Pesquisador: _____ Registro GPSMI: _____

Nome: _____

Grupo de Estudo: (1) G1- controle (2) G2- insuficiência (3) G3- deficiência

IG: _____ semanas

CONSULTA AOS PRONTUÁRIOS*Evolução clínica e nutricional*Evolução clínica do diabetes (descrever alteração no tratamento, internação, descrever episódios de hiper-
JJ>95e 1h >140 ou 2h >120 e hipoglicemia-
<65): _____

Intercorrências e IG: _____

Aceitação ou alteração da dieta prescrita: _____

Insulinas em uso: (1)NPH (2) Regular (3)outras _____

Dose de insulina e horários: _____

SHG? _____ HG/PE/E/HELLP? _____

Idade gestacional de início da SHG _____

Início da suplementação da vitamina D _____ Dose: _____

ENTREVISTA**Dados de identificação, sociodemográficos e hábitos sociais**

Alteração de endereço ou telefone: _____

Nº de pessoas da família: _____ RFPC: R\$ _____ SM _____

Renda familiar total: _____

Saneamento do domicílio: (1) Adequada (coleta de lixo regular, água encanada, rede de esgoto)

(2) Inadequada (descrever serviço ausente) _____

Gestação atual foi planejada? (1) Sim (2) Não

Gestação atual é aceita? (1) Sim (2) Não. Pq? _____

Você está usando nesta gestação: (1) Bebida alcoólica (2) Drogas (3) Nenhuma

No caso do uso de alguma substância acima, descrever frequência e
quantidade _____**AVALIAÇÃO DA ADESÃO - Assinalar os itens observados.**(1) quantidade (2) qualidade (3) padrão de refeições (4) adequação do ganho de peso semanal
Considerar - 4) adequação do ganho de peso semanal até +/-20% do programado na consulta anterior**Avaliação Dietética na 2ª. consulta**Quais refeições realiza por dia? Desjejum Colação Almoço Merenda Jantar Ceia _____

ATENÇÃO: Preencher os quadros de evolução antropométrica, clínica e dos exames.

3ª. CONSULTA	Data: ____/____/____
Pesquisador: _____	Registro GPSMI: _____
Nome: _____	
Grupo de Estudo(1) G1- controle (2) G2- insuficiência (3) G3- deficiência IG: _____ semanas	

CONSULTA AOS PRONTUÁRIOS
Evolução clínica e nutricional

Evolução clínica do diabetes (descrever alteração no tratamento, internação, descrever episódios de hiper-JJ>95 e pós >140/IG e hipoglicemia-<65): _____

Intercorrências e IG: _____

Aceitação ou alteração da dieta prescrita: _____

Insulinas em uso: (1)NPH (2) Regular (3)outras _____ Dose de insulina e horários: _____

SHG? _____ HG/PE/E/HELLP? _____

Idade gestacional de início da SHG _____

Início da suplementação da vitamina D _____ Dose: _____

ENTREVISTA**Dados de identificação, sociodemográficos e hábitos sociais**

Alteração de endereço ou telefone: _____

Você está usando nesta gestação: (1) Bebida alcoólica (2) cigarro (3) Drogas (4) Nenhuma

No caso do uso de alguma substância acima, descrever frequência e quantidade _____

AVALIAÇÃO DA ADESÃO À ORIENTAÇÃO DE ESTILO DE VIDA- Assinalar os itens observados

(1) Período de exposição ao sol (2) Duração de exposição (3) Usa protetor/bloqueador solar

(4) Membros expostos (5) Realizando ou melhorou o nível da atividade física (6) frequência da atividade física

AVALIAÇÃO DA ADESÃO - Assinalar os itens observados:

(1) quantidade (2) qualidade (3) padrão de refeições (4) adequação do ganho de peso semanal
Considerar – 4) adequação do ganho de peso semanal até +/-20% do programado na consulta anterior

AVALIAÇÃO DA ADESÃO A SUPLEMENTAÇÃO

- 1) Você, alguma vez, esquece de tomar seu suplemento? () sim () não
- 2) Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar seu suplemento? () sim () não
- 3) Quando você se sente bem, algumas vezes deixa de tomar seu suplemento? () sim () não
- 4) Quando você se sente mal com o suplemento, às vezes, deixa de tomá-lo? () sim () não
- (1) satisfatória (2) insatisfatória

Avaliação Dietética na 3ª. consulta

Quais refeições realiza por dia?

- Desjejum Colação Almoço Merenda Jantar Ceia
- _____

ATENÇÃO: Preencher os quadros de evolução antropométrica, clínica e dos exames

4a. CONSULTA

Data: ____/____/____

Pesquisador: _____ Registro GPSMI: _____

Nome: _____

Grupo de Estudo: (1) G1- controle (2) G2- insuficiência (3) G3- deficiência

IG: _____ semanas

CONSULTA AOS PRONTUÁRIOS*Evolução clínica e nutricional*

Evolução clínica do diabetes (descrever alteração no tratamento, internação, descrever episódios de hiper-JJ>95 e pós >140/IG e hipo _____

Intercorrências e IG: _____

Aceitação ou alteração da dieta prescrita: _____

Insulinas em uso: (1) NPH (2) Regular (3) outras _____

Dose de insulina e horários: _____

SHG? _____ HG/PE/E/HELLP? _____

Idade gestacional de início da SHG _____

Início da suplementação da vitamina D _____ Dose: _____

ENTREVISTA**Dados de identificação, sociodemográficos e hábitos sociais**

Alteração de endereço ou telefone: _____

Você está usando nesta gestação: (1) Bebida alcoólica (2) Cigarro (3) Drogas (4) Nenhuma

No caso do uso de alguma substância acima, descrever frequência e quantidade _____

AVALIAÇÃO DA ADESÃO À ORIENTAÇÃO DE ESTILO DE VIDA- Assinalar os itens observados

(1) Tempo de exposição ao sol (2) Duração de exposição (3) Usa protetor/bloqueador solar

(4) Membros expostos (5) Realizando ou melhorou o nível da atividade física (6) frequência da atividade física

AVALIAÇÃO DA ADESÃO-Assinalar os itens observados

(1) quantidade (2) qualidade (3) padrão de refeições (4) adequação do ganho de peso semanal

Considerar - 4) adequação do ganho de peso semanal até +/-20% do programado na consulta anterior

AVALIAÇÃO DA ADESÃO A SUPLEMENTAÇÃO

1) Você, alguma vez, esquece de tomar seu suplemento? () sim () não

2) Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar seu suplemento? () sim () não

3) Quando você se sente bem, algumas vezes deixa de tomar seu suplemento? () sim () não

4) Quando você se sente mal com o suplemento, às vezes, deixa de toma-lo? () sim () não

(1) satisfatória (2) insatisfatória

Avaliação Dietética na 4ª. consultaQuais refeições realiza por dia? Desjejum Colação Almoço Merenda Jantar Ceia _____**ATENÇÃO: Preencher os quadros de evolução antropométrica, clínica e dos exames.**

5ª. CONSULTA

Data: ____/____/____

Pesquisador: _____ Registro GPSMI: _____

Nome: _____

Grupo de Estudo: (1) G1- controle (2) G2- insuficiência (3) G3- deficiência IG: _____ semanas

ENTREVISTA E CONSULTA AOS PRONTUÁRIOS***Evolução clínica e nutricional***

Evolução clínica do diabetes (descrever alteração no tratamento, internação, descrever episódios de hiper-JJ>95 e pós >140/IG e hipoglicemia-<65: _____

Intercorrências e IG: _____

Aceitação ou alteração da dieta prescrita: _____

Insulinas em uso: (1)NPH (2) Regular

(3)outras _____

Dose de insulina e horários: _____

SHG? _____ HG/PE/E? _____

Idade gestacional de início da SHG _____

Início da suplementação da vitamina D

Dose: _____

ENTREVISTA**Dados de identificação, sociodemográficos e hábitos sociais**

Alteração de endereço ou telefone: _____

Você está usando nesta gestação:(1) Bebida alcoólica (2) Cigarro (3) Drogas (4) Nenhuma

No caso do uso de alguma substância acima, descrever frequência e quantidade _____

AVALIAÇÃO DA ADESÃO À ORIENTAÇÃO DE ESTILO DE VIDA- Assinalar os itens observados

(1) Tempo de exposição ao sol (2) Duração de exposição (3) Usa protetor/bloqueador solar

(4) Membros expostos (5) Realizando ou melhorou o nível da atividade física (6) frequência da atividade física

AVALIAÇÃO DA ADESÃO- Assinalar os itens observados(1) quantidade (2) qualidade (3) padrão de refeições (4) adequação do ganho de peso semanal
Considerar – 4) adequação do ganho de peso semanal até +/-20% do programado na consulta anterior**AVALIAÇÃO DA ADESÃO A SUPLEMENTAÇÃO**

1)Você,alguma vez, esquece de tomar seu suplemento? () sim () não

2)Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar seu suplemento? ()sim ()não

3)Quando você se sente bem ,algumas vezes deixa de tomar seu suplemento? ()sim ()não

4)Quando você se sente mal com o suplemento, às vezes, deixa de toma-lo? ()sim ()não

(1) satisfatória (2)insatisfatória

Avaliação Dietética na 5ª. consultaQuais refeições realiza por dia? Desjejum Colação Almoço Merenda Jantar Ceia _____**ENQUANTO ESTIVER FAZENDO A AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E ELABORANDO O PLANO ALIMENTAR, PEDIR À GESTANTE PARA PREENCHER O ANEXO 1 – IPAQ. CASO ELA TENHA DIFICULDADE PARA ENTENDER, ALGUÉM DO GRUPO DEVE LER E PREENCHER PARA ELA.****ATENÇÃO:** Preencher os quadros de evolução antropométrica, clínica e dos exames

6ª. CONSULTA

Data: ____/____/____

Pesquisador: _____ Registro GPSMI: _____

Nome: _____

Grupo de Estudo: (1)G1- controle (2)G2- insuficiência (3)G3- deficiência
IG: _____ semanas**CONSULTA AOS PRONTUÁRIOS***Evolução clínica e nutricional*

Evolução clínica do diabetes (descrever alteração no tratamento, internação, descrever episódios de hiper-JJ>95 e pós >140/IG e hipoglicemia-<65): _____

Intercorrências e IG: _____

Aceitação ou alteração da dieta prescrita: _____

Insulinas em uso: (1) NPH (2) Regular (3) outras _____

Dose de insulina e horários: _____

SHG? _____ HG/PE/E? _____

Idade gestacional de início da SHG _____

Início da suplementação da vitamina D _____ Dose: _____

ENTREVISTA**Dados de identificação, sociodemográficos e hábitos sociais**

Alteração de endereço ou telefone: _____

Você está usando nesta gestação: (1) Bebida alcoólica (2) Cigarro (3) Drogas (4) Nenhuma

No caso do uso de alguma substância acima, descrever frequência e quantidade _____

AVALIAÇÃO DA ADESÃO À ORIENTAÇÃO DE ESTILO DE VIDA- Assinalar os itens observados

(1) Tempo de exposição ao sol (2) Duração de exposição (3) Usa protetor/bloqueador solar

(4) Membros expostos (5) Realizando ou melhorou o nível da atividade física (6) frequência da atividade física

AVALIAÇÃO DA ADESÃO- Assinalar os itens observados(1) quantidade (2) qualidade (3) padrão de refeições (4) adequação do ganho de peso semanal
Considerar - 4) adequação do ganho de peso semanal até +/-20% do programado na consulta anterior**AVALIAÇÃO DA ADESÃO A SUPLEMENTAÇÃO**

1) Você, alguma vez, esquece de tomar seu suplemento? () sim () não

2) Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar seu suplemento? () sim () não

3) Quando você se sente bem, algumas vezes deixa de tomar seu suplemento? () sim () não

4) Quando você se sente mal com o suplemento, às vezes, deixa de tomá-lo? () sim () não

(1) satisfatória (2) insatisfatória

Avaliação Dietética na 6ª. consultaQuais refeições realiza por dia? Desjejum Colação Almoço Merenda Jantar Ceia _____**ATENÇÃO: Preencher os quadros de evolução antropométrica, clínica e dos exames PARA OS CASOS DE MAIS DE 6 CONSULTAS, ANEXAR 1 FORMULÁRIO PARA CADA CONSULTA.**

AVALIAÇÃO NO PUERPÉRIO

Pesquisador: _____ Data: ____/____/____
 Nome: _____ Registro GPSMI: _____
 Grupo de Estudo: (1) G1- controle (2) G2- insuficiência (3) G3- deficiência

CONSULTA AOS PRONTUÁRIOS Avaliação materna:

Peso pré-parto: _____ kg Peso na última consulta: _____ kg (IG DUM/US=____/____) Ganho total: _____ kg Adequação do ganho: (1) abaixo (2) adequado (3) acima

P x A: _____ Hipertensão (1) Eclâmpsia (2)

Intercorrências maternas no parto ou puerpério antes da alta hospitalar:

Adequação do estado nutricional da vitamina D: (1) normal (2) insuficiente (3) deficiente

IG no parto (DUM/US): ____/____s Tipo de parto: (1) normal (2) cesárea (3) fórceps

Data do parto: ____/____/____ Tempo de internação da puérpera: _____

Controle glicêmico 1°. T: (1) Bom controle (2) Descontrole

Controle glicêmico 2°. T: (1) Bom controle (2) Descontrole

Controle glicêmico 3°. T: (1) Bom controle (2) Descontrole

Bom controle (GJ \leq 95mg/dl ou 1h após a refeição \leq 140mg/dl ou 2h \leq 120mg/dl)

Descontrole (GJ $>$ 95mg/dl ou 1h após a refeição $>$ 140mg/dl ou 2h $>$ 120mg/dl)

Condições ao nascer: (1) natimorto (2) óbito fetal (3) neomorto. Idade: _____ (4) nascido vivo (5) malformação congênita

Peso: _____ g IG (Capurro): _____ semanas Comprimento: _____ cm PC: _____ cm

Sexo: (1) F (2) M Apgar 1'e 5': ____/____ Índice Ponderal: _____ kg/cm³

Correlação P/IG: (1) PIG (2) AIG (3) GIG

Intercorrências do RN e Idade: _____

Internação do RN: (1)AC (2)UTI (3)Alojamento canguru.

Tempo de internação (em cada setor, se for o caso) : _____

Observações: _____

Início do AM: (1) CO (2) alojamento conjunto (____h pós-parto) (3) Unidade neonatal

Avaliação clínica

Composição corporal:

Dobra tricípital: _____ (mm) Dobra subescapular: _____ (mm) Dobra bicipital: _____ (mm)

Circunferência de crânio: _____ (cm) Circunferência de braço: _____ (cm) circunferência abdominal: _____ (cm)

ENTREVISTA : Características da assistência pré-natal

Nº de consultas no pré-natal (incluindo a triagem): _____

Outros profissionais que atenderem no PN além do obstetra e do nutricionista:

(1) nutrólogo (2) assistente social (3) psicólogo (4) musicoterapeuta

(4) outros _____

Nº de ações educativas: _____

____ª CONSULTA	Data: ____/____/____
Pesquisador: _____	Registro GPSMI: _____
Nome: _____	
Grupo de Estudo: (1) G1- controle (2) G2- insuficiência (3) G3- deficiência IG: _____ semanas	

CONSULTA AOS PRONTUÁRIOS

Evolução clínica e nutricional

Evolução clínica do diabetes (descrever alteração no tratamento, internação, descrever episódios de hiper-JJ>95 e pós >140/IG e hipoglicemia-<65): _____

Intercorrências e IG: _____

Aceitação ou alteração da dieta

prescrita: _____

Insulinas em uso: (1) NPH (2) Regular (3) outras _____ Dose de insulina e horários: _____

ENTREVISTA

Dados de identificação, sociodemográficos e hábitos sociais

Alteração de endereço ou telefone: _____

Você está usando nesta gestação: (1) Bebida alcoólica (2) Cigarro (3) Drogas (4) Nenhuma

No caso do uso de alguma substância acima, descrever frequência e quantidade _____

AVALIAÇÃO DA ADESÃO À ORIENTAÇÃO DE ESTILO DE VIDA- Assinalar os itens observados

(1) Tempo de exposição ao sol (2) Duração de exposição (3) Usa protetor/bloqueador solar

(4) Membros expostos (5) Realizando ou melhorou o nível da atividade física (6) frequência da atividade física

AVALIAÇÃO DA ADESÃO- Assinalar os itens observados

(1) quantidade (2) qualidade (3) padrão de refeições (4) adequação do ganho de peso semanal
Considerar – 4) adequação do ganho de peso semanal até +/-20% do programado na consulta anterior

AVALIAÇÃO DA ADESÃO A SUPLEMENTAÇÃO

1) Você, alguma vez, esquece de tomar seu suplemento? () sim () não

2) Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar seu suplemento? () sim () não

3) Quando você se sente bem, algumas vezes deixa de tomar seu suplemento? () sim () não

4) Quando você se sente mal com o suplemento, às vezes, deixa de tomá-lo? () sim () não

(1) satisfatória (2) insatisfatória

Avaliação Dietética

Quais refeições realiza por dia? Desjejum Colação Almoço Merenda Jantar Ceia _____

ATENÇÃO: Preencher os quadros de evolução antropométrica, clínica e dos exames

IPAQ (NA PRIMEIRA E QUINTA CONSULTA)

Pesquisador: _____

Data: ____/____/____

Nome: _____ Registro GPSMI: _____

Com o objetivo de avaliar a sua atividade física diária **nos últimos sete dias**, pedimos que você preencha o questionário abaixo. Para responder as questões lembre que:

- ✓ atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal.
- ✓ atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal.

Para responder as perguntas, considerar somente atividades realizadas **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias _____ **por SEMANA () Nenhum**

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

horas: _____ **minutos:** _____

2a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ **por SEMANA () Nenhum**

2b Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ **minutos:** _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ **por SEMANA () Nenhum**

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ **Minutos:** _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

_____ **horas** _____ **minutos**

4b Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

_____ **horas** _____ **minutos**

Classificação (será feita posteriormente):

- () **Sedentário**
- () **Irregularmente ativo A**
- () **Irregularmente ativo B**
- () **Ativo**
- () **Muito ativo**

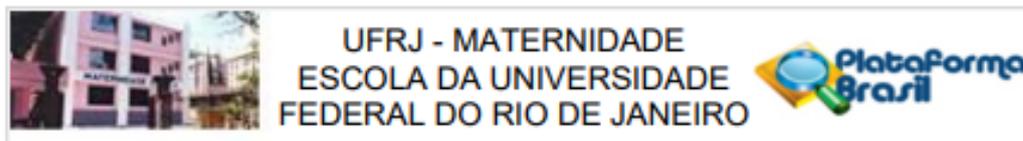
**QUADRO DE EXAMES COMPLEMENTARES – REGISTRAR TODOS
RESULTADOS DISPONÍVEIS E INCLUIR A IG**

EXAME/DATA	___/___(IDADE GESTACIONAL)	___/___()	___/___()	___/___()	___/___()
Hemácias (milhões/mm ³)					
Hemoglobina (g/dl)					
VCM (fl)					
HCM (pg)					
Hematócrito (%)					
Plaquetas (mil/mm ³)					
Hemoglobina glicada (%)					
Ferritina (ng/ml)					
Glicemia JJ (mg/dL)					
Pós-prandial 1h (mg/dL)					
Pós-prandial 2h (mg/dL)					
Ureia (mg/dL)					
Creatinina (mg/dL)					
Colesterol total (mg/dL)					
Triglicerídeos (mg/dl)					
LDL (g/dL)					
HDL (g/dL)					
VLDL (g/dL)					
PCR (ng/dL)					
25(OH)vitamina D (ng/dl)					
Retinol Sérico (µmol/ml)					

PTH (U/ml)					
Cálcio(mg/dl)					
Urinocultura (normal/ITU)					
PROTEINÚRIA(g/L)					
ALBUMINÚRIA(g/L)					

ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DO PROJETO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo da vitamina D e desfechos perinatais em gestantes com diabetes gestacional: um ensaio clínico controlado

Pesquisador: Patricia de Carvalho Padilha

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 47335515.0.0000.5275

Instituição Proponente: Maternidade-Escola da UFRJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.852.928

Apresentação do Projeto:

Trata-se de nova emenda, solicitando alteração no valor da suplementação do grupo 3 (abaixo de 20 ng/mL) de 4000UI para 7000UI. Tal suplementação do Grupo 3 será com 7000 UI/dia, por 6-8 semanas+ orientações de estilo de vida. Tal alteração visa uniformizar a suplementação de acordo com a referência mais atual da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Nutrologia que considera atualmente, de maneira geral, quando a 25(OH)D está muito abaixo do desejado (abaixo de 20 ng/mL), a necessidade de se fazer esquema de reposição dos estoques corporais com a dose de 50.000 UI/semana (ou 7.000 UI/dia) de vitamina D por 6 a 8 semanas. A alteração do cronograma será realizada após a aprovação da presente emenda pelo Comitê de Ética da Maternidade Escola da UFRJ. Quanto ao orçamento, o projeto é financiado pela FAPERJ (edital Jovem Cientista do Nosso Estado, 2016) e tem 1 (uma) bolsa de iniciação científica (PIBIC/CNPq/UFRJ, 2016-2018).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estudar o status de vitamina D em mulheres com DMG e avaliar o efeito da intervenção nutricional no resultado perinatal.

Objetivo Secundário:

- Descrever o perfil de saúde e nutrição das gestantes com DMG e dos conceptos.
- Identificar os principais fatores associados ao status de vitamina D em gestantes com DMG.

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-003

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2556-9747

Fax: (21)2205-9064

E-mail: cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 2.852.928

- Avaliar a concentração sérica de vitamina D materna, bem como a relação entre essas concentrações.
- Elaborar uma proposta de intervenção nutricional com vistas à melhoria do estado nutricional de vitamina D das gestantes.
- Avaliar o efeito da intervenção nutricional nos desfechos maternos e neonatais.
- Avaliar e comparar o consumo dietético de vitamina D conforme o estado nutricional de vitamina D das gestantes.
- Avaliar a associação entre a deficiência e insuficiência de vitamina D, com as concentrações séricas de vitamina A, de ferro e de cálcio nas gestantes com DMG.
- Avaliar a relação entre estado nutricional de vitamina D e as concentrações séricas de cálcio, marcadores inflamatórios interleucina 1(IL-1),interleucina 6(IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF-), de estresse oxidativo e pressão arterial nas gestantes.
- Avaliar a associação entre a deficiência e insuficiência de vitamina D com o controle glicêmico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Na análise dos riscos, estes são mínimos, tendo em vista que as mulheres são acompanhadas periodicamente.

Os benefícios já foram descritos no parecer 2.092.415, de 31/05/2017.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ressalta-se que a alteração não trará mudanças ao tipo de estudo, critérios de inclusão, exclusão e procedimentos de coleta de dados propostos originalmente também serão mantidos, além de não alterar o custo previsto para suplementação, que é de R\$4800,00.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos presentes.

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

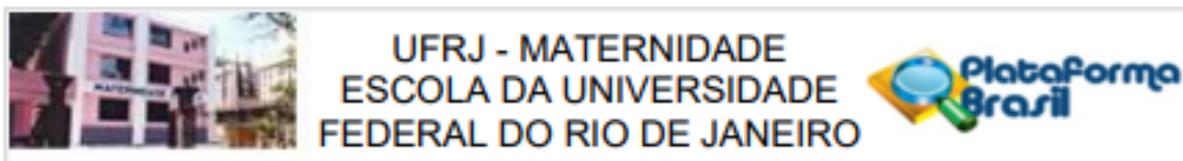
Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/2012, no inciso XI.2., cabe ao pesquisador:

- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade,

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
 Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-003
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2556-9747 Fax: (21)2205-9064 E-mail: cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 2.852.928

- por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_938840 E2.pdf	26/08/2018 09:32:56		Aceito
Outros	emenda.pdf	18/05/2017 05:40:51	Patricia de Carvalho Padilha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE17.pdf	18/05/2017 05:35:29	Patricia de Carvalho Padilha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto17.pdf	18/05/2017 05:10:26	Patricia de Carvalho Padilha	Aceito
Outros	Lista de Currículo Lattes dos Participantes-1.doc	17/07/2015 12:05:49		Aceito
Outros	lattes Patricia Padilha.pdf	10/07/2015 05:40:35		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto dieta vit d 25-6 CEP.pdf	10/07/2015 05:38:40		Aceito
Outros	Carta apoio SN da Maternidade Escola UFRJ 001.jpg	10/07/2015 04:51:32		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto.pdf	08/07/2015 09:18:30		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	08/07/2015 08:46:37		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não



UFRJ - MATERNIDADE
ESCOLA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 2.852.928

RIO DE JANEIRO, 29 de Agosto de 2018

Assinado por:
Ivo Basilio da Costa Júnior
(Coordenador)

ANEXO B – REGISTRO NO ReBEC

10/11/2019

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos



[Esqueceu a senha?](#)
[Registrar-se](#)

[PT](#) | [ES](#) | [EN](#)

[NOTÍCIAS](#) | [SOBRE](#) | [AJUDA](#) | [CONTATO](#)

[HOME](#) / [ENSAIOS DESTACADOS](#) /

RBR-7qvtjk
Estudo da vitamina D e desfechos perinatais em gestantes com Diabetes Gestacional: um ensaio clínico controlado
 Data de registro: 15 de Jan. de 2019 às 05:01
 Last Update: 24 de Julho de 2019 às 11:35

Tipo do estudo:
Intervenções

Título científico:

<div style="text-align: right; font-weight: bold;">PT-BR</div> Estudo de vitamina D e desfechos perinatais em gestantes com Diabetes Gestacional: um ensaio clínico controlado	<div style="text-align: right; font-weight: bold;">EN</div> Study of vitamin D and perinatal outcomes in pregnant women with Gestational Diabetes: a controlled clinical trial
--	--

Identificação do ensaio

Número do UTM: U1111-1236-7944

Título público:

<div style="text-align: right; font-weight: bold;">PT-BR</div> Estudo de vitamina D e condições de saúde de gestantes com Diabetes Gestacional	<div style="text-align: right; font-weight: bold;">EN</div> Study of vitamin D and health conditions in pregnant women with Gestational Diabetes
--	--

Acrônimo científico:

Acrônimo público:

Identificadores secundários:

Número do CAAE: 47335515.0.0000.5275
 Órgão emissor: Plataforma Brasil

Número do Parecer do CEP: 1.165.841
 Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Patrocinadores

Patrocinador primário: Universidade Federal do Rio de Janeiro

Patrocinadores secundários:

Instituição: Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Fontes de apoio financeiro ou material:

Instituição: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro

www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-7qvtjk/

10/11/2019

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Condições de saúde**Condições de saúde ou problemas:**

PT-BR
Deficiência de vitamina D; Gravidez;
Diabetes Mellitus.

EN
Vitamin D deficiency; Pregnancy; Diabetes
Mellitus.

Descritores gerais para as condições de saúde:

PT-BR
022: Condições patológicas, sinais e
sintomas

ES
022: Condiciones patológicas, signos y
síntomas

EN
022: Pathological conditions, signs and
symptoms

Descritores específicos para as condições de saúde:

PT-BR
C18.854.821.806.133.770: Deficiência de
Vitamina D

ES
C18.854.821.806.133.770: Deficiencia de
Vitamina D

EN
C18.854.821.806.133.770: Vitamin D
Deficiency

PT-BR
E10-E14: Diabetes mellitus

EN
E10-E14: Diabetes mellitus

PT-BR
G06.896.794.789: Gravidez

ES
G06.896.794.789: Embarazo

EN
G06.896.794.789: Pregnancy

Intervenções**Categoria das Intervenções**

Dietary supplement

Intervenções:

PT-BR
Serão definidos como grupos de estudo:
- Grupo 1 (G1) – gestantes com DMG sem
deficiência de vitamina D não receberão
suplementação. N=40
- Grupo 2 (G2) – gestantes com DMG e
insuficiência de vitamina D, de acordo com
exame bioquímico, receberão a
suplementação de vitamina D por meio de
suplemento via oral com 2000UI/dia por 8
semanas. N=40
- Grupo 3 (G3) – gestantes com DMG com
deficiência de vitamina D de acordo com
exame bioquímico, receberão
suplementação por meio de suplemento via
oral de vitamina D com 7000UI/dia por 8
semanas. N=40
A adequação dos níveis de vitamina D, na
forma de 25-OHD, serão categorizados em
adequados >30ng/ml, insuficientes 21 – 30
ng/mL; deficiente < 10 ng/mL.

EN
They will be defined as the study groups:
- - Group 1 (G1) - pregnant women with
DMG without vitamin D deficiency will not
receive supplementation. N = 40
- Group 2 (G2) - pregnant women with
DMG and insufficient vitamin D, according
to biochemical examination, will receive
vitamin D supplementation by oral
supplementation with 2000 IU / day for 8
weeks. N = 40
- Group 3 (G3) - pregnant women with GD
deficient vitamin D according to biochemical
examination, will receive supplementation
by oral supplementation of vitamin D with
7000 IU / day for 8 weeks. N = 40
Adequacy of vitamin D levels in the form of
25-OHD will be categorized as: 30ng / ml,
insufficient 21-30 ng / mL; deficient <10 ng /
mL.

10/11/2019

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Descritores para as intervenções:

C13.703.179: Diabetes Gestacional PT-BR

C13.703.179: Diabetes Gestacional ES

SP6.061.227: Suplementação Alimentar PT-BR

SP6.061.227: Alimentación Suplementaria ES

Recrutamento

Situação de recrutamento: Recruiting

Pais de recrutamento

Brazil

Data prevista do primeiro recrutamento: 2018-12-01

Data prevista do último recrutamento: 2021-12-31

Tamanho da amostra alvo:	Gênero para Inclusão:	Idade mínima para Inclusão:	Idade máxima para Inclusão:
120	F	18 Y	45 Y

Critérios de inclusão:

Os critérios para seleção das gestantes integrantes nos grupos serão: adultas (idade cronológica >20 anos na concepção), diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional, com idade gestacional <20 semanas, gestação de feto único, não fumantes. PT-BR

The criteria for selection of pregnant women in the groups will be: adults (chronological age > 20 years at conception), diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus with gestational age <20 weeks, single fetus gestation, non-smokers. EN

Critérios de exclusão:

Como critérios de exclusão: gestantes portadoras de outras enfermidades crônicas como, doença renal ou hepática. PT-BR

As exclusion criteria: pregnant women with other chronic diseases, such as renal or hepatic diseases. EN

Tipo do estudo

Desenho do estudo:

Ensaiio clínico de diagnóstico, não randomizado-controlado, paralelo, aberto, com três braços. PT-BR

Non-randomized controlled clinical trial of diagnosis, parallel, open, with 3 arms. EN

Programa de acesso expandido	Enfoque do estudo	Desenho da Intervenção	Número de braços	Tipo de mascaramento	Tipo de alocação	Fase do estudo
Fase	Diagnóstico	Paralelo	3	Aberto	Non-randomized controlled	NA

Desfechos

Desfechos primários:

10/11/2019

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

PT-BR	EN
<p>A adequação dos níveis de vitamina D, na forma de 25-OHD, serão categorizados em adequados >30ng/ml, insuficientes 21 – 30 ng/ml; deficiente < 10 ng/ml. Espera-se que a adequação dos níveis de vitamina D aumentem em torno de 50% com a suplementação. Dados coletados no baseline do estudo (em média uma semana antes do estudo) e no endpoint do estudo após 8 semanas de suplementação.</p>	<p>Adequacy of vitamin D levels in the form of 25-OHD will be categorized as: 30ng / ml, insufficient 21-30 ng / ml; deficient <10 ng / ml. The adequacy of vitamin D levels is expected to increase around 50% with supplementation. Data collected at baseline (averaged one week prior to study) and study endpoint after 8 weeks of supplementation.</p>

Defeitos secundários:

PT-BR	EN
<p>Apresentação do defeito: As condições ao nascer. Método: Serão avaliadas as informações notificadas em prontuário sobre peso ao nascimento (g); idade gestacional ao nascer (semanas), segundo a data da última menstruação (DUM) e ultrassonografia; presença de intercorrências neonatais precoces; malformações congênitas; Índice ponderal (calculado considerando o peso ao nascer e o comprimento - kg/m³); comprimento (cm); Índice de Apgar no 1º e 5º minuto; correlação peso/idade gestacional ao nascer, segundo Intergrowth (WHO, 2014) e; tipo de parto (normal, fórceps, cirúrgico - cesáreo). Os dados de peso, comprimento e idade gestacional serão registrados de forma contínua, e posteriormente categorizados de acordo com as recomendações da WHO (2006; 2014).</p>	<p>The birth conditions to be evaluated are birth weight (g); gestational age at birth (weeks), according to date of last menstruation (DUM) and ultrasonography; presence of early neonatal complications; congenital malformations; weight index (calculated on the basis of birth weight and length - kg / m³); length (cm); Apgar score at 1st and 5th minutes; gestational age / weight correlation at birth, according to Intergrowth (2014) and; type of delivery (normal, forceps, surgical - cesarean section). Data on weight, length and gestational age will be recorded continuously, and subsequently categorized according to WHO recommendations (2006, 2014).</p>
<p>Apresentação dos defeitos: controle glicêmico; avaliação do ganho de peso gestacional e a presença de intercorrências maternas e neonatais na gestação. Método de avaliação do controle glicêmico: -Controle glicêmico do DM por trimestre de gestação - bom controle (glicemia de jejum menor que 90mg/dL e pós-prandial de 1 hora menor que 140mg/dL) e, descontrole (episódios de hipoglicemias - glicemia <60mg/dL e/ou hiperglicemia - glicemia de jejum > 90mg/dL e ou 1h após a refeição > 140mg/dL). - Método de avaliação da adequação de peso gestacional total: Esta variável será categorizada em ganho abaixo, adequado e acima da recomendação e; de forma dicotômica em adequado e inadequado (IOM, 2009). - Método de avaliação das intercorrências gestacionais, no parto/puerpério:</p>	<p>Presentation of the outcomes: glycemic control; evaluation of gestational weight gain and the presence of maternal and neonatal interurrences during pregnancy. Method of evaluation of glycemic control: - Glycemic control of DM per trimester of gestation - good control (fasting glycemia of less than 90mg / dL and postprandial of 1 hour less than 140mg / dL), and lack of control (episodes of hypoglycemia - glycemia <60mg / dL and hyperglycemia - fasting glycemia > 90mg / dL and or 1h after meal > 140mg / dL). - Method of assessing the adequacy of total gestational weight: This variable will be categorized as gain below, adequate and above recommendation and; of dichotomous form in adequate and inadequate (IOM, 2009). - Method of evaluation of gestational interurrences, in childbirth / puerperium:</p>

10/11/2019

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Serão consideradas

Intercorrelações: Síndrome hipertensiva na gestação-GHG, infecção do trato urinário, amniocese prematura, polidramnía/oligodramnía, anemia, cegueira noturna gestacional e outras de acordo com a referência para diagnóstico de normativa de assistência pré-natal (2013;2014).

Esta variável será categorizada de forma dicotômica em presença ou ausência de Intercorrelações. As GHG também serão analisadas separadamente, considerando os estágios - hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, HELLP (MS, 2013;2014).

Interventions will be considered:

Hypertensive syndrome in GHG pregnancy, urinary tract infection, premature amniocesis, polydramnia / oligodramnia, anemia, gestational night blindness and others according to the reference for diagnosis of prenatal care regulations (2013; 2014).

This variable will be dichotomously categorized in the presence or absence of Intercurrences. GHG will also be analyzed separately, considering the stages - gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia, HELLP (MS, 2013, 2014).

Contatos**Contatos para questões técnicas**

Nome completo: Patrícia Padilha

Endereço: Av. Carlos Chagas Filho, 373 - Bloco J2 - sala 007

Cidade: Cidade Universitária / Brasil

CEP: 21941-590

Fone: +552199964771

E-mail: patricia@nutricao.ufrj.br

Afiliação: Universidade Federal do Rio de Janeiro

Contatos para questões científicas

Nome completo: Patrícia Padilha

Endereço: Av. Carlos Chagas Filho, 373 - Bloco J2 - sala 007

Cidade: Cidade Universitária / Brasil

CEP: 21941-590

Fone: +552199964771

E-mail: patricia@nutricao.ufrj.br

Afiliação: Universidade Federal do Rio de Janeiro

Contatos para informação sobre os centros de pesquisa

Nome completo: Patrícia Padilha

Endereço: Av. Carlos Chagas Filho, 373 - Bloco J2 - sala 007

Cidade: Cidade Universitária / Brasil

CEP: 21941-590

Fone: +552199964771

E-mail: patricia@nutricao.ufrj.br