

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Estado nutricional de vitamina D e resistência à insulina
entre gestantes do Estudo MINA-Brasil**

Caroline Zani Rodrigues

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Nutrição em Saúde Pública para
obtenção de título de Mestre em Ciências.**

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública

**Orientadora: Prof^a Dr^a Bárbara Hatzlhofer
Lourenço**

São Paulo

2021

Estado nutricional de vitamina D e resistência à insulina entre gestantes do Estudo MINA-Brasil

Caroline Zani Rodrigues

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Nutrição em Saúde Pública para
obtenção de título de Mestre em Ciências.**

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública

**Orientadora: Prof^a Dr^a Bárbara Hatzlhoffer
Lourenço**

Versão corrigida

São Paulo

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Rodrigues, Caroline Zani

Estado nutricional de vitamina D e resistência à insulina entre gestantes do Estudo MINA-Brasil / Caroline Zani Rodrigues; orientadora Bárbara Hatzlhofer Lourenço. - São Paulo, 2021.
126 p.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2021.

1. vitamina D. 2. fatores associados. 3. ganho de peso gestacional. 4. resistência à insulina. 5. Amazônia Brasileira. I. Lourenço, Bárbara Hatzlhofer, orient. II. Título.

Dedico às mais de meio milhão de vidas ceifadas prematuramente ao longo da sofrida pandemia do novo coronavírus, em decorrência da descrença e negação da ciência, da frieza de coração e da ausência de alma daqueles que regem o belo e abundante país: Brasil. Dedico também aos familiares e amigos, em solidariedade ao seu sofrimento, e ao grande vazio que ainda insiste em crescer.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Vida pela oportunidade de estar viva e com saúde e pela oportunidade de crescer e aprender tanto a cada dia, agradeço também aos mentores e guias espirituais por toda proteção, orientação, intuição e acalento recebidos em forma de arrepios e calor no coração sempre que requisitados.

Agradeço aos meus pais e irmãos por terem participado da moldagem do meu caráter, dos meus valores e crenças, por todo o esforço em minha criação, e todo suporte até hoje oferecidos. Obrigada meu pai, Ricardo, por me ensinar a olhar para o mundo e desejar o bem comum, por mostrar a beleza de viver com ideologias e com a esperança de um futuro melhor. Obrigada minha mãe, Elci, por se doar para que eu pudesse crescer, por me ensinar a beleza e o valor de uma vida íntegra e correta. Obrigada minha irmã, Milene, por me ensinar o poder da organização e do respeito a si mesmo e ao outro. Obrigada meu irmão, Fernando, ou Fefinho, por ser meu xodó, por me ensinar a importância da comunicação, por me permitir cuidar o quanto posso, e amar incondicionalmente.

Agradeço especialmente à Babi, minha querida orientadora, pela confiança de longa data em minhas capacidades, em meu empenho e trabalho. Sou grata ao tanto que me ensinou, especialmente sobre ser pesquisadora, a todo o apoio e compreensão a perder de vista a mim oferecidos, sempre carinhosa e compreensiva, frente aos percalços da vida. Agradeço também pelos pequenos puxões de orelha, pela sensatez, e por muitas vezes trazer meus pés ao chão, mostrando os possíveis caminhos, quando me perco em minha mente que me leva para longe. Agradeço imensamente pela parceria e companheirismo nesta jornada tão bonita que foi o mestrado, primeiro passo de muitos, espero, rumo ao futuro. Sua presença ficará sempre guardada com muito carinho em meu coração.

Agradeço à prof^a Marly A. Cardoso por me receber no Estudo MINA com tanta generosidade, agradeço pelos *insights* cheios de proficiência, pelas contribuições incomensuráveis e por ser exemplo de profissional. Agradeço à toda equipe do Estudo MINA, com agradecimentos especiais ao Paulo A.R. Neves, à Maíra Malta e à Jéssica M. Maruyama por todo auxílio, apoio e incentivo, e por ajudarem a tornar realidade este sonho de ser autora. E agradeço especialmente minha amiga Thaís C. Correia, companheira de longa data, por compartilhar comigo este processo, oferecendo suporte, um ombro, um ouvido, um abraço, um sorriso. Sua companhia e parceria foram

fundamentais nestes dois anos e meio de mestrado, como também ao longo destes quase dez anos de USP.

Meus agradecimentos também às queridas professoras Maria Antonieta B. L. Carvalhaes e Luciana Y. Tomita por terem contribuído de forma tão rica e atenciosa à minha banca de qualificação e por aceitaram participar da defesa desta dissertação, tendo oferecido seu tempo e comentários tão generosos e cuidadosos durante a pré-banca. Agradeço à querida Lara Lívía S. da Silva por ter oferecido sua leitura atenta e comentários tão necessários ao fechamento deste trabalho durante a pré-banca. Vocês são profissionais incríveis, pelas quais tenho muita admiração.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa de estudos ao longo deste mestrado.

E agradeço por fim, às então gestantes MINA, por oferecerem um pouco de si e de sua prole à construção do conhecimento, e por confiarem na ciência. Que sua generosidade retorne em bênçãos e saúde a vocês e suas crianças.

*Salve, sol glorioso! Ao teu clarão fecundo,
A natureza canta e se extasia o mundo.
Que tristeza, que dó, quando desapareces!
Vens, e a terra estragada e feia reverdeces;
Abres com o teu calor as sebes perfumadas;
Dás flores ao verdor das moitas orvalhadas;
Os ninhos aquecendo, as gargantas das aves
Dás gorjeios de amor, e harmonias suaves;
E, cintilando sobre os tufos de verdura,
Em cada ramo põe uma fruta madura.
A noite é como a morte; o dia é como a vida.
Ó Sol, quando te vais, a alma vaga perdida...
Os pensamentos mais são os filhos da treva:
Fogem, quando a brilhar, no horizonte se eleva
O Sol, pai do trabalho, o Sol, pai da alegria...
Salve, anúncio da Vida, e portador do Dia!*

Olavo Bilac

RESUMO

Rodrigues, CZ. Estado nutricional de vitamina D e resistência à insulina entre gestantes do Estudo MINA-Brasil [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: A inadequação do estado nutricional de vitamina D, segundo concentrações de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), vem sendo colocada como uma questão global de saúde pública, sendo as gestantes um grupo de alto risco. A condição relaciona-se a diversas intercorrências, incluindo a resistência à insulina (RI). **Objetivos:** Caracterizar preditores das concentrações de 25(OH)D e investigar prospectivamente a associação da insuficiência persistente de vitamina D sobre RI no terceiro trimestre gestacional, em Cruzeiro do Sul, Acre. **Métodos:** Análise longitudinal junto ao Estudo MINA-Brasil entre gestantes com duas medidas de 25(OH)D na gestação. Coletaram-se informações socioeconômicas, demográficas, história obstétrica e estilo de vida. Para caracterizar preditores, coeficientes e intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram estimados por regressão quantílica simultânea com estimador bootstrap de erro padrão nos percentis 25 (49 nmol/L), 50 (79 nmol/L) e 75 (110 nmol/L) da distribuição de 25(OH)D. Investigou-se a associação da insuficiência persistente de vitamina D (<75 nmol/L no 2º e 3º trimestres) com RI (*homeostatic model assessment for insulin resistance*, HOMA-IR >2,71) por meio de regressão logística. Adicionalmente, com inclusão de um termo de interação, realizou-se análise de moderação segundo ganho de peso gestacional (GPG) excessivo. **Resultados:** Entre as participantes (n=448; 25 [DP: 6] anos; 28 [DP: 1,6] semanas gestacionais), observou-se prevalência de 28% de insuficiência persistente de vitamina D. Preditores das concentrações de 25(OH)D no terceiro trimestre incluíram exposição à estação seca e melhor estado nutricional de vitamina D no segundo trimestre, com impactos positivos ao longo de toda a distribuição de 25(OH)D. Menores concentrações de 25(OH)D foram observadas entre gestantes chefes de família (percentis 50 e 75: -15 nmol/L, IC95% -24; -3 e -22 nmol/L, IC95% - 36; -7, respectivamente) e com insuficiência persistente em vitamina A (percentis 25 e 50: -27 nmol/L, IC95% -40; -15 e -17 nmol/L, IC95% - 33; -1, respectivamente). Práticas de proteção solar tiveram impacto menor, restrito ao percentil 25 das concentrações de 25(OH)D. Entre as participantes (n=444), 28% apresentaram RI. A insuficiência persistente de vitamina D associou-se ao HOMA-IR (0,39, IC95% 0,03; 0,74), com

odds ratio de 1,90 (IC 95% 1,03; 3,53) para a ocorrência de RI. Observou-se interação significativa entre insuficiência persistente de vitamina D e GPG excessivo. Entre participantes sem GPG excessivo, insuficiência persistente de vitamina D incorreu em maior probabilidade para RI (0,36, IC95% 0,24; 0,48) em comparação àquelas suficientes em vitamina D (0,12, IC95% 0,04; 0,20). Não houve efeito significativamente diferente do estado de vitamina D sobre RI entre gestantes com GPG excessivo. **Conclusão:** A sazonalidade e o estado de vitamina A foram importantes preditores das concentrações de 25(OH)D. A insuficiência persistente de vitamina D mostrou-se deletéria à RI, sendo moderada por cenário de GPG excessivo. Exposição adequada à luz solar e fontes alimentares de vitamina A, entre cuidados pré-natais de melhor qualidade e com manejo adequado do GPG, contribuiriam a um bom estado nutricional de vitamina D, e conseqüentemente ao menor risco para RI.

Descritores: vitamina D, fatores associados, gestação, ganho de peso gestacional, resistência à insulina, Amazônia Brasileira.

ABSTRACT

Rodrigues, CZ. Nutritional status of vitamin D and insulin resistance among pregnant women in the MINA-Brazil Study [dissertation]. São Paulo: School of Public Health of the University of São Paulo; 2021.

Introduction: Inadequate nutritional status of vitamin D, according to concentrations of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), has been raised as a global public health issue, with pregnant women being a high-risk group. The condition is related to several complications, including insulin resistance (IR). **Aims:** To characterize predictors of 25(OH)D concentrations and to prospectively investigate the association of persistent vitamin D insufficiency with IR in the third trimester of pregnancy, in Cruzeiro do Sul, Acre. **Methods:** Longitudinal analysis within the MINA-Brazil Study among pregnant women with two measurements of 25(OH)D during pregnancy. Socioeconomic, demographic, obstetric history and lifestyle data were collected. To characterize predictors, coefficients and 95% confidence intervals (95%CI) were estimated by simultaneous quantile regression with a bootstrap for standard errors, at the 25th (49 nmol/L), 50th (79 nmol/L) and 75th (110 nmol) percentiles of 25(OH)D distribution. The association of persistent vitamin D insufficiency (<75 nmol/L in the 2nd and 3rd trimesters) with IR (homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR >2.71) was investigated by logistic regression. Additionally, with the inclusion of an interaction term, a moderation analysis was performed according to excessive gestational weight gain (GWG). **Results:** Among participants (n=448; 25 [SD: 6] years; 28 [SD: 1.6] gestational weeks), 28% presented persistent vitamin D insufficiency. Predictors of 25(OH)D concentrations in the third trimester included exposure to the Amazonian dry season and improved nutritional status of vitamin D in the second trimester, with positive impacts throughout the 25(OH)D distribution. Lower concentrations of 25(OH)D were observed among pregnant women who were head of household (50th percentile: -15 nmol/L, 95%CI -24; -3 and 75th percentile: -22 nmol/L, 95%CI -36; -7) and with persistent vitamin A insufficiency (25th percentile: -27 nmol/L, 95%CI -40; -15 and 50th percentile: -17 nmol/L, 95%CI -33; -1). Sun protection practices had a smaller impact, restricted to the 25th percentile of 25(OH)D concentrations. Among participants (n=444), 28% had IR. Persistent vitamin D insufficiency was associated with HOMA-IR (0.39, 95%CI 0.03; 0.74), with an odds ratio of 1.90 (95%CI 1.03; 3.53) for the occurrence of IR. There

was a significant interaction between persistent vitamin D insufficiency and excessive GWG. Among participants without excessive GWG, a higher probability for IR was detected for pregnant women with persistent vitamin D insufficiency (0.36, 95%CI 0.24; 0.18), compared to those who were sufficient in vitamin D (0.12, 95%CI 0.04; 0.20). There was no significantly different effect of vitamin D status on IR among pregnant women with excessive GWG. **Conclusion:** Seasonality and vitamin A status were important predictors of 25(OH)D concentrations. Persistent vitamin D insufficiency proved to be harmful to IR, with moderation by an excessive GWG scenario. Adequate exposure to sunlight and dietary sources of vitamin A, among better quality antenatal care and adequate management of GWG, can contribute to an optimal nutritional status of vitamin D, and consequently to a lower risk for IR.

Key words: vitamin D, associated factors, pregnancy, gestational weight gain, insulin resistance, Brazilian Amazon.

SUMÁRIO

Apresentação.....	13
1. Introdução.....	15
1.1. Estado nutricional de vitamina D: aspectos epidemiológicos em mulheres em idade fértil e gestantes.....	15
1.2. Fatores associados ao estado nutricional de vitamina D na gestação.....	18
1.3. Relação do estado nutricional de vitamina D na gestação e resistência à insulina.....	22
1.4. Justificativa.....	24
2. Objetivos.....	27
2.1. Objetivo geral.....	27
2.2. Objetivos específicos.....	27
3. Métodos.....	28
3.1. Área, desenho e população de estudo.....	28
3.2. Aspectos éticos.....	30
3.3. Procedimentos de campo.....	30
3.3.1. Questionário sociodemográfico e história de saúde da gestante.....	31
3.3.2. Avaliações clínicas durante o pré-natal.....	31
3.4. Análise dos dados.....	33
3.4.1. Gerenciamento de dados.....	35
3.4.2. Investigação de preditores das concentrações sanguíneas de 25(OH)D no terceiro trimestre da gestação (artigo 1).....	36

3.4.3. Efeito do estado nutricional de vitamina D ao longo da gestação sobre resistência à insulina (artigo 2).....	36
4. Resultados e discussão.....	38
4.1. Artigo 1: Predictors of 25-hydroxyvitamin D concentrations during pregnancy: a longitudinal analysis in the Brazilian Amazon.....	39
4.2. Artigo 2: Vitamin D insufficiency, excessive weight gain and insulin resistance during pregnancy.....	69
5. Considerações finais.....	94
6. Referências bibliográficas	98
Anexos.....	106
Anexo 1 – Aprovação do Estudo MINA-Brasil pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FSP/USP.....	106
Anexo 2 – Proposta de análise da presente dissertação apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FSP/USP.....	109
Anexo 3 – Declaração de concordância da pesquisadora responsável para acesso aos dados do Estudo MINA-Brasil para o presente trabalho.....	111
Anexo 4 – Questionário sociodemográfico e de história de saúde do Estudo MINA-Brasil.....	112
Anexo 5 – Formulário de acompanhamento na gestação do Estudo MINA-Brasil.....	118
Currículo Lattes.....	124

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação de mestrado foi organizada no formato de coletânea de artigos e seguiu as recomendações do Guia de Apresentação de Teses da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (2ª edição, 2017), com adoção do estilo Vancouver na listagem de referências. O presente trabalho compreende uma introdução ao tema de investigação, a explicitação dos objetivos propostos e a descrição de aspectos gerais referentes ao delineamento do estudo e dos métodos empregados. A seção de resultados e discussão é composta por dois manuscritos provenientes dos resultados deste estudo, formatados segundo normas dos periódicos a que foram ou serão submetidos à publicação. Por fim, considerações finais foram elaboradas para complementar e agrupar as conclusões apresentadas pelos artigos individualmente, bem como contextualizar os principais achados da dissertação.

A presente dissertação é parte integrante do Estudo MINA-Brasil (Saúde e Nutrição Materno-Infantil no Acre), que trata-se de uma coorte de nascimentos com etapas de seguimento desde o período pré-natal, a partir do acompanhamento das gestantes da área urbana do município de Cruzeiro do Sul, Acre, região da Amazônia Ocidental Brasileira. O Estudo MINA-Brasil tem por objetivo principal a identificação de determinantes do estado nutricional e desenvolvimento infantil durante os dois primeiros anos de vida, e integra um conjunto de pesquisas epidemiológicas acerca das condições de saúde e nutrição no estado do Acre, coordenado por pesquisadores da Universidade de São Paulo em parceria com a Universidade Federal do Acre – Campus Floresta e a Harvard T.H. Chan School of Public Health.

O Estudo MINA-Brasil contou com auxílios para sua concretização, concedidos pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico (CNPq) (nº 407255/2013-3), Fundação Maria Cecília Souto Vidigal e pela chamada PPSUS 001/2015 Fundo de Amparo à Pesquisa do Estado do Acre – Programa Pesquisa para o SUS: Gestão Compartilhada em Saúde FAPAC/SESACRE/PPSUS MS/CNPq. Em 2017, foi obtido auxílio à pesquisa para projeto temático pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, nº 2016/00270-6). A realização desta dissertação contou com uma bolsa de estudo concedida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES Código de Financiamento 001) entre julho de 2019 e outubro de 2021.

Membros da Coordenação do Estudo MINA-Brasil

Alícia Matijasevich (Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina da USP),
Suely G. A. Gimeno (Departamento de Medicina Preventiva, Escola Paulista de Medicina da
Universidade Federal de São Paulo), Bruno P. da Silva e Rodrigo M. de Souza (UFAC, Campus
Floresta), Márcia C. Castro (HSPH), Paulo A. R. Neves, Maíra B. Malta, Bárbara H. Lourenço,
Marly A. Cardoso (Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública da USP).

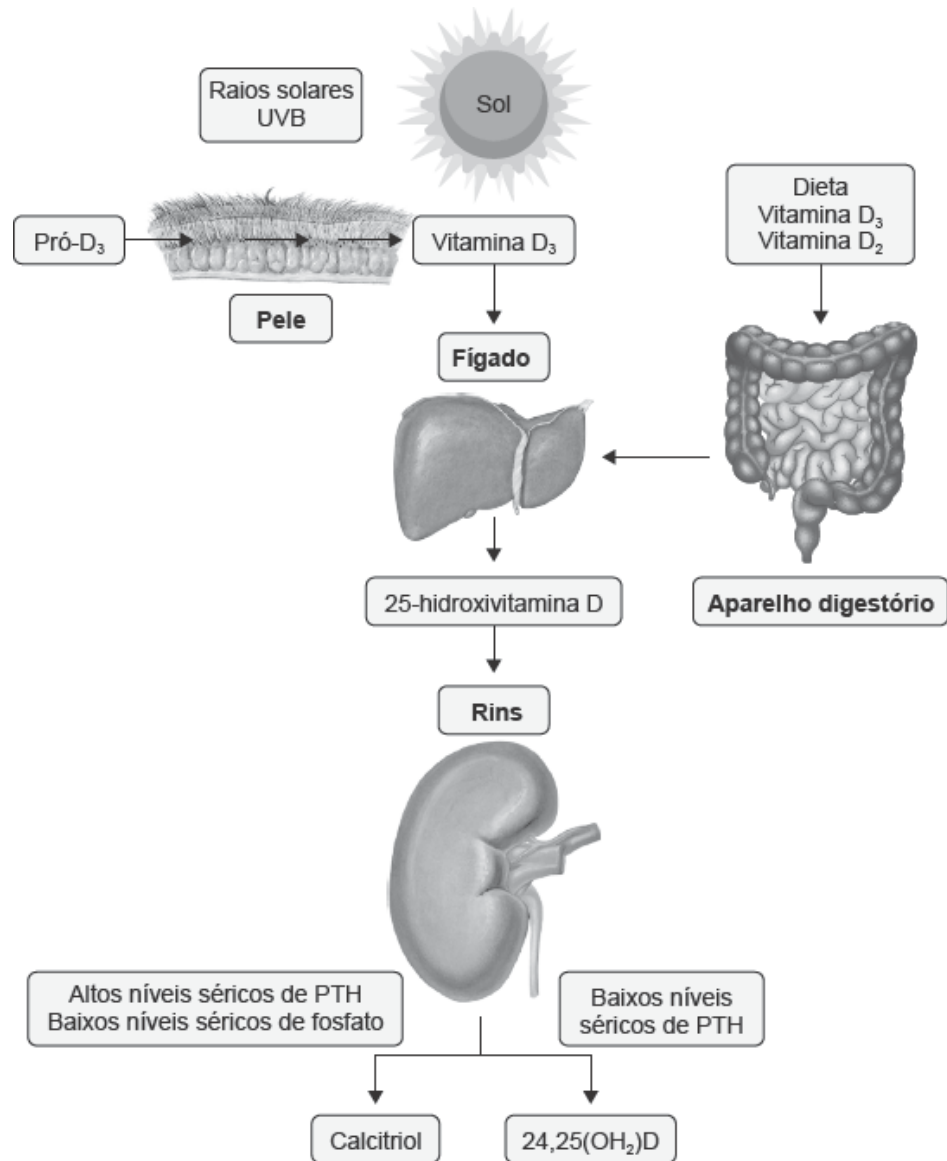
1. INTRODUÇÃO

1.1. VITAMINA D: ESTADO NUTRICIONAL E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A vitamina D é produzida no organismo humano derivada de um mecanismo fotossintético na pele⁽¹⁾, através dos raios ultravioletas B e do 7-deidrocolesterol⁽²⁾. A luz ultravioleta entra em contato com a pele convertendo o precursor do colesterol presente na epiderme em pré-vitamina D3. A pré-vitamina D3 é posteriormente transformada em colecalciferol, por reação induzida pelo calor^(1,3) (Figura 1). O colecalciferol também pode ser obtido por meio da ingestão de alimentos de origem animal, como peixes gordurosos (salmão, arenque, cavala, atum), óleo de fígado de bacalhau, e pode estar presente também na carne bovina e suína devido à adição vitamina D à ração oferecida na criação dos animais^(4,3). O ergosterol é outra fonte de vitamina D, encontrada em alimentos de origem vegetal, exclusivamente em fungos comestíveis, como cogumelos expostos ou desidratados ao sol^(4,3).

Desta forma, o estado de vitamina D de um indivíduo se dá de acordo com o nível de exposição à luz solar e, em menor importância, com a ingestão de alimentos fonte, alimentos que possam ser fortificados com esta vitamina e por meio do uso de suplementos nutricionais que a contenham⁽⁵⁾. A síntese da vitamina na pele varia consideravelmente segundo fatores como cor da pele e quantidade de melanina relacionada, uso de protetor solar, tipos de vestimentas, e latitude do local em que ocorre a exposição, bem como idade do indivíduo⁽⁶⁾. Além disso, a síntese de vitamina D também pode ser influenciada pela prática de atividade física ou por hábitos sedentários^(7,8).

Figura 1. Representação esquemática da síntese e do metabolismo da vitamina D no corpo humano.



Fonte: Lourenço e Cardoso, 2019. ⁽⁹⁾

Uma vez na corrente sanguínea, o coлекаliferol e o ergosterol são transportados até o fígado para ligação a um grupo hidroxila no carbono 25, gerando o calcidiol, ou 25-hidroxivitamina D (25(OH)D). Ao ser transportado ao rim, ocorre nova hidroxilação, desta vez no carbono 1, dando origem ao calcitriol ou 1- α ,25-diidroxitamina D (1,25(OH)₂D). O calcitriol é a molécula metabolicamente ativa de toda a cascata da vitamina D^(1,3,10) e seus efeitos são mediados pelo receptor VDR (*vitamin D receptor*), presente em quase todas as células do corpo humano⁽¹¹⁾. Este

fato sugere que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pode estar associada a uma ampla abrangência de funções que envolvem a homeostase sistêmica de forma geral, atuando na imunorregulação autócrina, no ciclo celular, no funcionamento das gônadas, no sistema cardiovascular e musculoesquelético, no controle do metabolismo glicídico e em funções cerebrais, além da reconhecida regulação do metabolismo de cálcio e fósforo⁽³⁾.

Apesar da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ser a molécula metabolicamente ativa desta cascata, as concentrações de $25(\text{OH})\text{D}$ é o marcador sanguíneo considerado mais adequado para averiguar o estado da vitamina D^(12,13), pois apresenta maior tempo de meia vida⁽³⁾. Ainda que haja debate quanto à faixa de normalidade da $25(\text{OH})\text{D}$ na literatura, os pontos de corte mais comumente indicados para classificação do estado nutricional da vitamina D são 50 nmol/L⁽¹⁴⁾ e 75 nmol/L^(14,16,17). A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia recomenda classificar concentrações de $25(\text{OH})\text{D}$ de acordo com a faixa etária e condições clínicas individuais da seguinte maneira: concentrações ideais estariam acima de 50 nmol/L para a população saudável (até 60 anos); concentrações ideais entre 75 e 150 nmol/L para grupos de risco como por exemplo idosos, gestantes, lactantes, indivíduos com osteoporose, história de quedas e fraturas, hiperparatireoidismo, etc; sendo que concentrações acima de 250 nmol/L podem representar risco de toxicidade e hipercalcemia⁽¹⁸⁾.

Baixas concentrações de $25(\text{OH})\text{D}$ vêm sendo colocadas como uma questão global de saúde pública^(4,19,20), independentemente da faixa etária, etnia e localização geográfica^(21,13), apesar da abundante incidência solar em muitos países⁽¹⁹⁾. Revisão sistemática de Hilger *et al* (2014) verificou o estado de vitamina D de populações de 44 países ao redor do globo, abrangendo estudos do tipo transversal e estudos com dados de linha de base de cortes de base populacional provenientes de regiões segundo estipulado pela Organização das Nações Unidas (ONU): América Latina, América do Norte, Europa, Ásia/Pacífico e Oriente Médio/África. Apesar da variabilidade significativa nas estimativas de concentrações de $25(\text{OH})\text{D}$ entre os estudos, foi encontrado que 88,1% das investigações registraram valores médios do marcador abaixo de 75 nmol/L, 37,3% apresentaram médias abaixo de 50 nmol/L e 6,7% abaixo de 25 nmol/L⁽²²⁾. Enquanto maiores concentrações de $25(\text{OH})\text{D}$ foram notadas para a região da América do Norte, mais industrializada e com frequente rotina de fortificação de alimentos, valores mais baixos foram constatados na região do Oriente Médio/África. Não houve diferenças significantes entre os sexos em nenhuma das regiões, no entanto, as concentrações de $25(\text{OH})\text{D}$ apresentaram tendência a serem mais baixas

entre as mulheres, principalmente em regiões em desenvolvimento como Ásia/Pacífico e Oriente Médio/África⁽²²⁾.

Nenhum estudo brasileiro foi incluído na revisão em questão, porém, recente estudo transversal multicêntrico realizado em escolas do Rio de Janeiro, Fortaleza, Brasília e Porto Alegre verificou que dentre 1152 adolescentes entre 12 e 17 anos, houve ocorrência de 21% de concentrações de 25(OH)D menores que 50 nmol/L (IC 95%: 19-24%), e 42% de concentrações entre 50 e 75 nmol/L (IC 95%: 39%–46%)⁽²³⁾. Ainda assim, há carência de estudos nacionais bem delineados e representativos que verifiquem a prevalência do estado nutricional de vitamina D na população brasileira em diferentes grupos, regiões e faixas etárias, além do grupo de adolescentes.

As gestantes têm sido vistas também como um grupo de alto risco para ocorrência da deficiência de vitamina D, como ilustrado pela revisão sistemática de estudos observacionais e experimentais de Saraf *et al* (2016), em resumo global da epidemiologia do estado de vitamina D no binômio mãe-bebê para as regiões das Américas, Europa, Mediterrâneo Oriental, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental. Considerando concentrações de 25(OH)D <50 nmol/L como deficientes, a prevalência geral desta condição entre as gestantes foi de 54% segundo metanálise. Para a região das Américas, constatou-se 64% de deficiência entre as gestantes, no entanto, nenhum estudo realizado no Brasil atendeu aos critérios de inclusão considerados por esta revisão sistemática⁽²⁴⁾. Esta ausência de trabalhos brasileiros em revisões sistemáticas relacionadas à vitamina D no grupo populacional materno-infantil reforça a acentuada necessidade da realização de estudos epidemiológicos bem desenhados neste sentido no contexto nacional.

1.2. FATORES ASSOCIADOS AO ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA D NA GESTAÇÃO

Para melhor informar possíveis estratégias de prevenção, estudos exploraram preditores do estado de vitamina D entre gestantes. Uma revisão sistemática com 36 estudos transversais, 13 prospectivos e dois estudos caso-controle conduzidos em países do Oriente Médio (latitudes 12°N-42°N) identificou que concentrações gestacionais de 25(OH)D <50 nmol/L estavam associadas à baixa síntese de vitamina D, devido ao baixo consumo de fontes alimentares ou à não reposição da vitamina por meio de suplementação. Além disso, baixas concentrações de 25(OH)D durante a gestação também foram associadas à baixa síntese devido à redução da exposição à luz solar, fator

este que se subdivide em fatores pessoais ou fatores ambientais. Entre fatores pessoais, mostrou-se a influência de estilo de vida e de condições culturais que conduzem à exposição solar insuficiente, como urbanização, com maior parte do tempo gasto sob sombras e dentro de edificações, e normas sociais e preceitos religiosos que levam à utilização de vestimentas que cobrem a maior parte do corpo. Mostrou-se também a influência das estações do ano, da latitude e da poluição atmosférica como fatores ambientais que influenciam a quantidade de radiação UVB que atinge uma dada localidade, e por consequência a pele humana⁽²⁵⁾.

O uso de vestimentas que cobrem todo o corpo e a rotina de trabalho em locais fechados associaram-se ao maior risco para deficiência de vitamina D em estudo mais recente na Arábia Saudita (24°N) de delineamento observacional prospectivo (n=578, OR 17,8, IC95% 2,3; 138,5, p=0,006 e OR 25,4, IC95% 5,5; 117,3, p<0,001, respectivamente)⁽²⁶⁾, assim como permanecer em locais abertos por menos de 60 minutos ao dia foi relacionado à maior ocorrência de deficiência de vitamina D na Indonésia (0,44°S) em estudo transversal (n=232, OR 9,7, IC 95% 1,88; 49,55, p=0,007)⁽²⁷⁾. O maior consumo de fontes alimentares de vitamina D, como peixes e alimentos fortificados, mostrou-se protetor para a ocorrência desta condição em uma coorte realizada na Malásia (3°N, n=535, OR 0,96, IC95% 0,93; 0,99, p<0,001)⁽²⁸⁾. Além disso, a presença de suplementação nutricional com vitamina D teve efeito protetor para ocorrência da deficiência de vitamina D em coorte realizada na China (30°N, n=1479, OR 0,67, IC95% 0,44; 0,96, p=0,009)⁽²⁹⁾, ao passo que a ausência da suplementação nutricional na Indonésia (0,44°S) esteve associada à maior ocorrência da deficiência em estudo transversal (n=232, OR 4,49, IC95% 1,08; 18,56, p=0,039)⁽²⁷⁾. Há divergências, no entanto, relativas à associação entre suplementação como um preditor do estado de vitamina D na literatura⁽²⁶⁾.

Fatores como maiores níveis de escolaridade (24°N, n=578, OR 0,32, IC95% 0,12; 0,86, p=0,02)⁽²⁶⁾ e ausência de trabalho (0,44°S, n=232, OR 0,029, IC95% 0,001; 0,708, p=0,030)⁽²⁷⁾ foram negativamente associados à ocorrência da deficiência de vitamina D, apontando para a influência que fatores socioeconômicos podem apresentar sobre a adequação do estado nutricional de micronutrientes, até mesmo quando suas fontes principais não são alimentares. A história obstétrica da gestante se mostrou positivamente associada à ocorrência de deficiência de vitamina D, no que diz respeito à multiparidade (24°N, n=578, OR 3,97, IC95% 1,7; 9,5, p=0,002)⁽²⁶⁾ ou à nuliparidade (0,44°S, n=232, OR 7,63, IC95% 1,55; 37,61, p=0,012)⁽²⁷⁾, sendo que tanto gestantes

que já passaram por gestações prévias como aquelas que não passaram por nenhuma gestação prévia apresentaram maior risco para ocorrência desta deficiência.

Com o exposto, é possível dizer que as evidências apontam, principalmente, para o papel da exposição à luz solar, sem demasiada proteção da pele, para promoção de um estado nutricional de vitamina D adequado em locais de distintas incidências solares ao longo do ano, podendo haver, ainda, contribuição do consumo alimentar de alimentos fonte ou do uso de suplementação nutricional. Apesar de alguns indícios sobre a relação de fatores mais distais como escolaridade da gestante e seu nível social, como demarcado pela presença de emprego, poucos estudos exploram estas associações em locais tropicais com incidência solar perene.

Além disso, há evidências de que o estado nutricional da gestante, segundo o índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional e ganho de peso durante este período, pode influenciar as concentrações séricas da vitamina D, acarretando em redução da transferência placentária da vitamina ao feto, bem como de sua biodisponibilidade e seus níveis séricos após o nascimento⁽³⁰⁾. Baixas concentrações de 25(OH)D em gestantes obesas podem derivar da natureza lipossolúvel da vitamina, potencialmente sequestrada pelas células adiposas através de sua camada bilipídica⁽³¹⁾. Isso pode ser especialmente relevante no contexto de transição nutricional vivenciado inclusive em regiões de baixa e média renda, favorecendo potenciais associações entre pior estado de vitamina D⁽³²⁾ e desfechos maternos adversos durante a gestação.

No entanto, são necessárias investigações adicionais e principalmente prospectivas relativas a esta associação, incluindo recortes em que se possa observar diferentes pontos da distribuição de concentrações do marcador de vitamina D, haja vista que estudos individuais ainda divergem quanto ao tema: estudo transversal realizado com 225 participantes da cidade de Crato, no Ceará, não encontrou associação entre concentrações insuficientes de 25(OH)D (50 a 75 nmol/L) aferidas dentro de 24 horas após o parto e o IMC pré-gestacional ou ganho de peso gestacional⁽³³⁾. Recente coorte realizada em um centro de saúde pública no Rio de Janeiro, com amostra de conveniência (n=163), com gestantes entre a 5^a e a 13^a semana de gestação e o período de 60 dias do puerpério, observou que, quando comparadas com aquelas que apresentaram concentrações de 25(OH)D acima de 50 nmol/L, as gestantes com concentrações de 25(OH)D abaixo de 50 nmol/L com excesso de peso no primeiro trimestre gestacional apresentaram maior ganho de peso gestacional total ($\beta=3,70$ kg, IC95% 0,09; 7,31, $p=0,045$)⁽³⁴⁾.

Ademais, há evidências da relação entre a vitamina D e a vitamina A, que, além de serem lipossolúveis, apresentam ações em conjunto principalmente no sistema imunológico. As moléculas de vitamina D são dependentes da presença de vitamina A pois demandam combinar-se com o receptor retinoide X formando, então, um heterodímero ativo, que possibilita à vitamina D a execução de suas ações anti-inflamatórias⁽³⁵⁾. Assim como para a vitamina D, o estado nutricional inadequado de vitamina A é visto como uma questão de saúde pública, cuja principal causa é o consumo cronicamente insuficiente em vitamina A, o que acarreta menores estoques corporais e conseqüentemente falha em atender às necessidades fisiológicas dessa vitamina⁽³⁶⁾. Neste sentido, estudo realizado com dados da primeira Pesquisa Nacional de Consumo Alimentar, conduzida junto à Pesquisa de Orçamentos Familiares pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) entre 2008 e 2009, apontou que dentre mulheres grávidas e mulheres em idade fértil, a inadequação do consumo alimentar de vitamina A foi maior que 70%⁽³⁷⁾. Além disso, estudo com dados da linha de base de uma coorte realizada em Cruzeiro do Sul, Acre (7°S), observou entre as gestantes (n=442) a prevalência de 27% de insuficiência de vitamina A (<1,05 µmol/L) no segundo trimestre e 20% no terceiro trimestre gestacional, além de apontar associação positiva entre esta condição e o consumo semanal de frutas típicas da região e ricas em vitamina A ($\beta=0,087$, IC95% 0,012; 0,162, $p=0,02$)⁽³⁸⁾.

Havendo este efeito sinérgico entre tais vitaminas, a inadequação do estado nutricional de vitamina A pode influenciar as concentrações de 25(OH)D e conseqüentemente suas ações. Há evidências desta relação entre crianças de 11 a 15 meses de idade, a partir de uma análise transversal (n=468) realizada em Olinda, Rio Branco, Goiânia e Porto Alegre (7°-30°S), que observou que cada aumento de 1 µmol/L na concentração de vitamina A foi associado positivamente à suficiência de vitamina D (RP 1,38, IC95% 1,18; 1,61), e em comparação com estado de vitamina A suficiente ($\geq 1,05$ µmol/L), o estado marginal e deficiente foram significativamente associados à redução progressiva na prevalência de concentrações de 25(OH)D ≥ 50 nmol/L ($P=0,001$)⁽³⁹⁾. Entre gestantes, uma análise observacional a partir de um ensaio clínico de suplementação entre 1078 gestantes com HIV entre 12 e 27 semanas gestacionais, realizado na Tanzânia (6°S), apontou que a deficiência de vitamina A (<0,7 µmol/L) foi 11% menor com cada aumento de 25 nmol/L nas concentrações de 25(OH)D. Em paralelo, as concentrações de 25(OH)D menores que 80 nmol/L foram 13% menores com cada aumento de 0,35 µmol/L nos níveis de retinol⁽⁴⁰⁾. Tais achados sugerem que o estado nutricional inadequado de vitamina A pode

influenciar o estado de vitamina D, no entanto, mais estudos são necessários entre o grupo das gestantes, principalmente entre aquelas não portadoras de comorbidades com potencial comprometimento do sistema imunológico.

1.3. RELAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA D NA GESTAÇÃO E RESISTÊNCIA À INSULINA

Ante este panorama, diversos papéis da vitamina D nesta fase do ciclo vital vêm sendo estudados, relacionando sua deficiência na gestação a diversas intercorrências⁽⁴¹⁾. A revisão sistemática de Pligt *et al* (2018), que reuniu estudos observacionais de coorte e transversais em países em desenvolvimento como China, Turquia, Índia e Irã, verificou prevalência combinada de deficiência e insuficiência de vitamina D materna entre 39,4% e 76,5% (com pontos de corte para deficiência considerados entre 37,5 e 50 nmol/L) e constatou associação significativa entre deficiência de vitamina D materna, conforme aferido entre o segundo e terceiro trimestres da gestação, e desfechos adversos para mães e recém-nascidos em 77% dos estudos selecionados, incluindo pré-eclâmpsia gestacional, diabetes mellitus gestacional, depressão pós-parto, parto cesárea de emergência e complicações relacionadas ao volume de líquido amniótico (oligodrâmnio e polidrâmnio)⁽⁴²⁾.

A revisão sistemática com metanálise de Aghajafari *et al* (2013), que compilou estudos observacionais de localidades como Estados Unidos, Reino Unido, Espanha e Austrália, incluiu uma análise combinada de 10 estudos com delineamentos do tipo caso-controle e coorte, em que a diabetes mellitus gestacional esteve positivamente associada à insuficiência de vitamina D, conforme aferição majoritariamente realizada no segundo trimestre da gestação (25(OH)D <75 nmol/L; OR: 1,49; IC95%: 1,18-1,88). Todos os estudos apresentaram resultados referentes à ocorrência de diabetes gestacional, mas os dados de parâmetros glicêmicos não foram explorados na forma contínua⁽⁴³⁾. Apesar de apresentarem evidências importantes, tais revisões não esgotaram o tema, recomendando a realização de mais estudos, com interesse em análises sobre efeitos contínuos nos desfechos.

Revisão e metanálise mais recente de Zhang *et al* (2018) incluiu 58 estudos observacionais do tipo coorte e caso-controle, dentre os quais oito já apresentados por Aghajafari *et al* (2013), e compilados de todos os continentes, mas principalmente realizados em países como Estado Unidos,

Austrália, China, Canadá e países do Oriente Médio como Irã, Iraque e Turquia, reafirmando o panorama de resultados. Observou-se que concentrações de 25(OH)D entre gestantes com diabetes mellitus gestacional foram menores que aquelas de gestantes saudáveis, principalmente entre países em desenvolvimento (diferença média padrão 0,576 nmol/L, IC95% 0,724; 0,428, $p < 0,0001$), assim como gestantes com estado nutricional de vitamina D inadequado apresentaram risco 85% maior para a ocorrência de diabetes mellitus gestacional (OR: 1,850, IC95% 1,471; 2,328, $p < 0,0001$). Além disso, as análises também apontaram que concentrações de 25(OH)D foram inversamente associadas com concentrações do índice HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*, -0,351, IC95% -0,594; -0,050, $p = 0,023$). Nesta metanálise, os resultados referentes à relação entre o estado nutricional de vitamina D e concentrações de insulina não apresentou, inicialmente, associação significativa, sendo indicado viés de publicação. Após correções para atingir simetria, obteve-se resultado significativo para essa associação, a partir da qual os autores concluem, então, a necessidade de mais investigações a cerca deste parâmetro para futuramente obterem-se resultados mais robustos⁽⁴⁴⁾.

Estudo transversal mais recentemente realizado na China (31°N), com amostragem de conveniência, recrutou gestantes em idade avançada (≥ 35 anos, $n=80$) no momento anterior ao parto, estratificando as concentrações de 25(OH)D das gestantes em deficiência de vitamina D (< 50 nmol/L) e suficiência de vitamina D (≥ 50 nmol/L). Foi observado que as concentrações séricas de insulina eram maiores entre as gestantes caracterizadas como deficientes em vitamina D se comparadas com aquelas caracterizadas como suficientes. Além disso, observou associação negativa entre a suficiência em vitamina D e o índice HOMA-IR ($\beta = -1,289$, IC95% $-2,422$; $-0,156$ $p=0,026$)⁽⁴⁵⁾.

Há evidências que apontam que a vitamina D tem papel direto na secreção da insulina⁽⁴⁶⁾, afetando a resposta da insulina à estimulação da glicose, enquanto parece não influenciar a insulinemia basal. Segundo revisão sistemática e metanálise este efeito é mediado por seu metabólito ativo (1,25(OH)₂D) ao se ligar ao VDR nas células beta pancreáticas, havendo também indícios de que ocorra a ativação da vitamina D para seu metabólito ativo dentro da célula beta a partir de hidroxilação por ação enzimática. Papel indireto da vitamina D sobre a resistência à insulina também é indicado, de forma mediada pela função que a vitamina D exerce na regulação das concentrações de cálcio extracelular e no fluxo do cálcio através da célula beta, uma vez que a secreção de insulina é um processo dependente de cálcio⁽⁴⁷⁾. Assim, entende-se que o estado

nutricional adequado em vitamina D pode contribuir positivamente na ação da insulina, diretamente por meio da expressão do seu receptor, com consequente melhoria da responsividade para o transporte de glicose, ou indiretamente através de funções reguladoras dos níveis de cálcio⁽⁴⁷⁾.

Faz-se importante sublinhar que a gestação envolve processos fisiológicos que acarretam no aumento da resistência à insulina⁽⁴⁸⁾. Estudos apontam que a manutenção de concentrações adequadas de 25(OH)D é benéfica em relação a este característico aumento na resistência à insulina^(46,49). Desta forma, a investigação da relação entre o estado nutricional de vitamina D e parâmetros metabólicos referentes à resistência à insulina, principal característica da diabetes mellitus gestacional⁽⁴⁸⁾, somada à investigação de fatores associados à distribuição de concentrações do marcador sanguíneo de vitamina D podem subsidiar ações para a prevenção do desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional, juntamente com a prevenção de agravos maternos e infantis decorrentes desta condição⁽⁵⁰⁾, privilegiando um melhor cuidado pré-natal.

1.4. JUSTIFICATIVA

Ainda que em regiões mais próximas ao trópico, a exemplo da região Norte do Brasil, seja possível assumir que o estado de vitamina D possa ser favorecido devido à consistente incidência solar, fatores socioeconômicos, ambientais, de estilo de vida e cuidados pré-natais, que impactam consideravelmente as condições de saúde e nutrição na gestação e no nascimento, precisam ser avaliados em conjunto, especialmente em áreas marcadas por importantes desigualdades sociais⁽⁵¹⁾. Dessa forma, lacunas quanto à caracterização do estado de vitamina D durante a gestação, com destaque a tais locais de estudo, fazem necessárias investigações epidemiológicas adicionais, contextualizadas e adequadamente desenhadas, de forma a apoiar a proposição de estratégias e soluções para desfechos gestacionais e neonatais saudáveis.

Na região Norte do Brasil, onde se insere o estado do Acre, foco deste trabalho, a inadequação no consumo alimentar de vitamina D apresentou-se acima de 99% entre adolescentes e adultos de ambos os sexos entre 2008 e 2009, segundo dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares⁽⁵²⁾. Nesta área de clima tropical, a incidência solar relativamente constante ao longo das diferentes estações do ano se dá em um cenário de condições estruturais ainda deficientes, com índice de desenvolvimento humano abaixo da média nacional em 2010 (Acre: 0,663 e Brasil:

0,727)⁽⁵³⁾, e em conjunto a indicadores sociais preocupantes de insegurança e violência⁽⁵⁴⁾. Adicionalmente, deve-se considerar o contexto geral de urbanização em regiões em desenvolvimento, que tem demonstrado, com seu advento, o aumento de risco para o desenvolvimento de obesidade e doenças crônicas⁽⁵⁵⁾.

A região Norte, ainda, acumula piores indicadores de saúde e nutrição em âmbito intergeracional, bem como cobertura e qualidade da assistência pré-natal prejudicadas. Estudo que avaliou indicadores do instrumento de avaliação externa do I Ciclo do Programa de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica (PMAQ-AB) em 2012, estimou que apenas 8% das gestantes tiveram assistência pré-natal de qualidade adequada, configurada pela realização de seis ou mais consultas de pré-natal, prescrição de sulfato ferroso, vacinação antitetânica, procedimentos de exame físico (aferição da altura uterina e da pressão arterial, exame ginecológico, de mamas e da cavidade oral), orientações fornecidas (alimentação e ganho de peso, amamentação exclusiva até os seis meses, cuidados com o bebê e importância do exame preventivo do câncer do colo de útero) e exames complementares realizados (comum de urina, glicemia, anti-HIV, detecção de sífilis (VDRL) e ultrassonografia)⁽⁵⁶⁾.

Estudos mostram que a mortalidade em crianças durante os primeiros mil dias de vida tem como fatores relevantes o cuidado pré-natal aquém do esperado e a ocorrência de deficiência de micronutrientes⁽⁵⁷⁾. Considerando que as implicações do estado nutricional de vitamina D na gestação se estendem aos bebês⁽⁵⁸⁾, e tendo em vista os variados papéis da vitamina D e a janela de oportunidade oferecida pelos primeiros mil dias de vida, a partir da concepção⁽⁵⁹⁾, é de grande relevância que, em tal cenário, se investiguem os fatores associados às concentrações do marcador do estado nutricional de vitamina D e seus impactos na gestação sobre desfechos metabólicos gestacionais.

Ante a escassez de investigações longitudinais relativas a preditores do estado nutricional de vitamina D em países tropicais de baixa a média renda, e considerando os impactos da carga de má nutrição entre as mulheres em idade fértil e gestantes nesses locais, novas investigações que exploram as possíveis relações sinérgicas envolvendo o marcador 25(OH)D parecem importantes, especialmente em relação à vitamina A. Além disso, seria interessante compreender melhor os possíveis preditores ao longo da distribuição das concentrações de 25(OH)D, em contraste com a maioria dos estudos que enfoca o desfecho dicotômico da deficiência de vitamina D⁽²⁴⁾.

Somado a isso, investigações prospectivas considerando incrementos contínuos de concentrações de insulina e de medidas de resistência à insulina, podem ser interessantes para explorar mais detalhadamente as relações do estado de vitamina D ao longo da gestação com tais agravos gestacionais. O entendimento de preditores de vitamina D, por sua vez, pode oferecer potenciais vias de prevenção a tais agravos, promovendo, com isso, desfechos de parto e nascimento mais adequados.

Para tanto, a presente dissertação de mestrado, que compõe o “Estudo MINA-Brasil – Saúde e Nutrição Materno-Infantil no Acre”, organiza-se com dados coletados prospectivamente a partir do pré-natal, incluindo aferição do marcador de vitamina D em dois momentos durante a gestação, entre o segundo e o terceiro trimestres, para registro de desfechos metabólicos. A hipótese deste trabalho é que fatores socioeconômicos, ambientais, de estilo de vida e cuidados pré-natais impactam as concentrações de 25(OH)D durante a gestação, e que gestantes que apresentem concentrações mais baixas de 25(OH)D apresentarão maior risco para ocorrência de desfechos metabólicos adversos incluindo níveis mais elevados de insulina e resistência à insulina.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Investigar fatores associados às concentrações de 25(OH)D e sua associação à resistência à insulina durante a gestação, em Cruzeiro do Sul, Acre.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar preditores da distribuição de concentrações séricas de 25(OH)D no terceiro trimestre da gestação (artigo 1);
- Investigar a associação da insuficiência de vitamina D persistente ao longo da gestação sobre a resistência à insulina no terceiro trimestre gestacional (artigo 2).

3. MÉTODOS

Este estudo está vinculado ao Estudo MINA-Brasil: Materno-Infantil no Acre, desenvolvido em conjunto com a Universidade Federal do Acre (UFAC), Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Faculdade de Saúde Pública (FSP) da Universidade de São Paulo (USP) e a Escola de Saúde Pública da Universidade Harvard. O Estudo MINA-Brasil foi concebido como um estudo prospectivo de base populacional, cujo delineamento é uma coorte de nascimentos, com acompanhamento desde o pré-natal, que investiga condições de saúde e nutrição materno-infantis no município de Cruzeiro do Sul, estado do Acre, visando à identificação de determinantes precoces, desde a gestação, para promoção de crescimento e desenvolvimento adequados na primeira infância⁽⁶⁰⁾.

3.1. ÁREA, DESENHO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Este trabalho foi desenvolvido a partir de dados coletados no município de Cruzeiro do Sul (latitude: -7.7, longitude: -72.7), estado do Acre, localizado a 636 km da capital Rio Branco, na região da Amazônia Ocidental Brasileira⁽⁶⁰⁾ (Figura 2), com abordagem quantitativa e análises prospectivas. O estado do Acre faz divisas ao norte com o estado do Amazonas e ao leste com Rondônia, estabelece também fronteiras com a Bolívia e o Peru. Cruzeiro do Sul é o segundo município mais populoso do Acre, com população estimada em 87.673 habitantes em 2018⁽⁶¹⁾, apresentando distribuição homogênea entre indivíduos de ambos os sexos. Segundo dados apresentados pelo Atlas Brasil de 2010, o município de Cruzeiro do Sul apresentava Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0,664, classificado na faixa de IDHM médio (entre 0,600 e 0,699), ocupando a 2802^a posição no ranking de desenvolvimento dos municípios brasileiros⁽⁵³⁾.

Figura 2. Localização espacial do município de Cruzeiro do Sul, Acre.



Fonte: Dal Bom, 2019⁽⁶²⁾.

Foram rastreadas gestantes entre fevereiro de 2015 e janeiro de 2016 junto às equipes locais da Estratégia Saúde da Família das 13 unidades básicas de saúde na área urbana do município⁽⁶⁰⁾. Os critérios de inclusão compreenderam idade gestacional de até 20 semanas segundo a data da última menstruação (DUM) no momento do rastreamento, residência fixa na área urbana e intenção de dar à luz em Cruzeiro do Sul. Caracterizaram-se como critérios de exclusão a não assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, para as presentes análises, ocorrência de gestação gemelar⁽⁶⁰⁾. Foi estimado o rastreamento de aproximadamente 854 gestantes, segundo

número de partos realizado na maternidade municipal no ano de 2013 (n=1780) e a proporção de residentes da área urbana (60%) com cobertura da Estratégia Saúde da Família (80%).

3.2. ASPECTOS ÉTICOS

Objetivos e procedimentos do Estudo MINA-Brasil foram explicados às gestantes elegíveis, com convite à participação e assinatura do TCLE. O termo foi assinado pelo responsável legal para as gestantes adolescentes. O estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FSP/USP (protocolo número 872.613, 13 de novembro de 2014) (Anexo 1), e o plano de análises apresentado para o projeto de pesquisa desta dissertação foi cadastrado na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FSP/USP (protocolo número 872.613/2014) (Anexo 2). A concordância para acesso aos dados do Estudo MINA-Brasil para o presente estudo foi registrada por sua pesquisadora responsável (Anexo 3).

3.3. PROCEDIMENTOS DE CAMPO

Inicialmente, entre fevereiro de 2015 e janeiro de 2016, a triagem de participantes foi realizada semanalmente por equipes das unidades básicas de saúde da área urbana em Cruzeiro do Sul, com coleta de informações de contato das gestantes para convite à participação por membro da equipe de pesquisa. Com o aceite, foi agendada uma visita domiciliar para obtenção de consentimento e realização de entrevista sobre características sociodemográficas e de história de saúde das participantes⁽⁶⁰⁾.

Na sequência, entre março de 2015 e março de 2016, a primeira avaliação clínica das participantes foi agendada entre 16 e 20 semanas de gestação com base na DUM. A segunda avaliação clínica se deu no início do terceiro trimestre de gravidez, com agendamento após confirmação da idade gestacional por exame de ultrassonografia⁽⁶³⁾, entre maio de 2015 e maio de 2016. Os mesmos dados foram coletados em ambas as avaliações⁽⁶⁰⁾. As informações coletadas em cada um dos distintos momentos elencados estão descritas na sequência.

3.3.1. Questionário sociodemográfico e história de saúde da gestante

Durante visita domiciliar inicial, entrevistadores de campo treinados coletaram informações gerais, como idade da gestante (anos), cor da pele auto referida conforme definição do IBGE (branca, parda, negra, amarela ou indígena), peso pré-gestacional (kg) e DUM, por meio da qual foi calculada a idade gestacional estimada (semanas). Este questionário (Anexo 4) possibilitou também a compilação de:

- Dados socioeconômicos, domiciliares e ambientais, incluindo presença de bens domiciliares (resposta sim/não para posse de: televisor, aparelho de som, computador, aparelho de DVD, internet, TV a cabo, fogão a gás, geladeira, liquidificador, ferro elétrico, máquina de lavar roupas, microondas, jogo de sala/estofado, telefone fixo, telefone celular, bicicleta, motocicleta, carro, dono de terra/colônia, dono de gado); escolaridade materna (≤ 9 ou > 9 anos de estudo); participação como beneficiária do Programa Bolsa Família (sim/não); ocupação atual (remunerada ou não); acesso à água tratada (sim/não); destino séptico de esgoto (sim/não).
- Dados sobre estilo de vida, antecedentes pessoais de saúde e cuidado no pré-natal atual, incluindo viver com companheiro (sim/não); histórico de problemas de saúde ao longo da vida (resposta sim/não para: hipertensão arterial, diabetes, cardiopatia, anemia ou deficiência de nutrientes, baixo peso ou desnutrição, sobrepeso ou obesidade, doenças sexualmente transmissíveis, câncer ou doenças neoplásicas); uso prévio à gestação atual de métodos contraceptivos (sim/não, e quais); número de consultas de pré-natal realizadas até o momento da entrevista.

3.3.2. Avaliações clínicas durante o pré-natal

Nas avaliações, membros treinados da equipe de campo conduziram entrevista de acompanhamento das gestantes (Anexo 5). Coletaram-se dados sobre: exposição solar da participante na semana anterior à avaliação por ao menos 30 minutos seguidos (sim/não); frequência do uso de protetor ou filtro solar, guarda-chuva, sombrinha, chapéu com abas, véu ou qualquer outro tipo de proteção (nunca, raramente, algumas vezes, quase sempre ou sempre). Além disso, foram coletados dados referentes à realização de atividade física no lazer ou exercício físico (sim/não, intensidade, e frequência em dias na semana); tempo de atenção a telas como televisão,

computador, tablets ou outros (sim/não, tempo estimado em minutos por dia, e frequência em dias na semana).

Dados antropométricos foram coletados em duplicata por pesquisadores treinados e de acordo com procedimentos padronizados^(64,65), com uso do valor médio dos mesmos para cálculo de IMC (kg/m^2) para avaliação do estado nutricional. O peso corporal foi medido fazendo uso de balança portátil (Tanita Corporation, modelo UM061), cuja capacidade é de 150 kg com variação de 0,1 kg. As gestantes estavam descalças, vestindo roupas leves, posicionavam-se em pé e com braços estendidos ao longo do corpo. Para aferição da altura, foi utilizado um estadiômetro portátil (Alturaexata®) com precisão de 0,1 mm e extensão de 213 cm. As participantes estavam descalças, com a cabeça livre de acessórios e penteados (rabo de cavalo, trança), posicionadas no centro do equipamento, eretas com os braços estendidos ao longo do corpo, e cabeça mantida alta e olhando para um ponto fixo ao nível dos olhos. Calcânhares, ombros e nádegas das gestantes foram pressionados contra o estadiômetro e os pés formaram um ângulo reto com as pernas. Durante a avaliação antropométrica na primeira avaliação clínica, o peso pré-gestacional foi referido pela gestante. Para gestantes com idade ≥ 19 anos o IMC pré-gestacional foi classificado segundo critérios da OMS: baixo peso ($< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$), adequado ($18,5\text{-}24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$), sobrepeso ($25,0\text{-}29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$) e obesidade ($\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$)⁽⁶⁶⁾. Já para as gestantes com idade < 19 anos, a definição do estado nutricional foi realizada com auxílio do programa WHO Anthro Plus, considerando escores z de IMC para idade em relação à referência da Organização Mundial de Saúde (OMS) e os seguintes pontos de corte: baixo peso (escore $z < -2$); eutrofia (escore $z \geq -2$ a escore $z \leq +1$); sobrepeso (escore $z > +1$ a escore $z \leq +2$) e obesidade (escore $z > +2$)⁽⁶⁷⁾.

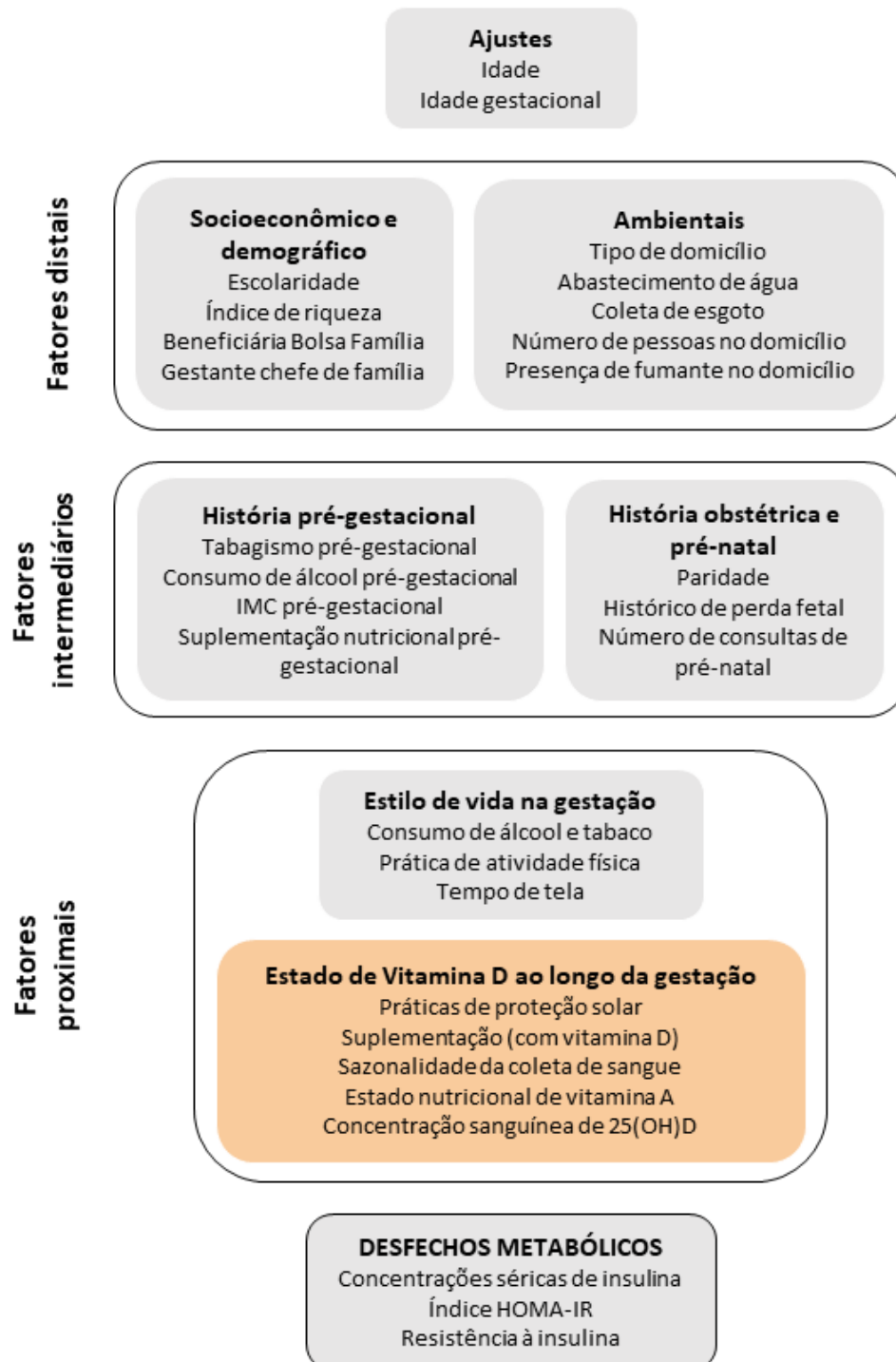
Além disso, procedeu-se à confirmação da estimativa da idade gestacional por meio da realização de exame de ultrassonografia por médicos treinados e com uso de protocolo padronizado. Parâmetros biométricos (estimativa média de diâmetro biparietal e comprimento femoral do feto) apoiaram a comparação com a informação de DUM, considerando-se certeza quanto à data informada, regularidade do ciclo menstrual, uso de contraceptivos hormonais antes da concepção e diferença considerada aceitável entre as fontes de informação (até 7 dias quando o exame foi realizado até a 22ª semana de gestação e até 14 dias quando após a 22ª semana). Nos casos de discordância, a data obtida com a ultrassonografia foi considerada a melhor estimativa de idade gestacional disponível⁽⁶³⁾.

Por fim, técnicos de enfermagem treinados coletaram amostras de sangue venoso (aproximadamente 10 mL) das gestantes em jejum de oito horas. Amostras de soro foram coletadas em tubo de ensaio seco, protegidas da luz e centrifugadas em até duas horas após a coleta, para congelamento a -20°C antes de ser enviado ao Laboratório de Nutrição Humana (FSP/USP) em gelo seco e mantido a -70°C até a análise, em até seis meses após a coleta de sangue. Concentrações do marcador 25(OH)D e de retinol foram determinadas por métodos padronizados de cromatografia líquida usando um kit Chromsystems de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante (Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, Gräfelfing, Alemanha). Concentrações de 25(OH)D <50 nmol/L foram caracterizadas como deficientes⁽¹⁴⁾ e 25(OH)D <75 nmol/L como insuficientes^(16,18). A insuficiência de vitamina A foi caracterizada quando retinol $<1,05$ $\mu\text{mol/L}$ ⁽⁶⁸⁾. Proteína C-reativa foi aferida apenas na segunda avaliação clínica, com concentrações determinadas por métodos de sistemas de ensaio imunoturbidimétrico ultrasensível (Roche Diagnostics, Basel, Suíça), sendo o ponto de corte para presença de inflamação determinado em 5 mg/L⁽⁶⁹⁾. Níveis de glicose e insulina foram determinados por método enzimático e ensaio eletroquimioluminométrico, respectivamente. Resistência à insulina foi calculada por meio da fórmula $[(\text{glicemia em mg/dL}) \times (\text{insulinemia em } \mu\text{U/mL})] / 405$ (*homeostatic model assessment*, HOMA-IR), com ponto de corte em 2,71⁽⁷⁰⁾.

3.4. ANÁLISE DE DADOS

A análise de dados ocorreu em duas etapas, a saber: investigação de preditores das concentrações de 25(OH)D no terceiro trimestre gestacional e associação entre insuficiência de vitamina D persistente ao longo da gestação e resistência à insulina no terceiro trimestre gestacional. Um modelo teórico conceitual hierarquizado (Figura 3) foi concebido para auxiliar as duas etapas de análises, dispondo covariáveis de interesse com potencial influência nas variáveis de exposição e nas variáveis de desfecho, em níveis distais, ou seja, os fatores antecedentes, níveis intermediários, e níveis proximais, que agem de forma subjacente aos desfechos^(71,72). Tal abordagem foi útil à seleção de variáveis para modelos de regressão conduzidos, bem como à identificação de fatores de confusão correspondentes. Os modelos múltiplos foram compostos com ajustes sequenciais de variáveis segundo nível de determinação, considerando a importância conceitual das mesmas e a associação estatística observada^(71,72).

Figura 3. Modelo teórico-conceitual hierarquizado para investigação de preditores das concentrações de 25(OH)D e da associação entre insuficiência persistente de vitamina D ao longo da gestação sobre resistência à insulina.



3.4.1. Gerenciamento de dados

Para emprego nas análises conduzidas, procedeu-se ao gerenciamento dos dados relativos a algumas variáveis. Dentre as classificações de cor de pele auto referida, não houve diferenças estatísticas em relação aos desfechos de interesse entre participantes de cor de pele não brancas (pardos, pretos, amarelos ou indígenas), portanto, optou-se por referir essa informação classificada como branca ou não branca. Além disso, dados referentes à presença de bens domiciliares compuseram um índice de riqueza, a partir de análise de componentes principais, que foi categorizado em terços⁽⁷³⁾.

Em cada avaliação clínica, a sazonalidade da coleta de sangue foi categorizada de acordo com o clima amazônico como “estação chuvosa” (novembro a março) e “estação seca” (abril a outubro). Além disso, os dados sobre cor de pele e práticas de proteção solar foram combinados gerando uma variável única em cada uma das avaliações clínicas, as quais incluíram a ocorrência de exposição solar >30 minutos na última semana no lazer ou trabalho, uso de protetor solar, uso de sombra e uso de proteção facial quando exposto ao sol por >30 minutos. Essas informações foram combinadas em um escore de pontuação entre 1 a 5, em que a cor da pele não branca, nenhuma exposição ao sol e o uso de proteção solar muitas vezes/sempre representaram, cada, um ponto no escore. A variável de proteção solar foi categorizada de forma que menor proteção foi considerada se o escore fosse ≤ 2 pontos, enquanto a maior proteção solar foi classificada por >2 pontos.

As concentrações de retinol caracterizadas como insuficientes ($<1,05 \mu\text{mol/L}$) em cada uma das avaliações clínicas foram combinadas gerando uma única variável denominada insuficiência de vitamina A ao longo do acompanhamento, sendo composta pelas categorias “nunca insuficiente”, “insuficiente no 2º ou 3º trimestre gestacional” e “sempre insuficiente”. De forma análoga, as concentrações de 25(OH)D caracterizadas como insuficientes ($<75 \text{nmol/L}$) em cada uma das avaliações clínicas foram combinadas gerando uma variável única referida como insuficiência persistente de vitamina D ao longo da gestação, apresentando três categorias descritas como “nunca insuficiente”, “insuficiente no 2º ou 3º trimestre gestacional” e “sempre insuficiente”.

3.4.2. Investigação de preditores das concentrações sanguíneas de 25(OH)D no terceiro trimestre da gestação (artigo 1)

A primeira etapa de análises buscou identificar preditores das concentrações séricas do biomarcador do estado nutricional da vitamina D. Desta forma, as concentrações do metabólito 25(OH)D foram consideradas como desfecho, conforme mensuradas entre as gestantes no início do terceiro trimestre gestacional. As concentrações de 25(OH)D foram analisadas em sua forma contínua, caracterizando-se concomitantemente os preditores dos percentis 25, 50 e 75 da distribuição do desfecho por meio de regressão quantílica simultânea, que se diferencia da regressão linear por não estar baseada em premissas da distribuição normal. A abordagem da regressão quantílica permite estimar retas para diferentes percentis de interesse na distribuição do desfecho, simultaneamente. A estimativa dos coeficientes da regressão para o resultado em um dado percentil é baseada na redução do desvio absoluto da mediana, incluindo uma função de verificação com pesos assimétricos dependente do percentil^(74,75). Foram consideradas variáveis de exposição coletadas pelo questionário sociodemográfico e de saúde, bem como durante a primeira avaliação clínica do acompanhamento do Estudo MINA-Brasil, ocorrida no segundo trimestre gestacional. Os modelos foram inicialmente ajustados pela idade da participante e pela idade gestacional no momento da coleta de sangue do desfecho analisado, e as variáveis de exposição foram selecionadas a partir de modelo teórico organizado em diferentes níveis de determinação (Figura 3), considerando sua relevância conceitual e, adicionalmente, as associações significantes com o desfecho de interesse em análises simples, ao nível de significância de 5%. Estas análises foram realizadas utilizando o programa estatístico Stata 15.1 (Stata Corp, College Station, TX, USA). Detalhamentos referentes a esta etapa podem ser encontrados na seção de métodos do primeiro artigo disposto na seção de Resultados e Discussão desta dissertação.

3.4.3. Efeito do estado nutricional de vitamina D ao longo da gestação sobre resistência à insulina (artigo 2)

A segunda etapa de análises buscou investigar a associação da insuficiência persistente de vitamina D ao longo da gestação com concentrações de insulina e resistência à insulina retratada pelo HOMA-IR no terceiro trimestre gestacional. Desta forma, para esta etapa das análises, as concentrações insuficientes de 25(OH)D foram a principal exposição de interesse, considerando a

combinação da classificação de suas concentrações em ambas avaliações clínicas (segundo e terceiro trimestres gestacionais). As análises foram realizadas por meio da abordagem da regressão quantílica simples para as concentrações de insulina e valores de HOMA-IR, estimando-se a associação da insuficiência persistente de vitamina D na mediana dos desfechos contínuos. A análise de desfecho categórico de resistência à insulina (HOMA-IR >2,71) foi realizada por meio modelo de regressão logística. Adicionalmente, explorou-se o efeito modificador do ganho de peso gestacional excessivo sobre a relação observada entre a insuficiência persistente de vitamina D e a ocorrência de resistência à insulina, com inclusão de um termo de interação no modelo ajustado⁽⁷⁶⁾. As potenciais variáveis de confusão foram selecionadas a partir de modelo teórico organizado em diferentes níveis de determinação (Figura 3), considerando sua relevância conceitual e, adicionalmente, as associações significantes com o desfecho de interesse em análises simples, ao nível de significância de 5%. As probabilidades preditas de ocorrência de resistência à insulina foram estimadas utilizando o comando *predictive margins* do programa Stata 14.0 (Stata Corp, College Station, TX, USA). Detalhamentos referentes a esta etapa podem ser encontrados na seção de métodos do segundo artigo disposto na seção de Resultados e Discussão desta dissertação.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resultados e discussão desta dissertação de mestrado são compostos por dois artigos originais, formatados de acordo com as exigências das revistas científicas às quais foram ou serão submetidos para publicação:

1. Rodrigues CZ, Correia TC, Neves PAR, Malta MB, Cardoso MA, Lourenço BH, for the MINA-Brazil Study Group. Predictors of 25-hydroxyvitamin D concentrations during pregnancy: a longitudinal analysis in the Brazilian Amazon. 2021.
2. Rodrigues CZ, Cardoso MA, Maruyama JM, Neves PAR, Lu Qi, Lourenço BH, for the MINA-Brazil Study Group. Vitamin D insufficiency, excessive weight gain and insulin resistance during pregnancy. 2021.

4.1. ARTIGO 1

Predictors of 25-hydroxyvitamin D concentrations during pregnancy: a longitudinal analysis in the Brazilian Amazon

Rodrigues CZ, Correia TC, Neves PAR, Malta MB, Cardoso MA, Lourenço BH, for the MINA-Brazil Study Group

Artigo original. 2021.

**PREDICTORS OF 25-HYDROXYVITAMIN D CONCENTRATIONS DURING
PREGNANCY: A LONGITUDINAL ANALYSIS IN THE BRAZILIAN AMAZON**

Caroline Z. Rodrigues¹, Thaís C. Correia¹, Paulo A.R. Neves^{1,2}, Maíra B. Malta³, Marly A. Cardoso³, Bárbara H. Lourenço^{3*}, for the MINA-Brazil Study Group.

¹ Public Health Nutrition Program, School of Public Health, University of São Paulo. Avenida Doutor Arnaldo 715, São Paulo, Brazil, 01246-904.

² Postgraduate Program in Epidemiology, School of Medicine, Federal University of Pelotas. Rua Marechal Deodoro 1160, Centro, 96020-220, Pelotas, Brazil.

³ Department of Nutrition, School of Public Health, University of São Paulo. Avenida Doutor Arnaldo 715, São Paulo, Brazil, 01246-904.

Corresponding author: Bárbara Hatzlhoffer Lourenço. Department of Nutrition, School of Public Health, University of São Paulo. Avenida Doutor Arnaldo 715, São Paulo, Brazil, 01246-904. E-mail address: barbaralourenco@usp.br. Telephone number: +55 11 3061 7852.

Abstract

Objectives: To determine predictors of 25-hydroxyvitamin D₃ (25(OH)D₃) concentrations (25th, 50th, and 75th percentiles) in the third trimester of pregnancy.

Subjects/methods: Data on sociodemographic, obstetric, lifestyle and pregnancy characteristics, including serum 25(OH)D₃ and retinol, were collected among 448 pregnant women who participated in the Maternal and Child Health and Nutrition in Acre, Brazil (MINA-Brazil Study) in Cruzeiro do Sul, Brazilian Amazon (latitude 7°S). Simultaneous-quantile regression was fitted to prospectively assess predictors at the 25th, 50th and 75th percentiles of 25(OH)D₃ concentrations.

Results: In the third trimester, 25(OH)D₃ <50 nmol/L was observed in 26% of pregnant women. Exposure to the Amazonian dry season during follow-up and a better vitamin D status in the second trimester of pregnancy were positively associated with 25(OH)D₃ concentrations in the third trimester. Pregnant women who were the main providers of family income presented lower 25(OH)D₃ concentrations (50th and 75th percentiles: -15 nmol/L, 95%CI -24; -3, p=0.02, and -22 nmol/L, 95%CI -36; -7, p=0.004, respectively), as well as those with sustained vitamin A insufficiency (25th and 50th percentiles: -27 nmol/L, 95%CI -40; -15, p<0.001, and -17 nmol/L, 95%CI -33; -1, p=0.04, respectively). Sun protection practices had a smaller impact on 25(OH)D₃, restricted to participants whose concentrations were at the 25th percentile of the distribution.

Conclusions: Seasonality and vitamin A status were important predictors of 25(OH)D₃ concentrations in the third trimester. Adequate exposure to sunlight and dietary sources of vitamin A amid better quality antenatal care may help ensuring a good nutritional status of vitamin D during pregnancy.

INTRODUCTION

Vitamin D status, as assessed by 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) concentrations, has been a worldwide target of research [1]. According to a systematic review [2], deficient 25(OH)D concentrations (<50 nmol/L) were identified among 54% of pregnant women (42–72% in North America, 18–90% in Europe, 46% in Eastern Mediterranean, 66–96% in Southeast Asia, and 41–97% in the Western Pacific). Evidence mostly from developed countries points out to associations of vitamin D deficiency during pregnancy with perinatal complications as preeclampsia [3], gestational diabetes mellitus [3], spontaneous foetal loss [4], preterm birth, and adverse anthropometric and neurodevelopmental outcomes [5].

Decreased dietary sources of vitamin D and reduced exposure to sunlight, due to seasonality, time spent outdoors and type of clothing, have been identified as factors associated with gestational 25(OH)D concentrations <50 nmol/L in the Middle East (latitudes 12°N-42°N) [6]. Recent cross-sectional and cohort investigations have reported similar findings in China, Indonesia, Malaysia, Saudi Arabia and the Switzerland [7-11], but there is still a paucity of longitudinal studies on predictors of vitamin D status during pregnancy in tropical, low to middle-income countries, and notably in Latin America and Africa [2]. In such settings, the burden of malnutrition frequently clusters micronutrient inadequacies [12]. Among Brazilian infants, for instance, each 1 µmol/L increase in retinol concentrations was associated with a 1.38-fold higher prevalence of vitamin D sufficiency (95%CI 1.18; 1.61) [13], but comparable analyses among pregnant women are scarce. As vitamins D and A play immunomodulatory roles, novel investigations exploring their potential synergic relationship seem important in pregnancy, given the relevance of foetal-maternal immune balance and several inflammatory pathways for successful perinatal outcomes [14].

Also, a majority of studies has focused on the dichotomous outcome of vitamin D

deficiency [2]. Some studies have suggested, however, that maternal 25(OH)D \geq 50 nmol/L would not guarantee an adequate vitamin D status for the neonate, as assessed in the cord blood [15], and that the chance for preterm birth was 62% lower (95%CI 0.23; 0.63) among pregnant women with 25(OH)D \geq 100 nmol/L compared to those with 25(OH)D <50 nmol/L [16].

The present study aimed to prospectively investigate predictors of 25(OH)D₃ concentrations in the third trimester among pregnant women in the Brazilian Amazon. We provide a comprehensive characterisation of predictors of 25(OH)D₃ at the 25th, 50th, and 75th percentiles of its distribution, in a low to medium-income region close to the tropics, to favour promotion of a healthier vitamin D status and timely prevention of perinatal complications.

SUBJECTS AND METHODS

Study design and participants

The Maternal and Child Health and Nutrition in Acre, Brazil (MINA-Brazil Study) [17] is a population-based birth cohort conducted in Cruzeiro do Sul (latitude: -7.7, longitude: -72.7), a municipality in the Brazilian Amazon area. The city had an estimated population of 87,673 inhabitants in 2018 [18], with a Human Development Index of 0.664, classified as medium (between 0.600 and 0.699) and below the Brazilian national average [19]. The present prospective analysis focused on participants from the urban area of Cruzeiro do Sul, whose recruitment took place during pregnancy in each of the 13 primary health care units of the Family Health Strategy, while booking an antenatal care appointment. Pregnant women were screened between February 2015 and January 2016 [17]. Inclusion criteria were gestational age up to 20 weeks according to the last menstrual period (LMP), fixed residence in the urban area and intention to give birth in Cruzeiro do Sul. We estimated to screen around 854 pregnant women, based on the number of deliveries in the maternity hospital (n=1780, in 2013), the proportion of residents in the urban area

(60%), and coverage of local primary health care services (80%). Eligible pregnant women were invited to a baseline interview and two clinical evaluations; gestational age based on LMP was confirmed by ultrasound examination during the antenatal period [20]. Multiple pregnancies and participants without complete information on 25(OH)D₃ concentrations during follow-up were excluded for the present analysis.

This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving participants were approved by the Institutional Review Board of the School of Public Health of the University of São Paulo (protocol number 872.613/2014). Written informed consent was obtained from all participants. In case of teenage pregnancies, the adolescent's legal guardian provided consent.

Data collection and laboratory procedures

At baseline (median [interquartile range, IQR] gestational age: 16.9 [14.8, 19.1] weeks), trained research assistants conducted structured face-to-face interviews during home visits to collect data on each participant's age, self-reported skin colour (as defined by the Brazilian Institute of Geography and Statistics: white, mulatto, black, yellow or indigenous), schooling (≤ 9 or >9 years), ownership of household assets for generating a wealth index (divided into tertiles) [21], assistance from the *Bolsa Família* conditional cash transfer programme (no or yes), living in a masonry household (no or yes), access to treated water (no or yes), septic destination of sewage (no or yes), number of residents in the household (≤ 4 or >4 people), pregnant woman as the main provider of family income (no or yes), presence of a smoker in the household (no or yes), parity (nulliparous, primiparous or multiparous), pre-pregnancy smoking (no or yes), and pre-pregnancy obesity (no or yes, according to body mass index [BMI] >30 kg/m² for adult women [22] and BMI-for-age z-score >2 for adolescents) [23]. The participant's history of morbidities was also assessed during

these interviews, including elevated blood pressure, hypertensive disorders, diabetes mellitus, gestational diabetes, kidney diseases (no or yes).

Two clinical evaluations were sequentially scheduled during the antenatal period at local primary health care units, in the second trimester (19.9 [18.2, 21.6] gestational weeks) and afterwards in the beginning of the third trimester (27.6 [26.9, 28.4] gestational weeks). In each evaluation, structured interviews and blood collection were performed by the study team.

Information was gathered on physical activity (practice of leisure walk, commuting and/or physical exercises in the last week; no or yes) [24], use of multiple micronutrient supplementation with vitamin D (no or yes), sunlight exposure (>30 minutes in the last week; no or yes) [25], and sun protection practices (use of sunscreen, shade structures and face protection; never/rarely/sometimes or very often/always). A sun protection score was conceived to depict the cumulative occurrence of factors influencing vitamin D endogenous synthesis [26, 27]. Non-white skin colour, no exposure to sunlight, and frequent sun protection practices accounted each for 1 point of in the score, varying from 0 to 5 points. Considering the midpoint of the score range, lower sun protection was defined at ≤ 2 points, while higher sun protection was denoted by > 2 points.

Trained nursing technicians collected 8-hour fasting venous blood samples (approximately 10 mL) from participants in the second and third trimesters of pregnancy. Sterile vacuum blood collection tubes, with spray-coated silica interior and protection from light, were used for serum determination. Blood samples were allowed to clot and then were centrifuged within two hours of collection, in a swinging bucket centrifuge for 10 minutes at 1000 RCF. Serum aliquots were immediately stored in amber conical microtubes and frozen at -20°C before being sent on dry ice to the Laboratory of Human Nutrition (School of Public Health, University of São Paulo), where tubes were kept at -70°C until analysis, within six months of each blood collection.

Serum concentrations of 25(OH)D₃ and retinol in the second and third trimesters were determined by standardised liquid chromatography with UV detection (Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, Gräfelfing, Germany).

Considering that vitamin D fortification or supplementation programs were not implemented at the population level in the study area or as a policy by the Brazilian Ministry of Health and that multiple micronutrient supplements referred by participants included exclusively 25(OH)D₃ forms, it is possible to assume that serum 25(OH)D₃ concentrations properly depicted vitamin D status. Vitamin D deficiency was defined as 25(OH)D₃ <50 nmol/L and insufficiency as 25(OH)D₃ <75 nmol/L [28].

According to serum retinol concentrations, vitamin A insufficiency was defined as <1.05 µmol/L [29]. Vitamin A insufficiency during follow-up was depicted by combining information from both trimesters (never insufficient, insufficient in the 2nd or 3rd trimester, or always insufficient) [12].

C-reactive protein (CRP), a marker of acute inflammation, was measured in the third trimester of pregnancy only, using an ultrasensitive immunoturbidimetric assay (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). A cut-off point of 5 mg/L was used [30].

Blind samples of internal and external quality control were routinely used for each run. Coefficients of variation of all tests were below 7%.

Seasonality at blood drawn was categorised according to the Amazonian weather as rainy season (November to March) or dry season (April to October). A combination of classifications in the second and third trimesters generated a variable covering seasonality during follow-up (always Amazonian rainy season, change in seasonality, or always Amazonian dry season).

Statistical analyses

The main outcome of interest was 25(OH)D₃ concentrations in the third trimester of pregnancy. A conceptual framework with variables at distal, intermediate and proximal levels of determination, according to their influence on the outcome, was conceived based on evidence from the literature [31], to guide variable selection. Predictors of interest included sociodemographic conditions, obstetric history, lifestyle and pregnancy characteristics. First, median and IQR of 25(OH)D₃ concentrations were compared across categories of predictors using Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests in unadjusted analysis.

Predictors of 25(OH)D₃ concentrations were investigated by fitting simultaneous-quantile regression with bootstrapped standard errors at the 25th, 50th and 75th percentiles of its distribution, with the command `sqreg` in Stata. Quantile regression does not rely on parametric assumptions and the estimation of coefficients at a given percentile is based on the reduction of the median absolute deviation, including a check function with asymmetric weights depending on the percentile. This approach may reveal effects of predictors at different segments of the outcome distribution, which could be especially useful in exploring 25(OH)D₃ concentrations. The command `sqreg`, in particular, allows for the simultaneous estimation of all equations at once, with an estimate of the entire variance-covariance matrix of the estimators by bootstrapping [32]. Variables were included in the model if they were considered conceptually relevant or if there was a clear association with the outcome in the unadjusted analyses. Statistical significance ($P < 0.05$) was an additional criterion for retaining variables. With adjustment for the participant's age and gestational age, coefficients and 95% confidence intervals (95%CI) for the association of each predictor with 25(OH)D₃ concentrations in the third trimester were estimated at the 25th, 50th and 75th percentiles of the distribution. Differences in coefficients between percentiles of the 25(OH)D₃ distribution were tested with interquantile regressions, by using the command `iqreg` (75th vs. 25th, 50th vs. 25th, and 75th vs. 50th percentiles).

A set of sensitivity analyses was performed. We run two alternative models excluding: (i) adolescent pregnant women; and (ii) all participants who reported a history of elevated blood pressure, hypertensive disorders, diabetes mellitus, gestational diabetes, or kidney diseases, considering the potential relationship of such conditions with vitamin D status. We also conceived models with additional adjustment for: (i) the use of multiple micronutrient supplements with vitamin D before the third trimester, although this was not a broad practice among the study population; and (ii) concentrations of CRP, as measured in the third trimester, taking into account that lower concentrations of retinol are associated with higher concentrations of acute phase proteins in inflammatory processes [28].

All analyses were performed using Stata 15.1 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

RESULTS

From 860 pregnant women initially screened in primary health care units, 699 were eligible according to inclusion criteria, of whom 41 refused to participate and 71 were not found for invitation and enrolment by the research team. Of 587 pregnant women included in the study, 448 had data on 25(OH)D₃ concentrations on both occasions (Fig. 1). Among participants included in the analysis (n=448), 29.2% had ≤9 years of schooling, in contrast to 32.4% among those not included (n=139); 30.6% of those who were successfully followed up were from the lowest third of household wealth index as defined at baseline (P <0.05). There were no differences regarding age, skin colour, type of household, sun exposure, seasonality at blood drawn, and nutritional status of vitamins D and A at the beginning of pregnancy.

Mean age of participants was 25 years (SD 6) and 20% were teenagers; 15.2% self-declared as white, 76.8% as mulatto, 4.2% as black, 2.9% as yellow and 0.9% as indigenous. There was no statistical difference in 25(OH)D₃ concentrations among non-white groups. In the third trimester

of pregnancy, median concentration of 25(OH)D₃ among participants was 79 nmol/L, with the 25th and 75th percentiles of the distribution of 25(OH)D₃ at 49 nmol/L and 110 nmol/L, respectively.

Considering the cut-off points at 50 nmol/L and 75 nmol/L, prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in the third trimester of pregnancy was equal to 26% and 47%, respectively. Between the second and third trimesters of pregnancy, the cumulative incidence of vitamin D deficiency was 23%; that of vitamin D insufficiency was 37%.

Median 25(OH)D₃ concentrations in the third trimester were lower among pregnant women who were the main providers of family income (P=0.04; Table 1). While exposure to the Amazonian dry season and better vitamin D status in the second trimester were positively associated with 25(OH)D₃ concentrations in the third trimester (P <0.001; Table 2), sustained vitamin A insufficiency throughout pregnancy was related to lower median 25(OH)D₃ (P=0.04).

In adjusted simultaneous-quantile regression models (Table 3), we observed that 25(OH)D₃ concentrations were significantly lower among pregnant women who were the main providers of family income, particularly at the 50th and 75th percentiles of the outcome distribution (-15 nmol/L, 95%CI -24; -3, and -22 nmol/L, 95%CI -36; -7, respectively), when compared to those who reported having a partner or other family members providing the majority of the income. A negative impact of sun protection practices was limited to pregnant women with 25(OH)D₃ concentrations at the 25th percentile (-11 nmol/L, 95%CI -19; -3). Exposure to the Amazonian dry season during follow-up and a better vitamin D status in the second trimester were, in turn, consistently and positively associated with 25(OH)D₃ concentrations in the third trimester of pregnancy. Interestingly, sustained vitamin A insufficiency during follow-up was associated with reductions in 25(OH)D₃ concentrations (-27 nmol/L, 95%CI -40; -15 at the 25th percentile, and -17 nmol/L, 95%CI -33; -1 at the 50th percentile). Supplemental Fig. 1 illustrates the association of each predictor along the distribution of 25(OH)D₃ concentrations in the third trimester of pregnancy.

According to interquartile regression, significant differences were noted between coefficients estimated at each of the percentiles, as indicated in Table 3. Therefore, there is evidence that 25(OH)D₃ concentrations were differently influenced by these predictors depending on the portion of the 25(OH)D₃ distribution under examination.

In sensitivity analysis, there were no statistically significant differences to the final model in analysis excluding teenage participants or participants who reported a history of elevated blood pressure, hypertensive disorders, diabetes mellitus, gestational diabetes, or kidney diseases. Concentrations of 25(OH)D₃ were not associated with the use of multiple micronutrient supplements with vitamin D after inclusion of this variable in the simultaneous-quantile regression model, and magnitude and direction of the coefficients related to all other predictors remained unchanged. No significant changes for the association with vitamin A status were observed with additional adjustment for CRP concentrations >5 mg/L.

DISCUSSION

In this prospective study, 25(OH)D₃ concentrations in the third trimester of pregnancy were positively associated with exposure to the Amazonian dry season and 25(OH)D₃ >75 nmol/L in the second trimester. On the other hand, pregnant woman who reported being the main provider of family income and insufficient vitamin A status were related to lower 25(OH)D₃ concentrations.

We observed a relatively good 25(OH)D₃ status among pregnant women in the present study, conducted at latitude 7°S. Overall, 26% of participants were vitamin D deficient in the third trimester. This figure was somewhat higher in comparison with a Brazilian prospective cohort conducted in Rio de Janeiro (10.2% in the third trimester, latitude 22°S) [33], but similar to a previous estimate from a population-based cohort (n=7,507) in the Netherlands (27% at 20.6 weeks of gestational age, 52°N) [34]. There is a remarkable difference, however, in relation to the

occurrence of vitamin D deficiency among only 1% of pregnant women from traditional nomadic semi-nomadic ethnical groups in Tanzania (2° to 4°S) [35]. Diverse latitudes and lifestyle factors regarding sun exposure habits should be highlighted, as well as differences in Human Development Index (0.761 for Rio de Janeiro; 0.922 for the Netherlands; 0.521 for Tanzania) [33-36], with the potential impact of inequalities on maternal health and vitamin D status.

In this sense, we noted that 25(OH)D₃ concentrations were significantly lower among pregnant women who were the main providers of family income, particularly at the 50th and 75th percentiles of the outcome distribution. This factor may be an indicative of greater socioeconomic vulnerability, as there is evidence from studies in the Middle-East and Africa that female-headed households have lower income and higher likelihood for illiteracy [37, 38]. While some studies from low and middle-income settings could not establish a relationship of socioeconomic variables with vitamin D status [8, 9, 39-41], a Saudi observational study has shown a protective role of higher maternal schooling on vitamin D deficiency in the first trimester among pregnant women in a tertiary antenatal care clinic (OR 0.32, 95%CI 0.12; 0.86) [7].

Importance of the endogenous synthesis of vitamin D through exposure to UVB light is well known. In our study, we observed a positive association of exposure to the Amazonian dry season during follow-up and 25(OH)D₃ concentrations. Consistently, in a cross-sectional study with 147 Thai pregnant women from the University Hospital of Siriraj, blood collection during the rainy season was positively associated (OR 2.62, 95%CI 1.18; 5.85) with 25(OH)D <50 nmol/L at delivery [39]. Sun protection practices had a smaller impact on 25(OH)D₃, restricted to participants whose concentrations were at the 25th percentile of the outcome distribution. According to NHANES 2003-2006, participants who reported frequently staying in the shade or wearing long sleeves had twice the odds of vitamin D deficiency when compared with those who rarely had those behaviours (OR 2.11, 95% CI 1.48; 3.00, respectively), whilst use of sunscreen was not associated

with vitamin D deficiency [42]. These findings suggest that proper counselling on sun protection practices may be critical in the antenatal care devised to pregnant women with a worse 25(OH)D₃ status.

Our analysis corroborated with evidence on the positive synergistic relationship between vitamins D and A during pregnancy. Analogously to our results, baseline data of a supplementation trial in Tanzania among 1,078 HIV-positive pregnant women between 12 and 27 gestational weeks showed that 25(OH)D <80 nmol/L was 13% lower with each 0.35 µmol/L increase in retinol concentrations [43]. The literature points that these fat-soluble vitamins have an interdependent role in regulating immune mechanisms, besides cellular apoptosis and gene transcription [44, 45]. At the nuclear level, retinoid X receptor can heterodimerise with vitamin D receptor into a complex that controls the expression of several genes involved in the inhibition of proinflammatory transcription factors and synthesis of inflammatory molecules [46]. While physiological changes induce an inflammatory state during pregnancy, the present observational finding supporting such interaction is of special interest given that exacerbated inflammatory responses may lead to gestational complications [14], outlining important roles for vitamins D and A in the third trimester. Of note, these findings were not substantially changed with further adjustment for C-reactive protein. Considering the frequent inadequacies in vitamin A status reported in pregnancy [47, 48], consumption of its dietary sources should be encouraged, with potential benefits for 25(OH)D₃ concentrations.

There are some limitations to this study. First, losses to follow-up, mainly due to difficulties in contacting participants to attend the evaluations, were more frequent among poorer pregnant women, probably because poorer families move more frequently than the wealthier ones. Poorer areas lack standardisation of street and household numbers, and have more unstable cellular networks. Thus, selection bias cannot be completely ruled out. Although this study does not have

detailed information on the consumption of dietary sources of vitamin D, their contribution to vitamin D status is apparently limited [49], especially considering the context of absence of vitamin D fortification or supplementation programs, as it is the case in Brazil and in the study area. In this sense, analysis further controlling for the use of multiple micronutrient supplements with vitamin D could not identify this practice as a significant predictor of 25(OH)D₃ concentrations in the present study. Lack of information regarding dosage and frequency of these supplements may also be regarded as a limitation, as well as the use of self-reported questionnaires. Validity parameters for the proposed sun protection score would be desirable, in addition to the measurement of CRP also in the second trimester of pregnancy and other micronutrients and hormones related to vitamin D metabolism, but these were not available for this investigation. The present study has several strengths. We highlight its prospective design, with repeated data on biomarkers collected under high-quality conditions by periodically trained researchers. Moreover, the MINA-Brazil Study allowed the investigation of factors associated with 25(OH)D₃ concentrations during pregnancy in a tropical middle-income area. Very importantly, the quantile regression approach added to the understanding of predictors along the distribution of 25(OH)D₃ concentrations in the third trimester of pregnancy.

In conclusion, among pregnant women in the Brazilian Amazon, exposure to the dry season and better vitamin D status in the second trimester were positively associated with 25(OH)D₃ concentrations in the third trimester. Conversely, being the main provider of family income and presenting with sustained vitamin A insufficiency during pregnancy were related to lower 25(OH)D₃ concentrations. These findings may contribute with tailoring of prevention and treatment strategies for optimising vitamin D status, taking into consideration the influence of predictors at different 25(OH)D₃ concentrations that pregnant women may exhibit during the antenatal period. Counselling on adequate exposure to sunlight and dietary sources of vitamin A,

amid better quality antenatal care, may help ensuring a good nutritional status of vitamin D during pregnancy and benefit maternal and child health.

References

1. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202:429,e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.002.
2. Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, Grant, CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016; 12:647-668. doi: 10.1111/mcn.12210.
3. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013; 346:f1169. doi: 10.1136/bmj.f1169.
4. Zhang H, Huang Z, Xiao L, Jiang X, Chen D, Wei Y. Meta-analysis of the effect of the maternal vitamin D level on the risk of spontaneous pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet.* 2017; 138:242–249. doi: 10.1002/ijgo.12209.
5. 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; 74:36–53. doi:10.1038/s41430-018-0373-x.
6. Hajizadeh S, Shary JR, Reed SG, Wagner CL. The prevalence of hypovitaminosis D and its risk factors in pregnant women and their newborns in the Middle East: A systematic review. *Int J Reprod BioMed.* 2019; 17:685-708. doi: 10.18502/ijrm.v17i10.5284.
7. Al-Musharaf S, Fouda MA, Turkestani IZ, Al-Ajlan A, Sabico S, Alnaami AM, *et al.*

- Vitamin D Deficiency Prevalence and Predictors in Early Pregnancy among Arab Women. *Nutrients*. 2018; 10:489. doi: 10.3390/nu10040489.
8. Woon FC, Chin YS, Ismail IH, Batterham M, Latiff AHA, Gan WY, *et al.* Vitamin D deficiency during pregnancy and its associated factors among third trimester Malaysian pregnant women. *PLoS ONE*. 2019; 14: e0216439. doi: 10.1371/journal.pone.0216439.
 9. Aji AS, Erwinda E, Yusrawati Y, Malik SG, Lipoeto NI. Vitamin D deficiency status and its related risk factors during early pregnancy: a cross-sectional study of pregnant Minangkabau women, Indonesia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19:183. doi: 10.1186/s12884-019-2341-4.
 10. Cabaset S, Krieger JP, Richard A, Elgizouli M, Nieters A, Rohrmann S, *et al.* Vitamin D status and its determinants in healthy pregnant women living in Switzerland in the first trimester of pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019; 19:10. doi: 10.1186/s12884-018-2150-1.
 11. Shen Y, Pu L, Si S, Xin X, Mo M, Shao B, *et al.* Vitamin D nutrient status during pregnancy and its influencing factors. *Clin Nutr*. 2020; 39:1432-1439. doi: 10.1016/j.clnu.2019.06.002.
 12. Neves PAR, Castro MC, Oliveira CVR, Malta MB, Lourenço BH, Cardoso MA. Effect of Vitamin A status during pregnancy on maternal anemia and newborn birth weight: results from a cohort study in the Western Brazilian Amazon. *Eur J Nutr*. 2020; 59:45-56. doi: 10.1007/s00394-018-1880-1.
 13. Lourenço BH, Silva LLS, Fawzi WW, Cardoso, MA. Vitamin D sufficiency in young Brazilian children: associated factors and relationship with vitamin A corrected for inflammatory status. *Public Health Nutr*. 2019; 23:1226-1235. doi: 10.1017/S1368980019002283.

14. Momenttia AC, Estadella D, Pisani LP. Role of vitamin D in pregnancy and Toll-like receptor pathway. *Steroids*. 2018; 137:22-29. doi: /10.1016/j.steroids.2018.07.009.
15. Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020; 201:105669.
16. McDonnell SL, Baggerly KA, Baggerly CA, Aliano JL, French CB, Baggerly LL, *et al*. Maternal 25(OH)D concentrations 40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center. *PLoS ONE*. 2017; 12:e0180483.
17. Cardoso MA, Matijasevich A, Malta MB, Lourenco BH, Gimeno SGA, Ferreira MU, *et al*. Cohort profile: the Maternal and Child Health and Nutrition in Acre, Brazil, birth cohort study (MINA-Brazil). *BMJ Open*. 2020; 10:e034513. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034513.
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades@ | Acre | Cruzeiro do Sul | Panorama. IBGE. 2019. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ac/cruzeiro-do-sul/panorama>. Accessed 20 Sep 2021.
19. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Fundação João Pinheiro. Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro. Brasília: PNUD, Ipea, FJP. 2013. <https://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-2010.html>. Accessed 20 Sep 2021.
20. Lourenço BH, Lima DL, Vivanco E, Fernandes RB, Duarte M, Neves PAR, *et al*. Agreement between antenatal gestational age by ultrasound and clinical records at birth: A prospective cohort in the Brazilian Amazon. *PLoS ONE*. 2020; 15:e0236055. doi: 10.1371/journal.pone.0236055.
21. Filmer D, Pritchett LH. Estimating wealth effects without expenditure data - or tears: an

- application to educational enrollments in states of India. *Demography*. 2001; 38:115-132. doi: 10.1353/dem.2001.0003.
22. World Health Organization. WHO Expert Committee on Physical Status. Physical status: the use of and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee. WHO, Geneva. 1995. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>. Accessed 20 Sep 2021.
 23. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007; 85:660-667. doi: 10.2471/BLT.07.043497.
 24. Takito MY, Neri L de CL, Benício MHD. Evaluation of the reproducibility and validity of a physical activity questionnaire for pregnant women. *Rev Bras Med do Esporte*. 2008; 14(2):132-8.
 25. World Health Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, 2nd ed. Geneva: WHO. 2004; p. 53. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>. Accessed 20 Sep 2021.
 26. Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatol Ther*. 2010; 23:48-60.
 27. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev*. 2008; 66:S182-194.
 28. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, *et al*. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
 29. World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency in population at risk 1995-2005. WHO, Geneva. 2009. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44110/9789241598019_eng.pdf.

Accessed 20 Sep 2021.

30. Thurnham DI, McCabe, GP, Northrop-Clewes CA, Nestel P. Effects of subclinical infection on plasma retinol concentrations and assessment of prevalence of vitamin A deficiency: meta-analysis. *Lancet*. 2003; 362:2052-2058. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15099-4.
31. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: A hierarchical approach. *Int J Epidemiol*. 1997; 26:224-227. doi: 10.1093/ije/26.1.224.
32. StataCorp. Stata: Release 15. Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LLC. 2017.
33. Figueiredo ACC, Cocate PG, Adegboye ARA, Franco-Sena AB, Farias DR, de Castro MBT, *et al*. Changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D during pregnancy: a Brazilian cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2017; 57:1059-1072. doi: 10.1007/s00394-017-1389-z.
34. Vinkhuyzen AAE, Eylesa DW, Burnea TH, Blanken LME, Kruithof CJ, Verhulst F, *et al*. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: The Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016; 164:161-167. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.018.
35. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, van der Veer E, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Vitamin D status indicators in indigenous populations in East Africa. *Eur J Nutr*. 2013; 52:1115–1125 doi: 10.1007/s00394-012-0421-6,
36. United Nations Development Program. Human Development Report. UNDP. 2015. http://hdr.undp.org/sites/default/files/hdr15_overview_pt.pdf. Accessed 20 Sep 2021.

37. Dominguez-Salas P, Alarcón P, Häsler B, Dohoo IR, Colverson K, Kimani-Murage EW, *et al.* Nutritional characterisation of low-income households of Nairobi: socioeconomic, livestock and gender considerations and predictors of malnutrition from a cross-sectional survey. *BMC Nutr.* 2016; 2:47. doi: [10.1186/s40795-016-0086-2](https://doi.org/10.1186/s40795-016-0086-2).
38. Mohammadi-Nasrabadi F, Abdolahi M, Ghodsi D, Hoshidar-Rad A, Rezvani V, Ghafarpour M, *et al.* Do Iranian female-headed households have lower socio-economic and nutritional status compared to male-headed ones? *Nutr Food Sci Res.* 2015; 2(2):13-22.
39. Pratumvinit B, Wongkrajang P, Wataganara T, Hanyongyuth S, Nimmannit A, Chatsiricharoenkul S, *et al.* Maternal vitamin D status and its related factors in pregnant women in Bangkok, Thailand. *PLoS ONE.* 2015; 10:e0131126. doi: [10.1371/journal.pone.0131126](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131126).
40. Lee CL, Ng BK, Wu LL, Cheah FC, Othman H, Ismail NAM. Vitamin D deficiency in pregnancy at term: risk factors and pregnancy outcomes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2017; 31:20170005. doi: [10.1515/hmbci-2017-0005](https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0005).
41. Souza JRJL, Silva TSA, Figueredo ED. Hipovitaminose D na gestação: um problema de saúde pública? *Rev Bras Saúde Mater Infant.* 2019; 19:207-215. doi: [10.1590/1806-93042019000100011](https://doi.org/10.1590/1806-93042019000100011).
42. Linos E, Keiser E, Kanzler M, Sainani KL, Lee W, Vittinghoff E, *et al.* Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US population: NHANES 2003–2006. *Cancer Causes Control.* 2012; 23:133-140. doi: [10.1007/s10552-011-9862-0](https://doi.org/10.1007/s10552-011-9862-0).
43. Mehta S, Spiegelman D, Aboud S, Giovannucci EL, Msamanga GI, Hertzmark E, *et al.* Lipid-soluble vitamins A, D, and E in HIV-infected pregnant women in Tanzania. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64:808-817. doi: [10.1038/ejcn.2010.76](https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.76).

44. Shumutz, EA, Zimmermann, MB, Rohrmann S. The inverse association between serum 25-hydroxyvitamin D and mortality may be modified by vitamin A status and use of vitamin A supplements. *Eur J Nutr.* 2016; 55:393-402. doi: 10.1007/s00394-015-0860-y.
45. Sha J, Pan J, Ping P, Xuan H, Li D, Bo J, *et al.* Synergistic effect and mechanism of vitamin A and vitamin D on inducing apoptosis of prostate cancer cells. *Mol Biol Rep.* 2013; 40:2763-2768. doi: 10.1007/s11033-012-1925-0.
46. Carazo A, Macáková K, Matoušová K, Krčmová LK, Protti M, Mladěnka P. Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity. *Nutrients.* 2021; 13(5):1703. doi:10.3390/nu13051703.
47. Neves PAR, Campos CAS, Malta MB, Lourenço BH, Castro MC, Cardoso MA. Predictors of vitamin A status among pregnant women in Western Brazilian Amazon. *Br J Nutr.* 2019; 121:202-211. doi: 10.1017/S0007114518003112.
48. Santos Q, Sichieri R, Marchioni DML, Junior EV. Brazilian pregnant and lactating women do not change their food intake to meet nutritional goals. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14:186.
49. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev.* 2008; 66:S182-194. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00104.x.

Data availability: Additional data are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgements: The authors thank all the participants and health professionals involved in the study, as well as the State Health Secretariat of Acre, the Municipal Health Secretariat, the Primary Health Care Units of Cruzeiro do Sul. Members of the MINA-Brazil Study Group: Marly

Augusto Cardoso (PI), Alicia Matijasevich Manitto, Bárbara Hatzlhoffer Lourenço, Máira Barreto Malta, Paulo Augusto Ribeiro Neves (University of São Paulo, São Paulo, Brazil); Bruno Pereira da Silva, Rodrigo Medeiros de Souza (Federal University of Acre, Cruzeiro do Sul, Brazil); Marcia Caldas de Castro (Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, USA).

Author contributions: CZR, TCC and BHL conceived the analytical framework and performed the statistical analysis. PARN, MBM, MAC and BHL participated in data collection and field overseen. MAC and BHL conceived the study design and methods. MAC was responsible for funding acquisition and project administration. CZR and TCC wrote the first draft of the manuscript, with critical appraisal by BHL. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

Funding: This work is part of the MINA-Brazil Study, which was funded by the São Paulo Research Foundation (FAPESP grant 2016/00270-6; PI: MAC) and the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq grant 407255/2013-3; PI: MAC). CZR and TCC received scholarships from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES Finance Code 001). MAC is recipient of a senior research scholarship from CNPq. Organisations involved in the financial support of this work had no role in the design, analysis or writing of this article.

Ethical approval: This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving participants were approved by the Institutional Review Board of the School of Public Health of the University of São Paulo (protocol number 872.613/2014). Written informed consent was obtained from all participants. In case of teenage

pregnancies, the adolescent's legal guardian provided consent.

Competing interests: The authors declare no competing interests.

Figure caption

Fig. 1. Flowchart of the recruitment and follow-up of participants in the MINA-Brazil Study.

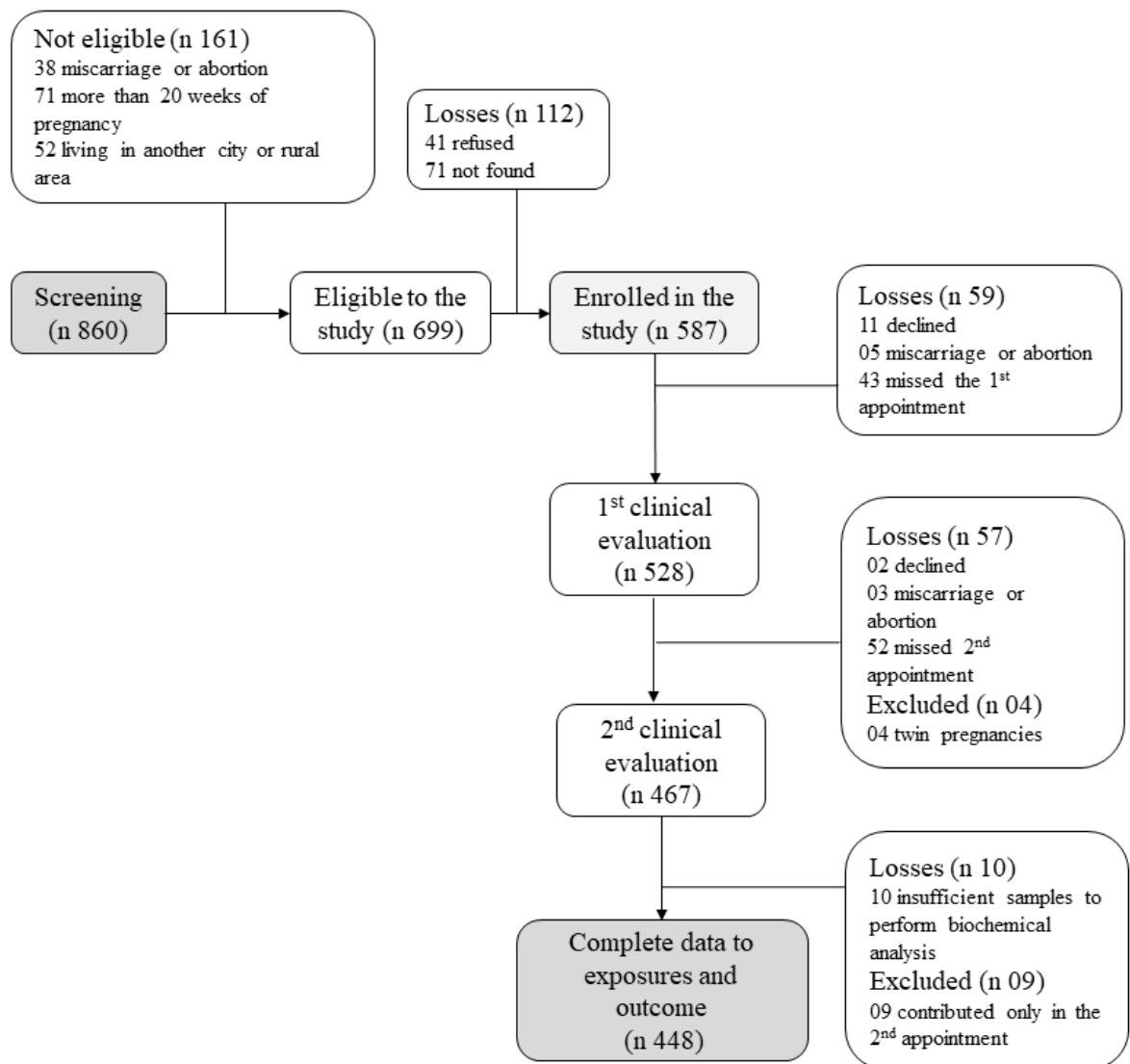


Table 1. Median distribution of 25(OH)D concentrations in the third trimester of pregnancy according to sociodemographic characteristics of participants from the MINA-Brazil Study

	n (%)	25(OH)D concentrations in the third trimester (nmol/L)		
		Median	IQR	<i>P</i> *
Age				0.49
<19 years	88 (20)	83	56; 114	
19-30 years	258 (57)	79	49; 110	
>30 years	102 (23)	75	46; 102	
Self-reported skin colour				0.29
White	68 (15)	85	55; 113	
Non-white	380 (85)	77	48; 109	
Schooling				0.97
≤9 years	131 (29)	81	47; 114	
>9 years	317 (71)	79	49; 108	
Household wealth index				0.29
1 st tertile	137 (31)	81	51; 101	
2 nd tertile	154 (34)	72	46; 110	
3 rd tertile	157 (35)	83	51; 111	
Assistance from the <i>Bolsa Família</i> cash transfer programme	175 (39)	75	47; 104	0.12
Living in a masonry household	118 (26)	81	51; 116	0.37
Access to treated water	317 (71)	77	49; 104	0.27
Septic destination of sewage	205 (46)	73	47; 104	0.27
Number of residents in the household				0.15
≤4 people	307 (68)	78	47; 110	
>4 people	141 (32)	82	60; 112	
Pregnant woman as the main provider of family income	62 (14)	69	47; 90	0.046
Presence of a smoker in the household	128 (29)	85	56; 113	0.17

IQR, interquartile range.

* P values were calculated using Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests for sociodemographic characteristics with two or three categories, respectively.

Table 2. Median distribution of 25(OH)D concentrations in the third trimester of pregnancy according to obstetric history, lifestyle and pregnancy characteristics of participants from the MINA-Brazil Study

	n (%)	25(OH)D concentrations in the third trimester (nmol/L)		
		Median	IQR	<i>P</i> *
Parity				0.24
Nulliparous	197 (44)	84	56; 112	
Primiparous	118 (26)	73	47; 112	
Multiparous	133 (30)	76	47; 104	
Pre-pregnancy smoking	38 (8.5)	76	49; 98	0.78
Pre-pregnancy obesity**	33 (7.4)	76	45; 97	0.28
Physical activity per week†				0.45
None	134 (30)	74	47; 102	
<150 minutes	190 (42)	82	49; 113	
≥150 minutes	124 (28)	81	50; 111	
Vitamin D supplementation†	72 (16)	73	48; 96	0.042
Sun protection score†§				0.08
Lower	131 (29)	86	57; 113	
Higher	317 (71)	77	47; 108	
Seasonality at blood drawn during follow-up‡				<0.001
Always Amazonian rainy season	159 (36)	66	41; 94	
Change of seasonality	131 (29)	85	57; 111	
Always Amazonian dry season	158 (35)	90	52; 123	
Vitamin D status in the 2 nd trimester				<0.001
<50 nmol/L	91 (20)	65	41; 87	
50-75 nmol/L	128 (29)	72	49; 102	
≥75 nmol/L	229 (51)	87	56; 122	
Vitamin A insufficiency during follow-up‡				0.046
Never insufficient	257 (57)	85	52; 113	
Insufficient in 2 nd or 3 rd trimester	165 (37)	71	49; 110	
Always insufficient	26 (5.8)	58	47; 85	

C-reactive protein†				0.48
≤5 mg/L	287 (64)	77	47; 110	
>5 mg/L	159 (36)	81	53; 112	

IQR, interquartile range.

* P values were calculated using Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests for obstetric history, lifestyle and pregnancy characteristics with two or three categories, respectively.

** According to BMI >30 kg/m² for adult women and BMI-for-age z-score >2 for adolescents.

† Measured in the third trimester of pregnancy.

‡ Non-white skin colour, no sunlight exposure and very often/always use of sun protection practices accounted for 1 point for protection each (lower sun protection: ≤2 points; higher sun protection: >2 points).

§ Combining data from second and third trimesters of pregnancy.

Table 3. Predictors of 25(OH)D concentrations at the 25th, 50th and 75th percentiles of the distribution in the third trimester of pregnancy in the MINA-Brazil Study (n 448)

	25(OH)D concentrations in the third trimester (nmol/L)								
	25 th percentile			50 th percentile			75 th percentile		
	Coef.	95% CI	<i>P</i> *	Coef.	95% CI	<i>P</i> *	Coef.	95% CI	<i>P</i> *
Age	-0.2	-0.9; 0.4	0.47	0.0	-0.8; 0.9	0.94	0.5	-0.5; 1.5	0.29
Gestational age	5	2; 7	<0.001	6	3; 9	<0.001	6	1; 11	0.01
Pregnant woman as the main provider of family income									
No		Ref.			Ref.			Ref.	
Yes	-6**	-16; 4	0.27	-15	-24; -3	0.02	-22**	-36; -7	0.004
Sun protection score†									
Lower		Ref.			Ref.			Ref.	
Higher	-11	-19; -3	0.01	-7	-21; 6	0.29	-4	-12; 4	0.36
Seasonality at blood drawn during follow-up‡									
Always Amazonian rainy season		Ref.			Ref.			Ref.	
Change of seasonality	30**	21; 40	<0.001	24	14; 33	<0.001	14**	-1; 30	0.07
Always Amazonian dry season	22	10; 34	0.001	21	6; 36	0.007	19	5; 33	0.009
Vitamin D status in the 2 nd trimester									
<50 nmol/L		Ref.			Ref.			Ref.	
50-75 nmol/L	10	-0.01; 20	0.05	13	-2; 29	0.09	15	-3; 32	0.10

≥75 nmol/L	12	3; 22	0.009	14***	2; 27	0.03	27***	12; 42	<0.001
Vitamin A insufficiency during follow-up									
Never insufficient		Ref.			Ref.			Ref.	
Insufficient in 2 nd or 3 rd trimester	-20**	-31; -8	0.001	-12	-20; -3	0.01	1.9**	-11; 14	0.77
Always insufficient	-27	-40; -15	<0.001	-17	-33; -1	0.04	-19	-39; 2	0.07

Ref., reference category.

* Coefficients and 95% confidence intervals (95% CI) for 25(OH)D concentrations, with corresponding P values, were estimated using simultaneous-quantile regression models with bootstrapped standard errors, and initial adjustment for the participant's age and gestational age. Variables were subsequently selected according to a hierarchical conceptual framework for factors at distal, intermediate and proximal levels in relation to the outcome of interest.

** Coefficients estimated at the 25th and 75th percentiles were significantly different according to interquantile regression.

*** Coefficients estimated at the 50th and 75th percentiles were significantly different according to interquantile regression.

† Non-white skin colour, no sunlight exposure and very often/always use of sun protection practices accounted for 1 point for protection each (lower sun protection: ≤2 points; higher sun protection: >2 points).

‡ Combining data from second and third trimesters of pregnancy.

1 4.2. ARTIGO 2

2

3 **Vitamin D insufficiency, excessive weight gain and insulin resistance during**
4 **pregnancy**

5 Rodrigues CZ, Cardoso MA, Maruyama JM, Neves PAR, Qi L, Lourenço BH, for the
6 MINA-Brazil Study Group

7

8 Artigo original. 2021.

9

10 **VITAMIN D INSUFFICIENCY, EXCESSIVE WEIGHT GAIN AND INSULIN**
11 **RESISTANCE DURING PREGNANCY**

12

13 Caroline Z. Rodrigues^a, Marly A. Cardoso^b, Jéssica M. Maruyama^c, Paulo A. R.
14 Neves^{a,d}, Lu Qi^e, Bárbara H. Lourenço^{b*}, for the MINA-Brazil Study Group.

15

16 **Affiliations:**

17 ^a Public Health Nutrition Program, School of Public Health, University of São Paulo,
18 Avenida Doutor Arnaldo 715, São Paulo, 01246-904, Brazil.

19 ^b Department of Nutrition, School of Public Health, University of São Paulo, Avenida
20 Doutor Arnaldo 715, São Paulo, 01246-904, Brazil.

21 ^c Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade
22 de São Paulo, Avenida Doutor Arnaldo 455, São Paulo, 01246-903, Brazil.

23 ^d Postgraduate Program in Epidemiology, School of Medicine, Federal University of
24 Pelotas, Rua Marechal Deodoro 1160, Pelotas, 96020-220, Brazil.

25 ^e Department of Epidemiology, School of Public Health and Tropical Medicine, Tulane
26 University, New Orleans, LA, 70112, USA.

27

28 ***Corresponding author:** Bárbara Hatzlhoffer Lourenço. Department of Nutrition,
29 School of Public Health, University of São Paulo. Avenida Doutor Arnaldo 715, São
30 Paulo, 01246-904, Brazil. E-mail address: barbaralourenco@usp.br. Telephone number:
31 +55 11 3061 7852.

32

33 **Conflicts of interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

34

35 **Funding:** This work is part of the MINA-Brazil Study, which was supported by the São
36 Paulo Research Foundation, FAPESP [grant number 2016/00270-6; PI: MAC]; and the
37 Brazilian National Council for Scientific and Technological Development, CNPq [grant
38 number 407255/2013-3; PI: MAC]. CZR received a scholarship from the Coordenação
39 de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil [CAPES Finance Code 001];
40 JMM received a scholarship from FAPESP [grant number 2017/22723-5]; MAC is
41 recipient of a senior research scholarship from CNPq. Organizations involved in the
42 financial support of this work had no role in the design, analysis or writing of this
43 manuscript.

44

45 **Word count for abstract:** 234

46 **Word count for text:** 3311

47 **Number of references:** 38

48 **Number of figures:** 1

49 **Number of tables:** 3

50

51

52 **Highlights**

53

- 54 - Vitamin D insufficiency is associated with increased insulin resistance.
- 55 - This association is significantly modified by gestational weight gain (GWG).
- 56 - Effects of vitamin D status on insulin resistance are apparent with adequate
- 57 GWG.

58 ABSTRACT

59 **Background and aims:** Vitamin D insufficiency has been related to metabolic
60 complications during pregnancy, including insulin resistance. There is evidence that
61 excessive weight gain can negatively influence 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D)
62 concentrations. We aimed to investigate the association of persistent vitamin D
63 insufficiency during pregnancy (25(OH)D<75 nmol/L in second and third trimesters)
64 with insulin resistance, and explore if excessive gestational weight gain (GWG) could
65 modify such relationship.

66 **Methods and results:** A prospective longitudinal analysis was conducted within the
67 MINA-Brazil Study, in the Brazilian Amazon area, among 444 pregnant women
68 enrolled in antenatal care and with complete data on 25(OH)D, weight gain, insulin and
69 HOMA-IR. Quantile and logistic regression models were conducted with adjustment for
70 confounders. Predicted probabilities for insulin resistance (HOMA-IR>2.71) were
71 estimated according to excessive GWG. Persistent vitamin D insufficiency was
72 associated with higher median insulin concentrations (2.15 mU/L, 95%CI 0.14; 3.33)
73 and HOMA-IR (0.39, 95%CI 0.03; 0.74); for insulin resistance, an odds ratio of 1.90
74 (95%CI 1.03; 3.53) was observed, with effect modification by GWG (p=0.037). Among
75 participants without excessive GWG, the predicted probability for insulin resistance was
76 0.36 (95%CI 0.24; 0.48) for those with vitamin D insufficiency, and 0.12 (95%CI 0.04;
77 0.20) for those without vitamin D insufficiency. Probabilities for insulin resistance did
78 not vary according to vitamin D status among those with excessive GWG.

79 **Conclusion:** Vitamin D insufficiency increased insulin resistance in the third trimester
80 of pregnancy, dependent on excessive GWG.

81 **Keywords:** 25-hydroxyvitamin D; gestational weight gain; insulin resistance;
82 pregnancy.

83 INTRODUCTION

84 Vitamin D insufficiency has been related to metabolic complications during
85 pregnancy. According to meta-analyzed data from observational studies, 25-
86 hydroxyvitamin D (25(OH)D) concentrations <75 nmol/L were associated with a 49%
87 higher risk of gestational diabetes (pooled OR 1.49, 95%CI 1.18; 1.89) [1]. As
88 physiological processes during pregnancy favors insulin resistance, which is, in turn, a
89 main feature in gestational diabetes [2], the roles of vitamin D on insulin secretion and
90 response [3] may be of special interest. There is evidence pointing out to a higher risk
91 for infants born large for gestational age due to joint effects of maternal 25(OH)D
92 deficiency and gestational diabetes [4].

93 Regardless of abundant sunlight in many countries [5], average 25(OH)D
94 concentrations among pregnant women fall behind 75 nmol/L in the Eastern
95 Mediterranean, European, South-East Asian, Americas and Western Pacific regions [6].
96 In light of the increased risk for obesity and chronic diseases in the context of
97 urbanization in developing regions [7], it should be noted that higher pre-pregnancy
98 body mass index (BMI) and excessive gestational weight gain (GWG) can negatively
99 influence 25(OH)D concentrations, leading to reduced placental transfer of the vitamin
100 to the fetus, as well as poorer bioavailability and concentrations after birth [8].
101 According to a mendelian randomization study, in the general population a genetically
102 determined 10 kg/m² higher BMI was causally associated with a 11.1 nmol/L (95%CI
103 2.6; 19.6) reduction in 25(OH)D and with a 19.4 higher chance for type 2 diabetes
104 (95%CI 6.4; 59.1). Also, it was estimated that around 4% of the effect of BMI on the
105 risk for type 2 diabetes could be mediated through lower 25(OH)D concentrations [9].
106 Improving the management of insulin resistance is beneficial for the prevention
107 of gestational diabetes, given that the condition emerges when insulin secretion is no

108 longer compensatory. However, it should be noted that maintaining an adequate insulin
109 response expands in avoiding several adverse pregnancy outcomes [10]. A majority of
110 studies have focused on the effects of lower 25(OH)D concentrations on gestational
111 diabetes [1], but a gap remains in understanding the effect of vitamin D on insulin
112 resistance, considering possible interactions with weight gain during pregnancy.

113 In the present study, we tested the hypothesis that persistent vitamin D
114 insufficiency during pregnancy was associated with the occurrence of insulin resistance
115 in the third trimester. We further explored if excessive GWG could modify such
116 relationship. Findings may inform better quality antenatal care, in order to integrate the
117 promotion of adequate GWG and vitamin D status for precluding insulin resistance.

118

119 **METHODS**

120 **Study design and population**

121 This prospective study was conducted within the Maternal and Child Health and
122 Nutrition in Acre, Brazil (MINA-Brazil) Study, a population-based birth cohort carried
123 out in the city of Cruzeiro do Sul (latitude: -7.7, longitude: -72.7), in the Western
124 Brazilian Amazon region [11]. Cruzeiro do Sul had an estimated population of 87,673
125 inhabitants in 2018 [12] and presented a medium Human Development Index (HDI) of
126 0.664 [13].

127 This analysis focused on participants from the urban area of Cruzeiro do Sul,
128 whose recruitment took place during pregnancy in each of the 13 primary health care
129 units of the Family Health Strategy, while booking an antenatal care appointment.
130 Pregnant women were screened between February 2015 and January 2016. Those who
131 presented with up to 20 weeks of gestational age according to the date of the last
132 menstrual period (LMP), fixed residence in the urban area and intention to give birth in

133 Cruzeiro do Sul were invited to participate [11]. Research aims were explained and
134 participants signed a written informed consent form; in case of teenage pregnancies, the
135 adolescent's legal guardian provided consent. A baseline interview and two clinical
136 evaluations were sequentially scheduled with participants; gestational age based on
137 LMP was confirmed by ultrasound examination during the antenatal period [14].

138 All procedures were approved by the Institutional Review Board of the School
139 of Public Health, University of São Paulo (protocol number 872.613/2014). For the
140 present analysis, we excluded twin pregnancies and participants without data on
141 25(OH)D and insulin concentrations during follow-up.

142

143 **Data collection and laboratory procedures**

144 Trained research assistants interviewed the participants in home visits at baseline
145 (median gestational age: 17 weeks, IQR 15; 19), following structured questionnaires.
146 Data were collected on age and self-reported skin color (categorized as white or non-
147 white), schooling (≤ 9 or >9 years, i.e., up to middle school or high school and above,
148 respectively), ownership of household assets for generating a wealth index (divided into
149 tertiles) [15], parity (nulliparous, primiparous or multiparous), and pre-pregnancy
150 smoking (no or yes), alcohol consumption (no or yes), and physical activity (no or yes,
151 considering practices as leisure time, physical exercise or commuting to work).

152 Next, clinical evaluations were carried out at local primary health care units in
153 the second and third trimesters of pregnancy. Median gestational age for these clinical
154 evaluations were 20 (IQR 18; 22) and 28 (IQR 27; 28) weeks, respectively. In both
155 trimesters, anthropometric data were collected in duplicate by trained researchers and
156 following standardized procedures [16, 17]. Body weight was measured using a portable
157 scale (Tanita Corporation, model UM061) with a variation of 100 g. To measure height,

158 a portable stadiometer (Alturaexata®) was used with precision of 0.1 mm. Self-reported
159 pre-pregnancy weight was retrieved to determine pre-pregnancy nutritional status
160 according to BMI, dividing pre-pregnancy weight (kg) by height (m) squared. For
161 pregnant women aged ≥ 19 years, pre-pregnancy BMI was classified using WHO
162 criteria, as underweight (< 18.5 kg/m²), normal weight (≥ 18.5 to < 25.0 kg/m²),
163 overweight (≥ 25.0 to < 30.0 kg/m²) and obesity (≥ 30 kg/m²) [18]. Among participants
164 aged < 19 years, BMI-for-age Z-scores were considered at the following cut-off points:
165 underweight (< -2 Z); normal weight (≥ -2 to $\leq +1$ Z); overweight ($> +1$ to $\leq +2$ Z) and
166 obesity ($> +2$ Z) [19]. GWG of participants during follow-up was calculated as the
167 difference in body weight measured between the third and the second trimesters of
168 pregnancy, divided by the number of gestational weeks in this interval, following IOM
169 recommendations [20, 21]. GWG gain was categorized as excessive or not, considering
170 the classification of pre-pregnancy BMI [20, 21].

171 In each clinical evaluation, blood collection was performed by trained nursing
172 technicians who collected 8-hour fasting venous blood samples (approximately 10 mL)
173 in a dry test tube, protected from light and centrifuged within two hours after collection.
174 The samples were frozen at -20°C before being sent on dry ice to the Laboratory of
175 Human Nutrition (School of Public Health, University of São Paulo) and kept at -70°C
176 until analysis. Serum concentrations of 25(OH)D were assessed in the second and third
177 trimesters on an isocratic HPLC system with UV detector with Chromsystems
178 components and HPLC column, equilibrated and with test chromatogram (Chromsystems
179 Instruments & Chemicals GmbH, Gräfelfing, Germany). Sample preparation was
180 standardised strictly according to the manufacturer's instructions. Limit of quantification
181 was equivalent to 3.5 nmol/L, with linearity up to at least 624 nmol/L. The method
182 presented intraassay and interassay coefficients of variation of 3.0% and 3.3%,

183 respectively. In each trimester, insufficient vitamin D status was described by 25(OH)D
184 <75 nmol/L [22].

185 Glucose and insulin concentrations were determined in the third trimester by an
186 enzymatic method and an electrochemiluminometric assay, respectively. Insulin
187 resistance was calculated using the homeostatic model assessment (HOMA-IR):
188 [(glycemia in mg/dL) x (insulinemia in μ U/mL)]/405 [23]. Insulin resistance was
189 considered according to HOMA-IR >2.71 [24]. Analyses were subject to internal and
190 external quality control with routine use of blind samples for each run. Coefficients of
191 variation were below 7%.

192

193 **Statistical analyses**

194 Outcomes of interest were continuous insulin concentrations (mU/L) and
195 HOMA-IR, as well as categorical insulin resistance (HOMA-IR >2.71), as assessed in
196 the third trimester of pregnancy. The main exposure was persistent vitamin D
197 insufficiency during pregnancy (never insufficient, insufficient in 2nd or 3rd trimester, or
198 always insufficient). Outcomes were compared by categories of persistent vitamin D
199 insufficiency using Kruskal-Wallis test and Pearson's chi-square or Fisher's exact tests.

200 Quantile regression models [25] estimated the association of persistent vitamin
201 D insufficiency during pregnancy with median insulin concentrations and HOMA-IR,
202 while a logistic regression model was fitted for the occurrence of insulin resistance. All
203 models were initially adjusted for the participant's age and gestational age at the third
204 trimester of pregnancy. Final models considered further adjustment for self-reported
205 skin color, schooling, household wealth index, parity, pre-pregnancy smoking, alcohol
206 consumption and physical activity practices, as well as pre-pregnancy BMI and weekly

207 GWG (kg). Coefficients were estimated in crude and adjusted models with the
208 corresponding 95% confidence intervals (95% CI).

209 Effect modification by excessive GWG during follow-up (no or yes) was
210 analyzed by the inclusion of an interaction term with persistent vitamin D insufficiency
211 in the fully adjusted logistic model for the occurrence of insulin resistance. The
212 interaction term was considered as statistically significant if $p < 0.05$. Predicted
213 probabilities for the occurrence of insulin resistance were estimated using the predictive
214 margins command [26] and compared according to their 95% CI.

215 All analyses were performed using Stata 13.0 or above (Stata Corp, College
216 Station, TX, USA).

217

218 **RESULTS**

219 Of a total of 587 participants in the study, 444 had complete data on 25(OH)D
220 and insulin resistance parameters. Participants who were not included in the present
221 analysis ($n=143$) reported <9 years of schooling more frequently (41.3% vs. 29.5%) and
222 were in the poorer tertile of household wealth (37.8% vs. 25.2%) when compared to
223 those included in the analysis ($p < 0.05$). There were no differences regarding age and
224 self-reported skin color.

225 Sociodemographic and pre-pregnancy characteristics are presented in Table 1.
226 Mean age of participants was 25 years (SD 6), 20% were adolescents and 85% reported
227 non-white skin color. Around 30% of pregnant women had ≤ 9 years of schooling. Pre-
228 pregnancy smoking and alcohol consumption were reported by 9% and 10% of
229 participants, respectively. Pre-pregnancy nutritional status was classified as overweight
230 and obesity for 23% and 7% of participants, respectively.

231 Median 25(OH)D concentrations in the second and third trimesters of pregnancy
232 were 77 nmol/L (IQR 55; 107) and 79 nmol/L (IQR 49; 110), respectively. Vitamin D
233 insufficiency was observed at least in one of the trimesters in 40% of pregnant women,
234 while it was considered a persistent condition for 28% of them. As shown in Table 2,
235 59% of participants had excessive GWG during follow-up, and insulin resistance
236 occurred among 28% of pregnant women in the third trimester. Median insulin
237 concentrations and HOMA-IR were higher among participants with vitamin D
238 insufficiency (Table 2).

239 Compared with those without excessive GWG, participants with excessive
240 GWG had higher median insulin concentrations (10 mU/L, IQR 7; 16 vs. 8 mU/L, IQR
241 5.5; 12, $p < 0.0001$), higher median HOMA-IR (2.0, IQR 1.4; 3.2 vs. 1.6, IQR 1.1; 2.6,
242 $p < 0.0001$) and greater occurrence of insulin resistance in the third trimester (31%,
243 $p = 0.033$) (data not shown in Table).

244 In adjusted analysis (Table 3), persistent vitamin D insufficiency was associated
245 with an increase of 2.15 mU/L (95% CI 0.14; 3.33) in median insulin concentrations and
246 of 0.39 (95% CI 0.03; 0.74) in median HOMA-IR. The odds ratio for the occurrence of
247 insulin resistance among pregnant women with vitamin D insufficiency in the 2nd and
248 3rd trimesters was 1.90 (95% CI 1.03; 3.53), in comparison with participants who were
249 never insufficient in vitamin D.

250 The association between vitamin D insufficiency and occurrence of insulin
251 resistance was significantly modified according to excessive GWG (p value for
252 interaction = 0.037). Figure 1 shows that among participants without excessive GWG, the
253 predicted probability for insulin resistance increased according to exposure to vitamin D
254 insufficiency. Pregnant women who were never insufficient presented a probability of
255 0.12 (95% CI 0.04; 0.20) for insulin resistance, in contrast to a 0.36 (95% CI 0.24; 0.48)

256 probability among those with persistent vitamin D insufficiency. Interestingly, in a
257 scenario of excessive GWG, there was no significant difference in probabilities for
258 insulin resistance according to categories of vitamin D insufficiency.

259

260 **DISCUSSION**

261 In this prospective analysis, persistent vitamin D insufficiency during pregnancy
262 was associated with higher insulin concentrations and HOMA-IR, and incurred in
263 higher odds for the occurrence of insulin resistance in the third trimester. Such
264 relationship was significantly modified by GWG, so that a role for vitamin D status on
265 insulin resistance could be ascertained only among pregnant women without excessive
266 weight gain during follow-up.

267 Investigations on potential effects of vitamin D status on metabolic parameters
268 have been extensively reported in the literature. Similarly to our findings, data from five
269 cycles of the US National Health and Nutrition Examination Survey indicated that the
270 higher quartile of standardized 25(OH)D concentrations (≥ 74.3 nmol/L) was associated
271 with a 30% lower prevalence of insulin resistance according to HOMA-IR (95%CI
272 0.59; 0.84), after adjustment for confounders and consistently among ethnic groups
273 [27]. During pregnancy, our results depicting the association of lower 25(OH)D
274 concentrations with higher HOMA-IR are consistent with studies conducted in Canada
275 [28] and China [29]. Findings from a previous longitudinal study with 181 Brazilian
276 pregnant women, however, could not establish a significant relationship between
277 vitamin D insufficiency and early pregnancy HOMA-IR; there was also no association
278 with HOMA-IR during follow-up [30]. Even though the present analysis is based on
279 observational data, our results are aligned with recent meta-analyses pointing out that
280 vitamin D supplements could prevent gestational diabetes (data involving 446

281 participants from four trials, RR 0.51, 95%CI 0.27; 0.97) [31], as well as reduce
282 HOMA-IR among women with gestational diabetes (data involving 1550 participants
283 from 19 trials, -1.06 , 95%CI -1.40 ; -0.72) [32]. Underlying mechanisms from
284 experimental studies [33-35] would include, for instance, vitamin D stimulation of the
285 insulin receptor expression, with improvements in insulin responsiveness for glucose
286 transport [35].

287 Considering this, strategies aiming to maintain an adequate nutritional status of
288 vitamin D, especially during pregnancy, should be encouraged. Interestingly, the
289 present study shed light on the importance of GWG for these desirable effects, given its
290 significant modification role on the association between vitamin D insufficiency and
291 insulin resistance. Thus, such finding highlights a complex interplay between GWG and
292 25(OH)D concentrations. For pregnant women without excessive weight gain, it was
293 possible to ascertain a significantly higher probability for insulin resistance in the third
294 trimester among those with persistent vitamin D insufficiency, in comparison with
295 women who never exhibited 25(OH)D concentrations <75 nmol/L during follow-up.
296 Alternatively, this result implies that the beneficial effect of maintaining an adequate
297 vitamin D status throughout pregnancy toward lowering insulin resistance is feasible in
298 a scenario averting excessive GWG. Excessive weight gain, on the other hand, may
299 superimpose vitamin D effects related to insulin resistance during pregnancy.

300 Our result is consistent with analysis on the causal relationship between obesity
301 and vitamin D status performed with data from 21 adult cohorts, in which a BMI
302 genetic score was negatively associated with 25(OH)D concentrations (-0.06% , 95%CI
303 -0.10 ; -0.02). On the other hand, a vitamin D genetic score was not significantly
304 related to BMI [36]. While an impact of higher BMI on insulin resistance and type 2
305 diabetes has also been well documented [9], attention should be directed to the trends of

306 pre-pregnancy BMI and excessive GWG worldwide. A recent meta-analysis including
307 63 studies from 29 countries, published from 2009 to 2017 and with a total sample size
308 of over 1,4 million women, indicated that the prevalence of women with a pre-
309 pregnancy BMI classified as overweight and obese was 23.0% (95% CI: 22.3, 23.7) and
310 16.3% (95% CI: 15.4, 17.3), respectively. GWG above IOM guidelines was noted in
311 27.8% (95%CI 26.5; 29.1) of participants, with an increase over time in mean weight
312 gain during pregnancy and in the prevalence of excessive GWG [37].

313 A multicenter randomized controlled trial carried out in nine European countries
314 offered evidence that obese pregnant women referred to an intervention with healthy
315 eating and physical activity components had substantial lifestyle improvements and
316 lower weight gain up to 35-37 weeks of pregnancy [38]. Counseling on adequate pre-
317 pregnancy BMI and weight gain in integration with the promotion of sufficient vitamin
318 D status should, therefore, be pivotal in enhancing metabolic outcomes and preventing
319 insulin resistance. This comprises advising on a healthy lifestyle along with adequate
320 sun exposure during the antenatal period, with proper considerations on the use of
321 vitamin D supplements.

322 The present study has several strengths. We highlight its prospective design,
323 with repeated data on exposure biomarkers collected under high-quality conditions by
324 periodically trained researchers, and innovative methods for unveiling modification by
325 GWG. Notwithstanding, some limitations ought to be considered. First, losses to
326 follow-up, mainly due to difficulties in contacting participants to attend the evaluations,
327 prevented completely ruling selection bias out. We could rely on only two assessments
328 of 25(OH)D concentrations to depict persistent vitamin D insufficiency, with variation
329 in seasonality during follow-up. In previous analysis (data submitted for publication),
330 we could identify the dry season as an important predictor of serum 25(OH)D

331 concentrations in the Brazilian Amazon, which underscores the role of sun exposure for
332 endogenous synthesis and maintenance of optimal vitamin D circulating levels
333 throughout the pregnancy.

334 In conclusion, this study found evidence that persistent vitamin D insufficiency
335 during pregnancy is associated with increased insulin concentrations and HOMA-IR, as
336 well as with a higher occurrence of insulin resistance in the third trimester. Excessive
337 GWG significantly modified this association. Antenatal care should closely integrate the
338 promotion of an adequate status of vitamin D with proper GWG since the beginning of
339 pregnancy, favoring maternal and child outcomes.

340

341 **Authors' contributions:** CZR and BHL conceived the analytical framework and
342 performed the statistical analysis. JMM performed statistical analysis. PARN, MAC and
343 BHL participated in data collection and field overseen. MAC and BHL conceived the
344 study design and methods. MAC was responsible for funding acquisition and project
345 administration. CZR and BHL wrote the first draft of the manuscript with critical
346 appraisal from MAC and LQ. All authors reviewed and approved the final version of
347 the manuscript.

348

349 **Conflicts of interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

350

351 **Funding:** This work is part of the MINA-Brazil Study, which was supported by the São
352 Paulo Research Foundation, FAPESP [grant number 2016/00270-6; PI: MAC]; and the
353 Brazilian National Council for Scientific and Technological Development, CNPq [grant
354 number 407255/2013-3; PI: MAC]. CZR received a scholarship from the Coordenação
355 de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil [CAPES Finance Code 001];

356 JMM received a scholarship from FAPESP [grant number 2017/22723-5]; MAC is
357 recipient of a senior research scholarship from CNPq. Organizations involved in the
358 financial support of this work had no role in the design, analysis or writing of this
359 manuscript.

360

361 **Acknowledgements:** The authors thank all the participants and health professionals
362 involved in the study, as well as the State Health Secretariat of Acre, the Municipal
363 Health Secretariat and the Primary Health Care Units of Cruzeiro do Sul. Members of
364 the MINA-Brazil Study Group: Marly Augusto Cardoso (PI), Alicia Matijasevich
365 Manitto, Bárbara Hatzlhoffer Lourenço, Maíra Barreto Malta, Paulo Augusto Ribeiro
366 Neves (University of São Paulo, São Paulo, Brazil); Bruno Pereira da Silva, Rodrigo
367 Medeiros de Souza (Federal University of Acre, Cruzeiro do Sul, Brazil); Marcia
368 Caldas de Castro (Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA).

369

370 REFERENCES

- 371 [1] Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM, et
372 al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and
373 neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*.
374 2013; 346: f1169. doi:10.1136/bmj.f1169
- 375 [2] Agha-Jaffar R, Oliver N, Johnston D, Robinson S. Gestational diabetes mellitus:
376 does an effective prevention strategy exist? *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12: 533–46.
377 doi:10.1038/nrendo.2016.88
- 378 [3] Kadowaki S, Norman AW. Demonstration that the vitamin D metabolite 1,25(OH)₂-
379 vitamin D₃ and not 24R,25(OH)₂-vitamin D₃ is essential for normal insulin secretion in
380 the perfused rat pancreas. *Diabetes*. 1985; 34: 315–20. doi:10.2337/diab.34.4.315

- 381 [4] Liu Z, Meng T, Liu J, Xu X, Luo S, Jin C, et al. The individual and joint effects of
382 maternal 25(OH)D deficiency and gestational diabetes on infant birth size. *Nutr Metab*
383 *Cardiovasc Dis.* 2020; 30(12): 2398–405. doi:10.1016/j.numecd.2020.07.046
- 384 [5] Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health
385 problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 144: 138–45.
386 doi:10.1016/j.jsbmb.2013.11.003
- 387 [6] Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, Grant CC. Global summary of maternal and
388 newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016; 12: 647–68.
389 doi:10.1111/mcn.12210
- 390 [7] Eckert S, Kohler S. Urbanization and health in developing countries: a systematic
391 review. *World Health Popul.* 2014; 15: 7–20. doi:10.12927/whp.2014.23722
- 392 [8] Pena HR, de Lima MC, Brandt KG, de Antunes MM, da Silva GA. Influence of
393 preeclampsia and gestational obesity in maternal and newborn levels of vitamin D. *BMC*
394 *Pregnancy Childbirth.* 2015; 15: 112. doi:10.1186/s12884-015-0547-7
- 395 [9] Afzal S, Brøndum-Jacobsen P, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Vitamin D
396 concentration, obesity, and risk of diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet*
397 *Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 298–306. doi:10.1016/S2213-8587(13)70200-6
- 398 [10] Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, Verhaeghe J, Vandeginste S,
399 Verlaenen H, et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes
400 mellitus subtypes based on insulin resistance. *Diabetologia.* 2019; 62: 2118–28.
401 doi:10.1007/s00125-019-4961-7
- 402 [11] Cardoso MA, Matijasevich A, Malta MB, Lourenco BH, Gimeno SGA, Ferreira
403 MU, et al. Cohort profile: the Maternal and Child Health and Nutrition in Acre, Brazil,
404 birth cohort study (MINA-Brazil). *BMJ Open.* 2020; 10: e034513.
405 doi:10.1136/bmjopen-2019-034513

- 406 [12] Brazilian Institute of Geography and Statistics. Cidades@ | Acre | Cruzeiro do Sul |
407 Panorama. IBGE. 2019. Available: [https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ac/
sul/panorama](https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ac/cruzeiro-do-
408 sul/panorama) [accessed 15 September 2021]
- 409 [13] United Nations Development Program, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada.
410 Fundação João Pinheiro. Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro.
411 Brasília: PNUD, Ipea, FJP. 2013. Available:
412 [https://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-
2010.html](https://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-
413 2010.html) [accessed 15 September 2021]
- 414 [14] Lourenço BH, Lima DL, Vivanco E, de Brito Fernandes R, Duarte M, Ribeiro
415 Neves PA, et al. Agreement between antenatal gestational age by ultrasound and clinical
416 records at birth: A prospective cohort in the Brazilian Amazon. PLoS ONE. 2020; 15:
417 e0236055. doi:10.1371/journal.pone.0236055
- 418 [15] Filmer D, Pritchett LH. Estimating wealth effects without expenditure data – or
419 tears: an application to educational enrollments in states of India. Demography. 2001;
420 38: 115–32. doi:10.1353/dem.2001.0003
- 421 [16] World Health Organization. WHO Expert Committee on Physical Status. Physical
422 status: the use of and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert
423 committee. 1995. Geneva. Available: [https://apps.who.int/iris/
handle/10665/37003](https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003)
424 [accessed 15 September 2021]
- 425 [17] Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference
426 manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books. 1988.
- 427 [18] World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global
428 epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. WHO Obesity
429 Technical Report Series, n. 284. 2000. Geneva.
- 430 [19] de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J.

- 431 Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents.
432 Bull World Health Organ. 2007; 85: 660–7. doi:10.2471/BLT.07.043497
- 433 [20] Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines.
434 Washington, DC: The National Academy Press. 2009.
- 435 [21] Institute of Medicine. Guidelines on weight gain & pregnancy. Washington, DC:
436 The National Academy Press. 2013.
- 437 [22] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney
438 RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine
439 Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 1911–30.
440 doi:10.1210/jc.2011-0385
- 441 [23] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.
442 Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting
443 plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28: 412–9.
444 doi:10.1007/BF00280883
- 445 [24] Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes
446 2019-2020. Clannad. SBD. 2019. Available: [https://www.diabetes.org.
447 br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf](https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf) [accessed 15
448 September 2021]
- 449 [25] StataCorp. Stata: Release 15. Statistical Software. College Station, TX: StataCorp
450 LLC. 2017.
- 451 [26] Williams R. Using the margins command to estimate and interpret adjusted
452 predictions and marginal effects. Stata J. 2012; 12: 308–31. doi:
453 10.1177/1536867X1201200209
- 454 [27] Al-Khalidi B, Kimball SM, Rotondi MA, Ardern CI. Standardized serum 25-
455 hydroxyvitamin D concentrations are inversely associated with cardiometabolic disease

- 456 in U.S. adults: a cross-sectional analysis of NHANES, 2001–2010. *Nutr J.* 2017; 16: 16.
457 doi:10.1186/s12937-017-0237-6
- 458 [28] Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Houde G, Ménard J, Ardilouze JL, et al. Lower
459 vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing
460 gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2014; 51: 609–16. doi:10.1007/s00592-
461 014-0564-4
- 462 [29] Dong B, Zhi M, Han M, Lin H, Yu H, Li L. The relationship between vitamin D
463 and insulin resistance before delivery in advanced maternal age. *Reprod Biol
464 Endocrinol.* 2019; 17: 108. doi:10.1186/s12958-019-0555-y
- 465 [30] Benaim C, Cocate PG, de Barros EG, Alves-Santos NH, Figueiredo ACC, Franco-
466 Sena AB, et al. Longitudinal association of 25-hydroxyvitamin D with adipokines and
467 markers of glucose metabolism among Brazilian pregnant women. *Br J Nutr.* 2019; 121:
468 42–54. doi:10.1017/S0007114518003057
- 469 [31] Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women
470 during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 7: CD008873.
471 doi:10.1002/14651858.CD008873.pub4
- 472 [32] Wang M, Chen Z, Hu Y, Wang Y, Wu Y, Lian F, et al. The effects of vitamin D
473 supplementation on glycemic control and maternal-neonatal outcomes in women with
474 established gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin
475 Nutr.* 2021; 40: 3148–57. doi:10.1016/j.clnu.2020.12.016
- 476 [33] Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, et al.
477 Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid
478 Biochem Mol Biol.* 2004; 89-90: 121–5. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.03.115
- 479 [34] Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of
480 the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J*

- 481 Physiol. 1994; 267: E356–E360. doi:10.1152/ajpendo.1994.267.3.E356
- 482 [35] Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin
483 D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-
484 937 human promonocytic cells. *Endocr J.* 2000; 47: 383–91.
485 doi:10.1507/endocrj.47.383
- 486 [36] Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal
487 relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian
488 randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013; 10: e1001383.
489 doi:10.1371/journal.pmed.1001383
- 490 [37] Martínez-Hortelano JA, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Garrido-Miguel M,
491 Soriano-Cano A, Martínez-Vizcaíno V. Monitoring gestational weight gain and
492 prepregnancy BMI using the 2009 IOM guidelines in the global population: a
493 systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020; 20: 649. doi:
494 10.1186/s12884-020-03335-7
- 495 [38] Simmons D, Devlieger R, van Assche A, Jans G, Galjaard S, Corcoy R, et al.
496 Effect of physical activity and/or healthy eating on GDM risk: the DALI Lifestyle
497 Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 903–13. doi: 10.1210/jc.2016-3455

Table 1 Sociodemographic and pre-pregnancy characteristics of participants in the MINA-Brazil Study (n=444)

	N	%
Age		
<19 years	87	19.6
19-30 years	255	57.4
>30 years	102	23.0
Self-reported skin color		
White	66	14.9
Non-white	378	85.1
Schooling		
≤9 years	131	29.5
>9 years	313	70.5
Household wealth index		
1 st tertile –poorer	112	25.2
2 nd tertile	155	34.9
3 rd tertile –wealthier	177	39.9
Parity		
Nulliparous	193	43.5
Primiparous	118	26.6
Multiparous	133	30.0
Pre-pregnancy smoking	38	8.6
Pre-pregnancy alcohol consumption	44	9.9
Pre-pregnancy physical activity practices	361	81.3
Pre-pregnancy nutritional status ^a		
Underweight	30	6.8
Normal weight	277	62.4
Overweight	104	23.4
Obesity	33	7.4

^a According to body mass index (BMI) <18.5 kg/m² (underweight), ≥18.5 to <25.0 kg/m² (normal weight), ≥25.0 to <30.0 kg/m² (overweight) and ≥30 kg/m² (obesity) for adult women, and BMI-for-age Z-score <-2 (underweight), ≥-2 to ≤+1 (normal weight), >+1 to ≤+2 (overweight), and >+2 (obesity) for adolescents (WHO).

Table 2 Distribution of excessive weight gain and insulin resistance parameters according to vitamin D insufficiency during pregnancy in the MINA-Brazil Study

	Overall (n=444)	Vitamin D insufficiency during pregnancy ^a			<i>P</i> *
		Never insufficient (n=143)	Insufficient in 2 nd or 3 rd trimester (n=177)	Always insufficient (n=124)	
Excessive gestational weight gain ^b , n (%)	264 (59.4)	82 (57.3)	115 (65.0)	67 (54.0)	0.135
Insulin (mU/L), median (IQR)	9 (7; 14)	8.0 (6.0; 14.0)	10.0 (7.0; 15.0)	10.0 (7.0; 14.5)	0.011
HOMA-IR, median (IQR)	1.8 (1.3; 2.9)	1.6 (1.1; 2.6)	2.0 (1.3; 3.2)	1.9 (1.4; 3.0)	0.013
Insulin resistance (HOMA-IR >2.71), n (%)	124 (27.9)	31 (21.7)	56 (31.6)	36 (29.0)	0.131

HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

* *P* values were calculated using Kruskal-Wallis test for continuous variables and Pearson's chi-square or Fisher's exact tests for categorical variables.

^a Vitamin D insufficiency when 25(OH)D <75 nmol/L (Endocrine Society).

^b According to IOM references; between second and third trimesters of pregnancy.

Table 3 Association of vitamin D insufficiency during pregnancy with insulin resistance among pregnant women in the MINA-Brazil Study (n=444)

	Insulin (mU/L)			HOMA-IR			Insulin resistance ^a		
	Coef.	95% CI	<i>P</i> *	Coef.	95% CI	<i>P</i> *	OR	95% CI	<i>P</i> *
Vitamin D insufficiency during pregnancy ^b									
Never insufficient		Ref.			Ref.			Ref.	
Insufficient in 2 nd or 3 rd trimester									
Crude ^c	2.38	0.87; 3.88	0.002	0.40	0.10; 0.71	0.010	1.60	0.96; 2.68	0.071
Adjusted ^d	1.73	0.14; 3.33	0.033	0.32	-0.01; 0.65	0.054	1.96	1.11; 3.45	0.020
Always insufficient									
Crude ^c	1.66	0.02; 3.30	0.048	0.28	-0.05; 0.61	0.095	1.42	0.81; 2.49	0.218
Adjusted ^d	2.15	0.14; 3.33	0.033	0.39	0.03; 0.74	0.033	1.90	1.03; 3.53	0.040

HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

* *P* values were calculated using median quantile regression models for continuous variables and logistic regression models for categorical variables.

^a Insulin resistance as HOMA-IR >2.71.

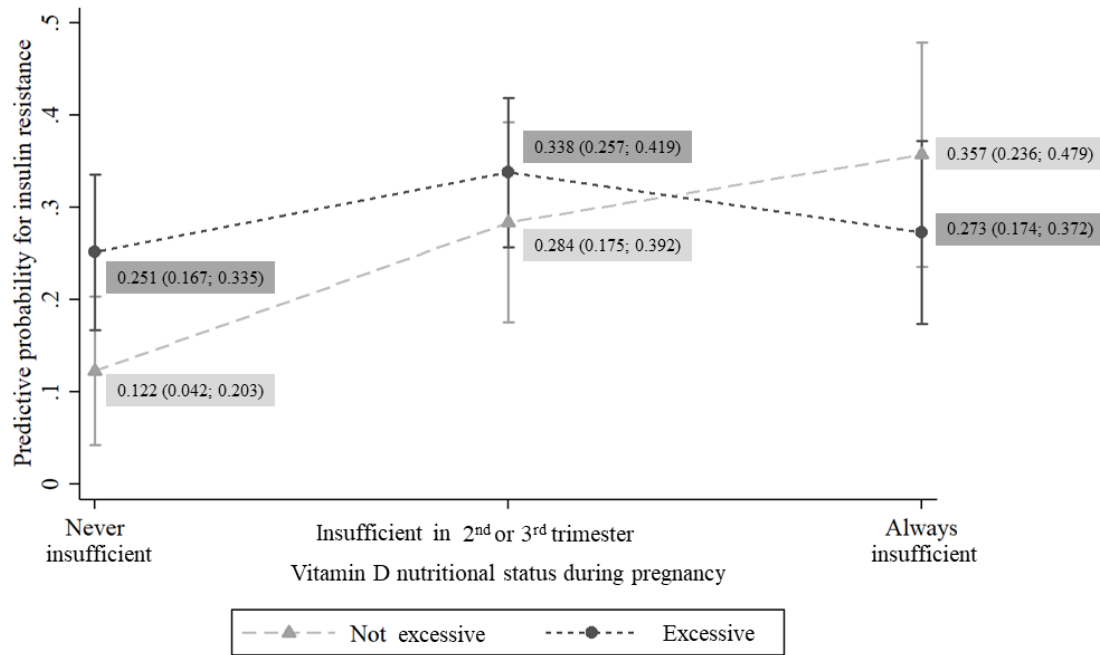
^b Vitamin D insufficiency when 25(OH)D <75 nmol/L (Endocrine Society). Never insufficient as the reference category.

^c Estimates were initially controlled for the participant's age and gestational age.

^d Estimates were adjusted for the participant's age, gestational age, self-reported skin color, schooling, household wealth index, parity, pre-pregnancy smoking, alcohol consumption and physical activity practices, as well as pre-pregnancy BMI and weekly gestational weight gain during follow-up.

FIGURE CAPTIONS

Fig. 1 Predictive probabilities and 95% confidence intervals for insulin resistance by vitamin D insufficiency, according to the occurrence of excessive gestational weight gain among pregnant women in the MINA-Brazil Study



Estimates were adjusted for the participant’s age, gestational age, self-reported skin color, schooling, household wealth index, parity, pre-pregnancy smoking, alcohol consumption and physical activity practices, as well as pre-pregnancy BMI and weekly gestational weight gain. Interaction term (excessive gestational weight gain x persistent vitamin D insufficiency): $p = 0.037$. Fig. 1. was drawn by estimating the predictive probabilities with predictive margins and marginsplot in Stata.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo longitudinal a partir do acompanhamento durante o período pré-natal do Estudo MINA-Brasil, conduzido no município Cruzeiro do Sul, Acre, apresentou aportes metodológicos e resultados inovadores quanto à investigação de preditores do estado nutricional de vitamina D entre percentis da distribuição das concentrações de 25(OH)D (Artigo 1). Além disso, apontou relação entre o estado nutricional de vitamina D insuficiente ao longo da gestação e maiores níveis de insulina, índice HOMA-IR e ocorrência de resistência à insulina entre gestantes, com moderação pelo ganho de peso gestacional excessivo (Artigo 2).

Ante dificuldades encontradas na literatura científica em estabelecer pontos de corte para o estado nutricional de vitamina D⁽⁷⁷⁾ e majoritária utilização de desfechos dicotômicos nas investigações de fatores associados ao estado nutricional de vitamina D^(13,24), este trabalho contribui com a exploração simultânea de preditores entre diversos percentis de interesse da distribuição das concentrações de 25(OH)D, contribuindo para a promoção de um estado de vitamina D adequado durante a gestação, principalmente entre regiões tropicais de baixa e média renda, com alta incidência solar ao longo do ano, sobre a qual a literatura acumula poucas evidências até então^(24,25).

A exposição à estação seca da Amazônia durante a gestação e um melhor estado nutricional de vitamina D no segundo trimestre apresentaram associação positiva consistente ao longo da distribuição das concentrações de 25(OH)D no terceiro trimestre gestacional, frisando a já conhecida importância da exposição à luz solar para a adequada síntese endógena da vitamina D. Além disso, as concentrações de 25(OH)D foram significativamente menores entre as participantes que eram chefes de família, particularmente nos percentis 50 e 75 da distribuição (-15 nmol/L, IC95% -24; -3 e -22 nmol/L, IC95% -36; -7, respectivamente), indicando possivelmente maior vulnerabilidade socioeconômica neste grupo, dado que evidências sugerem que famílias chefiadas por mulheres têm renda mais baixa e maior probabilidade de apresentarem analfabetismo^(78,79). De maneira interessante, a insuficiência persistente de vitamina A durante o acompanhamento foi associada a reduções nas concentrações de 25(OH)D no terceiro trimestre (-27 nmol/L, IC95% -40; -15 no percentil 25, e -17 nmol/L, IC95% -33; -1 no percentil 50), corroborando com evidências relativas à relação sinérgica positiva entre as vitaminas D e A durante a gestação^(35,40). Finalmente, a observação de um impacto negativo das práticas de proteção solar foi limitada a gestantes com concentrações de 25(OH)D no percentil 25 de sua distribuição (-11 nmol/L, 95% CI -19; -3),

sugerindo, no contexto da atenção primária à saúde, a importância do planejamento de um aconselhamento adequado referente a práticas de proteção solar durante o cuidado pré-natal entre gestantes com pior estado nutricional de vitamina D, principalmente entre aquelas que apresentem deficiência de tal micronutriente.

Este trabalho também identificou a influência da insuficiência persistente de vitamina D ao longo da gestação sobre parâmetros de resistência à insulina, com associações positivas com as concentrações medianas de insulina (1,79 mU/L, IC95% 0,05; 3,53) e HOMA-IR (0,38, IC95% 0,03; 0,73) no terceiro trimestre gestacional. Além disso, a chance para ocorrência de resistência à insulina no terceiro trimestre gestacional, caracterizada pelo índice HOMA-IR >2,71, foi significativamente maior entre gestantes com insuficiência persistente de vitamina D (OR 1,90, IC95% 1,03; 3,53). Tal relação foi modificada de acordo com o ganho de peso gestacional excessivo. Em um cenário sem ganho de peso excessivo, a probabilidade predita para resistência à insulina aumentou de acordo com a exposição ao quadro de insuficiência persistente em vitamina D, visto que gestantes que nunca foram insuficientes apresentaram probabilidade de 0,12 (IC95% 0,04; 0,20) para resistência à insulina, em contraste com probabilidade de 0,36 (IC95% 0,24; 0,48) entre aquelas com insuficiência persistente de vitamina D. Em um cenário de ganho de peso gestacional excessivo, por outro lado, não houve diferença significativa entre as probabilidades de resistência à insulina de acordo com as categorias de insuficiência de vitamina D.

Tais achados assinalam a importância do cuidado nutricional durante a gestação para a saúde da mulher, com potenciais repercussões positivas para a saúde do feto. Apesar da relação entre o estado nutricional de vitamina D, ganho de peso e resistência à insulina ser melhor compreendida entre a população geral⁽⁸⁰⁾, o impacto desta relação entre o grupo das gestantes é particularmente relevante dado que a gestação é um período que favorece fisiologicamente o aumento da resistência à insulina, a qual, por sua vez, representa uma das principais características da diabetes mellitus gestacional⁽⁴⁸⁾, condição que repercute em diversas complicações neonatais^(82,81). Estes resultados devem ser considerados também à luz da tendência ao aumento da prevalência do estado nutricional inadequado, de acordo com o IMC, entre mulheres, bem como do ganho de peso gestacional excessivo ao redor do mundo⁽⁸³⁾. Assim, os papéis da vitamina D na secreção e na resposta da insulina⁽⁴⁶⁾, considerados conjuntamente à ocorrência de ganho de peso excessivo, reforçam a relevância do entendimento de preditores em possibilitar a melhoria das concentrações de 25(OH)D, culminando na prevenção de potenciais desfechos gestacionais desfavoráveis.

Portanto, espera-se que os preditores observados entre os diferentes percentis da distribuição das concentrações de 25(OH)D possam subsidiar ações em saúde pública no país, e em localidades tropicais, para a prevenção de agravos e comorbidades durante a gestação, como a resistência à insulina, condição implicada entre doenças crônicas, a partir de um melhor cuidado pré-natal que promova conjuntamente a otimização de insuficiência de micronutrientes, como a vitamina D e a vitamina A, e o ganho de peso gestacional adequado, prevenindo, então, consequências decorrentes da dupla carga de má-nutrição. Para tanto, preditores relacionados à exposição da pele aos raios solares, como a sazonalidade, apontam o papel de orientações para uma exposição solar adequada e suficiente para cada tipo de pele como rotina no cuidado pré-natal, considerando, ainda, o impacto negativo das práticas de proteção solar mais intensas entre gestantes deficientes em vitamina D. A OMS recomenda a exposição solar mínima de 30 minutos por semana⁽⁸⁴⁾, no entanto, a orientação em relação à exposição solar adequada deve ser individualizada e levar em conta fatores que impactam a absorção dos raios UVB pela pele de cada indivíduo, como latitude, altitude, estação do ano, horário do dia e pigmentação da pele⁽⁸⁵⁾. Estudos mostram que a exposição solar sensível, isto é, expor-se ao sol em quantidade que não cause queimaduras à pele, é uma boa abordagem para exposição solar adequada, de modo que expor cerca de 20% da superfície corporal ao sol, a uma quantidade de luz solar igual à 0,5 dose mínima de eritema de radiação UVB é equivalente à ingestão de cerca de 1.400 a 2.000 UI de vitamina D₃, o que seria eficaz para todos os tipos de pele⁽⁸⁵⁾.

Além disso, considerando a relação sinérgica entre vitamina D e vitamina A, sublinha-se a necessidade de políticas públicas que garantam o acesso adequado e saudável a frutas, verduras e legumes fontes de vitamina A durante a gestação, principalmente através da promoção de sistemas alimentares mais saudáveis e democráticos, desde a produção de alimentos até sua distribuição, valorizando a cultura alimentar de cada região. Por fim, o efeito moderador do ganho de peso gestacional excessivo sobre a relação entre o estado de vitamina D e a resistência à insulina frisa a necessidade de tais ações de promoção de estado nutricional pré-gestacional e de ganho de peso gestacional adequados, garantindo desfechos de saúde adequados entre gestante e feto, numa perspectiva da promoção de saúde em âmbito intergeracional.

Este trabalho não identificou um papel relevante do uso de suplementos com múltiplos micronutrientes contendo vitamina D, durante a gestação, para a manutenção do adequado estado nutricional de vitamina D. Atualmente, a OMS não recomenda a suplementação nutricional com vitamina D durante a gestação como parte da rotina de cuidado pré-natal⁽⁸⁶⁾.

No entanto, uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos aleatorizados e controlados mostrou que a suplementação diária entre 200 UI e 5000 UI isolada de vitamina D levou a um incremento de 35,66 nmol/L (IC95% 24,19; 47,13) nas concentrações sanguíneas de 25(OH)D em comparação ao uso de placebo ou à ausência de suplementação. Além disso, seus resultados mostram que tal intervenção provavelmente reduz o risco para pré-eclâmpsia (RR 0,48; IC95% 0,30; 0,79), diabetes gestacional (RR 0,51; IC95% 0,27; 0,97), baixo peso ao nascer (RR 0,55; IC95% 0,35; 0,87) e hemorragia pós-parto grave (RR 0,68; IC95% 0,51; 0,91), porém mostra pouca ou nenhuma diferença em relação ao nascimento prematuro em comparação à ausência de suplementação (RR 0,66; IC95% 0,34; 1,30). De tal forma, os autores apontam que ainda se faz necessária a realização de mais ensaios clínicos aleatorizados, rigorosos e de alta qualidade⁽⁸⁷⁾. Ante as evidências até o momento, é um desafio estabelecer uma posologia recomendada para a suplementação com vitamina D durante a gestação, uma vez que os estudos sobre este tema são marcados pela variação metodológica, dificultando a comparabilidade entre as investigações⁽⁸⁸⁾. Apesar deste panorama, a *Endocrine Society* apresenta diretriz de prática clínica que atesta que doses diárias entre 1.500 e 2.000 UI de vitamina D podem ser utilizadas durante a gestação e lactação para a manutenção de níveis séricos de 25(OH)D acima de 75 nmol/L⁽⁸⁹⁾.

Em conclusão, a exposição à estação seca da Amazônia e o melhor estado nutricional de vitamina D desde o segundo trimestre gestacional se mostraram fatores positivos para as concentrações de 25(OH)D no terceiro trimestre, enquanto mulheres chefes de família e a insuficiência persistente em vitamina A ao longo da gestação mostraram-se negativamente associados às concentrações de 25(OH)D. Além disso, a insuficiência persistente em vitamina D ao longo da gestação associou-se ao aumento de concentrações de insulina e de HOMA-IR, bem como a uma maior chance de ocorrência de resistência à insulina no terceiro trimestre, tendo o ganho de peso excessivo como moderador desta relação. Tais achados contribuem para o entendimento da necessidade de adaptação de estratégias de prevenção e tratamento que otimizem o estado nutricional de vitamina D e o acompanhamento do ganho de peso gestacional, através de melhores cuidados pré-natais, para benefícios à saúde materno-infantil, especialmente no âmbito da atenção primária à saúde no país e em localidades de baixa e média renda marcadas por perene incidência solar.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Basile LA, Taylor SN, Wagner CL, *et al.* The Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Serum Vitamin D Levels and Milk Calcium Concentration in Lactating Women and Their Infants. *Breastfeed Med*, 2006; 1:1
2. Gallagher ML. Ingestão: Os Nutrientes e seu Metabolismo. in: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL. Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia. São Paulo: Elsevier, 2013, 13ª ed., p. 62-72
3. De Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, 2011 v. 55, n. 8, p. 566-575
4. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017; 18:153–165
5. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev*, 2008; v.66(Suppl. 2):S182–S194.
6. McCarthy CA. Sunlight exposure assessment: can we accurately assess vitamin D exposure from sunlight questionnaires? *Am J Clin Nutr*, 2008; 87(4):1097S-101S.
7. Klinedinst BS, Meier NF, Larsen B, *et al.* Walking in the Light: How History of Physical Activity, Sunlight, and Vitamin D Account for Body Fat—A UK Biobank Study. *Obesity*, 2020; v28(8)
8. Jerome SP, Sticka KD, Shnurr TM, *et al.* 25(OH)D levels in trained versus sedentary university students at 64° north. *Int J of Circumpolar Health*, 2017; v.76, 1314414
9. Lourenço BH, Cardoso MA. Vitamina D, cálcio e fósforo. In: Scagliusi F, Cardoso MA. *Nutrição e dietética*. Editora Guanabara Koogan. 2019, 2ª ed.
10. Haddad JG, Stamp TCB. Circulating 25(OH)D in man. *Amer J Med*, 1974;57:57–62.
11. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, *et al.* Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008; 29(6):726-76.
12. Champman-Novaskofski, K. Nutrição e Saúde óssea. In: Mahan LK, Escott-Stump, S, Raymond JL. Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia. São Paulo: Elsevier, 2013, 13ª ed., p. 539.
13. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, *et al.* Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int*. 2009; 20:133-40.
14. IOM (Institute of Medicine). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: The National Academies Press. 2011. cap. 5:368.

15. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med* (Maywood). 2010; 235(9): 1034-45.
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 1911-30.
17. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, *et al.* Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005; 16(7): 713-6.
18. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, *et al.* 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. SBPC/ML e SBEM. 2018.
19. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 144:138–145
20. Muligan ML, Felton SK, Riek AE, *et al.* Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202:429,e1-9.
21. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(4): 671-80.
22. Hilger J, Friedel A, Herr R, *et al.* A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014; 111, 23–45.
23. Oliveira 2020 OLIVEIRA, C.L., *et al.* Prevalence and fator associates with hypovitaminosis D in adolescents from a sunny contruy: Findings from the ERICA survey. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020; 199:105609.
24. Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, *et al.* Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016; 12, 647–668.
25. Hajizadeh S, Shary JR, Reed SG, *et al.* (2019) The prevalence of hypovitaminosis D and its risk factors in pregnant women and their newborns in the Middle East: A systematic review. *Int J Reprod BioMed* **17**, 685-708. doi: 10.18502/ijrm.v17i10.5284
26. Al-Musharaf S, Fouda MA, Turkestani IZ, *et al.* (2018) Vitamin D Deficiency Prevalence and Predictors in Early Pregnancy among Arab Women. *Nutrients* **10**: 489. doi: 10.3390/nu10040489
27. Aji AS, Erwinda E, Yusrawati Y, *et al.* (2019) Vitamin D deficiency status and its related risk factors during early pregnancy: a cross-sectional study of pregnant Minangkabau women, Indonesia. *BMC Pregnancy Childbirth* **19**: 183. doi: 10.1186/s12884-019-2341-

28. Woon FC, Chin YS, Ismail IH, et al. (2019) Vitamin D deficiency during pregnancy and its associated factors among third trimester Malaysian pregnant women. *PLoS ONE* **14**: e0216439. doi: 10.1371/journal.pone.0216439
29. Shen Y, Pu L, Si S, et al. (2020) Vitamin D nutrient status during pregnancy and its influencing factors. *Clin Nutr* **39**: 1432-1439. doi: 10.1016/j.clnu.2019.06.002
30. Pena HR, Lima MC, Brandt KG, et al. Influence of preeclampsia and gestational obesity in maternal and newborn levels of vitamin D. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 15:112.
31. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72:690–3
32. Yuan Y, Liu H, Ji C, et al. Association of Maternal Serum 25-hydroxyvitamin D Concentrations in Second Trimester with Delivery Mode in A Chinese Population. *Int J Med Sci*. 2017; 14(10): 1008-1014.
33. Martins MEP, Esmeraldo CUP, Sabiá JPD, et al. Vitamin D Postpartum Concentrations: Relationship with Nutritional Condition and Morbidities during Pregnancy. *J Pregnancy*. 2018; 1070528
34. Figueiredo ACC, Carrilho TRB, Batalha MA, et al. Association between vitamin D status during pregnancy and total gestational weight gain and postpartum weight retention: a prospective cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 74:126–134
35. Riccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018; 15: 75-91. doi: 10.1007/s13311-017-0581-4
36. Chen H, Qian N, Yan L, Jiang H. Role of serum vitamin A and E in pregnancy. *Exp Ther Med*. 2018; 16: 5185-5189. doi:10.3892/etm.2018.6830
37. Santos Q, Sichieri R, Marchioni DML, Junior EV. Brazilian pregnant and lactating women do not chance their food intake to meet nutritional goals. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14:186
38. Neves PAR, Campos CAS, Malta BM, et al. (2019) Predictors of vitamin A status among pregnant women in Western Brazilian Amazon. *Br J Nutr* 121: 202-211. doi: 10.1017/S0007114518003112
39. Lourenço BH, Silva LLS, Fawzi WW, Cardoso, MA (2019) Vitamin D sufficiency in young Brazilian children: associated factors and relationship with vitamin A corrected for inflammatory status. *Public Health Nutr* **23**: 1226-1235. doi: 10.1017/S1368980019002283

40. Mehta S, Spiegelman D, Aboud S, *et al.* (2010) Lipid-soluble vitamins A, D, and E in HIV-infected pregnant women in Tanzania. *Eur J Clin Nutr* **64**: 808-817. doi: 10.1038/ejcn.2010.76
41. Kaushal M, Magon N. Vitamina D in pregnancy: a metabolic outlook. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17-76-82.
42. Pligt P van der, Willcox J, Szymlek-Gay EA, *et al.* Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review. *Nutrients* 2018, 10, 640.
43. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, *et al.* Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013; 346:f1169
44. Zhang H, Huang Z, Xiao L, *et al.* Meta-analysis of the effect of the maternal vitamin D level on the risk of spontaneous pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet.* 2017; 138: 242–249
45. Dong B, Zhi M, Han M, *et al.* The relationship between vitamin D and insulin resistance before delivery in advanced maternal age. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019; 17:108. doi:10.1186/s12958-019-0555-y
46. Kadowaki S, Norman AW. Demonstration that the vitamin D metabolite 1,25(OH)₂-vitamin D₃ and not 24R,25(OH)₂-vitamin D₃ is essential for normal insulin secretion in the perfused rat pancreas. *Diabetes* 1985;34: 315–320
47. Pittas AG, Lau J, Hu F, Dawson-Hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in type 2 diabetes. A systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(6): 2017–2029
48. Agha-Jaffar R, Oliver N, Johnston D, Robinson S. Gestational diabetes mellitus: does an effective prevention strategy exist? *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12(9):533-46. doi: 10.1038/nrendo.2016.88.
49. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, *et al.* Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97:774–781
50. Farrar D. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges. *Int J Womens Health.* 2016 20;8:519-527. doi: 10.2147/IJWH.S102117.
51. Lima GSP, Sampaio, HAC. Influência de fatores obstétricos, socioeconômicos e nutricionais da gestante sobre o peso do recém-nascido: estudo realizado em uma maternidade em Teresina, Piauí. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* 2004; 4 (3): 253-261

52. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.
53. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Fundação João Pinheiro (2013) *Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro*. Brasília: PNUD, Ipea, FJP. Disponível em: <https://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-2010.html> (Acesso em Março de 2021)
54. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, Fórum Brasileiro de Segurança Pública. Atlas da Violência 2019. Rio de Janeiro: Ipea, FBSP. 2019.
55. Eckert S, Kohler S. Urbanization and health in developing countries: a systematic review. *World Health Popul.* 2014; 15(1):7-20. doi: 10.12927/whp.2014.23722. PMID: 24702762.
56. Tomasi E, Fernandes PAA, Fischer T, *et al.* Qualidade da atenção pré-natal na rede básica de saúde do Brasil: indicadores e desigualdades sociais. *Cad. Saúde Pública* 2017; 33(3):e00195815
57. Katulla D, Sarkar R, Sivarathinaswamy P, *et al.* The first 1000 days of life: prenatal and postnatal risk factors for morbidity and growth in a birth cohort in southern India. *BMJ Open* 2014; 4:e005404.
58. Tous M, Villalobos M, Iglesias L, *et al.* Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr.* 2020; 74:36–53.
59. Cooper C, Westlake S, Harvey N, *et al.* Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 337–347
60. Cardoso MA, Matijasevich A, Malta MB, *et al.* Cohort profile: the Maternal and Child Health and Nutrition in Acre, Brazil, birth cohort study (MINA-Brazil). *BMJ Open.* 2020; 10: e034513.
61. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2019) Cidades@ | Acre | Cruzeiro do Sul | Panorama. IBGE. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ac/cruzeiro-do-sul/panorama> (Acesso em Março de 2021)
62. Dal Bom, JP. Fatores associados ao crescimento linear e ao peso atingido no primeiro ano de vida em Cruzeiro do Sul, Acre. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo, 2018.

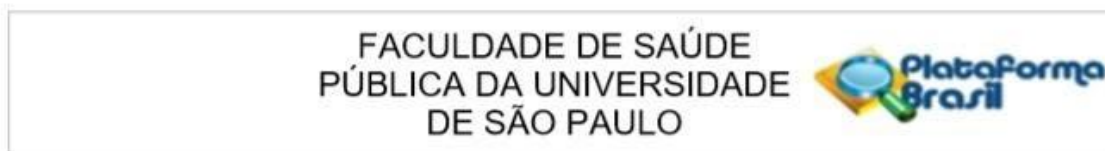
63. Lourenço BH, Lima DL, Vivanco E, *et al.* Agreement between antenatal gestational age by ultrasound and clinical records at birth: A prospective cohort in the Brazilian Amazon. *PLoS ONE*. 2020; 15: e0236055
64. World Health Organization. WHO Expert Committee on Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry (1993: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (1995). Physical status: the use of and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee. WHO, Geneva. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003> (Acesso em Março de 2021).
65. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books. 1988.
66. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: WHO, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.
67. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, *et al.* Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007; 85: 660-667.
68. World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency in population at risk 1995-2005. WHO, Geneva: 2009. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44110/9789241598019_eng.pdf (Acesso em Março de 2021).
69. Thurnham DI, McCabe, GP, Northrop-Clewes CA, Nestel P. Effects of subclinical infection on plasma retinol concentrations and assessment of prevalence of vitamin A deficiency: meta-analysis. *Lancet*. 2003; 362: 2052-2058. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15099-4SBD
70. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Clannad editora científica. 2019; pg 45-46.
71. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: A hierarchical approach. *Int J Epidemiol*. 1997; 26: 224-227. doi: 10.1093/ije/26.1.224
72. Lima S, Carvalho ML, Vasconcelos AGG. Proposta de modelo hierarquizado aplicado à investigação de fatores de risco de óbito infantil neonatal. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2008; 24(8):1910-1916
73. Filmer D, Pritchett LH. Estimating wealth effects without expenditure data - or tears: an application to educational enrollments in states of India. *Demography* 2001; 38: 115-132. doi: 10.1353/dem.2001.0003

74. Koenker R, Hallock KF. Quantile regression. *Journal of Economic Perspectives*. 2001; 15: 143-156. doi: 10.1257/jep.15.4.143
75. Staffa S, Kohane DS, Zurakowski D. Quantile Regression and Its Applications: A Primer for Anesthesiologists. *Anesth Analg*. 2019; 128: 820-830. doi: 10.1213/ANE.0000000000004017
76. Williams R. Using the margins command to estimate and interpret adjusted predictions and marginal effects. *Stata J*. 2012;12(2):308-331.
77. Sempos CT, Binkley N. (2020) 25-Hydroxyvitamin D assay standardisation and vitamin D guidelines paralysis. *Public Health Nutr* **23**: 1153-1164. doi: 10.1017/S1368980019005251
78. Dominguez-Salas P, Alarcón P, Häsler B, *et al*. Nutritional characterisation of low-income households of Nairobi: socioeconomic, livestock and gender considerations and predictors of malnutrition from a cross-sectional survey. *BMC Nutr*. 2016; 2, 47. doi: 10.1186/s40795-016-0086-2
79. Mohammadi-Nasrabadi F, Abdolahi M, Ghodsi D, *et al*. Socio-economic, nutritional status and gender of household head. *Nutrition and Food Sciences Research*. 2015; 2: 13-22
80. Afzal S, Brøndum-Jacobsen P, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Vitamin D concentration, obesity, and risk of diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 298–306.
81. Camprubi Robles M, Campoy C, Garcia Fernandez L, *et al*. Maternal Diabetes and Cognitive Performance in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 13;10(11):e0142583.
82. Kawasaki M, Arata N, Miyazaki C, *et al*. Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 12;13(1):e0190676.
83. Martínez-Hortelano JA, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, *et al*. Monitoring gestational weight gain and prepregnancy BMI using the 2009 IOM guidelines in the global population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20: 649. doi: 10.1186/s12884-020-03335-7
84. World Health Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, 2nd ed. Geneva: WHO. 2004; p. 53. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>.
85. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D, A global perspective for health. *Dermato-Endocrinology*. 2013; 5(1), 51–108

86. WHO. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012
87. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 7. Art. No.: CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub4.
88. Harvey N, Holroyd C, Ntani G, *et al.* Vitamin D supplementation in pregnancy: A systematic review. *Health Technol Assess* 2014;18(45)
89. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1911–30. doi:10.1210/jc.2011-0385

ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação do Estudo MINA-Brasil pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FSP/USP.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Coorte Materno-Infantil no ACRE: MINA-2015

Pesquisador: Marly Augusto Cardoso

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 36678614.6.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 872.613

Data da Relatoria: 13/11/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se da segunda apresentação do projeto. É um estudo de coorte de nascimentos para investigação de determinantes medidos na gestação associados ao perfil de saúde e nutrição na primeira infância em Cruzeiro do Sul, interior do estado do Acre.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

"Investigar determinantes medidos na gestação associados ao perfil de saúde e nutrição de puérperas e crianças em Cruzeiro do Sul, Acre, Amazônia Ocidental Brasileira".

Objetivos Específicos

"Descrever as características sócio demográficas, obstétricas, nutricionais e neonatais materno-infantil;

Investigar determinantes do perfil de saúde e nutrição de gestantes e sua relação com características perinatais e neonatais materno-infantil.

Investigar determinantes do perfil de saúde e nutrição de gestantes e sua relação com a saúde e desenvolvimento infantil".

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 872.613

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos foram complementados em relação à primeira apresentação do projeto, atendendo as recomendações apontadas no parecer anterior. Na versão atual, no TCLE, lê-se: "O desconforto esperado com a participação neste estudo refere-se às entrevistas com perguntas de caráter pessoal e coleta de sangue venoso que utilizará profissionais treinados e material descartável. Por isso, os riscos são mínimos e comparáveis a qualquer outra coleta de sangue em laboratórios de análises clínicas".

Benefícios:

A autora relata que "Gestantes com diagnóstico de anemia, deficiência de vitamina A ou malária confirmado por microscopia receberão tratamento medicamentoso gratuito pela equipe médica do projeto em parceria com as equipes de saúde da ESF do município de acordo com os esquemas terapêuticos do Ministério da Saúde."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo relevante que pode contribuir para o para o planejamento de ações de intervenção visando redução do risco gestacional associado a morbidades e distúrbios nutricionais e suas consequências na saúde infantil.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todas as pendências foram atendidas.

Recomendações:

Pela aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 872.613

SAO PAULO, 14 de Novembro de 2014

Assinado por:
Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo
(Coordenador)

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

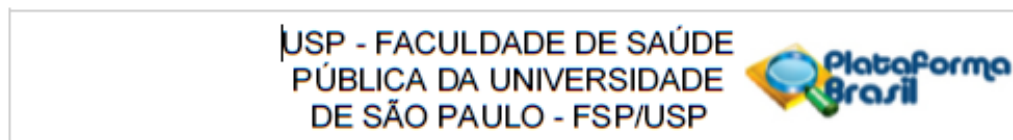
Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

Anexo 2 – Proposta de análise da presente dissertação apreciada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FSP/USP.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto de níveis maternos de vitamina D durante a gestação sobre desfechos neonatais no Estudo MINA-Brasil.

Pesquisador: Caroline Zani Rodrigues

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 25687619.7.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública USP/SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.982.515

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo de dados secundários já colhidos originalmente para o Estudo Mina-Brasil, coorte de nascidos vivos da cidade de Cruzeiro do Sul no Acre. Não serão colhidos dados adicionais de qualquer natureza.

Objetivo da Pesquisa:

O estudo visa avaliar o impacto de níveis maternos de vitamina D durante a gestação sobre desfechos neonatais. O tema é relevante para a área de Nutrição em Saúde Pública, o projeto está bem organizado e foi escrito com clareza.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação efetuada é adequada, referenciando os riscos de participação no Estudo Mina-Brasil como sendo relativo ao desconforto em responder questões de ordem pessoal e coleta de sangue venoso.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foi apresentado termo de anuência da coordenadora do Estudo Mina-Brasil, autorizando a utilização dos dados para a realização dessa pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi solicitada a dispensa de TCLE, uma vez que não serão coletados dados adicionais aos do Estudo Mina-Brasil, o qual já havia aplicado TCLE para suas participantes.

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 01.246-904
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7779 **Fax:** (11)3061-7779 **E-mail:** coep@fsp.usp.br

**USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP**



Continuação do Parecer: 3.982.515

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices.

Considerações Finais a critério do CEP:

Reunião do CEP em 17 de abril de 2020.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1465647.pdf	11/11/2019 12:07:12		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_acesso_dados_Caroline.pdf	11/11/2019 12:05:33	Caroline Zani Rodrigues	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoMECarolPlataformaBrasil.pdf	11/11/2019 11:58:06	Caroline Zani Rodrigues	Aceito
Folha de Rosto	PlataformaBrasilCaroline.pdf	11/11/2019 11:45:57	Caroline Zani Rodrigues	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 21 de Abril de 2020

Assinado por:
José Leopoldo Ferreira Antunes
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 01.246-904
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3061-7779 Fax: (11)3061-7779 E-mail: coop@fsp.usp.br

Anexo 3 – Declaração de concordância da pesquisadora responsável para acesso aos dados do Estudo MINA-Brasil para o presente trabalho.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
Departamento de Nutrição

São Paulo, 05 de novembro de 2019.

Declaração

Declaro para devidos fins concordar com acesso aos dados do Estudo MINA-BRASIL- "SAÚDE MATERNO-INFANTIL NO ACRE: COORTE DE NASCIMENTOS DA AMAZÔNIA OCIDENTAL BRASILEIRA" (auxílio à pesquisa temático da Fapesp 2016/00270-6) para a realização do projeto de mestrado intitulado "Impacto de níveis maternos de vitamina D durante a gestação sobre desfechos neonatais no Estudo MINA-Brasil" da aluna Caroline Zani Rodrigues, sob orientação da Profa. Dra. Bárbara Hatzlhoffer Lourenço do Departamento de Nutrição, junto ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da USP.

Profa. Dra. Marly Augusto Cardoso

Coordenadora do Estudo MINA-Brasil

Anexo 4 – Questionário sociodemográfico e de história de saúde do Estudo MINA-Brasil.

**Saúde e Nutrição Materno-Infantil em Cruzeiro do Sul, Acre:
Estudo Longitudinal de Base Populacional**

QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E HISTÓRIA DE SAÚDE

ID: _____

Nome: _____

Endereço completo: _____

Bairro: _____ CEP: _____

Ponto de referência: _____

Coordenadas: Latitude _____° _____' Longitude _____° _____'

Contatos:

Telefone fixo: (____) _____-____ (____) _____-____ obs: _____

Telefone celular: (____) _____-____ (____) _____-____ obs: _____

Telefones adicionais: (____) _____-____; falar com _____ (relação: _____)

(____) _____-____; falar com _____ (relação: _____)

E-mail: _____

Nome em rede social (Facebook, Instagram, Twitter, outras): _____

Nº cartão SUS: _____ Nº SIVEP (notificação malária): _____

Entrevistador: _____ Data da entrevista: ____/____/____

Data de nascimento da gestante: ____/____/____ Conferir em documento oficial

Data da última menstruação: ____/____/____

Idade gestacional estimada: |__|__| semanas

BLOCO 1 – DADOS DOMICILIARES, SOCIOECONÔMICOS E AMBIENTAIS

As perguntas a seguir serão sobre algumas características do domicílio em que a senhora mora:

1. Este domicílio é:

0 |__| Próprio 1 |__| Alugado 2 |__| Cedido 3 |__| Outro, especifique _____

2. Tipo de domicílio:

0 |__| Casa de alvenaria 1 |__| Casa de madeira
2 |__| Cômodo/quarto 3 |__| Outro, especifique _____

3. Quantas pessoas moram em seu domicílio?

|__|__| pessoas

4. Quantos cômodos tem este domicílio?

|__|__| cômodos

5. De onde é proveniente a água utilizada neste domicílio para beber e no preparo de alimentos?

0 |__| Rede geral de distribuição 1 |__| Poço/nascente
2 |__| Rio/igarapé 3 |__| Comprada/mineral

4 |__| Outro, especifique _____

6. Qual o destino do lixo gerado no domicílio?

0 |__| Coletado 1 |__| Enterrado

**Saúde e Nutrição Materno-Infantil em Cruzeiro do Sul, Acre:
Estudo Longitudinal de Base Populacional**

2 <input type="checkbox"/> Queimado	3 <input type="checkbox"/> Descartado em terreno baldio
4 <input type="checkbox"/> Descartado em rio/igarapé	5 <input type="checkbox"/> Outro, especifique _____

7. Para onde vai o esgoto de sua casa?

0 <input type="checkbox"/> Rede de esgoto	1 <input type="checkbox"/> Fossa séptica
2 <input type="checkbox"/> Fossa rudimentar	3 <input type="checkbox"/> Vala a céu aberto
4 <input type="checkbox"/> Rio/igarapé	5 <input type="checkbox"/> Recolhido por caminhão (tatuzão)
6 <input type="checkbox"/> Outro, especifique _____	

8. Este domicílio tem energia elétrica?

0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
------------------------------------	------------------------------------

9. Sua casa foi borrifada pela equipe de controle de malária ou dengue?

0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim, quando foi realizada a última borrifação (mês/ano)? ____/____
------------------------------------	---

10. Há cão ou gato no seu domicílio?

a) Cão: 0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
b) Gato: 0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim

11. Há horta ou pomar em seu domicílio?

0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
------------------------------------	------------------------------------

12. Quais dos bens abaixo existem em seu domicílio?

a) Televisão	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
b) Aparelho de som	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
c) Computador	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
d) Aparelho de DVD	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
e) Internet	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
f) TV a cabo	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
g) Fogão a gás	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
h) Geladeira	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
i) Liquidificador	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
j) Ferro elétrico	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
k) Máquina de lavar roupa	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
l) Microondas	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
m) Jogo de sala/estofado	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
n) Telefone fixo	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
o) Telefone celular	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
p) Bicicleta	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
q) Motocicleta	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
r) Carro	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
s) Dono de terra/colônia	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim
t) Dono de gado	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim

13. Quem é considerado(a) o(a) chefe/responsável pela família em seu domicílio?

0 <input type="checkbox"/> A mesma	1 <input type="checkbox"/> Companheiro	2 <input type="checkbox"/> Outro, especifique _____
--	--	---

14. Caso não seja a senhora, o chefe/responsável pela família frequentou a escola?

0 <input type="checkbox"/> Não, e não sabe ler ou escrever
1 <input type="checkbox"/> Não, mas sabe ler e escrever
2 <input type="checkbox"/> Sim. Até que série completou os estudos? ____ série ____ grau

**Saúde e Nutrição Materno-Infantil em Cruzeiro do Sul, Acre:
Estudo Longitudinal de Base Populacional**

15. A senhora frequentou a escola?

- 0 Não, e não sabe ler ou escrever
 1 Não, mas sabe ler e escrever
 2 Sim. Até que série completou os estudos? ___ série ___ grau

16. Qual a sua ocupação atual?

- 0 Dona de casa
 1 Doméstica, faxineira, serviços gerais
 2 Comércio
 3 Agricultura
 4 Serviços técnicos (escola, secretaria, etc)
 5 Assistencial (igrejas, entidades, etc)
 6 Outro, especifique _____

17. A senhora (e/ou sua família) é beneficiária/recebe:

- | | | | |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| a) Programa Bolsa Família | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim | Período: _____ |
| b) Seguro desemprego | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim | Período: _____ |
| c) Aposentadoria | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim | Período: _____ |
| d) Pensão alimentícia | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim | Período: _____ |
| e) Outro: _____ | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim | Período: _____ |

BLOCO 2 – DADOS SOBRE ESTILO DE VIDA E ANTECEDENTES PESSOAIS DA GESTANTE

As perguntas a seguir dizem respeito à senhora e alguns de seus hábitos:

18. Há quanto tempo a senhora mora nesta cidade?

- 0 Menos de 1 ano
 1 Entre 1 e 5 anos
 2 Mais de 5 anos
 3 Desde que nasceu

19. A senhora está casada ou mora com um companheiro?

- 0 Não
 1 Sim, período: _____

20. Considerando o período de toda sua vida, a senhora já fumou mais de 20 maços de cigarro, cachimbo ou charuto?

- 0 Não
 1 Sim, mas parou de fumar
 2 Sim e fuma atualmente

21. Se a senhora fuma ou fumou, por quanto tempo fuma/fumou?

____ anos ____ meses

22. Se a senhora parou de fumar, há quanto tempo isso ocorreu?

____ anos ____ meses

23. Se a senhora fuma ou fumou, quantos cigarros, cachimbos ou charutos em média a senhora fuma ou fumava por dia?

- a) Cigarros: ____ unidades por dia
 b) Cachimbos: ____ unidades por dia
 c) Charutos: ____ unidades por dia

24. Existem fumantes em seu domicílio?

- 0 Não
 1 Sim

25. Considerando os últimos três meses, a senhora consumiu bebidas alcoólicas (por exemplo, cerveja, vinho, champagne, licor, pinga, uísque, vodca, vermouths, caninha, rum, tequila, gin)?

- 0 Não, nunca consumiu
 1 Sim, 1 ou 2 vezes
 2 Sim, mensalmente
 3 Sim, semanalmente
 4 Sim, diariamente ou quase todos os dias

**Saúde e Nutrição Materno-Infantil em Cruzeiro do Sul, Acre:
Estudo Longitudinal de Base Populacional**

26. Considerando os últimos três meses, a senhora fez uso de alguma droga ilícita (por exemplo, maconha, cocaína, crack, anfetaminas, êxtase, inalantes, sedativos, alucinógenos, opioides, sem prescrição por médico)?

- 0 | | Não, nunca fez uso 1 | | Sim, 1 ou 2 vezes
2 | | Sim, mensalmente 3 | | Sim, semanalmente
4 | | Sim, diariamente ou quase todos os dias

27. Se a senhora está casada ou mora com um companheiro, o companheiro da senhora consome ou faz uso de:

- | | | | |
|-----------------------|------------------------------------|---|---|
| a) Cigarro | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim, esporadicamente | 2 <input type="checkbox"/> Sim, sempre/com frequência |
| b) Bebidas alcoólicas | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim, esporadicamente | 2 <input type="checkbox"/> Sim, sempre/com frequência |
| c) Drogas ilícitas | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim, esporadicamente | 2 <input type="checkbox"/> Sim, sempre/com frequência |

28. Em média, quantas horas a senhora costuma dormir diariamente?

| | | horas

29. A senhora já apresentou alguma das seguintes condições ou problemas de saúde?

- | | | |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| a) Pressão alta (hipertensão arterial crônica) | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| b) Diabetes | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| c) Cardiopatias, incluindo doença de Chagas | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| d) Doença renal crônica | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| e) Anemias ou deficiência de nutrientes | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| f) Baixo peso ou desnutrição | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| g) Sobrepeso ou obesidade | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| h) Epilepsia | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| i) Doenças da tireoide ou outros distúrbios hormonais | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| j) Hepatite | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| k) Tuberculose | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| l) Malária | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| m) Doenças sexualmente transmissíveis | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| n) Portadora de infecção pelo HIV | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| o) Doenças neurológicas e psiquiátricas | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| p) Câncer ou doenças neoplásicas | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| q) Doenças respiratórias | 0 <input type="checkbox"/> Não | 1 <input type="checkbox"/> Sim |
| r) Outra: _____ | | |

30. A senhora já foi internada?

- 0 | | Não 1 | | Sim, especifique: _____
- | | |
|---------------|--------------|
| Motivo: _____ | Idade: _____ |
| Motivo: _____ | Idade: _____ |
| Motivo: _____ | Idade: _____ |
| Motivo: _____ | Idade: _____ |
| Motivo: _____ | Idade: _____ |

31. A senhora já fez alguma cirurgia?

- 0 | | Não 1 | | Sim, especifique: _____
- | | |
|---------------|--------------|
| Motivo: _____ | Idade: _____ |
| Motivo: _____ | Idade: _____ |
| Motivo: _____ | Idade: _____ |
| Motivo: _____ | Idade: _____ |
| Motivo: _____ | Idade: _____ |

32. A senhora faz uso de algum remédio/medicamento ou suplemento/vitamina regularmente?

- 0 | | Não 1 | | Sim, especifique: _____

**Saúde e Nutrição Materno-Infantil em Cruzeiro do Sul, Acre:
Estudo Longitudinal de Base Populacional**

Nome: _____ Posologia: _____
 Nome: _____ Posologia: _____
 Nome: _____ Posologia: _____
 Nome: _____ Posologia: _____
 Nome: _____ Posologia: _____

BLOCO 3 – HISTÓRIA OBSTÉTRICA DA GESTANTE

As perguntas a seguir dizem respeito ao seu histórico de gestações:

33. A sua primeira menstruação veio com quantos anos?

|__|__| anos

34. Quando a senhora menstruava, seus ciclos menstruais eram regulares? De quantos em quantos dias?

0 |__| Não, menstruações irregulares 1 |__| Sim, menstruações regulares a cada ____ dias

35. Quando ficava menstruada, quantos dias durava cada menstruação?

0 |__| Duração irregular 1 |__| Ciclos regulares, durante ____ dias

36. A senhora fazia uso de algum método para evitar gravidez (métodos anticoncepcionais)?

0 |__| Não 1 |__| Sim, qual(is): _____

37. A senhora já fez exame de Papanicolaou?

0 |__| Não 1 |__| Sim, quantas vezes: ____ vezes

38. Esta foi uma gestação planejada pela senhora (e seu companheiro)?

0 |__| Não 1 |__| Sim

39. Esta é a primeira gestação da senhora?

0 |__| Não 1 |__| Sim

40. Se já ficou grávida, quantas vezes ao todo sem contar esta gravidez (incluindo abortos, natimortos, etc)?

|__|__| vezes

41. Se a senhora já ficou grávida, qual era sua idade na primeira gestação?

|__|__| anos

42. Quantos filhos nasceram vivos?

|__|__| filhos

43. História de nascimentos – sobre os seus filhos que nasceram vivos:

	<i>Data de nascimento</i>	<i>Sexo da criança</i>	<i>Tipo de parto</i>	<i>Peso ao nascer</i>	<i>Prematuro?</i>	<i>Está vivo (atualmente)?</i>
a)	__/__/__	<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Fórceps <input type="checkbox"/> Cesárea	_____ g	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não, especifique o ano de falecimento: _____ <input type="checkbox"/> Sim
b)	__/__/__	<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Fórceps <input type="checkbox"/> Cesárea	_____ g	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não, especifique o ano de falecimento: _____ <input type="checkbox"/> Sim
c)	__/__/__	<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Fórceps <input type="checkbox"/> Cesárea	_____ g	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não, especifique o ano de falecimento: _____ <input type="checkbox"/> Sim
d)	__/__/__	<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Fórceps	_____ g	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não, especifique o ano de falecimento: _____ <input type="checkbox"/> Sim

Saúde e Nutrição Materno-Infantil em Cruzeiro do Sul, Acre:
Estudo Longitudinal de Base Populacional

		<input type="checkbox"/> Cesárea			<input type="checkbox"/> Sim
e) ___/___/___	<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Fórceps <input type="checkbox"/> Cesárea	_____ g	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não, especifique o ano de falecimento: _____ <input type="checkbox"/> Sim
f) ___/___/___	<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Fórceps <input type="checkbox"/> Cesárea	_____ g	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não, especifique o ano de falecimento: _____ <input type="checkbox"/> Sim
g) ___/___/___	<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Fórceps <input type="checkbox"/> Cesárea	_____ g	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não, especifique o ano de falecimento: _____ <input type="checkbox"/> Sim
h) ___/___/___	<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Fórceps <input type="checkbox"/> Cesárea	_____ g	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não, especifique o ano de falecimento: _____ <input type="checkbox"/> Sim
i) ___/___/___	<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Fórceps <input type="checkbox"/> Cesárea	_____ g	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não, especifique o ano de falecimento: _____ <input type="checkbox"/> Sim
j) ___/___/___	<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Fórceps <input type="checkbox"/> Cesárea	_____ g	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não, especifique o ano de falecimento: _____ <input type="checkbox"/> Sim

BLOCO 4 – DADOS E CUIDADO PRÉ-NATAL REFERENTES À GESTAÇÃO ATUAL

As perguntas a seguir dizem respeito à sua gestação atual:

44. A senhora já iniciou os atendimentos de cuidado pré-natal na gestação atual?

0 Não 1 Sim

45. Caso sim, em qual mês ou semana de gestação foi realizada a primeira consulta pré-natal?

mês semana

46. Caso sim, quantas consultas foram realizadas até o momento?

consultas

47. Caso sim, onde a senhora está realizando o acompanhamento pré-natal?

0 Serviço público 1 Serviço particular/convênio

2 Outro, especifique _____

48. Qual é a cor de pele da gestante?

0 Branca 1 Negra

2 Parda 3 Indígena

4 Amarela 5 Outro, especifique _____

49. Qual é a cor de pele do pai biológico do bebê (gestação atual)?

0 Branca 1 Negra

2 Parda 3 Indígena

4 Amarela 5 Outro, especifique _____

9 Não sabe

Anexo 5 – Formulário de acompanhamento na gestação do Estudo MINA-Brasil.

Saúde e Nutrição Materno-Infantil em Cruzeiro do Sul, Acre: Estudo Longitudinal de Base Populacional	
FORMULÁRIO DE ACOMPANHAMENTO DA GESTANTE	
ID: _____	
Nome: _____	
Telefone(s): _____	
Entrevistador: _____ Data da entrevista: ___/___/____	
BLOCO 1 – EXAME CLÍNICO	
EXAME DE ULTRASSONOGRAFIA	
1. Exame de ultrassonografia: 0 __ Não realizado 1 __ Realizado	
2. Gestação múltipla? 0 __ Não 1 __ Sim (caso sim, completar as informações a seguir para cada uma das crianças)	
3. Medidas:	
	<i>1ª imagem</i> <i>2ª imagem</i>
a) Diâmetro biparietal	_ _ _ _ . _ _ _ _
b) Circunferência abdominal	_ _ _ _ . _ _ _ _
c) Comprimento femoral	_ _ _ _ . _ _ _ _
d) Diâmetro occipito-frontal	_ _ _ _ . _ _ _ _
e) Circunferência cefálica	_ _ _ _ . _ _ _ _
f) Área transversa fêmur	_ _ _ _ . _ _ _ _
g) Volume do líquido amniótico	_____
h) ILA (maior bolsão)	_____
i) Localização da placenta	_____
j) Apresentação fetal	_____
4. Sexo da criança: 0 __ Feminino 1 __ Masculino 2 __ Não identificado	
COLETA DE AMOSTRA DE SANGUE DA GESTANTE	
5. A senhora está se sentindo bem hoje? 0 __ Não 1 __ Sim	
6. Se a gestante não estiver bem: a) Temperatura: _ _ _ °C b) Diarreia: 0 __ Não 1 __ Sim	
7. A senhora está fazendo uso de medicamento ou suplemento nutricional? 0 __ Não 1 __ Sim, especifique:	
Nome: _____	Posologia: _____
Nome: _____	Posologia: _____
Nome: _____	Posologia: _____
Nome: _____	Posologia: _____
8. Que dia/horário a senhora comeu ou bebeu algo pela última vez? a) Água: ___/___ ___ h ___ min b) Alimento: ___/___ ___ h ___ min	

**Saúde e Nutrição Materno-Infantil em Cruzeiro do Sul, Acre:
Estudo Longitudinal de Base Populacional**

9. Horário da coleta de sangue: ____ h ____ min

10. Coleta de sangue:

0 Não realizada 1 Realizada

11. Resultado Hemocue: |__|__|. |__| mg/dL

12. Gota espessa do sangue periférico materno:

0 Não 1 Sim

EXAME ANTROPOMÉTRICO DA GESTANTE

13. Peso pré-gestacional habitual referido: |__|__|__|, |__|__| kg

14. Peso atual:

a) 1ª medida |__|__|__|, |__|__| kg

b) 2ª medida |__|__|__|, |__|__| kg

15. Altura:

a) 1ª medida |__|__|__|, |__|__| cm

b) 2ª medida |__|__|__|, |__|__| cm

AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL DA GESTANTE

16. Pressão arterial sistólica/diastólica

	<i>PA sistólica</i>	/	<i>PA diastólica</i>
a) 1ª medida	__ __ __ mmHg	/	__ __ __ mmHg
b) 2ª medida	__ __ __ mmHg	/	__ __ __ mmHg
c) 3ª medida	__ __ __ mmHg	/	__ __ __ mmHg

EXPOSIÇÃO SOLAR DA GESTANTE

17. Durante a semana anterior, a senhora ficou em ambientes ensolarados, por qualquer motivo, por exemplo, por causa de atividades de lazer ou exercício físico, trabalho, atividades do lar ou quando está andando de um lugar para o outro, por, pelo menos, 30 minutos seguidos, mesmo que de vez em quando?

0 Não 1 Sim

18. Quando a senhora está em um ambiente ensolarado por mais de 30 minutos, com que frequência senhora usa protetor ou filtro solar?

0 Nunca 1 Raramente 2 Algumas vezes 3 Quase sempre 4 Sempre

19. Quando a senhora está em um ambiente ensolarado por mais de 30 minutos, com que frequência senhora fica na sombra?

0 Nunca 1 Raramente 2 Algumas vezes 3 Quase sempre 4 Sempre

20. Quando a senhora está em um ambiente ensolarado por mais de 30 minutos, com que frequência senhora usa guarda-chuva, sombrinha, chapéu com abas, véu ou qualquer outro tipo de proteção para o rosto?

0 Nunca 1 Raramente 2 Algumas vezes 3 Quase sempre 4 Sempre

21. A senhora evita se expor ao sol entre 10 horas da manhã e 4 horas da tarde?

0 Não 1 Sim

**Saúde e Nutrição Materno-Infantil em Cruzeiro do Sul, Acre:
Estudo Longitudinal de Base Populacional**

22. Qual a reação da pele da senhora depois de se expor ao sol?

- | | | |
|---|------------|------------|
| a) Sempre queima, nunca bronzeia | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| b) Comumente queima, bronzeia com dificuldade | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| c) Às vezes, queima levemente | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| d) Raramente queima, bronzeia com facilidade | 0 __ Não | 1 __ Sim |

MORBIDADES INFECCIOSAS VAGINAIS DA GESTANTE**23. A senhora já teve alguma destas infecções vaginais?**

- | | | | | |
|--|------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
| a) Sífilis ou cancro duro | 0 __ Não | 1 __ Sim, últimos 7 dias | 2 __ Sim, último ano | 3 __ Sim, há alguns anos |
| b) Gonorreia | 0 __ Não | 1 __ Sim, últimos 7 dias | 2 __ Sim, último ano | 3 __ Sim, há alguns anos |
| c) Cancro mole | 0 __ Não | 1 __ Sim, últimos 7 dias | 2 __ Sim, último ano | 3 __ Sim, há alguns anos |
| d) Donovanose ou granuloma venéreo | 0 __ Não | 1 __ Sim, últimos 7 dias | 2 __ Sim, último ano | 3 __ Sim, há alguns anos |
| e) Mula, bubão, linfogranuloma venéreo ou <i>Chlamydia trachomatis</i> | 0 __ Não | 1 __ Sim, últimos 7 dias | 2 __ Sim, último ano | 3 __ Sim, há alguns anos |
| f) Crista de galo ou condiloma acuminado | 0 __ Não | 1 __ Sim, últimos 7 dias | 2 __ Sim, último ano | 3 __ Sim, há alguns anos |
| g) Herpes genital tipo II | 0 __ Não | 1 __ Sim, últimos 7 dias | 2 __ Sim, último ano | 3 __ Sim, há alguns anos |
| h) DST, mas não sabe informar tipo da infecção vaginal | 0 __ Não | 1 __ Sim, últimos 7 dias | 2 __ Sim, último ano | 3 __ Sim, há alguns anos |
| i) Outro tipo de infecção vaginal, especifique: _____ | 0 __ Não | 1 __ Sim, últimos 7 dias | 2 __ Sim, último ano | 3 __ Sim, há alguns anos |

BLOCO 2 – QUESTIONÁRIO DE AUTO-RELATO (SRQ20)

- | | | |
|---|------------|------------|
| 24. A senhora tem dores de cabeça com frequência? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 25. Tem falta de apetite? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 26. A senhora dorme mal? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 27. A senhora fica com medo com facilidade? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 28. Suas mãos tremem? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 29. A senhora se sente nervosa, tensa ou preocupada? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 30. Sua digestão não é boa ou sofre de perturbação digestiva? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 31. A senhora não consegue pensar com clareza? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 32. Sente-se infeliz? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 33. A senhora chora mais que o comum? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 34. Acha difícil apreciar (gostar de) suas atividades diárias? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 35. Acha difícil tomar decisões? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 36. Seu trabalho diário é um sofrimento? Tormento? Tem dificuldade em fazer seu trabalho? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 37. A senhora não é capaz de ter um papel útil na vida? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 38. A senhora perdeu interesse nas coisas? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 39. Acha que é uma pessoa que não vale nada? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 40. O pensamento de acabar com a sua vida já passou por sua cabeça? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 41. A senhora se sente cansada todo o tempo? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 42. A senhora tem sensações desagradáveis no estômago? | 0 __ Não | 1 __ Sim |
| 43. Fica cansada com facilidade? | 0 __ Não | 1 __ Sim |

**Saúde e Nutrição Materno-Infantil em Cruzeiro do Sul, Acre:
Estudo Longitudinal de Base Populacional**

BLOCO 4 – CONSUMO ALIMENTAR HABITUAL

As perguntas a seguir serão sobre o consumo alimentar habitual de alguns grupos de alimentos.

56. Para cada grupo de alimentos citado, informar se a senhora consome ou não e quantas vezes consome por mês, por semana ou por dia (marcar apenas um X para cada linha):

Alimentos	Não come/ raramente come [0]	1-3 vezes por mês [1]	1-3 vezes por semana [2]	4-6 vezes por semana [3]	1 vez por dia [4]	2-3 vezes por dia [5]	4-6 vezes por dia [6]	Mais de 6 vezes por dia [7]
Leite e derivados Leite (puro, com café ou chocolate), iogurtes, queijos								
Feijões Feijão, ervilha, lentilha, grão de bico, vagem								
Verduras de folhas Couve, alface, rúcula, folhas verdes em geral, cruas ou cozidas								
Legumes Cenoura, tomate, abóbora, beterraba, crus ou cozidos								
Frutas em geral Laranja, banana, mamão, manga, maçã								
Frutas regionais Açaí, cupuaçu, graviola, jaca, buriti, jambo, pupunha, tucumã, cajá, carambola								
Castanhas e oleaginosas Castanha-do-Brasil, de caju, baru, amendoim								
Carnes Boi, porco, aves, embutidos								
Miúdos e vísceras Fígado, moela, coração								
Pescados e frutos do mar Peixes em geral								
Ovos								
Cereais, pães e massas Arroz, macarrão, tapioca, cuscut, pães em geral, farinha de mandioca								
Raízes e tubérculos Batata, batata doce, mandioca, inhame								
Óleos e gorduras Margarina, manteiga, maionese								
Azeite de oliva								
Refrigerantes e bebidas açucaradas Refrigerantes, sucos em pó ou bebidas prontas adoçadas								
Industrializados e guloseimas Salgadinhos de pacote, bolachas/biscoitos, doces e chocolates								

CURRÍCULOS LATTES



Caroline Zani Rodrigues

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/1953162772272525>

ID Lattes: **1953162772272525**

Última atualização do currículo em 15/06/2021

Sou graduada em Nutrição (2016) pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP e pós graduada em Nutrição Clínica através do Programa de Aprimoramento Profissional (PAP) da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, realizado no Centro de Saúde Escola Geraldo de Paula Sousa da FSP/USP. Atuei como bolsista de nível superior CNPq junto a projeto de pesquisa de revisão sistemática e metanálise sediado na FSP/USP, e atualmente sou mestranda na linha de Epidemiologia Nutricional - FSP/USP. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Caroline Zani Rodrigues
Nome em citações bibliográficas	RODRIGUES, C. Z.
Lattes iD	http://lattes.cnpq.br/1953162772272525
Orcid iD	https://orcid.org/0000-0002-2467-0936

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2019	Mestrado em andamento em Nutrição em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública - USP, FSP/USP, Brasil. Título: Estado nutricional de vitamina D e resistência à insulina entre gestantes no Estudo MINA-Brasil, Orientador: Bárbara Hatzliff Lourenço. Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
2017 - 2018	Especialização em Nutrição Clínica. (Carga Horária: 1800h). Faculdade de Saúde Pública - USP, FSP/USP, Brasil. Título: Mudanças no estágio de motivação em indivíduos diabéticos após intervenção multiprofissional: uma visão nutricional na atenção básica. Orientador: Nágila Raquel Teixeira Damasceno.
2012 - 2016	Bolsista do(a): Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, SES-SP, Brasil. Graduação em Nutrição. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Comparação de atitudes alimentares entre estudantes do primeiro e do último ano de curso de graduação em nutrição. Orientador: Prof ^o Dr ^a Bárbara Hatzliff Lourenço.

Formação Complementar

2020 - 2020	Extensão universitária em A arte da redação científica. (Carga horária: 15h). Faculdade de Saúde Pública - USP, FSP/USP, Brasil.
2020 - 2020	Extensão universitária em Fitoterapia Aplicada. (Carga horária: 40h). Universidade de Ribeirão Preto, UNAERP, Brasil.
2019 - 2019	Docência no Ensino Superior: Uma primeira aproximação. (Carga horária: 8h). Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
2018 - 2018	Práticas corporais como práticas de saúde e cuidado: compondo corpo, arte e. (Carga horária: 16h). Faculdade de Saúde Pública - USP, FSP/USP, Brasil.



Bárbara Hatzlhoﬀer Lourenço



Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/9838866267589607>

ID Lattes: **9838866267589607**

Última atualização do currículo em 23/03/2021

Bárbara Hatzlhoﬀer Lourenço possui graduação em Nutrição (2008) e concluiu programa de doutorado direto em Nutrição em Saúde Pública (2014) na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, onde atualmente é professora doutora junto ao Departamento de Nutrição. É orientadora permanente de mestrado e doutorado e vice-coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública. Realizou estágios de pesquisa junto ao Center for Social Epidemiology and Population Health, University of Michigan School of Public Health, Ann Arbor, MI, EUA, entre 2010 e 2011, e ao Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston, MA, EUA, em 2013. Tem experiência nas áreas de nutrição e saúde coletiva, com ênfase em epidemiologia nutricional, atuando principalmente em temas relacionados a avaliação do estado nutricional de populações, saúde materno-infantil e análise de dados longitudinais. **(Texto informado pelo autor)**


Identificação

Nome	Bárbara Hatzlhoﬀer Lourenço
Nome em citações bibliográficas	LOURENÇO, B. H.; LOURENCO, B.; Lourenço, B H.; Lourenço, Bárbara Hatzlhoﬀer; Lourenço, Barbara H; Lourenço, Barbara H.; LOURENCO, B. H.; LOURENÇO, BÁRBARA H.; LOURENÇO, BÁRBARA H
Lattes iD	 http://lattes.cnpq.br/9838866267589607
Orcid iD	 https://orcid.org/0000-0002-2006-674X

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Nutrição. Avenida Doutor Arnaldo 715, 2º andar Pacaembu 01246904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617852 URL da Homepage: http://www.fsp.usp.br/
------------------------------	--

Formação acadêmica/titulação

2009 - 2014	Doutorado em Nutrição em Saúde Pública. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. com período sanduíche em University of Michigan (Orientador: Eduardo Villamor). Título: Determinantes do crescimento linear e ganho de peso de crianças em Acrelândia, Estado do Acre, Amazônia Ocidental Brasileira, Ano de obtenção: 2014. Orientador:  Marly Augusto Cardoso. Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil.
2004 - 2008	Graduação em Nutrição. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil.
2002 - 2003	Curso técnico/profissionalizante em Nutrição e Dietética. Escola Técnica Estadual Getúlio Vargas, ETE GV, Brasil.

Pós-doutorado

2014 - 2017	Pós-Doutorado. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.
--------------------	---