



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

KARLA GABRIELLE SALES FERNANDES

**POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO BSMI E TAQI
NO GENE DO VDR E EXCESSO DE PESO GESTACIONAL**

SÃO CRISTÓVÃO/SE

2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

KARLA GABRIELLE SALES FERNANDES

**POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO BSMI E TAQI
NO GENE DO VDR E EXCESSO DE PESO GESTACIONAL**

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção de título de Mestre em Ciências da Nutrição.

Orientadora: Profª Drª Danielle Góes da Silva

Coorientadora: Profª Drª Liliane Viana Pires

SÃO CRISTÓVÃO/SE

2023

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

F363p Fernandes, Karla Gabrielle Sales
Polimorfismos de nucleotídeo único BSM1 e TaqI no gene do VDR
e excesso de peso gestacional / Karla Gabrielle Sales Fernandes ;
orientadora Danielle Góes da Silva. – São Cristóvão, SE, 2023.
55 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Nutrição) – Universidade
Federal de Sergipe, 2023.

1. Nutrição. 2. Gravidez. 3. Ganho de peso. 4. Vitamina D. 5.
Receptores de células. 6. Polimorfismo (Genética). I. Silva, Danielle
Góes da, orient. II. Título.

CDU 613.2:618.2

KARLA GABRIELLE SALES FERNANDES

POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO BSMI E TAQI NO GENE DO VDR E EXCESSO DE PESO GESTACIONAL

Dissertação de mestrado aprovada no Programa de
Pós-Graduação em Ciência da Nutrição da
Universidade Federal de Sergipe em 06 de julho de
2023.

BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente

DANIELLE GOES DA SILVA

Data: 14/07/2023 17:59:41-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Danielle Góes da Silva
Orientadora/PPGCNUT



Documento assinado digitalmente

RAQUEL SIMOES MENDES NETTO

Data: 14/07/2023 13:05:10-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Raquel Simões Mendes Netto
1ª Examinadora/ Universidade Federal de Sergipe (UFS)



Documento assinado digitalmente

PATRICIA BORGES BOTELHO GAMBA

Data: 17/07/2023 11:07:14-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Patrícia Borges Botelho
2ª Examinadora/ Universidade de Brasília (UnB)

SÃO CRISTÓVÃO/SE

2023

Dedico este trabalho aos meus tão amados pais, que sempre acreditaram em mim mais do que eu mesma.

Amo vocês imensuravelmente!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por minha existência, por trazer paz quando minha alma se aflige e, sobretudo, por permitir a realização desse sonho que foi viver o mestrado e por me capacitar nas vezes em que acreditei ser pequena demais para segui-lo. A ti, toda a honra desse sonho!

Aos meus amados e incríveis pais, Andrea Maria Sales Santos e André Fernandes, por todos os valores transmitidos, esforços dedicados e apoio incondicional nas minhas escolhas. Pai, te agradeço por me ouvir tanto falar de vitamina D, nutrigenética, estatística e por ser atencioso em toda escuta. Também te agradeço por todo lanche que você me trazia quando eu estava há horas no computador, por cada beijo na testa e conselho cuidadoso. Mãe, obrigada por ser o meu exemplo de dedicação em tudo que faz, por suas orações que transbordam amor e por acreditar em mim mais do que eu mesma. Essa conquista é nossa! Amo vocês demais!

Ao meu doce irmão, Luquinhas, que com seu amor genuíno e seu sorriso puro tornam todos os meus dias mais leves e cheios de significados. Eu te amo imensuravelmente! Agradeço também aos meus filhotes caninos Bob e Maggie por sempre me lembrarem que a vida precisa de pausas para ser mais leve e feliz!

Ao meu querido, Kaiann Bomfim, por todo o companheirismo nos últimos 6 anos. Você acompanhou de perto toda essa trajetória e sempre dispôs sua escuta acolhedora e palavras de encorajamento quando eu necessitava. Obrigada por celebrar cada pequena conquista minha, desde uma análise genotípica que dava certo até um valor de p significativo. Obrigada por tudo que você representa na minha vida, eu te amo! Agradeço ainda, a Edileide, Elias, Milena e Airton por serem uma extensão da minha família e por todo apoio e incentivo dedicados a mim.

À Dani, minha orientadora, na qual muito me inspiro! Sou grata pela oportunidade de ter sido sua aluna e aprender tanto com você. Todos esses anos de aprendizados contigo com certeza foram fundamentais para me ajudar a evoluir como ser humano e profissional. Te agradeço por todas as suas caronas que genuinamente me contemplavam com seus conselhos e orientações. Obrigada por todas as vezes que você acreditou e depositou confiança em mim, nesses momentos eu me sentia ainda mais pertencente a todos os sonhos que pretendo realizar. Sou grata, ainda, por nossa parceria ter se estendido a um afetuoso laço de amizade... Saiba que toda essa jornada do mestrado será lembrada com imenso carinho e a senhora tem grande importância nisso!

A Lili, minha coorientadora, sempre tão solícita! Obrigada por tanto conhecimento compartilhado e por tantos caminhos guiados. Ter a sua presença na minha jornada foi um surpresa privilégio no qual sou imensamente grata. Obrigada por todas as vezes em que você

dedicou seu tempo para tirar minhas dúvidas, me auxiliar, aconselhar e me trazer palavras de conforto. Você contribuiu para essa trajetória ser mais leve!

Agradeço ao querido grupo de pesquisa ÉVOLU, que me possibilitou evoluir enquanto pesquisadora, orientadora, nutricionista e, principalmente, por ter se tornado minha família durante esses anos. Especialmente agradeço as minhas parceiras: Victória Abreu por tamanha disposição em sempre me ajudar; Fernanda Gama por partilharmos as dores e alegrias dessa experiência e pelas palavras de conforto que você me dedicou; Andrezza Nascimento por todos as risadas garantidas quando estávamos juntas. Meninas, aprendo muito com vocês e me orgulho da relação de amizade que construímos! Agradeço, ainda, as minhas veteranas: Thabata Moraes, Larissa Martins e Andréa Costa pelas trocas e suporte em diversos momentos em que precisei.

À Bianca e Marilia, minhas adoráveis orientandas de PIBIC, pela parceria em diversas etapas desse trabalho e, sobretudo, por sempre me transmitirem carinho e confiança. Me sinto muito honrada de ter participado da vivência acadêmica de vocês!

Aos alunos nos quais ministrei as aulas do estágio em docência, pois foi com a experiência compartilhada com vocês que vivi a frase Paulo Freire *“Quem ensina, aprende ao ensinar. E quem aprende, ensina ao aprender”*. Por meio dessa vivência, me descobri e me enxerguei feliz sendo professora. Assim, carregarei com acentuado apreço as trocas vividas dentro e fora da sala de aula. O carinho de vocês, fizeram, diversas vezes, eu retomar o fôlego e perceber que eu estava no lugar certo, fazendo a coisa certa, com as pessoas certas! Obrigada!

As meninas do LABNUT por me acolherem com tanto carinho e estarem sempre dispostas a me ajudar. Compartilhar essa trajetória com vocês fez meu coração sorrir em gratidão quando o cansaço diversas vezes me afligia. Em especial, agradeço a Gabrielli, por sempre se dispor a me ajudar com as análises e por tamanha empatia ao me acalmar. Você foi meu anjinho nessa caminhada, obrigada!

À Isabela Reis, por sua genuína amizade que surgiu no ÉVOLU e se transformou em um laço familiar. Obrigada por não medir esforços em me ajudar. Sua presença permeou momentos de alegrias e angústias nessa caminhada, te agradeço por todo apoio e incentivo. Amo você!

À Íngride Ramos, por todo o companheirismo e parceria demonstrados desde que sonhamos entrar no mestrado até hoje! Obrigada por sua disposição em me ajudar sempre que precisei, obrigada por ser o colo amigo que sempre tinha “lobos e castelos” para me fazer ter esperança e por partilhar e viver todo esse sonho comigo. Amo você!

Aos meus queridos amigos Washington, Letícia, Larissa, Ana Paula, Adrielle, Victória, Cristiane, Luísa, Raul, Lucas e Isabelle, por vibrarem felizes por minhas conquistas e por tantos carinhos dedicados a mim!

A minha turma de mestrado por tanta troca de carinho, empatia e companheirismo! Carolzinha, Clarinha, Wan, Fran, Jéssy, Bia, Bea, Cati e Elis, Deus realmente cuidou dos detalhes quando me apresentou com a surpresa amizade de vocês! Vocês são a melhor turma de pós-graduação que eu poderia ter!

A Dona Maria, Rosana e Luciana, por partilharem o dia a dia no DNUT comigo, sempre me lembrando que ser feliz durante a caminhada é tão importante quanto a chegada. Vocês trouxeram muitas alegrias aos meus dias. Tenho um carinho especial por vocês!

Aos professores Sandra Lauton, Lucindo Quintans, Jullyana Quitans, Luciane Storti pela parceria e permissão de uso dos laboratórios e equipamentos. Aos alunos e técnicos de cada laboratório, por toda a ajuda que viabilizou a realização deste trabalho. Em especial agradeço a Ricardo por toda a receptividade e prestatividade que tiveram para conosco. Ao Sr. Carlos, do Departamento de Morfologia, por sempre mostrar-se disposto a ajudar e pela simpatia com a qual sempre me recebeu.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição (PPGCNUT) e todo seu corpo docente, gratidão pelo esforço em nos oferecer sempre o melhor. Me orgulho de ter realizado meu mestrado nesse programa!

Agradeço de todo o coração a todas as gestantes que aceitaram participar do Estudo Multicêntrico de Deficiência em Iodo (EMDI). Vocês foram essenciais para desenvolvimento deste estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos.

Obrigada!

FERNANDES, K. G. S. F. Polimorfismos de Nucleotídeo Único BsmI e TaqI no gene do VDR e excesso de peso gestacional [Dissertação]. São Cristóvão – SE. Programa de Pós-graduação em Ciências da Nutrição (PPGCNUT), Universidade Federal de Sergipe (UFS), 2023.

RESUMO

Introdução: O excesso de peso gestacional está relacionado ao aumento do risco para complicações perinatais adversas e doenças metabólicas. Somado aos fatores inerentes à gravidez e ao ambiente, 20% da variabilidade no ganho de peso gestacional pode ser explicada por variantes genéticas. Dentre as alterações genéticas comumente estudadas na população brasileira, destacam-se os polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphism* - SNPs) BsmI e TaqI, presentes no receptor *Vitamin D Receptor* (VDR).

Objetivo: Investigar a relação do SNP BsmI (rs1544410) e TaqI (rs731236) do gene do VDR com o excesso de peso gestacional. **Métodos:** Estudo transversal realizado com 121 gestantes maiores de 18 anos, em diferentes trimestres gestacionais, assistidas pela rede pública de saúde do município de Aracaju, Sergipe. As informações sociodemográficas, econômicas e obstétricas foram obtidas por meio de entrevistas com aplicação de questionários semiestruturado, e os dados antropométricos foram coletados a partir dos registros da caderneta da gestante. As concentrações de 25-hidroxyvitamina D [25(OH)D] foram analisadas pelo método de quimioluminescência e para genotipagem dos SNPs utilizamos o sistema TaqMan. O excesso de peso gestacional foi avaliado pelo ganho de peso (GP) semanal e o IMC gestacional. As participantes foram classificadas de acordo com o ganho de peso (GP) semanal e o IMC gestacional em excessivo e não excessivo. O status de vitamina D foi classificado em insuficiência/deficiência e suficiência. Os genótipos dos SNPs foram classificados como: SNP BsmI: B/B (genótipo de referência), B/b (genótipo heterozigoto) e b/b (polimórfico); SNP TaqI: T/T (genótipo de referência), T/t (genótipo heterozigoto) e t/t (polimórfico), os genótipos foram classificados ainda em grupos dominantes (BsmI: BB vs bb + Bb; TaqI: TT vs tt + Tt) e recessivos (BsmI : BB + Bb vs bb; TaqI: TT + Tt vs tt). Para análise estatística foi realizado qui-quadrado e modelos de regressão multivariada logística para avaliar as diferenças na distribuição de genótipos e associações com GP semanal excessivo e IMC gestacional de excesso de peso. Os dados foram controlados por variáveis de confusão. **Resultados:** As frequências dos genótipos recessivos dos SNPs BsmI e TaqI foram 21,5% e 6,6%, respectivamente. As frequências de genótipos de referência foram 28,9% para o SNP BsmI e 43,8% para o TaqI, e de genótipo heterozigoto 49,6% para ambos os SNPs. Não foram encontradas associações entre os alelos polimórficos b do SNP BsmI com ganho peso excessivo ($p=0,100$) e com excesso de peso gestacional ($p=0,451$). Também não houveram associações entre o alelo polimórfico t do SNP TaqI com o ganho de peso excessivo ($p=0,578$) e o excesso de peso gestacional ($p=0,352$). Não houveram diferenças significativas entre os genótipos bb do SNPs BsmI com as categorias de ganho de peso excessivo ($p=0,084$) e excesso de peso gestacional ($p=0,887$); não foi encontrada associação entre o genótipo tt do SNP TaqI com as categorias de ganho de peso excessivo ($p=0,955$) e excesso de peso gestacional ($p=0,072$). Não foram constatadas diferenças significativas entre o estado nutricional de vitamina D com o GP gestacional excessivo e IMC gestacional e com os genótipos dos BsmI e TaqI ($p>0,05$). **Conclusão:** Nossos achados indicam que não existe associação entre a frequência alélica,

genotípica, modelos dominantes e recessivos, dos SNPs BsmI e TaqI com o excesso de peso gestacional.

Palavras-chaves: Ganho de peso gestacional. VDR. Receptor de vitamina D. Polimorfismos de Nucleotídeo Único. Gestação.

FERNANDES, K. G. S. F. BsmI and TaqI Single Nucleotide Polymorphisms in the VDR gene and gestational overweight [Dissertation]. São Cristóvão – SE. Programa de Pós-graduação em Ciências da Nutrição (PPGCNUT), Universidade Federal de Sergipe (UFS), 2023.

ABSTRACT

Introduction: Excessive gestational weight is related to an increased risk of adverse perinatal complications and metabolic diseases. Added to factors inherent to pregnancy and the environment, 20% of the variability in gestational weight gain can be explained by genetic variants. Among the genetic alterations commonly studied in the Brazilian population, the single nucleotide polymorphisms (Single Nucleotide Polymorphism - SNPs) BsmI and TaqI, present in the Vitamin D Receptor (VDR), stand out. **Objective:** To investigate the relationship between the SNP BsmI (rs1544410) and TaqI (rs731236) of the VDR gene with excess gestational weight. **Methods:** Cross-sectional study carried out with 121 pregnant women over 18 years of age, in different gestational trimesters, assisted by the public health network in the city of Aracaju, Sergipe. Sociodemographic, economic and obstetric information were obtained through interviews with the application of semi-structured questionnaires, and anthropometric data were collected from the records in the pregnant woman's book. The concentrations of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] were analyzed by the chemiluminescence method and for SNPs genotyping we used the TaqMan system. Gestational excess weight was assessed by weekly weight gain (WG) and gestational BMI. Participants were classified according to weekly weight gain (WG) and gestational BMI into excessive and non-excessive. Vitamin D status was classified into insufficiency/deficiency and sufficiency. SNP genotypes were classified as: SNP BsmI: B/B (reference genotype), B/b (heterozygous genotype) and b/b (polymorphic); SNP TaqI: T/T (reference genotype), T/t (heterozygous genotype) and t/t (polymorphic), the genotypes were further classified into dominant (BsmI: BB vs bb + Bb; TaqI: TT vs tt + Tt) and recessive (BsmI: BB + Bb vs bb; TaqI: TT + Tt vs tt) groups. For statistical analysis, chi-square and logistic multivariate regression models were performed to assess differences in genotype distribution and associations with excessive weekly WG and overweight gestational BMI. Data were controlled for confounding variables. **Results:** The frequencies of recessive SNPs BsmI and TaqI genotypes were 21.5% and 6.6%, respectively. The frequencies of reference genotypes were 28.9% for SNP BsmI and 43.8% for TaqI, and of heterozygous genotype 49.6% for both SNPs. No associations were found between the polymorphic b alleles of the BsmI SNP with excessive weight gain ($p=0.100$) and with excess gestational weight ($p=0.451$). There were also no associations between the polymorphic t allele of the TaqI SNP with excessive weight gain ($p=0.578$) and excess gestational weight ($p=0.352$). There were no

significant differences between the bb genotypes of the SNPs BsmI with the categories of excessive weight gain ($p= 0.084$) and excess gestational weight ($p= 0.887$); no association was found between the tt genotype of the SNP TaqI with the categories of excessive weight gain ($p= 0.955$) and excess gestational weight ($p= 0.072$). No significant differences were found between vitamin D nutritional status with excessive gestational WG and gestational BMI and with BsmI and TaqI genotypes ($p > 0.05$). **Conclusion:** Our findings indicate that there is no association between the allele frequency, genotype, dominant and recessive models, of the BsmI and TaqI SNPs with excess gestational weight.

Keywords: Gestational weight gain. VDR. Vitamin D Receptor. Single Nucleotide Polymorphisms. Gestation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Desfechos associados ao excesso de peso gestacional.	19
Figura 2. Fisiologia e metabolismo da vitamina D.....	20
Figura 3. Ligação da 1,25(OH) ₂ D ao VDR e resposta gênica.....	21
Figura 4. Posição dos polimorfismos no gene VDR.....	25

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Ganho de peso gestacional no segundo e terceiro trimestre gestacional conforme recomendação do Instituto de Medicina Americano (2009)	17
Tabela 1. Caracterização das gestantes da amostra, Brasil, 2019.....	37
Tabela 2. Frequências alélica e genotípica do SNP BsmI e TaqI associadas as categorias de Ganho de Peso Semanal e IMC gestacional.....	38
Tabela 3. Modelo de regressão logística multivariada da relação do excesso de peso gestacional (GP semanal e IMC Gestacional) com os SNPs BsmI (rs1544410) e TaqI (rs731236)	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GPG	Ganho de Peso Gestacional
IMCPG	Índice de Massa Corporal pré-gestacional
IOM	<i>Institute of Medicine</i> – Instituto de Medicina Americano
PPG	Peso Pré-Gestacional
SNP	<i>Single Nucleotide Polimorphism</i> - Polimorfismos de Nucleotídeo Único
VD	Vitamina D
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i> – Receptor de vitamina D

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 Estado nutricional e ganho de peso na gestação	16
2.2 Vitamina D: metabolismo e sua importância na gestação	19
2.3 Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs): BsmI (rs 1544410) e TaqI (rs 731236)	24
2.4 Polimorfismos BsmI e TaqI e excesso de peso	26
3 OBJETIVOS.....	29
3.1 Geral.....	29
3.2 Específicos	29
4 RESULTADOS	30
Artigo Original.....	31
5 CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS.....	48
ANEXOS.....	54
ANEXOS 01 – PARECER DO CÔMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS	54
ANEXOS 02 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO.....	55

1 INTRODUÇÃO

O estado nutricional gestacional é caracterizado por mudanças na estrutura corporal da mulher, advindas do aumento do volume sanguíneo, do crescimento fetal e dos tecidos maternos (CHAMPION; HARPER, 2020; PITKIN, 1976). Assim, o IMC gestacional e o ganho de peso gestacional (GPG) (LANGLEY-EVANS, 2021) são considerados importantes indicadores do prognóstico da gravidez (IOM, 2009). Concomitante ao cenário global de obesidade, o aumento da prevalência mundial de excesso de peso na gravidez se configura como um grave problema de saúde pública (IOM, 2009). Estima-se que a prevalência de excesso de peso na gravidez seja superior a 60% (CHEN; XU; YAN, 2018) e que 50% das mulheres em todo mundo excedam suas metas de GPG recomendadas (GOLDSTEIN et al., 2018).

Nessa perspectiva, o excesso de peso gestacional tem sido relacionado ao maior risco de hipertensão arterial, diabetes mellitus gestacional, macrosomia fetal, defeitos congênitos, mortalidade perinatal e até doenças metabólicas da prole (KOMINIAREK; PEACEMAN, 2017; ROGOZIŃSKA et al., 2019). Ademais, favorece diretamente a epidemia de obesidade entre mulheres em idade fértil, uma vez que impacta na maior retenção de peso pós-parto (KOSSOU et al., 2023).

Apesar dos diversos fatores extrínsecos a gravidez, como condições socioeconômicas baixas, idade materna avançada, tabagismo, primiparidade, estresse psicossocial, excesso de peso pré-gestacional, hábitos alimentares inadequados e baixo nível de atividade física estarem associados ao excesso de peso gestacional (CHEN; XU; YAN, 2018; SILVA et al., 2023), estima-se que aproximadamente 20% da variabilidade no GPG pode ser explicada por variantes genéticas (WARRINGTON et al., 2018).

Alterações genéticas como os polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphism* - SNPs) no receptor *Vitamin D Receptor* (VDR) tem sido associada ao excesso de peso de indivíduos (AL-HAZMI et al., 2017; VASILOPOULOS et al., 2013; YE et al., 2001). Tal relação pode ser explicada pelo papel da vitamina D (VD) na adipogênese, a partir da sua ligação com os receptores específicos (VDR). Os SNPs BsmI (rs1544410) e TaqI (rs731236) localizados na região 3'-UTR do gene VDR, estão entre os mais estudados no gene do VDR. Estes SNPs afetam a atividade transcricional do VDR e a estabilidade do mRNA, alterando a abundância da proteína VDR (PUNZI et al., 2012). A deficiência de VD e alterações na atividade do receptor VDR podem contribuir para o desenvolvimento da obesidade por meio da ativação da inflamação (IL-1) nos adipócitos via fator de transcrição NF- κ B, que pode aumentar a lipogênese e reduzir a beta-oxidação (AL-DAGHRI et al., 2014). Contudo, não está

elucidado se estes mesmos mecanismos contribuintes para excesso de peso, impactam na gestação, contribuindo para o excesso de peso gestacional.

Apesar das associações encontradas entre a presença desses SNPs e os fenótipos de obesidade (AL-DAGHRI et al., 2014; AL-HAZMI et al., 2017; VASILOPOULOS et al., 2013), são escassos estudos avaliando a relação dos SNPs (BsmI e TaqI) no gene VDR com o estado nutricional gestacional. Até onde sabemos, apenas um estudo investigou tal relação com gestantes turcas e não encontrou associação entre esses SNPs e o GPG (BEYSEL et al., 2019). Entretanto, os autores não investigaram o GPG semanal, IMC gestacional e não controlaram seus os dados com as variáveis de confusão importantes

Tendo em vista que inferências genéticas durante a gravidez precisam ser melhor elucidadas e considerando a necessidade de melhor entendimento da relação do estado nutricional gestacional com variantes genéticas, este estudo avaliou a presença dos SNPs BsmI (rs1544410) e Taq1 (rs731236) no gene do VDR e sua relação com o ganho de peso excessivo e excesso de peso gestacional.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Estado nutricional e ganho de peso na gestação

A gestação é caracterizada pela demanda nutricional aumentada em virtude das mudanças fisiológicas que visam atender as necessidades orgânicas do binômio mãe-feto o que culmina no ganho de peso gestacional (GPG) (MOST et al., 2019). Em geral, 15 a 20% do GPG é devido à placenta e líquido amniótico, 20 a 25% ao tecido fetal e 55% a expansão do tecido materno para o parto e a lactação (CHAMPION; HARPER, 2020; PITKIN, 1976). Nesse cenário, a proporção do GPG aumenta conforme o avanço da gravidez. Cerca de 5% do GPG total ocorre no primeiro trimestre da gravidez e os 95% restantes são progressivamente ganhos com uma taxa média de 0,45kg/semana no segundo trimestre e 0,40 kg/semana no terceiro trimestre (DONANGELO; BEZERRA, 2016). Assim, o GPG torna-se um importante indicador do estado nutricional que deve ser avaliado durante toda a gestação (IOM, 2009).

A avaliação antropométrica do estado nutricional na gestação comumente é realizada a partir da avaliação do GPG e/ou do Índice de Massa Corporal (IMC) gestacional. O GPG é calculado como a diferença entre o peso da primeira e da última consulta pré-natal, embora geralmente se utilize a diferença entre o peso pré-gestacional autorreferido e o da última consulta do pré-natal. Já o IMC gestacional é calculado pela divisão do peso gestacional em quilos pela altura em metros quadrados (ATALAH SAMUR et al., 1997).

Normalmente, é esperado que os resultados de ambos indicadores – GPG e IMC gestacional – reflitam o estado nutricional e os hábitos de vida que a mulher adentra na gravidez (SANTOS et al., 2018). Dessa forma, mulheres com excesso de peso pré-gestacional tendem a manter essa classificação durante o período gravídico e a ter um ganho de peso excessivo (IOM, 2009; MCDOWELL; CAIN; BRUMLEY, 2019). O inverso se espera para aquelas com baixo peso pré-gestacional, que tendem a ter menor GPG (IOM, 2009; MONTVIGNIER MONNET et al., 2023).

A recomendação de GPG mais utilizada atualmente em todo mundo é a do Instituto de Medicina Americano (IOM). De acordo com essa recomendação, o GP deve ser entre 0,5 a 2,0 kg no primeiro trimestre independente do estado nutricional pré-gravídico, devido ao desenvolvimento prematuro da placenta e à expansão do volume sanguíneo materno (IOM, 2009). Já para o segundo e terceiro trimestres, sugerem-se limites de ganho de peso semanal, conforme a classificação do IMC pré-gestacional para gestações de feto único (IOM, 2009) (Quadro 1). Além das metas semanais, o IOM preconiza, ainda, sobre o ganho de peso gestacional total (IOM, 2009).

Apesar de amplamente utilizadas, as diretrizes do IOM apresentam algumas desvantagens: baseiam-se na população norte-americana, o que superestima o GPG em outras populações (MARTÍNEZ-HORTELANO et al., 2020); não contemplam gestantes adolescentes; não abrangem diferentes graus de obesidade; e mantém a mesma meta de ganho de peso gestacional total para gestações a termo, independentemente da duração, que varia entre 37 e 42 semanas (GILMORE; REDMAN, 2015). Por outro lado, as diretrizes do IOM têm como vantagens considerar todas as categorias o IMC PG e recomendar um GPG total e semanal específico para o estado nutricional PG (GILMORE; REDMAN, 2015).

Quadro 1. Recomendação de ganho de peso gestacional do Instituto de Medicina Americano (2009).

IMC PG	GPG (semanal no 2º e 3º trimestre)			GPG total (Kg)
	Insuficiente (kg)	Adequado (kg)	Excessivo (kg)	
Baixo peso (< 18,5 kg/m ²)	< 0,44	0,44–0,58	> 0,58	12,5 - 18,0
Eutrofia (18,5–24,9 kg/m ²)	< 0,35	0,35–0,50	> 0,50	11,5 - 16,0
Sobrepeso (25,0–29,9 kg/m ²)	< 0,23	0,23–0,33	> 0,33	7,0 - 11,5
Obesidade (≥ 30,0 kg/m ²)	< 0,17	0,17–0,27	> 0,27	5,0 - 9,0

Para o IMC gestacional, utilizam-se as classificações de Atalah Samur et al., (1997). Este método surgiu como uma alternativa à curva de Rosso (ROSSO, 1985), que apesar de ser amplamente utilizada anteriormente, tinha como desvantagem a superestimação da desnutrição na gestação (COELHO; SOUZA; BATISTA FILHO, 2002). A classificação de estado nutricional da gestante proposta por Atalah Samur et al., (1997) baseou-se em dados populacionais prospectivos no Chile e propôs a classificação do IMC gestacional com base na relação entre a idade gestacional e o IMC atual da gestante.

A curva descrita acima possui como vantagens ser um método de fácil aplicação, que não depende do estado nutricional pré-gestacional e que possibilita diagnóstico nutricional em qualquer momento da consulta do pré-natal (ATALAH SAMUR et al., 1997). Contudo, apresenta como limitação o uso de pontos de corte em desacordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1995, e a tendência a classificar como eutróficas as mulheres com excesso de peso gestacional (FEBRASGO, 2023).

No Brasil, as recomendações do Instituto de Medicina Americano (IOM) e os critérios propostos por Atalah (1997) foram adotadas pelo Ministério da Saúde entre 2005 e 2022 como principais referências de avaliação do estado nutricional na gestação. Contudo, recentemente, passaram a ser recomendadas as novas curvas de ganho de peso gestacional propostas por Kac *et al.*, (2021) (BRASIL, 2022), que estão em fase de utilização e avaliação. Elaborada para população brasileira, esta nova curva objetiva evitar o GPG inadequado e seus resultados perinatais associados.

O cenário mundial favorável ao excesso de peso entre mulheres na idade fértil impacta no aumento do risco de GPG acima das recomendações. No mundo, estima-se que cerca de 50% das gestantes apresentem GPG excessivo (GOLDSTEIN *et al.*, 2018). Ademais, o GPG acima do preconizado pelo IOM aumentou 11,6% ao longo dos anos (2008 a 2018) em mulheres brasileiras, com um ligeiro aumento no GPG total médio em todas as categorias de IMC (CARRILHO *et al.*, 2021). As gestantes com baixo peso apresentaram os maiores valores de GPG total médio (de 12,3 a 13,1 kg), seguidos pelos eutróficos (11,9 a 12,5 kg), sobrepeso (10,1 a 10,9 kg) e obesidade (8,2 a 8,9 kg) (CARRILHO *et al.*, 2021).

O ganho de peso gestacional excessivo traz riscos para o binômio mãe-feto independentemente do estado nutricional pré-gestacional. É reconhecido que mulheres com excesso de peso pré-gestacional (PPG) tem maiores riscos de GPG excessivo (KOMINIAREK; PEACEMAN, 2017). Ademais, estudos mostram que mulheres com PPG adequado que aumentam sua classificação de IMC durante a gravidez tem maiores riscos para hipertensão gestacional, cesarianas e macrosomia, quando comparadas àquelas sem mudanças na categoria de IMC (SWANK *et al.*, 2014a, 2014b, 2014c).

Estima-se que cerca de 39 milhões de gestações por ano, em todo o mundo, sejam complicadas pela obesidade materna (CHEN; XU; YAN, 2018). No Brasil, de acordo com Carrilho *et al.*, (2021) 29,2% das gestantes estão com sobrepeso e 23,8% com obesidade. Já em outros países, mensura-se que a prevalência de excesso de peso na gravidez seja superior a 60% (África do Sul 64%, México 65%, EUA 55%–63%) (CHEN; XU; YAN, 2018).

Nessa perspectiva, o excesso de peso gestacional – GPG excessivo e o IMC gestacional de excesso de peso – estão relacionados a complicações perinatais como diabetes mellitus gestacional, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, partos cesarianos, macrosomia fetal, defeitos congênitos, mortalidade perinatal e doenças metabólicas nas crianças (KOMINIAREK; PEACEMAN, 2017; LANGLEY-EVANS, 2021; ROGOZIŃSKA *et al.*, 2019; YOUNG; WOODMANSEE, 2002; ZUCCOLOTTO *et al.*, 2019). Além disso, o GPG excessivo contribui diretamente para retenção de peso pós-parto, favorecendo diretamente

a obesidade de mulheres em idade reprodutiva (KOSSOU et al., 2023; NG et al., 2014) (**Figura 1**).

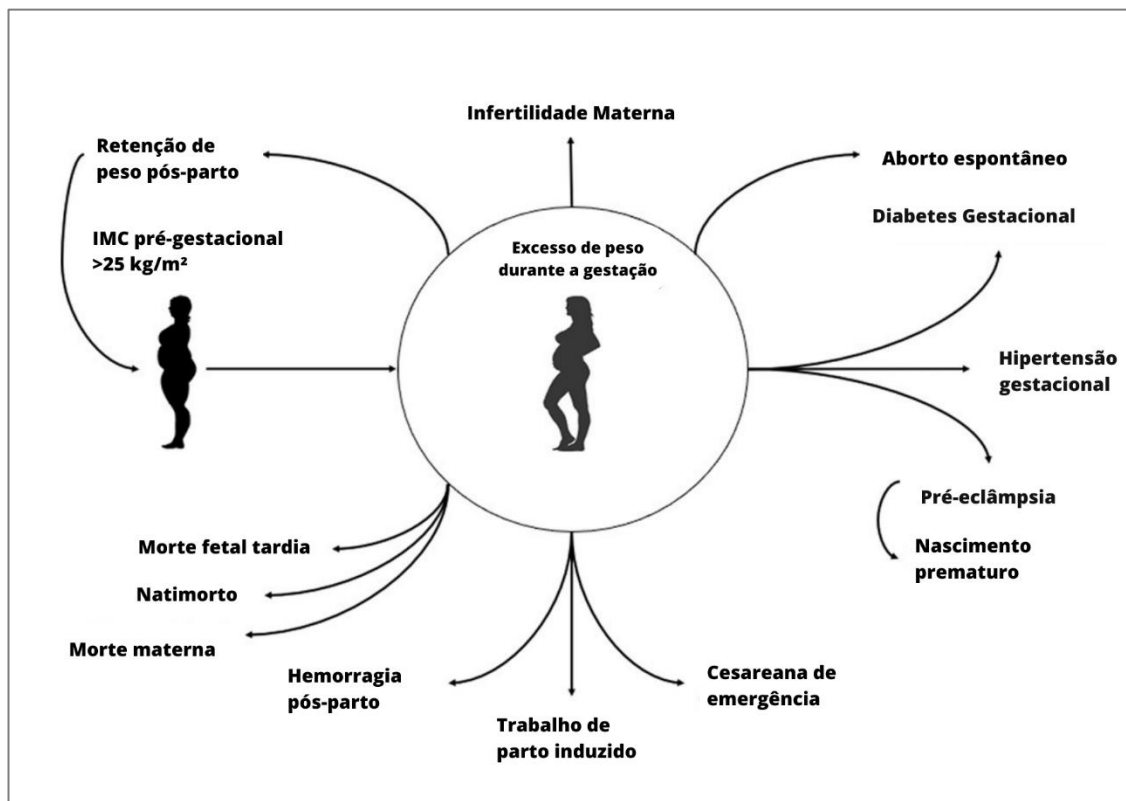


Figura 1. Desfechos associados ao excesso de peso gestacional.

Fonte: Adaptado de Langley-evans (2021).

São mencionados como fatores ambientais associados ao maior risco do excesso de peso gestacional: classe econômica inferiores, baixa escolaridade materna, idade materna avançada, o tabagismo, a paridade, excesso de peso pré-gestacional e hábitos alimentares inadequados (CHEN; XU; YAN, 2018; SILVA et al., 2023). Nesse cenário, tem sido investigada na literatura a relação do estado nutricional gestacional e as concentrações de vitamina D (FIGUEIREDO et al., 2020; NOBLES; MARKENSON; CHASAN-TABER, 2015; SHAKERI; JAFARIRAD, 2019).

2.2 Vitamina D: metabolismo e sua importância na gestação

A vitamina D (VD) (ou calciferol), embora comumente denominada de vitamina, é um pró-hormônio derivado do colesterol, produzido de forma endógena (por exposição solar) ou exógena (ingestão de alimentos) (LIPS, 2007; MAEDA et al., 2014). Em seres humanos, a fonte de VD mais significativa é via síntese cutânea endógena não enzimática, que ocorre a partir da exposição à luz solar (BOREL; CAILLAUD; CANO, 2015). No entanto, pequenas

concentrações podem ser absorvidas por meio da alimentação (10-20%) (MAEDA et al., 2014). Há duas formas de VD na natureza: ergocalciferol e colecalciferol. O ergocalciferol (vitamina D₂) proveniente de leveduras, cogumelos tipo shitake e de esteróis de plantas (ergosterol) é utilizado pela indústria na fortificação de alimentos como como leites e derivados. Já o colecalciferol (vitamina D₃) é oriundo de alimentos de origem animal como: peixes gordurosos, óleo de fígado de peixes, gema de ovo, leite e derivados (MAEDA et al., 2014).

Quando proveniente da luz solar, a síntese de VD inicia-se na pele durante a exposição aos raios solares, na faixa ultravioleta B (UVB) de 290-315nm, em que os fótons penetram a epiderme e via fragmentação fotoquímica convertem o 7-deidrocolesterol (pró-vitamina D₃, precursor do colesterol) em pré-colecalciferol (KARRAS; WAGNER; CASTRACANE, 2018), o qual passa por uma reação de isomerização termodependente se convertendo em colecalciferol (HOLICK, 2017). No entanto, quando a VD é oriunda da alimentação, sua absorção é realizada com auxílio da bile, concomitante a absorção de gorduras no intestino delgado (LIPS, 2007). Neste caso, após absorção intestinal a VD é incorporada aos quilomícrons, no qual é transportada na circulação via sistema linfático (HOLICK, 2017).

Por conseguinte, da síntese cutânea ou absorção intestinal a VD é carregada para o fígado pela proteína carreadora denominada proteína de ligação da vitamina D (*vitamin D binding protein* – DBP). No fígado, a vitamina D₃ sofre sua primeira hidroxilação, por meio da enzima 25-hidroxilase (CYP27A1) formando o calcidiol ou 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) (HOLICK, 2017). O calcidiol é liberado na circulação, sendo o principal metabólito circulante de VD e marcador do estado nutricional de vitamina D em humanos. Posteriormente, a DBP leva o calcidiol para os rins, nos túbulos proximais, para suceder a segunda reação de hidroxilação, via enzima 25(OH)D-1 α -hidroxilase (CYP27B1), que resulta no calcitriol ou 1,25-diidroxivitamina (1,25(OH)₂D), forma biologicamente ativa da VD (MAEDA et al., 2014) (Figura 2).

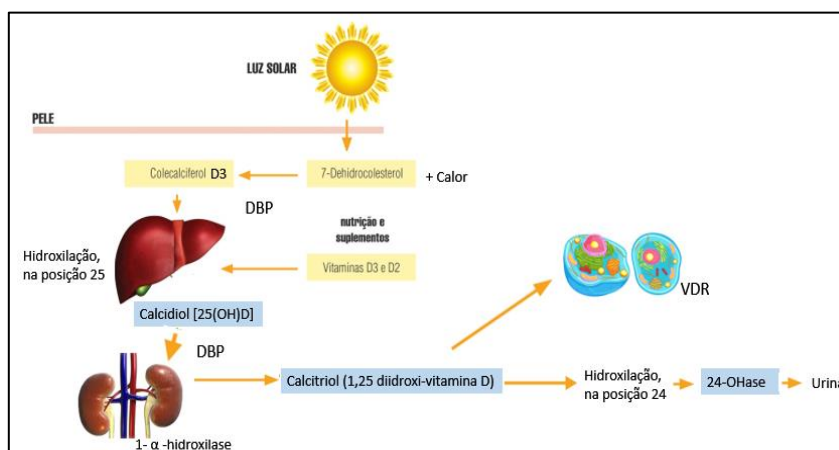


Figura 2. Metabolismo da vitamina D. Fonte: Adaptado de Maeda et al., (2014).

A VD é transportada na corrente sanguínea ligada à sua proteína carreadora (DBP) para célula-alvo. A função da vitamina D é mediada por sua ligação ao seu receptor nuclear (VDR). Então, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ conecta-se a porção hidrofóbica do receptor hormonal nuclear da vitamina D (VDR), que está em sua forma livre no citoplasma, culminando no complexo transcricional hormônio-receptor que se transcola para o núcleo (ESSEN; GEISLER, 2018). O complexo é heterodimerizado com o receptor do retinoide X (RXR) formando o $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-RXR. Assim, o heterodímero acopla-se a uma sequência específica de nucleotídeos no DNA, conhecido como *vitamin D response* (VDRE) o que culmina no recrutamento de proteínas coativadoras presentes nos núcleos das células (ESSEN; GEISLER, 2018) (**Figura 3**).

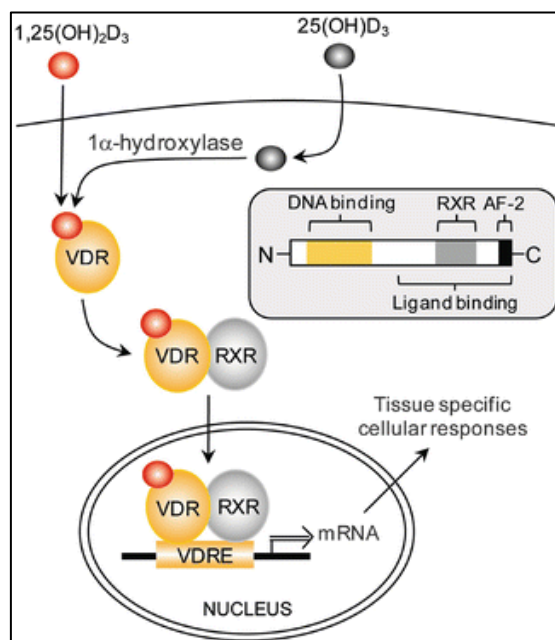


Figura 3. Ligação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ao VDR e resposta gênica. Fonte: Essen e Geisler (2018)

Após a ativação do VDRE, fatores de transcrição interagem com o complexo heterodímero e culminam na expressão gênica, produzindo proteínas responsáveis por processos celulares como diferenciação e proliferação celular (HOLICK, 2012). Nesse sentido, o VDR está presente em células de diversos tecidos, como: células epiteliais, adipócitos, osteoblastos, condrócitos, miócitos, células do sistema imune e na placenta humana (DE AZEVEDO; CARAMELLI, 2013). Assim, mediante expressão de seu receptor em diversos tecidos torna-se evidente a contribuição da VD para importantes vias fisiológicas humanas (HOLICK, 2012).

Durante a gravidez, a contribuição clássica da VD é aumentar a absorção de cálcio e o seu transporte pela placenta, a fim de contribuir no desenvolvimento ósseo do feto (KARRAS; WAGNER; CASTRACANE, 2018). Ademais, a VD atua na regulação do sistema imunológico e inibe a ação de citocinas pró-inflamatórias, como $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IFN-}\gamma$ e interleucina-6 (IL-6), enquanto promove a liberação do peptídeo antimicrobiano hCTD na placenta e estimula a síntese de catelicidina (CAMP) (EVANS et al., 2006; NOYOLA-MARTÍNEZ et al., 2013). Além disso, o calcitriol executa função importante na fisiologia da placenta, visto que estimula a decidualização endometrial, a síntese de hormônios de manutenção da gestação (estradiol e progesterona) e a regulação da expressão dos hormônios gonadotrofina coriônica humana (hCG) e lactogênio placentário humano (hPL) (HALHALI; ACKER; GARABEDIAN, 1991; OLMOS-ORTIZ et al., 2015).

No que concerne ao metabolismo de VD durante a gravidez, a literatura mostra que existem acentuadas discrepâncias em comparação com o estado de não gravidez (KARRAS; WAGNER; CASTRACANE, 2018). Nesse cenário, quatro adaptações principais ocorrem na homeostase da VD: aumento do calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), aumento das concentrações de VD ligada à DBP, aumento da disponibilidade de calcidiol ($25(\text{OH})\text{D}$) materna e o aumento da expressão de VDR (KARRAS; WAGNER; CASTRACANE, 2018).

No início do primeiro trimestre gestacional, o calcitriol sérico tem seus níveis aumentados na circulação sistêmica e na placenta, de forma que ao final desse mesmo trimestre sua concentração é duplicada quando comparada aos níveis de mulheres não grávidas. Essa concentração tende a se manter elevada durante todo período gravídico, atingindo seu pico no terceiro trimestre e normalizando após o parto (KARRAS; WAGNER; CASTRACANE, 2018). Esta adaptação é atribuída, principalmente, pela maior disponibilidade do substrato $25(\text{OH})\text{D}$ e maior atividade da 1α -hidroxilase (CYP27B1) no rim materno e na placenta. Como contribuintes discretos ao aumento dos níveis de calcitriol, tem-se a ação dos trofoblastos da placenta e decídua, que objetiva a maior absorção intestinal de cálcio no primeiro trimestre de gravidez (KARRAS; WAGNER; CASTRACANE, 2018). Considera-se ainda, que esse aumento seja em virtude do papel modulador imunológico do calcitriol, uma vez que ele está envolvido na tolerância materna ao feto que carrega o DNA paterno, estranho ao corpo da mãe (HOLLIS; WAGNER, 2017).

Como consequência ao aumento de calcitriol na gravidez, decorre outra adaptação metabólica da vitamina D: aumento de 40 a 50% das concentrações maternas da DBP (BOUILLON et al., 1981). Esse aumento é justificado uma vez que 85% a 90% da VD em suas formas de $25(\text{OH})\text{D}$ e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ circulam ligadas à DBP e apenas uma diminuta fração está

fracamente ligada à albumina e menos de 1% circula em sua forma livre (KARRAS et al., 2018).

As concentrações de 25(OH)D presentes no sangue do cordão umbilical refletem de 50 a 80% os níveis séricos de 25(OH)D materno, sendo evidenciado que o status de VD neonatais são integralmente dependentes dos níveis da vitamina materna (BODNAR et al., 2007). A 25(OH)D materna atravessa a barreira placentária e representa o principal reservatório de VD no feto, diferente da 1,25(OH)₂D que não atravessa a barreira placentária, já que é produzida nos rins fetais (BODNAR et al., 2007). Não está completamente elucidado se as concentrações de calcidiol sofrem mudanças significativas na gravidez (KOVACS, 2016; TSUPRYKOV et al., 2018). Contudo, observou-se decréscimo nos níveis de 25(OH)D livre na gestação, que foi justificado pelo aumento das concentrações de DBP, culminando no aumento das frações ligadas a DBP e conseqüentemente no declínio das frações livres de calcidiol (TSUPRYKOV et al., 2018).

Ainda dentre as adaptações da homeostase de VD na gestação, destaca-se o aumento da presença do receptor VDR (KARRAS et al., 2018; KNABL et al., 2017). Ao se conectar com seu receptor específico, a VD contribui na regulação da transcrição de genes-alvo, bem como na tradução de proteínas importantes para saúde da gestação (KNABL et al., 2017). Nessa perspectiva, o VDR se encontra aumentado na gravidez, sendo-o observado nos trofoblastos placentários, decídua, nas células musculares lisas dos vasos placentários, células estromais fetais além de também estar presente nos adipócitos materno fetais (KNABL et al., 2017).

Mediantes as adaptações do metabolismo da vitamina D no período gestacional, tem sido destacada na literatura a importância da atuação do VDR, uma vez que alterações genéticas no gene que o codifica podem alterar sua funcionalidade e impactar na atuação molecular da vitamina D.

Todos os efeitos supracitados indicam a importância da VD durante a gestação e sugerem o potencial negativo de sua deficiência nos resultados materno-fetais (OLMOS-ORTIZ et al., 2015). Destacam-se como principais desfechos negativos associados a deficiência de VD na gestação: pré-eclâmpsia, diabetes melito gestacional, parto prematuro, baixo peso ao nascer (OLMOS-ORTIZ et al., 2015) e anormalidades ósseas (CHRISTAKOS et al., 2020; URRUTIA-PEREIRA; SOLÉ, 2015). Somado a isso, estudos recentes têm mostrado que a deficiência de VD é um importante fator de risco para doenças crônicas em indivíduos (WANG et al., 2017).

Nessa perspectiva, estudos também tem investigado a relação das concentrações de vitamina D com ganho de peso gestacional (FIGUEIREDO et al., 2020; NOBLES;

MARKENSON; CHASAN-TABER, 2015; SHAKERI; JAFARIRAD, 2019). Figueiredo et al., (2020), realizaram uma coorte com 163 mulheres saudáveis do Rio de Janeiro e investigaram a relação do status de vitamina D em cada trimestre gestacional com o GPG e a retenção de peso pós-parto. Os autores encontraram que mulheres com sobrepeso e inadequação de vitamina D (durante o primeiro e terceiro trimestre) apresentaram maior GPG total do que mulheres com excesso de peso e com status de vitamina D adequado. Por outro lado, Amiri et al. (2022) observaram que gestantes no primeiro trimestre de gravidez com deficiência grave de vitamina D tiveram a velocidade mais baixa de GPG em comparação as gestantes com concentrações moderadas e normais. Ademais, contrariamente, Shakeri e Jafarirad (2019) e Nobles; Markenson e Chasan-taber (2015) não encontraram relação entre o status materno de vitamina D e o ganho de peso gestacional. Embora estes estudos tenham encontrado associação das concentrações de VD com o GPG, os mecanismos exatos pelos quais a VD pode afetar o GPG ainda não foram totalmente esclarecidos

Acredita-se que estudo de polimorfismos em genes relacionados a absorção, metabolismo e/ou funções da VD como o VDR, entre gestantes podem trazer conhecimento sobre o papel da vitamina D nos desfechos maternos e neonatais, permitindo assim identificar grupos mais susceptíveis a deficiência e, por consequência, às doenças maternas.

2.3 Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs): BsmI (rs 1544410) e TaqI (rs 731236)

Polimorfismos são pequenas variações genéticas que ocorrem em mais de 1% dos indivíduos em uma população. Os polimorfismos são categorizados em microsatélites ou VNTR (*variable number of tandem repeats*), polimorfismos INDEL e os SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) (COLLINS; BROOKS; CHAKRAVARTI, 1998). Os SNPs são polimorfismos responsáveis por cerca de 90% das variações genéticas no genoma e são caracterizados pela troca de apenas um nucleotídeo, essa troca pode ocorrer na região regulatória ou codificadora do DNA (COLLINS; BROOKS; CHAKRAVARTI, 1998).

SNPs encontrados em regiões promotoras, podem afetar o início da transcrição e, portanto, estão entre os muitos elementos importantes que regulam a expressão gênica (HOOGENDOORN et al., 2003). Quando os SNPs se encontram na região codificadora, em éxons, podem alterar a sequência de códon e levar à alteração de aminoácidos na proteína que, por sua vez, pode alterar a conformação da proteína, sua polaridade, fosforilação e causar até outras consequências funcionais, como a qualidade e/ou quantidade proteína traduzida, o que impacta na função da proteína sendo esse um potencial de risco para diversas doenças (HOOGENDOORN et al., 2003). Em íntrons e regiões não traduzidas, os SNPs podem afetar a

transcrição, o mecanismo de *splicing* do RNA, a estabilidade ou a tradução do gene (WANG et al., 2012).

É válido ressaltar que a amplitude de impacto biológico dos SNPs varia de acordo com a sua homozigose ou heterozigose, contudo a presença de apenas um alelo variante já pode conferir efeito protetor ou de risco a depender de onde o ocorre, assim como pode não ter nenhum impacto na saúde do indivíduo (WANG et al., 2012).

O gene que codifica o receptor hormonal nuclear da vitamina D (VDR) está localizado no cromossomo 12, na posição 12q13, compreende cerca de 100kb do DNA genômico, possuindo 14 éxons, dos quais seis deles não são codificantes, entre as regiões 5'promotora e 3'regulatória. Dentre os SNPs mais estudados em relação a atividade do gene do VDR, destacam-se o FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) e TaqI (rs731236) (UITTERLINDEN et al., 2004) (**Figura 4**).

Os SNPs BsmI e TaqI estão situados na extremidade 3'-UTR do gene (UITTERLINDEN et al., 2004). O SNP BsmI está localizado no íntron 8 e caracteriza-se pela substituição de uma adenina por uma guanina (A/G). O SNP BsmI não promove alterações estruturais na proteína VDR, contudo regula a estabilidade do RNAm, o que culmina em redução de quantidade de proteína nos tecidos alvos. A ausência ou presença no sítio de restrição são denominadas B e b, respectivamente (PUNZI et al., 2012). No que concerne ao SNP TaqI, localiza-se no éxon 9 e resulta na substituição de uma timina por uma citosina (T/C), sendo caracterizado como um SNP silencioso que produz o aminoácido isoleucina. A ausência ou presença no sítio de restrição são denominados T e t, respectivamente (PUNZI et al., 2012).

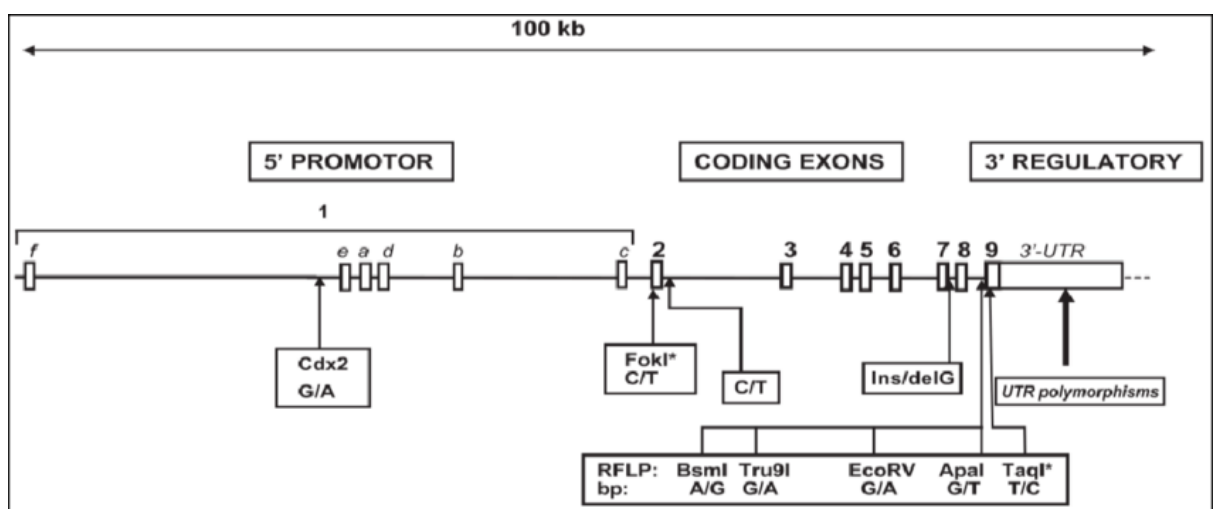


Figura 4. Posição dos polimorfismos no Gene VDR (apresentação dos íntrons e éxons do gene VDR, e indicação dos principais polimorfismos de nucleotídeo único estudados no íntron 8 (BsmI) e éxon 9 (TaqI)). Fonte: Uitterlinden et al. (2004).

Diferentes grupos étnicos contém os SNPs no gene do VDR, no entanto, a frequência desses SNPs em uma população varia de acordo com a sua etnia. Apesar dessa variação, os SNPs desempenham o mesmo efeito fisiológico em diferentes raças, visto que a função fisiológica da VD não diverge entre os grupos étnicos (UITTERLINDEN et al., 2004).

A população brasileira é oriunda da miscigenação de povos europeus, ameríndios e africanos, tendo como consequência a heterogeneidade genética, que pode contribuir na variação da apresentação desses polimorfismos em diferentes regiões do país (MARTINS, 2015). Nesse cenário, Martins (2015) investigou a frequência alélica para os SNPs BsmI (rs15444101), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232) e FokI (rs228570) do VDR, em diferentes regiões brasileiras e comparou com os padrões de distribuição do Projeto Internacional HapMap (*Internacional HapMap Project*), que determinou as frequências alélicas do gene VDR entre os grupos de origem europeia, africana e asiática. Observou-se que a frequência dos polimorfismos BsmI e TaqI foram respectivamente 60,5% e 62,7%, não havendo diferença estatisticamente significativa na distribuição da frequência alélica do SNP entre as regiões. Contudo, identificou-se que a população brasileira é geneticamente mais próxima da população europeia do que da população africana.

Os SNPs BsmI e TaqI no VDR estão associados a desfechos gestacionais prejudiciais à saúde materna-fetal, como: diabetes mellitus gestacional, síndromes hipertensivas na gestação, parto prematuro e baixo peso ao nascer (JAVORSKI et al., 2018; KNABL et al., 2017; KRPINA et al., 2020; LIU, 2021; PEREIRA-SANTOS et al., 2019; REZAVAND et al., 2019). Ademais, tem se destacado na literatura que aspectos genéticos maternos são potenciais contribuintes na variação do peso gestacional. Estima-se que aproximadamente 20% da variabilidade no GPG pode ser explicada por variantes genéticas (WARRINGTON et al., 2018). Contudo, até o presente momento, não está elucidado a relação dos SNPs com o excesso de peso gestacional.

2.4 Polimorfismos BsmI e TaqI e excesso de peso

A etiologia do excesso de peso é multifatorial e pode ser influenciada por condições nutricionais, comportamentais, ambientais e genéticas (FRANCISCHI et al., 2000). Dentre os diversos mecanismos patogênicos da obesidade, tem se destacado na literatura as alterações no metabolismo da VD.

Em concentrações suficientes e em condições metabólicas e moleculares adequadas, a VD mediada via VDR, atua na diferenciação e metabolismo de adipócitos (BLUMBERG et al., 2006; WOOD, 2008). Uma vez que inibe a expressão do Receptor Ativado por

Proliferadores de Peroxissoma tipo Gama (PPAR γ), a VD reduz a formação de células adiposas (WOOD, 2008). Além disso, a VD bloqueia a adipogênese mediante a inibição RNA mensageiro do fator de transcrição C/EBP beta e o consequente menor conteúdo dessa proteína durante o processo de diferenciação celular. Nesse sentido, o calcitriol favorece a regulação positiva do *eight-twenty-on* (ETO) corressor do C/EBP beta, o que consequentemente inibe quaisquer C/EBP beta restante do processo de adipogênese (BLUMBERG et al., 2006).

Por outro lado, indivíduos com obesidade comumente tem concentrações insuficientes de VD, uma vez que o maior volume sanguíneo nesses indivíduos parece causar a diluição desta vitamina ou sequestro da mesma pelo tecido adiposo (DRINCIC et al., 2012), o que inviabiliza a ação da VD na adipogênese. Somado a isso, estudos mostram que concentrações reduzidas de VD favorecem a superexpressão de VDR o que culmina em redução acentuada do gasto energético no tecido adiposo e desenvolvimento da obesidade (WONG et al., 2011).

Contudo, no que concerne a SNPs no VDR está descrito que o BsmI e TaqI afetam a atividade transcricional desse receptor e a estabilidade do RNAm, alterando assim a abundância da proteína VDR nos tecidos (VALDIVIELSO; FERNANDEZ, 2006). A disfunção do receptor VDR compromete a atuação molecular da VD, o que pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade por meio da ativação da inflamação (IL-1) nos adipócitos via fator de transcrição NF-kB, que pode aumentar a lipogênese e reduzir a beta-oxidação (AL-DAGHRI et al., 2014).

Nessa perspectiva, Vasilopoulos et al. (2013) avaliaram 184 indivíduos gregos de ambos sexos e encontraram que a presença do alelos de risco b do SNP TaqI contribuía para o aumento de 3,0 kg no IMC. Estudo realizado por Al-Hazmi et al. (2017) verificou que os genótipos bb de BsmI e tt de TaqI foram mais frequentes em indivíduos com obesidade quando comparados aos eutróficos. Outro estudo identificou que os genótipos homozigotos polimórficos dos SNPs BsmI e TaqI foram associados ao maior risco de desenvolvimento de obesidade quando comparados aos genótipos selvagens (YE et al., 2001).

Em contrapartida, Filus et al. (2008) mostraram que indivíduos com o genótipo BB (homozigoto selvagem) para o SNP BsmI tendiam a maior IMC quando comprado aos genótipos Bb (heterozigoto com alelo polimórfico) e bb (homozigoto polimórfico). Corroborando com esses achados, meta análise realizada por Chen et al. (2019), avaliando 1.188 pacientes com obesidade e 1.657 controles saudáveis, não encontrou associações entre o risco de obesidade e os polimorfismos ApaI, BsmI e TaqI na população geral. No entanto, o genótipo tt do SNP TaqI foi associado ao risco de obesidade em asiáticos, sugerindo um efeito protetor do alelo T para a obesidade. Desta forma, não está completamente elucidado se os mesmos mecanismos moleculares contribuintes para obesidade repercutem da mesma forma

em diferentes populações. Além disso, são escassos estudos desta temática com o excesso de peso durante a gravidez.

Até onde sabemos, apenas um estudo investigou a relação de SNPs no gene VDR e a variação de peso materno. Nesse estudo Beysel et al. (2019) avaliaram a relação dos SNPs BsmI e TaqI com o estado nutricional de gestantes turcas e não encontraram relação entre os SNPs BsmI e TaqI com o IMC gestacional e o GPG. Os autores não investigaram o ganho de peso semanal e não ajustaram os dados em relação as variáveis de confusão importantes no GPG.

A fim de avaliar as influências genéticas possivelmente relacionadas ao excesso de peso na gestação. Nossa hipótese é que variantes genéticas conhecidas por estarem associadas à adiposidade possam também se relacionar com o GPG excessivo e o excesso de peso gestacional.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Investigar a relação do SNP BsmI e TaqI do gene do VDR com o excesso de peso gestacional.

3.2 Específicos

- Determinar as frequências alélicas e genotípicas para os polimorfismos BsmI (rs 1544410) e TaqI (rs 731236) no gene VDR;
- Associar os modelos dominantes do SNP BsmI (BB vs bb + Bb) e TaqI (TT vs tt + Tt) com o excesso de peso gestacional;
- Associar os modelos recessivos do SNP BsmI (BB + Bb vs bb) e TaqI (TT + Tt vs tt) com o excesso de peso gestacional;
- Avaliar a associação do estado nutricional de vitamina D com os genótipos dos BsmI e TaqI e com o excesso de peso gestacional

4 RESULTADOS

Os resultados e a metodologia do presente estudo serão apresentados no formato de “Artigo original” para publicação em periódico científico.

Artigo Original

RELAÇÃO ENTRE OS POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO BSMI E TAQI NO GENE DO RECEPTOR DE VITAMINA D E O EXCESSO DE PESO GESTACIONAL

Objetivo: Investigar a relação dos SNPs BsmI rs1544410 e TaqI rs731236 no gene do receptor de vitamina D (VDR) com excesso de peso gestacional. **Métodos:** Estudo transversal com 121 gestantes nas diferentes idades gestacionais, da rede pública de saúde de Aracaju, Sergipe, Brasil. Os dados obstétricos e antropométricos foram coletados por questionário semiestruturado e com base nos registros da caderneta do pré-natal. O excesso de peso gestacional foi avaliado pelo ganho de peso (GP) semanal e o IMC gestacional. A genotipagem dos SNPs foi realizada pela reação de end-point em cadeia da polimerase em tempo real. Realizou-se modelos de regressão logística multivariada para avaliar as diferenças na distribuição de genótipos e associações com GP e IMC gestacional excessivos. **Resultados:** As frequências dos genótipos recessivos dos SNPs BsmI e TaqI foram 21,5% e 6,6%, respectivamente. O genótipo heterozigoto foi 49,6% para ambos os SNPs, e dos genótipos selvagens foi 28,9% para o SNP BsmI e 43,8% para o TaqI. Não foram encontradas associações entre os alelos polimórficos b do SNP BsmI e alelos polimórficos t do SNP TaqI com GP excessivo ($p=0,100$; $p=0,578$) e com IMC gestacional excessivo ($p=0,451$; $p=0,352$). Também não houveram diferenças significativas dos genótipos bb do SNPs BsmI e dos genótipos tt do SNP TaqI com o GP excessivo ($p=0,084$; $p=0,955$) e IMC gestacional excessivo ($p=0,887$; $p=0,072$). **Conclusão:** Os SNPs BsmI e TaqI no gene do VDR não apresentaram relação com o excesso de peso gestacional.

Palavras-chaves: Ganho de peso gestacional, VDR, Receptor de vitamina D, Polimorfismos de Nucleotídeo Único, Gestação.

1 INTRODUÇÃO

Como parte do cenário mundial da obesidade, o aumento da prevalência de excesso de peso gestacional também se destaca como um grave problema de saúde pública (Institute of Medicine, 2009). O excesso de peso gestacional, sobretudo o GPG excessivo presente em 50% das mulheres em todo mundo, tem sido relacionado ao mau prognóstico da gestação e ao maior risco de diabetes mellitus gestacional, hipertensão gestacional (Institute of Medicine, 2009), macrosomia, cesarianas (Su et al., 2022) e doenças metabólicas maternas e na criança (Hollis et al., 2017; Voerman et al., 2019).

Fatores extrínsecos tem sido associados ao GPG excessivo como excesso de peso pré-gestacional (Kouba et al., 2023), idade materna avançada, primiparidade, tabagismo e até baixas condições socioeconômicas (Zhou et al., 2022). No entanto, já se reconhece também que fatores intrínsecos, como as variantes genéticas maternas, podem afetar em aproximadamente 20% da variabilidade do GPG (Warrington et al., 2018).

Alterações genéticas como os *Single Nucleotide Polymorphism* (SNPs) no *Vitamin D Receptor* (VDR) tem sido associadas ao excesso de peso na população em geral (Al-hazmi et al., 2017; Vasilopoulos et al., 2013). Tal relação pode ser explicada pelo papel da vitamina D na adipogênese, a partir da sua ligação com os receptores específicos (VDR). Os SNPs BsmI (rs1544410) e TaqI (rs731236) localizados na região 3'-UTR do gene VDR estão entre os mais estudados no gene do VDR. Estes SNPs afetam a atividade transcricional do VDR e a estabilidade do mRNA, alterando assim a abundância da proteína VDR (Punzi et al., 2012). A disfunção do VDR compromete a atuação molecular da vitamina D, o que pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade por meio da ativação da inflamação (IL-1) nos adipócitos via fator de transcrição NF- κ B, resultando no aumento da lipogênese e redução da beta-oxidação (Al-Daghri et al., 2014). A relação dos SNPs BsmI e TaqI no gene VDR com o excesso de peso entre gestantes foi pouco estudada até o presente momento, e um único que avaliou gestantes turcas não encontrou associações destes SNPs com o GPG (Beysel et al., 2019). Entretanto, os autores não investigaram o GPG semanal, IMC gestacional e não controlaram seus os dados com as variáveis de confusão importantes.

Baseado na necessidade de mais evidências sobre esta relação, e na hipótese de que variantes genéticas (BsmI e TaqI) no gene do VDR, conhecidas por estarem associadas à adiposidade possam estar associadas ao excesso de peso gestacional, nosso objetivo é investigar a relação dos SNPs BsmI e TaqI no gene do VDR com o excesso de peso gestacional.

2 MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Estudo observacional transversal com gestantes de feto único, idade igual ou superior a 18 anos, com diferentes idades gestacionais, assistidas pela rede pública de saúde do município de Aracaju, Sergipe, Brasil. Este estudo é um subprojeto do projeto matriz “Estado nutricional de iodo e função tireoidiana de gestantes e lactantes (EMDI)”. Os critérios de inclusão e exclusão utilizados estão em conformidade com o projeto matriz. Foram excluídas gestantes com diagnóstico auto referido de alguma doença tireoidiana ou que já tinham realizado cirurgia na glândula tireoide, uma vez que este critério de exclusão era do estudo maior sobre estado nutricional de iodo e função tireoidiana de gestantes e lactantes.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe, e está de acordo com as diretrizes estabelecidas na Declaração de Helsinque e na Resolução Brasileira 466/2012. Todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

2.2 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada em dois momentos: (1) Aplicação do questionário semiestruturado para caracterização da amostra, contendo informações demográficas e socioeconômicas (idade gestacional, idade, escolaridade), antecedentes obstétricos (gestação anterior) e de saúde atual (tabagismo, hipertensão arterial); (2) Coleta de sangue.

Para garantir a qualidade dos dados e minimizar os vieses, a equipe de pesquisadores passaram por treinamento para obtenção dos dados.

2.2.1 Estado nutricional gestacional

Os dados antropométricos como peso pré-gestacional e gestacional e a altura foram obtidos do registro da caderneta do pré-natal da gestante. A aferição e registro das informações eram realizadas pelos profissionais de saúde que acompanhavam o pré-natal. Tais registros foram utilizados, já que a literatura tem alegado a confiabilidade destes registros (Damasceno et al., 2022).

O peso gestacional refere-se ao peso na última consulta de pré-natal anterior a participação no estudo. O índice de massa corporal pré gestacional (IMC PG, kg/m²) foi classificado segundo os critérios da OMS (Organização Mundial da Saúde, 1995). O ganho de peso semanal gestacional foi calculado pela diferença entre o peso gestacional e o pré-

gestacional, dividido pela idade gestacional em semanas. A classificação do GP semanal excessivo foi feita com base recomendações do *Institute of Medicine* ((Institute of Medicine, 2009) , estimou-se ganho semanal máximo de 154g para as semanas do 1º trimestre gestacional e considerou-se os valores máximos de ganho de peso semanal do 2º e 3º trimestre conforme estado nutricional pré-gestacional (580g para baixo peso; 500g para eutróficas; 330g para sobrepeso e 270 para obesidade).

A classificação do IMC gestacional foi feita segundo Atalah (Atalah Samur, Castillo L., Castro Santoro, & Aldea P., 1997), sendo considerado excesso de peso para sobrepeso e obesidade , e não excessivo para baixo peso e eutrofia.

2.2.2 Amostras de sangue

Na véspera da coleta de sangue a gestante recebia, por meio de contato telefônico, orientações necessárias para realização do exame. A coleta foi realizada por técnico habilitado, após jejum de até 12h. Amostras de 10 mL de sangue foram transferidas para tubos contendo EDTA para a genotipagem dos SNPs e tubos secos para dosagem de 25-hidrovitamina D (25(OH)D). O sangue foi centrifugado a 3000 rpm durante 15 minutos a 4°C, acondicionado em tubos estéreis. As amostras de sangue total e soro foram armazenadas a -80°C até o momento da análise.

2.3 Genotipagem

Para a genotipagem dos SNPs BsmI (rs1544410) e TaqI (rs731236) no gene do VDR, realizou-se primeiramente a extração de DNA com o kit PureLink™ – Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA), de acordo com as instruções do fabricante. A quantificação da concentração de DNA foi realizada por meio de leitura em espectrofotômetro (Nanodrop®). O DNA foi considerado de boa qualidade quando sua taxa de absorbância estava acima de 1.8 e abaixo de 2.021. Os resultados foram obtidos em ng/μL.

O sistema TaqMan SNP Genotyping Assay (Thermo Fisher Scientific Waltham, Massachusetts, USA) foi utilizado para a genotipagem dos participantes em relação aos SNPs BsmI (rs1544410) e TaqI (rs731236) no gene do VDR, de acordo com instruções do fabricante. Este sistema é baseado na análise end-point da reação em cadeia da polimerase em tempo real (qRT-PCR) com primers e sondas específicos para o SNP. Esta análise foi realizada em placas específicas de 48 poços no equipamento StepOne System® (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA). As placas foram preparadas com um volume final de 25 μl/poço, sendo 13,75 μl de mistura de reação e 11,25 μl de amostra de DNA com concentração

de 20 ng/μl. O ensaio foi realizado em etapas: 1) ativação enzimática a 95 ° C por 10 minutos; 2) PCR em 40 ciclos, processo de desnaturação do DNA a uma temperatura de 92 ° C por 15 segundos e anelamento do primer a sequência de DNA a ser amplificada; 3) reação de extensão realizada a 60 ° C por 1 minuto. As participantes foram classificadas em três grupos: 1) homozigotos com alelos de referência, BB (BsmI) e TT (TaqI); 2) heterozigotos com alelo polimórfico B/b (BsmI) e T/t (TaqI); e 3) homozigotos com alelos polimórficos b/b (BsmI) e t/t (TaqI).

2.4 Análise da concentração de 25(OH)D

A determinação da concentração sérica de 25(OH)D foi realizada pelo método de quimiluminescência no equipamento DXI800 – Beckman Coulter com kits do mesmo fabricante. Os valores de 25(OH)D foram classificados de acordo com os seguintes pontos de corte: menor 20 ng/mL (deficiência), entre 20 a 29 ng/mL (insuficiência), e maior ou igual 30 ng/mL (suficiência) (Moreira et al., 2020).

2.5 Análise estatística

O banco de dados foi construído no programa Epidata versão 3.5.1. Em seguida, os dados foram exportados para o software SPSS versão 22.0.

A partir dos genótipos encontrados, foram feitos grupos com os genótipos encontrados a fim de avaliar se a combinação dos modelos dominantes (BB vs bb + Bb para o SNP BsmI e TT vs tt + Tt para o SNP TaqI) e recessivos (BB + Bb vs bb para o SNP BsmI e TT + Tt vs tt para o SNP TaqI) poderiam ser considerados como fator de risco para o excesso de peso gestacional (ganho de peso gestacional excessivo e IMC gestacional excessivo).

Quanto ao equilíbrio de Hardy Weinberg, as frequências genótípicas estavam de acordo com as expectativas derivadas do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) para o SNP BsmI (χ^2 : 0,008, $p > 0,05$) e TaqI (χ^2 : 2,710, $p > 0,05$).

Os dados numéricos foram expressos em média e desvio padrão e as variáveis categóricas em frequência absoluta e relativa. A aderência a distribuição normal foi verificada pelo teste de Kolmogorv-Smirnov. O teste Qui-quadrado de Pearson foi aplicado para avaliar associação dos SNPs com o excesso de peso gestacional. Modelos de regressão logística multivariada foram construídos para avaliar associação dos SNPs BsmI e TaqI com ganho de peso excessivo e IMC gestacional excessivo, independentemente de fatores como idade gestacional, idade materna, paridade, hipertensão arterial, IMC pré-gestacional, concentração

sérica de 25(OH)D. O teste de Hosmer-Lemeshow foi utilizado para verificado a adequação do modelo. Foi adotado p-valor menor que 0,05 como significativo.

3 RESULTADOS

Foram avaliadas 121 gestantes, conforme as características gerais apresentadas na **Tabela 1**.

A frequência da genotipagem do SNP BsmI (B>b) do alelo b polimórfico foi próxima ao do alelo B selvagem (46,3% vs 53,7%). Os genótipos heterozigotos Bb (49,6%) foram mais frequentes do que os homozigotos polimórfico bb (21,5%) e selvagens BB (28,9%). Em relação ao SNP TaqI (T>t), a frequência do alelo polimórfico t foi menor do que o alelo selvagem T (31,4% vs 68,6%). A maior frequência genotípica foi dos heterozigotos Tt (49,6%), seguidos homozigoto selvagem TT (43,8%) e homozigotos polimórficos tt (6,6%) (**Tabela 2**).

Não foram observadas diferenças significativas entre as frequências alélicas, genotípicas, grupos dominantes e recessivos dos SNPs BsmI e TaqI com as categorias de GP gestacional excessivo e excesso de peso gestacional pelo IMC (**Tabela 2**). Da mesma forma, ao avaliar a associação do estado nutricional de vitamina D com o GP gestacional excessivo e IMC gestacional e com os genótipos dos BsmI e TaqI não encontramos diferenças significativas ($p > 0,05$).

Nas análises dos modelos de regressão multivariada do excesso de peso gestacional também não houve associação entre os alelos e genótipos dos SNPs BsmI e TaqI com o excesso de peso gestacional (**Tabela 3**).

Tabela 1. Caracterização das gestantes da amostra, Brasil, 2019.

Características Maternas	N (%) / média (DP)
Idade Gestacional (semanas) ^a	22,93 (8,76)
Classificação de Idade Gestacional ^b	
1º Trimestre	23 (19,0)
2º Trimestre	55 (45,5)
3º Trimestre	43 (35,5)
Idade materna (anos) ^a	27,17 (6,15)
Escolaridade (anos de estudo) ^a	9,38 (2,92)
Cor autodeclarada ^b	
Branca	16 (13,2)
Parda	85 (70,3)
Negra	20 (16,5)
Gestação anterior ^b	
Sim	79 (65,3)
Não	42 (34,7)
Hipertensão arterial ^b	
Sim	25 (20,7)
Não	96 (79,3)
IMC pré-gestacional (kg/m²) ^{a*}	25,45 (4,89)
Classificação IMC pré-gestacional ^{b*}	
Peso excessivo	53 (45,7)
Peso não excessivo	63 (54,3)
Ganho de peso semanal gestacional ^{b*}	
Excessivo	39 (33,6)
Não excessivo	77 (66,4)
IMC gestacional (kg/m²) ^{a**}	27,34 (5,07)
Classificação IMC gestacional ^{b**}	
Peso excessivo	63 (52,5)
Peso não excessivo	57 (47,5)
25-Hidroxivitamina D (nmol/l) ^a	29,91 (8,20)
Estado nutricional de vitamina D ^b	
Suficiência	54 (44,6)
Insuficiência	56 (46,3)
Deficiência	11 (9,1)

^a Média e Desvio Padrão.^b Frequência Absoluta e Relativa.

* N: 116, ** N: 120.

Tabela 2. Frequências alélica e genotípica do SNP BsmI e TaqI associadas as categorias de Ganho de Peso Semanal e IMC gestacional.

SNP	Total	GP Semanal		OR bruta (IC 95%)	p- valor	IMC Gestacional		OR bruta (IC 95%)	p- valor
		Excessivo	Não excessivo			Excessivo	Não excessivo		
BsmI (rs1544410)									
<i>Alelos</i>	N:242	N: 232				N: 240			
B	130 (53,7)	47 (38,5)	75 (61,5)	1 (Ref.)		69 (53,9)	59 (46,1)	1 (Ref.)	
b	112 (46,3)	31 (28,2)	79 (71,8)	0,626 (0,360 – 1,088)	0,126	57 (50,9)	55 (49,1)	0,886 (0,533 – 1,473)	0,698
<i>Genótipo</i>									
		N: 116				N: 120			
BB	35 (28,9)	13 (40,6)	19 (59,4)	1 (Ref.)		19 (55,9)	15 (44,1)	1 (Ref.)	
Bb	60 (49,6)	21 (36,2)	37 (63,8)	0,830 (0,342 – 2,011)	0,821	31 (51,7)	29 (48,3)	0,844 (0,362 – 1,965)	0,830
bb	26 (21,5)	5 (19,2)	21 (80,8)	0,348 (0,104 – 1,160)	0,095	13 (50,0)	13 (50,0)	0,789 (0,283 – 2,199)	0,795
<i>Grupo dominante</i>									
BB	35 (28,9)	13 (40,6)	19 (59,4)	1 (Ref.)		19 (55,9)	15 (44,1)	1 (Ref.)	
bb + Bb	86 (71,1)	26 (31,0)	58 (69,0)	0,655 (0,282 – 1,523)	0,381	44 (51,2)	42 (48,8)	0,827 (0,372 – 1,837)	0,688
<i>Grupo recessivo</i>									
Bb + BB	95 (78,5)	34 (37,8)	56 (62,2)	1 (Ref.)		50 (53,2)	44 (46,8)	1 (Ref.)	
bb	26 (21,5)	5 (19,2)	21 (80,8)	0,392 (0,135 – 1,137)	0,100	13 (50,0)	13 (50,0)	0,880 (0,369 – 2,098)	0,827
TAQI (rs731236)									
<i>Alelos</i>		N: 232				N: 240			
T	166 (68,6)	55 (34,8)	103 (65,2)	1 (Ref.)		84 (51,2)	80 (48,8)	1 (Ref.)	
t	76 (31,4)	23 (31,1)	51 (68,9)	0,845 (0,468 – 1,525)	0,655	42 (55,3)	34 (44,7)	1,176 (0,681 – 2,031)	0,581
<i>Genótipo</i>									
		N: 116				N: 120			
TT	53 (43,8)	19 (38,0)	31 (62,0)	1 (Ref.)		28 (53,8)	24 (46,0)	1 (Ref.)	

Tt	60 (49,6)	17 (29,3)	41 (70,7)	0,677 (0,303 – 1,511)	0,414	28 (46,7)	32 (53,3)	0,750 (0,356 – 1,579)	0,570
tt	8 (6,6)	3 (37,5)	5 (62,5)	0,979 (0,210 – 4,571)	1,000	7 (87,5)	1 (12,5)	6,000 (0,688 – 52,291)	0,123
<i>Grupo dominante</i>									
TT	53 (43,8)	19 (38,0)	31(62,0)	1 (Ref.)		28 (53,8)	24 (46,0)	1 (Ref.)	
tt + Tt	68 (56,2)	20 (30,3)	46 (69,7)	0,709 (0,327 – 1,541)	0,431	35 (51,5)	33 (48,5)	0,909 (0,441 – 1,874)	0,855
<i>Grupo recessivo</i>									
Tt + TT	113 (93,4)	36 (33,3)	72 (66,7)	1 (Ref.)		56 (50,0)	56 (50,0)	1 (Ref.)	
tt	8 (6,6)	3 (37,5)	5 (62,5)	1,200 (0,271 – 5,304)	1,000	7 (87,5)	1 (12,5)	7,000 (0,834 – 58,773)	0,064

^a Ganho de peso semanal classificado segundo Institute of Medicine (2009). Teste Qui-Quadrado.

^b IMC gestacional classificado segundo Atalah (1997). Teste Qui-Quadrado.

Tabela 3. Modelo de regressão logística multivariada da relação do excesso de peso gestacional (GP semanal e IMC Gestacional) com os SNPs BsmI (rs1544410) e TaqI (rs731236).

		GP Semanal Excessivo			IMC Gestacional Excessivo		
		OR	IC95%	P-valor	OR	IC95%	P-valor
BSMI (rs1544410)	<i>Alelos</i>						
	B	1 (Ref.)			1 (Ref.)		
	b	0,622	(0,353 – 1,096)	0,100	0,800	(0,447 – 1,431)	0,451
	<i>Genótipo</i>						
	BB	1 (Ref.)			1 (Ref.)		
	Bb	0,886	(0,354 – 2,220)	0,796	0,590	(0,223 – 1,563)	0,288
	bb	0,333	(0,096 – 1,157)	0,084	0,657	(0,199 – 2,171)	0,491
	<i>Modelo dominante</i>						
	BB	1 (Ref.)			1 (Ref.)		
	bb + Bb	0,680	(0,284 – 1,631)	0,388	0,608	(0,241 – 1,535)	0,293
	<i>Modelo recessivo</i>						
	Bb + BB	1 (Ref.)			1 (Ref.)		
	bb	0,360	(0,120 – 1,078)	0,068	0,930	(0,342 – 2,530)	0,887
TAQI (rs731236)	<i>Alelos</i>						
	T	1 (Ref.)			1 (Ref.)		
	t	0,840	(0,455 – 1,552)	0,578	1,348	(0,719 – 2,529)	0,352
	<i>Genótipo</i>						
	TT	1 (Ref.)			1 (Ref.)		
	Tt	0,648	(0,275 – 1,528)	0,322	0,907	(0,374 – 2,198)	0,829
	tt	0,954	(0,187 – 4,855)	0,955	8,949	(0,823 – 97,311)	0,072
	<i>Modelo dominante</i>						
	TT	1 (Ref.)			1 (Ref.)		
	tt + Tt	0,677	(0,293 – 1,561)	0,360	1,095	(0,461 – 2,602)	0,837
	<i>Modelo recessivo</i>						
	Tt + TT	1 (Ref.)			1 (Ref.)		
	tt	1,249	(0,268 – 5,822)	0,777	9,481	(0,926 – 97,131)	0,058

† Abreviações: GP, Ganho de peso. OR, Odds ratio; IC, Intervalo de confiança.

‡ Modelos de regressão ajustados pela idade gestacional, idade materna, paridade, hipertensão, IMC pré-gestacional, concentração sérica de 25(OH)D.

6 DISCUSSÃO

Nossos resultados mostraram que a presença dos alelos de risco e genótipos nos modelos dominante e recessivo dos SNPs BsmI e TaqI não estiveram associados ao GP peso semanal e IMC gestacional excessivos, independentemente do controle de variáveis de confusão.

Por outro lado, estudos prévios com populações do Oriente médio, Europa, Ásia e América observaram associação positiva entre os SNPs BsmI e TaqI com o peso corporal (Al-hazmi et al., 2017; Chen et al., 2019; Faghfour et al., 2022; Vasilopoulos et al., 2013). Tal relação pode ser explicada pelo fato de que em concentrações suficientes, e em condições metabólicas e moleculares adequadas, a vitamina D mediada via VDR atua na diferenciação e metabolismo de adipócitos (Blumberg et al., 2006; Wood, 2008). Esse mecanismo é mediado pela inibição da expressão do Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma tipo Gama (PPAR γ) (Wood, 2008) e do RNA mensageiro do fator de transcrição C/EBP beta (Blumberg et al., 2006), culminando na redução da adipogênese.

Em contrapartida, a presença dos SNPs BsmI e TaqI afetam a atividade transcricional do receptor VDR e a estabilidade do RNAm (Valdivielso & Fernandez, 2006), repercutindo na síntese do receptor. A alteração do receptor VDR compromete a atuação molecular da vitamina D, o que pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade por meio da ativação da inflamação (IL-1) nos adipócitos via fator de transcrição NF-kB, resultando no aumento da lipogênese e redução da beta-oxidação (Al-Daghri et al., 2014).

Até onde sabemos, este foi um dos poucos estudos que avaliou a relação entre os SNPs no gene VDR e o excesso de peso gestacional. Nossos achados corroboram com um único trabalho anterior que investigou a relação desses SNPs com o ganho de peso total gestacional de mulheres turcas (Beysel et al., 2019). Apesar das diferenças raciais, acreditamos que a miscigenação brasileira, oriunda da população europeia e africana, possa contribuir com similaridade de perfis genotípicos. Entretanto, é importante destacar que Beysel et al., (2019), diferente do nosso estudo, não investigaram o GP semanal, nem o IMC gestacional, e não controlaram seus dados com as variáveis de confusão importantes. Considerando que as variáveis resposta de ganho de peso são influenciadas por diversos fatores e podem afetar o estado nutricional materno (Institute of Medicine, 2009), os resultados do nosso estudo foram ajustados para fatores de confusão em potencial, como idade gestacional, idade materna, paridade, histórico de fumo, hipertensão, estado nutricional pré-gestacional e concentrações de vitamina D.

Outros estudos avaliaram esses mesmos SNPs com outros desfechos. Sob esse aspecto, foram encontradas relações dos SNPs TaqI e BsmI com o risco de complicações (Knabl et al., 2017), como diabetes mellitus gestacional (Rahmannezhad et al., 2016; Shaat et al., 2020; Zhu et al., 2019) e síndromes hipertensivas na gestação (Guo et al., 2023). Ademais, numa coorte de gestantes brasileiras foram encontradas associações positivas entre o genótipo de menor frequência do SNP TaqI e o aumento das concentrações de vitamina D, bem como entre o genótipo heterozigoto e a proteção contra a prematuridade (Pereira-Santos et al., 2019). Um estudo caso-controle realizado por Dutra et al., (2020), encontrou que o genótipo recessivo dos SNPs TaqI foi significativamente mais frequente em mães de parto a termo. Outrossim, entre as gestantes com genótipo heterozigoto do SNP TaqI, aquelas que tiveram parto prematuro apresentaram menores níveis de vitamina D quando comparadas às de parto a termo (Dutra et al., 2020).

No nosso estudo, não constatamos também diferenças das concentrações de vitamina D entre os genótipos dos BsmI ($p=0,315$) e TaqI ($p=0,303$), nem entre as categorias de ganho de peso gestacional ($p=0,696$) e de IMC gestacional ($p=0,856$) (dados não apresentados em tabela). De forma semelhante, Nobles et al., (2015) também não encontraram relação entre o status materno de vitamina D e o ganho de peso gestacional. Figueiredo et al., 2020, em seus modelos ajustados, encontraram que gestantes com sobrepeso e inadequação de vitamina D apresentaram maior GPG total do que aquelas com concentrações adequadas da vitamina. Por outro lado, Amiri et al., (2022), observaram que gestantes com deficiência grave de vitamina D tinham menor GPG em comparação com mulheres com deficiência moderada e níveis adequados. Nesse cenário, os mecanismos exatos da relação entre as concentrações de vitamina D e o GPG ainda não foram totalmente esclarecidos.

É importante destacar que o fenótipo do peso gestacional é influenciado diretamente pelas mudanças fisiológicas e metabólicas características da gestação (Institute of Medicine, 2009). A variação do peso na gravidez compreende o desenvolvimento da placenta, líquido amniótico, tecido fetal e expansão de tecido materno para o parto e lactação (Pitkin, 1976). Contudo, para além dos fatores fisiológicos inerentes à gestação, a literatura aponta que o excesso de peso na gravidez é influenciado por outros fatores, tais como: IMC pré gestacional, hábitos alimentares inadequados, sedentarismo, paridade e histórico de fumo (Goldstein et al., 2018; Kominiarek & Peaceman, 2017). Dentre os fatores que contribuem para variação GPG, aproximadamente 20% pode ser explicada por alterações genéticas maternas (Warrington et al., 2018). Acreditamos que, como a gestação ocorre por um curto período de tempo, fatores ambientais e comportamentais já elucidados como contribuintes para o excesso de peso

gestacional, tenham o potencial de mascarar as relações genéticas menores estudadas neste trabalho. Assim, é importante que estudos com essa temática sejam desenvolvidos em populações diversas para que as influências genéticas no peso gestacional possam ser melhor esclarecidas.

Como limitações deste estudo, destacamos que as medidas antropométricas foram coletadas a partir de registros da caderneta do pré-natal, feitos por diferentes profissionais e circunstâncias, o que pode levar a possíveis erros de aferição, embora a literatura tenha alegado a confiabilidade destes registros (Damasceno et al., 2022). Ademais, a avaliação do ganho de peso semanal foi uma estimativa com base nas diretrizes do IOM, o que reflete com menor precisão o estado nutricional de excesso de peso em todo período gravídico. Por outro lado, este é um dos poucos estudos a investigar a relação entre os polimorfismos no VDR e o excesso de peso gestacional, e, até onde sabemos, o primeiro a fazê-lo controlando variáveis de confusão importantes para o fenótipo estudado.

5 CONCLUSÃO

Concluimos que os SNPs BsmI e TaqI não estão associados com o excesso de peso gestacional entre gestantes brasileiras. No entanto, novas investigações em gestantes de diferentes etnias, com estudos de delineamentos longitudinais são necessários para melhorar nossa compreensão dos papéis específicos dos SNPs BsmI e TaqI no excesso de peso gestacional.

5 AGRADECIMENTOS

Agradecemos a ajuda de todos as gestantes participantes do estudo. Os autores agradecem pelo apoio financeiro ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES – Finance Code 001)

6 CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesse.

7 REFERÊNCIAS

- Al-Daghri, N. M., Guerini, F. R., Al-Attas, O. S., Alokail, M. S., Alkharfy, K. M., Draz, H. M., ... Clerici, M. (2014). Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Obesity and Inflammation Activity. *PLOS ONE*, 9(7), e102141. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0102141>
- Al-hazmi, A. S., Al-Mehmadi, M. M., Al-Bogami, S. M., Shami, A. A., Al-Askary, A. A., Alomery, A. M., ... Alharb, F. (2017). Vitamin D receptor gene polymorphisms as a risk factor for obesity in Saudi men. *Electronic Physician*, 9(10), 5427–5433. <https://doi.org/10.19082/5427>
- Atalah Samur, E., Castillo L., C., Castro Santoro, R., & Aldea P., A. (1997). Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. *Rev. méd. Chile*, 1429–1436.
- Beysel, S., Eyerci, N., Ulubay, M., Caliskan, M., Kizilgul, M., Hafizoğlu, M., & Cakal, E. (2019). Maternal genetic contribution to pre-pregnancy obesity, gestational weight gain, and gestational diabetes mellitus. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0434-x>
- Blumberg, J. M., Tzamelis, I., Astapova, I., Lam, F. S., Flier, J. S., & Hollenberg, A. N. (2006). Complex Role of the Vitamin D Receptor and Its Ligand in Adipogenesis in 3T3-L1 Cells *. *Journal of Biological Chemistry*, 281(16), 11205–11213. <https://doi.org/10.1074/jbc.M510343200>
- Chen, X., Wang, W., Wang, Y., Han, X., & Gao, L. (2019). Vitamin D Receptor Polymorphisms Associated with Susceptibility to Obesity: A Meta-Analysis. *Medical Science Monitor*, 25, 8297–8305. <https://doi.org/10.12659/MSM.915678>
- Damasceno, A. A. de A., Mosquera, P. S., Malta, M. B., Matijasevich, A., & Cardoso, M. A. (2022). Concordância entre informações registradas no cartão pré-natal e no estudo MINA-Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 27, 1619–1628. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022274.04502021>
- Dutra, L. V., Affonso-Kaufman, F. A., Cafeo, F. R., Kassai, M. S., Barbosa, C. P., Santos Figueiredo, F. W., ... Bianco, B. (2020). Association between vitamin D plasma concentrations and VDR gene variants and the risk of premature birth. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2671-2>
- Faghfour, A. H., Faghfuri, E., Maleki, V., Payahoo, L., Balmoral, A., & Khaje Bishak, Y. (2022). A comprehensive insight into the potential roles of VDR gene polymorphism in obesity: A systematic review. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 128(6), 1645–1657. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1788097>
- Goldstein, R. F., Abell, S. K., Ranasinha, S., Misso, M. L., Boyle, J. A., Harrison, C. L., ... Teede, H. J. (2018). Gestational weight gain across continents and ethnicity: Systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. *BMC Medicine*, 16(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1128-1>
- Guo, Y., Zhang, Y., Tang, X., Liu, X., & Xu, H. (2023). Association between Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 11. <https://doi.org/10.7717/peerj.15181>

Hollis, J. L., Crozier, S. R., Inskip, H. M., Cooper, C., Godfrey, K. M., Harvey, N. C., ... Group, the S. W. S. S. (2017). Modifiable risk factors of maternal postpartum weight retention: An analysis of their combined impact and potential opportunities for prevention. *International Journal of Obesity* (2005), 41(7), 1091. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.78>

Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. (2009). *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines* (K. M. Rasmussen & A. L. Yaktine, Orgs.). Washington (DC): National Academies Press (US). Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32813/>

Knabl, J., Vattai, A., Ye, Y., Jueckstock, J., Hutter, S., Kainer, F., ... Jeschke, U. (2017). Role of Placental VDR Expression and Function in Common Late Pregnancy Disorders. *International Journal of Molecular Sciences* 2017, Vol. 18, Page 2340, 18(11), 2340. <https://doi.org/10.3390/IJMS18112340>

Kominiarek, M. A., & Peaceman, A. M. (2017). Gestational weight gain. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(6), 642–651. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.040>

Kouba, I., Del Pozzo, J., Lesser, M. L., Shahani, D., Gulersen, M., Bracero, L. A., & Blitz, M. J. (2023). Socioeconomic and clinical factors associated with excessive gestational weight gain. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07000-0>

Moreira, C. A., Ferreira, C. E. D. S., Madeira, M., Carvalho Silva, B. C., Maeda, S. S., Batista, M. C., ... Lazaretti-Castro, M. (2020). Reference values of 25-hydroxyvitamin d revisited: A position statement from the brazilian society of endocrinology and metabolism (SBEM) and the Brazilian society of clinical pathology/ laboratory medicine (SBPC). *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 64(4), 462–478. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000258>

Nobles, C. J., Markenson, G., & Chasan-Taber, L. (2015). Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a bi-ethnic cohort: The Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study. *The British Journal of Nutrition*, 114(12), 2116–2128. <https://doi.org/10.1017/S0007114515003980>

Organization, W. H. (1995). *Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee*. World Health Organization.

Pereira-Santos, M., Carvalho, G. Q., Louro, I. D., dos Santos, D. B., & Oliveira, A. M. (2019). Polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with maternal vitamin D concentration and neonatal outcomes: A Brazilian cohort study. *American Journal of Human Biology*, 31(4), 1–8. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23250>

Pitkin, R. M. (1976). NUTRITIONAL SUPPORT IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 19(3), 489.

Punzi, T., Fabris, A., Morucci, G., Biagioni, P., Gulisano, M., Ruggiero, M., & Pacini, S. (2012). C-Reactive Protein Levels and Vitamin D Receptor Polymorphisms as Markers in Predicting Cachectic Syndrome in Cancer Patients. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2012 16:2, 16(2), 115–124. <https://doi.org/10.1007/BF03256436>

- Rahmannezhad, G., Mashayekhi, F. J., Goodarzi, M. T., Rezvanfar, M. R., & Sadeghi, A. (2016). Association between vitamin D receptor ApaI and TaqI gene polymorphisms and gestational diabetes mellitus in an Iranian pregnant women population. *Gene*, 581(1), 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.01.026>
- Shaat, N., Katsarou, A., Shahida, B., Prasad, R. B., Kristensen, K., & Planck, T. (2020). Association between the rs1544410 polymorphism in the vitamin D receptor (VDR) gene and insulin secretion after gestational diabetes mellitus. *PLOS ONE*, 15(5), e0232297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232297>
- Su, L., Zhang, Y., Chen, C., Lu, L., Sutton, D., D’Alton, M., & Kahe, K. (2022). Gestational weight gain and mode of delivery by the class of obesity: A meta-analysis. *Obesity Reviews*, 23(12), e13509. <https://doi.org/10.1111/obr.13509>
- Valdivielso, J. M., & Fernandez, E. (2006). Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clinica Chimica Acta*, 371(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.02.016>
- Vasilopoulos, Y., Sarafidou, T., Kotsa, K., Papadimitriou, M., Goutzelas, Y., Stamatis, C., ... Mamuris, Z. (2013). VDR TaqI is associated with obesity in the Greek population. *Gene*, 512(2), 237–239. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.10.044>
- Voerman, E., Santos, S., Golab, B. P., Amiano, P., Ballester, F., Barros, H., ... Jaddoe, V. W. V. (2019). Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. *PLOS Medicine*, 16(2), e1002744. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002744>
- Warrington, N. M., Richmond, R., Fenstra, B., Myhre, R., Gaillard, R., Paternoster, L., ... Lawlor, D. A. (2018). Maternal and fetal genetic contribution to gestational weight gain. *International Journal of Obesity*, 42(4), 775–784. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.248>
- Wood, R. J. (2008). Vitamin D and adipogenesis: New molecular insights. *Nutrition Reviews*, 66(1), 40–46. <https://doi.org/10.1111/J.1753-4887.2007.00004.X>
- Ye, W. Z., Reis, A. F., Dubois-Laforgue, D., Bellanné-Chantelot, C., Timsit, J., & Velho, G. (2001). Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *European Journal of Endocrinology*, 145(2), 181–186. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1450181>
- Zhou, M., Peng, X., Yi, H., Tang, S., & You, H. (2022). Determinants of excessive gestational weight gain: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Public Health*, 80(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13690-022-00864-9>
- Zhu, B., Huang, K., Yan, S., Hao, J., Zhu, P., Chen, Y., ... Tao, F. (2019). VDR Variants rather than Early Pregnancy Vitamin D Concentrations Are Associated with the Risk of Gestational Diabetes: The Ma’anshan Birth Cohort (MABC) Study. *Journal of Diabetes Research*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8313901>

5 CONCLUSÃO

Nossos resultados indicam que não existe associação entre a frequência alélica, genótipos, modelos dominantes e recessivos dos SNPs BsmI (rs 1544410) e TaqI (rs 731236) com ganho de peso excessivo e excesso de peso gestacional.

Sugerimos que pesquisas futuras sejam realizadas com delineamento longitudinal em uma amostra maior, a fim de melhor compreender os papéis específicos dos SNPs BsmI e TaqI no estado nutricional de excesso de peso gestacional.

REFERÊNCIAS

- AL-DAGHRI, N. M. et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Obesity and Inflammation Activity. **PLOS ONE**, v. 9, n. 7, p. e102141, jul. 2014.
- AL-HAZMI, A. S. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms as a risk factor for obesity in Saudi men. **Electronic Physician**, v. 9, n. 10, p. 5427–5433, 25 out. 2017.
- AMIRI, M. et al. Relationship between vitamin D status in the first trimester of the pregnancy and gestational weight gain: a mediation analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 305, n. 2, p. 495–504, fev. 2022.
- ATALAH SAMUR, E. et al. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. **Rev. méd. Chile**, p. 1429–36, 1997.
- BEYSEL, S. et al. Maternal genetic contribution to pre-pregnancy obesity, gestational weight gain, and gestational diabetes mellitus. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 11, n. 1, p. 1–10, 2019.
- BLUMBERG, J. M. et al. Complex Role of the Vitamin D Receptor and Its Ligand in Adipogenesis in 3T3-L1 Cells *. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 16, p. 11205–11213, 21 abr. 2006.
- BODNAR, L. M. et al. Prepregnancy Obesity Predicts Poor Vitamin D Status in Mothers and Their Neonates. **The Journal of nutrition**, v. 137, n. 11, p. 2437, 2007.
- BOREL, P.; CAILLAUD, D.; CANO, N. J. Vitamin D Bioavailability: State of the Art. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 55, n. 9, p. 1193–1205, 2015.
- BOUILLON, R. et al. Influence of the Vitamin D-binding Protein on the Serum Concentration of 1,25-Dihydroxyvitamin D3: SIGNIFICANCE OF THE FREE 1,25-DIHYDROXYVITAMIN D3 CONCENTRATION. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 67, n. 3, p. 589–596, mar. 1981.
- CARRILHO, T. R. B. et al. Prevalence and temporal trends in prepregnancy nutritional status and gestational weight gain of adult women followed in the Brazilian Food and Nutrition Surveillance System from 2008 to 2018. **Maternal & Child Nutrition**, p. e13240, 2021.
- CHAMPION, M. L.; HARPER, L. M. Gestational Weight Gain: Update on Outcomes and Interventions. **Current Diabetes Reports**, v. 20, n. 3, p. 11, 27 fev. 2020.
- CHEN, C.; XU, X.; YAN, Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. **PLOS ONE**, v. 13, n. 8, p. e0202183, ago. 2018.
- CHRISTAKOS, S. et al. Vitamin D and Bone. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 262, p. 47–63, 2020.
- COELHO, K. S.; SOUZA, A. I. DE; BATISTA FILHO, M. Avaliação antropométrica do estado nutricional da gestante: visão retrospectiva e prospectiva. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 2, p. 57–61, abr. 2002.

COLLINS, F. S.; BROOKS, L. D.; CHAKRAVARTI, A. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. **Genome Research**, v. 8, n. 12, p. 1229–1231, 1998.

DE AZEVEDO, F. R.; CARAMELLI, B. Hypovitaminosis D and Obesity – Coincidence or Consequence? **European Endocrinology**, v. 9, n. 2, p. 128, 2013.

DONANGELO, C. M.; BEZERRA, F. F. Pregnancy: Metabolic Adaptations and Nutritional Requirements. n. 1, p. 484–490, 1 jan. 2016.

DRINCIC, A. T. et al. Volumetric Dilution, Rather Than Sequestration Best Explains the Low Vitamin D Status of Obesity. **Obesity**, v. 20, n. 7, p. 1444–1448, jul. 2012.

ESSEN, M. R. VON; GEISLER, C. VDR, the Vitamin D Receptor. **Encyclopedia of Signaling Molecules**, p. 5907–5914, 2018.

EVANS, K. N. et al. Effects of 25-Hydroxyvitamin D3 and 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Cytokine Production by Human Decidual Cells. **Biology of Reproduction**, v. 75, n. 6, p. 816–822, dez. 2006.

FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Publicação oficial da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. São Paulo: **FEBRASGO**; v.51; n.2; 2023.

FIGUEIREDO, A. C. C. et al. Association between vitamin D status during pregnancy and total gestational weight gain and postpartum weight retention: a prospective cohort. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, n. 1, p. 126–134, jan. 2020.

FILUS, A. et al. Relationship between vitamin D receptor BsmI and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. **Aging Male**, v. 11, n. 3, p. 134–139, 2008.

FRANCISCHI, R. P. P. DE et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Revista de Nutrição**, v. 13, p. 17–28, abr. 2000.

GILMORE, L. A.; REDMAN, L. M. Weight gain in pregnancy and application of the 2009 IOM guidelines: Toward a uniform approach. **Obesity**, v. 23, n. 3, p. 507–511, mar. 2015.

GOLDSTEIN, R. F. et al. Gestational weight gain across continents and ethnicity: systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. **BMC Medicine**, v. 16, n. 1, p. 153, dez. 2018.

HALHALI, A.; ACKER, G. M.; GARABEDIAN, M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces in vivo the decidualization of rat endometrial cells. **Reproduction**, v. 91, n. 1, p. 59–64, jan. 1991.

HOLICK, M. F. Vitamin D: Extraskelatal Health. **Rheumatic Disease Clinics**, v. 38, n. 1, p. 141–160, 1 fev. 2012.

HOLICK, M. F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders** 2017 **18:2**, v. 18, n. 2, p. 153–165, maio 2017.

HOLLIS, B. W.; WAGNER, C. L. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. **Bone Research** 2017 **5:1**, v. 5, n. 1, p. 1–16, ago. 2017.

HOOGENDOORN, B. et al. Functional analysis of human promoter polymorphisms. **Human Molecular Genetics**, v. 12, n. 18, p. 2249–2254, 2003.

INSTITUTE OF MEDICINE (US) AND NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) COMMITTEE TO REEXAMINE IOM PREGNANCY WEIGHT GUIDELINES. **Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines**. Washington (DC): National Academies Press (US), 2009.

KAC, G. et al. Gestational weight gain charts: results from the Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 113, n. 5, p. 1351–1360, 1 maio 2021.

KARRAS, S. N. et al. Deconvoluting the Biological Roles of Vitamin D-Binding Protein During Pregnancy: A Both Clinical and Theoretical Challenge. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, n. MAY, p. 23, maio 2018.

KARRAS, S. N.; WAGNER, C. L.; CASTRACANE, V. D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 86, p. 112–123, 2018.

KNABL, J. et al. Role of Placental VDR Expression and Function in Common Late Pregnancy Disorders. **International Journal of Molecular Sciences** 2017, Vol. 18, Page 2340, v. 18, n. 11, p. 2340, nov. 2017.

KOMINIAREK, M. A.; PEACEMAN, A. M. Gestational weight gain. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 217, n. 6, p. 642–651, dez. 2017.

KOSSOU, J. et al. **Factors Associated With Postpartum Weight Retention in African Women: A Systematic Review**. Disponível em: <<https://journals-sagepub-com.ez20.periodicos.capes.gov.br/doi/epub/10.1177/03795721221134566>>. Acesso em: 29 maio. 2023.

KOVACS, C. S. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. **Physiological Reviews**, v. 96, n. 2, p. 449–547, 2016.

LANGLEY-EVANS, S. **Nutrition, Health and Disease: A Lifespan Approach**. [s.l.] John Wiley & Sons, 2021.

LIPS, P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D measurements. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 22, n. 11, p. 1668–1671, nov. 2007.

MAEDA, S. S. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 411–433, 2014.

MARTÍNEZ-HORTELANO, J. A. 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 and Childbirth**, v. 20, n. 1, p. 1–12, dez. 2020.

MARTINS, D. D. E. J. Polimorfismos do gene receptor humano de vitamina D (VDR) e sua relação na epidemiologia da infecção pelo helicobacter pylori na região metropolitana de Belém/PA polimorfismos do gene receptor humano de vitamina D (VDR) e sua relação na epidemiologia. 2015.

MONTVIGNIER MONNET, A. et al. In Underweight Women, Insufficient Gestational Weight Gain Is Associated with Adverse Obstetric Outcomes. **Nutrients**, v. 15, n. 1, p. 57, jan. 2023.

MOST, J. et al. Energy intake requirements in pregnancy. **Nutrients**, v. 11, n. 8, 2019.

NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 766–781, 30 ago. 2014.

NOBLES, C. J.; MARKENSON, G.; CHASAN-TABER, L. Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a bi-ethnic cohort: the Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study. **The British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 12, p. 2116–2128, 28 dez. 2015.

NOYOLA-MARTÍNEZ, N. et al. Calcitriol downregulates TNF- α and IL-6 expression in cultured placental cells from preeclamptic women. **Cytokine**, v. 61, n. 1, p. 245–250, 2013.

OLMOS-ORTIZ, A. et al. Regulation of Calcitriol Biosynthesis and Activity: Focus on Gestational Vitamin D Deficiency and Adverse Pregnancy Outcomes. **Nutrients**, v. 7, n. 1, p. 443, jan. 2015.

PITKIN, R. M. NUTRITIONAL SUPPORT IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 19, n. 3, p. 489, set. 1976.

PUNZI, T. et al. C-Reactive Protein Levels and Vitamin D Receptor Polymorphisms as Markers in Predicting Cachectic Syndrome in Cancer Patients. **Molecular Diagnosis & Therapy** 2012 16:2, v. 16, n. 2, p. 115–124, ago. 2012.

RAMAKRISHNAN, U. et al. Effect of Women's Nutrition before and during Early Pregnancy on Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 26, n. s1, p. 285–301, 2012.

ROGOZIŃSKA, E. et al. Gestational weight gain outside the Institute of Medicine recommendations and adverse pregnancy outcomes: analysis using individual participant data from randomised trials. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 19, n. 1, p. 1–12, dez. 2019.

ROSSO, P. A new chart to monitor weight gain during pregnancy. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 41, n. 3, p. 644–652, 1 mar. 1985.

SANTOS, S. et al. Gestational weight gain charts for different body mass index groups for women in Europe, North America, and Oceania. **BMC Medicine**, v. 16, n. 1, p. 201, 5 nov. 2018.

SHAKERI, M.; JAFARIRAD, S. The relationship between maternal vitamin D status during third trimester of pregnancy and maternal and neonatal outcomes: A longitudinal study. **International Journal of Reproductive Biomedicine**, v. 17, n. 1, p. 33–40, 7 mar. 2019.

SILVA, T. P. R. DA et al. Environmental factors associated with excessive gestational weight gain: a meta-analysis and systematic review. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 28, p. 171–180, 6 jan. 2023.

SWANK, M. L. et al. The impact of change in pregnancy body mass index on macrosomia. **Obesity**, v. 22, n. 9, p. 1997–2002, 2014a.

SWANK, M. L. et al. The impact of change in pregnancy body mass index on the development of gestational hypertensive disorders. **Journal of Perinatology**, v. 34, n. 3, p. 181–185, mar. 2014b.

SWANK, M. L. et al. The impact of change in pregnancy body mass index on cesarean delivery. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 27, n. 8, p. 795–800, 1 maio 2014c.

TSUPRYKOV, O. et al. Reference intervals for measured and calculated free 25-hydroxyvitamin D in normal pregnancy. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 181, p. 80–87, 2018.

UITTERLINDEN, A. G. et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. **Gene**, v. 338, n. 2, p. 143–156, 2004.

URRUTIA-PEREIRA, M.; SOLÉ, D. Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 1, p. 104, mar. 2015.

VALDIVIELSO, J. M.; FERNANDEZ, E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. **Clinica Chimica Acta**, v. 371, n. 1, p. 1–12, 1 set. 2006.

VASILOPOULOS, Y. et al. VDR TaqI is associated with obesity in the Greek population. **Gene**, v. 512, n. 2, p. 237–239, 10 jan. 2013.

WANG, H. et al. Vitamin D and Chronic Diseases. **Aging and Disease**, v. 8, n. 3, p. 346, maio 2017.

WARRINGTON, N. M. et al. Maternal and fetal genetic contribution to gestational weight gain. **International Journal of Obesity**, v. 42, n. 4, p. 775–784, abr. 2018.

WOOD, R. J. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. **Nutrition Reviews**, v. 66, n. 1, p. 40–46, jan. 2008.

YE, W. Z. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. **European Journal of Endocrinology**, v. 145, n. 2, p. 181–186, 2001.

YOUNG, T. K.; WOODMANSEE, B. Factors that are associated with cesarean delivery in a large private practice: The importance of prepregnancy body mass index and weight gain. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 187, n. 2, p. 312–320, 1 ago. 2002.

ZUCCOLOTTO, D. C. C. et al. Padrões alimentares de gestantes, excesso de peso materno e diabetes gestacional. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, p. 52, 1 jul. 2019.

ANEXOS

ANEXOS 01 – PARECER DO CÔMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VITAMINA D NA GESTAÇÃO: GENOTIPAGEM DE POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO NO GENE DO RECEPTOR DE VITAMINA D E RELAÇÃO DA 25-HIDROXIVITAMINA D COM DESFECHOS AO NASCIMENTO

Pesquisador: Danielle Góes da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 60837722.0.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: Capes Coordenação Aperf Pessoal Nível Superior
CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ
FUNDAÇÃO DE APOIO A PESQUISA E A INOVAÇÃO TECNOLÓGICA DO ESTADO DE SERGIPE
Ministério da Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.766.429

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo "Informações Básicas da Pesquisa" (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1953056..pdf) e do "Projeto Detalhado / Brochura Investigador" (Projeto_pesquisa_2022_23_CEP.pdf), postados em 26/09/2022 e 22/06/2022, respectivamente.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1953056.pdf	26/09/2022 10:50:35		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PEND_NCIAS_CEP_UFS assinado.pdf	26/09/2022 10:49:45	Danielle Góes da Silva	Aceito
Outros	CARTA.pdf	20/07/2022 14:24:51	Danielle Góes da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termodecompromisso_pdfassinado.pdf	20/07/2022 14:18:00	Danielle Góes da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesquisa_2022_23_CEP.pdf	22/06/2022 17:59:20	Danielle Góes da Silva	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_2897523_E1.pdf	22/06/2022 17:56:15	Danielle Góes da Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto_anexar.pdf	26/05/2022 08:18:57	Danielle Góes da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_GESTANTE_UFS_27_03_18.pdf	23/05/2022 21:40:09	Danielle Góes da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ANEXOS 02 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO