

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO

**EFEITO DAS CONCENTRAÇÕES MATERNAS DE 25-
HIDROXICOLECALCIFEROL SOBRE O PERFIL DE CITOCINAS
PRODUZIDAS PELOS LINFÓCITOS (Th1 e Th2) FETAIS:
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

MYRLA CHRISTIANE DE OLIVEIRA FARIAS

MACEIÓ-2019

MYRLA CHRISTIANE DE OLIVEIRA FARIAS

**EFEITO DAS CONCENTRAÇÕES MATERNAS DE 25-
HIDROXICOLECALCIFEROL SOBRE O PERFIL DE CITOCINAS
PRODUZIDAS PELOS LINFÓCITOS (Th1 e Th2) FETAIS:
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Nutrição da Universidade Federal de
Alagoas como requisito parcial à obtenção
do título de Mestre em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas

Co-Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Monica Lopes de Assunção

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ-2019

**Catálogo na fonte Universidade
Federal de Alagoas Biblioteca
Central**

Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

F224e Farias, Myrla Christiane de Oliveira.

Efeito das concentrações maternas de 25-hidroxicolecalciferol sobre o perfil de citocinas produzidas pelos linfócitos (Th1 e Th2) fetais: revisão sistemática da literatura / Myrla Christiane de Oliveira Farias. – 2019.

66 f. : il.

Orientador: Nassib Bezerra Bueno.

Coorientadora: Monica Lopes de Assunção.

Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió, 2019.

Bibliografia: f. 55-61.

Apêndices: f. 63-64

Anexo: f. 66.

1. Vitamina D. 2. Placenta. 3. 25-hidroxicolecalciferol. 4. Deficiência de vitamina D. 5. Linfócitos T. I. Título.

CDU: 577.161.2:618.36

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO*



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO
MYRLA CHRISTIANE DE OLIVEIRA FARIAS

Aos 18 dias do mês de dezembro do ano de 2019, reuniu-se na sala 203 da Faculdade de Nutrição, às 14:00 horas, a banca examinadora de dissertação da mestranda MYRLA CHRISTIANE DE OLIVEIRA FARIAS. A banca foi composta pelos professores doutores Suzana Lima de Oliveira (examinadora - FANUT/UFAL), Alexandre Urban Borbely (examinador - ICBS/UFAL) e Nassib Bezerra Bueno (orientador - FANUT/UFAL), ao qual coube a presidência dos trabalhos. Aberta a sessão, a mestranda fez uma explanação oral de 16 minutos de sua dissertação de mestrado intitulada: "Efeito das concentrações maternas de 25-hidroxicolecalciferol sobre o perfil de citocinas produzidas pelos linfócitos (Th1 e Th2) placentários: Revisão Sistemática da Literatura". Em seguida, os membros da referida banca arguíram a mestranda por 2 horas e 12 minutos. Logo após, os membros da banca examinadora, em sessão fechada e secreta, elaboraram o parecer considerando a mestranda APROVADA. Sem mais a tratar, Nassib Bezerra Bueno lavrou a presente ata, que vai assinada por todos os integrantes da banca.

Maceió, 18 de dezembro de 2019.


Examinador.


Examinador.

Nassib Bezerra Bueno Presidente da banca examinadora.

(X) Vide verso: em caso de alteração do título pela banca examinadora.

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO*
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO*



Observação: a obtenção do título de mestre está condicionada à submissão do artigo para publicação em periódico indexado e classificado como A1, A2, B1 ou B2, segundo os critérios do sistema *Qualis* da CAPES (<http://qualis.capes.gov.br/webqualis/principal.seam>) específico da Área de Nutrição.

Por sugestão da Comissão Examinadora, o novo título passa a ser:

EFÉTO DAS CONCENTRAÇÕES MATERNAIS DE 25-HIDROXICOLECALCIFEROL SOBRE O PERFIL DE CITOQUINAS FETAIS. REVAÇÃO SISIEMÁTICA DA LINGUAGEM.

DEDICATÓRIA

Dedico o presente trabalho a todas as pessoas que me motivam diariamente a continuar na busca pela realização dos meus sonhos, especialmente acreditando que através da ciência da nutrição mudamos vidas.

AGRADECIMENTOS

Quem me conhece sabe o quanto esperei ser aprovada na seleção de mestrado na Universidade Federal de Alagoas, local onde descobri meu amor pela nutrição e pude concluir meu bacharelado. O caminho não foi fácil, as escolhas que fazemos trazem consigo muitas renúncias, hoje não sou mais a mesma que era em março de 2018 quando iniciei no PPGNUT/UFAL, na verdade me reinventei diversas vezes. O mestrado me ensinou muitas coisas que os 28 créditos necessários para a defesa jamais me ensinariam, descobri o que eu queria seguir na vida, e também o que eu não queria, pude vivenciar e ter a certeza que a docência faz parte de mim, e da vontade que tenho de propagar a ciência da nutrição para o mundo, especialmente para os futuros profissionais, para que possam honrar seus jalecos e cada vida que dependerá de seus cuidados.

Gostaria primeiramente de agradecer a Deus pela graça alcançada em terminar mais um grau de minha formação acadêmica e a Nossa Senhora pela bondade infinita em me guiar dia após dia rumo à concretização dessa meta.

A minha mãe Christiane por sempre ter me incentivado a buscar meu lugar ao sol, dando-me o maior exemplo de garra e determinação, e especialmente por me apoiar a ser exatamente o que eu quisesse. Ao Manu, meu painho de coração, pela constante preocupação com minhas noites mal dormidas e minhas refeições na companhia da família. Ao meu pai Sivory por toda compreensão, incentivo e amor, sempre fazendo questão de dizer o quanto é orgulhoso pelo que tenho conquistado.

Aos meus avós maternos Benedito e Dorinha pelo amor sem medidas, por todo zelo e pelos almoços ao longo da semana, compartilhando um pouco da minha correria, ansiedade com os prazos e lágrimas derramadas, mas não tem lugar mais calmo, cheiroso e acolhedor que a casa deles. Aos meus avós paternos Geraldo e Margarida, que mesmo longe sempre me incentivaram a fazer o que eu sonhava, entendendo minha ausência nas férias em família.

Ao João Paulo, com quem dividi um pouco da minha paixão pela fisiologia humana enquanto monitora de graduação, e participante do mesmo grupo de pesquisa. Hoje tenho a sorte de tê-lo como meu namorado, companheiro de absolutamente todos os momentos, e um dos meus maiores incentivadores, que tantas vezes acreditou em mim quando nem eu mesma acreditava.

Ao meu afilhado Cauã, que em sua pouca idade, pureza e inocência, sempre me trouxe tranquilidade em seu olhar sereno e suas palavrinhas repletas de afeto pela dindinha.

A Thayse, estagiária que se tornou minha fiel escudeira ao longo do mestrado, minha dupla de leituras, sempre muito prestativa, atenciosa e grande motivadora. Pessoa maravilhosa, que hoje já é colega de profissão.

Aos meus amigos que ao longo dos últimos anos entenderam minhas ausências em alguns encontros, mas sempre me apoiando em busca dos meus ideais.

Aos meus companheiros de mestrado, em especial Mari, Rapha e Jéssica, nos ajudamos muito, não só nos trabalhos acadêmicos, mas na motivação diária que muita vezes se faz necessária para seguirmos.

As minhas parceiras do trabalho: Ju, Dani, Paullinha e Mona, que sempre me ajudaram muito, tanto nos os ajustes de horários, quanto no incentivo, sempre com palavras de carinho, nas correrias de almoço e nos cuidados com minha qualidade de vida (risos). Aos meus gestores Eduardo e Cláudia, por confiarem em meu trabalho e apoiarem minha entrada no mestrado em prol do crescimento profissional.

Ao meu orientador Prof. Dr. Nassib Bueno, que sempre me recebeu da melhor forma e comprou a ideia do tema que eu queria trabalhar, profissional que sempre tive uma admiração enorme, a quem vi crescer dentro da FANUT, desde o comecinho do mestrado dele até me tornar sua orientanda de mestrado. Gratidão por toda paciência, ensinamentos e amizade.

A minha coorientadora Prof^a. Dra. Monica Assunção, que me acompanha desde a graduação: monitorias, extensão, pesquisa, TCC, especialização e hoje me dando suporte no mestrado. Agradeço o carinho, a amizade, o olhar criterioso em suas correções e por ter me dado, ainda no comecinho da graduação, a oportunidade de trabalhar com o público materno infantil.

Aos meus pacientes, principais motivos pela minha busca incansável pelo conhecimento, agradeço pela compreensão nos horários, pelas palavras de carinho e de incentivo.

Por fim, a todas as pessoas que de alguma forma participaram/participam do meu crescimento como pessoal e profissional, fazendo cada etapa da jornada vale a pena.

RESUMO

A vitamina D historicamente sempre foi conhecida por suas funções clássicas, ou seja, ligada ao metabolismo ósseo, contudo, as funções não clássicas desse nutriente apontam a necessidade de inúmeros tecidos para seu adequado funcionamento, já que a mesma atua como regulador neuroendócrino do corpo, agindo especialmente nos sistemas imunológico, cardiovascular, musculoesquelético, nervoso e placentário, onde a placenta foi um dos primeiros órgãos a ser estudado quanto às funções não clássicas da vitamina D, constituindo-se em um tecido extrarrenal capaz de converter 25 hidroxicolecalciferol em $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, suprimindo assim as necessidades do binômio. Contudo, o papel chave da vitamina D na gestação é na resposta imune desencadeada pela placentogênese, onde esse micronutriente apresenta uma funcionalidade ímpar desde a pré-concepção atuando ainda na implantação placentária, angiogênese, função imune, estresse oxidativo, função endotelial, resposta inflamatória, homeostase da glicose, consequentemente tolerância materna ao feto e, consequentemente, uma gestação saudável. Portanto, tendo em vista os efeitos não clássicos da vitamina D, em que a placenta se configura como órgão dependente desse micronutriente para boa parte de suas funções, observa-se que mulheres com deficiência dessa vitamina são mais susceptíveis a desenvolver doenças gestacionais como diabetes mellitus, pré-eclâmpsia e infecções bacterianas. Dessa forma, acredita-se que a resposta para a base fisiopatológica dessas doenças possa estar ligada a algum distúrbio na cascata imunológica placentária, na qual tanto a imunidade inata quanto a adaptativa não responde como esperado, ou seja, com a finalidade de aumentar a capacidade tolerogênica do hospedeiro materno. Assim, faz-se necessário compreender qual o papel da 25-hidroxicolecalciferol sobre o perfil de citocinas produzidas pelos linfócitos Th1 e Th2 placentários, para isso, foi realizada uma revisão sistemática da literatura intitulada “Efeito das concentrações maternas de 25-hidroxicolecalciferol sobre o perfil de citocinas produzidas pelos linfócitos (Th1 e Th2) placentários: Revisão sistemática da literatura”. Dos 15.706 artigos identificados nas bases de dados, 20 foram lidos na íntegra, e destes, 5 atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo incluídos 3 ensaios clínicos aleatórios e 2 estudos de coorte. Os 5 estudos apresentaram adequada qualidade metodológica. Mulheres com suficiência de 25-hidroxicolecalciferol nas coortes, bem como as que receberam suplementação a partir de 2000 UI/dia, apresentaram maiores concentrações de IL-10 na placenta. Dessa forma, concluímos que a vitamina D está associada com o perfil antiinflamatório da placenta

Palavras-chave: Vitamina D, placenta, placentogênese, concepção, inflamação

ABSTRACT

Vitamin D has always been known for its classic functions, that is, linked to bone metabolism. However, the non-classical functions of this vitamin indicate that many tissues need it for normal performance of its activities, as it acts as a neuroendocrine regulator of the body, acting especially on the immune, cardiovascular, musculoskeletal, brain and placenta systems. This was one of the first organs to be studied for the non-classical functions of vitamin D, being an extrarenal tissue capable of converting 25-hydroxycholecalciferol into 1,25 (OH)₂D₃, since both deciduous and fetal maternal placenta have 1 α activity. hydroxylase. However, the key role of vitamin D in pregnancy is in the immune response of placentogenesis, where this micronutrient has unmatched functionality from preconception. Already after fertilization, the main placental immune phenomenon is given by the interaction between the maternal deciduous and the new fetal placental trophoblastic cells at the time of implantation, leading to the accumulation of cell subsets of bone marrow origin, including macrophages, dendritic cells, T cells. and natural uterine killer (uNK) / deciduous cells. From this, it is noted how 25-hydroxycholecalciferol is indispensable for the success of the entire reproductive process, since maternal concentrations of this vitamin are decisive for placental implantation, angiogenesis, immune function, oxidative stress, endothelial function, response. inflammatory, glucose homeostasis, consequently maternal tolerance to the fetus and, consequently, a healthy pregnancy. Therefore, in view of the non-classical effects of vitamin D, in which the placenta is a micronutrient-dependent organ for most of its functions, gestational diseases such as diabetes mellitus, preeclampsia and infections are common. cases of deficiency of this vitamin. Thus, it is believed that the response to the pathophysiological basis of these diseases may be linked to some disorder in the placental immune cascade, in which both innate and adaptive immunity do not respond as expected, that is, with the aim of increasing tolerogenic effect of the maternal host. Thus, it is necessary to understand the role of 25-hydroxycholecalciferol on the profile of cytokines produced by placental Th1 and Th2 lymphocytes. For this, a systematic review of the literature entitled "Effect of maternal 25-hydroxycholecalciferol concentrations on profile of cytokines produced by placental lymphocytes (Th1 and Th2): Systematic literature review. Of the 17.445 articles identified in the databases, 57 were read in full, and of these, 5 met the eligibility criteria, including 3 randomized controlled trials and 2 cohort studies. The 5 studies showed adequate methodological quality. Women with 25-hydroxycholecalciferol sufficiency in the cohorts, as well as those receiving

supplementation from 2000 IU/day, had higher placental IL-10 concentrations. Thus, we conclude that vitamin D is associated with the anti-inflammatory profile of the placenta.

Keywords: Vitamin D, placenta, placentogenesis, conception, inflammation

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão da Literatura

Figura 1	Reação fotoquímica para obtenção de vitamina D	21
Figura 2	Formação do blastocisto em seu estágio inicial	25
Figura 3	Desfechos perinatais desfavoráveis associados à alterações na placenta	26
Figura 4	Componentes do metabolismo da vitamina D associados a implantação do embrião.....	31
Figura 5	Papel da Vitamina D como regulador neuroendócrino do sistema imunológico.....	32

Artigo de Resultados

Figura 1	Fluxograma de identificação e seleção dos artigos para revisão sistemática.....	52
----------	---	----

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Revisão da Literatura

Tabela 1	Tipos de pele na escala de Fitzpatrick	22
Tabela 2	Comparativo dos valores de referência de vitamina D	24
Tabela 3	Perfil de citocinas produzidas pelos linfócitos Th1 e Th2	28

Artigo de Resultados

Tabela 1	Avaliação da qualidade dos estudos observacionais incluídos na revisão.....	53
Tabela 2	Avaliação do risco de viés para ensaios clínicos incluídos na revisão.....	53
Quadro 1	Síntese dos estudos incluídos na revisão.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DBP	- Proteína Ligadora de Vitamina D
DMG	- Diabetes Mellitus Gestacional
EROS	- Espécies Reativas de Oxigênio
GLUT-4	- Transportador de Glicose 4
HCG	- Gonadotrofina Coriônica Humana
HELLP	- Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelets
HPL	- Lactogênio Placentário Humano
IFNγ	- Interferon Gama
IL	- Interleucinas
IL-2	- Interleucina 2
IL-3	- Interleucina 3
IL-4	- Interleucina 4
IL-6	- Interleucina 6
IL-10	- Interleucina 10
IOM	- Institute of Medicine
MS	- Ministério da Saúde
NK	- Células Natural Killer
PA	- Pressão Arterial
PE	- Pré-eclâmpsia
PHA	- Plan Lectins
PIG	- Pequeno para a Idade Gestacional
PTH	- Paratormônio
RCIU	- Restrição de Crescimento Intrauterino
RXR	- Receptor X Retinoide
SBEM	- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
TLRs	- Receptores Toll-like
Th1	- Linfócitos T helper tipo 1
Th2	- Linfócitos T helper tipo 2
TNFα	- Fator de Necrose Tumoral alfa
Tregs	- Células T Reguladoras
uNK	- Células Natural Killer Uterina
VDR	- Receptor de Vitamina D
VEGF	- Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL.....	16
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1	Vitamina D: História, síntese, metabolismo e funções.....	20
2.1.2	Contexto Histórico.....	20
2.1.3	Síntese, Metabolismo e Funções.....	21
2.1.4	Epidemiologia da deficiência/insuficiência de vitamina D.....	23
2.2	Implantação embrionária, constituição e formação da placenta.....	24
2.2.1	Imunologia Gestacional.....	27
2.2.2	Linfócitos T: Produção, função e resposta materna.....	28
2.3	Imunologia placentária e desfechos obstétricos associados à deficiência de vitamina D	30
2.4	Vitamina D e principais doenças gestacionais.....	35
2.4.1	Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).....	35
2.4.2	Pré-eclâmpsia (PE).....	35
3	ARTIGO CIENTÍFICO PRINCIPAL.....	38
	RESUMO.....	40
	INTRODUÇÃO.....	41
	MÉTODOS.....	42
	Estratégia de busca.....	42
	Critérios de elegibilidade.....	42
	Extração de dados.....	43
	Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés.....	43
	RESULTADOS.....	43
	DISCUSSÃO.....	46
	REFERÊNCIAS.....	50
	REFERÊNCIAS.....	54
	APÊNDICES.....	62
	ANEXOS.....	65

1 INTRODUÇÃO GERAL

A prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D é um problema que atinge todas as faixas etárias em escala global, sejam países de baixa latitude e até mesmo ensolarados o ano inteiro (HILGER et al., 2014). A incidência de luz solar não é um fator determinante para manutenção dos níveis de vitamina D da população, pois apesar da alta incidência de raios UVB em vários países tropicais, a prevalência de níveis séricos reduzidos de Vitamina D entre seus habitantes é elevada. Embora as razões para tal fato ainda não estejam esclarecidas, acredita-se que tenha relação com o estilo de vida da população, visto que em lugares quentes, como no Brasil, por sua vez, a prevalência da insuficiência é alta, onde 45,27% da população geral tem insuficiência e 28,16% tem deficiência (PALACIOS e GONZALEZ, 2013). Segundo Dawodu e Wagner (2012), a prevalência insuficiência em mulheres em idade reprodutiva a nível mundial, dá-se em torno de 26% a 64%, já entre as gestantes, varia entre 18% e 84%, considerando dados mundiais.

A insuficiência/deficiência deste nutriente na fase de pré-concepção se reflete nas primeiras semanas de gravidez, quando há implantação do blastocisto e início da placentogênese, em que qualquer alteração nesses processos pode levar a importantes intercorrências clínicas, como é o caso do, diabetes mellitus gestacional, pré-eclâmpsia, infecções e, em alguns casos, aborto espontâneo. Já os neonatos, podem nascer prematuros, com baixo peso, pequenos para a idade gestacional e/ou com perímetro cefálico reduzido (GUDE et al., 2004). Dessa forma, acredita-se que a resposta para a base fisiopatológica dessas doenças possa estar ligada a algum distúrbio na cascata imunológica placentária, na qual tanto a imunidade inata quanto a adaptativa não responde como esperado, ou seja, com a finalidade de aumentar a capacidade tolerogênica do hospedeiro materno.

Nos últimos anos, as pesquisas em torno dos mecanismos de tolerância ao feto associada as comorbidades gestacionais foram aumentando, tendo como foco o sistema imunológico, em especial o papel dos linfócitos T, que no 1º trimestre gestacional representam até 75% das células imunológicas uterinas (BULMER et al., 2010). Para que haja êxito na gestação, um dos pontos fundamentais é o equilíbrio entre as células Th1/Th2 e para isso, a 25-hidroxicolecalciferol atua potencialmente, pois após sua ativação, a mesma suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-2, INF γ e TNF α), ligadas aos linfócitos Th1, e induz a produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-1, IL- 4 e IL-10), relacionadas ao perfil Th2, de forma que aumenta a capacidade tolerogênica da mãe, em relação ao feto, principalmente por reduzir a atividade da IL-2 e estimular a ação da IL-10 (PICCINI et al., 2000; SAITO et al., 2010).

Acredita-se que as intercorrências clínicas gestacionais anteriormente citadas sejam resultado do estímulo excessivo da resposta pró-inflamatória na cascata imune placentária, em que as baixas concentrações de vitamina D podem possivelmente contribuir, visto que esse micronutriente tem papel fundamental na diferenciação e proliferação celular.

Diante do exposto, essa dissertação apresenta um capítulo de revisão da literatura, dividido em 5 tópicos: Vitamina D: história, síntese, metabolismo, funções e epidemiologia da insuficiência/deficiência; Implantação embrionária, constituição e formação da placenta; Imunologia gestacional; Imunologia placentária e desfechos obstétricos associados a deficiência de vitamina D e por fim, Vitamina D e principais doenças gestacionais. Adicionalmente apresenta um artigo de resultados dentro da temática referida, que teve como objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, qual a relação entre as concentrações maternas de 25-hidroxicolecalciferol e a produção de citocinas produzidas pelos linfócitos Th1 e Th2 na placenta humana. Espera-se então, que a presente pesquisa seja uma forma de auxiliar no entendimento das pessoas quanto a importância da 25-hidroxicolecalciferol para a saúde do público materno infantil.

2.1. Vitamina D: História, síntese, metabolismo, funções e epidemiologia da insuficiência e deficiência.

2.1.2. Contexto Histórico

As vitaminas passaram a ser descobertas a partir do surgimento de agravos decorrentes de carências nutricionais fossem elas de vitaminas, minerais ou de macronutrientes, resultando em inúmeros sinais e sintomas que apresentaram os primeiros surtos ainda na época das grandes navegações, através de beribéri e escorbuto, ocasionados pela deficiência de vitamina B1 e C, respectivamente. Contudo, no início do século XVIII, quando a revolução industrial tomou conta da Inglaterra e os habitantes rurais migraram para a vida na cidade, a fim de trabalhar nas fábricas, a Europa foi tomada pela epidemia de uma nova doença, o raquitismo (HOLICK, 2003).

No século seguinte, frente à ausência de tratamento do raquitismo, percebeu-se que os indivíduos expostos ao sol apresentavam bom prognóstico para a doença. Adiante, foi sugerido que o óleo de fígado de bacalhau possuía uma substância “antirraquítica”. Entretanto, a disseminação dessas descobertas não foi efetiva, pois os médicos daquele tempo acreditavam que a cura das enfermidades estava baseada no consumo de macronutrientes, especialmente proteínas. Contrariando essa teoria, doenças como pelagra e beribéri não apresentavam bons prognósticos com tratamentos baseado no consumo de carboidratos, proteínas e/ou lipídeos (MARTINS E SILVA, 2007).

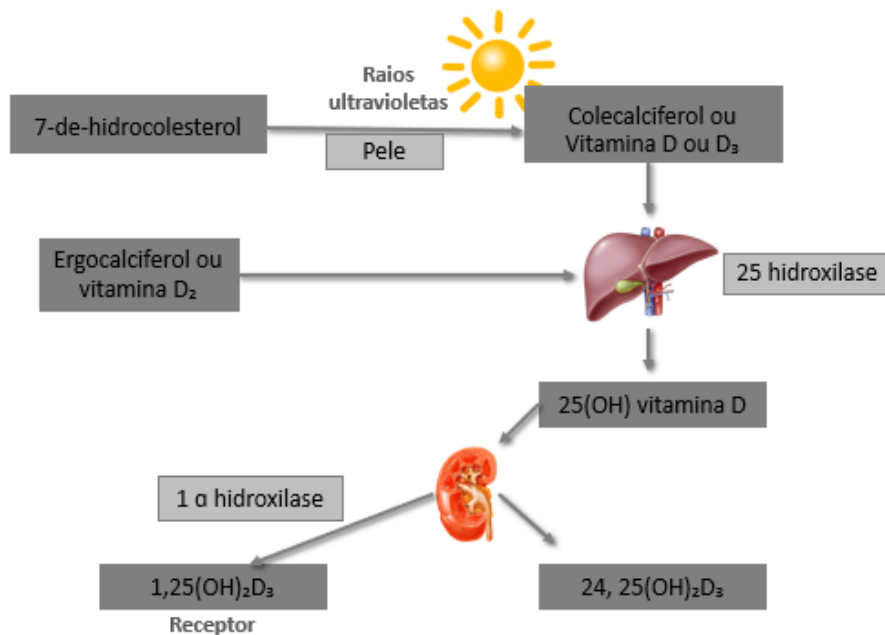
Com continuidade das pesquisas, em 1892, foi descoberto que havia relação entre a localização geográfica que os indivíduos com raquitismo residiam e a incidência de luz solar; mais adiante notou-se que cabras criadas presas possuíam uma perda de cálcio urinário muito maior que aquelas deixadas ao ar livre, e apenas em meados de 1895 foi encontrada a cura do raquitismo, utilizando-se luz solar (CHIELLINI; DELUCA, 2011).

Corroborando com esses achados o estudo do raquitismo foi ampliado para o panorama nutricional, em que, inicialmente, através de testes com óleo do fígado de bacalhau em cães raquíticos, acreditou-se que a cura da doença era resposta da ação da vitamina A. Entretanto, dois anos mais tarde, a evolução nas pesquisas mostrou que o óleo aquecido em altas temperaturas parava de curar xerofthalmia; todavia, continuava sendo eficaz no tratamento do raquitismo. Dessa forma, ficou claro que a substância se tratava de uma nova vitamina, diferente das que já haviam sido descobertas como a A, B e C. Assim, foi decidido nomear esses nutrientes em ordem alfabética, e o novo composto passou a ser chamado “vitamina D” (XIAO et al., 2015).

2.1.3. Síntese, metabolismo e funções da vitamina D

A principal forma de obtenção de vitamina D é através de uma reação fotoquímica (Figura 1), pois até então, ela é um pró-hormônio biologicamente inativo existente nas células que constituem a epiderme. As reações têm início quando os raios solares convertem o precursor lipídico 7-deidrocolesterol em pré-vitamina D₃, e a temperatura corporal, por sua vez, converte em vitamina D₃, ou colecalciferol. Dessa forma, pode-se afirmar que o colecalciferol é obtido a partir da isomerização da pré D₃ na epiderme ou pela absorção intestinal de alimentos ou suplementos, onde ele se une à proteína ligadora de vitamina D (DBP) e é transportado até o fígado, sendo hidroxilado pela 25-hidroxilase microsossomal ou mitocondrial, formando o 25-hidroxicolecalciferol, que é a principal forma circulante da vitamina; sendo esta usualmente quantificada para avaliar o estado nutricional desse micronutriente (AGARWAL; GUPTA; SUKUMAR, 2009).

Figura 1. Reação fotoquímica para obtenção de vitamina D



Fonte: Adaptado de Maeda (2014).

Em seguida, em outros órgãos como pele, rins, ossos, cartilagens e células do sistema imunológico ocorre a segunda hidroxilação da vitamina. Assim, a enzima 1 α hidroxilase, converte o 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25OH₂D₃) ou calcitriol, a forma biologicamente ativa deste nutriente. No núcleo celular, o calcitriol se liga ao receptor de vitamina D (VDR), formando um complexo heterodímero com o receptor do ácido retinóico, iniciando uma sequência de reações moleculares de transcrição gênica, a fim de executar os processos fisiológicos necessários (KIMBALL; FULEIHAN; VIETH, 2008).

Para mitigar os efeitos adversos da deficiência/insuficiência de vitamina D, o *Institute of Medicine* (IOM) recomenda 600 Unidades Internacionais (UI) como a dose diária padrão de colecalciferol em adultos, 20% podendo ser obtida a partir do consumo de alimentos e 80% sintetizada endogenamente. A luz solar contém radiação ultravioleta que age na epiderme e causa eritema, ou seja, pigmentação rosada da pele, havendo produção de colecalciferol; baixos níveis de radiação ultravioleta pode diminuir a capacidade da pele de produzir este composto (HOLICK, 2004).

A dose eritemal mínima é a menor quantidade de exposição à radiação ultravioleta que a pele é exposta capaz de causar vermelhidão, e está diretamente relacionada ao tipo de pele, que é classificada de I a VI (de muito branco a negro) de acordo com a escala de Fitzpatrick, lançada no ano de 1975 (Tabela 1) (FAYNE et al., 2018).

Tabela 1. Tipos de pele na escala de Fitzpatrick

Fototipo	Cor	Cabelo	Características da pele
I	Branco Marfim	Ruivo	Cor leitosa, não bronzeia e queima facilmente
II	Branco	Dourados	Cor clara, bronzeia pouco e queima facilmente
III	Branco	Loiros	Cor clara, bronzeia e queima moderadamente
IV	Bege Oliva	Castanhos	Cor mate, bronzeado moderado e fácil e queima minimamente
V	Moreno Moderado	Escuros	Cor morena, bronzeado muito escuro e queima raramente
VI	Negro	Negros	Cor negra, bronzeado muito escuro e nunca queima

Fonte: FAYNE et al. (2018)

A regra de Holick pressupõe que 1/4 de 1 dose eritematosa mínima direcionada a 1/4 da área da superfície corporal (ou seja, face, pescoço, mãos e braços inteiros) permite a produção do equivalente a 1000 UI. O tempo estimado para obter a quantidade de vitamina recomendada é de 14 a 30 minutos em média 3 vezes na semana, entre 10 e 16 horas do dia, sem o uso de filtro solar, já que este pode reduzir em até 95% a síntese da vitamina (HOLICK, 2012).

Com relação à obtenção da vitamina D de origem dietética, o indivíduo deve procurar ingerir rotineiramente alimentos ricos nesse micronutriente, principalmente peixes, cogumelos, laticínios integrais, cereais e gema de ovo (LICHTENSTEIN, 2013). Todavia, muitas vezes há pouca exposição do indivíduo ao sol, ou influência de outros fatores como localização geográfica, estilo de vida, vestimentas, que prejudicam a reação fotoquímica que

deve ocorrer para a síntese da vitamina, e os alimentos por si só, possuem quantidades pequenas de vitamina D, comparadas a necessidade fisiológica. (ALVES et al., 2013). Atualmente, o principal desafio dos pesquisadores é definir a recomendação adequada desse micronutriente para suas funções fisiológicas (RONCHI; SONAGLI; RONCHI, 2012).

Classicamente, a função primordial da vitamina D se refere a homeostase de cálcio e fósforo, para que haja um desenvolvimento adequado da formação esquelética, visto que o objetivo primário da vitamina é manter os níveis calcêmicos ideais para sustentação, como também o funcionamento normal do sistema nervoso. Contudo, quando as concentrações séricas de cálcio estão baixas, a vitamina D não é “ativada” de forma independente. Primeiramente há a atuação do paratormônio, este secretado pelas glândulas paratireoides, responsável pelas concentrações de cálcio e fósforo (NAKAMURA et al., 2008).

Quando o organismo detecta baixos níveis de cálcio, o paratormônio aumenta a atividade da 1- α hidroxilase renal, que por sua vez, eleva a produção de calcitriol. A partir disso, a vitamina trabalha de três diferentes formas com objetivo de normalizar os níveis de cálcio tanto aumentando a capacidade do intestino delgado (segmentos do duodeno e jejuno) em realizar absorção de cálcio, e no íleo aumenta a absorção de fósforo, quanto elevando a reabsorção de cálcio pelos rins, e mobilização de cálcio nos ossos, onde há produção dos monócitos na medula óssea para que haja estímulo de osteoclastos (HOLICK, 2004).

Funções não clássicas do calcitriol envolvem: interrupção do ciclo celular, apoptose de queratinócitos, condrócitos, monócitos, macrófagos, células tumorais e imunes, principalmente as células dendríticas, linfócitos T e macrófagos, associadas com a resposta inflamatória, e problemas na expressão gênica que se feita de forma inadequada, pode levar a processos fisiopatológicos como doenças autoimunes, hipertensão arterial, resistência à insulina, e no caso das gestantes, aborto espontâneo (DAHER; MATTAR, 2009).

2.1.4. Epidemiologia da deficiência/insuficiência de vitamina D

A deficiência/insuficiência da vitamina D é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças, referentes à mineralização óssea, aumentando o risco de raquitismo, osteomalácia e hiperparatireoidismo secundário devido à redução de calcemia. Além de doenças endocrinometabólicas, cardiovasculares, diabetes, síndrome metabólica, obesidade e câncer (LUO; GAO; QIN, 2017; QI et al., 2017).

O melhor indicador do status da vitamina D é a concentração sérica de 25-hidroxicolecalciferol, não existindo oficialmente um consenso acerca dos valores adequados (Tabela 2).

Tabela 2. Comparativo dos valores de referência de vitamina D.

Classificação do Status de vitamina D	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)	Institute of Medicine (IOM)
Deficiência	<10ng/mL	<10ng/mL
Insuficiência	<10 – 20ng/mL	≥12 – <20ng/mL
Suficiência	20 – 100 ng/mL	≥20ng/mL
Grupo de risco	30 – 60 ng/mL	>20ng/mL

Fonte: SBEM (2017); IOM (2011).

A prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D é um problema que atinge todas as faixas etárias em escala global, sejam países de baixa latitude e até mesmo ensolarados o ano inteiro (HILGER et al., 2014). A estação não é um fator de grande importância nos níveis de vitamina D da população, pois apesar da alta incidência solar em vários países, estudos evidenciam prevalência de baixos níveis de 25-hidroxicolecalciferol. Segundo Dawodu e Wagner (2012), a prevalência da deficiência de vitamina D em mulheres não grávidas se dá em torno de 26% enquanto que a insuficiência, em torno de 84%. Entre as gestantes, tais valores variam entre 18% e 84% para deficiência e insuficiência, respectivamente. No Oriente Médio, a insuficiência chega a 93%, já na Turquia 90% e na Índia 99%; as razões para tal fato ainda não estão esclarecidas, acredita-se que tenha relação com o estilo de vida da população (PALACIOS; GONZALEZ, 2014).

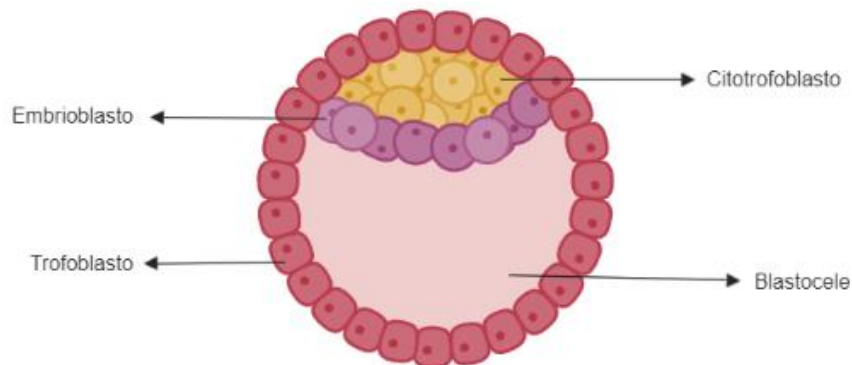
Durante a gestação, a insuficiência de vitamina D tem importante associação com diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, infecções no trato respiratório e restrição do crescimento fetal. Em mulheres grávidas e lactantes, que possuem necessidades mais elevadas deste nutriente, foram realizadas pesquisas que evidenciaram uma alta prevalência de hipovitaminose D. Na Turquia, a insuficiência foi de 100% e na Índia 96%, enquanto a deficiência foi de 50% e 60%, respectivamente, confirmando que, apesar de serem países de clima temperado, a prevalência de hipovitaminose D foi elevada (KALUDJEROVIC; VIETH, 2010; PALACIOS e GONZALEZ, 2014).

2.2. Implantação embrionária, constituição e formação da placenta

A gestação representa uma fase complexa, de inúmeras modificações para o organismo materno, com alterações endócrinas, físicas e imunológicas necessárias para que haja sobrevivência fetal. Inicialmente, ocorre a fecundação entre os gametas, em que o produto formado será o ovo ou zigoto, o qual passará a ser chamado de blastocisto (Figura 1), que 6 dias após a fecundação inicia seu processo de adesão ao epitélio endometrial, através da

ação de enzimas proteolíticas. O blastocisto é formado por uma massa celular interna (embrioblasto) que dará origem ao embrião, enquanto que a parte externa (trofoblasto), se diferencia em citotrofoblasto (camada celular interna) e sincitiotrofoblasto (camada celular externa), esta que é responsável pela invasão do trofoblasto no endométrio, formando a placenta (Figura 2). Dessa forma, no início da, o blastocisto está implantado parcialmente no endométrio materno, onde o sincitiotrofoblasto atua de forma intensa e invasiva. (BARBOSA, 1995).

Figura 2. Formação do blastocisto em seu estágio inicial



Fonte: FARIAS (2019).

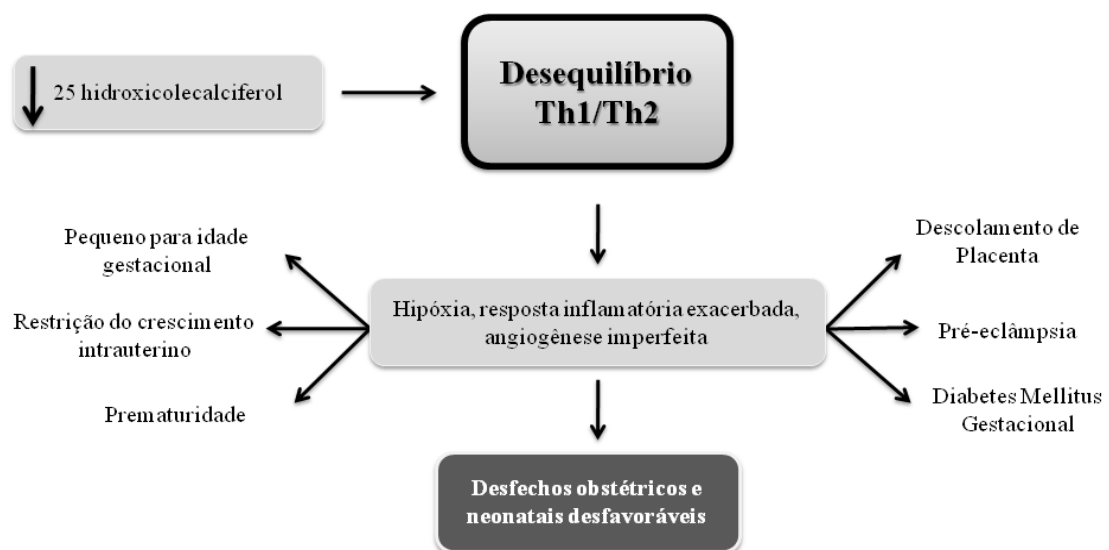
Essa atuação do sincitiotrofoblasto acontece através de uma invasão no tecido conjuntivo endometrial, e assim o blastocisto vai se infiltrando cada vez mais. O fato das células endometriais sofrerem morte programada, facilita a invasão. Para isso, moléculas celulares de adesão, citocinas, proteínas de matriz extracelular e genes homeobox, trabalham com a finalidade de tornar o útero receptivo. O sincitiotrofoblasto mediante a invasão endometrial passa a produzir um hormônio chamado gonadotrofina coriônica humana, o hCG, processo esse que ocorre caracterizando a placentogênese, sendo a placenta um órgão em formato de disco, que cresce durante a gestação fornecendo uma superfície cada vez maior para as trocas materno-fetais. Ela se desenvolve na decídua, que é a camada funcional do endométrio gravídico, sendo eliminada no parto. Em bebês nascidos à termo, a placenta materna pesa em média 500 gramas, tendo diâmetro de 15 a 20 cm, espessura de 2 a 3 cm e apresentando como unidade estrutural básica as vilosidades coriônicas (GRIFFITHS; CAMPBELL, 2015). Este anexo da gestação é constituído por uma parte fetal, formada pelo córion, e ligada ao feto por meio do cordão umbilical e uma parte materna, conhecida por decídua, que corresponde a camada endometrial funcional de uma mulher grávida, ou endométrio gravídico, que exerce funções nutritivas, estruturais e imunológicas ao longo da gestação, se separando do útero no parto e cessando as funções supracitadas (MOORE; PERSAUD, 2008).

A decídua é formada por células que aumentam de tamanho no desenvolvimento placentário através da contribuição de altas concentrações de lipídeos, glicogênio e progesterona. Toda essa alteração endometrial na gestante é denominada reação decidual, proveniente da implantação do blastocisto no endométrio (KAM; POWER, 2015). Dessa forma, fica claro que a placenta humana é um canal de informações entre mãe e bebê, caracterizada como órgão funcional, temporal e dinâmico (GUDE et al., 2004).

Dada a importância vital da placenta para a manutenção da gestação e promoção do desenvolvimento fetal adequado, alterações nesse órgão como infartos, hipóxia, resposta inflamatória exacerbada e angiogênese insuficiente podem causar intercorrências clínicas maternas e/ou fetais, resultando em descolamento prematuro de placenta, diabetes mellitus gestacional (DMG), pré-eclâmpsia (PE), restrição de crescimento intrauterino (RCIU), e consequentemente, prejuízos neonatais como recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG), prematuridade e até mesmo óbito perinatal (Figura 3) (DANIEL-SPIEGEL et al., 2016).

A sobrevivência do embrião depende de uma série de fatores, visto que no início da gestação, a qualquer momento o organismo materno pode rejeitar o bebê. A perda gestacional ocorre em mais de 15% das mulheres no primeiro trimestre (PATKI; CHAUHAN, 2016). Contudo, para evitar que esse desfecho ocorra, o corpo tem uma complexa rede de células imunológicas que são produzidas na decídua materna e atuam principalmente no tecido placentário, para garantir o adequado desenvolvimento desse órgão, a compatibilidade fetal e, consequentemente, evitar casos de abortos espontâneos (DAHER; MATTAR, 2009).

Figura 3. Desfechos perinatais desfavoráveis associados à alterações na placenta.



2.2.1. Imunologia Gestacional

A gestação é um desafio imunológico para o organismo materno, pois este passa por um processo de adaptação para tolerar o conceito e permitir a implantação do embrião e manutenção do feto até o momento em que este poderá sobreviver em ambiente extrauterino (WESTWOOD et al., 2017).

De forma análoga, a gestação é compreendida pelo organismo como se fosse um transplante de órgãos. O feto seria um aloenxerto (tecido geneticamente diferente), pois, embora possua o mesmo material genético da mãe, apresenta 50% do genótipo paterno e encontra-se em uma fase de rápida multiplicação celular. Para viabilizar esse processo, o organismo materno recebe estímulos fisiológicos prévios para se adaptar à implantação do blastocisto, o que não acontece com um órgão transplantado (BILLINGTON, 2003).

Esses estímulos começam a ocorrer muito antes da gestação, ainda na fase ovulatória da mulher, com o aumento na produção de linfócitos T, macrófagos e células Natural Killer (NK), assim como nas relações sexuais, pois há o recrutamento de neutrófilos na superfície epitelial do tecido uterino e o contato das células do sêmen com a mucosa vaginal, facilitando que na ocorrência de uma possível gestação, o organismo feminino tenha contato com as células masculinas (AGNEW et al., 2008).

Toda resposta imunológica descrita acima tem início desde o primeiro contato entre as células uterinas, como linfócitos T, macrófagos e células NK e o líquido seminal, que em contato com estrogênio desencadeia produção de citocinas pró-inflamatórias. Essas reações que antecedem o momento da implantação são importantes para o corpo reconhecer os antígenos do pai, visto que eles estão presentes no sêmen e atuam estimulando uma reação de histocompatibilidade, que é a compatibilidade ou equivalência entre células, tecidos e órgãos (MOR, 2006).

O útero gravídico consiste em um órgão bem preparado imunologicamente, em que a placenta serve como barreira para muitas substâncias e que o componente com características de aloenxerto seria o trofoblasto, responsável pela “separação” entre a mãe e o feto, visto que o sistema circulatório de ambos são distintos, além de toda invasão uterina que o mesmo provoca para o desenvolvimento placentário e viabilidade gestacional. A invasão trofoblástica envolve uma série de mudanças imunológicas para que ocorra a gestação, bem como essas alterações se prolongam por todo período gestacional, com o objetivo de trazer ao mundo uma criança saudável (BILLINGTON, 2003; ALUVIHARE; BETZ, 2006).

2.2.2. Linfócitos T: Produção, função e resposta materna.

Os linfócitos caracterizam-se como células imunológicas responsáveis por defender o organismo na presença de um antígeno; sendo divididos em dois grupos, linfócitos do tipo B e T. Estes recebem essa nomenclatura por serem dependentes do timo para atingirem seu desenvolvimento, maturação e adquirirem seus receptores de membrana (CD4 e CD8), contudo, são produzidos na medula óssea, precisando de estímulo de antígenos ou das interleucinas para que sejam ativados (HORI et al., 2003).

Quando o organismo feminino identifica a presença de antígenos, como as células do embrião, em que 50% são de origem paterna, os linfócitos T entram em ação através do complexo de histocompatibilidade principal, a fim de reconhecer esses antígenos, podendo identificá-los ou não, sendo todo esse processo indispensável quanto à determinação da tolerância materna em relação ao feto (PANDEY et al., 2004).

Para realizar suas funções, os linfócitos T são divididos em:

- **Linfócitos T de Memória:** atuam sobre um agente biológico específico, pelo qual o organismo já foi exposto no passado, criando “memória imunológica” em relação àquele antígeno;
- **Linfócitos T Reguladores:** são responsáveis pela tolerância e homeostasia imunológica. Problemas na resposta celular dos linfócitos T reguladores, podem causar doenças autoimunes;
- **Linfócitos T Citotóxicos ou CD8+:** eliminam, principalmente, células contaminadas por carga viral;
- **Linfócitos T Auxiliares ou CD4+:** liberam citocinas capazes de atuarem em resposta à invasão de agentes patogênicos como bactérias e vírus. Atuam na regulação da resposta imunológica a partir da ativação de citocinas e tolerância imunológica.

As células TCD4+ têm um papel fundamental na proteção do hospedeiro, visto que induzem a produção de anticorpos a partir da ativação de citocinas e quimiocinas no local de infecção/inflamação. Para isso, essas células se diferenciam em células T *helper* tipo 1 (perfil de citocinas pró-inflamatórias) e T *helper* tipo 2 (perfil de citocinas anti-inflamatórias). Estas atuam como principais mensageiros do sistema imune (SAITO; SASAKI; SAKAI, 2005).

Uma gestação saudável apresenta um padrão de regulação da quantidade e tipo de citocina produzida. A produção dessas substâncias começa quando a resposta antigênica é ativada. As células Th1 são responsáveis em produzir: interleucina 2 (IL-2), interferon gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α). Já os linfócitos Th2, produzem: interleucina 3

(IL-3), interleucina 4 (IL-4) e interleucina 10 (IL-10) (DAHER; MATTAR, 2009). Estas interleucinas/citocinas apresentam papéis distintos, descritos na Tabela 3:

Tabela 3. Perfil de citocinas produzidas pelos linfócitos Th1 e Th2.

Linfócitos Th1		Linfócitos Th2	
IL-2	Fator que estimula a proliferação de células natural killer (NK)	IL-3	Auxilia na maturação e sobrevivência de células T
IFN γ	Define padrão Th1, inibindo Th2. Induz ativação de macrófagos	IL-4	Regulariza a resposta imune padrão Th2 e induz produção de imunoglobulina E
TNFα	Induz atividade citotóxica e potencializa efeitos do IFN.	IL-10	Inibe ativação de células apresentadoras de antígeno, sendo imunorreguladora

Fonte: DAHER; MATTAR (2009).

Para esclarecer o papel das interleucinas ao longo da gravidez, pode-se dizer que o padrão Th1 é deletério ao organismo materno, visto que desenvolve uma cadeia de reações inflamatórias que pode levar a necrose placentária. Já as interleucinas Th2 são responsáveis por promoverem multiplicação e diferenciação das células trofoblásticas, sendo protetoras da placenta, uma vez que inibem o papel das células Th1 (SARGENT; BORZYCHOWSKI; REDMAN, 2007).

As citocinas pró-inflamatórias em quantidades pequenas e adequadas são benéficas para o sistema reprodutor feminino. O TNF- α é importante para a diferenciação celular placentária, contudo, pode estar associado à trombose, quando em quantidades elevadas, podendo levar o embrião à óbito. Já o IFN γ , por sua vez, no momento da implantação produz uma reação inflamatória que favorece a nidação do blastocisto. No entanto, de forma exacerbada pode ocasionar problemas na angiogênese placentária e dificultar o processo de invasão do trofoblasto (MENKHORST et al., 2016). As demais citocinas de perfil Th2 trabalham sincronizadas em prol da implantação adequada, placentogênese perfeita, sucesso da angiogênese fetal e gestação saudável.

Do ponto de vista gestacional, os linfócitos Th1 e Th2 atuam na tolerância ou rejeição materna ao feto, pois são responsáveis por definir as características do ambiente uterino, quanto à inflamação. Contudo, o excesso de citocinas pró-inflamatórias leva o organismo a um estado de instabilidade e distúrbios metabólicos, ocasionando rejeição ao embrião e conseqüentemente um possível aborto (PANDEY; THAKUR; AGRAWAL, 2004).

Para que haja o balanço adequado entre Th1/Th2, vários fatores precisam atuar, sejam eles endócrinos, metabólicos, genéticos ou nutricionais. Este último é indispensável, visto que a implantação trofoblástica e a formação da placenta dependem da disponibilidade de nutrientes no espaço intrauterino, já que muitos estão diretamente ligados nos processos bioquímicos que viabilizam a gestação. Podemos assim destacar a vitamina D como um micronutriente chave para o sucesso gravídico, principalmente pela sua atuação imunológica (PICCINNI et al., 2000).

2.3. Imunologia placentária e desfechos obstétricos associados à deficiência de vitamina D

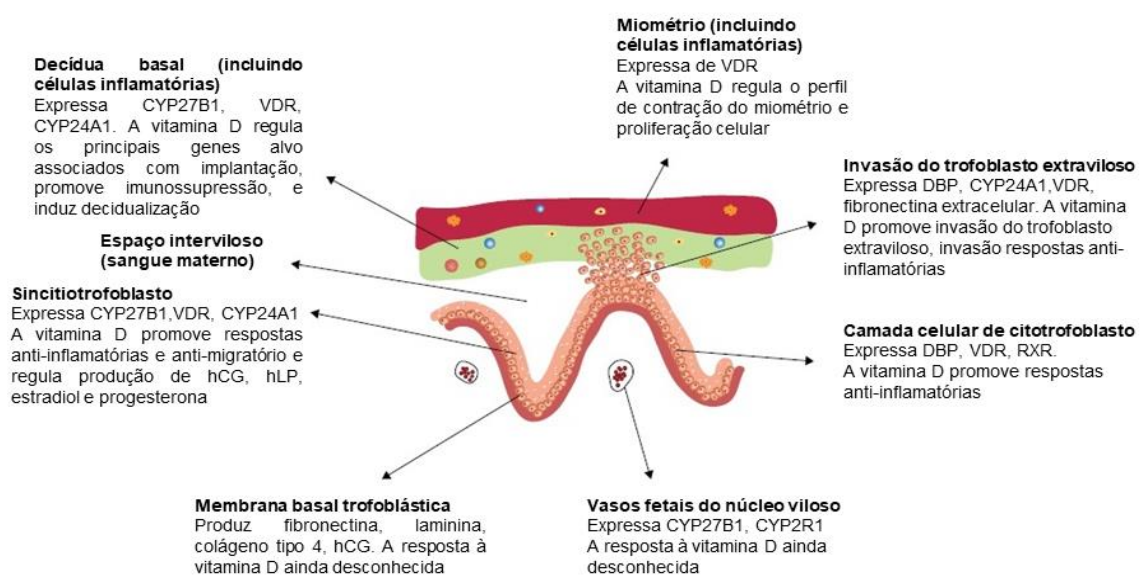
A placenta foi um dos primeiros órgãos a ser estudado quanto às funções não clássicas da vitamina D, sendo um tecido extrarrenal capaz de converter 25-hidroxicolecalciferol em $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, já que tanto a placenta materna decidual quanto fetal apresentam atividade de 1α -hidroxilase, enzima produzida pelo complexo citocromo P450 expressa pelo gene CYP27B1, além de expressar todas as outras proteínas de sinalização de vitamina D, incluindo o VDR, o receptor X retinoide (RXR), e CYP24A1, que produz a enzima 24-hidroxilase, sugerindo que esse micronutriente atue de maneira especial, sendo indispensável para os processos de concepção, implantação e placentogênese (Figura 4) (WEISMAN et al., 1979).

Após a concepção, começa a implantação do embrião, na qual a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ atua regulando a expressão do gene homeobox, HOXA10, em células estromais endometriais humanas (DU et al., 2005). Este gene é fundamental para o desenvolvimento uterino durante a vida fetal e mais tarde na vida adulta, sendo essencial para o desenvolvimento endometrial, permitindo assim a receptividade do útero para implantação (BAGOT; TROY; TAYLOR, 2000). Em estudos experimentais, verificou-se que fêmeas de ratos alimentadas com dietas pobres em vitamina D tiveram prejuízos na fertilidade e maiores índices de falhas na implantação embrionária, o que pode ser corrigido pela administração 25-hidroxicolecalciferol (HALLORAN; DELUCA, 2017).

Pesquisas experimentais mostraram que a vitamina D tem ação pré-gestacional (Figura 5), ainda na foliculogênese e esteroidogênese, já que a 1α -hidroxilase se expressa no tecido cervical e uterino. Já os receptores da vitamina D, por sua vez, estão presentes nos epitélios vaginal e cervical, nas células endometriais e epiteliais das trompas e ovários (FRIEDRICH, 2002). Segundo Kinuta et al. (2000), o calcitriol é capaz de regular o gene citocromo P 450 aromatase (CYP19), que está envolvido na formação da enzima aromatase, responsável pela

produção estrogênica. Na ausência dessa enzima, há um provável prejuízo na produção de estrogênio, e comprometimento da foliculogênese, podendo haver hipoplasia uterina e chances de infertilidade. Além disso, a vitamina regula a expressão do hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG), lactogênio placentário humano (hPL), estradiol e progesterona através de sua ação autócrina na expressão de VDR, CYP27B1, CYP24A1 e $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nos sinciciotrofbastos (Figura 4) (BARRERA et al., 2007, 2008).

Figura 4. Componentes do metabolismo da vitamina D associados à implantação do embrião.



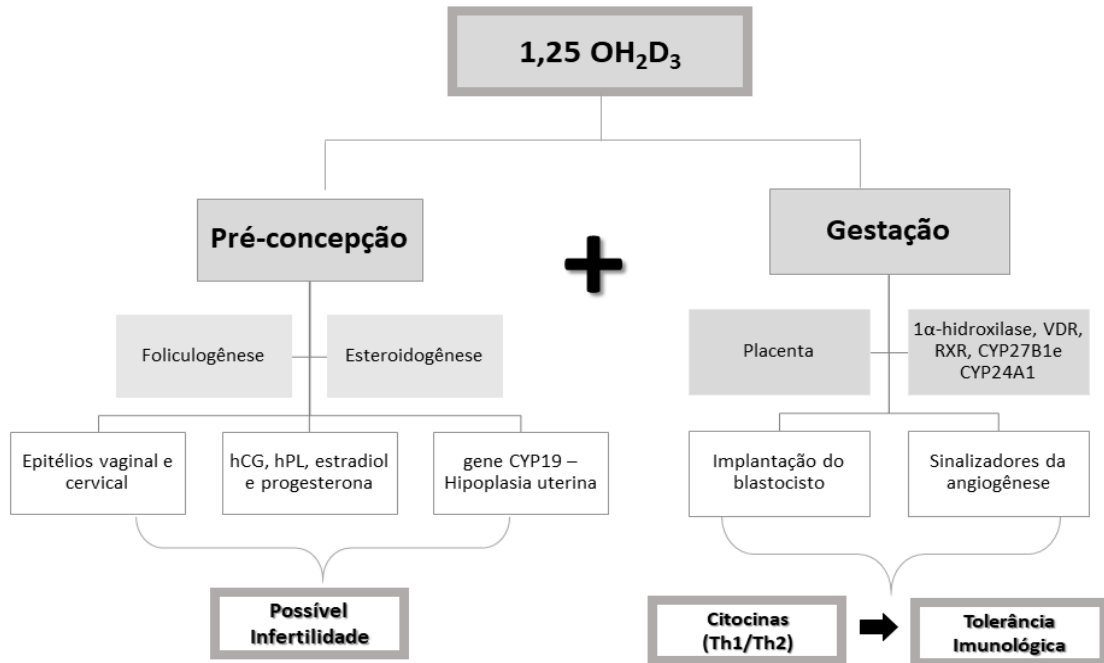
Fonte: Adaptado de Westwood et al., (2017).

Seguindo a ordem dos eventos, após a implantação, tem-se início a formação da placenta, sendo este o tecido extrarrenal que mais expressa CYP27B1, triplicando a atividade da 1α -hidroxilase no primeiro trimestre gestacional, principalmente nas células estromais da decídua materna, células trofoblásticas fetais e em macrófagos deciduais, nas quais o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ atua como regulador autócrino e parácrino da imunidade na interface materno-fetal em conjunto com o VDR, sendo controlada por meio de citocinas; todavia os mecanismos ainda não estão completamente elucidados (LIU et al., 2011).

No entanto, sabe-se que a vitamina D exerce o papel de regulador neuroendócrino do sistema imunológico no período gravídico resultando na supressão do sistema imune adaptativo e estimulando o sistema imune inato. Na resposta inata a vitamina atua na ativação dos receptores Toll-like (TLRs) em monócitos, macrófagos e células epiteliais de muitos tecidos e órgãos. A ativação dos TLRs induz o corpo a produzir resposta imune de identificação molecular dos possíveis agentes infecciosos e em macrófagos humanos regula

genes alvo de VDR e CYP27B1, que induzem a produção de catelicidina e β -defensina, através de mecanismos intrácrinos de conversão da vitamina D, os quais dependem diretamente das concentrações de 25 hidroxicolecalciferol (ADAMS et al., 2009).

Figura 5. Papel da Vitamina D como regulador neuroendócrino do sistema imunológico.



Fonte: FARIAS (2019).

No sistema imunológico adaptativo a vitamina D pode inibir ou regular positivamente a expressão de citocinas em células dendríticas, células T reguladoras (Tregs), monócitos, macrófagos, células NK e em especial os linfócitos T, em que o 1,25 (OH)₂ D₃ foi capaz de modular o fenótipo desses linfócitos e passou a ser utilizado no tratamento da doenças autoimunes, no combate a rejeição de órgãos transplantados e no que diz respeito a capacidade imunológica materna de não rejeitar o feto. Contudo tais ações imunomoduladoras da vitamina D são susceptíveis de serem comprometidas sob condições de baixos níveis maternos de 25-hidroxicolecalciferol, com consequências potencialmente prejudiciais para a fisiologia placentária (DELVIN et al., 1990).

O principal fenômeno imunológico placentário é dado pela interação entre a decídua materna e as novas células trofoblásticas placentárias fetais no momento da implantação, levando ao acúmulo de subconjuntos celulares de origem da medula óssea, incluindo macrófagos, células dendríticas, células T e células natural killer uterinas (uNK)/deciduais (WESTWOOD et al., 2017).

Os macrófagos representam 20% das células imunes, são derivados de monócitos, sendo o segundo tipo celular em maior quantidade na decídua. Eles executam grande variedade de funções imunológicas críticas, incluindo fagocitose e morte intracelular de patógenos internalizados, apresentação de antígenos e secreção de citocinas (LASH; ROBSON; BULMER, 2010). No contexto da inflamação/infecção, os macrófagos têm seu papel funcional anti-inflamatório ou pró-inflamatório, de acordo com o tipo de citocina ativada no momento, de forma que os macrófagos pró-inflamatórios facilitam a progressão da inflamação, enquanto os anti-inflamatórios promovem a tolerância imunológica materna e fetal (GORDON; MARTINEZ, 2010).

Os monócitos por sua vez, também podem se diferenciar em células dendríticas, presentes na decídua materna ao longo de toda gravidez, ainda que escassas, totalizando 1% do total de células decíduais (LASKARIN et al., 2007). Já as células dendríticas são células capazes de agir como apresentadoras de antígeno, equilibrando respostas imunológicas maternas contra os antígenos, protegendo o conceito semi-alogênico. No primeiro trimestre gestacional, elas têm ainda a capacidade de agir em conjunto com leucócitos produzindo linfócitos T, induzindo uma resposta tolerogênica (RIEGER et al., 2009).

Quanto a ação da vitamina D sobre as células dendríticas, sabe-se que é semelhante a forma de atuação sobre os macrófagos, em que a vitamina é ativada de forma intrácrina, dependente das concentrações de 25-hidroxicoalciferol, e conseqüentemente da expressão de VDR e CYP27B1. Nas condições ideais desse micronutriente, há produção adequada de células dendríticas e aumento da capacidade de tolerância imunológica materna (HEWISON et al., 2003).

Outro grupamento de células imunológicas presente na placenta são as células natural killer uterinas (uNK), representando 70% das células decíduais imunológicas maternas que por serem reguladas por hormônios, já aumentam em número durante a fase lútea do ciclo menstrual, quando ocorre a implantação e estão presentes no início da gestação no momento em que as células trofoblásticas invadem as arteríolas espiraladas (LASH; ROBSON; BULMER, 2010).

Os fatores que sustentam a produção de células uNK ainda não estão bem esclarecidos, mas sabe-se que elas atuam na expressão de alguns genes, sendo capazes de produzir citocinas, quimiocinas e fatores angiogênicos. Falha na produção desses produtos pode levar a transformação arteriolar espiral incompleta e falha da invasão do trofoblasto extraviloso, com grandes chances de causar pré-eclâmpsia (PE), e restrição de crescimento intrauterino (LASH; ROBSON; BULMER, 2010). Quanto ao papel da vitamina D sobre as

células uNK, sabe-se que expressam VDR e CYP27B1, e a 1,25 (OH)₂ D₃ atua inibindo a ação citotóxica dessas células contra o feto, a resposta acontece de maneira dose dependente de 25-hidroxicolecalciferol (LEUNG, 1989).

Nos últimos anos, as pesquisas em torno dos mecanismos de tolerância fetal foram aumentando, tendo como foco o papel dos linfócitos T, que no primeiro trimestre gestacional representam entre 45% e 75% das células imunológicas uterinas. Para que haja êxito na gestação, um dos pontos fundamentais é o equilíbrio entre as células Th1/Th2, e para isso, a 25-hidroxicolecalciferol atua potencialmente, pois, após sua ativação, a mesma suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-2, INF γ e TNF α), ligadas aos linfócitos Th1, e induz a produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-1, IL-4 e IL-10), do perfil Th2, de forma que aumenta a capacidade tolerogênica da mãe, em relação ao feto, principalmente por reduzir a atividade da IL-2 e estimular a ação da IL-10 (PICCINNI et al., 2000; SAITO et al., 2010).

Portanto, de acordo com os mecanismos supracitados, nota-se o quanto o 25-hidroxicolecalciferol é indispensável para o êxito de todo o processo reprodutivo, visto que as concentrações maternas dessa vitamina são decisivas para a implantação placentária, angiogênese, função imune, estresse oxidativo, função endotelial, resposta inflamatória, homeostase da glicose, consequentemente tolerância materna ao feto e, consequentemente, uma gestação saudável (DAWODU; WAGNER, 2012). Contudo, muitas mulheres, diante da deficiência/insuficiência de vitamina D ao longo da gestação apresentam desfechos obstétricos desfavoráveis, como é o caso de diabetes mellitus gestacional (DMG) e pré-eclâmpsia (PE) (KAUSHAL; MAGON, 2013).

2.4. Vitamina D e principais doenças na gestação

2.4.1. Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

O diabetes gestacional é caracterizado pela ocorrência de intolerância à glicose registrado em qualquer período da gravidez. Sua fisiopatologia se justifica pelo aumento de hormônios contrarreguladores da insulina, pelo estresse fisiológico ocasionado pela gravidez; além de fatores hereditários e ambientais. (KRAMER et al., 2014).

Baixos níveis de 25-hidroxicolecalciferol podem agravar o prognóstico do diabetes mediante elevação contínua da glicemia materna. As principais complicações associadas são: pré-eclâmpsia e cesariana para a mãe, prematuridade, macrosomia, distócia do ombro, hipoglicemia e morte perinatal para o bebê. A prevenção pode ser realizada durante o pré-natal, com acompanhamento adequado, realização de exames de monitoramento, aconselhamento dietético e suplementação eficaz (SCHWERZ WEINERT et al., 2011).

A vitamina D atua nas enzimas dependentes de cálcio das células β , que promovem a conversão de pró-insulina em insulina e aumentam sua liberação; a vitamina D também tem, indiretamente, efeito antioxidante e pode eliminar os danos diretos das espécies reativas de oxigênio (EROS) das células β (LEKVA et al., 2016). Diversos estudos sugerem ainda que a disfunção imunológica também está envolvida na patogênese do DMG, pois a deficiência de 25-hidroxicoalciferol impede a diferenciação e a maturação das células dendríticas, aumenta a atividade de citocinas pró-inflamatórias e T reguladoras, aumentando a inflamação do tecido pancreático, reduzindo assim resposta inflamatória das ilhotas (RICHARDSON; CARPENTER, 2007).

A 25-hidroxicoalciferol atua por meio da presença do VDR nas células- β e de proteínas ligadoras de cálcio dependente de vitamina D no pâncreas, podendo agir na resposta insulínica de duas formas. A ação direta, pode ser mediada pela ligação da $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ ao VDR da célula- β . Assim, a ativação da vitamina D pode ocorrer dentro das células- β pela enzima 1α -hidroxilase, expressa nessas células. Já a forma indireta, é mediada tanto pelo cálcio intra quanto extracelular nas células- β , na qual o aumento na $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ e no PTH induz maior influxo de cálcio para o interior das células. Como a secreção de insulina é um processo cálcio-dependente mediado pela $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ e pelo PTH, o aumento nas concentrações destes, devido à insuficiência de 25-hidroxicoalciferol, pode reduzir a capacidade secretora dessas células (HALLORAN; DELUCA, 2017).

Com relação a resistência à insulina, a 25-hidroxicoalciferol também apresenta atuação direta e indireta. Diretamente via estímulo da vitamina D para expressão do receptor da insulina, aumentando a resposta insulínica ao estímulo da glicose ou indiretamente via concentração de cálcio intracelular. O cálcio intracelular é fundamental para mediar a resposta insulínica nos tecidos muscular e adiposo, assim, alterações na concentração de cálcio nesses tecidos podem facilitar o processo de resistência periférica à ação da insulina, via redução da transdução de sinal e redução na atividade do transportador de glicose, GLUT- 4 (XIAO et al., 2015).

2.4.2. Vitamina D e Pré-eclâmpsia (PE)

As síndromes hipertensivas da gestação fazem parte do grupo de intercorrências gestacionais que acarretam sério risco e impacto negativo ao grupo materno infantil. A principal delas é a pré-eclâmpsia, podendo afetar de 5% a 8% das gestações, um problema obstétrico que pode ocorrer secundário à uma disfunção placentária (DE OLIVEIRA; KARUMANCHI; SASS, 2010).

A pré-eclâmpsia pode ser diagnosticada a partir da 20^a semana de gestação, caracterizada por quadro de hipertensão arterial (PA \geq 140 x 90 mmHg) e proteinúria (\geq 300 mg/24 horas); quanto mais precoce o surgimento de sintomas, mais grave é o prognóstico da doença, que se apresenta como um processo inflamatório exacerbado, agregação plaquetária, alterações no sistema de coagulação e aumento da resistência vascular generalizada. Dessa forma, há um prejuízo em muitos sistemas do corpo da mulher, especialmente nos rins, podendo levar a lesão glomerular. Os pulmões também sofrem alto comprometimento endotelial e permeabilidade vascular exagerada (SARGENT; BORZYCHOWSKI; REDMAN, 2007).

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia pode ser dividida em 3 etapas; a primeira etapa da doença é a quebra dessa tolerância materna, em que o contato do sangue materno com as informações do concepto levam a uma produção inadequada de citocinas, tornando o ambiente uterino impróprio para o desenvolvimento normal de uma gestação (GUDE et al., 2004).

Ainda no primeiro trimestre gestacional, tem-se a segunda etapa, em que o trofoblasto extraviloso não invade adequadamente o miométrio, sendo assim, há uma obstrução no fluxo sanguíneo das arteríolas espiraladas da mãe, promovendo desarranjo das mesmas. Ainda não ficaram muito claras as razões pelas quais não há a invasão adequada do miométrio, mas tem-se a certeza de que as mudanças imunológicas são determinantes nesse processo, como por exemplo os linfócitos T que nas gestantes com pré-eclâmpsia, estão em menor quantidade, especialmente os linfócitos responsáveis pela resposta anti-inflamatória (REDMAN; SACKS; SARGENT, 1999).

A terceira etapa, por sua vez, refere-se a um transtorno específico da gravidez, que na maioria das vezes surge em conjunto com a pré-eclâmpsia, denominada síndrome HELLP (do inglês *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*), em que ocorre: hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas. Contudo, a fisiopatologia desta síndrome ainda não está totalmente esclarecida, acredita-se que seja resultado de uma rejeição imunológica materna ao feto. No terceiro trimestre gestacional, a ativação leucocitária materna faz com que as plaquetas passem a ter aderência no endotélio danificado, aumentando a destruição do mesmo e causando a plaquetopenia. Já o evento de ruptura da membrana endotelial com consequente liberação de substâncias vasoativas, é o que leva a agregação plaquetária, em seguida há ativação dessas plaquetas resultando em trombocitopenia (KUCZKOWSKI, 2007).

O sinciciotrofoblasto apresenta baixa capacidade antioxidante. Dessa forma, a maneira como o sangue invade o espaço intervilo provoca estresse oxidativo, levando o sincício a aumentar sua atividade de apoptose/necrose, liberando no sangue grande quantidade de fatores antiangiogênicos, corroborando com maior adesão plaquetária e resposta inflamatória generalizada, mediada por citocinas pró-inflamatórias como TNF (fator de necrose tumoral), INF- γ e IL-6, responsáveis pela manutenção da pré-eclâmpsia (BURRIS et al., 2012).

Nutricionalmente, tem-se os antioxidantes como prioridade no acompanhamento dietético de desordens ligadas à hipertensão arterial gestacional ou pré-eclâmpsia. Contudo, nos últimos anos, após uma série de estudos sobre o papel da vitamina D nos desfechos obstétricos, observou-se que níveis adequados desta vitamina inibem a transcrição do RNAm de genes de citocinas inflamatórias, em sistemas de cultura de células trofoblásticas, o que poderia ser uma possível explicação para a ligação entre baixas concentrações de 25-hidroxicolecalciferol e pré-eclâmpsia (BURRIS et al., 2012).

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ está associada ao processo de angiogênese placentária, especificamente no processo de transcrição do gene do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e inibição da transcrição do RNAm de genes de citocinas inflamatórias do trofoblasto. Outros estudos confirmaram que nas baixas concentrações de 25-hidroxicolecalciferol há uma produção excessiva de citocinas Th1, dificultando a implantação embrionária por prejudicar a tolerância imunológica materna (HYPPÖNEN, 2005; DE OLIVEIRA; KARUMANCHI; SASS, 2010).

3 ARTIGO CIENTÍFICO PRINCIPAL

FARIAS, M; ASSUNÇÃO, M.; BUENO, N. Associação entre concentrações maternas de 25-hidroxicolecalciferol e o perfil de citocinas no cordão umbilical: Revisão sistemática da literatura. Revista Científica para a qual será submetido: Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology (Classificação A1, segundo os critérios do sistema *Qualis* da CAPES/Área de Nutrição).

Associação entre concentrações maternas de 25-hidroxicolecalciferol e o perfil de citocinas no cordão umbilical: Revisão sistemática da literatura

Myrla C. de O. Farias ^a; Thayse de L. T. Cavalcante ^a, Monica L. Assunção ^a; Nassib B. Bueno ^{a,1}

^a Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas. Campus A. C. Simões, BR 104 Norte, Km 96,7, Tabuleiro dos Martins. CEP 57.072-970. Maceió, Alagoas, Brasil.

¹ Autor Correspondente: Faculdade de Nutrição. Universidade Federal de Alagoas. Campus A. C. Simões, BR 104 Norte, Km 96,7, Tabuleiro dos Martins. CEP 57.072-970. Maceió, Alagoas, Brasil. Telefone: (82) 98733-1950. E-mail: nassib.bueno@fanut.ufal.br

Resumo

Introdução: Evidências sugerem que a vitamina D suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias e induz a produção de citocinas anti-inflamatórias na placenta. **Objetivos:** Avaliar por meio de uma revisão sistemática da literatura, qual a relação entre as concentrações maternas de 25-hidroxicolecalciferol e a produção de citocinas na placenta humana. **Métodos:** Foram buscadas as seguintes bases de dados: PUBMED, CENTRAL, Web of Science e LILACS. Além disso, a literatura cinzenta também foi pesquisada. A estratégia de busca incluiu termos relacionados à exposição (25-hidroxicolecalciferol) e ao desfecho primário (citocinas placentárias). Foram incluídos estudos observacionais e ensaios clínicos aleatórios, com dosagem de citocinas do perfil Th1 e/ou Th2 na placenta ou cordão umbilical, com concentrações séricas de 25- hidroxicolecalciferol ao longo da gestação e foram excluídos estudos com gestação gemelar e/ou com doenças placentárias e autoimunes, além de estudos com animais. O protocolo está cadastrado no PROSPERO (número CRD42019136643). A qualidade metodológica dos estudos por meio da escala de Newcastle-Ottawa e da ferramenta da Cochrane para ensaios clínicos. **Resultados:** A partir de 17.445 artigos identificados nas bases de dados, 57 foram lidos na íntegra, e destes, 5 atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo incluídos 3 ensaios clínicos aleatórios e 2 estudos de coorte. Os 5 estudos apresentaram adequada qualidade metodológica. Mulheres com suficiência de 25-hidroxicolecalciferol nas coortes, bem como as que receberam suplementação a partir de 2000 UI/dia, apresentaram maiores concentrações de IL-10 na placenta. **Conclusão:** A vitamina D está associada com o perfil antiinflamatório da placenta.

Palavras-chave: imunologia placentária, placentogênese, vitamina D, linfócitos T.

Introdução

A placenta foi um dos primeiros órgãos a ser estudado quanto as funções não-clássicas da vitamina D, sendo um tecido extra renal capaz de converter 25 hidroxicolecalciferol em 1,25-dihidroxi-colecalciferol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), forma ativa da vitamina. Após a concepção, tem início a implantação do embrião, em que a vitamina D atua regulando a expressão do gene homeobox, HOXA10, em células estromais endometriais humanas [1]. Este gene é fundamental para o desenvolvimento uterino durante a vida fetal e mais tarde na vida adulta, sendo essencial para o desenvolvimento endometrial, permitindo assim a receptividade do útero para implantação [2]. Por outro lado, sabe-se que a vitamina D exerce o papel de regulador neuroendócrino do sistema imunológico no período gravídico, de forma que o sistema imune adaptativo é preferencialmente suprimido e o inato é estimulado [1].

No sistema imunológico adaptativo, a vitamina D pode inibir ou regular positivamente a expressão de citocinas em células dendríticas, células T reguladoras (Tregs), monócitos, macrófagos, células *natural killer* (NK) e, em especial, os linfócitos T, sendo que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ foi capaz de modular o fenótipo desses linfócitos e passou a ser utilizada no tratamento de doenças autoimunes, no combate a rejeição de órgãos e no que diz respeito à capacidade imunológica materna de não rejeitar o feto [3]. Contudo tais ações imunomoduladoras da vitamina D são susceptíveis de serem comprometidas sob condições de baixos níveis maternos de 25-hidroxicolecalciferol, com consequências potencialmente prejudiciais para a fisiologia placentária [3], sabendo que a capacidade de tolerância imunológica da placenta em si é dada pela interação entre a decídua materna e as novas células trofoblásticas placentárias fetais no momento da implantação [4].

Na última década, as pesquisas em torno dos mecanismos de tolerância fetal foram aumentando, tendo como foco o papel dos linfócitos T, que no primeiro trimestre gestacional representam entre 45% e 75% das células imunológicas uterinas [5]. Para que haja êxito na gestação, um dos pontos fundamentais é o equilíbrio entre as células Th1/Th2, e acredita-se que a 1,25-dihidroxicolecalciferol pode atuar potencialmente, pois após sua ativação, a mesma suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-2, $\text{INF}\gamma$ e $\text{TNF}\alpha$), ligadas aos linfócitos Th1, e induz a produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-1, IL-4 e IL-10), do perfil Th2, de forma que aumenta a capacidade de tolerância imunológica da mãe em relação ao feto, principalmente por reduzir a atividade da IL-2 e estimular a ação da IL-10 [6].

Os efeitos da suplementação de vitamina D na gravidez e nos resultados neonatais têm sido extensivamente estudados na literatura recente, por meio de revisões sistemáticas que mostram resultados mistos, mas apontam consistentemente para os benefícios da

suplementação em relação ao peso ao nascer e ao risco de nascimento com idade menor para a idade gestacional. Dado o papel crítico modulador do 1,25-OH₂-D₃ em várias vias metabólicas, a presente revisão teve como objetivo verificar os efeitos das concentrações maternas de 25-hidroxicolecalciferol no perfil de citocinas encontradas no cordão umbilical, a fim de detectar se poderia explicar parcialmente os benefícios da suplementação de vitamina D durante a gravidez para obter resultados neonatais [4,6].

Métodos

A presente revisão sistemática foi elaborada de acordo com o checklist *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e seu protocolo foi previamente cadastrado no PROSPERO database com registro de número CRD42019136643.

Estratégia de Busca

As bases de dados utilizadas foram consultadas até o mês de Janeiro de 2020, sendo elas: PubMed, Web of Science, LILACS e CENTRAL Cochrane Library, além da literatura cinzenta por meio da base OpenGrey.eu.

A estratégia de busca foi elaborada incluindo termos livres, e palavras contidas no MESH e DeCS: ("*Vitamin D*" OR "*Cholecalciferol*" OR "*Calcifediol*" OR "*Calcitriol*") AND (*Placenta* OR *Placental* OR *Trophoblast* OR *Decidua* OR *Placentogenesis* OR *Immune* OR *Cytokines* OR *T cell*). As buscas não tinham restrição para o ano de publicação, os estudos encontrados precisavam ter pelo menos o título e/ou o resumo em inglês, espanhol ou português. Os artigos em duplicidade foram removidos através do software EndNote, versão X8 (Clarivate Analytics, Filadélfia, Estados Unidos).

Crítérios de Elegibilidade

A partir desta etapa da revisão, todas as análises foram feitas por dois autores. Foram incluídos estudos observacionais e ensaios clínicos aleatórios, que atendessem aos seguintes critérios: (1) apresentassem dosagem de citocinas do perfil Th1 e/ou Th2 na placenta ou cordão umbilical; (2) quantificassem as concentrações séricas de 25-hidroxicolecalciferol ao longo da gestação.

Como critérios de exclusão tem-se: (1) Estudos com gestação gemelar; (2) estudos com alterações placentárias como descolamento, acretismo ou placenta prévia; (3) estudos de gestantes com comorbidades genéticas ou autoimunes (diabetes mellitus gestacional, pré-eclâmpsia, lúpus) (4) estudos com animais.

Extração de dados

Na etapa de seleção de títulos e resumos, as ocorrências obtidas nas buscas foram avaliadas de forma independente por dois investigadores, sem cegamento para os autores ou títulos dos periódicos. As não concordâncias foram resolvidas através de discussões; quando não era possível chegar a um acordo, um terceiro autor era convocado para tomar a decisão final. Os artigos com possíveis chances de elegibilidade tiveram seus textos analisados na íntegra. Os dados analisados estavam contidos nos artigos selecionados para a presente revisão sistemática, e quando necessário, os autores foram contatados para obtenção de informações adicionais.

Outros dados também foram necessários para caracterização dos estudos selecionados: nome dos autores, ano, país, número de participantes, desenho do estudo, marcadores imunológicos estudados e principais desfechos. Nos casos de ensaios clínicos, a dosagem de suplementação também foi considerada.

Avaliação da qualidade metodológica dos artigos

A qualidade metodológica dos artigos foi realizada separadamente por dois autores, utilizando-se duas ferramentas distintas: para estudos observacionais foi utilizado a *Newcastle-Ottawa Scale* [7]. Esta ferramenta avalia 3 domínios: “seleção”, “comparabilidade” e “desfecho”. Cada uma apresenta opções a serem marcadas, de acordo com o artigo que está sendo avaliado, dependendo da resposta, o artigo recebe “estrelas” de acordo com o que está sendo avaliado (no domínio “seleção” pode receber até 4 estrelas, já na “comparabilidade” até 1 estrela e no “desfecho” até 3 estrelas).

Já para ensaios clínicos aleatórios, foi utilizada a ferramenta da Cochrane versão 5.1.10 [8]. Esta ferramenta avalia sete domínios, sendo eles: “geração da sequência”, “sigilo de alocação”, “cegamento dos participantes e pesquisadores”, “cegamento dos avaliadores de desfecho”, “desfechos incompletos”, “relato seletivo de resultados” e “outras fontes de viés”.

Resultados

O conjunto de descritores retornou 17.445 artigos nas bases de dados, 57 artigos foram lidos na íntegra, e destes, 5 atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo assim incluídos para síntese narrativa, conforme mostra a Figura 1.

De acordo com a avaliação da qualidade dos estudos observacionais (Tabela 1), as coortes [9,10] foram avaliadas como excelente, atingindo o máximo de pontos, tanto na

seleção, quanto na comparabilidade e desfecho, as coortes se apresentaram bem delineadas, e com controle adequado de vieses na pesquisa. Para avaliar o risco de viés (Tabela 2), os 3 ensaios clínicos [11–13] apresentaram baixo risco para todos os pontos avaliados. Todos os estudos são relativamente recentes, publicados entre os anos 2015 e 2018, realizados em diferentes partes do mundo. A coorte de Chary et al. [10], e o ensaio clínico de Akhtar et al. [12], no continente asiático, os demais nos Estados Unidos da América.

As coortes [9,10] avaliaram a associação entre as concentrações de 25-hidroxicolecalciferol e o perfil de citocinas inflamatórias no cordão umbilical, de forma que estratificaram as participantes dos estudos de acordo com os níveis de vitamina D circulantes. Já os ensaios clínicos [11–13] por sua vez verificaram os efeitos da suplementação de colecalciferol durante o pré-natal e a resposta de Th1 e Th2. A suplementação variou de 2000 UI/dia a 5000 UI/dia no grupo intervenção e 400 UI/dia no grupo controle, exceto no ensaio de Akhtar et al. [12], no qual o grupo controle recebeu óleo de mygliol (formado por ácido succínico e cáprico).

O momento da dosagem de 25-hidroxicolecalciferol circulante variou entre os estudos. Tanto na coorte de Akoh et al. [9], quanto no ensaio clínico de Zerofsky et al. [11], a dosagem foi realizada ainda no primeiro trimestre. Já nos demais estudos foi entre segundo e terceiro trimestres gestacionais. Dentre as variáveis de interesse, várias citocinas foram dosadas como a IL-6, IL-8, IL-17, IL-10, IFN- γ e TNF- α . Contudo, percebeu-se que a IL-10 foi a única dosada em todos os estudos.

Na coorte conduzida por Akoh et al., (2017) participaram 158 adolescentes grávidas, com dosagem sérica de 25-hidroxicolecalciferol no momento da admissão no estudo, entre a 12^a e 30^a semana de gestação, na admissão hospitalar para o parto e no cordão umbilical. Os valores séricos de 25-hidroxicolecalciferol foram classificados em 4 categorias: ≥ 30 a ≤ 44 ng / mL, suficiência; <30 ng / mL, insuficiência; <20 ng / mL, deficiência e <10 ng / mL deficiência severa. As citocinas dosadas no estudo foram IL-6, IL-10 e TNF α , tanto no soro materno quanto no cordão umbilical. Não houve associação significativa com relação à categoria de 25-hidroxicolecalciferol materno e a concentração de citocinas do cordão umbilical. Vale ressaltar que ainda faltam valores de referência quanto às concentrações de citocinas,

Já na coorte de Chary et al., (2015) foram acompanhadas 153 gestantes com idade gestacional entre 36 e 39 semanas até o parto. O status de vitamina D foi categorizado em 3 grupos a partir dos níveis de 25-hidroxicolecalciferol: suficiente ≥ 30 ng / ml, insuficiente ≥ 20 e ≤ 29 ng / ml, e deficiente ≤ 19 ng / ml. Do total de mulheres, 18 apresentaram suficiência da

vitamina, 55 apresentaram insuficiência e 80, deficiência. Ao final da gestação, percebeu-se que a IL-10 estava em menor concentração nas mulheres com deficiência ($11,91 \pm 0,37$ pg/ml), do que nas mulheres com insuficiência ($15,93 \pm 0,65$ pg/ml) e/ou suficiência ($16,98 \pm 0,65$ pg/ml).

Os ensaios clínicos [11–13] por sua vez foram todos aleatórios e duplos-cegos, com gestantes recrutadas em serviços primários de saúde e/ou clínicas obstétricas e submetidas a perguntas de identificação, status sociodemográfico e história obstétrica. Em seguida, foram alocadas em grupo de intervenção ou controle. As citocinas foram colhidas no cordão umbilical em todos os estudos e avaliadas através de um citômetro de fluxo, já o 25-hidroxicoлекаlциферол, ao longo da gestação era medido pelos níveis séricos, e no momento do parto era avaliado pelo sangue do cordão umbilical.

No ensaio clínico de Akhtar et al. [12] as gestantes foram divididas em grupos de 40 mulheres para intervenção e controle respectivamente. As mulheres foram estratificadas de acordo com as concentrações da vitamina em 4 categorias: 25-hidroxicoлекаlциферол $\geq 30,01$ ng/ml como alto; 20-30 ng/ml como moderado; 12,01-19,6 ng/ml como baixo e valores $< 12,01$ ng/ml como muito baixo. As citocinas avaliadas foram IL-2, IL-6, IL-10, TNF α , IFN γ e IL-17, e as participantes foram acompanhadas do terceiro trimestre até o parto. Inicialmente, no grupo intervenção havia 30 gestantes com níveis séricos baixos e/ou moderados de vitamina D, e após a suplementação de 35.000 UI/semana, através do óleo de vigantol, 28 (88%) dessas mulheres elevaram os níveis séricos da vitamina. No entanto, o grupo controle, suplementado com óleo de mygliol, inicialmente apresentava 25 mulheres com níveis séricos baixos e/ou moderados de vitamina D e ao término do estudo, 34 mulheres do grupo controle se encontravam nessa categoria. Após a intervenção, foi observado que a suplementação com 35.000 UI/semana apresentou influência apenas sobre a IL-10, aumentando-a discretamente.

Já no estudo de Zerofsky et al. [11], 57 mulheres foram alocadas nos grupos intervenção (n=32) e controle (n=27), e divididas nas seguintes categorias, de acordo com os níveis de 25-hidroxicoлекаlциферол: Menor que 20,0 ng/ml e menor que 30,0 ng/ml, as citocinas avaliadas foram IL-2, IL-4, IL-10, IFN γ , IL-10 e IL-17. Mesmo após os ajustes para a primeira dosagem sérica de vitamina D no grupo intervenção as concentrações iniciais séricas de vitamina D foram significativamente maiores no grupo experimental quando comparado ao grupo controle (32,4 ng/ml e 28,0 ng/ml de 25-hidroxicoлекаlциферол, respectivamente). De maneira geral, 60,5% da população estudada tinha vitamina D $< 30,0$ ng/ml e 14% $< 20,0$ ng/ml, as participantes foram acompanhadas de antes da 20^a semana de gestação até o parto. Após a suplementação com 2000 UI/dia, o grupo intervenção teve um

aumento de 25-hidroxicolecalciferol em 96% das gestantes e no grupo placebo, que recebeu 400 UI/dia, 73,1% das mulheres melhoraram o estado de vitamina D ($p=0,02$). A suplementação de 2000 UI/dia se mostrou eficaz para o aumento da IL-10 ($p=0,02$).

Hornsby et al. [13] aleatorizaram 51 mulheres em seu ensaio clínico, dividindo-as em dois grupos, 26 mulheres constituíram o grupo intervenção, que recebeu 4400 UI/dia de 25-hidroxivitamina D, e 25 mulheres do grupo controle receberam 400 UI/dia. Para avaliar os níveis de 25-hidroxicolecalciferol dividiu-se as mulheres em três categorias: suficiência ≥ 30 ng/ml e ≤ 60 ng/ml, a insuficiência com valores < 30 ng/ml e a deficiência < 20 ng/ml. As participantes foram recrutadas entre a 10^a e 18^a semana de gestação e acompanhadas até o parto, onde as células do cordão foram colhidas e estimuladas *in vitro*. As citocinas avaliadas foram: IFN γ , IL-5, IL-10, IL-13 e IL-17. No primeiro momento, não houve diferença significativa entre os grupos intervenção e controle ($19,6 \pm 6,7$ ng/ml e $23,5 \pm 8,6$ ng/ml), respectivamente. O grupo intervenção apresentava suas 26 participantes com uma média de ($19,6 \pm 6,7$ ng/ml) de 25-hidroxi-colecalciferol e o grupo controle era composto por 25 participantes, uma média de ($23,5$ ng/ml $\pm 8,6$ ng/ml). Ao final da gestação, a média de 25-hidroxi-colecalciferol no grupo intervenção ($35,4 \pm 13,8$ ng/ml) com 23 participantes foi significativamente maior quando comparado ao grupo controle ($24,6 \pm 9$ ng/ml), que permaneceu com 25 participantes.

Discussão

Os cinco estudos incluídos na análise qualitativa dessa revisão corresponderam a 580 indivíduos, sendo 124 distribuídos aleatoriamente em três ensaios clínicos com suplementação de colecalciferol que pretendiam verificar o comportamento das citocinas placentárias a partir do aumento do 25-hidroxicolecalciferol sérica e 456 participantes integrando duas coortes que avaliaram a concentração de citocinas do perfil Th1 e Th2 na placenta de acordo com os níveis séricos de 25-hidroxicolecalciferol. Os ensaios clínicos aleatórios mostraram que as gestantes suplementadas com doses a partir de 2000 UI/dia de colecalciferol apresentaram elevação nos níveis séricos de IL-10 placentária, assim como os estudos de coorte que encontraram que a suficiência de 25-hidroxicolecalciferol sérica associou-se com maiores níveis da referida citocina.

Todos os ensaios clínicos incluídos na presente revisão sistemática apresentaram baixo risco de viés visto que as etapas como aleatorização, cegamento, desfechos incompletos, foram conduzidas de forma adequada. As coortes por sua vez, apresentaram avaliação excelente quanto à qualidade metodológica, recebendo pontuação máxima em número de

estrelas nas três áreas de avaliação, visto que os estudos tiveram formas de seleção de participantes semelhantes, ambas com recrutamento feito em clínicas obstétricas, levando em conta o histórico de prontuário, comparabilidade adequada e perdas abaixo de 10%.

A alta qualidade dos estudos, pode-se atribuir ao fato de serem pesquisas recentes, realizadas nos últimos 6 anos, onde o grau de exigência para o cumprimento das normas de pesquisa tem sido mais rigoroso, levando a um aumento na confiança quanto aos resultados publicados. Segundo Thaxton e Sharma [14], a IL-10 representa um agente multifacetado da gestação, atuando como potente imunossupressor na infecção/inflamação, o que fez dessa substância a mais estudada dentre as demais citocinas atuantes no período gravídico. Um dos principais papéis da IL-10 é regular negativamente as citocinas do perfil Th1, algumas quimiocinas e células *natural killer*. Por outro lado, essa interleucina também atua como mediadora de outros reguladores intrauterinos, a exemplo das prostaglandinas, catecolaminas e progesterona, que são responsáveis pelo estímulo na produção da IL-10.

Sabe-se ainda que a IL-10 também é inibidora da metaloproteinase de matriz 9 (MMP-9) no citotrofoblasto [14], visto que a MMP-9 é induzida nos trofoblastos extravilosos em resposta ao trabalho de parto, sugerindo assim, uma possível influência da IL-10 quanto à resposta inflamatória materna que conduz o trabalho de parto, corroborando com os achados de Hanna et al. [15], que no primeiro e segundo trimestre da gestação afirmou que há uma alta expressão de IL-10 e os níveis começam a reduzir próximo ao parto, quando há a elevação de citocinas inflamatórias, como a IFN γ . Ou seja, a expressão inadequada pode levar a desfechos fetais negativos, como a prematuridade [16,17]. Por outro lado, os achados *in vitro* sugerem que essa citocina pode ser prejudicial para situações em que é necessária uma forte resposta imune, como nas infecções microbianas, pois a IL-10 inibe várias funções como a dos macrófagos em atuar contra agentes patogênicos e a capacidade de apresentação de antígenos aos linfócitos Th1 [18,19].

Já o calcitriol apresenta duas propriedades imunomoduladoras que ajudam a sustentar uma gravidez saudável: a capacidade de inibir respostas inflamatórias, e de realizar defesas antimicrobianas. Embora o calcitriol e a IL-10 atuem como fatores imunossupressores e antiinflamatórios produzidos por trofoblastos e células imunes, nos estudos *in vitro* eles divergem em seus efeitos em resposta a um insulto microbiano, onde o calcitriol atua contra o agente, em contrapartida, a IL-10 inibe o papel das defensas e dos macrófagos, como citado anteriormente [20].

Os estudos incluídos na presente revisão sistemática se concentraram em países da Ásia como a Índia e Bangladesh, e da América do Norte no caso dos Estados Unidos. Países

com verões muito quentes e invernos muito frios. Na Índia 96% da população gestante ou lactante apresenta deficiência da vitamina D, já em Bangladesh a deficiência pode chegar até 80% na população adulta, diferente dos Estados Unidos que a prevalência é menor, variando entre 34%-37% e 69% entre gestantes e lactantes [21].

A dosagem de colecalciferol suplementada nos ensaios clínicos foram variadas, seja na quantidade ou na forma de apresentação. Os ensaios clínicos demonstraram que doses a partir de 2000 UI/dia são capazes de aumentar as concentrações de 25-hidroxicolecalciferol e consequentemente de IL-10. Corroborando com esses achados, Wagner et al. [22] realizaram um estudo randomizado e controlado com suplementação de 2000 UI/dia e 5000 UI/dia durante, em que ambas melhoraram os níveis da referida vitamina, reduzindo risco de infecção e parto prematuro. Apesar de existirem diversos estudos quanto as doses de colecalciferol na gestação como forma de prevenir os efeitos deletérios da insuficiência/deficiência da vitamina para o grupo materno-infantil, a dose apropriada de suplementação na gestante ainda é controversa, visto que pela Dietary Reference Intakes (DRIs) a dose de vitamina D recomendada na gravidez é 600 UI/dia. Em contrapartida, a Canadian Academy of Pediatrics recomenda suplementar com 2000UI/d durante a gravidez e lactação [23]. Já o American College of Obstetricians and Gynecologists, na deficiência da vitamina, recomenda reposição de 1000-2000UI/dia [24].

A dosagem dos níveis séricos de 25-hidroxicolecalciferol divergiu entre os estudos, pois a primeira medida era feita no momento em que a participante era selecionada para compor a amostra, contudo, a idade gestacional das mulheres no ato da seleção diferia entre os estudos. Apenas na coorte de Akoh et al. [9] e no ensaio clínico de Hornsby et al. [13] a dosagem foi realizada ainda no primeiro trimestre, nos demais estudos, a inclusão da mulher no estudo aconteceu entre o final do segundo trimestre e ao longo do terceiro. Contudo, sabe-se que o ideal é que a dosagem, bem como a suplementação, quando necessária, sejam realizadas ainda no primeiro trimestre gestacional, especialmente nas primeiras 8 semanas, visto que é o momento em que está havendo a invasão trofoblástica, momento decisivo para o curso saudável da gestação [25]. No caso da suplementação, estudos indicam ainda que ela tenha início no período pré-concepção quando o meio intrauterino está se preparando para receber o conceito, através de todas as alterações imunes necessárias para o processo reprodutivo [26,27]. Por outro lado, a idade gestacional não se associou a variação dos níveis plasmáticos de vitamina D durante os trimestres gestacionais, visto que os níveis séricos se mantêm praticamente constantes durante toda a gestação [28,29].

Os grupos controle dos ensaios clínicos tiveram como suplementação 400 UI de colecalciferol [11,13], dosagem abaixo da ingestão diária recomendada (Recommended Dietary Allowance – RDA) para gestante [30]. Por outro lado, Akhtar et al. [12], administrou óleo de miglyol para o grupo controle que é um composto de ácido caprílico com ácido succínico, diferente do grupo intervenção desse mesmo estudo, o qual recebeu óleo de vigantol, que é uma forma de suplementar colecalciferol, 5000 UI/dia. A suplementação de 400 UI/dia para o grupo controle foi adequada, visto que não levaria a alterações fisiológicas gestacionais, pois 600 UI/dia não é a necessidade da vitamina, mas sim a quantidade recomendada por dia para mulheres grávidas. Tanto que não houve diferença significativa entre mulheres que receberam 400 UI/dia ou óleo de mygliol.

O estado nutricional da vitamina D no início variou entre os estudos. Nas coortes, o grupo iniciou com estado de insuficiência da vitamina. Já o ensaio clínico de Akhtar et al. [12] e Hornsby et al. [13], o grupo intervenção apresentava deficiência de vitamina D, tendo assim a suplementação recomendada [31]. No estudo de Zerofsky et al. [11], o grupo tratamento apresentava suficiência da vitamina, sem indicação de suplementação, contudo, é uma estratégia utilizada, visando avaliar os efeitos fisiológicos da suplementação, visto que a mesma não está visando correção de carências nutricionais.

A faixa etária na maioria dos estudos foi ≥ 18 anos, exceto na coorte de Akoh et al. [9] que tratou especialmente de adolescentes entre 13 e 18 anos. Contudo, isso não gera problemas quanto aos resultados do nosso estudo, visto que as recomendações de vitamina D para gestantes adolescentes não difere de gestantes adultas [32]. Exceto nos casos em que o adolescente tem alguma desordem óssea desde a infância, o que não é a realidade da coorte citada [33]. Contudo, não há valores de referência para as concentrações adequadas de citocinas no soro de gestantes adolescentes, dificultando uma comparação com as mulheres adultas.

Dentre as limitações dos estudos incluídos na presente revisão, destacam-se como principais: a variação individual quanto à expressão de citocinas das células T e nos marcadores inflamatórios plasmáticos, o que requer um maior tamanho amostral para detectar diferenças entre os grupos. Outra limitação é quanto à falta de consenso quanto a valores de referência das citocinas placentárias, o que facilitaria possíveis associações entre o perfil inflamatório placentário e desfechos clínicos de interesse.

Dessa forma, nota-se o quanto a vitamina D influencia no processo gravídico, exercendo um papel antiinflamatório a partir do balanço Th1/Th2, no qual a IL-10 recebe destaque por sua atuação antiinflamatória, podendo auxiliar no sucesso gestacional e na

prevenção de desfechos neonatais desfavoráveis como a prematuridade e/ou baixo peso ao nascer. Recomenda-se, no entanto, que os estudos futuros padronizem as unidades de medidas das citocinas e possam estabelecer pontos de corte para as concentrações das mesmas.

Referências

- [1] H. Du, G.S. Daftary, S.I. Lalwani, H.S. Taylor, Direct Regulation of HOXA10 by 1,25-(OH) 2 D 3 in Human Myelomonocytic Cells and Human Endometrial Stromal Cells , *Mol. Endocrinol.* 19 (2005) 2222–2233. doi:10.1210/me.2004-0336.
- [2] C.N. Bagot, P.J. Troy, H.S. Taylor, Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation, *Gene Ther.* 7 (2000) 1378–1384. doi:10.1038/sj.gt.3301245.
- [3] E.E. Delvin, L. Gagnon, A. Arabian, W. Gibb, Influence of calcitriol on prolactin and prostaglandin production by human decidua, *Mol. Cell. Endocrinol.* 71 (1990) 177–183. doi:10.1016/0303-7207(90)90023-2.
- [4] M. Westwood, J.A. Tamblyn, M.D. Kilby, J. Gupta, S. Finn-Sell, A. Ganguly, S.R. Gross, M. Hewison, S.-Y. Chan, Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function, *J. Endocrinol.* 236 (2017) R93–R103. doi:10.1530/joe-17-0491.
- [5] G.E. Lash, S.C. Robson, J.N. Bulmer, Review: Functional role of uterine natural killer (uNK) cells in human early pregnancy decidua, *Placenta.* 31 (2010) S87–S92. doi:10.1016/j.placenta.2009.12.022.
- [6] S. Saito, A. Nakashima, T. Shima, M. Ito, Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy, *Am. J. Reprod. Immunol.* 63 (2010) 601–610. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x.
- [7] C. Luchini, B. Stubbs, M. Solmi, N. Veronese, Assessing the quality of studies in meta-analyses: Advantages and limitations of the Newcastle Ottawa Scale, *World J. Meta-Analysis.* 5 (2017) 80. doi:10.13105/wjma.v5.i4.80.
- [8] A. De Carvalho, V. Silva, A. Grande, Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, *Rev. Diagnóstico E Trat.* 18 (2013) 38–44.
- [9] C.C. Akoh, E.K. Pressman, E. Cooper, R.A. Queenan, J. Pillittere, K.O. O’Brien, Low Vitamin D is Associated With Infections and Proinflammatory Cytokines During Pregnancy, *Reprod. Sci.* 25 (2018) 414–423. doi:10.1177/1933719117715124.
- [10] A. Vijayendra Chary, R. Hemalatha, M. Seshacharyulu, M. Vasudeva Murali, D. Jayaprakash, B. Dinesh Kumar, Reprint of “vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function,” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 148 (2015) 194–201. doi:10.1016/j.jsbmb.2015.01.026.
- [11] M.S. Zerofsky, B.N. Jacoby, T.L. Pedersen, C.B. Stephensen, Daily cholecalciferol supplementation during pregnancy alters markers of regulatory immunity, inflammation, and clinical outcomes in a randomized controlled trial, *J. Nutr.* 146 (2016) 2388–2397. doi:10.3945/jn.116.231480.
- [12] E. Akhtar, A. Mily, A. Haq, A. Al-Mahmud, S. El-Arifeen, A. Hel Baqui, D.E. Roth, R. Raqib, Prenatal high-dose vitamin D3 supplementation has balanced effects on cord blood Th1 and Th2 responses, *Nutr. J.* 15 (2016) 75. doi:10.1186/s12937-016-0194-5.
- [13] E. Hornsby, P.E. Pfeiffer, N. Laranjo, W. Cruikshank, M. Tuzova, A.A. Litonjua, S.T. Weiss, V.J. Carey, G. O’Connor, C. Hawrylowicz, Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial, *J. Allergy Clin. Immunol. (No Pagination)*, 2017. Date of Pu (2017).

- doi:10.1016/j.jaci.2017.02.039.
- [14] J.E. Thaxton, S. Sharma, Interleukin-10: A Multi-Faceted Agent of Pregnancy, *Am. J. Reprod. Immunol.* 63 (2010) 482–491. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00810.x.
- [15] N. Hanna, I. Hanna, M. Hleb, E. Wagner, J. Dougherty, D. Balkundi, J. Padbury, S. Sharma, Gestational Age-Dependent Expression of IL-10 and Its Receptor in Human Placental Tissues and Isolated Cytotrophoblasts, *J. Immunol.* 164 (2000) 5721–5728. doi:10.4049/jimmunol.164.11.5721.
- [16] I. Roth, S.J. Fisher, IL-10 is an autocrine inhibitor of human placental cytotrophoblast MMP-9 production and invasion, *Dev. Biol.* 205 (1999) 194–204. doi:10.1006/dbio.1998.9122.
- [17] P. Kothari, R. Pestana, R. Mesraoua, R. Elchaki, K.M.F. Khan, A.J. Dannenberg, D.J. Falcone, IL-6-Mediated Induction of Matrix Metalloproteinase-9 Is Modulated by JAK-Dependent IL-10 Expression in Macrophages, *J. Immunol.* 192 (2014) 349–357. doi:10.4049/jimmunol.1301906.
- [18] A. Maroof, L. Beattie, S. Zubairi, M. Svensson, S. Stager, P.M. Kaye, Posttranscriptional Regulation of IL10 Gene Expression Allows Natural Killer Cells to Express Immunoregulatory Function, *Immunity.* 29 (2008) 295–305. doi:10.1016/j.immuni.2008.06.012.
- [19] D. Barrera, N. Noyola-Martínez, E. Avila, A. Halhali, F. Larrea, L. Díaz, Calcitriol inhibits interleukin-10 expression in cultured human trophoblasts under normal and inflammatory conditions, *Cytokine.* 57 (2012) 316–321. doi:10.1016/j.cyto.2011.11.020.
- [20] A. Olmos-Ortiz, N. Noyola-Martínez, D. Barrera, V. Zaga-Clavellina, E. Avila, A. Halhali, B. Biruete, F. Larrea, L. Díaz, IL-10 inhibits while calcitriol reestablishes placental antimicrobial peptides gene expression, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 148 (2015) 187–193. doi:10.1016/j.jsbmb.2014.07.012.
- [21] C. Palacios, L. Gonzalez, Is vitamin D deficiency a major global public health problem?, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 144 (2014) 138–145. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.
- [22] C.L. Wagner, R. McNeil, S.A. Hamilton, J. Winkler, C. Rodriguez Cook, G. Warner, B. Bivens, D.J. Davis, P.G. Smith, M. Murphy, J.R. Shary, B.W. Hollis, A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 208 (2013) 137.e1-137.e13. doi:10.1016/j.ajog.2012.10.888.
- [23] J.C. Godel, Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants, *Paediatr. Child Health.* 12 (2007) 583–589. doi:10.1093/pch/12.7.583.
- [24] L.M. De-Regil, C. Palacios, L.K. Lombardo, J.P. Peña-Rosas, Vitamin D supplementation for women during pregnancy, *Sao Paulo Med. J.* 134 (2016) 274–275. doi:10.1590/1516-3180.20161343T2.
- [25] U.K. Møller, S. Streym, L. Heickendorff, L. Mosekilde, L. Rejnmark, Effects of 25OHD concentrations on chances of pregnancy and pregnancy outcomes: A cohort study in healthy Danish women, *Eur. J. Clin. Nutr.* 66 (2012) 862–868. doi:10.1038/ejcn.2012.18.
- [26] Z. Asemi, M. Samimi, Z. Tabassi, H. Shakeri, A. Esmailzadeh, Vitamin D Supplementation Affects Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein, Insulin Resistance, and Biomarkers of Oxidative Stress in Pregnant Women, *J. Nutr.* 143 (2013) 1432–1438. doi:10.3945/jn.113.177550.
- [27] D.E. Roth, M. Leung, E. Mesfin, H. Qamar, J. Watterworth, E. Papp, Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials, *BMJ.* 359 (2017) j5237. doi:10.1136/bmj.j5237.

- [28] R.K. Marwaha, N. Tandon, S. Chopra, N. Agarwal, M.K. Garg, B. Sharma, R.S. Kanwar, K. Bhadra, S. Singh, K. Mani, S. Puri, Vitamin D status in pregnant Indian women across trimesters and different seasons and its correlation with neonatal serum 25-hydroxyvitamin D levels, *Br. J. Nutr.* 106 (2011) 1383–1389. doi:10.1017/S000711451100170X.
- [29] J. Souza, T. Silva, E. Figueiredo, Hipovitaminose D na gestação: um problema de saúde pública?, *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* 19 (2019) 207–215. doi:10.1590/1806-93042019000100011.
- [30] R. Clinical, B.W. Hollis, D. Johnson, T.C. Hulsey, M. Ebeling, C.L. Wagner, J BMR Vitamin D Supplementation During Pregnancy : and Effectiveness, 26 (2011) 2341–2357. doi:10.1002/jbmr.498.
- [31] M. Urrutia-Pereira, D. Solé, Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood, *Rev. Paul. Pediatr.* 33 (2015) 104–113. doi:10.1016/j.rpped.2014.05.004.
- [32] J. Dahlgren, A.M. Samuelsson, T. Jansson, A. Holmäng, Interleukin-6 in the maternal circulation reaches the rat fetus in mid-gestation, *Pediatr. Res.* 60 (2006) 147–151. doi:10.1203/01.pdr.0000230026.74139.18.
- [33] A. Dawodu, C.L. Wagner, Prevention of vitamin D deficiency in mothers and infants worldwide — a paradigm shift, *Paediatr. Int. Child Health.* 32 (2012) 3–13. doi:10.1179/1465328111y.0000000024.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos para revisão sistemática

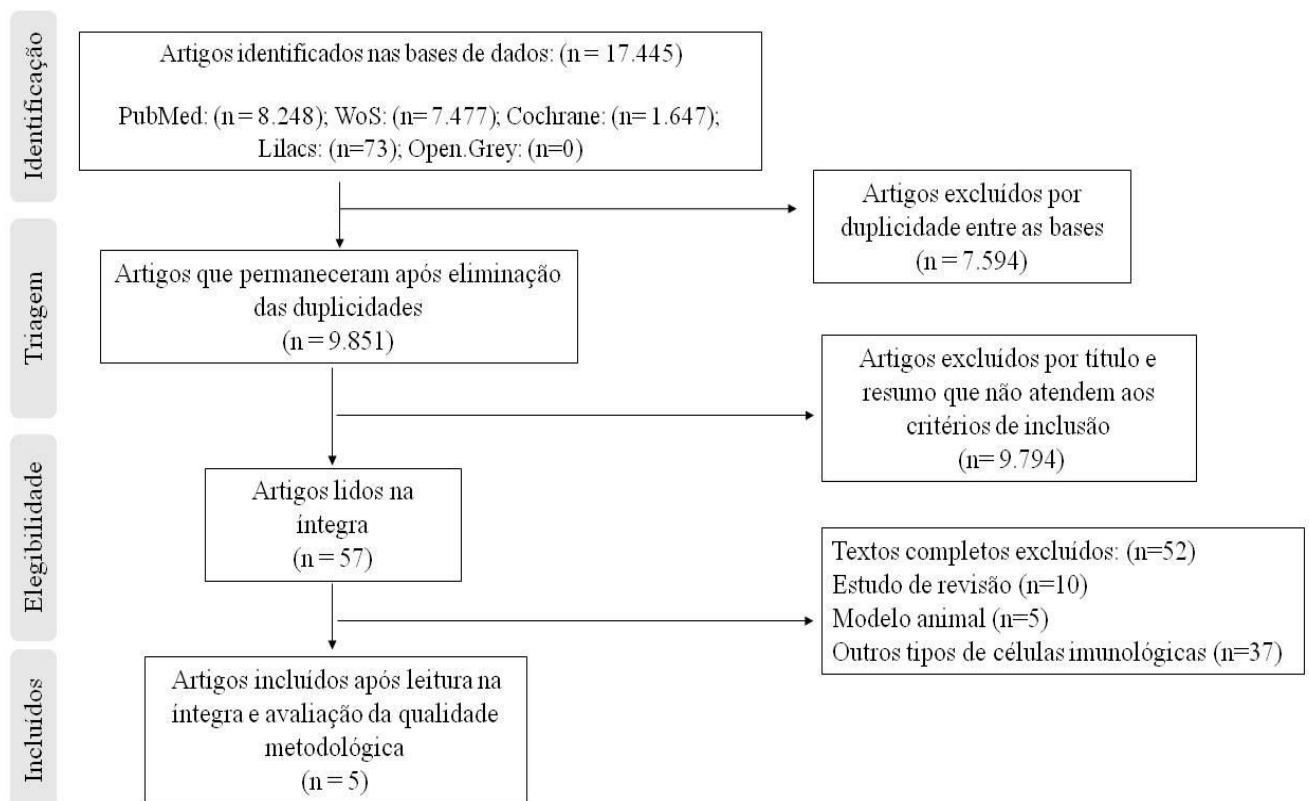


Tabela 1. Avaliação da qualidade dos estudos observacionais

Estudo	Tipo de Estudo	Seleção				Comparabilidade	Desfecho		
		01	02	03	04		01	02	03
Akoh et al. (2017)	Coorte	★	★	★	★	★	★	★	★
Chary et al. (2015)	Coorte	★	★	★	★	★	★	★	★

Tabela 2. Avaliação do risco de viés para ensaios clínicos incluídos na revisão

Domínio	Artigos		
	Zerofsky et al. (2016)	Akhtar et al. (2016)	Hornsby et al. (2017)
Sequência Aleatória	Baixo	Baixo	Baixo
Ocultação da Alocação	Baixo	Baixo	Baixo
Cegamento Participantes e Profissionais	Baixo	Baixo	Baixo
Cegamento de avaliadores	Baixo	Baixo	Baixo
Julgamento final	Baixo	Baixo	Baixo

Quadro 1. Síntese dos estudos incluídos na revisão

AUTOR/DATA	LOCAL	PARTICIPANTES	OBJETIVOS	DELINEAMENTO DO ESTUDO	INTERVENÇÃO	VARIÁVEIS DE INTERESSE	MOMENTO DA DOSAGEM DE VIT D	RESULTADOS
Akoh et al. [9]	Nova Iorque, EUA	159 gestantes adolescentes entre 13 e 18 anos.	Associação entre baixas concentrações séricas de vitamina D e ocorrência de infecções.	Coorte	Não se aplica	Perfil inflamatório: IL-10, IL-6, TNF α , avaliados no cordão umbilical e a vitamina D foi dosada no soro materno	No momento da inclusão no estudo, entre 12 e 30 semanas de gestação e no parto.	Concentração de citocinas no cordão umbilical: IL-10: 18,0 pg/ml/ IC 95% (13,6-24,0 pg/ml) IL-6: 8,41 pg/ml/ IC 95% (5,99-11,7 pg/ml) TNF α : 8,31 pg/ml/ IC 95% (7,40-9,33 pg/ml) Não houve associações significativas entre nível de 25-hidroxicoлекаliferol e citocinas estudadas.
Chary et al. [10]	Hyderabad, Índia	153 gestantes \geq 18 anos entre 36 e 39 semanas de gestação.	Associação entre deficiência de vitamina D e resposta de células T.	Coorte	Não se aplica	IL-10, que foi dosada no cordão umbilical. A vitamina D por sua vez, foi dosada no sangue materno e cordão umbilical.	No momento da inclusão no estudo, entre 36 e 39 semanas de gestação e no parto.	Valores de IL-10 no cordão umbilical de gestantes foram significativamente diferentes entre as categorias de vitamina D: [IL-10] na suficiência de Vit D: 16,98/DP (0,65) [IL-10] na insuficiência de Vit D: 15,93/DP(0,65) [IL-10] na deficiência de Vit D: 11,91/DP (0,37)
Zerofsky et al. [11]	Califórnia, EUA	57 gestantes \geq 18 anos com menos de 20 semanas de gestação até o parto.	Efeitos da suplementação de vitamina D durante a gestação e status de marcadores imunológicos associados aos desfechos obstétricos.	Ensaio clínico aleatório duplo cego	A suplementação de colecalciferol ocorreu da 20ª semana de gestação até o parto. O grupo intervenção recebeu 2000 UI/dia e grupo controle 400 UI/dia.	Foram avaliadas: IL-10, IFN, IL-2, TNF α , IL-17, IL-4, diretamente do cordão umbilical e no soro materno	No momento da inclusão no estudo, com $<$ 20 semanas de gestação, 26, 36 semanas e no parto.	Suplementação de 2000 UI/dia de 25-hidroxicoлекаliferol aumentou 27% no grupo suplementado e 12% no grupo controle os valores de IL 10 no 2º e 3º trimestre gestacional (p=0,02).
Akhtar et al.[12]	Dhaka, Bangladeshi	160 gestantes \geq 18 anos e $<$ 35 anos entre 26 e 29 semanas de gestação.	Efeitos da suplementação de vitamina D pré-natal e a resposta de Th1 e Th2.	Ensaio clínico aleatório duplo cego	A suplementação de colecalciferol ocorreu entre 26ª e 29ª, até o parto. O grupo intervenção recebeu 5000 UI/dia (óleo de vigantol) e o grupo controle (óleo de mygliol)	Foram avaliadas: IL-10, TNF α , IL-2, IL-6 no cordão umbilical. A vitamina D também foi avaliada no cordão.	No momento da inclusão no estudo, entre 26 e 29 semanas de gestação e no parto.	Após análise de regressão múltipla, os autores reportaram que a vitamina D apenas se correlacionou positivamente com os níveis de IL-10, TNF α , elevando-os.
Hornsby et al. [13]	Boston, EUA	51 gestantes adultas \geq 18 anos entre a 10ª e 18ª semana gestacional.	Efeitos da suplementação de vitamina D durante a gestação e resposta imune materna.	Ensaio clínico aleatório duplo cego	A suplementação de 4400 UI/dia para o grupo intervenção e 400 UI/dia para o grupo controle, durante 2º e 3º trimestres gestacionais.	Foram avaliadas IL-1, TNF α e IFN, IL-6, IL-8 e IL-10 no cordão umbilical	No momento da inclusão no estudo, entre 10 e 18 semanas de gestação e no parto.	Houve uma discreta elevação da IL-10 quando as células tiveram estimulação com dexametasona.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, J. S. et al. Vitamin D-Directed Rheostatic Regulation of Monocyte Antibacterial Responses. **The Journal of Immunology**, v. 182, n. 7, p. 4289–4295, 2009.
- AGARWAL, A.; GUPTA, S. K.; SUKUMAR, R. Hyperparathyroidism and malnutrition with severe vitamin D deficiency. **World Journal of Surgery**, v. 33, n. 11, p. 2303–2313, 2009.
- AGNEW, K. J. et al. Effect of Semen on Vaginal Fluid Cytokines and Secretory Leukocyte Protease Inhibitor. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 2008, p. 1–4, 2008.
- AKOH, C. C. et al. Low Vitamin D is Associated With Infections and Proinflammatory Cytokines During Pregnancy. **Reproductive Sciences**, v. 25, n. 3, p. 414–423, 2018.
- ALUVIHARE, V. R.; BETZ, A. G. The role of regulatory T cells in alloantigen tolerance. **Immunological reviews**, v. 212, n. 1, p. 330–343, 2006.
- ALVES, M. et al. Vitamina D–importância da avaliação laboratorial. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 8, n. 1, p. 32–39, 2013.
- BAGOT, C. N.; TROY, P. J.; TAYLOR, H. S. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation. **Gene Therapy**, v. 7, n. 16, p. 1378–1384, 2000.
- BARBOSA, F. S. **Tópicos em malacologia médica**. Brasil: Fiocruz, 1995.
- BARRERA, D. et al. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 103, n. 3–5, p. 529–532, 2007.
- BARRERA, D. et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 6, p. 1–8, 2008.
- BILLINGTON, W. D. The immunological problem of pregnancy: 50 Years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 60, n. 1, p. 1–11, 2003.
- BURRIS, H. H. et al. Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diabetes mellitus. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 207, n. 3, p. 182.e1–182.e8, 2012.
- CHIELLINI, G.; DELUCA, H. F. The importance of stereochemistry on the actions of vitamin D. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 11, n. 7, p. 840–59, 2011.

- DAHER, S.; MATTAR, R. Gestação: um fenômeno imunológico? Pregnancy: an immunological phenomenon? **Rev. bras. alerg. imunopatol.**, v. 32, n. 2, p. 63–67, 2009.
- DANIEL-SPIEGEL, E. et al. Fetal Biometry in the Israeli Population: New Reference Charts. **The Israel Medical Association journal : IMAJ**, v. 18, n. 1, p. 40–44, 2016.
- DAWODU, A.; WAGNER, C. L. Prevention of vitamin D deficiency in mothers and infants worldwide — a paradigm shift. **Paediatrics and International Child Health**, v. 32, n. 1, p. 3–13, 2012.
- DE OLIVEIRA, L. G.; KARUMANCHI, A.; SASS, N. [Preeclampsia: oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction]. **Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia**, v. 32, n. 12, p. 609–16, 2010.
- DELVIN, E. E. et al. Influence of calcitriol on prolactin and prostaglandin production by human decidua. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 71, n. 3, p. 177–183, 1990.
- DU, H. et al. Direct Regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)₂D₃ in Human Myelomonocytic Cells and Human Endometrial Stromal Cells . **Molecular Endocrinology**, v. 19, n. 9, p. 2222–2233, 2005.
- EGGEMOEN, A. et al. Vitamin D levels during pregnancy and associations with birth weight and body composition of the newborn: a longitudinal multiethnic population-based study. **British Journal of Nutrition**, v. 117, n. 7, p. 985-993, 2017.
- FAYNE A. R. et al. Laser and Light Treatments for Hair Reduction in Fitzpatrick Skin Types IV–VI: A Comprehensive Review of the Literature. **Am J Clin Dermatol**, v. 19, p. 237–252, 2018.
- FRANASIAK, J.; LARA, E.; PELLICER, A. Vitamin D in human reproduction. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 29, n. 4, p. 189-194, 2017.
- FRIEDRICH, M. et al. **Analysis of vitamin D-receptor (VDR) and retinoid X-receptor α in breast cancer**. Germany: The Histochemical journal, 2002.
- GIL MOR, M.D. **Immunology of Pregnancy**. New Haven: Springer New York, 2006.
- GORDON, S.; MARTINEZ, F. O. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. **Immunity**, v. 32, n. 5, p. 593–604, 2010.
- GRIFFITHS, S. K.; CAMPBELL, J. P. Placental structure, function and drug transfer. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain**, v. 15, n. 2, p. 84–89, 2015.
- GUDE, N. M. et al. Growth and function of the normal human placenta. **Thrombosis Research**, v. 114, n. 5- 6 SPEC. ISS., p. 397–407, 2004.
- HALLORAN, B. P.; DELUCA, H. F. Calcium transport in small intestine during early

development: role of vitamin D. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 239, n. 6, p. G473–G479, 2017.

HEWISON, M. et al. Differential Regulation of Vitamin D Receptor and Its Ligand in Human Monocyte-Derived Dendritic Cells. **The Journal of Immunology**, v. 170, n. 11, p. 5382–5390, 2003.

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

HOLICK, M. F. Vitamin D: A millenium perspective. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 88, n. 2, p. 296–307, 2003.

HOLICK, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. **The American journal of clinical nutrition**, v. 80, n. 6 Suppl, p. 1678S–88S, 2004.

HOLICK, M. F. Vitamin D: A D-lightful solution for good health. **Journal of Medical Biochemistry**, v. 31, n. 4, p. 263–264, 2012.

HORI, S. et al. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. **Science**, v. 299, n. 5609, p. 1057-1061, 2003.

HORNE, A. W.; STOCK, S. J.; KING, A. E. Innate immunity and disorders of the female reproductive tract. **Reproduction**, v. 135, n. 6, p. 739–749, 2008.

HYPPÖNEN, E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis. **Nutrition Reviews**, v. 63, n. 7, p. 225–232, 2005.

JANSSON, T.; POWELL, T.L. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. **Clinical science**, v. 113, n. 1, p. 1-13, 2007.

KALUDJEROVIC, J.; VIETH, R. Relationship between vitamin D during perinatal development and health. **Journal of midwifery & women's health**, v. 55, n. 6, p. 550-560, 2010.

KAM, P.; POWER, I. **Principles of Physiology for the Anaesthetist**. 3^a edição. London: CRC Press, 2015.

KAUSHAL, M.; MAGON, N. Vitamin D in pregnancy: A metabolic outlook. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 1, p. 76, 2013.

KIELY, M.; HEMMINGWAY, A.; O'CALLAGHAN, K. Vitamin D in pregnancy: current perspectives and future directions. **Therapeutic advances in musculoskeletal disease**, v. 9, n. 6, p. 145-154, 2017.

KIMBALL, S.; FULEIHAN, G. E. H.; VIETH, R. Vitamin D: A growing perspective.

Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, v. 45, n. 4, p. 339–414, 2008.

KINUTA, K. et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. **Endocrinology**, v. 141, n. 4, p. 1317–1324, 2000.

KRAMER, C. K. et al. Vitamin D and parathyroid hormone status in pregnancy: Effect on insulin sensitivity, β -cell function, and gestational diabetes mellitus. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 12, p. 4506–4513, 2014.

KUCZKOWSKI, K. M. “Help” with HELLP syndrome [2]. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 125, n. 3, p. 197–198, 2007.

LARQUÉ, E.; RUIZ-PALACIOS, M.; KOLETZKO, B. Placental regulation of fetal nutrient supply. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 16, n. 3, p. 292–297, 2013.

LASH, G. E.; ROBSON, S. C.; BULMER, J. N. Review: Functional role of uterine natural killer (uNK) cells in human early pregnancy decidua. **Placenta**, v. 31, n. SUPPL., p. S87–S92, 2010.

LASKARIN, G. et al. Antigen-presenting cells and materno-fetal tolerance: An emerging role for dendritic cells. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 58, n. 3, p. 255–267, 2007.

LEKVA, T. et al. Impact of Systemic Inflammation on the Progression of Gestational Diabetes Mellitus. **Current Diabetes Reports**, v. 16, n. 4, p. 1–11, 2016.

LEUNG, K. H. Inhibition of Human Natural Killer Cell and Lymphokine-Activated Killer Cell Cytotoxicity and Differentiation by Vitamin D3. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 30, n. 2, p. 199–208, 1989.

LICHTENSTEIN. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. **rev assoc med bras**, v. 59, n. 5, p. 495–506, 2013.

LIU, N. Q. et al. Vitamin D and the Regulation of Placental Inflammation. **The Journal of Immunology**, v. 186, n. 10, p. 5968–5974, 2011.

LUO, B. A.; GAO, F.; QIN, L. L. The association between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy in type 2 diabetes: A meta-analysis of observational studies. **Nutrients**, v. 9, n. 3, p. 1–12, 2017.

MAEDA, S. S. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 58, n. 5, p. 411–33, 2014.

MARTINS E SILVA, J. Breve história do raquitismo e da descoberta da vitamina D. **ACTA Reumatologica Portuguesa**, 2007.

- MENKHORST, E. et al. Human extravillous trophoblast invasion: intrinsic and extrinsic regulation. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 28, n. 4, p. 406-415, 2016.
- MOORE, K.; PERSAUD, T.; TORCHIA, M. **Embriologia básica**. 8ª edição. Brasil: Elsevier, 2008.
- NAKAMURA, K. et al. Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. **Bone**, v. 42, n. 2, p. 271–277, 2008.
- PALACIOS, C.; GONZALEZ, L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 144, n. PART A, p. 138–145, 2014.
- PANDEY, M. K.; THAKUR, S.; AGRAWAL, S. Lymphocyte immunotherapy and its probable mechanism in the maintenance of pregnancy in women with recurrent spontaneous abortion. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 269, n. 3, p. 161–172, 2004.
- PATKI, A.; CHAUHAN, N. An Epidemiology Study to Determine the Prevalence and Risk Factors Associated with Recurrent Spontaneous Miscarriage in India. **Journal of Obstetrics and Gynecology of India**, v. 66, n. 5, p. 310–315, 2016.
- PICCINNI, M. P. et al. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. **Journal of Neuroimmunology**, v. 109, n. 1, p. 30–33, 2000.
- QI, D. et al. Vitamin D and hypertension: Prospective study and meta-Analysis. **PLoS ONE**, v. 12, n. 3, p. 1–14, 2017.
- PONSONBY, A. et al. Vitamin D status during pregnancy and aspects of offspring health. **Nutrients**, v. 2, n. 3, p. 389-407, 2010.
- REDMAN, C. W. G.; SACKS, G. P.; SARGENT, I. L. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 180, n. 2 I, p. 499–506, 1999.
- RICHARDSON, A. C.; CARPENTER, M. W. Inflammatory Mediators in Gestational Diabetes Mellitus. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 34, n. 2, p. 213–224, 2007.
- RIEGER, L. et al. Specific subsets of immune cells in human decidua differ between normal pregnancy and preeclampsia - a prospective observational study. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 7, p. 1–11, 2009.
- RONCHI, F. C.; SONAGLI, M.; RONCHI, M. DA G. C. Prevalência de Hipovitaminose D em população de consultório médico. **Revista do Médico Residente**, v. 14, n. 3, p. 1–10, 2012.
- SAITO, S. et al. Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy. **American**

- Journal of Reproductive Immunology**, v. 63, n. 6, p. 601–610, 2010.
- SAITO, S.; SASAKI, Y.; SAKAI, M. CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells in human pregnancy. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 65, n. 2, p. 111–120, 2005.
- SANTOS et al. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. **BMC pediatrics**, v. 12, 2012.
- SARGENT, I. L.; BORZYCHOWSKI, A. M.; REDMAN, C. W. G. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. **Reproductive biomedicine online**, v. 14 Spec No, n. 5, p. 111–7, 2007.
- SCHMINKEY, D. L.; GROER, M. Imitating a stress response: A new hypothesis about the innate immune system's role in pregnancy. **Medical Hypotheses**, v. 82, n. 6, p. 721–729, 2014.
- SCHWERZ WEINERT, L. et al. Diabetes gestacional: um algoritmo de tratamento multidisciplinar Gestational diabetes management: a multidisciplinary treatment algorithm. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 55, n. 7, 2011.
- SRINIVAS, S. K. et al. Rethinking IUGR in preeclampsia: Dependent or independent of maternal hypertension? **Journal of Perinatology**, v. 29, n. 10, p. 680–684, 2009.
- 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. 104–113, 2015.
- VARUNA R. ALUVIHARE¹, ALEXANDER G. BETZ. The Role of Regulatory T Cells in Cancer. **Immune Network**, v. 9, n. 6, p. 209, 2009.
- VIJAYENDRA CHARY, A. et al. Reprint of “vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function”. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 148, p. 194–201, 2015.
- WEGMANN, T.G. et al. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon?. **Immunology today**, v. 14, n. 7, p. 353–356, 1993.
- WEISMAN, Y. et al. **1 α** 25-Dihydroxyvitamin D₃, and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro synthesis by human decidua and placenta [21]**Nature**, 1979.
- WESTWOOD, M. et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. **Journal of Endocrinology**, v. 236, n. 2, p. R93–R103, 2017.
- XIAO, J. P. et al. Low maternal vitamin D status during the second trimester of pregnancy: A cross-sectional study in Wuxi, China. **PLoS ONE**, v. 10, n. 2, p. 3–11, 2015.

5 APÊNDICES**Quadro 1 – Artigos não incluídos na síntese de resultados**

Autor/ Ano	Título	Motivo de exclusão
-------------------	---------------	---------------------------

Rosendahl et al., 2017	25-hydroxyvitamin D correlates with inflammatory markers in cord blood of healthy newborns	Outros tipos de células imunológicas
Fowler et al., 1978	Calcium and 25-hydroxyvitamin D3 binding proteins in human placenta	Outros tipos de células imunológicas
Romero et al., 2014	Cord blood vitamin d status and pro-allergic Th2 to Th1-associated chemokine ratios: is there a link?	Outros tipos de células imunológicas
Chawes et al., 2016	Effect of Vitamin D3 Supplementation During Pregnancy on Risk of Persistent Wheeze in the Offspring: A Randomized Clinical Trial	Outros tipos de células imunológicas
Ali et al., 2019	Effect of Vitamin D3 Supplementation in Pregnancy on Risk of Pre-eclampsia	Outros tipos de células imunológicas
Rubin et al., 1993	Evidence for human placental synthesis of 24,25-dihydroxyvitamin D3 and 23,25-dihydroxyvitamin D3	Estudo in vitro
Harvey et al., 2006	Maternal 25(OH)-vitamin D status in late pregnancy and mrna expression of placental calcium transporter predict intrauterine bone mineral accrual in the offspring	Outros tipos de células imunológicas
Gernand et at., 2013	Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a U.S. multicenter cohort study	Outros tipos de células imunológicas
Haggerty, 2011	Maternal supplementation for prevention and treatment of vitamin D deficiency in exclusively breastfed infants	Estudo de revisão
Fischer et al., 2007	Metabolism of vitamin D-3 in the placental tissue of normal and preeclampsia complicated pregnancies and premature births	Outros tipos de células imunológicas
Park et al., 2017	Placental vitamin D metabolism and its associations with circulating vitamin D metabolites in pregnant women	Estudos in vitro
Gernand et al., 2016	Pregnancy Vitamin D Deficiency and Placental Growth and Development in Mice	Outros tipos de células imunológicas
Barrera et al., 2015	Vitamin D and Inflammatory Cytokines in Healthy and	Estudo de revisão

	Preeclamptic Pregnancies	
Liu et al., 2011	Vitamin D and the Regulation of Placental Inflammation	Modelo animal
Harder et al., 2016	Vitamin D receptor (VDR) expression and its immunological role within the placenta	Outros tipos de células imunológicas

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews


National Institute for
Health Research

UNIVERSITY *of York*
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

1. * Review title.

Give the working title of the review, for example the one used for obtaining funding. Ideally the title should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problems. Where appropriate, the title should use the PI(E)COS structure to contain information on the Participants, Intervention (or Exposure) and Comparison groups, the Outcomes to be measured and Study designs to be included.

Association between maternal concentrations of hydroxycholecalciferol and the production of cytokines in the human placenta: A systematic review of the literature.

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

Associação entre concentrações maternas de 25 hidroxicolecalciferol sobre a produção de IL-10 na placenta humana: Uma revisão sistemática da literatura.