UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

SUZANA EGGERS TURRA

**CITOCINAS SÉRICAS EM GESTANTES NO SEGUNDO TRIMESTRE E
RELAÇÃO COM PARTOS PRÉ-TERMO EM COORTES DE DUAS
CIDADES BRASILEIRAS**

Ribeirão Preto

2016

CITOCINAS SÉRICAS EM GESTANTES NO SEGUNDO TRIMESTRE E RELAÇÃO COM PARTOS PRÉ-TERMO EM COORTES DE DUAS CIDADES BRASILEIRAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como pré-
requisito à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli

Ribeirão Preto

2016

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

Turra, Suzana Eggers

Citocinas séricas em gestantes no segundo trimestre e relação com partos pré-termo em coortes de duas cidades brasileiras.

58 folhas, 30cm.

Orientador: Ricardo de Carvalho Cavalli

Tese de dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP, área de concentração em Ginecologia e Obstetrícia. Ribeirão Preto, 2016.

1. Parto pré-termo. 2. Citocinas séricas. 3. Coortes de pré-natal.

Nome: TURRA, Suzana Eggers

Título: Citocinas séricas em gestantes no segundo trimestre e relação com partos pré-termo em coortes de duas cidades brasileiras

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Aprovado em ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Aos meus amados pais

Sedi Antonio Turra e Otacilda Maria Eggers Turra

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois sem fé não há motivos pra sonhar, não há objetivos a alcançar, não há progresso a realizar.

Aos meus pais e irmãos, por terem ajudado a moldar meu caráter e personalidade de maneira correta e decidida, por terem sempre me inundado com carinho e atenção, por terem sempre me apoiado nos momentos decisivos da minha vida. Vocês sempre serão os pilares da minha estrutura.

Ao amor da minha vida Gilson, por me mostrar que amor, cumplicidade e respeito são a tríade para um relacionamento perfeito, por me fazer sorrir sempre, mesmo em momentos de dificuldade, e por nunca me deixar desistir. Obrigada por seres tão especial e pela segunda família maravilhosa que me proporcionaste conhecer e amar.

Ao meu orientador, professor Ricardo de Carvalho Cavalli, por me ajudar a trilhar nesse difícil caminho da pesquisa clínica, sempre me mostrando que objetividade e organização são essenciais para atingir o que se almeja.

À queridíssima conterrânea Profa. Silvana Maria Quintana, por ter me auxiliado no início do projeto de mestrado, me incentivando a fazer tudo de maneira correta e clara.

À minha amiga Carolina Lepore, pelo companheirismo nas aulas da pós-graduação e por toda a ajuda compartilhada fora das salas de aulas. Sem você teria sido tudo muito mais difícil.

Aos meus amigos de Porto Alegre e de Ribeirão Preto, por sempre me apoiarem e entenderem os motivos dos meus “sumiços” momentâneos, quando estava mergulhada em artigos científicos e tentando escrever o projeto e a tese de conclusão.

Ao sempre solícito Davi Casale Aragon, estatístico da FMRP, pela ajuda com os dados. À querida Suleimy Mazin, estatística do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP, que no período final da análise se tornou um anjo em minha vida.

À secretária do Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia, Suelen Soares, por me ajudar a cumprir os prazos e manter a cabeça no lugar.

Às pacientes que aceitaram de livre e espontânea vontade colaborar com a pesquisa, mostrando que cooperação entre os indivíduos é fundamental para a evolução da raça humana.

Resumo

TURRA, Suzana Eggers. Citocinas séricas em gestantes no segundo trimestre e relação com partos pré-termo em coortes de duas cidades brasileiras. 2016. Tese (mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Objetivo: avaliar a associação dos níveis séricos de citocinas em gestantes assintomáticas no segundo trimestre e nascimentos pré-termo (NPT).

Pacientes e métodos: Estudo caso-controle aninhado a uma coorte de conveniência prospectiva. Foram incluídas gestantes de feto único entre 20 e 25 semanas e 6 dias de idade gestacional de 2 cidades brasileiras, as quais foram submetidas a entrevista e coleta de amostras de sangue venoso e avaliadas por entrevista no momento do nascimento. Dos NPT, 197 foram consideradas como grupo de casos e o grupo controle foi selecionado por sorteio, totalizando 426 pacientes no grupo controle. Foram avaliadas 41 citocinas séricas e comparadas entre os grupos.

Resultados: Na primeira análise, as citocinas GRO, PDGF-BB e sCD40L mostraram níveis séricos diminuídos no grupo dos partos pré-termo (PPT) ($p < 0,05$). Analisando apenas os PPT espontâneos, as citocinas GRO, sCD40L e MCP-1 apresentaram níveis diminuídos no grupo de casos ($p < 0,05$). As citocinas que apresentaram níveis séricos com valores discrepantes foram submetidas a uma transformação logarítmica para posterior comparação entre os grupos de casos e controles. No grupo de casos incluindo apenas PPT espontâneos, verificou-se níveis aumentados de IL-2 ($p < 0,05$). Foi significativo entre os grupos caso e controle a incidência de tabagismo materno e histórico de parto pré-termo anterior, sendo então essas características consideradas como fatores de risco nas análises multivariadas das citocinas dosadas. Apenas GRO demonstrou diferença em suas concentrações séricas entre grupos caso e controle na análise multivariada.

Conclusão: Níveis séricos menores de GRO no segundo trimestre estão associados a maior risco de prematuridade, podendo refletir uma deficiência na resposta inflamatória materna.

Palavras-chave: Citocinas séricas, parto pré-termo, coortes de pré-natal

Abstract

TURRA, Suzana Eggers. Serum cytokine levels in second trimester pregnancy and relation with preterm birth in a cohort in two Brazilian cities. 2016. Thesis – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Objective: To evaluate the association between second trimester serum cytokine levels in asymptomatic pregnant women and preterm births (PTB).

Patientes and methods: Cohort-nested case-control study including singleton pregnant women between 20 and 25 weeks and 6 days of gestation in two Brazilian cities. The patients were interviewed and collection of venous blood samples was performed. They were again interviewed at time of birth. Among PTB, 197 were considered as case group. The control group was selected among term births (426 patients). Forty-one cytokines were compared between groups.

Results: Cytokines GRO, PDGF-BB and sCD40L showed decreased serum levels in PTB group ($p < 0.05$). When analyzing only spontaneous PTB, GRO, sCD40L and MCP-1 levels showed decreased levels in the case group ($p < 0.05$). A logarithmic transformation was performed among cytokines with discrepant serum levels in an attempt of verifying the outliers influence, and it has shown increased levels of IL-2 in the group of spontaneous preterm delivery ($p < 0.05$). In both analyzes, the incidence of maternal smoking and history of previous preterm delivery was significantly different between case and control groups. In multivariate analysis, only GRO demonstrated different serum levels between case and control groups.

Conclusion: Lower second trimester serum levels of GRO in asymptomatic women are associated with increased number of preterm births. This finding may reflect a deficiency in maternal inflammatory response.

Keywords: Serum cytokines, preterm birth, prenatal cohort.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Características clínicas na primeira análise contendo todos casos de nascimentos pré-termo
- Tabela 2 - Características clínicas na segunda análise contendo todos casos de nascimentos pré-termo
- Tabela 3 - Valores médios das citocinas, desvios-padrão e p valor entre os grupos Caso e Controle (1ª análise)
- Tabela 4 - Valores médios das citocinas, desvios-padrão e p valor entre os grupos Caso e Controle (2ª análise)
- Tabela 5 - Análise de IL-2 entre os grupos Caso e Controle
- Tabela 6 - Risco relativo (RR) bruto e ajustado, intervalo de confiança (IC) e p-valor da análise multivariada envolvendo fatores inflamatórios e características clínicas

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists
BRISA - projeto temático intitulado: “*Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras – BRISA*”
CPPT – Corioamniorrexia prematura pré-termo
FMRP – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
FTC – Fator transformador de crescimento
GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GRO – growth related oncogene
HCRP – Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto
IC – Intervalo de confiança
IFN – Interferon
IG – Idade gestacional
IL – Interleucina(s)
IMC – Índice de massa corporal
ITU – Infecção do trato urinário
MA – Maranhão
MCP-1 – Monocyte chemoattractant protein-1
MS – Ministério da Saúde
NPT – Nascimento(s) pré-termo
PDGF-BB – platelet derived growth factor-BB
PPT – Parto(s) pré-termo
sCD40L – soluble CD40-ligand
SP – São Paulo
TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido
Th – T helper (Linfócitos)
TNF – Fator de necrose tumoral
TPP – Trabalho de parto pré-termo
USP – Universidade de São Paulo
UNICEF – Fundo da Nações Unidas para a Infância
VB – Vaginose bacteriana

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
rpm	Rotações por minuto
pg/ml	Picograma por mililitro
Kg/m²	Quilogramas/ metro ao quadrado

SUMÁRIO

1.	Introdução	12
1.1.	Prematuridade	13
1.2.	Citocinas e marcadores inflamatórios	15
2.	Justificativa	18
3.	Objetivos	20
4.	Hipóteses	22
5.	Metodologia	23
5.1.	Seleção de pacientes	24
5.2.	Métodos analíticos	26
5.2.1.	Características clínicas	26
5.2.2.	Dosagem de marcadores inflamatórios	26
5.3.	Análise estatística	26
6.	Aspectos éticos do projeto	29
7.	Resultados	31
7.1.	Análise descritiva da população em estudo	31
7.2.	Análise estatística dos dados	34
8.	Discussão	39
8.1.	Dados da população em estudo	40
8.2.	Citocinas, inflamação e parto pré-termo	41
8.3.	Limitações do estudo	46
9.	Conclusão	49
10.	Referências	51
11.	Anexos	58
	Anexo I – Questionário aplicado no momento do nascimento	59
	Anexo II – Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto	94
	Anexo III – Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão	95

INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

1.1 – Prematuridade:

Prematuridade, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), se refere a todos os nascimentos com menos de 37 semanas de gestação, ou 259 dias a contar do primeiro dia do último período menstrual. Sua incidência varia muito entre países industrializados e em desenvolvimento, e vem apresentando um crescimento expressivo global nos últimos anos (World Health Organization, 2012; ACOG, 2008). Mundialmente a taxa de nascimentos pré-termo (NPT) ou partos pré-termo (PPT) varia de 6 a 13% (Iams et al, 2010). No Brasil, o índice de NPT em 2011 foi de 10,7% (Ministério da Saúde, 2011), mas chega a alcançar índices de 12,3% em outros estudos, variando conforme as regiões brasileiras (Passini et al, 2014). Atualmente a prematuridade é considerada a maior causa de morbidade e mortalidade neonatais, e se tornou uma importante preocupação para a saúde pública (Blencowe et al, 2012). Os NPT são responsáveis por cerca de 75% das mortes neonatais, e os recém-natos sobreviventes estão sujeitos a inúmeras complicações, como disfunções respiratórias, retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, paralisia cerebral e outras sequelas neurológicas como déficits de visão e audição, motores, entre outros (Allen et al, 2008; Ashton et al, 2006).

As causas da prematuridade podem ser divididas em *espontâneas* (entre 50 e 75%), na maioria das vezes ocorrendo por contrações e trabalho de parto pré-termo (TPP) ou por corioamniorrexia prematura pré-termo (CPPT), ou em *induzidas* (cerca de 25%), ocorrendo por indicação médica por motivos fetais ou maternos (restrição de crescimento intra-uterino, estado fetal não tranquilizador, doenças maternas como pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, entre outras)(Goldenberg et al, 2008). A fisiopatologia do TPP e da CPPT espontâneos ainda é objeto de estudo nas diversas áreas científicas, englobando diferentes fatores que resultariam na resposta contrátil miometrial (Romero et al, 2006). Existem muitos fatores de risco já estabelecidos para a prematuridade, tais como PPT anterior, tabagismo, infecções, procedimentos no colo uterino, condição socioeconômica desfavorável, entre outros, e sua identificação torna-se mandatória para predição de PPT. Acredita-se que todos os fatores

citados anteriormente possam levar em comum à ativação da resposta inflamatória materno-fetal, o que deflagraria o início do TPP ou da CPPT (Vrachnis et al, 2010). Dentre os fatores citados, a identificação e o tratamento de infecções genitais e urinárias podem estabelecer um papel central na profilaxia da prematuridade. As infecções intra-útero constituem um dos fatores de risco mais importantes para TPP, ruptura prematura de membranas, nascimento pré-termo e infecções neonatais. Os microrganismos mais comumente relacionados às infecções genitais são: *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus* do grupo B, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* e *Gardnerella vaginalis* entre outros (Kim et al. 2012; Chang, Larson et al. 2013). Além disso, infecções do trato urinário e bacteriúria assintomática também constituem fatores de risco para TPP.

A identificação de mulheres em risco de apresentar trabalho de parto pré-termo (TPP) constitui medida essencial para diminuição das taxas de prematuridade. Inúmeras tentativas de detectar precocemente pacientes em risco de evolução para PPT já foram feitas, no entanto ainda não se conseguiu estabelecer um marcador bioquímico ideal de predição de PPT em pacientes assintomáticas. Atualmente, a medida do comprimento cervical por ultrassonografia transvaginal no segundo trimestre (22 ± 2 semanas) é considerado um grande preditor isolado de PPT (Berghella et al, 2009; Cahill et al, 2010). Dentre os marcadores bioquímicos mais estudados, o de maior importância até o momento é a pesquisa de fibronectina fetal na secreção vaginal e/ou cervical. Goldenberg e colaboradores conseguiram demonstrar que a presença de fibronectina fetal na cérvix de pacientes assintomáticas entre 24 e 26 semanas de gestação é um método de alta sensibilidade para predição de mais de 60% dos casos de parto pré-termo (Goldenberg et al, 1996). Entretanto, pelo seu alto custo, o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) não recomenda sua pesquisa de rotina em todas as pacientes (ACOG committee opinion 130: prediction and prevention of preterm birth, 2012).

Estima-se que cerca de 40% dos NPT estejam associados a inflamações e/ou infecções, o que reflete uma necessidade de estabelecer a relação entre marcadores bioquímicos e biológicos de processos inflamatórios e o desenvolvimento de TPP ou CPPT, levando à

prematuridade. A avaliação de marcadores biológicos poderia aumentar efetivamente o diagnóstico precoce do TPP e o início do tratamento (Malamitsi-Puchner et al, 2006).

1.2 – Citocinas e marcadores inflamatórios:

Citocinas são glicoproteínas hidrossolúveis ou polipeptídeos produzidos e liberados por diversas células do organismo em resposta a diferentes estímulos (dor, patógenos, inflamações, infecções, doenças autoimunes e neoplasias, gravidez, entre outros). São substâncias associadas à resposta inflamatória e agem através da estimulação leucocitária e quimiotaxia. Costumam atuar por mecanismos parácrinos ou autócrinos, onde diferentes células podem produzir a mesma citocina e a mesma citocina pode agir em diferentes células, estabelecendo o fenômeno denominado de pleiotropia. Atuam geralmente por mecanismos em cascata, onde o aumento de produção de uma determinada citocina pode estimular ou inibir a produção de outras citocinas (Curfs et al, 1997). São agrupadas em interleucinas (IL-1 a IL-35), citocinas quimiotáticas (quimiocinas), fatores de necrose tumoral, fatores de crescimento mesenquimal e interferons (Oliveira et al, 2011).

No sistema imunológico, as citocinas atuam como importantes mediadores na condução da resposta inflamatória. São produzidas principalmente pelos linfócitos T, podendo apresentar maior tendência a ações pró-inflamatórias (Th1) ou anti-inflamatórias (Th2), de acordo com o microambiente onde são produzidas e liberadas. Dentre as principais citocinas consideradas pró-inflamatórias, temos as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e TNF (fator de necrose tumoral). As anti-inflamatórias são IL-4, IL-10, IL-13 e FTC β (fator transformador de crescimento β) (Zhang et al, 2007).

O papel das citocinas na gestação vai além da comprovada atuação ao deflagrar as contrações e iniciar o trabalho de parto. O balanço na resposta inflamatória durante esse período é responsável pela manutenção da gravidez e pelo não reconhecimento do feto como um corpo estranho pelo sistema imunológico materno, visto que o mesmo não apresenta compatibilidade do complexo principal de histocompatibilidade com a mãe (Silva *et al.*, 2006), predominando portanto uma maior atuação das citocinas ligadas ao sistema Th2 (Hollier *et al.*, 2004).

Alguns estudos mostraram associação do aumento dos níveis séricos maternos de citocinas (particularmente IL-6, IL-1 β e IL-8, IL-12, IL-18, TNF α e interferon- γ) com TPP (Curry et al 2007; Makhseed et al, 2003). Seu aumento parece estar envolvido não apenas por resposta inflamatória, mas também no próprio mecanismo do trabalho de parto (Haddad, et al, 2006). A interleucina 1 beta (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) estimulam a produção de prostaglandinas no miométrio; a interleucina 6 (IL-6) estimula a produção de proteínas da fase aguda e enzimas necessárias para produção de prostaglandinas; a interleucina 8 (IL-8) é importante na modificação e preparo da cérvix uterina (Blackburn et al, 2008). Essas substâncias também apresentam interações entre si, de maneira sinérgica ou antagonista, resultando em uma rede complexa de funcionamento para deflagrar a resposta inflamatória e, na gestação, a manutenção ou término da gravidez.

Diversos estudos tentaram determinar o papel das citocinas no diagnóstico de TPP, utilizando a dosagem de seus níveis em secreções vaginais, no líquido amniótico e/ou no sangue materno. Entretanto, a análise desses estudos se torna controversa, visto que os resultados são variáveis e inconsistentes (Ruiz et al, 2012).

JUSTIFICATIVA

2 – JUSTIFICATIVA

A baixa sensibilidade dos métodos já existentes para identificação de gestantes em risco de evolução para parto pré-termo a partir de fatores biológicos, psicossociais e comportamentais justifica a busca por métodos de rastreio que apresentem maior sensibilidade, podendo ser aplicados à população em geral (Behrman et al, 2007). Além disso, estabelecer precocemente o diagnóstico do trabalho de parto pré-termo e identificar os casos de falso TPP e os que verdadeiramente evoluirão para parto são fatores primordiais para o sucesso do tratamento, o que reflete a importância de se identificar a população de gestantes em risco antes mesmo do início dos sintomas e sinais clínicos.

Métodos que possam ser realizados de maneira acessível para grandes populações durante o segundo trimestre, em pacientes assintomáticas, e que demonstrem alta sensibilidade para o rastreio de parto pré-termo, ainda não estão totalmente estabelecidos.

A relação já bem estabelecida entre inflamação e contração miometrial no mecanismo das contrações, evoluindo para trabalho de parto (pré-termo ou a termo), permite questionarmos se o surgimento de marcadores inflamatórios no sangue venoso materno de maneira precoce possa ser um indicativo de TPP e, de maneira geral, um possível método de rastreio populacional por sua facilidade e inocuidade na coleta de material.

OBJETIVOS

3 – OBJETIVOS

3.1 – Estabelecer relação entre a dosagem de citocinas séricas em mulheres assintomáticas no segundo trimestre de gestação e nascimento pré-termo.

3.2 – Identificar, dentre as citocinas, alguma que possa ser utilizada como marcador de risco para prematuridade em pacientes assintomáticas no segundo trimestre.

HIPÓTESES

4 – HIPÓTESES

H0: Não haverá diferença na concentração sérica das citocinas entre os grupos caso e controle (nascimentos pré-termo *versus* nascimentos a termo);

H1: Haverá diferença na concentração sérica das citocinas entre os grupos caso e controle (nascimentos pré-termo *versus* nascimentos a termo)

METODOLOGIA

5 – PACIENTES E MÉTODOS

5.1 – Seleção de Pacientes:

O estudo atual trata-se de um estudo caso-controle aninhado a uma coorte de pré-natal de conveniência prospectiva, parte de um projeto temático intitulado: “*Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras*” (Projeto BRISA). A amostra foi de conveniência e o recrutamento foi realizado na rede municipal de saúde das cidades de Ribeirão Preto (SP) e São Luís (MA), no período entre fevereiro de 2010 a fevereiro de 2011. As pacientes foram convidadas a participar do projeto em consultas habituais de pré-natal e as que mostraram interesse foram convocadas aos hospitais responsáveis pela coleta de dados em suas respectivas cidades: Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCRP) em Ribeirão Preto, e três maternidades distintas em São Luís. Após a avaliação completa pela equipe, realização dos exames e coleta das amostras, as pacientes foram reencaminhadas ao seu pré-natal de origem para seguimento habitual.

Foram incluídas no estudo apenas pacientes gestantes de feto único, com idades gestacionais entre 20 e 25 semanas e 6 dias (confirmadas por ultrassonografia obstétrica realizada com menos de 20 semanas de idade gestacional). Todas as pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foi escolhido este período da gestação por ser considerado o momento mais adequado para rastreio de diversas patologias obstétricas, dismorfologias fetais e medida ultrassonográfica do comprimento cervical. Sendo assim, essa idade gestacional é considerada como uma “janela de oportunidades” na gestação.

Critérios de inclusão:

- Assinatura do TCLE
- Gestantes entre 20 e 25 semanas e 6 dias de idade gestacional (estabelecida através da soma dos dias a partir do primeiro dia do último ciclo menstrual até o dia da inclusão na pesquisa,

divido por sete, sendo expressa em semanas e dias completos, confirmada com ultrassonografia obstétrica realizada com menos de 20 semanas de gestação).

Critérios de exclusão:

- Gravidez múltipla
- Fetos com malformações congênitas ou síndromes cromossômicas diagnosticadas antes das 20 semanas ou no momento da coleta de dados do pré-natal (confirmadas com ultrassonografia).

As gestantes elegíveis para entrar no estudo foram avaliadas em 2 momentos distintos: durante o pré-natal e no momento do nascimento. Na primeira avaliação as pacientes foram submetidas a entrevista contemplando dados de identificação, educação, saúde reprodutiva e hábitos de vida, gestação atual e histórico obstétrico, dados demográficos e sociais e dados para contato. Também responderam a questionários padrões específicos envolvendo temas sobre violência, estresse, discriminação e apoio social na gestação. Foram submetidas a exames incluindo exame ginecológico completo com coleta de secreções vaginais e endocervicais, ultrassonografia obstétrica morfológica e transvaginal para medida do comprimento cervical (exceto nas pacientes de São Luís, onde a medida do colo uterino não foi realizada de maneira rotineira), exame odontológico e coleta de amostras de sangue venoso para posterior análise de dados. Na segunda avaliação, realizada no momento do nascimento, as pacientes foram submetidas novamente a entrevista para atualizar informações de complicações durante o pré-natal e obtenção de dados do parto como idade gestacional ao nascimento. A equipe responsável pela coleta e processamento dos dados recebeu treinamento adequado para maior homogeneidade e aplicabilidade dos estudos. Os dados foram então tabulados por um operador específico para esse fim e revisados pelos coordenadores do estudo.

Na cidade de Ribeirão Preto, o estudo totalizou 1417 gestantes, das quais apenas 1370 foram avaliadas no momento do parto (por desistências ou perdas amostrais). Em São Luís, o estudo incluiu 1447 gestantes, das quais 1387 foram avaliadas no momento do parto. De todas as pacientes que evoluíram para parto pré-termo, 197 (129 de Ribeirão Preto e 68 de São Luís) foram consideradas como o grupo de casos incluídos no presente estudo, e alguns nascimentos

pré-termo foram excluídos por dados insuficientes ou impossibilidade de análise dos marcadores inflamatórios (não coletado, amostra inadequada). O grupo controle foi selecionado por sorteio aleatório simples sem reposição dentre o restante da coorte, em proporção 2:1 em suas respectivas cidades (426 pacientes), totalizando no estudo um n de 623 pacientes.

5.2 – Métodos analíticos:

5.2.1 – Características clínicas:

As informações com relação a infecções e determinação de índice de massa corporal (IMC) foram obtidas através do banco de dados e do resultado de exames coletados no momento do pré-natal. Através de questionário aplicado no momento do nascimento (anexo I), obteve-se as informações referentes às outras características clínicas das gestantes, como idade, paridade, história de parto pré-termo anterior e tabagismo.

5.2.2 – Dosagem de marcadores inflamatórios:

Para a dosagem das citocinas, amostras de sangue venoso foram coletadas no momento de avaliação da coorte de pré-natal, enviadas para o laboratório para processo de centrifugação, separação de soro e estoque em freezer para posterior análise nos grupos caso e controle.

A dosagem dos marcadores inflamatórios séricos (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α , entre outras citocinas, totalizando 41 marcadores diferentes) foi realizada através da utilização de kit de alta sensibilidade (Milliplex Map Human Cytokine/ Chemokine. Cat HCYTOMAG-60K-PX41 Millipore Corporation, Billerica, MA, USA) que analisou as amostras de plasma humano centrifugadas por 10 minutos a 10.000 rpm. A técnica foi realizada de acordo com a recomendação do fabricante e os analitos quantificados pelo aparelho Luminex 200 (Millipore Corporation, Billerica, MA, USA). Os valores foram calculados pelo Analyst Software e expressos em pg/ml.

5.3 – Análise estatística:

A análise estatística foi realizada em duas etapas distintas. No primeiro momento, foram incluídos todos os nascimentos pré-termo que tiveram suas citocinas dosadas na coorte de pré-natal do projeto BRISA e considerados como grupo de casos. Comparou-se entre os grupos de casos e controles as seguintes características: idade materna, paridade, história de parto pré-termo anterior, tabagismo, infecção gênito-urinária (ITU e vaginose) e IMC, além da dosagem de 41 marcadores inflamatórios. No segundo momento, através de respostas fornecidas na coorte de nascimentos do projeto BRISA, foi possível identificar e excluir do grupo de casos as pacientes que evoluíram para parto pré-termo por indicações obstétricas, constituindo um novo grupo de casos contendo apenas nascimentos pré-termo espontâneos (por TPP ou CPPT).

Os dados foram tabulados em uma planilha em excel, em seguida foram exportados para o programa SAS versão 9.3 (SAS Institute Inc, 2010). Inicialmente foi realizado uma análise exploratória de dados através de medidas de posição central e de dispersão e gráficos de box-plot. O teste t de Student foi utilizado para comparar as médias entre os dois grupos de estudo em relação às variáveis de interesse. Foi considerado um nível de significância de 5%. Os testes foram realizados com o procedimento proc ttest do software. Para as variáveis com uma grande variabilidade em que a distribuição não foi simétrica, foi feito uma transformação logarítmica e comparado os resultados com os testes sem a transformação para verificar a influência dos outliers. Os dados que mostraram diferença entre os grupos Caso e Controle foram então submetidos a uma análise multivariada.

ASPECTOS ÉTICOS DO PROJETO

6 – ASPECTOS ÉTICOS DO PROJETO

O projeto de pesquisa “*Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras - BRISA*” foi aprovado pelos Comitês de ética em pesquisa (CEP) de seus respectivos centros de realização (Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP e Universidade Federal do Maranhão)(anexos II e III).

RESULTADOS

7 – RESULTADOS

7.1 - Análise descritiva da população em estudo:

Na cidade de Ribeirão Preto, o estudo totalizou 1417 gestantes, das quais apenas 1370 foram avaliadas posteriormente no momento do parto (por desistências ou perdas amostrais). Destas, 133 evoluíram para PPT (9,7%). Em São Luís, o estudo incluiu 1447 gestantes, das quais 1387 foram avaliadas no momento do parto e 109 apresentaram PPT (7,5%). O total de nascimentos pré-termo foi 242 (8,7% do total de pacientes). Quarenta e cinco nascimentos pré-termo (4 em Ribeirão Preto e 41 em São Luís) foram excluídos do estudo por dados insuficientes ou impossibilidade de análise dos marcadores inflamatórios (não coletado, amostra inadequada), totalizando 197 pacientes que apresentaram nascimentos pré-termo onde foi possível a coleta e análise dos marcadores.

Inicialmente, a intenção de dosagem dos marcadores inflamatórios incluiria apenas as 7 citocinas mais estudadas e associadas ao nascimento pré-termo: TNF, IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-17 (pró-inflamatórias) e TGF- β e IL-10 (anti-inflamatórias). Porém, por questões de custo, optou-se pela realização da dosagem do kit de 41 marcadores (incluindo os sete marcadores iniciais) com custo mais acessível do que a compra isolada de cada um deles.

Dentre todos os dados disponíveis das pacientes da coorte de pré-natal, decidimos analisar os dados que poderiam influenciar no número de nascimentos pré-termo e em inflamação materna: idade materna, paridade, tabagismo, infecções genito-urinárias (infecção do trato urinário – ITU – confirmado em cultura de urina, e vaginose bacteriana confirmada por exame clínico e microscópico), história de prematuridade em gestação anterior e IMC. Comprimento cervical não foi considerado por não ter sido realizado nas pacientes de São Luís. No momento do nascimento foram coletados os seguintes dados: cidade e hospital de nascimento, data de nascimento e idade gestacional ao nascimento em dias. A idade média de nascimento em dias foi de 240,3 dias no grupo de Casos e 277,0 no grupo Controle na primeira análise. No grupo que incluiu apenas NPT espontâneos na segunda análise, a IG média ao nascimento foi de 239,8 dias.

As características clínicas das pacientes avaliadas na primeira análise são demonstradas na tabela 1.

A idade materna nos grupos foi dividida em intervalos: pacientes adolescentes (< 19 anos), entre 19 anos e 35 anos, e gestantes idosas (>35 anos). A maioria das pacientes apresentavam idades entre 19 e 35 anos em ambos os grupos (81,7% no grupo dos casos e 86,38% no grupo controle). Dentre as pacientes que evoluíram para parto pré-termo, 9,64% eram adolescentes e 8,6% das gestantes tinham mais de 35 anos. No grupo dos nascimentos a termo, 8,2% eram gestantes adolescentes e 5,4% eram gestante idosas. A análise entre diferentes faixas etárias e risco de nascimento pré-termo não mostrou diferença nos grupos.

Com relação ao tabagismo, no grupo dos PPT, 24,3 % das gestantes eram tabagistas, enquanto no grupo de nascimentos a termo, 14,8 % referiam tabagismo. A análise dos grupos mostrou significância entre tabagismo e nascimento pré-termo ($p = 0,0037$).

História de parto pré-termo anterior estava presente em 124 pacientes do grupo de nascimentos pré-termo (62,9%), enquanto que no grupo dos nascimentos com mais de 37 semanas, apenas 29 pacientes já haviam apresentado um ou mais partos pré-termo anteriores (6,8%), mostrando uma forte associação entre história de PPT anterior e nascimento pré-termo ($p < 0,0001$).

Infecção (ITU, vaginose bacteriana ou ambas) estava presente em 93 pacientes no grupo de nascimentos a termo (23,9%), e 50 no grupo dos nascimentos pré-termo (26,4%). Não houve diferença entre os grupos com relação à presença das infecções genito-urinárias.

A análise das demais características (paridade e IMC maternos) não mostrou diferença estatística entre os grupos.

Quando se analisou os dados do grupo de nascimentos pré-termo incluindo apenas os NPT espontâneos, as características da população do grupo de casos não mudaram acentuadamente (tabela 2). Manteve-se diferença estatística apenas com relação ao tabagismo materno e história de parto pré-termo em gestação anterior. Idade materna, paridade, infecções e IMC não mostraram diferença entre os grupos.

Tabela 1: Características clínicas na primeira análise contendo todos casos de NPT.

Variáveis	n	Caso (%)	Controle (%)	P-valor ¹
Idade da gestante				0,2404
<19 anos	54	9,64	8,22	
19-35 anos	529	81,73	86,38	
> 35 anos	40	8,63	5,4	
Paridade				0,3081
G1	284	42,64	46,95	
G2 ou G3	270	43,65	43,19	
≥G4	69	13,71	9,86	
Tabagismo				0,0037
Sim	111	24,37	14,79	
Não	512	75,63	85,21	
PPT anterior				<0,0001
Sim (1 ou mais)	153	62,94	6,84	
Não	470	37,06	93,16	
Infecções				0,5055
Sim	143	26,46	23,91	
Não	480	73,54	76,09	

¹ Teste Qui-quadrado

Tabela 2: Características clínicas na segunda análise contendo apenas NPT espontâneos.

Variáveis	n	Caso (%)	Controle (%)	P-valor ¹
Idade da gestante				0,5362
<19 anos	46	9,57	8,22	
19-35 anos	463	82,81	86,38	
> 35 anos	32	7,83	5,4	
Paridade				0,8412
G1	251	44,35	46,95	
G2 ou G3	235	44,35	43,19	
≥G4	55	11,3	9,86	
Tabagismo				0,0447
Sim	89	22,61	14,79	
Não	452	77,39	85,21	
PPT anterior				<0,0001
Sim (1 ou mais)	103	64,36	6,84	
Não	438	35,65	93,16	
Infecções				0,0653
Sim	128	32,71	23,91	
Não	413	67,29	76,09	

¹ Teste Qui-quadrado

7.2 - Análise estatística dos dados:

Os valores das citocinas entre os grupos foram comparados utilizando-se o teste T de Student. Dentre os 41 marcadores estudados primeiramente, 3 mostraram diferença entre os grupos “Caso” e “Controle”, os quais foram: GRO (growth related oncogene), PDGF-BB (platelet derived growth fator-BB) e sCD40L (soluble CD40-ligand).

Realizando-se então a segunda análise contendo apenas os nascimentos pré-termo espontâneos, a diferença entre os grupos no que se refere a GRO e sCD40L se manteve. A citocina PDGF-BB passou a não mostrar diferença em suas concentrações entre os grupos caso e controle, enquanto que a citocina MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) passou a mostrar diferença significativa dos seus níveis entre grupos caso e controle.

Para as citocinas nas quais se identificou valores muito discrepantes da média (outliers) realizou-se uma transformação logarítmica e os resultados foram comparados com os testes sem a transformação, para identificar possíveis influências de tais valores outliers. Dentre as citocinas reavaliadas, a Interleucina-2 (IL-2) passou a apresentar valores estatisticamente significantes no grupo envolvendo apenas os partos pré-termo espontâneos (p valor = 0,03).

Baseado nas comparações univariadas que deram significância estatística foi realizado um modelo de regressão binomial para verificar quais fatores estariam associados ao desfecho prematuridade. Tabagismo materno e história de PPT anterior foram considerados como fatores de risco. Na análise multivariada, somente PPT anterior e GRO estão associados com prematuridade. Pacientes com história de PPT anterior apresentaram aumento em quase 7 vezes do risco para parto pré termo. Conforme a unidade de medida da variável GRO aumentou, diminui o risco de PPT. Como as variáveis relacionadas aos marcadores são contínuas, as estimativas ficaram muito próximas do valor 1.

Os resultados podem ser melhor analisados observando-se as tabelas 3, 4, 5 e 6 (destaque em negrito para os marcadores cujos valores deram p valor significativo entre os grupos Caso e Controle).

Na literatura atual, não é possível definir um valor exato para considerarmos esse marcadores inflamatórios séricos aumentados, normais ou diminuídos. Deste modo não foi possível determinar sensibilidade e especificidade de cada marcador.

Tabela 3: Valores médios das citocinas, desvios-padrão e p valor* entre os grupos (1ª análise)

Variável	Grupo	Média	DP	P-valor	Variável	Grupo	Média	DP	P-valor
EGF	Caso	182,7	130,8	0,3062	IL-17A	Caso	32,6476	52,9527	0,183
	Controle	171,7	122,5			Controle	41,6835	88,0351	
FGF-2	Caso	135,8	76,7299	0,7668	IL-1Ra	Caso	95,4395	91,8856	0,2903
	Controle	138	91,4382			Controle	114	237,5	
Eotaxine	Caso	112,9	72,6974	0,5456	IL-1 alfa	Caso	46,0616	51,0222	0,1277
	Controle	117,2	86,1486			Controle	55,8531	83,126	
TGF-alfa	Caso	18,4112	18,6193	0,1701	IL-9	Caso	4,9513	5,6171	0,2162
	Controle	21,3524	27,2512			Controle	7,8791	32,9569	
G-CSF	Caso	149,6	96,2739	0,33	IL-1 beta	Caso	5,0655	4,4916	0,3382
	Controle	159,8	131			Controle	5,8939	11,7356	
Flt-3L	Caso	55,9029	57,8021	0,09	IL-2	Caso	12,2609	34,6502	0,6663
	Controle	69,3022	103,7			Controle	11,0445	31,7993	
GM-CSF	Caso	58,062	69,2813	0,7343	IL-3	Caso	3,1596	2,7078	0,967
	Controle	60,3111	80,1452			Controle	3,1752	4,9347	
Fractalkine	Caso	88,7008	61,7594	0,9978	IL-4	Caso	41,6012	83,073	0,6102
	Controle	88,7183	79,2915			Controle	45,4329	89,0372	
IFN-A2	Caso	73,0846	49,4714	0,3498	IL-5	Caso	4,2635	6,5615	0,4172
	Controle	77,7269	60,968			Controle	4,9761	11,4787	
IFN-gama	Caso	53,1145	81,4949	0,2914	IL-6	Caso	17,1031	20,9411	0,4109
	Controle	64,1897	136,4			Controle	19,8816	45,1858	
GRO	Caso	1565,9	736,8	0,0001	IL-7	Caso	32,8132	43,9409	0,1891
	Controle	1950,6	1295,9			Controle	38,8954	57,6335	
IL-10	Caso	9,9532	11,7014	0,2563	IL-8	Caso	59,7767	143,8	0,6522
	Controle	14,156	51,2865			Controle	64,1658	95,4174	
MCP-3	Caso	50,6947	61,8879	0,5747	IP10	Caso	482,8	921,8	0,2591
	Controle	53,9615	69,9875			Controle	428,9	238,3	
IL-12P40	Caso	41,342	42,4712	0,8212	MCP-1	Caso	417,5	236,3	0,4262
	Controle	42,2234	46,4873			Controle	433,1	224,2	
MDC	Caso	1646,9	769,2	0,2216	MIP-1A	Caso	36,0171	104,4	0,2828
	Controle	1745,7	1005,3			Controle	76,0285	517,3	
IL-12P70	Caso	268161	57,449	0,2743	MIP-1B	Caso	78,9799	78,9168	0,54
	Controle	49,556	289			Controle	83,445	86,9795	
PDGF-AA	Caso	407395	4076297	0,2104	RANTES	Caso	10721,5	6231,2	0,914
	Controle	1077425	6968028			Controle	10784,8	7044,1	
IL-13	Caso	13,2963	16,3911	0,4106	TNF-alfa	Caso	15,4463	19,7965	0,3809
	Controle	14,8995	24,943			Controle	17,0187	21,2659	
PDGF-BB	Caso	26722,7	11148,6	0,0236	TNF-beta	Caso	23,1463	34,0907	0,2206
	Controle	28924,3	11311,4			Controle	29,518	69,135	
IL-15	Caso	13,9229	41,7731	0,8736	VEGF	Caso	318,7	261,4	0,3678
	Controle	13,3801	38,5093			Controle	361,8	646,6	
SCD40L	Caso	349482	278213	0,0024					
	Controle	426611	301208						

*Teste T de Student

Tabela 4: Valores médios das citocinas, desvios-padrão e p valor* entre os grupos (2ª análise)

Variável	Grupo	Média	DP	P-valor	Variável	Grupo	Média	DP	P-valor
EGF	Caso	176,5	121,8	0,7054	IL-17A	Caso	34,7405	58,5471	0,4246
	Controle	171,7	122,5			Controle	41,6835	88,0351	
FGF-2	Caso	141,4	84,4845	0,7167	IL-1Ra	Caso	104,7	103	0,6848
	Controle	138	91,4382			Controle	114	237,5	
Eotaxine	Caso	110,4	77,0536	0,4453	IL-1 alfa	Caso	53,5263	57,5685	0,7778
	Controle	117,2	86,1486			Controle	55,8531	83,126	
TGF-alfa	Caso	17,5826	22,0619	0,1721	IL-9	Caso	5,1318	5,4218	0,3738
	Controle	21,3524	27,2512			Controle	7,8791	32,9569	
G-CSF	Caso	153,4	106,5	0,6318	IL-1 beta	Caso	5,5833	5,048	0,782
	Controle	159,8	131			Controle	5,8939	11,7356	
Flt-3L	Caso	59,6808	62,4317	0,3428	IL-2	Caso	15,5117	40,3502	0,2089
	Controle	69,3022	103,7			Controle	11,0445	31,7993	
GM-CSF	Caso	64,388	76,1811	0,625	IL-3	Caso	3,5501	3,1609	0,44
	Controle	60,3111	80,1452			Controle	3,1752	4,9347	
Fractalkine	Caso	87,7148	60,4493	0,8997	IL-4	Caso	52,2345	92,5687	0,4713
	Controle	88,7183	79,2915			Controle	45,4329	89,0372	
IFN-A2	Caso	79,2312	53,3346	0,8098	IL-5	Caso	4,4548	7,2135	0,6437
	Controle	77,7269	60,968			Controle	4,9761	11,4787	
IFN-gama	Caso	55,5616	87,3259	0,5201	IL-6	Caso	20,3197	24,027	0,9203
	Controle	64,1897	136,4			Controle	19,8816	45,1858	
GRO	Caso	1560,1	809,5	0,0022	IL-7	Caso	37,8736	48,6891	0,8619
	Controle	1950,6	1295,9			Controle	38,8954	57,6335	
IL-10	Caso	9,9393	10,6842	0,3814	IL-8	Caso	59,9677	94,6081	0,6751
	Controle	14,156	51,2865			Controle	64,1658	95,4174	
MCP-3	Caso	58,2181	69,1722	0,562	IP10	Caso	413,4	245,5	0,5403
	Controle	53,9615	69,9875			Controle	428,9	238,3	
IL-12P40	Caso	48,2861	47,7999	0,2179	MCP-1	Caso	377,5	206,7	0,0169
	Controle	42,2234	46,4873			Controle	433,1	224,2	
MDC	Caso	1628,3	790,7	0,247	MIP-1A	Caso	35,6473	99,1318	0,4056
	Controle	1745,7	1005,3			Controle	76,0285	517,3	
IL-12P70	Caso	28,987	62,8652	0,4488	MIP-1B	Caso	86,133	85,9299	0,7682
	Controle	49,556	289			Controle	83,445	86,9795	
PDGF-AA	Caso	506634	5143635	0,4126	RANTES	Caso	10062,5	5834,2	0,313
	Controle	1077425	6968028			Controle	10784,8	7044,1	
IL-13	Caso	14,925	18,8452	0,9919	TNF-alfa	Caso	16,3717	24,7215	0,7801
	Controle	14,8995	24,943			Controle	17,0187	21,2659	
PDGF-BB	Caso	27225,8	12172,9	0,1604	TNF-beta	Caso	26,2545	36,9784	0,6261
	Controle	28924,3	11311,4			Controle	29,518	69,135	
IL-15	Caso	17,2228	48,6253	0,3712	VEGF	Caso	319,1	272,3	0,4898
	Controle	13,3801	38,5093			Controle	361,8	646,6	
SCD40L	Caso	343608	285042	0,0082					
	Controle	426611	301208						

*Teste T de Student

Tabela 5: Análise de IL-2 entre os grupos Caso e Controle

Análise	Grupo	Média	DP	P-valor*
IL-2 (todos PPT)	Caso	12,2609	34,6502	0,6663
	Controle	11,0445	31,7993	
IL-2 (somente PPT espontâneos)	Caso	15,5117	40,3502	0,2089
	Controle	11,0445	31,7993	
Log IL-2 (todos PPT)	Caso	1,5968	1,0672	0,1601
	Controle	1,4544	1,2225	
Log IL-2 (somente PPT espontâneos)	Caso	1,7283	1,1927	0,0326
	Controle	1,4544	1,2225	

*Teste T de Student

Tabela 6: Risco relativo (RR) bruto e ajustado, intervalo de confiança (IC) e p-valor da análise multivariada envolvendo fatores inflamatórios e características clínicas

Variáveis	RR Bruto	IC 95%		P-valor	RR Ajustado	IC 95%		p-valor
PPT anterior	7,6400	5,2164	11,1898	<,0001	7,1994	4,8988	10,5804	<0,0001
Tabagismo	1,4836	0,9585	2,2965	0,077	1,2514	0,8018	1,9535	0,323
GRO	0,9997	0,9995	0,9999	0,006	0,9998	0,9996	1	0,033
IL-2	1,0024	0,9981	1,0067	0,269	1,0013	0,9966	1,006	0,587
SCD40L	1,0000	1,0000	1,0000	0,019	1	1	1	0,064
MCP-1	0,9990	0,9980	0,9999	0,034	0,9992	0,9982	1,0002	0,118

DISCUSSÃO

8 – DISCUSSÃO

8.1 – Dados da população estudada:

A incidência de prematuridade no estudo atingiu níveis menores (8,7%) que o da população brasileira em geral (10,7%) segundo dados do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2011). De acordo com este documento, o Estado do Maranhão apresentou em 2011 uma prevalência de 10,5% de prematuridade, e o Estado de São Paulo apresentou taxas de 12,7% para o mesmo período. Isso pode ser devido à amostra populacional do estudo não ser aleatória, e sim uma amostra de conveniência.

Segundo dados publicados pela UNICEF, a gestação na adolescência, principalmente em pacientes menores de 15 anos, está associada ao aumento do risco de parto pré-termo, informações que vão ao encontro dos achados de Passini em estudo multicêntrico publicado em 2014, no qual a gestação na adolescência (≤ 19 anos) mostrou aumento significativo do risco de PPT (RR 1,54, IC95% 1,31-1,79) (UNICEF, 2013; Passini et al, 2014). No presente estudo, 84,9% das pacientes tinham entre 19 e 35 anos, e a distribuição das faixas etárias entre os grupos Caso e Controle não mostrou valores extremamente diferentes. Entretanto, não houve associação entre gestantes com faixas etárias nos extremos da vida reprodutiva e prematuridade.

A análise dos grupos com relação à paridade materna não mostrou diferenças significativas no risco para prematuridade. Há estudos relatando aumento de risco de PPT na nuliparidade (Schimmel et al, 2014, Ota et al, 2014), o que não é confirmado no presente estudo.

Com relação ao índice de massa corporal (IMC), não houve diferença para IMC médio entre os grupos Caso e Controle (26,7 e 26,8 respectivamente). Ambos os grupos mostraram pacientes com maior prevalência de sobrepeso e obesidade. Não houve associação entre IMC e aumento do risco de PPT, diferentemente do resultado encontrado em metanálise publicada em 2010, onde pacientes gestantes com sobrepeso e obesidade apresentaram aumento significativo do risco de parto pré-termo (espontâneo ou por indicação médica) (McDonald, 2010).

A presença de infecção do trato genito-urinário é fator associado ao aumento do risco de prematuridade. Estudos sugerem que há associação entre vaginose bacteriana (VB) e PPT

(Carvalho et al, 2001; Donders et al, 2009), entretanto a literatura mostra achados controversos. Infecção do trato urinário e bacteriúria assintomática são associados com parto pré-termo e baixo peso ao nascer, entre outras complicações gestacionais (pielonefrite grave, sepse urinária, sepse neonatal, entre outras)(Smaill, 2001). A presença de infecções genito-urinárias (ITU e/ou vaginose bacteriana) foi encontrada em 22,9% do número total das gestantes, em 25,4% das gestantes no grupo Caso e 21,8% das gestantes no grupo Controle. Não houve diferença significativa na prevalência de infecções entre os grupos e não houve associação entre presença de infecções genito-urinárias e aumento do risco para PPT.

Com relação ao tabagismo, 24,3% das pacientes que evoluíram para parto pré-termo referiram ter fumado durante a gravidez. No grupo controle esta taxa foi de 14,7%. A taxa de prevalência de tabagismo entre gestantes no Brasil é estimada em 20% (Reis et al, 2008). Em estudo realizado em 2011 em uma cidade da região Sul, a incidência de tabagismo entre gestantes foi de 21% (Silveira et al, 2016). No atual estudo, tabagismo materno foi associado a aumento do risco de PPT. Tal associação é mundialmente estudada e comprovada por diversos estudos (Moore et al, 2016; Cui et al, 2016; Smith et al, 2015).

Dentre todas as características abordadas neste estudo, história de parto pré-termo anterior foi o fato mais fortemente e significativamente associado a parto pré-termo. A história obstétrica de um ou mais partos pré-termo anteriores na literatura demonstra forte associação com a recorrência da prematuridade. Em uma revisão realizada em 2007, história de um parto pré-termo anterior aumentou o risco para novo PPT em média em 21%, dois partos pré-termo anteriores aumentaram em média 42%, e história de 3 ou mais partos pré-termo podem alcançar um risco aumentado de até 67% (MacManemy et al, 2007).

8.2 – Citocinas, inflamação e parto pré-termo:

Romero descreveu a cascata de resposta inflamatória que desencadeia o trabalho de parto a termo e pré-termo como uma rede complexa de diversos fatores inflamatórios e anti-inflamatórios interagindo, não sendo possível indicar que o bloqueio de um único marcador possa ser suficiente para prevenir ou deflagar o parto pré-termo (Romero et al, 2006; Romero et

al, 2007). Dentre os fatores inflamatórios, o autor destaca as citocinas IL-1 e TNF-alfa como grandes deflagradoras da resposta contrátil miometrial. Com relação aos fatores anti-inflamatórios, o autor destaca a comprovada deficiência na produção e ativação de IL-10 nos casos de prematuridade.

No presente estudo, examinamos as concentrações séricas de 41 marcadores (citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento) em gestantes assintomáticas no segundo trimestre e as comparamos entre o grupo de pacientes que evoluíram para parto pré-termo e um grupo controle de pacientes que evoluíram para parto a termo. Das 41 citocinas analisadas, 3 mostraram diferenças estatísticas entre os grupos: GRO, sCD40L e PDGF-BB. Dentre estas, nota-se que todas apresentaram valores médios mais elevados no grupo controle em comparação com o grupo dos nascimentos pré-termo, não sendo possível identificar alguma citocina cujo valor sérico elevado refletiria um marcador bioquímico de risco aumentado para prematuridade.

Realizou-se então a análise incluindo como grupo de Casos apenas partos pré-termo espontâneos. Nesta segunda análise, GRO e sCD40L mantiveram diferença entre seus níveis nos grupos Caso e Controle. A citocina PDGF-BB passou a não apresentar mais diferença de níveis entre os grupos. A citocina MCP-1, que na primeira análise não demonstrou diferença, passou a apresentar diferença entre seus valores nos grupos Caso e Controle, estando mais elevados neste último. A transformação logarítmica realizada nas citocinas com valores discrepantes da média demonstrou nesta segunda análise uma significativa diferença para IL-2.

Após análise multivariada incluindo as características clínicas e os marcadores inflamatórios associados a prematuridade na análise univariada, verifica-se a importância do histórico obstétrico de partos pré-termo anteriores na determinação do risco para novos episódios de NPT. Identifica-se também uma tendência da associação de menores níveis séricos de GRO ao aumento do risco de prematuridade.

A citocina GRO (Growth Related Oncogene ou Growth Related Protein) foi originalmente descrita como um fator de crescimento endógeno de células tumorais em melanomas. É marcador pró-inflamatório produzido por diferentes tipos celulares, como células sinoviais,

monócitos, fibroblastos e células endoteliais, e sua produção é diretamente influenciada pela IL-8, sendo responsável por ativação de neutrófilos e quimiotaxia de células da resposta inflamatória (Geiserls et al, 1993; Zhang et al, 2007). Possui três subunidades (alfa, beta e gama). No presente estudo determinou-se o valor sérico da GRO total, demonstrando valores com diferença estatística entre os grupos caso e controle, sendo o valor médio menor no grupo dos partos pré-termo. Essa diferença se manteve mesmo após realizada a análise considerando apenas partos pré-termo espontâneos. Na análise multivariada, menores níveis séricos de GRO mostraram associação aos nascimentos pré-termo. Sua distribuição foi considerada simétrica, não apresentando valores muito discrepantes, por isso sua transformação logarítmica não foi necessária para análise estatística. Em um estudo anterior, Hsu e colaboradores detectaram maiores concentrações da subunidade alfa desta citocina em pacientes que evoluíram para PPT (Hsu et al, 1998), porém tal dado não foi confirmado em estudos posteriores (Weissenbacher et al, 2013; Laudanski et al, 2014). Laudanski em 2014 também determinou valores estatisticamente menores na concentração sérica de GRO de gestantes apresentando trabalho de parto pré-termo em comparação com gestantes em trabalho de parto com mais de 37 semanas de gestação, porém não estabeleceu relação causal entre a concentração sérica da citocina e a evolução para prematuridade. Tais resultados sugerem que níveis séricos baixos de GRO poderiam refletir uma resposta inflamatória deficitária e maior susceptibilidade infecções, aumentando o risco de deflagrar resposta contrátil miometrial e de TPP.

A citocina PDGF-BB é uma proteína pertencente à família dos fatores de crescimento, produzida por plaquetas, células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos ativados. Sua função na cascata de resposta inflamatória é estimular quimiotaxia, proliferação e expressão gênica em monócitos, macrófagos e fibroblastos, aumentando a vascularização local e a resposta inflamatória e acelerando o processo de cura através da formação de colágeno (Pierce et al, 1991). Seu papel na deflagração do trabalho de parto ainda não é conhecido.

CD40 é um receptor de proteínas transmembrana e faz parte da família dos fatores de necrose tumorais. Está presente em células como plaquetas e linfócitos B. Sua expressão nas células faz a regulação do CD40L (ligando), e essa interação entre CD40L e receptor CD40 é

responsável por induzir a expressão de citocinas, quimiocinas, fatores de necrose tumoral, metaloproteinases e fatores pró-coagulantes (Charalambos et al, 2009). Tem papel bem estabelecido na inflamação associada à aterosclerose (Rizvi et al, 2008). No plasma sua forma solúvel pode ser detectada, conhecida como sCD40L e marcador alvo utilizado no presente estudo. Em 2005, Sitaru e seus colaboradores identificaram níveis elevados da expressão de CD40L em plaquetas coletadas em sangue de cordão de pacientes com corioamnionite (confirmada por histologia)(Sitaru et al, 2005). No presente estudo, níveis séricos menores entre o grupo de nascimentos pré-termo vai de encontro aos achados anteriormente descritos.

A citocina MCP-1, também chamada CCL-2, pertence à família das quimiocinas. É um potente agente quimiotático para monócitos e produzido por diferentes tipos celulares: fibroblastos, musculatura lisa, células epiteliais, mesangiais, astrócitos e os próprios monócitos. É responsável por regular a migração e infiltração de monócitos, células T de memória e células NK (*natural killers*) na resposta inflamatória (Deschmane et al, 2009). Em estudo prospectivo realizado por Chandiramani e colaboradores, níveis de concentração cervical de MCP-1 foram considerados aumentados em coletas seriadas em pacientes que desenvolveram encurtamento cervical pré-termo na gestação (Chandiramani et al, 2012). Em outro estudo, níveis aumentados de MCP-1 foram encontrados no líquido amniótico de pacientes que apresentaram PPT na presença ou não de infecções intra-amnióticas (Esplin et al, 2005). Em um recente estudo realizado por Hunter e colaboradores, níveis de concentração baixos de MCP-1 e ausência de macrófagos em secreções cervicais de gestantes assintomáticas no segundo trimestre foram associados a maior risco de parto pré-termo anterior a 34 semanas, especialmente em pacientes cujo *screening* com medida de colo uterino e pesquisa de fibronectina fetal foi sugestivo de baixo risco para PPT. Neste estudo, o autor considera que possa existir um período de resposta imune inadequada na cérvix uterina contra infecções ascendentes, o que posteriormente deflagraria resposta inflamatória e invasão tecidual uterina por microrganismos, levando ao início do trabalho de parto (Hunter et al, 2016).

A Interleucina-2 é uma proteína produzida principalmente por linfócitos T CD4. Tem como ação aumentar a proliferação de linfócitos T e células B e induzir a produção de outras citocinas

como IFN- γ (interferon gama) e TNF- β (fator de necrose tumoral beta)(Curfs et al, 1997). Sua influência nos nascimentos pré-termo ainda é controversa. Em estudo retrospectivo realizado por Wilke e equipe em 2006 que comparou padrões Th1 e Th2 durante a gestação, foi identificado diminuição da produção de citocinas IL-2 e IFN- γ entre 20 e 25 semanas, com subsequente forte estímulo das mesmas em pacientes que evoluíram para partos pré-termo. Em estudo caso-controle publicado em 2007, Curry e colaboradores não encontraram associação entre níveis plasmáticos de IL-2, TNF- α e GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) e risco de parto pré-termo, enquanto níveis elevados de IL-6 e IFN- γ neste mesmo estudo foram significativamente elevados no grupo dos nascimentos pré-termo (Curry et al, 2007). Na análise da Interleucina-2 em nosso estudo, é importante destacar que seus valores foram maiores no grupo Caso em comparação com o grupo Controle em todas as análises, mas demonstrou significância apenas quando os partos pré-termo não espontâneos foram excluídos da análise. Tal fato corrobora com a hipótese de envolvimento ou alteração de marcadores inflamatórios, especialmente a interleucina-2, no mecanismo do parto pré-termo.

A detecção de citocinas nos estudos revisados foi realizada por diferentes técnicas: dosagem plasmática, em secreção cervical, no líquido amniótico ou no sangue de cordão coletado no momento do nascimento. Identificam-se muitos resultados conflitantes com relação a sensibilidade e especificidade de cada um dos métodos. Em revisão sistemática publicada em 2010, na qual foram incluídos estudos observacionais que realizaram dosagem de diversas citocinas em pacientes assintomáticas e desfecho “parto pré-termo”, concluiu-se que níveis aumentados de IL-6 nas secreções cervicovaginais e no líquido amniótico estariam associados ao aumento do risco de PPT, enquanto os níveis séricos desta mesma interleucina não demonstraram associação com o desfecho. Outras citocinas não puderam ser analisadas por não haver número suficiente de estudos publicados envolvendo suas dosagens em pacientes assintomáticas (Wei et al, 2010)

Considerando que algumas citocinas têm ação anti-inflamatória bem estabelecida na resposta imunológica (principalmente IL10 e IL13), pode-se questionar se valores baixos dessas substâncias na corrente sanguínea da gestante poderiam refletir uma deficiência na resposta

inflamatória da mesma e uma susceptibilidade maior a patógenos, infecções e inflamações, ou um desequilíbrio no sistema Th1 *versus* Th2, o que poderia deflagrar o início da resposta contrátil miometrial precocemente na gestação. Alguns estudos também demonstraram que menores concentrações séricas ou cervicais de citocinas pró-inflamatórias podem predispor infecção e corioamnionite, o que poderia causar parto pré-termo (Simhan et al, 2003; Weissenbacher et al, 2013), corroborando com os achados do presente estudo, onde houve associação significativa de níveis séricos diminuídos de GRO em gestantes assintomáticas no segundo trimestre e evolução para parto pré-termo.

8.3 – Limitações do estudo:

A população em estudo, por se tratar de amostra de conveniência e não amostragem aleatória, pode não ser representativa da população geral, o que resultaria em viés de seleção. Entretanto, o fato de todas as pacientes terem sido recrutadas através de unidades públicas de saúde não vinculadas à universidade e pertencerem a uma população de baixa e média renda, corrobora para podermos considerar que são representativas da maioria da população brasileira. A homogeneidade da amostra populacional nos aspectos socioeconômicos contribui também para a diminuição de possíveis vieses de confusão.

O presente estudo tem sua análise prejudicada também por não poder avaliar as mudanças nas concentrações plasmáticas dos marcadores inflamatórios ao longo da gestação, o que poderia identificar os períodos críticos nos quais a dosagem das citocinas refletiria o aumento real do risco de prematuridade. Outra limitação do estudo está na impossibilidade de avaliar as características cervicais e sua associação com níveis séricos de marcadores inflamatórios, visto que as pacientes de São Luís não foram submetidas à ultrassonografia específica para medida do comprimento cervical na coorte de pré-natal.

Não se encontra na literatura, até o presente momento, valores de ponto de corte de normalidade para citocinas para se realizar uma comparação direta com o desfecho prematuridade. Até o momento, o resultado de diversos estudos ainda se mantém insuficiente para indicar a dosagem sérica de marcadores inflamatórios em pacientes assintomáticas no

segundo trimestre como forma de prever parto pré-termo ou identificar populações em risco de PPT.

CONCLUSÃO

9 – CONCLUSÃO

Há associação entre menores níveis séricos de GRO no segundo trimestre em pacientes assintomáticas e evolução para parto pré-termo.

REFERÊNCIAS

10 – REFERÊNCIAS

1. March of Dimes, PMNCH, Save the Children. WHO. Born too soon: The Global Action Report on Preterm Birth. 2012. Eds CP. Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012. http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf
2. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists committee opinion number 404: late preterm infants. *Obstet Gynecol* 2008; 111:1029-1032
3. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010. 203(2):89-100. doi:10.1016/j.ajog.2010.02.004.
4. Brazilian Ministry of Health (2011) SINASC – National Information System on Live Births. Available: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def> Accessed 2013 Nov 27
5. Passini R Jr, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, et al. (2014) Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth (EMIP): Prevalence and Factors Associated with Spontaneous Preterm Birth. *PLoS ONE* 9(10): e109069. doi:10.1371/journal.pone.0109069
6. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, et al. (2012) National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analyses and implications. *Lancet* 379(9832): 2162–72
7. Allen MC. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21 (2):123– 128;
8. Ashton D. Prematurity—infant mortality: the scourge remains. *Ethn Dis*. 2006; 16(2 Suppl3):S3-58–62
9. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008; 371(9606):75-84R

10. Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, et al. The preterm parturition syndrome. BJOG 2006; 113: 17–42
11. Vrachnis N, Vitoratos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Deligeoroglou E, Creatsas G. Intrauterine inflammation and preterm delivery. Annals of the New York Academy of Sciences, 2010; 1205: 118-122
12. Kim, S. M., R. Romero, et al. (2012). "The frequency and clinical significance of intraamniotic inflammation in women with preterm uterine contractility but without cervical change: do the diagnostic criteria for preterm labor need to be changed?" J Matern Fetal Neonatal Med 25(8): 1212-1221
13. Chang, H. H., J. Larson, et al. (2013). "Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index." Lancet 381(9862): 223-234
14. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. Cochrane Database Syst Rev; 2009 Jul 8:CD007235
15. Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB, et al. Universal Cervical Length Screening and Treatment with Vaginal Progesterone to Prevent Preterm Birth: A Decision and Economic Analysis. American journal of obstetrics and gynecology. 2010;202(6):548.e1-548.e8. doi:10.1016/j.ajog.2009.12.005.
16. Committee on Practice Bulletins — Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. Obstet Gynecol 2012; 120:964
17. Malamitsi-Puchner A, Vrachnis N, Samoli E et al. Possible early prediction of preterm birth by determination of novel proinflammatory factors in midtrimester amniotic fluid. Annals of the New York Academy of Sciences, 2006; 1092:440– 449

18. Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA – A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev*, 1997;10:742-780
19. Oliveira CMB, Sakat RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas e dor. *Ver Bras Anesthesiol*, 2011, 61(2): 255-265.
20. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin*, 2007, 45(2): 27-37.
21. Silva et al. Imunomodulação materna no Ciclo Gestatório Normal e Patológico. *Femina*. V.34. n. 4, 2006
22. Hollier, L. M., Rivera, M. K., Henninger, E., Gilstrap, L. C. and Marshall, G. D. (2004), T Helper Cell Cytokine Profiles in Preterm Labor. *American Journal of Reproductive Immunology*, 52: 192–196. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00202.x
23. Curry AE, Vogel I, Drews C, Schendel D, Skogstrand K, Flanders WD, et al. Mid-pregnancy maternal plasma levels of interleukin 2, 6, and 12, tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and spontaneous preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86(9):1103–1110;
24. Makhseed M, Raghupathy R, El-Shazly S, Azizieh F, Al-Harmi JA, Al-Azemi MMK. Proinflammatory maternal cytokine profile in preterm delivery. *Am J Reprod Immunol*. 2003; 49(5): 308–318
25. Haddad R, Tromp G, Kuivaniemi H et al. Human spontaneous labor without histologic chorioamnionitis is characterized by an acute inflammation gene expression signature. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2006; 195(2), 394.e12– 05.e12.
26. Blackburn S. Cytokines in the perinatal and neonatal periods: selected aspects. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2008; 22(3):187–190

27. Ruiz RJ, Jallo N, Murphey C, Marti CN, Godbold E, Pickler RH. Second trimester maternal plasma levels of cytokines IL-1Ra, IL-6 and IL-10 and preterm birth. *J Perinatol.* 2012; 32(7): 483–490
28. Behrman RE, Stith Butler A. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*, The National Academies Press, Washington, DC, USA, 2007
29. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, Das A, McNellis D. The Preterm Prediction Study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstetrics and Gynecology*, 1996; 87(5): 643–648
30. SAS Institute Inc., *SAS/STAT® User's Guide*, Version 9.3, Cary, NC: SAS Institute Inc., 2010
31. http://www.unicef.org/brazil/pt/br_prematuridade_possiveis_causas.pdf United Nation Organization in Brazil with UNICEF support: study warns about preterm birth in Brazil. Available: <http://www.onu.org.br/com-apoiado-unicef-estudo-faz-alerta-sobre-nascimento-de-bebes-prematuros-no-brasil/> Published in Aug, 5th, 2013
32. Schimmel S, Bromiker R, Hammerman C, Chertman L, Ioscovich A, Granovsky-Grisaru, Samueloff A, Elstein D. The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Apr;291(4):793-8.
33. Ota E, Ganchimeg T, Morisaki N, Vogel JP, Pileggi C, Ortiz-Panozo E, Souza JP, Mori R; WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Risk factors and adverse perinatal outcomes among term and preterm infants born small-for-gestational-age: secondary analyses of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health. *PLoS One.* 2014 Aug 13;9(8):e105155
34. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J; Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2010 Jul 20;341:c3428. doi: 10.1136/bmj.c3428

35. Carvalho MHB, Bittar RE, Andrade PP, Maganha S, Pereira SV Zugaib M. Associação da vaginose bacteriana com o parto prematuro espontâneo. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet* 2001;23:529-33
36. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, Van Lierde S. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG*. 2009 Sep;116(10):1315-24. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x. Epub 2009 Jun 17.
37. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000490
38. Reis LG, Silva CJ, Trindade A, Abrahaõ M, Silva VA. Women who smoke and stop during pregnancy: Who are they? *Rev Bras Saude Mater Infant*, 2008, 8(2): 217–21.
39. Silveira MF, Matijasevich A, Menezes AM, Horta BL, Santos IS, Barros AJ, Barros FC, Victora CG. Secular trends in smoking during pregnancy according to income and ethnic group: four population-based perinatal surveys in a Brazilian city. *BMJ Open*. 2016 Feb 1;6(2):e010127. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010127.
40. Moore E, Blatt K, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA. Relationship of trimester-specific smoking patterns and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan 28. pii: S0002-9378(16)00217-9.
41. Cui H, Gong TT, Liu CX, Wu QJ. Associations between Passive Maternal Smoking during Pregnancy and Preterm Birth: Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2016 Jan 25;11(1):e0147848. doi: 10.1371/journal.pone.0147848. eCollection 2016
42. Smith LK, Draper ES, Evans TA, Field DJ, Johnson SJ, Manktelow BN, Seaton SE, Marlow N, Petrou S, Boyle EM. Associations between late and moderately preterm birth and smoking, alcohol, drug use and diet: a population-based case-cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 Nov;100(6):F486-91. doi: 10.1136/archdischild-2014-307265. Epub 2015 May 13.

43. McManemy, J., E. Cooke, et al. (2007). "Recurrence risk for preterm delivery." *Am J Obstet Gynecol* 196(6): 576 e571-576; discussion 576 e576-577
44. Romero R, Espinoza J, Gonçalves L, Kusanovic J, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med.* 2007; 25:21–39
45. Geiserls T, Dewald B, Ehrenguber UM, Clark-Lewis I, Baggiolini M. The interleukin-8-related chemotactic cytokine GRO α , GROB, and GROT activate human neutrophil and basophil leukocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268 (21): 15419-15424.
46. Hsu CD, Meaddough E, Aversa K, and Copel JÁ. The role of amniotic fluid L-selectin, GRO- α , and interleukin-8 in the pathogenesis of intraamniotic infection. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1998, 178 (3): 428–432
47. Weissenbacher T, Laubender RP, Witkin SS et al. Diagnostic biomarkers of pro-inflammatoryimmune-mediated preterm birth. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2013, 287 (4): 673–685
48. Laudanski P, Lemancewicz A, Kuc P, Charkiewicz K. Chemokines Profiling of Patients with Preterm Birth. *Mediators of Inflammation*, 2014:1-7
49. Pierce GF, Mustoe TA, Altrrock BW, Deuel TF, Thomason A. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J. Cell. Biochem*, 1991, 45 (4): 319–26.
50. Charalambos Antoniadis, MD, Constantinos Bakogiannis, MD, Dimitris Tousoulis, MD, PHD, Alexios S. Antonopoulos, MD, Christodoulos Stefanadis, MD. The CD40/CD40 Ligand System Linking Inflammation With Atherothrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, 54 (8).
51. Rizvi M, Pathak D, Freedman JE, Chakrabarti S. CD40-CD40 ligand interactions in oxidative stress, inflammation and vascular disease. *Trends Mol Med*, 2008, 14(12): 530-8.

52. Sitaru AG, Speer CP, Holzhauser S, Oberfell A, Walter U, Grossmann R. Chorioamnionitis is associated with increased CD40L expression. On cord blood platelets. *Thromb Haemost*, 2005, 94(6): 1219-23.

53. Deshmane SL, Kremlev S, Amini Si, Sawaya BE. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 2009, 29(6).

54. Chandiramani M, Seed PT, Orsi NM, Ekbote UV, Bennett PR, et al. Limited relationship between cervico-vaginal fluid cytokine profiles and cervical shortening in women at high risk of spontaneous preterm birth. *PLoS One* 7: e52412, 2012.

55. Esplin SM, Romero R, Chaiworapongsa T, Kim YM, Edwin S, Gomez R, Mazor M, Adashi EY. Monocyte chemotactic protein-1 is increased in the amniotic fluid of women who deliver preterm in the presence or absence of intra-amniotic infection, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2005, 17:6, 365-373.

56. Hunter PJ, Sheikh S, David AL, Peebles DM, Klein N. Cervical leukocytes and spontaneous preterm birth. *Journal of Reproductive Immunology*, 2016, 113:42–49

57. Wei SQ, Fraser W, Luo ZC. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstetrics and Gynecology*, 2010, 116 (1): 393-401.

58. Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, De Tejada BM, Landers DV, Hillier SL. Decreased cervical proinflammatory cytokines permit subsequent upper genital tract infection during pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2003, 189 (2): 560–567

ANEXOS

ANEXO I – QUESTIONÁRIO APLICADO NO MOMENTO DO NASCIMENTO

QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO - MÃE

BLOCO A – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1A. Número de identificação: _____

1ª casela: 1 Ribeirão Preto

2 São Luís

2ª casela: 1 Coorte iniciada no Pré-natal

2 Coorte iniciada no nascimento

3ª casela: 1 Questionário do pré-natal

2 Questionário do nascimento

3 Questionário do 1º ano

4ª casela: 0 Questionário do nascimento-mãe

1 Questionário do nascimento feto 1

2 Questionário do nascimento feto 2

3 Questionário do nascimento feto 3

4 Questionário do nascimento feto 4

5 Questionário do nascimento feto 5

8 saliva

9 cordão

5ª à 8ª. casela: número seqüencial para cada cidade

NUMERO

2A. Cidade:

1. ☐ Ribeirão Preto

2. ☐ São Luís

CIDADE

3A. Coorte

1. ☐ Iniciada no Pré-natal

2. ☐ Iniciada no Nascimento

COORTE

4A. Data da Entrevista (DD/MM/AAAA): __/__/____

DATAENT

Entrevistador (a) : _____

5A. Hospital de Nascimento:

SÃO LUÍS	RIBEIRÃO PRETO
1. ☐ HU Materno- Infantil	12. ☐ Hospital das Clínicas
2. ☐ Benedito Leite	13. ☐ Hospital Ribeirânia
3. ☐ Marly Sarney	14. ☐ Hospital São Lucas
4. ☐ Santa Casa	15. ☐ Hospital Santa Lydia
5. ☐ Maria do Amparo	16. ☐ Hospital Santa Casa
6. ☐ N Sra da Penha	17. ☐ Mater
7. ☐ Clínica São Marcos	18. ☐ H. Sinhá Junqueira
8. ☐ Clínica Luiza Coelho	19. ☐ Hospital São Paulo
9. ☐ Hospital S Domingos	
10. ☐ Hospital Aliança	
11. ☐ Clínica São José	

HOSPITAL

6A. Nome completo da mãe do RN (não abreviar):

NOMEMAE

7A. Data de nascimento da mãe do RN (DD/MM/AAAA):

__/__/----

DNMAE

☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

8A. Idade da mãe do RN __

99. ☐ Não sabe

IDADEMAE

☐☐

9A. Qual a idade do pai do bebê? __

99. ☐ Não sabe

IDADEPAI

☐☐

BLOCO B – DADOS DE CONTATO

1B. Qual o seu endereço completo? _____

Telefone residencial: ____-____

Outro telefone: ____-____

celular: ____-____

2B. Para facilitar futuros contatos, a sra. poderia nos fornecer o telefone fixo ou celular de parentes ou pessoas próximas com quem a sra. tem contato frequente?

Nome da pessoa: _____

Telefone residencial: ____-____

Telefone comercial: ____-____

celular: ____-____

Nome da pessoa: _____

Telefone residencial: ____-____

Telefone comercial: ____-____

celular: ____-____

3B. A sra. poderia nos fornecer o endereço e o telefone do seu trabalho?

Endereço: _____

Telefone comercial: ____-____

Telefone comercial: ____-____

4B. A sra. poderia nos fornecer o endereço e o telefone de outro familiar no caso de alguma dificuldade para encontrá-la?

Endereço: _____

Telefone residencial: ____-____

Telefone comercial: ____-____

celular: ____-____

5B. Se a sra. pretende mudar de cidade, poderia nos informar o endereço e o telefone de contato de algum parente ou alguém que more próximo à sua nova residência?

Endereço: _____

Telefone residencial: ____-____

Telefone comercial: ____-____

celular: ____-____

BLOCO C – DADOS SOCIOECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS

1C. A sra. sabe ler e escrever?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

9. ☐ Não sabe

LERMAE

☐

2C. A sra. frequenta ou frequentou escola?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 6C**
9. ☐ Não sabe

ESCOLMAE

☐

3C. A sra. ainda estuda ?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

MAEESTUDA

☐

4C. Qual foi o último curso que a sra frequentou ou frequenta?

1. ☐ Alfabetização de jovens e adultos
2. ☐ Ensino fundamental ou 1o grau
3. ☐ Ensino médio ou 2o grau
4. ☐ Superior graduação incompleto **Passe para a questão 6C**
5. ☐ Superior graduação completo **Passe para a questão 6C**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

CURSOMAE

☐

5C. Até que série a sra. frequentou ou ainda frequenta?

1. ☐ Primeira
2. ☐ Segunda
3. ☐ Terceira
4. ☐ Quarta
5. ☐ Quinta
6. ☐ Sexta
7. ☐ Sétima
8. ☐ Oitava
88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

SERIEMAE

☐☐

6C. Qual a cor da sua pele?

1. ☐ branca
2. ☐ preta/negra
3. ☐ parda/mulata/cabocla/morena
4. ☐ amarelo/oriental
5. ☐ indígena
9. ☐ não sabe

CORMAE

☐

7C. Qual a situação conjugal atual da sra.?

1. ☐ Casada
2. ☐ União consensual (Mora junto)
3. ☐ Solteira
4. ☐ Separada/desquitada/divorciada
5. ☐ Viúva
9. ☐ Não sabe

SITCONMAE

☐

8C. Quantas pessoas vivem atualmente na casa onde a sra. mora? (Considere apenas as pessoas que estão morando na casa há pelo menos 3 meses, e que não são temporários, como um tio que está temporariamente vivendo com a sra. por menos de 3 meses ou visitantes). __

99. ☐ Não sabe

PESSOAS

☐☐

9C. A sra. mora atualmente com o marido ou companheiro?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

MORACOMP

☐

10C. A sra. mora atualmente com filhos (biológicos ou não)?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 12C**
9. ☐ Não sabe

MORAFILHO

☐

11C. Caso sim, com quantos filhos? __

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

QTFILHOS

☐☐

12C. A sra. mora atualmente com outros familiares?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 14C**
9. ☐ Não sabe

MORAFAM

☐

13C. Caso sim, com quantos familiares? __

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

QTFAM

☐☐

14C. A sra. mora atualmente com outras pessoas que não são familiares?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 16C**
9. ☐ Não sabe

MORANFAM

☐

15C. Caso sim, com quantos não familiares? __

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

QTNFAM

☐☐

16C. A sra. tem alguma religião ou culto?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

TEMRELIG

☐

17C. Caso tenha alguma religião, qual é a sua religião?

1. ☐ Católica
2. ☐ Evangélica. Ex: Batista, Assembléia de Deus, Bethesda, Universal, Adventista, Testemunha de Jeová, Luterana.
3. ☐ Espírita/Kardecista
4. ☐ Umbanda/Candomblé
5. ☐ Judaica
6. ☐ Orientais. Ex: Budista
7. ☐ Outra, Qual? _____
88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

RELIGIAO

☐☐

18C. A sra. exerce alguma atividade remunerada dentro ou fora de casa?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 26C**
9. ☐ Não sabe

ATIVREM

☐

CASO NÃO TENHA ALGUMA ATIVIDADE REMUNERADA OU NÃO SAIBA, PASSE PARA A QUESTÃO 26C

19C. Qual a sua ocupação (o que faz atualmente no trabalho)?

-
88. ☐ Não se aplica
 99. ☐ Não sabe

OCUPMAE

☐☐

20C. Qual a sua relação de trabalho?

1. ☐ Trabalha por conta própria
2. ☐ Assalariado ou empregado
3. ☐ Dono de empresa-empregador
4. ☐ Faz bico
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

RELACAO

☐

21C. Quantos dias por semana a sra. trabalhava com remuneração durante a gestação?

-
8. ☐ Não se aplica
 9. ☐ Não sabe

DIATRAB

☐

22C. Nos dias de trabalho remunerado durante a gestação, quantas horas por dia a sra. trabalhava? _ _ _

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

HORATRAB

☐☐

23C. Durante o seu trabalho, a sra. tinha que ficar em pé a maior parte do tempo?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

TRABPE

☐

24C. Durante o seu trabalho, a sra. tinha que levantar coisas pesadas?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

LEVPESO

☐

25C. Há quantas semanas atrás a sra. parou de trabalhar? __

00. ☐ menos de 1 semana
88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

PAROUTRAB

☐☐

26C. Na sua casa, quem faz o trabalho de casa para sua família?

1. ☐ A sra. faz todo trabalho
2. ☐ A sra. faz parte do trabalho
3. ☐ Outra pessoa
9. ☐ Não sabe

TRABCASA

☐

27C. Quem é a pessoa da família com maior renda atualmente? (considerar chefe da família aquele de maior renda)

1. ☐ A entrevistada **Passe para a questão 36C**
2. ☐ Companheiro
3. ☐ Mãe
4. ☐ Pai
5. ☐ Avó
6. ☐ Avô
7. ☐ Madrasta
8. ☐ Padrasto
9. ☐ Tia
10. ☐ Tio
11. ☐ Irmã
12. ☐ Irmão
13. ☐ Outro _____
99. ☐ Não sabe

CHEFE

☐☐

28C. Qual o sexo da pessoa da família com maior renda?

1. ☐ Masculino
2. ☐ Feminino
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

SEXOCHEFE

☐

29C. Qual a idade da pessoa da família com maior renda (anos completos)? __

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

IDCHEFE

☐☐

30C. Essa pessoa sabe ler e escrever?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

LERCHEFE

☐

31C. Essa pessoa frequenta ou frequentou escola?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 34C**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

ESCCHEFE

☐

32C. Qual foi o último curso que essa pessoa frequentou ou frequenta?

1. ☐ Alfabetização de jovens e adultos
2. ☐ Ensino fundamental ou 1o grau
3. ☐ Ensino médio ou 2o grau
4. ☐ Superior graduação incompleto **Passe para a questão 34C**
5. ☐ Superior graduação completo **Passe para a questão 34C**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

CURSOCHefe

☐

33C. Qual a série que essa pessoa frequenta ou até que série frequentou?

1. ☐ Primeira
2. ☐ Segunda
3. ☐ Terceira
4. ☐ Quarta
5. ☐ Quinta
6. ☐ Sexta
7. ☐ Sétima
8. ☐ Oitava
88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

SERIECHefe

☐☐

34C. Qual a ocupação atual (ou no que trabalha) a pessoa com a maior renda da família? (Descreva a ocupação. Caso seja aposentado, colocar a última atividade que exerceu).

-
88. ☐ Não se aplica
 99. ☐ Não sabe

OCUPCHefe

☐☐

35C. Qual a relação de trabalho do chefe da família?

1. ☐ Trabalha por conta própria
2. ☐ Assalariado ou empregado
3. ☐ Dono de empresa-empregador
4. ☐ Faz bico
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

RELCHefe

☐

1ª pessoa R\$ _____._____._____._____.
 2ª pessoa R\$ _____._____._____._____.
 3ª pessoa R\$ _____._____._____._____.
 4ª pessoa R\$ _____._____._____._____.
 5ª pessoa R\$ _____._____._____._____.
 A família tem outra renda? _____._____._____._____.
 Renda total R\$ _____._____._____._____.
 99999. ☐ Não sabe

□ □ □ □ □

	Quantidade de itens				
	0	1	2	3	4 ou mais

TELEVISAO
RADIO
BANHEIRO
AUTOMOVEL
EMPREGADA
MAQLAVAR
DVD
GELADEIRA
FREEZER

□ □ □ □ □ □ □ □

Analfabeto/Primário incompleto/ Até 3ª Série Fundamental	0
Primário completo/ Até 4ª Série Fundamental/Ginasial incompleto	1
Ginasial completo/ Fundamental completo/Colegial incompleto	2
Colegial completo/ Médio completo/Superior incompleto	4
Superior completo	8

INSTRUCAO☐

Agora vamos conversar um pouco sobre o consumo de bebida alcoólica.

1D. Durante a gravidez, a sra. tomou cerveja?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 14D**
9. ☐ Não sabe

2D. Durante a gravidez, a sra. tomou cerveja nos três primeiros meses de gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 6D**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

3D. Quantos dias por semana? _

8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

4D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) _ _

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

5D. Qual o tipo de vasilha?

1. ☐ Copo comum (200ml)
2. ☐ Lata (350ml)
3. ☐ Garrafa pequena (300ml) – long neck
4. ☐ Garrafa (600-720ml)
5. ☐ Outro
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

6D. Durante a gravidez a sra tomou cerveja dos 4 aos 6 meses de gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 10D**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

7D. Quantos dias por semana? _

8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

8D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) _ _

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

9D. Qual o tipo de vasilha?

1. ☐ Copo comum (200ml)
2. ☐ Lata (350ml)
3. ☐ Garrafa pequena (300ml) – long neck
4. ☐ Garrafa (600-720ml)
5. ☐ Outro
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

CERVEJA

☐

CERVEJA1T

☐

DIACERV1T

☐

QTCERV1T

☐☐

TIPOCERV1T

☐

CERVEJA2T

☐

DIACERV2T

☐

QTCERV2T

☐☐

TIPOCERV2T

☐

10D. Durante a gravidez a sra. tomou cerveja dos 7 meses ao final da gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 14D**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

CERVEJA3T

☐

11D. Quantos dias por semana? _

8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

DIACERV3T

☐

12D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) _ _

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

QTCERV3T

☐☐

13D. Qual o tipo de vasilha?

1. ☐ Copo comum (200ml)
2. ☐ Lata (350ml)
3. ☐ Garrafa pequena (300ml) – long neck
4. ☐ Garrafa (600-720ml)
5. ☐ Outro
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

TIPOCERV3T

☐

14D. Durante a gravidez a sra tomou vinho?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 27D**
9. ☐ Não sabe

VINHO

☐

15D. Durante a gravidez a sra tomou vinho nos três primeiros meses de gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 19D**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

VINHO1T

☐

16D. Quantos dias por semana? _

8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

DIAVINHO1T

☐

17D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) _ _

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

QTVINHO1T

☐☐

18D. Qual o tipo de vasilha?

1. ☐ Copo comum (200ml)
2. ☐ Cálice ou taça (400 ml)
3. ☐ Garrafa pequena (300ml)
4. ☐ Garrafa (600-720ml)
5. ☐ Outro
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

TIPOVINHO1T

☐

19D. Durante a gravidez a sra. tomou vinho dos 4 aos 6 meses de gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 23D**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

VINHO2T

☐

20D. Quantos dias por semana? __

8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

DI VINHO2T

☐

21D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) __ __

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

QTVINHO2T

☐☐

22D. Qual o tipo de vasilha?

1. ☐ Copo comum (200ml)
2. ☐ Cálice ou taça (400 ml)
3. ☐ Garrafa pequena (300ml)
4. ☐ Garrafa (600-720ml)
5. ☐ Outro
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

☐

TIPOVINHO2T

23D. Durante a gravidez a sra. tomou vinho dos 7 meses ao final da gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 27D**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

VINHO3T

☐

24D. Quantos dias por semana? __

8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

DI VINHO3T

☐

25D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) __ __

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

QTVINHO3T

☐☐

26D. Qual o tipo de vasilha?

1. ☐ Copo comum (200ml)
2. ☐ Cálice ou taça (400 ml)
3. ☐ Garrafa pequena (300ml)
4. ☐ Garrafa (600-720ml)
5. ☐ Outro
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

☐

TIPOVINHO3T

27D. Durante a gravidez a sra. tomou algum outro tipo de bebida como uísque, vodka, gim, rum?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 40D**
9. ☐ Não sabe

DEST

☐

28D. Durante a gravidez a sra. Tomou algum outro tipo de bebida como uisque, vodka, gim, rum nos primeiros meses de gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 32D**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

29D.Quantos dias por semana? _

8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

30D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) __

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

31D. Qual o tipo de vasilha?

1. ☐ Copo comum (200ml)
2. ☐ Cálice, taça (400 ml)
3. ☐ Martelo, copo de pinga (100ml)
4. ☐ Lata (350ml) retirar
5. ☐ Garrafa pequena (300ml)
6. ☐ Garrafa (600-720ml)
7. ☐ Outro
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

32D. Durante a gravidez a sra tomou algum outro tipo de bebida como uisque, vodka, gim, rum dos 4 aos 6 meses de gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 36D**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

33D.Quantos dias por semana? _

8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

34D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) __

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

35D. Qual o tipo de vasilha?

1. ☐ Copo comum (200ml)
2. ☐ Cálice, taça (400 ml)
3. ☐ Martelo, copo de pinga (100ml)
4. ☐ Lata (350ml)
5. ☐ Garrafa pequena (300ml)
6. ☐ Garrafa (600-720ml)
7. ☐ Outro
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

DEST1T

☐

DIADDEST1T

☐

QTDEST1T

☐☐

TIPODEST1T

☐

DEST2T

☐

DIADDEST2T

☐

QTDEST2T

☐☐

TIPODEST2T

☐

36D. Durante a gravidez a sra tomou algum outro tipo de bebida como uisque, vodka, gim, rum dos 7 meses ao final da gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 40D**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

37D. Quantos dias por semana? __

8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

38D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) __

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

39D. Qual o tipo de vasilha?

1. ☐ Copo comum (200ml)
2. ☐ Cálice, taça (400 ml)
3. ☐ Martelo, copo de pinga (100ml)
4. ☐ Lata (350ml)
5. ☐ Garrafa pequena (300ml)
6. ☐ Garrafa (600-720ml)
7. ☐ Outro
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

DEST3T

☐

DIADEST3T

☐

QTDEST3T

☐☐

TIPODEST3T

☐

Agora vamos conversar um pouco sobre o hábito de fumar.

40D. A sra. tem ou teve o hábito de fumar cigarros?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 51D**
9. ☐ Não sabe

41D. Com que idade a sra. começou a fumar cigarros? __

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

42D. Se a sra. parou de fumar, com que idade parou? __

88. ☐ Não se aplica, ainda fuma
99. ☐ Não sabe

43D. Se a sra. parou, quantos cigarros por dia em média a sra. costumava fumar? __

88. ☐ Não se aplica, ainda fuma
99. ☐ Não sabe

HABITOFUMO

☐

IDAEFUMO

☐☐

IDADEPAROU

☐☐

NCIGPAROU

☐☐

44D. No período de 6 meses antes desta gravidez a sra. fumava?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

FUMOANTES

☐

45D. A sra. fumou durante esta gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para questão 51D**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

FUMOGRAV

☐

46D. A sra. fumou do 1º ao 3º mês de gestação?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

FUMO1T

☐

47D. A sra. fumou do 4º ao 6º mês de gestação?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

FUMO2T

☐

48D. A sra. fumou do 7º mês de gestação até o final?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

FUMO3T

☐

49D. Durante a gravidez a sra. fumava todos os dias?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

FUMODIA

☐

50D. Quantos cigarros a sra. fumava por dia? __ __

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

QTFUMO

☐☐

51D. A sra. convive em casa com outras pessoas que fumam?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 54D**
9. ☐ Não sabe

FUMOCASA

☐

52D. Quantas pessoas que residem com a sra. fumam? _

8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

QTFUMCASA

☐

53D. Estas pessoas fumam perto da sra. em sua casa?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

FUMOPERTO

☐

54D. E no trabalho, as pessoas fumam perto da sra.?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

FUMOTRAB

☐

55D. Caso a sra. tenha ficado próxima a pessoas que fumam, quantas horas por dia fica perto de fumantes?

1. ☐ Menos de 1 hora por dia
2. ☐ Mais de 1 hora por dia
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

HORASFUMO

☐

Agora vamos conversar um pouco sobre o consumo de café.

56D. A sra. costumava tomar café uma vez ou mais por semana durante a gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 1E**
9. ☐ Não sabe

CAFE1T

☐

57D. A sra. costumava tomar café uma vez ou mais por semana nos 3 primeiros meses da gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 61D**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

CAFE1T

☐

58D. Quantos dias por semana a sra. tomava café? _

8. ☐ Não se aplica

DIASCAFE1T

☐

9. ☐ Não sabe

59D. Quantas vezes por dia a sra. tomava café? __

88. ☐ Não se aplica

VEZESCAFE1T

☐☐

99. ☐ Não sabe

60D. Qual o tipo de vasilha em que a sra. costumava tomar café?

1. ☐ xícara de chá
2. ☐ xícara de cafezinho
3. ☐ meia taça
4. ☐ copo comum – 200 ml
5. ☐ outro _____
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

QTCAFE1T

☐

61D. A sra. costumava tomar café uma vez ou mais por semana dos 4 aos 6 meses da gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 65D**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

CAFE2T

☐

62D. Quantos dias por semana a sra. tomava café? _

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

DIASCAFE2T

☐

63D. Quantas vezes por dia a sra. tomava café? __

88. ☐ Não se aplica

VEZESCAFE2T

☐☐

99. ☐ Não sabe

64D. Qual o tipo de vasilha em que a sra. costumava tomar café?

1. ☐ xícara de chá
2. ☐ xícara de cafezinho
3. ☐ meia taça
4. ☐ copo comum - 200 ml
5. ☐ outro _____
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

QTCAFE2T

☐

65D. A sra. costumava tomar café uma vez ou mais por semana dos 7 meses ao final da gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 1E**
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

CAFE3T

☐

66D. Quantos dias por semana a sra. tomava café? _

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

DIASCAFE3T

☐

67D. Quantas vezes por dia a sra. tomava café? __

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

VEZESCAFE3T

☐☐

68D. Qual o tipo de vasilha em que a sra. costumava tomar café?

- 1. ☐ xícara de chá
- 2. ☐ xícara de cafezinho
- 3. ☐ meia taça
- 4. ☐ copo comum - 200 ml
- 5. ☐ outro
- 8. ☐ Não se aplica
- 9. ☐ Não sabe

QTCAFE3T

☐

BLOCO E – DADOS DO COMPANHEIRO

Caso o companheiro seja a pessoa com maior renda ou não more junto com a mãe do RN, passe para a questão 1F.

1E. Qual a idade do companheiro atual? _ _

88. ☐ Não se aplica – não tem companheiro atual

99. ☐ Não sabe

IDCOMP

☐☐

2E. O seu companheiro sabe ler e escrever?

- 1. ☐ Sim
- 2. ☐ Não
- 8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

LERCOMP

☐

3E. O seu companheiro frequenta ou frequentou escola?

- 1. ☐ Sim
- 2. ☐ Não **Passe para a questão 6E**
- 8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

ESCCHEFE

☐

4E. Qual o último curso que seu companheiro frequentou ou frequenta?

- 1. ☐ Alfabetização de jovens e adultos
- 2. ☐ Ensino fundamental ou 1o grau
- 3. ☐ Ensino médio ou 2o grau
- 4. ☐ Superior graduação incompleto **Passe para a questão 6E**
- 5. ☐ Superior graduação completo **Passe para a questão 6E**
- 8. ☐ Não se aplica
- 9. ☐ Não sabe

CURSOCOMP

☐

5E. Qual a série que seu companheiro frequenta ou até que série estudou?

- 1. ☐ Primeira
- 2. ☐ Segunda
- 3. ☐ Terceira
- 4. ☐ Quarta
- 5. ☐ Quinta
- 6. ☐ Sexta
- 7. ☐ Sétima
- 8. ☐ Oitava
- 88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

SERIECOMP

☐☐

6E. O seu companheiro está trabalhando no momento?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não **Passe para a questão 1F**

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

TRABCOMP

☐

7E. Qual a ocupação atual (ou no que trabalha) o seu companheiro atual? (Descreva a ocupação. Caso seja aposentado, colocar a última atividade que exerceu).

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

OCUPCOMP

☐☐

8E. Qual a relação de trabalho do seu companheiro?

1. ☐ Trabalha por conta própria

2. ☐ Assalariado ou empregado

3. ☐ Dono de empresa-empregador

4. ☐ Faz bico

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

RELCOMP

☐

BLOCO F – DADOS DA SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA

1F. Em que mês de gestação a sra. soube que estava grávida? __

9. ☐ Não sabe

MESGRAV

☐

2F. Que idade a sra. tinha quando menstruou pela primeira vez? __

99. ☐ Não sabe

IDMENARCA

☐☐

3F. Qual era sua idade quando a sra. teve sua primeira relação sexual? __

99. ☐ Não sabe

IDRELSEX

☐☐

4F. Que idade a sra. tinha quando engravidou pela primeira vez? __

99. ☐ Não sabe

IDGRAV

☐☐

5F. Questão

99. ☐ Não sabe

GESTA

☐☐

6F. A gravidez atual foi planejada?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

9. ☐ Não sabe

PLANGEST

☐

7F. Quantos filhos nasceram vivos (incluindo o atual)? __

99. ☐ Não sabe

NASCVIVO

☐☐

8F. Qual a idade da sra. no início da gestação anterior? __

98. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

IDULTGEST

☐☐

9F. Quantos partos a sra. teve (incluindo o atual)? __

99. ☐ Não sabe

PARTOS

☐☐

10F. Quantos partos foram cesáreas (incluindo o atual, caso tenha sido cesárea)? _

9. ☐ Não sabe

PARTOCESA

☐

11F. O parto anterior da sra. foi:

1. ☐ Vaginal/Vaginal com fórceps

2. ☐ Cesárea

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

TIPARTOANT

☐

12F. Quantos partos anteriores da sra. foram antes do tempo (prematurados) incluindo o atual? _

9. ☐ não sabe

PARTOANTPT

☐

13F. A sra. teve algum aborto?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não **Passe para questão 15F**

9. ☐ Não sabe

ABORTO

☐

14F. Caso sim, quantos abortos foram? _

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

15F. A sra teve algum filho que nasceu morto (incluir atual)?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não **Passe para a questão 17F**

9. ☐ Não sabe

QTABORTO

☐

NASCMORTO

☐

16F. Caso sim, quantos foram (incluir atual)? _

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

QTMORTO

☐

17F. Quantos filhos vivos a sra. tem atualmente? __

99. ☐ Não sabe

NFILHOS

☐☐

BLOCO G - MORBIDADES

Agora vamos conversar com a sra. sobre os problemas que teve durante a gravidez.

1G. A sra. teve hipertensão (pressão alta) fora da gestação diagnosticada por médico ou enfermeiro?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

9. ☐ Não sabe

HIPERT

☐

2G. A sra. teve hipertensão (pressão alta) na gestação atual?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

9. ☐ Não sabe

HIPERTGEST

☐

3G. A sra. teve antes da gestação nível elevado de açúcar no sangue (diabetes) diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

DIABETES

☐

4G. A sra. teve nível elevado de açúcar no sangue (diabetes) diagnosticado por médico ou enfermeiro durante a gestação?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

DIABGEST

☐

5G. A sra. teve herpes durante a gestação diagnosticado por médico, enfermeiro ou dentista?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

HERPESGEST

☐

6G. A sra. teve sarampo durante a gestação diagnosticado por médico, enfermeiro ou dentista?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

SARAMPGEST

☐

7G. A sra. teve catapora durante a gestação diagnosticado por médico, enfermeiro ou dentista?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

CATAPGEST

☐

8G. A sra. teve rubéola durante a gestação diagnosticado por médico, enfermeiro ou dentista?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

RUBGEST

☐

9G. A sra. teve algum episódio de febre alta (temperatura acima de 38°) que durou mais de 24 horas durante esta gestação diagnosticada por médico, enfermeiro ou dentista?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 11G**
9. ☐ Não sabe

FEBREGEST

☐

10G. Caso sim, quantas vezes? __

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

QTFEBRE

☐☐

11G. A sra. teve anemia antes da gestação diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

ANEMIA

☐

12G. A sra. teve anemia diagnosticado por médico ou enfermeiro durante a gestação?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

ANEMIAGEST

☐

13G. A sra. teve toxoplasmose antes da gestação diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

TOXO

☐

14G. A sra. teve toxoplasmose diagnosticado por médico ou enfermeiro durante a gestação?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

TOXOGEST

☐

15G. A sra. teve sífilis antes da gestação diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

SIFILIS

☐

16G. A sra. teve sífilis durante a gestação diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

SIFILISGEST

☐

17G. A sra. teve alguma infecção urinária/ durante a gestação atual diagnosticada por médico ou enfermeiro?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

INFECURI

☐

18G. A sra. teve algum corrimento vaginal durante a gestação atual?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

CORRIMENTO

☐

19G. A sra. sofreu alguma queda ou acidente durante a gestação?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

QUEDA

☐

20G. A sra. teve algum sangramento vaginal nos últimos 3 meses da gestação atual?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

SANGVAGINA

☐

21G. A sra. foi internada alguma vez durante a gestação atual seja por qualquer motivo?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 23G**
9. ☐ Não sabe

HOSP

☐

22G. Qual foi o motivo da internação?

88. ☐ Não se aplica
98. ☐ Não sabe

CAUSAHOSP

☐☐

23G. A sra. teve ameaça de aborto na gestação atual?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

AMABORTO

☐

24G. A sra. teve ameaça de parto prematuro (antes do tempo) na gestação atual?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

AMPT

☐

25G. A sra. teve outra doença durante a gestação atual?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 27G**
9. ☐ Não sabe

OUTRAD

☐

26G. Qual doença? _____

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

DOENCAGEST

☐☐

27G. A sra. usou algum remédio durante a gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para o bloco H**
9. ☐ Não sabe

REMGEST

☐

Caso tenha utilizando, qual o nome do remédio e qual o mês da gestação a sra. Estava quando começou e quando parou (mês da gestação)? Se continua usando, anotar que está em uso?

28G. Remédio

-
88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

NOMEREM1

☐☐

29G. Mês de início_

0. ☐ Usa desde antes da gravidez
88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

MESIREM1

☐☐

30G. Mês de término _

10. ☐ Ainda usa
88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

MESTREM1

☐☐

31G. Remédio

-
88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

NOMEREM2

☐☐

32G. Mês de Início _

0. ☐ Usa desde antes da gravidez
88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

MESIREM2

☐☐

33G. Mês de término _

10. ☐ Ainda usa
88. ☐ Não se aplica
9.9 ☐ Não sabe

MESTREM2

☐☐

34G. Remédio

-
88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

NOMEREM3

☐☐

35G. Mês de início _

0. ☐ Usa desde antes da gravidez
88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

MESIREM3

☐☐

3H. Caso não saiba a data, informar o mês/ano: __/____

888888. ☐ Não se aplica

999999. ☐ Não sabe

MESANOUM

4H. Qual o seu peso antes de engravidar? _____, _ kg

9999. ☐ Não sabe

PESOANTES

5H. Qual a sua altura antes de engravidar? _____, _ cm

9999. ☐ Não sabe

ALTURAANT

6H. A sra fez pré-natal?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não **Passe para questão 39H**

9. ☐ Não sabe

PN

7H. Qual a data da primeira consulta pré-natal (DD/MM/AA)?

___/___/____

88888888. ☐ Não se aplica

99999999. ☐ Não sabe

DT1CPN

8H. Em que mês de gravidez a sra. iniciou as consultas de pré-natal? __

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

MES1CPN

9H. Quantas consultas de pré-natal a sra. fez no 1º trimestre de a gestação? __

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

QTCPN1T

10H. Quantas consultas de pré-natal a sra. fez no 2º trimestre de a gestação? __

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

QTCPN2T

11H. Quantas consultas de pré-natal a sra. fez no 3º trimestre de a gestação? __

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

QTCPN3T

12H. O médico ou enfermeiro encaminhou a senhora para fazer tratamento com o dentista durante esta gravidez?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

TRATDEN

13H. Quantas consultas médicas a sra. fez no pré-natal? __

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

QTCPNMED

14H. Quantas consultas com enfermeira(o) a sra. fez no pré-natal? __

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

QTCPNENF

15H. Quantos exames de radiografia (incluindo radiografias dos dentes) foram feitos durante a gestação atual? __

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

QTEXRADI

16H. Em que local a sra. fez o pré-natal?

1. ☐ SUS
3. ☐ Plano de saúde/ seguro saúde
4. ☐ Particular
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

LOCALNP

☐

17H. Qual a data da última consulta pré-natal (DD/MM/AA)?

__/__/____

88888888. ☐ Não se aplica

99999999. ☐ Não sabe

DTUCPN

☐☐☐☐☐☐☐☐☐

18H. Caso não saiba a data, informar o mês de gravidez aproximado: __

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

MESUCPN

☐

19H. Quantos exames de ultrassonografia foram feitos durante a gestação atual? __

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

NUSPN

☐

Durante as consultas de pré-natal o médico ou enfermeira alguma vez:

20H. Solicitou exame de sangue?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

21H. Solicitou exame de urina?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

EXSANGUE

☐

EXURINA

☐

22H. Perguntou a data da última menstruação?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

PDUM

☐

23H. Verificou o seu peso?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

EXPESO

☐

24H. Mediu a sua barriga?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

EXBARRIGA

☐

25H. Receitou Cálcio?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

EXCALCIO

☐

26H. Mediu a sua pressão?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

EXPA

☐

27H. Fez exame ginecológico?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

EXGINEC

☐

28H. Receitou remédio para anemia?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

RECANEMIA

☐

29H. Receitou vitamina?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

RECVIT

☐

30H. Orientou sobre amamentação?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

OAMAMENT

☐

31H. O médico perguntou se a sra. estava usando algum medicamento?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

OMEDIC

☐

32H. Orientou sobre o risco do uso de remédios sem orientação médica durante a gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

OREM

☐

33H. Orientou sobre como evitar toxoplasmose durante a gravidez? (lavar muito bem frutas e verduras, não comer carne mal passada, evitar contato com gatos, não manipular terra, lavar muito bem as mãos antes das refeições).

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

OTOXO

☐

34H. Examinou o seu seio?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

EXSEIO

☐

35H. Fez exame de prevenção de câncer de colo de útero?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

EXCOLOUT

☐

36H. Fez exame de sangue para sífilis no pré-natal?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

EXSIFILIS

☐

37H. Fez exame de sangue para saber o tipo de sangue?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

EXTIPOSANG

☐

38H. Ofereceu exame de sangue para HIV no pré-natal?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

EXHIV

☐

39H. Você tomou vacina contra o tétano?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 41H**
3. ☐ Já estava vacinada antes da gravidez. **Passe para a questão 41H**
9. ☐ Não sabe

VACTET

☐

40H. Quantas doses de antitetânica a sra. recebeu? _

8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

QTDOSSETET

☐

41H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu atendimento de auxiliar de enfermagem?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

AUXENFPN

☐

42H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu visita do agente de saúde?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

AGSAUDEPN

☐

43H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu atendimento de parteira leiga?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

PARTPN

☐

44H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu atendimento do programa de Saúde da Família (PSF)?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

PSFPN

☐

45H. Qual o seu peso ao final da gravidez? _ _ _ _ , _ kg

9999. ☐ Não sabe

PESOFINAL

☐☐☐☐

46H. A sra. fez algum tratamento para engravidar?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 11**
9. ☐ Não sabe

TRATGRAV

☐

47H. Tomou algum medicamento para induzir a ovulação?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

OVULA

☐

48H. Fez inseminação artificial?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

INSEMINA

☐

49H. Fez fertilização in vitro (bebê de proveta)?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

FERTILIZA

☐

50H. Fez injeção de espermatozoides?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

INJECAO

☐

BLOCO I - CARACTERÍSTICAS DO PARTO E DO NASCIMENTO

11. Qual foi o tipo de parto?

1. ☐ Normal
2. ☐ Cesárea
3. ☐ Fórceps
4. ☐ Vácuo extração
9. ☐ Não sabe

TIPARTO

☐

21. Se normal, a sra. fez episiotomia (corte, pique)?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

EPISIO

☐

31. Quantas horas decorreram entre a internação e o parto normal? __ __

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

HORASPARTO

☐☐

41. Foi feita anestesia nas costas?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

ANESTESIA

☐

5l. Caso cesárea, qual foi o motivo para fazer a cesárea?

1. ☐ sofrimento fetal (batidas do coração do bebê diminuiu / ou o bebê fez cocô dentro da barriga da mãe)
2. ☐ desproporção feto-pélvica (bacia pequena/bebê grande)
3. ☐ distócia de apresentação (bebê sentado/ posição errada)
4. ☐ hemorragia materna (teve sangramento)
5. ☐ parada de progressão (parou trabalho de parto/ pararam as dores)
6. ☐ eclâmpsia, pré-eclâmpsia (pressão alta)
7. ☐ pós-maturidade (passou do tempo)
8. ☐ morte fetal (o bebê morreu)
9. ☐ diabetes materna (açúcar no sangue)
10. ☐ cesáreas anteriores (já fez outra cesárea antes)
11. ☐ laqueadura (para ligar trompas)
12. ☐ mãe pediu (cesárea porque a mãe queria)
13. ☐ médico quis (na hora o médico resolveu fazer cesárea)
14. ☐ cesárea programada (médico marcou durante gravidez)
15. ☐ cirurgias ginecológicas anteriores (Miomectomia, plástica perineal)
16. ☐ outro _____
88. ☐ não se aplica
99. ☐ não sabe

MOTCESA

6l. Quantas horas decorreram entre a internação e a cesárea? __

88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

HORASCESA

7l. A sra. ligou as trompas?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 9l**
9. ☐ Não sabe

LAQUEADURA

8l. Qual o motivo pelo qual a sra. ligou as trompas?

1. ☐ Já fez muita cesárea
2. ☐ Por problemas de saúde. Qual? _____
3. ☐ Questões financeiras
4. ☐ Já tinha o número de filhos que desejava
5. ☐ Outros _____
88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

MOTLAQ

9l. O que a sra. sentiu que a fez vir para o hospital?

1. ☐ Sangramento vaginal
2. ☐ Perdeu líquido (água) vaginal
3. ☐ Sentiu contração ou dor ou cólica/ barriga endurecida
4. ☐ Febre/ infecção/infecção urinária
5. ☐ O bebê parou de mexer/ diminuíram movimentos
6. ☐ A vinda foi agendada para esta data
7. ☐ O médico encaminhou
8. ☐ Outro _____
99. ☐ Não sabe

MOTHOSP

☐☐

10l. Caso tenha feito cesárea, quando a sra. internou já sabia que iria fazer cesárea?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

SABIACESA

☐

11l. A sra. passou por outros serviços (maternidades) antes de vir para esse hospital?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 13l**
9. ☐ Não sabe

PEREGRINOU

☐

12l. Caso sim, por quantos serviços passou? _

8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

QTPEREG

☐

13l. Quando a sra. foi hospitalizada estava sentindo as dores do trabalho de parto?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

DORPARTO

☐

14l. O médico precisou romper a bolsa?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

ROMPBOLSA

☐

15l. Foi preciso colocar soro ou outro remédio para começar o trabalho de parto ou para ajudar o bebê a nascer?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

SORONASC

☐

16I. Foi usada alguma medicação para ajudar o bebê a nascer?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não **Passe para a questão 19I**
9. ☐ Não sabe

17I. Qual a medicação utilizada?

1. ☐ Vaginal
2. ☐ Soro (endovenosa)
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

18I. Por que foi necessário ajudar o bebê a nascer?

1. ☐ Passou do tempo de nascer
2. ☐ Pressão alta
3. ☐ Rompeu a bolsa
4. ☐ Incompatibilidade sanguínea (sangue não combina)
5. ☐ O bebê estava morto
6. ☐ O médico indicou
7. ☐ O trabalho de parto parou
8. ☐ Outra razão. Qual? _____
88. ☐ Não se aplica
99. ☐ Não sabe

19I. Quem atendeu ao parto?

1. ☐ Médico
2. ☐ Enfermeira
3. ☐ Auxiliar de enfermagem
4. ☐ Parteira leiga
5. ☐ Outro
9. ☐ Não sabe

20I. O parto foi realizado pelo mesmo médico que fez o pré-natal?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
9. ☐ Não sabe

21I. Qual a categoria de atendimento ao parto?

1. ☐ SUS
2. ☐ Plano de saúde/ seguro saúde
3. ☐ Particular
9. ☐ Não sabe

22I. Na hora do nascimento, quem atendeu o RN na sala de parto?

1. ☐ Médico obstetra
2. ☐ Médico pediatra/neonatalogista
3. ☐ Anestesista
2. ☐ Enfermeira
3. ☐ Auxiliar de enfermagem
4. ☐ Parteira leiga

MEDNASC

☐

TIPOMED

☐

MOTAJUDA

☐☐

QUEMPARTO

☐

MEDICO

☐

CATP

☐

ATENDRN

☐☐

5. ☐ Outro _____

99. ☐ Não sabe

23I. O pediatra falou com a sra na sala de parto antes ou depois que o bebê nasceu?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

9. ☐ Não sabe

MEDICO

☐

24I. Número de filhos nascidos no parto: _

9. ☐ Não sabe

FETOS

☐

BLOCO J – EXPOSIÇÃO AO CITOMEGALOVÍRUS (CMV)

1J. Na sua casa morou ou está morando alguma criança?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não **Passe para o bloco K**

9. ☐ Não sabe

MORACRI

☐

Caso não tenha morado ou não esteja morando nenhuma criança com a mãe do RN, passe para o Bloco K

2J. Caso sim, ela tem até três anos de idade?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

CRIATE3

☐

3J. Caso tenha até 3 anos de idade, ela morou com a sra. durante a gestação?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

MOROUGEST

☐

4J. Caso a criança não tenha morado com a sra. durante sua gestação, a criança morou com a sra. nos 12 meses anteriores?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

MOROU12M

☐

5J. Essa(s) criança(s) frequentam creches?

1. ☐ Sim

2. ☐ Não

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

CRECHE

☐

6J. Quantos dias da semana a(s) criança(s) frequenta(m) a creche? _

8. ☐ Não se aplica

9. ☐ Não sabe

DIASCRECHE

☐

7J. Quantas horas por dia da semana a(s) criança(s) frequenta(m) a creche? __

88. ☐ Não se aplica

99. ☐ Não sabe

HORACRECHE

☐☐

8J. A sra. realizou algum cuidado direto com crianças de 3 anos ou menores (como trocar as fraldas, dar banhos, alimentar o bebê, etc.)? Incluindo crianças de sua família ou para amigos de seus filhos, ou no seu trabalho durante o ano que antecedeu ou atualmente na sua gravidez?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não
8. ☐ Não se aplica
9. ☐ Não sabe

CUIDACRI

☐

9J. Caso a sra. tenha realizado algum cuidado direto com crianças de 3 anos ou menores, qual a frequência de cuidados com essa criança?

1. ☐ Menos de 12 vezes no ano
2. ☐ Uma vez por mês
3. ☐ Duas ou mais vezes no mês
4. ☐ Uma vez por semana
5. ☐ Mais de uma vez por semana
8. ☐ Não sabe
9. ☐ Não se aplica

QTCUIDA

☐

BLOCO K – DADOS DO PRONTUÁRIO

1K. Horário de início do medicamento (indução): __: __: __

9999. ☐ Não informado

2K. Horário do término do medicamento (indução): __: __: __

9999. ☐ Não informado

3K. Caso o parto tenha sido cesárea, anotar a indicação da cesárea do prontuário _____

99. ☐ Não informado

HORAIMED

☐☐☐☐

HORATMED

☐☐☐☐

INDICACESA

☐☐

ANEXO II – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br

Ribeirão Preto, 13 de novembro de 2008

Ofício nº 4116/2008
CEP/RCC

Prezados Professores,

O trabalho intitulado **“FATORES ETIOLÓGICOS DO NASCIMENTO PRÉ-TERMO E CONSEQUÊNCIAS DOS FATORES PERINATAIS NA SAÚDE DA CRIANÇA: COORTES DE NASCIMENTOS EM DUAS CIDADES BRASILEIRAS”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 276ª Reunião Ordinária realizada em 10/11/2008, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
PROF. DR. MARCO ANTONIO BARBIERI
PROFª. DRª. HELOISA BETTIOL
Depto. de Puericultura e Pediatria

ANEXO III – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer Nº223/2009

Pesquisador (a) Responsável: Antônio Augusto Moura da Silva

Equipe executora: Antônio Augusto Moura da Silva, marco Antonio Barbieri, Heloisa Bettiol, Fernando Lamy Filho, Liberata Campos Coimbra, Maria Teresa Seabra S.B. e Alves, Raimundo Antonio da Silva, Valdinar Sousa Ribeiro, Vania Maria de Farias Aragão, Wellington da Silva Mendes, Zeni Carvalho Lamy, Mari Ada Conceição Saraiva, Alcione Miranda dos Santos, Arlene de Jesus Mendes Caldas, Cecilia Claudia Costa Ribeiro, Silma Regina P. Martins, Flávia Raquel F. Nascimento, Marília da Gloria Martins, Virginia P.L. Ferriani, Marisa Márcia M. Pinhata, Jacqueline P. Monteiro José S. Camelo Junior, Carlos Eduardo, Martinelli Júnior, Sonir Roberto R. Antonini e Aparecida Yulie Yamamoto

Tipo de Pesquisa: Projeto Temático

Registro do CEP: 350/08 Processo 4771/2008-30

Instituição onde será desenvolvido: Hospital Universitário, Maternidade Marly Sarney, Clínica São Marcos, Maternidade Benedito Leite, Maternidade Maria do Amparo, Santa Casa de Misericórdia do Maranhão, Maternidade Nazira Assub, Clínica São José e Clínica Luiza Coelho.

Grupo: III

Situação: APROVADO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão analisou na sessão do dia 20.03.08 o processo Nº. 4771/2008-30, referente ao projeto de pesquisa: **"Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde de criança: coortes de nascimento em duas cidades brasileiras"**, tendo como pesquisadora responsável Antônio Augusto Moura da Silva, cujo objetivo geral é **"Investigar novos fatores na etiologia da prematuridade, utilizando-se abordagem integrada e colaborativa em duas cidades brasileiras numa coorte de conveniência, iniciada no pré-natal"**.

Tendo apresentado pendências na época de sua primeira avaliação, veio em tempo hábil supri-las adequada e satisfatoriamente de acordo com as exigências das Resoluções que regem esse Comitê. Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Rua Barão de Itapary, 227 Centro C.E.P. 65. 020-070 São Luís – Maranhão Tel: (98) 2109-1250
E-mail cep@huufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA

realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Solicita-se à pesquisadora o envio a este CEP, relatório parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD ROM.

São Luís, 08 de abril de 2009.

Prof. Dr. João Inácio Lima de Souza

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Hospital Universitário da UFMA

Ethica homini habitat est