

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Michelle de Souza Rangel Machado

Avaliação da concentração plasmática de angiopoietina  
1 e 2 na predição de pré-eclâmpsia

Ribeirão Preto-SP

2018

Michelle Souza Rangel Machado

## Avaliação da concentração plasmática de angiopoietina 1 e 2 na predição de pré-eclâmpsia

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 a obtenção do título de Doutora em Reprodução Humana

"Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)".

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli

Ribeirão Preto

2018

**AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.**

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

Machado, Michelle de Souza Rangel

Avaliação da concentração plasmática de angiopoietina 1 e 2 na predição de pré-eclâmpsia. Ribeirão Preto, 2018.

140p. il.; 30cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Cavalli, Ricardo C.

1. Pré-eclâmpsia, 2. Gestação de alto risco,  
3. Angiopoietinas 1 e 2, 4. Preditores

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Michelle de Souza Rangel Machado

Avaliação da concentração plasmática de angiopoietina 1 e 2 na predição de pré-eclâmpsia.

**Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Reprodução Humana**  
**Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia**

Aprovado em: \_\_\_\_\_

### **Banca examinadora:**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Dedico esse trabalho ao meu marido, a minha família por serem meu alicerce e meu porto seguro. A minha irmã por me acompanhar e me apoiar nessa jornada, e em especial a Stella e a Paula por compartilharem seu conhecimento, por ser exemplo de profissionalismo e por sua amizade.

## AGRADECIMENTOS

"Ninguém escapa ao sonho de voar, de ultrapassar os limites do espaço onde nasceu, de ver novos lugares e novas gentes. Mas saber ver em cada coisa, em cada pessoa, aquele algo que a define como especial, um objeto singular, um amigo é fundamental. Navegar é preciso, reconhecer o valor das coisas e das pessoas, é mais preciso ainda."

Antoine de Saint-Exupéry

Aprendi que nada na vida se conquista sem esforço e determinação, certamente a conclusão deste trabalho exigiu muito dos dois, mas acima de tudo só foi possível graças ao apoio, incentivo e solidariedade de muitos, e a eles gostaria de demonstrar toda minha gratidão.

Agradeço ao meu marido, a minha família por estar sempre ao meu lado, me apoiando e me fortalecendo.

A minha irmã Jackeline e a Tawana, por sempre estarem ao meu lado, me incentivando e contribuindo na execução deste e de outros projetos.

Agradeço a Paula e a Stella por compartilharem seu conhecimento e ajudar a solucionar os problemas que surgiram.

Ao meu orientador Prof. Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli, que confiou em minha capacidade desde o início, por me dar a oportunidade de crescer como profissional e como pessoa.

A todos do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia por serem sempre muito competentes e atenciosos.

Aos membros da banca, por aceitarem o convite, abdicarem dos seus afazeres diários e assim contribuírem para a conclusão desse trabalho. Muito obrigada.

"A menos que modifiquemos à nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo".

Albert Einstein

## RESUMO

Machado, M. S. R. **Avaliação da concentração plasmática de angiopoietina 1 e 2 na predição de pré-eclâmpsia.** 140 págs. Tese Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

A pré-eclâmpsia afeta 3 a 5% das gestantes em todo o mundo, contribuindo para complicações materno-fetais graves. Sendo a isquemia placentária considerada um dos fatores primordiais para o desenvolvimento da doença. Essa isquemia está associada à alterações de fatores pró e anti angiogênicos, o presente estudo avaliou os fatores pró angiogênicos angiopoietina 1 e 2 (Ang-1 e Ang-2), que atuam na formação e no crescimento de novos vasos durante a placentação. O objetivo do estudo foi avaliar as concentrações plasmática de Ang-1 e Ang-2 na predição de pré-eclâmpsia e verificar a sensibilidade e especificidade dos mesmos por meio da curva ROC. Foram avaliadas 120 gestantes com idade gestacional entre 20 e 25 semanas, que participaram do projeto Coortes BRISA, que contava com um banco de 1400 gestantes, sendo que 30 gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia (PE) e que realizaram o parto no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e 90 gestantes saudáveis (GS) que realizaram parto na MATER ( Maternidade do Centro de Referência da saúde da Mulher). As concentrações plasmáticas de Ang-1 e de Ang-2 foram determinadas utilizando o método ELISA. Para a análise dos dados, foi realizado ANOVA quando comparamos os grupos quanto às variáveis quantitativas. Para as comparações dos níveis pressóricos das gestantes com pré-eclâmpsia grave x pré-eclâmpsia não grave, no momento do recrutamento e com a doença estabelecida, foi utilizado o modelo de regressão linear com efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos). Para as comparações dos dados foi utilizado o pós-teste por contrastes ortogonais. Na comparação das concentrações de Ang-1 entre GS e PE não houve diferença estatística entre os grupos ( $P= 0,185$ ) o mesmo foi observado para Ang-2 ( $P= 0,583$ ). Em relação à razão Ang-1/Ang-2, também não observamos diferença estatística ( $P= 0,107$ ). A capacidade preditiva dos biomarcadores foi avaliada através da curva ROC e a área sobre a curva para Ang-1, Ang-2 e a razão Ang-1/Ang-2 foram 0,47, 0,52 e 0,57 respectivamente. Nosso estudo não encontrou diferença significativa nas concentrações de Ang-1 E Ang-2 e nem na razão entre Ang-1/Ang-2. Ao realizar a curva ROC observamos, que esses biomarcadores não são bons preditores para pré-eclâmpsia.

**Palavras chaves:** Pré-eclâmpsia, gestação de alto risco, angiopoietinas 1 e 2, predição.

## ABSTRACT

Machado, M. S. R. **Evaluation of the plasma concentration of angiotensin 1 and 2 in the prediction of preeclampsia.** 140 p (Ph.D.) Thesis - Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Preeclampsia affects 3 to 5% of pregnant women worldwide, contributing to severe maternal-fetal complications. As placental ischemia, a set of primordial factors for the development of the disease was proposed. This ischemia is associated with changes in pro and anti-angiogenic functions, the present study is angiography and angiotensin 1 and 2 (Ang-1 and Ang-2), which act in the formation and growth of new vessels during placentation. The evaluation of the evaluation of Ang-1 and Ang-2 in the prediction of pre-eclampsia and to verify their sensitivity and specificity by means of the ROC curve. There were 20 pregnant women with gestational age between 20 and 25 weeks, who participated in the BRISA Cohorts project, which had a bank of 1400 pregnant women, 30 pregnant women diagnosed with preeclampsia (PE) and who gave birth at Hospital das Clínicas of Ribeirão Preto and 90 healthy pregnant women (GS) who performed part of MATER (Maternity of the Reference Center for Women's Health). Plasma Ang-1 and Ang-2 tests were already using the ELISA method. For an analysis of the data, we performed ANOVA when comparing the groups as the quantitative variables. For the comparisons of pressure levels of pregnant women with severe preeclampsia vs. non-severe preeclampsia at the moment of recruitment and with the disease installed, the linear regression model with mixed effects (random and fixed lexus) was used. For the data comparisons, the orthogonal contrasts post-test was used. When comparing the Ang-1 combinations between GS and PE, it was not possible to compare the groups ( $P = 0.185$ ). The same was observed for Ang-2 ( $P = 0.583$ ). In relation to the Ang-1 / Ang-2 ratio, we also did not observe the statistical difference ( $P = 0.107$ ). The ability to distribute the biomarkers was evaluated through the ROC curve and the area over the curve for Ang-1, Ang-2 and the Ang-1 / Ang-2 ratio were 0.47, 0.52 and 0.57 respectively. Our needs were not as significant at Ang-1 and Ang-2 concentrations nor at the Ang-1 / Ang-2 ratio. When performing a ROC curve we observed that these biomarkers are not good predictors of preeclampsia.

**Keywords:** Pre-eclampsia, high-risk gestation, angiotensins 1 and 2, prediction.



## LISTA DE FÍGURAS E GRÁFICO

Figura 1. Fisiopatologia da Pré-eclâmpsia .....	16
Figura 4. Flowchart de exclusão.....	31
Gráfico 1. Avaliação da sensibilidade e especificidade da Ang-1 utilizando a curva ROC.....	42
Gráfico 2. Avaliação da sensibilidade e especificidade da Ang-2 utilizando a curva ROC.....	43
Gráfico 3. Avaliação da sensibilidade e especificidade da razão Ang-1/Ang-2 utilizando a curva ROC .....	43
Gráfico 4. Avaliação da sensibilidade e especificidade do IPAUD, utilizando a curva ROC.....	44
Gráfico 5. Avaliação da sensibilidade e especificidade do IPAUE, utilizando a curva ROC.....	44
Gráfico 6. Avaliação da sensibilidade e especificidade do IPAM, utilizando a curva ROC.....	45

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Médias e desvios padrões dos dados clínicos das gestantes saudáveis (n=90) e das gestantes com pré-eclâmpsia (n=30) no momento do recrutamento. ... 35
- Tabela 2. Média, desvio padrão e porcentagem dos dados clínicos e laboratoriais utilizados para diagnóstico das 30 gestantes com pré-eclâmpsia. .... 36
- Tabela 3. Média e desvio padrão dos dados clínicos das gestantes saudáveis (n=90), gestantes com pré-eclâmpsia não grave (n= 16) e pré-eclâmpsia grave (n=14) no momento do recrutamento e a comparação entre os grupos. .... 388
- Tabela 4. Apgar no 1º e 5º minuto em gestantes saudáveis (n=90), pré-eclâmpsia (n=30), pré- eclâmpsia não grave (n=16) e pré-eclâmpsia grave (n=14) e a comparação entre os grupos..... 39
- Tabela 5. Média, desvio padrão e mediana das concentrações plasmáticas de Ang-1, Ang-2 e razão Ang-1/Ang-2 em GS x PE. .... 39
- Tabela 6. Média e desvio padrão das concentrações plasmáticas de Ang-1, Ang-2 e razão Ang-1/Ang-2 em gestantes saudáveis (n=30), pré-eclâmpsia não grave (n=16) e pré-eclâmpsia grave (n=14). .... 411

## LISTA DE ABREVIATURAS

- **GS** -Gestante saudável
- **PE** -Pré-eclâmpsia
- **Ang-1** – Angiopoetina 1
- **Ang-2** – Angiopoetina 2
- **Ang-3** – Angiopoetina 3
- **Ang-4** – Angiopoetina 4
- **TIE – 1** - receptores da tirosina quinase – 1
- **TIE – 2** - receptores da tirosina quinase – 2
- **NO** - óxido nítrico
- **VEGF** - expressão do fator de crescimento endotelial vascular
- **MEC** - matriz extracelular
- **PDGF** - fator de crescimento derivado de plaquetas;
- **S1P1** - esfingosina-1-fosfato-1
- **TGF  $\beta$**  - factor de crescimento transformante- $\beta$
- **EDTA** – Ácido etilenodiamino tetra-acético
- **ELISA** - Enzyme-linked immunosorbent assay
- **IPAUD**-Índice de pulsatilidade da artéria uterina direita
- **IPAUE**-Índice de pulsatilidade da artéria uterina esquerda
- **IPAUM** – Índice de pulsatilidade da artéria uterina média (direita e esquerda)
- **IMC** -Índice de Massa Corpórea
- **RN** –Recém-Nascido
- **ROC** – Receiver Operating Characteristic

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
1.1 Fisiopatologia da pré-eclâmpsia.....	15
1.2 Angiopoetinas 1 e 2 .....	17
1.3 Importância dos biomarcadores na predição da pré- eclâmpsia.....	19
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>21</b>
<b>3 HIPÓTESE</b> .....	<b>23</b>
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
<b>5 PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	<b>27</b>
5.1 Aspectos éticos do projeto .....	27
5.2 Desenho do estudo .....	27
5.3 Local do estudo.....	27
5.4 Critérios de inclusão.....	27
5.5 Critérios de exclusão.....	28
5.6 Procedimentos .....	28
5.6.1 Recrutamento e procedimentos para o estudo de coorte .....	28
5.6.2 Seleção das pacientes para o estudo.....	29
5.7 Quantificação Ang-1 e Ang-2 .....	32
5.8 Análise estatística .....	32
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	<b>47</b>
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	<b>52</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>54</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>60</b>
Anexo A – Aprovação do Comitê Ética em Pesquisa .....	60

Anexo B – Questionário Pré-natal .....	61
Anexo C – Questionário Nascimento .....	82
Anexo D – Artigo .....	116

*Introdução*

---

## 1 INTRODUÇÃO

As desordens hipertensivas da gestação afetam aproximadamente 5 a 8% das gestantes em todo o mundo, contribuindo de forma significativa para complicações materno-fetais graves [1].

No Brasil em 2013 as doenças hipertensivas do período gestacional foram responsáveis por 11% das mortes maternas, o que corresponde a 48,21% das mortes na região Nordeste, 25% na região Norte, 7,14% na região Centro-Oeste, 16,07% na região Sudeste e a 3,57% na região Sul do país [2].

O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) classifica os transtornos hipertensivos da gestação em quatro categorias: pré-eclâmpsia-eclâmpsia, hipertensão crônica, hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta e hipertensão gestacional [3].

A hipertensão gestacional é caracterizada por elevações da pressão arterial (PA), após 20 semana de gestação, com ausência de proteinúria concomitante. Na maioria dos casos, a PA tende a se normalizar no pós-parto [3].

A hipertensão arterial crônica é definida como a elevação da pressão arterial (> 140 X 90 mmHg), antes de 20 semanas de gestação [3].

A pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão arterial crônica é caracterizada segundo o ACOG (2013), por hipertensão ante das 20 semanas de gestação, que evoluem para um quadro de proteinúria ; aumento súbito da pressão arterial; com a manifestação de outros sinais e sintomas, como, aumento das enzimas hepáticas para níveis anormais; decréscimo dos níveis de plaquetas abaixo de 100.000 / microlitro; dor no quadrante superior direito e dores de cabeça intensas; desenvolver congestão pulmonar ou edema; desenvolver insuficiência renal (nível de creatinina duplicando ou aumentando para ou acima de 1,1 mg / dL em mulheres sem outra doença renal [3].

A pré-eclâmpsia afeta aproximadamente 3 a 5% de todas as gestações e é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna e perinatal em todo o mundo [4]. É uma desordem específica do período gestacional, com o surgimento após a 20ª semana de gestação de pressão arterial sistólica  $\geq$  140 mmHg ou pressão arterial diastólica  $\geq$  90 mmHg, aferidas em duas ocasiões, com intervalo de pelo menos quatro horas em mulheres previamente normotensas ou, medida isolada

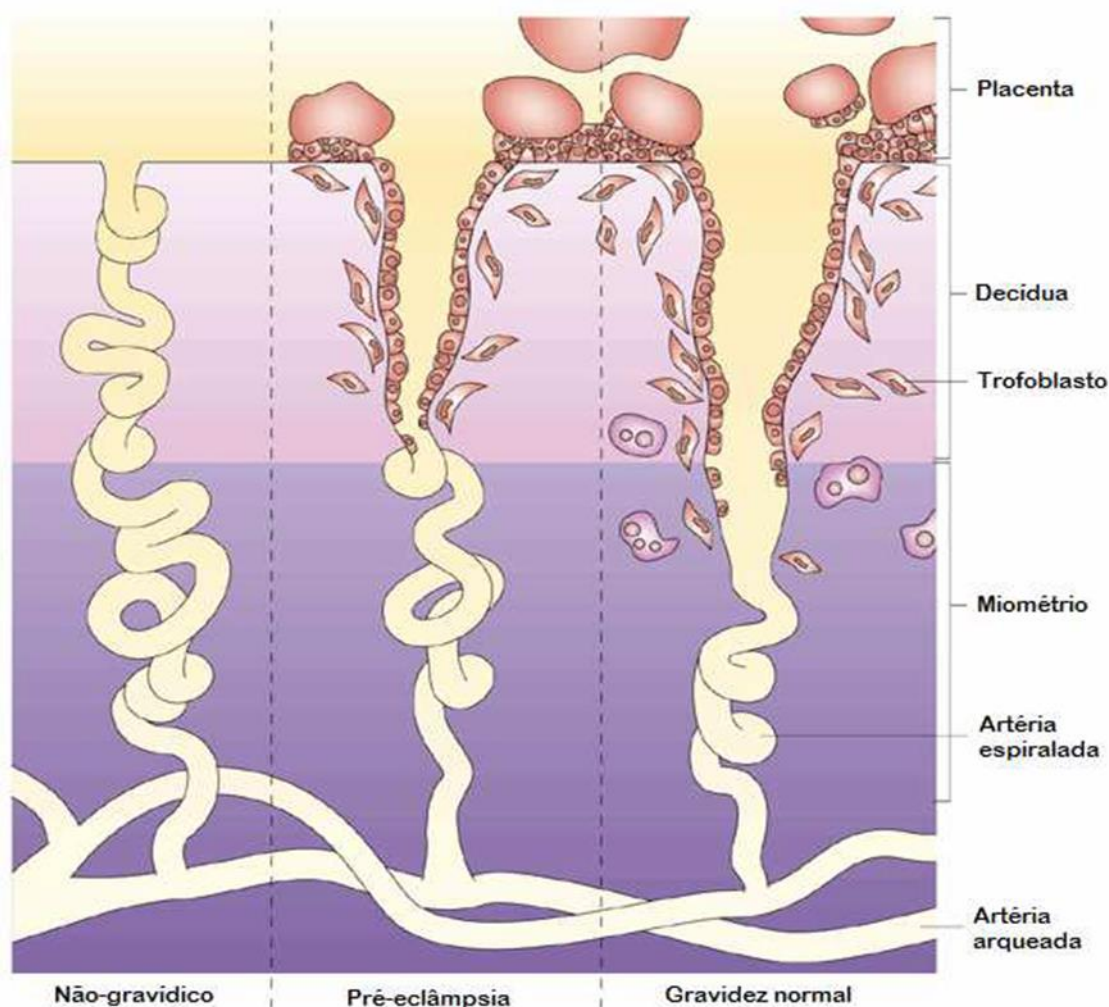
de pressão arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg associadas à proteinúria  $\geq 300$  mg / 24 horas, uma + de proteína em amostra isolada de urina ou relação proteína / creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL. Na ausência de proteinúria, a pré-eclâmpsia pode ser diagnosticada quando são detectados critérios de gravidade como trombocitopenia, insuficiência renal, insuficiência hepática, edema pulmonar ou sintomas cerebrais ou visuais, podendo ainda ser classificada como leve, moderada e severa [3] [4].

### 1.1 Fisiopatologia da pré-eclâmpsia

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia não está totalmente elucidada, fatores como predisposição genética e desordens imunológicas que resultam em isquemia placentária e lesão endotelial, além de falha da placentação, são amplamente aceitos, sendo a isquemia placentária considerada um fator primordial para o desenvolvimento da doença [5]. Porém, acredita-se que a PE seja uma doença multifatorial, exigindo que os estudos sejam cada vez mais abrangentes [5].

Como citado anteriormente, a redução na perfusão placentária tem sido aventada como um fator primordial para desenvolvimento da PE. No início do segundo trimestre da gestação normal (18-20 semanas), instala-se um processo referido como “pseudovasculogênese”, caracterizado pela migração das células do citotrofoblasto em direção as arteríolas uterinas espiraladas, onde sofrem diferenciação em células com fenótipo endotelial. Nesse processo, ocorre remodelação gradual da camada endotelial destes vasos e destruição do tecido elástico-muscular das artérias e arteríolas, tornando-as mais dilatadas [5] [6]. Esta migração/diferenciação das células do citotrofoblasto é conseqüente às alterações nos perfis de expressão de certas citocinas, moléculas de adesão, constituintes da matriz extracelular, metaloproteinases e dos antígenos de histocompatibilidade (HLA-G) [6] [7]. Todas essas ações citotrofoblásticas que culminam com o aumento do calibre das arteríolas espiraladas asseguram suprimento sanguíneo adequado ao crescimento fetal (Figura1) [7].





**Figura 1. Fisiopatologia da Pré-eclâmpsia**

Representação esquemática das arteríolas espiraladas no útero humano em três situações: (A) não-gravídico, (B) em uma gestação complicada pela pré-eclâmpsia e (C) em uma gestação normal. Na gestação normal há invasão completa do citotrofoblasto e diferenciação das artérias espiraladas maternas. Já na pré-eclâmpsia, a invasão do citotrofoblasto é superficial e limitada a regiões mais externas da decídua basal. As artérias espiraladas não sofrem diferenciação devido à invasão. Fonte: adaptado de Moffett-King, A. Natural killer cells and pregnancy, 2002 [8].

Parece que na PE ocorre ausência ou diminuição da invasão trofoblástica, levando à modificação incompleta das artérias espiraladas maternas e, conseqüentemente, à redução da perfusão sanguínea placentária e suas conseqüências maléficas [7] [9].

A demanda placentária necessária para corrigir o suprimento sanguíneo inadequado ao feto é muito maior, comprometendo a irrigação dos órgãos maternos. Nesse estágio, a síndrome torna-se sistêmica e afeta múltiplos órgãos, com presença de edema generalizado [9].

## 1.2 Angiopoetinas 1 e 2

Existem vários fatores envolvidos na fisiopatologia da pré-eclâmpsia, um deles é a inadequada vascularização placentária e decidual [10]. Durante a gestação, a placenta sofre várias mudanças, que são impulsionadas por fatores pró e antiangiogênicos, que favorecem a formação e o crescimento de novos vasos durante a placentação. Dentre os fatores pró - angiogênicos estão as angiopoetinas 1 e 2 que desempenham um importante papel no desenvolvimento vascular placentário [11] [12].

As angiopoietina (Ang) são constituídas de um sistema de quatro ligantes (Ang-1, Ang-2, Ang-3 e Ang-4), sendo a angiopoetinas 1 (Ang-1) e a angiopoetinas 2 (Ang-2) os mais bem caracterizados, e possui ainda dois receptores da tirosina quinase (TIE-1 e TIE-2) [11] [12]. As angiopoetinas 1 e 2, são formadas por 3 domínios: região N-terminal, segmento helicoidal e um domínio fibrinogênio C-terminal [13].

A ANG-1 é composta 498 aminoácidos, seu gene está localizado **8q23.1** (braço longo do cromossomo 8, região 2, banda 3 e sub-banda 1) e se liga ao receptor de tirosina – quinase (Tie-2). A angiopoietina 2 é composta 496 aminoácidos, seu gene está localizado **8q23** (braço longo do cromossomo 8, região 2, banda 3) e se liga ao receptor de tirosina – quinase (Tie-1) [14].

Durante a gravidez, as angiopoietinas são produzidas principalmente pela placenta e desempenham um papel fundamental na sobrevivência de células endoteliais e a remodelação de vasos. A angiopoietinas aparecem como um sistema complementar ao sistema fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) [19]. Embora a Ang-1 seja parte de uma estrutura de proteína semelhante a Ang-2 (Ang-2 é 60% homóloga a Ang-1), as suas atividades biológicas são significativamente diferentes [15].

Uma nova vascularização ou a formação de vasos são essências para o crescimento placentário ao longo da gestação. Para que isso ocorra é de extrema importância que haja um equilíbrio dos fatores pró e anti angiogênicos [16].

A ANG-1 tem como função promover a reorganização das células endoteliais e manter a integridade estrutural dos vasos sanguíneos, por meio do recrutamento e interação com células periendoteliais [15] [17]. Apresenta ainda como função

adicional inibir a ativação da barreira endotelial vascular e reduzir o vazamento e a migração de leucócitos para tecidos induzidos por agentes inflamatórios [15].

Por outro lado, a Ang-2 tem como função essencial atuar como um antagonista da Ang-1. A Ang-2 ainda atua rompendo as ligações entre o endotélio e células perivasculares, promovendo a morte celular e regressão vascular. Além disso, a Ang-2 torna as células endoteliais mais acessíveis ao VEGF que promove a neovascularização [17] [18]. Porém, caso haja insuficiência dos estímulos angiogênicos a Ang-2 induz apoptose das células endoteliais. As angiopoietinas não atuam apenas no desenvolvimento de vasos, mas é também através das angiopoietinas, que ocorre um estímulo para que os trofoblastos cresçam e se remodelem durante a placentação [16].

Portanto, os níveis circulantes das angiopoietinas 1 e 2 mudam durante a gestação, refletindo a necessidade da formação de novos vasos. Um comprometimento no desenvolvimento vascular e um desequilíbrio nos fatores angiogênicos, podendo resultar em uma gestação de alto risco. As angiopoietinas também podem ser utilizadas como biomarcadores de desfecho obstétrico, pois indicam a progressão do desenvolvimento placentário e em sua maioria quando alterados os níveis circulantes os desfechos podem ser desfavoráveis [19].

Wang et al., 2007 em seu estudo analisou o soro de gestantes saudáveis entre 10-13 semanas de gestação, e verificaram que as gestantes com baixos níveis de Ang-2, tiveram fetos com restrição de crescimento intra-uterino (RCIU), sugerindo que a angiogênese placentária pode estar sendo prejudicada, pelo fator patogênico da doença [20].

Daponte et al., 2013 realizaram um estudo com gestantes saudáveis (n=33), mulheres com gestação ectópica (n=30) e gestantes que abortaram (n=30) e verificaram que entre 6-8 semanas de gestação, os níveis séricos de Ang-1 e Ang-2 estão mais baixos e podem estar relacionados com aborto ou gravidez ectópica, se mostrando um promissor biomarcador preditivo [21].

### 1.3 Importância dos biomarcadores na predição da pré-eclâmpsia

Biomarcadores angiogênicos demonstram ser promissores na predição, do diagnóstico de pré-eclâmpsia. Uma vez que atualmente, o diagnóstico baseia-se em parâmetros associados a complicações de órgãos alvo na doença estabelecida, além disso, esses marcadores podem indicar desfechos desfavoráveis para a gestação, como restrição de crescimento intra-uterino e prematuridade [26].

O diagnóstico com biomarcadores poderá ser utilizado no futuro, no entanto é necessário levar em consideração a idade gestacional e as suas concentrações. Uma vez que, essa informação pode prolongar ou reduzir o tempo de manutenção da gestação [22] [23] [24].

Estudos concluíram que os biomarcadores angiogênicos associam-se a complicações maternas e neonatais em mulheres com suspeita de pré-eclâmpsia e podem ser úteis para a estratificação de risco [25]. Além de predizer a presença da pré-eclâmpsia a curto prazo, em mulheres que tenham suspeita da doença [26].

Eles ainda podem ser utilizados no desenvolvimento de novas terapias para a pré-eclâmpsia. No estudo realizado por Thadhani, et al (2011) que utilizou o procedimento de aférese e conseguiu reduzir de 30% de sFlt-1 (tirosina quinase solúvel) prolongando a gestação por duas a quatro semanas [27].

Os biomarcadores também pode ajudar na redução de despesas hospitalares. Baseado no estudo Prognosis com uso da razão do teste sFlt-1/PIGF (fator de crescimento placentário) Roche Elecsys® houve redução das taxas de hospitalização para mais da metade, esta redução da hospitalização gerou redução de custos [26].

Caso seja constatada a eficácia desses biomarcadores como preditores para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia, seria possível identificar a gestante de risco, instituir uma profilaxia, seria possível avaliar o segmento com maior vigilância, avaliando a necessidade de internação e o melhor momento para a interrupção da doença se a conduta expectante é necessária.

*Justificativa*

---

## **2 JUSTIFICATIVA**

Estudo envolvendo biomarcadores são de suma importância, pois em gestantes de alto risco eles podem ser utilizados para predição da doença e as possíveis intervenções frente a identificação desta população. Sendo assim, este trabalho buscou avaliar se a angiopoetina 1 e 2 plasmáticas quantificadas entre 20-25 semanas são eficazes na predição da pré-eclâmpsia.

*Hipótese*

---

### **3 HIPÓTESE**

**H0:** Os biomarcadores Ang-1 e Ang-2 plasmáticos quantificados entre 20 e 25 semanas de gestação são eficientes como preditores da pré-eclâmpsia

**H1:** Os biomarcadores Ang-1 e Ang-2 plasmáticos quantificados entre 20 e 25 semanas de gestação não são eficientes como preditores da pré-eclâmpsia.



*Objetivo*

---

#### **4 OBJETIVO**

Avaliar as concentrações plasmática de Ang-1 e Ang-2 entre 20-25 semanas na predição de pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave e não grave.

*Pacientes e Métodos*

---

## **5 PACIENTES E MÉTODOS**

### **5.1 Aspectos éticos do projeto**

O trabalho intitulado **“Avaliação da concentração plasmática da Angiopoietina 1 e 2 na predição de pré-eclâmpsia.”** É uma análise secundária do projeto **“FATORES ETIOLÓGICOS DO NASCIMENTO PRÉ-TERMO E CONSEQUÊNCIAS DOS FATORES PERINATAIS NA SAÚDE DA CRIANÇA: COORTES DE NASCIMENTO EM DUAS CIDADES BRASILEIRAS”**, que foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP), em sua 276ª Reunião Ordinária, realizada em 11 de novembro de 2008 - processo 4116/2008 (Anexo A).

### **5.2 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo caso-controle aninhado a uma coorte prospectiva. O estudo de coorte foi desenvolvido em Ribeirão Preto, no estado de São Paulo, e em São Luís, capital do Maranhão.

### **5.3 Local do estudo**

O presente estudo foi desenvolvido Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e na Mater (Maternidade do Centro de Referência da Saúde da Mulher de Ribeirão Preto).

### **5.4 Critérios de inclusão**

- Ultrassom prévio a 20 semanas confirmado por idade gestacional
- Ter idade gestacional entre 20 e 25 semanas;
- Gestação única;
- Ausência de doenças fetais anexais.

## 5.5 Critérios de exclusão

- Impossibilidade de recuperar dados dos prontuários médicos;
- Não ter realizado o parto na MATER (Maternidade do Centro de Referência da saúde da Mulher) ou no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto;

## 5.6 Procedimentos

### 5.6.1 Recrutamento e procedimentos para o estudo de coorte

As gestantes foram abordadas nas unidades básicas de saúde e hospitais do município de Ribeirão Preto onde realizavam a consulta do pré-natal e convidadas a comparecerem no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto para participarem da pesquisa. Como critério de inclusão para o projeto “BRISA” as gestantes deveriam ter realizado um exame de ultrassonografia para identificar a idade gestacional (inferior a 20 semanas gestacionais), ser gestação de feto único e sem malformação fetal. Ao aceitarem participar do projeto, as gestantes assinavam o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e recebiam um cartão de identificação para apresentar na maternidade no momento do parto.

Inicialmente foi realizada uma entrevista com as gestantes através da aplicação de um questionário (anexo B) formado por 10 blocos de perguntas padronizadas com dados pessoais, socioeconômicos, demográficos, hábitos de vida e patologias da gestação.

Após a entrevista foi realizada a coleta de sangue e ultrassonografia obstétrica. Foram coletados 40mL de sangue venoso por venopunção. O sangue era enviado para o laboratório e centrifugado para a separação do plasma e soro. Alíquotas do plasma e do soro foram separadas em tubos Eppendorf de 2mL etiquetados e estocados em freezer a -80°C. Essa coleta foi realizada com idade gestacional entre 20 e 25 semanas, nesse estágio a doença não havia se instalado. Também foi realizado exames ultrassonográficos para determinar a idade gestacional no momento do recrutamento das participantes e analisar dados pertinentes ao desenvolvimento fetal.

O exame ultrassonográfico determinou os índices de impedância das artérias uterinas, conforme técnica descrita por Groom em (2009), descrita a seguir:

- As gestantes foram colocadas em decúbito dorsal, com elevação da cabeceira a 45 graus;
- O transdutor foi colocado no quadrante inferior lateral do abdome, com angulação medial.
- Identificação da artéria uterina através do Color Doppler, em sua porção que cruza a artéria ilíaca externa.
- Colocação do volume de amostra de volume cerca de um cm deste cruzamento e obtenção da curva de velocidade de fluxo com pelo menos cinco ondas similares de qualidade satisfatória.
- Mensuração dos índices de impedância e avaliação da presença ou ausência de incisura protodiastólica.

Os exames foram realizados em equipamento modelo Voluson 730 Expert, marca General Electric Healthcare (Zipf – Austria) e o Modelo Philips HDI 11, marca Philips (Califórnia – Estados Unidos), utilizando-se sonda convexa bidimensional, na frequência de 2-5 MHz. As imagens foram documentadas e arquivadas nos seus próprios discos rígidos.

Após o parto as mulheres eram entrevistadas novamente e um segundo questionário, semelhante ao do pré-natal, porém com a adição de algumas informações sobre o parto (anexo C).

### **5.6.2 Seleção das pacientes para o estudo**

No presente estudo utilizamos apenas os dados coletados das participantes de Ribeirão Preto, composto por 1417 mulheres entre 20 e 25 semanas de gestação.

Para a seleção das participantes foi utilizado um questionário, aplicado após o parto, o mesmo, foi respondido por 1400 mulheres, 17 gestantes não retornaram ou não foram localizadas para continuar o estudo. Das 1400 participantes que responderam os questionários, 289 realizaram o parto no HCRP, 651 na MATER e 460 em outras unidades públicas de saúde. Foram selecionadas as mulheres que realizaram o parto na MATER e no HCRP, pois tínhamos acesso aos prontuários médicos.

No momento do recrutamento as participantes não apresentaram nenhuma patologia, dessa maneira a análise dos prontuários médicos permitiu acompanhar a evolução da gestação e verificar se as participantes desenvolveram alguma doença.

Para selecionarmos os possíveis casos para o presente estudo, verificamos o que as gestantes responderam no bloco G do questionário aplicado após o parto identificando as gestantes que responderam “sim” nas seguintes questões sobre o desenvolvimento de hipertensão na gravidez:

- Questão 1G = A senhora teve hipertensão fora da gravidez diagnosticada por médico ou enfermeiro?

- Questão 2G = A senhora teve hipertensão na gravidez atual?

Dentre as 289 gestantes que realizaram o parto no HCRP 90 afirmaram ter desenvolvido hipertensão durante a gestação. Analisamos os 90 prontuários para verificar parâmetros que permitissem identificar as gestantes que desenvolveram pré-eclâmpsia. Foram coletados dados como: níveis pressóricos, resultados de exames laboratoriais (proteinúria, creatinina, hemograma, TGP e TGO), exames ultrassonográficos, além de informações sobre o desenvolvimento de sintomas como distúrbios cerebrais ou visuais de início recente e edema pulmonar.

Após análise dos prontuários, apenas 30 tiveram o diagnóstico de pré-eclâmpsia confirmado.

Diagnosticada a pré-eclâmpsia, realizamos a classificação da gravidade da doença, segundo os critérios do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (Acog, 2013), e foi caracterizada pela presença de um ou mais dos fatores a seguir:

- PA sistólica  $\geq 160$  mmHg e/ou PA diastólica  $\geq 110$  mmHg em 2 ocasiões com intervalo de pelo menos quatro horas enquanto a paciente está em repouso no leito.

- Trombocitopenia (contagem de plaquetas  $<100.000 / \text{mm}^3$ ).

- Insuficiência da função hepática, indicada pelos níveis sanguíneos anormalmente elevados de enzimas hepáticas (duas vezes a concentração normal).

- Insuficiência renal progressiva (creatinina sérica  $> 1,1$  mg / dL ou duplicação da creatinina sérica, na ausência de outra doença renal).

- Distúrbios cerebrais ou visuais de início recente.

- Edema pulmonar.

Para formação do grupo controle, foi estabelecida a proporção 3:1, com o sorteio de 90 pacientes saudáveis, das 651 que tiveram seu parto na Maternidade do Centro de Referência da Saúde da Mulher de Ribeirão Preto - Mater, maternidade esta que recebe apenas pacientes de baixo risco. Devido ao fato desta maternidade ser vinculada ao setor de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, foi possível realizar busca de dados em prontuários médicos e confirmar que as gestantes não desenvolveram nenhuma doença no decorrer da gestação.

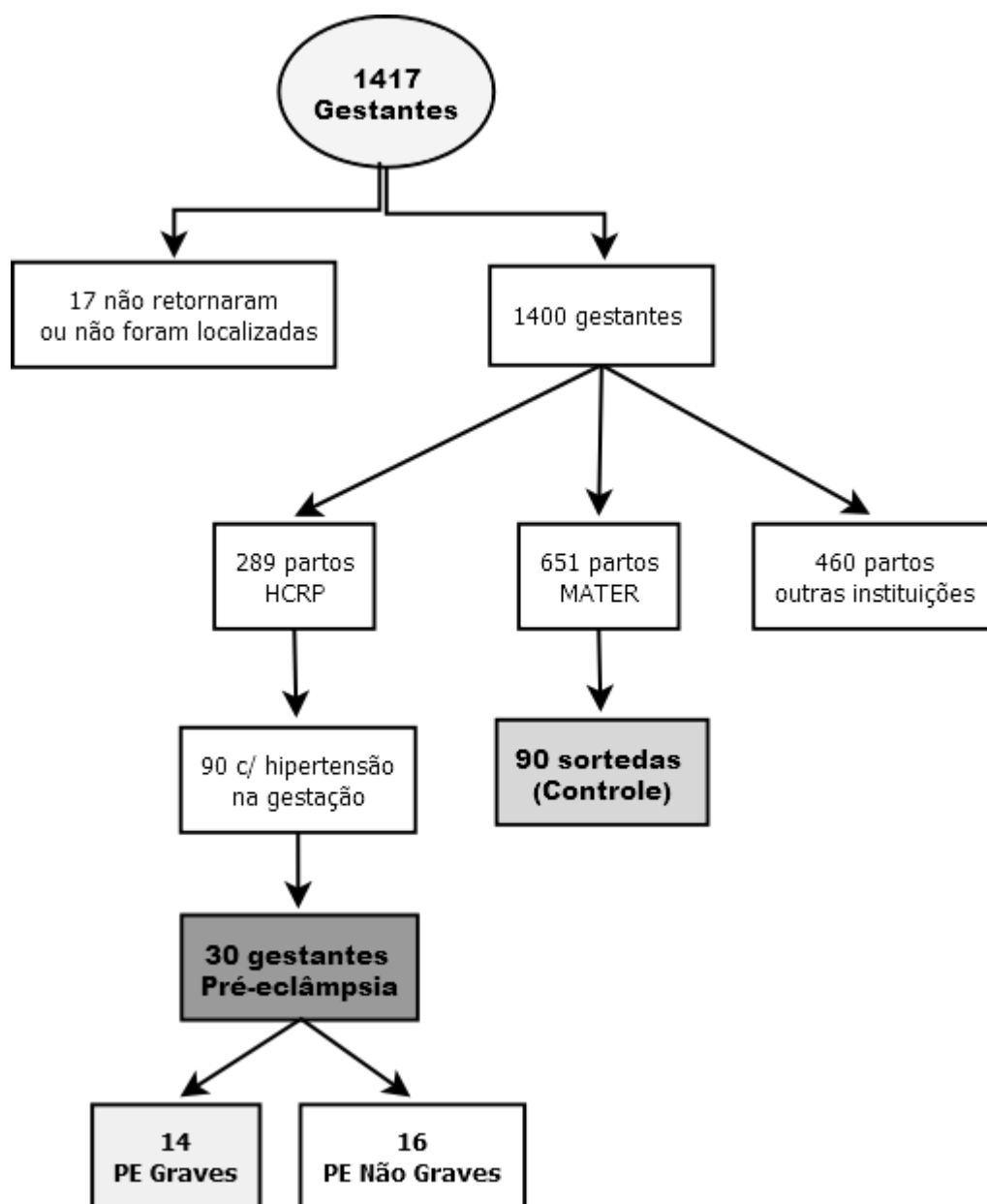


Figura 2. Flowchart de exclusão



## 5.7 Quantificação Ang-1 e Ang-2

As quantificações da Ang-1 e Ang-2 foram feitas através do método ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), no qual uma enzima, que reage com um substrato incolor para produzir um produto colorido, é covalentemente ligada a um anticorpo específico que reconhece um antígeno alvo. Se o antígeno estiver presente, o complexo anticorpo-enzima irá ligar-se a ele e a enzima catalisará a reação. Então, a presença de produto colorido indica a presença de antígeno. Trata-se de um método eficiente, pois permite detectar quantidades de proteína da ordem de nanogramas ( $10^{-9}$  g) [28].

Dentre os diversos tipos de ELISA, destaca-se o ELISA SANDUÍCHE. Nesse método, o anticorpo de um antígeno particular é inicialmente, adsorvido no poço. A seguir o antígeno é adicionado e se liga ao anticorpo. Finalmente, um segundo e diferente anticorpo ligado à enzima é adicionado. Nesse caso, a intensidade da reação é proporcional à quantidade de antígeno presente [28].

Para a quantificação de Ang-1 foi utilizado o kit de ELISA da Quantikine comercializado pela R&D Systems (Minneapolis, MN), código de catalogo: DANG10. As quantificações da Ang-2 foram feitas com o kit de ELISA da Invitrogen, comercializado pela Life Technologies, código de catalogo: KHC1641.

## 5.8 Análise estatística

Para a comparação dos grupos quanto às variáveis quantitativas foi proposta a análise de variância (ANOVA) [29].

Para as comparações dos níveis pressóricos das gestantes com pré-eclâmpsia grave x pré-eclâmpsia não grave, no momento do recrutamento e com a doença estabelecida, foi utilizado o modelo de regressão linear com efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos). Os modelos lineares de efeitos mistos são utilizados na análise de dados em que as respostas estão agrupadas e a suposição de independência entre as observações num mesmo grupo não é adequada [30]. Este procedimento foi realizado através do software SAS® 9.0, utilizando a PROC MIXED. Para as comparações foi utilizado o pós-teste por contrastes ortogonais.

*Resultados*

---

## 6 RESULTADOS

O presente estudo avaliou 30 gestantes com pré-eclâmpsia (PE) e 90 gestantes saudáveis (GS). Em relação à raça, no grupo GS 47% eram brancas, 36% pardas, mulatas ou caboclas e 17% negras; e o grupo PE 56,7% eram brancas, 36,7% pardas, mulatas ou caboclas e 6,6% negras. Quando avaliamos o tipo de parto realizado, no grupo GS 72% tiveram parto normal, 19% cesárea e 9% fórceps; e no grupo PE 33,3% parto normal, 60% cesárea e 6,7% fórceps.

Foram realizadas análises dividindo as gestantes com pré-eclâmpsia em dois grupos; 14 com pré-eclâmpsia grave e 16 com pré-eclâmpsia não grave. Das gestantes com pré-eclâmpsia não grave, 50% eram brancas, 37,5% pardas, mulatas ou caboclas e 12,5% negras. Quanto ao tipo de parto, 50% tiveram parto normal, 37,5% cesárea e 12,5% fórceps.

As gestantes com pré-eclâmpsia grave apresentaram o seguinte perfil: 64,29% eram brancas, 35,71% pardas, mulatas ou caboclas e em relação ao tipo de parto realizado, 14,29% tiveram parto normal e 85,71% cesárea.

Na tabela 1 estão sumarizadas as características clínicas das 120 gestantes selecionadas para este estudo, 90 gestantes saudáveis e 30 gestantes com pré-eclâmpsia.

Quando comparamos os grupos GS e o grupo PE não observamos diferenças em relação à idade, Idade Gestacional na 1ª ultrassonografia (IG 1ºUS), pulso e Índice de Pulsatilidade da Artéria Uterina Direita (IPAUD). No entanto, as gestantes com pré-eclâmpsia apresentaram maior Índice de Pulsatilidade da Artéria Uterina Esquerda (IPAUE) e Índice de Pulsatilidade das Artéria Uterinas Médio (direita e esquerda) (IPAM) ( $P=0,015$  e  $P=0,003$ ). Embora os níveis pressóricos sejam referentes ao momento do recrutamento, ou seja, antes das gestantes desenvolverem a doença, os níveis pressóricos no grupo PE foram mais elevados comparados ao grupo GS ( $P=0,001$  e  $P<0,001$ ).

**Tabela 1.** Médias e desvios padrões dos dados clínicos das gestantes saudáveis (n=90) e das gestantes com pré-eclâmpsia (n=30) no momento do recrutamento.

Parâmetros	GS (n=90)	PE (n=30)	P-valor
Idade (anos)	25,93 ± 5,89	28,00 ± 5,68	0,070
IG 1ºUS (Sem)	23,52 ± 11,47	23,48 ± 1,31	0,903
IMC	27,92 ± 6,09	30,53 ± 5,85	<b>0,044</b>
PASM	108,67 ± 11,87	116,87 ± 11,67	<b>0,001</b>
PADM	65,94 ± 7,73	73,75 ± 8,8	<b>&lt;,0001</b>
PAMM	87,30 ± 9,15	95,31 ± 9,66	<b>&lt;,0001</b>
PULSO	80,45 ± 10,42	78,57 ± 9,79	0,428
IPAUD	0,82 ± 0,33	1,03 ± 0,55	0,051
IPAUE	0,84 ± 0,42	1,06 ± 0,44	<b>0,015</b>
IPAM	0,83 ± 0,31	1,05 ± 0,4	<b>0,003</b>

IMC, índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>); PASM, pressão arterial sistólica média (mmHg); PADM, pressão arterial diastólica média (mmHg); PAMM, pressão arterial média; IG 1ºUS R, idade gestacional no 1º ultrassom do recrutamento; IPAUD, índice de pulsatilidade da artéria uterina direita; IPAUE, índice de pulsatilidade da artéria uterina esquerda; IPAM, índice médio de pulsatilidade das artérias uterinas (direita e esquerda). Valores expressos como médias ± DPM.

A tabela 2 resume algumas características clínicas e laboratoriais das gestantes no momento em que a PE foi diagnosticada.

**Tabela 2.** Média, desvio padrão e porcentagem dos dados clínicos e laboratoriais utilizados para diagnóstico das 30 gestantes com pré-eclâmpsia.

<b>Parâmetros</b>	<b>Grupo PE (n = 30)</b>
Idade (anos)	28,0 ± 5,7
Fumante (%)	16,7
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	30,8 ± 5,84
PASM (mmHg)	141,1 ± 16,7
PADM (mmHg)	82,69 ± 15,2
PAMM (mmHg)	111,9 ± 14,9
FC (batimentos/min)	81,3 ± 17,7
Glicemia (mg/dL)	98,38 ± 36,38
Hb (g/dL)	11,5 ± 1,5
Hct (%)	35,5 ± 4,3
TGP (U/L)	26,4 ± 38,2
TGO (U/L)	19,6 ± 10,5
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	220,6 ± 65,3
Creatinina (mmol/L)	0,73 ± 0,17
Proteinúria (mg/24h)	288,4 ± 559,7
IG (semanas)	35,9 ± 3,8

IMC, Índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>); PASM, pressão Arterial Sistólica Média (mmHg); PADM, Pressão Arterial Diastólica Média (mmHg); PAMM, Pressão Arterial Média (mmHg); FC, Frequência Cardíaca (batimentos/minuto); Hb, hemoglobina (g/dL); Hct, hematócrito (%); TGP, transaminase glutâmico-pirúvica (U/L); TGO, transaminase glutâmico-oxalacética (U/L); IG, idade gestacional do parto (semanas). Valores expressos como médias ± DPM.

\*p<0,05 comparado ao grupo de grávidas saudáveis.

A tabela 3 apresenta as características clínicas das gestantes saudáveis e das gestantes com pré-eclâmpsia divididas em pré-eclâmpsia não grave e pré-eclâmpsia grave.

Quando comparamos as gestantes saudáveis com as gestantes com pré-eclâmpsia não grave, não foram observadas diferenças estatísticas em relação à idade, idade gestacional, PASM, pulso, IPAUD, IPAUE e IPAM.

As gestantes com pré-eclâmpsia não grave apresentaram IMC maior em relação às gestantes saudáveis P=0,041. A pressão arterial diastólica média e a pressão arterial média também foram maiores nas gestantes com pré-eclâmpsia não grave P=0,007 e P=0,018, respectivamente.

Ao comparar as gestantes saudáveis com das gestantes com pré-eclâmpsia grave, não se observou diferenças em relação à idade, idade gestacional, IMC e pulso. Assim como nas comparações anteriores, as gestantes diagnosticadas com pré-eclâmpsia grave apresentaram níveis pressóricos maiores, o mesmo foi observado com os índices de pulsatilidade das artérias uterina direita,  $P < 0,0001$  e esquerda,  $P = 0,003$  e o índice médio de pulsatilidade das artérias uterinas (direita e esquerda)  $P < 0,0001$ . Indicando maior resistência ao fluxo uterino já no início da gestação e antes do estabelecimento da doença.

Quando comparamos as gestantes com pré-eclâmpsia não grave com as gestantes com pré-eclâmpsia grave, não observamos diferença em relação à idade, idade gestacional, IMC, PASM, PADM, PAMM, pulso e IPAUE. No entanto, as gestantes com pré-eclâmpsia grave apresentaram maior índice de pulsatilidade da artéria uterina direita ( $P = 0,002$ ) e maior índice de pulsatilidade médio das artérias uterinas (direita e esquerda) ( $P = 0,003$ ), mostrando que a maior resistência no fluxo uterino observado no início da gestação (23 semanas), pode ser relacionada ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave.

**Tabela 1.** Média e desvio padrão dos dados clínicos das gestantes saudáveis (n=90), gestantes com pré-eclâmpsia não grave (n=16) e pré-eclâmpsia grave (n=14) no momento do recrutamento e a comparação entre os grupos.

Parâmetros	GS (n=90)	PE NG (n=16)	P-valor		P-valor GS x PE G	P-valor PE NG x PE G
			GS x PE NG	PE G (n=14)		
<b>Idade (anos)</b>	26,17 ± 5,88	27,5 ± 5,76	0,405	29,50 ± 5,85	0,0504	0,353
<b>IG 1ºUS R Sem</b>	23,52 ± 1,66	23,36 ± 1,15	0,710	23,62 ± 1,50	0,848	0,673
<b>IMC</b>	27,92 ± 6,09	31,33 ± 6,86	<b>0,041</b>	29,61 ± 4,51	0,333	0,439
<b>PASM</b>	108,67 ± 11,87	114,75 ± 9,84	0,061	119,29 ± 13,42	<b>0,002</b>	0,296
<b>PADM</b>	65,94 ± 7,73	71,91 ± 6,46	<b>0,007</b>	75,86 ± 10,76	<b>&lt;0,0001</b>	0,179
<b>PAMM</b>	87,30 ± 9,15	93,33 ± 7,48	<b>0,018</b>	97,57 ± 11,55	<b>0,0002</b>	0,213
<b>PULSO</b>	80,45 ± 10,42	78,50 ± 9,12	0,511	78,64 ± 10,85	0,563	0,970
<b>IPAUD</b>	0,82 ± 0,33	0,83 ± 0,33	0,921	1,26 ± 0,66	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,002</b>
<b>IPAUE</b>	0,84 ± 0,42	0,93 ± 0,28	0,433	1,21 ± 0,53	<b>0,003</b>	0,067
<b>IPAM</b>	0,83 ± 0,31	0,88 ± 0,22	0,574	1,24 ± 0,48	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,003</b>

IMC, índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>); PASM, pressão arterial sistólica média (mmHg); PADM, pressão arterial diastólica média (mmHg); PAMM, pressão arterial média; IG 1ºUS R, idade gestacional no 1º ultrassom do recrutamento; IPAUD, índice de pulsatilidade da artéria uterina direita; IPAUE, índice de pulsatilidade da artéria uterina esquerda; IPAM, índice médio de pulsatilidade das artérias uterinas (direita e esquerda). Valores expressos como médias ± DPM.

Analizamos também o Apgar 1 (1º minuto (< ou >= 7)) e Apgar 5 (5º minuto (< ou >= 7)), quando comparamos o APGAR entre o grupo de gestantes saudáveis e o grupo com pré-eclâmpsia, não observamos diferença estatística entre os grupos em relação ao Apgar 1 (P= 0,697). O mesmo foi observado em relação ao Apgar 5 (P = 0,629).

Repetimos a análise do Apgar 1 e Apgar 5 dividindo as gestantes com pré-eclâmpsia em dois grupos, PE Não Grave e PE Grave e comparamos com as GS. Em relação ao Apgar1 ao comparar os grupos não houve diferença significativa entre eles (P=0,901). Ao analisar o Apgar5 também não observamos diferença estatística entre os grupos (P = 0,179) (tabela 4).

**Tabela 2.** Apgar no 1º e 5º minuto em gestantes saudáveis (n=90), pré-eclâmpsia (n=30), pré- eclâmpsia não grave (n=16) e pré-eclâmpsia grave (n=14) e a comparação entre os grupos.

	GS (n=90)	PE (n=30)	PE NG (n=16)	PE G (n=14)	P-valor GS x PE	P-valor GS x PE NG x PE G
<b>Apgar 1º (&lt;7)</b>	20%	23,30%	25%	21,40%	0,697	0,901
<b>Apgar 1º (&gt;7)</b>	80%	76,70%	75%	78,60%		
<b>Apgar 5º (&lt;7)</b>	4,40%	6,70%	0%	14,30%	0,629	0,179
<b>Apgar 5º (&gt;7)</b>	95,60%	93,30%	100%	85,70%		

GS – gestante saudáveis; PE- pré-eclâmpsia; PE NG – pré-eclâmpsia não grave; PE G – pré-eclâmpsia grave.

A tabela 5 relaciona as concentrações plasmáticas da Ang-1, Ang-2 e a razão Ang-1/Ang-2 nos grupos GS e PE. Não foi observada diferença entre as concentrações dos biomarcadores estudados entre o grupo GS e o grupo PE (P=0,185; P=0,583 e P=0,107 respectivamente).

**Tabela 3.** Média, desvio padrão e mediana das concentrações plasmáticas de Ang-1, Ang-2 e razão Ang-1/Ang-2 em GS x PE.

Biomarcadores	GS (n=90)	PE (n=30)	P-valor
Ang-1 (pg/ml)	4929,3 ± 4831,9 3395,2 (2028,2; 5415,2)	3700,5 ± 2441,4 3634,0 (1456,7; 5159,3)	0,185
Ang-2 (pg/ml)	9570,4 ± 5227,1 8596,9 (6017,0;12130,1)	10197,6 ± 5888,8 8799,1 (6821,8; 12176,4)	0,583
Razão Ang-1/Ang-2	0,71 ± 0,83 0,38 (0,21; 0,88)	0,45 ± 0,43 0,33 (0,19; 0,49)	0,107

GS, gestantes saudáveis; PE, pré-eclâmpsia. Valores expressos em média ± desvio padrão, e mediana (1º quartil; 3º quartil). P-valor referente ao teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras independentes.



Comparamos também as concentrações de Ang-1, Ang-2 e razão Ang-1/Ang-2 entre gestantes saudáveis e gestantes com pré-eclâmpsia não grave e gestantes com pré-eclâmpsia grave (tabela 6).

Quando comparamos as concentrações de Ang-1, Ang-2 e razão Ang-1/Ang-2 entre as gestantes saudáveis e o grupo pré-eclâmpsia não grave, não houve diferença entre os grupos ( $P=0,340$ ;  $P=0,163$  e  $P=0,107$  respectivamente). Ao comparar as concentrações da Ang-1, Ang-2 e a razão Ang-1/Ang-2 entre o grupo de gestantes saudáveis e o grupo pré-eclâmpsia grave, também não observamos nenhuma diferença entre os grupos ( $P=0,293$ ;  $P=0,520$  e  $P=0,427$ , respectivamente).

Na comparação das concentrações de Ang-1, Ang-2 e razão Ang-1/Ang-2 entre o grupo pré-eclâmpsia não grave e pré-eclâmpsia grave, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ( $P=0,905$ ;  $P=0,124$  e  $P=0,564$ , respectivamente).

**Tabela 4.** Média e desvio padrão das concentrações plasmáticas de Ang-1, Ang-2 e razão Ang-1/Ang-2 em gestantes saudáveis (n=30), pré-eclâmpsia não grave (n=16) e pré-eclâmpsia grave (n=14).

Biomarcadores	GS (n=90)	PE NG (n=16)	P-valor GS x PE NG	PE G (n=14)	P-valor GS x PE G	P-valor PE NG x PE G
Ang-1 (pg/ml)	4929,3 ± 4831,9 3395,2 (2028,2; 5415,2)	3789,9 ± 3047,8 2920,2 (1039,7; 6316,2)	0,340	3598,2 ± 1599,2 3761,4 (1733,7; 4815,2)	0,293	0,905
Ang-2 (pg/ml)	9570,4 ± 5227,1 8596,9 (6017,0; 12130,1)	11617,7 ± 7067,1 9358,2 (7017,3; 14953,7)	0,163	8575,7 ± 3797,7 8244,5 (6176,4; 9758,2)	0,520	0,124
Razão Ang-1/Ang-2	0,71 ± 0,83 0,38 (0,21; 0,88)	0,37 ± 0,39 0,25 (0,13; 0,42)	0,107	0,53 ± 0,47 0,38 (0,26; 0,69)	0,427	0,564

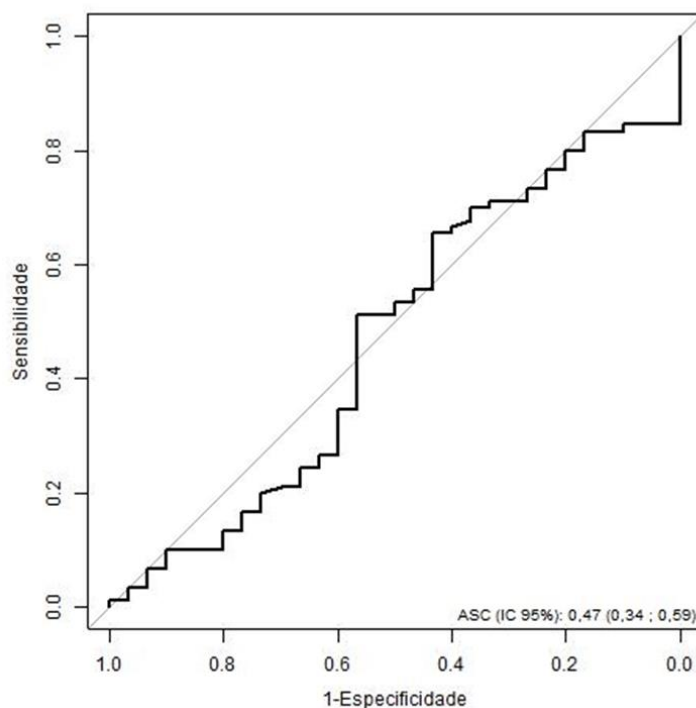
GS, gestantes saudáveis; PE NG, pré-eclâmpsia não grave; PE G, pré-eclâmpsia grave. Valores expressos como médias ± desvio padrão e mediana (1º quartil; 3º quartil).

Para avaliar a acuidade do Ang-1, Ang-2 e Razão Ang-1/Ang-2 como preditores para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, foram feitas curvas ROC. De acordo com a curva ROC para um marcador ser considerado um bom preditor, deve apresentar a área sob a curva próximo a 1, indicando que o marcador possui alta sensibilidade e alta especificidade.

Em nosso estudo, na curva ROC da Ang-1 ASC 0,47 (0,34;0,59) (gráfico 1), Ang-2 ASC 0,52 (0,39;0,63) (gráfico 2) e Razão Ang-1/Ang-2 ASC 0,57 (0,46;0,68) (gráfico 3). Esses resultados mostram que nenhum dos biomarcadores analisados tem o poder de predição para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia

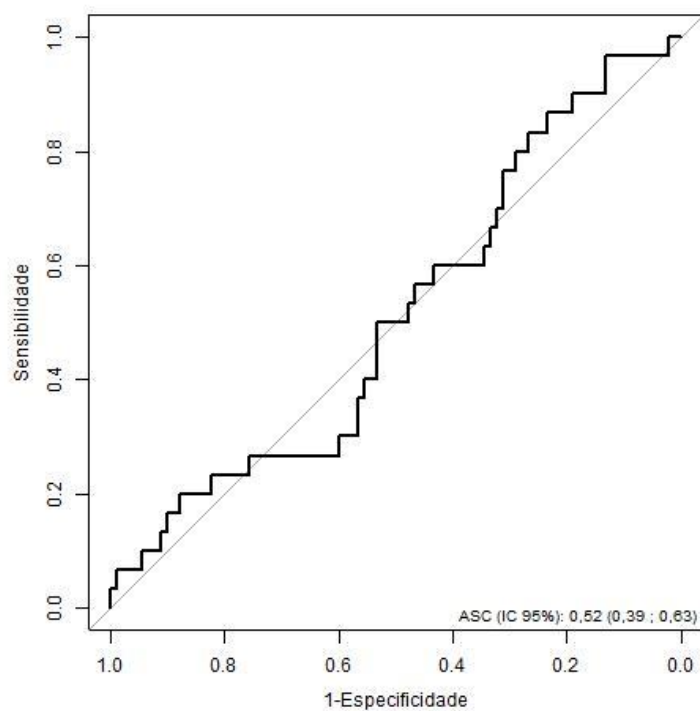
Também fizemos a curva ROC para avaliar o poder de predição dos índices de pulsatilidade da artéria uterina direita (IPAUD) gráfico 4, esquerda (IPAUE) gráfico 5 e índice médio de pulsatilidade das artérias uterinas (direita e esquerda) (IPAM) gráfico 6.

**Gráfico 1.** Avaliação da sensibilidade e especificidade da Ang-1 utilizando a curva ROC



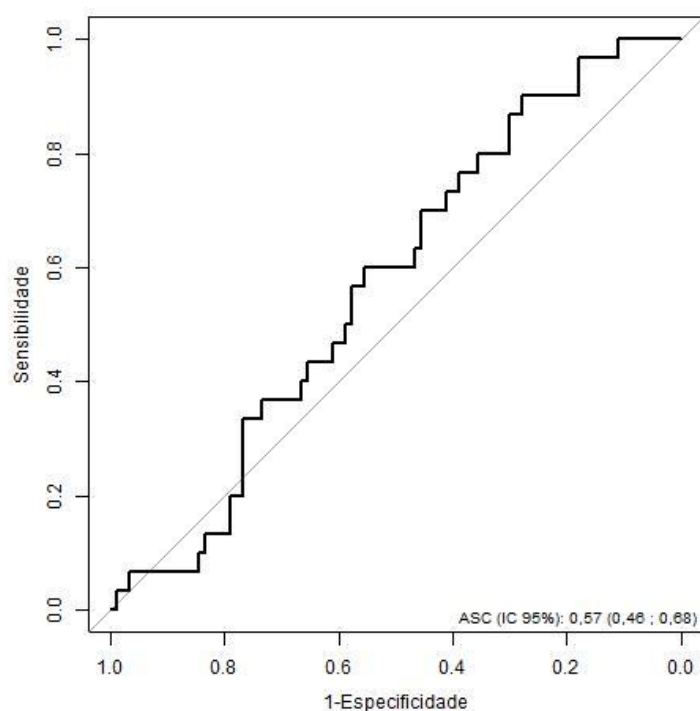
Curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve); área sob a curva de 0,47

**Gráfico 2.** Avaliação da sensibilidade e especificidade da Ang-2 utilizando a curva ROC

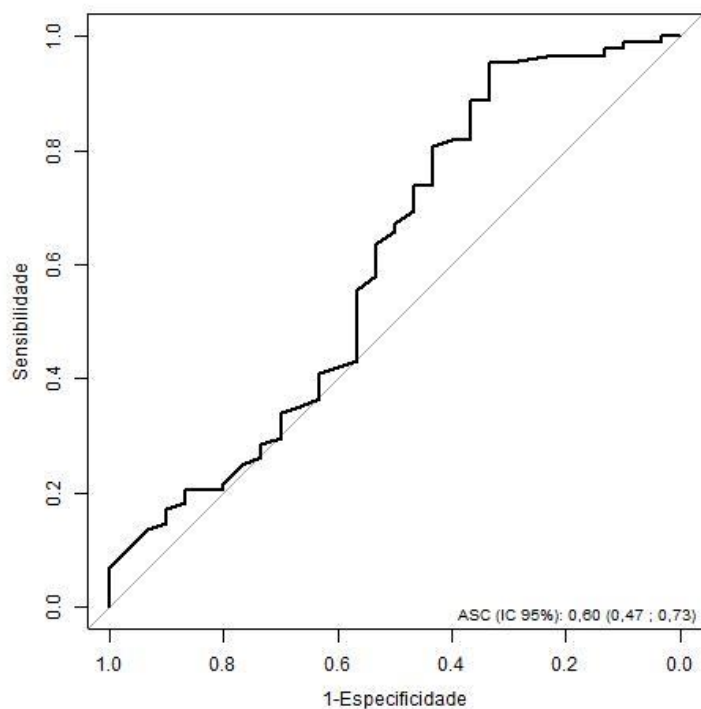


Curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve); área sob a curva de 0,52

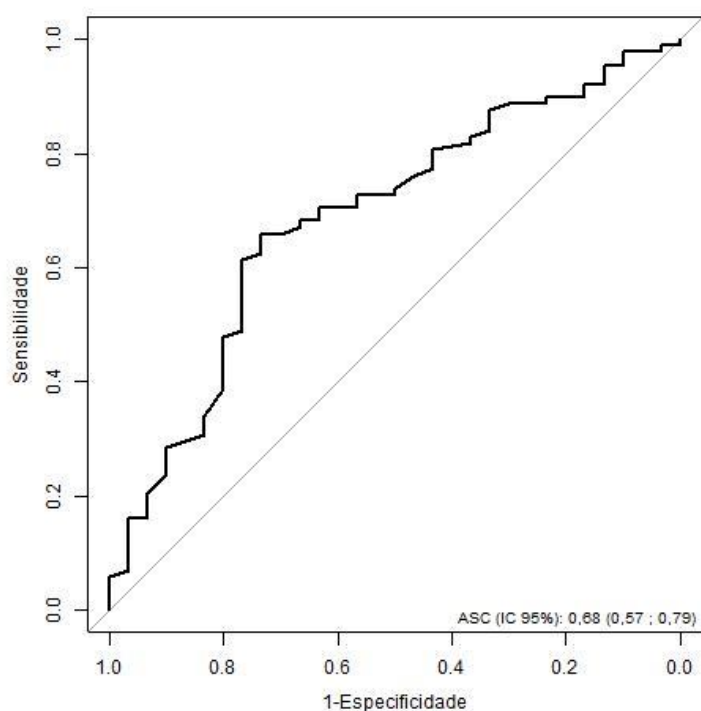
**Gráfico 3.** Avaliação da sensibilidade e especificidade da razão Ang-1/Ang-2 utilizando a curva ROC



Curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve); área sob a curva de 0,57

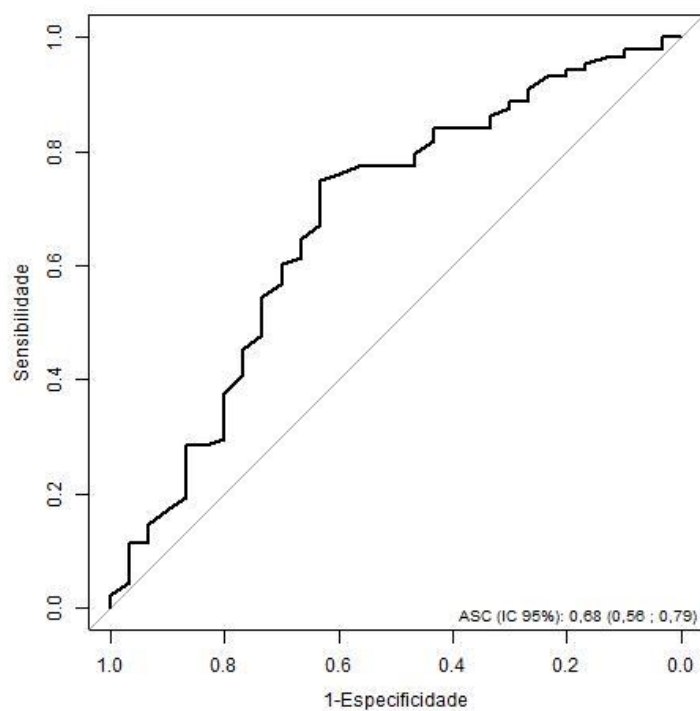
**Gráfico 4.** Avaliação da sensibilidade e especificidade do IPAUD, utilizando a curva ROC

Curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve); IPAUD, índice de pulsatilidade da artéria uterina direita; área sob a curva de 0,60

**Gráfico 5.** Avaliação da sensibilidade e especificidade do IPAUE, utilizando a curva ROC

Curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve); IPAUE, índice de pulsatilidade da artéria uterina esquerda; área sob a curva de 0,68

**Gráfico 6.** Avaliação da sensibilidade e especificidade do IPAM, utilizando a curva ROC



Curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve); IPAM, índice médio de pulsatilidade das artérias uterinas (direita e esquerda); área sob a curva de 0,68

*Discussão*

---

## 7 DISCUSSÃO

A identificação de biomarcadores capazes de predizer a pré-eclâmpsia é de suma importância, pois permite identificar as gestantes de alto risco, instituir uma profilaxia, avaliar o segmento com maior vigilância, avaliando a necessidade de internação e o melhor momento para a interrupção da doença se a conduta expectante é necessária, reduzindo assim a morbidade neonatal e a mortalidade materna e fetal [31] [32] [33].

Neste estudo, as gestantes que desenvolveram pré-eclâmpsia apresentaram maior pressão arterial sistólica, diastólica e média na primeira consulta pré-natal onde a média da idade gestacional foi de 23 semanas, ou seja, antes de desenvolverem a doença. Como esperado, no decorrer da gestação, os níveis pressóricos continuaram a subir nas gestantes que desenvolveram pré-eclâmpsia.

Corroborando com o estudo realizado por Rana. S. et al. (2007); que recrutou gestantes com PE (n=39) e gestantes saudáveis (n=147) e analisou essas mulheres em dois momentos com 11-13 semanas e de 17-20 semanas de gestação, verificando que as gestantes que desenvolveram PE apresentaram níveis pressóricos maiores quando comparadas as gestantes saudáveis [34].

Observamos que as pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia apresentavam alterações no índice de pulsatilidade da artéria uterina esquerda e no índice de pulsatilidade médio da artéria uterina quando comparamos GS vs. PE. Na comparação de GS vs. PE grave foram observadas alterações no índice de pulsatilidade da artéria uterina direita, esquerda e no índice médio da artéria uterina, sendo que nas gestantes com PE Grave esses índices foram maiores, indicando maior resistência ao fluxo uterino já no início da gestação e antes do estabelecimento da doença principalmente nas gestantes que desenvolveram PE Grave.

Espinoza, J. et al. (2007), avaliaram a relação entre o Doppler das artérias uterinas e as concentrações de biomarcadores pró-angiogênicos em 3348 pacientes, observando que a combinação de índices anormais do Doppler (índice de pulsatilidade média > 95<sup>o</sup> percentil para a artéria uterina) e as concentrações plasmáticas de PIGF entre 22 e 26 semanas indicam alto risco para desenvolver pré-eclâmpsia e pré-eclâmpsia grave [35].



Embora não tenhamos feito as mesmas análises que Espinoza, J. et al. (2007), nossos dados indicam que o Doppler poder ser usado como ferramenta na predição da pré-eclâmpsia, contudo, nossos dados não confirmaram a acurácia dos mesmos como preditores da doença [35].

A literatura apresenta inúmeros estudos prospectivos que investigam o papel de fatores angiogênicos em gestantes de alto risco identificadas pelo Doppler anormal da artéria uterina. A combinação de ultrassom no início do segundo trimestre (incluindo medidas de índice de pulsatilidade) com determinação de fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos, melhorou consideravelmente o valor preditivo do ultrassom isolado [35] [36] [37] [38].

No estudo realizado por Puttapitakpong e Phupong (2016), que avaliou o poder preditivo dos níveis séricos de ANG-2 e Doppler da artéria uterina para a detecção de pré-eclâmpsia em mulheres entre 16 e 18 semanas de gestação. E concluíram que a combinação de ANG-2 com o Doppler, pode ser usada para prever a pré-eclâmpsia de início precoce [39]

Por exercerem um importante papel no crescimento e desenvolvimento do sistema vascular placentário, avaliamos também as concentrações de ANG-1, ANG-2 e a razão ANG-1/ANG-2 em gestantes entre 20 a 25 semana, em gestantes saudáveis e gestantes com pré-eclâmpsia. Quando comparamos as concentrações dos biomarcadores entre os grupos, não observamos diferença estatística entre eles.

Resultados diferentes foram observados em estudo realizado por Schneuer et al. (2014), que avaliou 4621 gestantes de 10 a 14 semanas de gestação, e verificou que as concentrações de ANG-2 estavam diminuídas e a relação ANG-1/ANG-2 estavam aumentadas, em gestantes com pré-eclâmpsia (n=163) em relação às gestantes saudáveis. Assim como nosso estudo, os pesquisadores também observaram que a ANG-1 e a ANG-2 não foram bons preditores para a doença, porém a relação ANG-1/ANG-2 no primeiro trimestre de gestação, pode estar associada à maioria dos desfechos adversos da gravidez [40]

Hirokoshi et al. (2005), em seu estudo analisou apenas a concentração de ANG-2, em gestantes japonesas com idade gestacional entre 25 e 40 semanas, com diagnóstico de pré-eclâmpsia (n=26) e suas concentrações foram significativamente menores do que em gestantes saudáveis (n=29), sendo que o material utilizado para a dosagem foi soro [41].

Quando realizamos a análise da razão entre ANG-1/ANG-2 não observamos diferença estatística entre os grupos. No entanto, Bolin et al. (2009), em um estudo prospectivo, que acompanhou gestantes da 10<sup>a</sup> a 37<sup>a</sup> semana e verificou que a mediana da razão ANG-1/ANG-2 com 25 semanas e com 28 semanas de gestação foi maior no grupo GS em comparação ao grupo PE. Estes resultados indicam que a razão ANG-1/ANG-2 pode ser bom biomarcador para a predição do início tardio de pré-eclâmpsia [42]

Estudo realizado por Han et al. (2012), avaliou as concentrações de ANG-1 e ANG-2 em gestantes normotensas (n=29) e gestantes com pré-eclâmpsia (n=16), durante o terceiro trimestre de gestação. Os pesquisadores observaram que as concentrações de ANG-2 foram maiores no grupo PE em relação ao grupo GS. Não observada diferença estatística nas concentrações de ANG-1 entre os grupos [43]. Em nosso estudo, não observamos diferenças estatística nas concentrações de ANG-2, entre os grupos estudados.

Em seu estudo, Leinonen et al. (2010) acompanhou as concentrações de ANG-1 e ANG-2 em 3240 gestantes, de 12 a 15 e 16 a 20 semana de gestação. As concentrações séricas de ANG-2 foram semelhantes entre os grupos com 12 a 15 semanas, porém, no grupo com 16 a 20 de gestação, foram maiores em mulheres com pré-eclâmpsia (n=49) em relação ao grupo de mulheres saudáveis (n=59), além disso, também observou-se que as concentrações de ANG-2 diminuem gradativamente ao longo da gestação [44].

Nas gestantes com pré-eclâmpsia, o aumento das concentrações de ANG-2 talvez ocorra devido a ação de fatores angiogênicos como o VEGF que induz a liberação do Tie-2 na circulação que se liga a ANG-2 circulante regulando a ação da mesma [44].

No estudo de Aref et al. (2013), dosaram em soro as concentrações do VEGF, ANG-1 E Tie-2, em 88 mulheres com PE, que foram subclassificadas como PE de início precoce ( $\leq 34$  semanas) e de início tardio ( $\geq 34$  semanas) e verificaram que os níveis de ANG-1 foram significativamente maiores em gestantes com PE, comparado com gestantes normotensas (n=150); o mesmo foi encontrado quando compararam gestantes com PE de início precoce com PE de início tardio [45].

Em nosso estudo avaliamos em soro as concentrações das angiopoetinas 1 e 2, em gestantes saudáveis (n=90) e gestantes com pré- eclampsia (n=30) de 20 a 25 semanas de gestação, como possíveis preditores da pré- eclampsia, ou seja, as dosagens foram feitas antes do desenvolvimento da doença, não havendo diferença

estatística nas concentrações desses biomarcadores entre os grupos. Também subclassificamos o grupo PE, em PE grave (n=14) e PE não grave (n=16) e não encontramos diferenças estatística entre os grupos.

Em estudo diferente, Karakus et. al. (2016), avaliou mulheres entre 22 a 41 semanas de gestação, sendo 37 gestantes saudáveis, 25 gestantes com PE e 12 gestantes com HELLP, foram feitas as dosagens de ANG-1 e ANG-2 em soro, quando a doença já estava estabelecida. Verificou-se que os níveis de ANG-1 E ANG- 2 estavam aumentados em gestantes com PE (ANG-1  $887,6 \pm 881,1$ ; ANG-2  $774,4 \pm 702,5$ ) e Síndrome HELLP (ANG-1  $774,2 \pm 402,7$ ; ANG-2  $1870,9 \pm 1455,1$ ), quando comparadas com gestantes saudáveis (ANG-1  $319,0 \pm 283,4$ ; ANG-2  $493,2 \pm 248,6$ ). Estes valores elevados se explicariam, pelo fato de que quando a doença está estabelecida as angiopoetinas agem na tentativa de corrigir a vascularização inadequada característica da doença [46]

Shim et.al., (2015), avaliou as concentrações plasmáticas das angiopoetinas 1 e 2 em mulheres com 18 semanas de gestação, e observou que as concentrações desses biomarcadores foram maiores nas gestantes que desenvolveram pré-eclâmpsia (n=37) (ANG-1 = 10,6 ANG-2= 31,0) , quando comparadas com as gestantes que se mantiveram saudáveis (n=37) (ANG-1 = 7,8 ANG-2= 18,4) [47].

Estudos de biomarcadores capazes de prever a pré-eclâmpsia além de permitir a identificação das gestantes de alto risco e o diagnóstico precoce da doença, possibilitam o direcionamento das pacientes para centros de tratamento adequado, reduzindo assim a morbidade e mortalidade materna e fetal. Principalmente em um país como o Brasil, onde ainda se observa uma enorme discrepância entre a assistência prestada nas pequenas localidades e nos grandes centros de referência.

O presente estudo teve como limitação a dificuldade de acesso aos prontuários médicos de todas as participantes da coorte. Este foi o fator determinante para a seleção dos casos apenas das gestantes que realizaram o parto no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto que é o centro de referência em gestação de alto risco da região e dos controles na Maternidade do Centro de Referência da Saúde da Mulher de Ribeirão Preto – Mater.

Nosso estudo se destaca por ser o primeiro no Brasil a avaliar a ANG-1 e a ANG-2 com objetivo de determinar o poder preditivo dos mesmos. Ressaltamos ainda, o fato de o presente estudo ser um recorte de uma coorte prospectiva com 1417 gestantes brasileiras selecionadas em Ribeirão Preto.

*Conclusão*

---

## 8 CONCLUSÃO

No presente estudo as curvas ROC, indicaram que estes biomarcadores não foram eficazes como preditores de pré-eclâmpsia em nossa amostra.

Também não observamos diferença significativa nas concentrações plasmáticas dos biomarcadores estudados entre os grupos GS e PE, o mesmo foi observado quando comparamos o grupo GS com os grupos PE Não Grave e PE Grave. Analisamos ainda, a razão ANG-1/ANG-2 e não observamos diferença entre os grupos estudados.

## *Referências*

---

## REFERÊNCIAS

1. NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN PREGNANCY. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 183, n. 1, p. 1-22, July 2000. ISSN <https://doi.org/10.1067/mob.2000.107928>.
2. DATASUS. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INFORMAÇÕES DE SAÚDE. ÓBITOS DE MULHERES EM IDADE FÉRTIL E ÓBITOS MATERNOS - BRASIL, 2. S. 2. D. E. **Ministério da Saúde. Informações de Saúde. ÓBITOS DE MULHERES EM IDADE FÉRTIL E ÓBITOS MATERNOS - BRASIL**, 2013. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/mat10uf.def>>. Acesso em: 15/01/2018 jan. 2018.
3. ACOG. Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. **Obstetrics Gynecology**, November 2013. 1112-1131.
4. MOL, B. W. J. et al. Pre-eclampsia. **The Lancet**, v. 387, n. 10022, p. 999-1011, March 2016. ISSN [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00070-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00070-7).
5. GOULOPOULOU, S. Maternal Vascular Physiology in Preeclampsia. **Hypertension**, v. 70, n. 6, p. 1066-1073, December 2017. ISSN <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08821>.
6. LYALL, F. et al. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation: the role of nitric oxid. **The American Journal of pathology**, v. 154, n. 4, p. 1105-1114, April 1999. ISSN [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65363-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65363-1).
7. ROBERTS, J. M.; TAYLOR, R. N.; GOLDFIEN, A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. **American Journal Hypertension**, v. 4, n. 8, p. 700-708, August 1991.
8. MOFFETT-KING, A. Natural killer cells and pregnancy. **Nature Reviews Immunology**, v. 2, n. 9, p. 656-663, Dezember 2002. ISSN DOI: 10.1038/nri886.
9. REDMAN, C. W.; SARGENT, I. L. Latest advances in understanding preeclampsia. **Science**, v. 308, n. 5728, p. 1592-1594, June 2005. ISSN DOI: 10.1126/science.1111726.
10. REGNAULT, T. R. et al. Placental development in normal and compromised pregnancies-- a review. **Placenta**, v. 23, n. Supplement A, p. 119-129, April 2002. ISSN DOI: 10.1053/plac.2002.0792.
11. THURSTON, G. Role of Angiopoietins and Tie receptor tyrosine kinases in angiogenesis and lymphangiogenesis. **Cell and Tissue Research**, v. 314, n. 1, p. 61-68, October 2003. ISSN DOI: 10.1007/s00441-003-0749-6.
12. THOMAS, M.; AUGUSTIN, H. G. The role of the Angiopoietins in vascular morphogenesis. **Angiogenesis**, v. 12, n. 2, p. 125-137, June 2009. ISSN DOI: 10.1007/s10456-009-9147-3.
13. DAVIS, S. et al. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. **Cell**, v. 87, n. 7, p. 1161-1169, December 1996. ISSN

[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81812-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81812-7).

14. ZHANG, E. G. et al. The regulation and localization of angiopoietin-1, -2, and their receptor Tie2 in normal and pathologic human placentae. **Molecular Medicine**, v. 7, n. 9, p. 624–635, September 2001.
15. KAPPOU, D. et al. Role of the angiopoietin/Tie system in pregnancy (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 9, n. 4, p. 1091–1096, April 2015. ISSN DOI: 10.3892/etm.2015.2280.
16. DUNK, C. et al. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 activate trophoblast Tie-2 to promote growth and migration during placental development. **The American Journal of Pathology**, v. 156, n. 6, p. 2185-2199, June 2000. ISSN [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65089-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65089-4).
17. AUGUSTIN, H. G. et al. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 10, n. 3, p. 165-177, March 2009. ISSN DOI: 10.1038/nrm2639.
18. SCHARPFENECKER, M. et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 destabilizes quiescent endothelium through an internal autocrine loop mechanism. **Journal of Cell Science**, v. 118, n. 4, p. 771-780, February 2005. ISSN Doi: 10.1242/jcs.01653.
19. SCHNEUER, F. et al. Angiopoietin 1 and 2 serum concentrations in first trimester of pregnancy as biomarkers of adverse pregnancy outcomes. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 210, n. 4, p. 345.e1-345.e9, April 2014. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.11.012>.
20. WANG, Y. et al. Reduced maternal serum concentrations of angiopoietin-2 in the first trimester precede intrauterine growth restriction associated with placental insufficiency. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 114, n. 11, p. 1427-1431, October 2007. ISSN <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01511.x>.
21. DAPONTE, A. et al. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 as serum biomarkers for ectopic pregnancy and missed abortion: a case-control study. **Clinica Chimica Acta**, v. 415, p. 145-151, January 2013. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.10.031>.
22. RANA, S. et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. **Circulation**, v. 125, n. 7, p. 911-919, February 2012.
23. BALTAJIAN, K. et al. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 215, n. 1, p. 89.e1-89.e10, July 2016.
24. KHALIL, A. et al. Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women at increased risk of pre-eclampsia. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 47, n. 3, p. 324-331, March 2016.
25. MOORE, A. G. et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 25, n. 12, p. 2651-2657, July 2012.
26. ZEISLER, H. et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected



- Preeclampsia. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 1, p. 13-22, January 2016.
27. THADHANI, R. et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. **Circulation**, v. 124, n. 8, p. 940-950, August 2011.
28. GAN, S. D.; PATEL, K. R. Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 133, n. 9, p. 1-3, September 2013. ISSN DOI: <https://doi.org/10.1038/jid.2013.287>.
29. MONTGOMERY, D. C. **Design and Analysis of Experiments**. 8th. ed. New York: John Wiley & Sons, 2012.
30. SCHALL, R. Estimation in generalized linear models with random effects. **Biometrika**, v. 78, n. 4, p. 719-727, December 1991.
31. SANDERSON, M. et al. Association between level of delivery hospital and neonatal outcomes among South Carolina Medicaid recipients. **American Journal of obstetrics and gynecology**, v. 183, n. 6, p. 1504–1511, December 2000.
32. BODE, M. M. et al. Perinatal regionalization and neonatal mortality in North Carolina, 1968-1994. **American Journal of obstetrics and gynecology**, v. 184, n. 6, p. 1302–1307, May 2001.
33. CIFUENTES, J. et al. Mortality in low birth weight infants according to level of neonatal care at hospital of birth. **Pediatrics**, v. 109, n. 5, p. 745-751, May 2002.
34. RANA, S. et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. **Hypertension**, v. 50, n. 1, p. 137- 142, July 2007.
35. ESPINOZA, J. et al. Identification of Patients at Risk for Early Onset and/or Severe Preeclampsia With the Use of Uterine Artery Doppler Velocimetry and Placental Growth Factor. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 196, n. 4, p. 326.e1–326.e13, April 2007.
36. STEPAN, H. et al. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. **Hypertension**, v. 49, n. 4, p. 818-824, April 2007.
37. CRISPI, F. et al. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 31, n. 3, p. 303-309, March 2008.
38. DIAB, A. E. et al. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. **The International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 102, n. 2, p. 146-151, April 2008.
39. PUTTAPITAKPONG, P. E. P. V. Combination of serum angiopoietin-2 and uterine artery Doppler for prediction of preeclampsia. **Hypertension Research**, v. 39, n. 2, p. 95-99, February 2016.
40. SCHNEUER, F. J. et al. Angiopoietin 1 and 2 serum concentrations in first trimester of pregnancy as biomarkers of adverse pregnancy outcomes. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 210, n. 4, p. 345.e1–345.e9, April 2014.
41. HIROKOSHI, K. et al. Increase of serum angiopoietin-2 during pregnancy is suppressed in women

- with preeclampsia. **American Journal of Hypertension**, v. 18, n. 9, p. 1181–1188, September 2005.
42. BOLIN, M. et al. Angiotensin-1/angiotensin-2 ratio for prediction of preeclampsia. **American Journal of Hypertension**, v. 22, n. 8, p. 891–895, August 2009.
43. HAN, S. Y. et al. Angiotensin-2: a promising indicator for the occurrence of severe preeclampsia. **Hypertension in Pregnancy**, v. 31, n. 1, p. 189-199, September 2012.
44. LEINONEN, E. et al. Maternal serum angiotensin-1 and -2 and tie-2 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 1, p. 126–133, January 2010.
45. AREF, S.; GODA, H.; ABDELAAL, E. Circulating Vascular Growth Factor (VEGF) Angiotensin-1 (Angi-1) and Soluble Tie-2 Receptor in Pregnancy Complicated with Pre-eclampsia: A Prospective Study. **Journal of Obstetrics and Gynecology of India**, v. 63, n. 5, p. 316–320, October 2013.
46. KARAKUS, S. et al. Serum levels of ET-1, M30, and angiotensins-1 and -2 in HELLP syndrome and preeclampsia compared to controls. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 293, n. 2, p. 351–359, February 2016.
47. SHIM, S. S.; LEE, C. H.; JUN, J. K. Midtrimester maternal plasma concentrations of angiotensin 1, angiotensin 2, and placental growth factor in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology Science**, v. 58, n. 1, p. 10–16, January 2015.
48. MONTGOMERY, D. C. **Design and Analysis of Experiments**. 5. ed. [S.l.]: John Wiley & Sons, Inc., 2000.
49. SCHALL, R. Estimation in generalized linear models with random effects. **Biometrika**, v. 78, n. 4, p. 719-727, 1991.
50. WHO. World Health Organization Maternal Mortality. **Update**, Fact sheet Nº 348, November 2015.
51. SAY, L. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. **The Lancet Global Health**, v. Volume 2, n. 6, p. 323-333, June 2014. ISSN [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X).
52. AFIFI, Y.; D., C. Pharmacological Treatment of Hypertension in Pregnancy. **Current Pharmaceutical Design**, v. 9, n. 21, p. 1745 - 1753, 2003. ISSN 10.2174/1381612033454487.
53. GAIO, D. S. et al. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. **Hypertension in pregnancy**, v. 20, n. 3, p. 269-281, July 2009. ISSN <https://doi.org/10.1081/PRG-100107829>.
54. CLAPP, C. et al. Peptide hormone regulation of angiogenesis. **Physiological Reviews**, v. 89, n. 4, p. 1177-1215, October 2009. ISSN <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2009>.
55. AUGUSTIN, H. G. et al. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiotensin-Tie system. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 10, n. 3, p. 165-177, March

2009. ISSN doi:10.1038/nrm2639.
56. DUHIG, K.; VANDERMOLEN, B.; SHENNAN, A. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. **F1000Research**, v. 7, n. 242, February 2018. ISSN DOI: 10.12688/f1000research.12249.1.
57. THADHANI, R. et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. **Circulation**, v. 124, n. 8, p. 940-950, Aug 2011. ISSN 1524-4539.
58. YU, X. et al. Structural basis for angiopoietin-1-mediated signaling initiation. **Yu X, Seegar TCM, Dalton AC, et al. Structural basis fo Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 18, p. 7205–7210, April 2013.

*Anexos*

---

## ANEXOS

## Anexo A - Aprovação do Comitê Ética em Pesquisa



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

[www.hcrp.fmrp.usp.br](http://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**

**PROF<sup>ª</sup>. DR<sup>ª</sup>. HELOISA BETTIOL**

Depto. de Puericultura e Pediatria

## Anexo B – Questionário Pré-natal



## QUESTIONÁRIO DO PRÉ-NATAL – Entrevista

**BLOCO A – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**

1A. Número de identificação: \_\_\_\_\_

1ª casela: 1 Ribeirão Preto

2 São Luís

2ª casela: 1 Pré-natal

2 Nascimento

3 1º ano

3ª casela: M. Avaliação no pré-natal

A. Avaliação no nascimento RN 1

B. Avaliação no nascimento RN 2

C. Avaliação no nascimento RN 3

D. Avaliação no nascimento RN 4

□□□□□□□□□□

4ª e 5ª caselas: QM. Questionário da mãe

QC. Questionário do RN

SC. Saliva da criança

CO. Cordão umbilical

NUMERO

6ª à 9ª. caselas: número seqüencial para cada cidade

2A. Cidade:

1.  Ribeirão Preto2.  São Luís

CIDADEP

□

3A. Data da Entrevista (DD/MM/AAAA): \_\_/\_\_/\_\_

DATAENTP

□□□□□□□□□□

Entrevistador (a) :

\_\_\_\_\_

4A. Nome completo da gestante (não abreviar):

\_\_\_\_\_

NOMEG

5A. Data de nascimento da gestante (DD/MM/AAAA):

\_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

DNGEST

□□□□□□□□□□

6A. Idade da gestante \_\_

99.  Não sabe

IDADEG

□□

7A. Data da ultrassonografia do recrutamento

(DD/MM/AAAA): \_\_/\_\_/\_\_\_\_

99.  Não sabe

DATUSR

□□□□□□□□

8A. Idade gestacional pela ultrassonografia do recrutamento:

\_\_ semanas

99.  Não sabe

IDGESTUSR

□□

9ª. Idade gestacional atual (pela USG):

\_\_ semanas

99.  Não sabe

IDGESTAT

□□

### 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 nome, relação de parentesco ou amizade, endereço e telefone fixo ou celular de parentes ou pessoas próximas com quem a sra. tem contato frequente?

Nome da pessoa: \_\_\_\_\_

Parentesco/Amizade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone residencial: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ Telefone comercial: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ celular: \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Nome da pessoa: \_\_\_\_\_

Parentesco/Amizade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

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

Nome da pessoa: \_\_\_\_\_

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

LERG

2C. A sra. frequenta ou frequentou escola?

1.  Sim  
 2.  Não Passe para a questão 7C  
 9.  Não sabe

ESCOLG

3C. Qual 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 5C  
 5.  Superior graduação completo Passe para a questão 5C  
 8.  Não se aplica  
 9.  Não sabe

CURSOG

4C. Qual a série que a sra. frequenta ou até que série a sra. estudou?

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

SERIEG

5C. A sra estava estudando quando ficou grávida?

1.  Sim  
 2.  Não Passe para a questão 7C  
 8.  Não se aplica  
 9.  Não sabe

ESTUDGRAV

6C. A sra. parou de estudar porque ficou grávida?

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

PAROUEST

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

SITCONG



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

PESSOASP

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

1.  Sim

2.  Não

9.  Não sabe

MORACOMPP

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

1.  Sim

2.  Não Passe para a questão 12C

9.  Não sabe

MORAFILHOP

11C. Caso sim, com quantos filhos? \_\_

88.  Não se aplica

99.  Não sabe

QTFILHOSP

12C. De onde vem a água da casa usada para beber?

1.  Rede pública/água encanada

2.  Poço artesiano

3.  Poço/cacimba

5.  Outro \_\_\_\_\_

4.  Rio/riacho/lagoa

9.  Não sabe

AGUABEBER

13C. Quantos cômodos têm na sua casa? \_\_\_\_ cômodos

99.  Não sabe

COMODOS

14C. Quantos cômodos servem como dormitório?

\_\_\_\_\_ cômodos

9.  Não sabe

DORMITOR

15C. A sra. exerce alguma atividade remunerada dentro ou fora de casa?

1.  Sim

2.  Não Passe para a questão 19C

9.  Não sabe

ATIVREMP

16C. Qual a sua ocupação ( o que faz atualmente no trabalho)?

88.  Não se aplica

99.  Não sabe

OCUPG

17C. 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

RELACAOP

18C. A sra. parou de trabalhar porque ficou grávida?

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

19C. 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 28C
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

PAROUTRAB

20C. Qual o sexo da pessoa da família com maior renda?

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

SEXOCHEFEP

21C. Qual a idade da pessoa da família com maior renda (anos completos)? \_\_

88.  Não se aplica
99.  Não sabe

IDCHEFEP

22C. Essa pessoa sabe ler e escrever?

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

LERCHEFEP

23C. Essa pessoa frequenta ou frequentou escola?

1.  Sim
2.  Não      Passe para a questão 26C
8.  Não se aplica
9.  Não sabe

ESCCHEFEP

24C. 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

SERIECHEFEP     

25C. 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 26C
5.  Superior graduação completo Passe para a questão 26C
8.  Não se aplica
9.  Não sabe

URSOCHFEP     

26C. 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).

OCUPCHFEP     

88.  Não se aplica

99.  Não sabe

27C. 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

RELCHEFEP     

28C. No mês passado quanto ganharam as pessoas da família que trabalham?

1ª pessoa R\$ \_\_. \_\_\_\_, \_\_

2ª pessoa R\$ \_\_. \_\_\_\_, \_\_

3ª pessoa R\$ \_\_. \_\_\_\_, \_\_

4ª pessoa R\$ \_\_. \_\_\_\_, \_\_

5ª pessoa R\$ \_\_. \_\_\_\_, \_\_

A família tem outra renda? \_\_. \_\_\_\_, \_\_

Renda total R\$ \_\_. \_\_\_\_, \_\_

RENDAFP     

99999.  Não sabe

Quantos itens abaixo a família possui? (circule a resposta)

	Quantidade de itens				
	0	1	2	3	4 o mais
29C. Televisão em cores	0		2	3	4
30C. rádio	0	1	2	3	4
31C. Banheiro	0	4	5	6	7
32C. Automóvel	0	4	7	9	9
33C. Empregada mensalista	0	3	4	4	4
34C. Máquina de lavar	0	2	2	2	2
35C. Videocassete ou DVD	0	2	2	2	2
36C. Geladeira	0	4	4	4	4
37C. Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

TELEVISAOP	<input type="checkbox"/>
RADIOP	<input type="checkbox"/>
BANHEIROP	<input type="checkbox"/>
AUTOMOVELP	<input type="checkbox"/>
EMPREGADAP	<input type="checkbox"/>
MAQLAVARP	<input type="checkbox"/>
DVDP	<input type="checkbox"/>
GELADEIRAP	<input type="checkbox"/>
FREEZERP	<input type="checkbox"/>

38C. Grau de Instrução da pessoa com maior renda

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

INSTRUCAOP

## BLOCO D – HÁBITOS DE VIDA

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 5D

9.  Não sabe

CERVEJAG

2D. Quantos dias por semana? _		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	DIACERVG	<input type="checkbox"/>
3D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) _ _		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	QTCERVG	<input type="checkbox"/>
4D. Qual o tipo de vasilha?		
1. <input type="checkbox"/> Copo comum (200ml)		
2. <input type="checkbox"/> Lata (350ml)		
3. <input type="checkbox"/> Garrafa pequena (300ml) – long neck		
4. <input type="checkbox"/> Garrafa (600-720ml)		
5. <input type="checkbox"/> Outro	TIPOCERVG	<input type="checkbox"/>
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
5D. Durante a gravidez a sra tomou vinho?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 9D	VINHOG	<input type="checkbox"/>
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
6D. Quantos dias por semana? _		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	DIAVINHOG	<input type="checkbox"/>
7D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) _ _		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	QTVINHOG	<input type="checkbox"/>
8D. Qual o tipo de vasilha?		
1. <input type="checkbox"/> Copo comum (200ml)		
2. <input type="checkbox"/> Cálice ou taça (400 ml)		
3. <input type="checkbox"/> Garrafa pequena (300ml)		
4. <input type="checkbox"/> Garrafa (600-720ml)	TIPOVINHOG	<input type="checkbox"/>
5. <input type="checkbox"/> Outro		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
9D. Durante a gravidez a sra. tomou algum outro tipo de bebida como uísque, vodka, gim, rum?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 13D	DESTG	<input type="checkbox"/>
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
10D. Quantos dias por semana? _		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	DIADESTG	<input type="checkbox"/>
11D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) _ _		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	QTDESTG	<input type="checkbox"/>

12D. 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

TIPODESTG

13D. Durante a gravidez com que frequência a sra. consumiu cinco ou mais unidades de bebida alcoólica em uma única ocasião?

1.  Todos os dias
2.  Quase todos os dias
3.  1 a 4 vezes na semana
4.  1 a 3 vezes por mês
5.  Raramente
6.  Nunca
8.  Não se aplica
9.  Não sabe

FREQBEB

Agora vamos conversar um pouco sobre o hábito de fumar.

14D. A sra. fumou ou fuma durante esta gravidez?

1.  Sim
2.  Não Passe para questão 16D
9.  Não sabe

FUMOGRAVP

15D. Quantos cigarros a sra. fuma ou fumou por dia durante a gravidez? \_\_ \_\_

88.  Não se aplica
99.  Não sabe

QTFUMOP

Agora vamos conversar um pouco sobre o consumo de bebidas com cafeína

16D. Desde que ficou grávida a sra. tem tomado café (café preto, café instantâneo tipo nescafé ou capuccino)?

1.  Sim
2.  Não Passe para a questão 20D
9.  Não sabe

CAFE

17D. Quantos dias por semana a sra. toma café? \_

8.  Não se aplica
9.  Não sabe

DIASCAFE

18D. Quantas vezes por dia a sra. toma café? \_ \_

88.  Não se aplica
99.  Não sabe

VEZESCAFE

19D. Qual o tipo de vasilha em que a sra. costuma 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

TIPOCAFE

20D. Desde que ficou grávida a Sra. tem tomado chá (chá mate, chá preto, chá verde, chá amarelo, chá branco ou outro)?

1.  Sim
2.  Não Passe para a questão 24D
9.  Não sabe

CHA

21D. Quantos dias por semana a sra. toma chá? \_

8.  Não se aplica
9.  Não sabe

DIASCHA

22D. Quantas vezes por dia a sra. toma chá? \_ \_

88.  Não se aplica
99.  Não sabe

VEZESCHA

23D. Qual o tipo de vasilha em que a sra. costuma tomar chá?

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

TIPOCHA

24D. Desde que ficou grávida a Sra. tem tomado refrigerantes (coca-cola ou Pepsi-cola)?

1.  Sim
2.  Não Passe para a questão 28D
9.  Não sabe

REFRI

25D. Quantos dias por semana a sra. toma refrigerante? \_

8.  Não se aplica
9.  Não sabe

DIASREFRI

26D. Quantas vezes por dia a sra. toma refrigerante? \_ \_

88.  Não se aplica
99.  Não sabe

VEZESREFRI

27D. Qual o tipo de vasilha em que a sra. costuma tomar refrigerante?

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

TIPOREFRI

28D. Desde que ficou grávida a Sra. tem tomado bebidas com chocolate?

1.  Sim
2.  Não Passe para a questão 32D
9.  Não sabe

CHOCOLATE

29D. Quantos dias por semana a sra. toma bebidas com chocolate? \_

8.  Não se aplica
9.  Não sabe

DIASCHOCO

30D. Quantas vezes por dia a sra. toma bebidas com chocolate? \_\_

88.  Não se aplica
99.  Não sabe

VEZESCHOCO

31D. Qual o tipo de vasilha em que a sra. costuma tomar bebidas com chocolate?

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

TIPOCHOCO

32D. Desde que ficou grávida a Sra. tem comido alimentos com chocolate?

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

ALCHOCO

33D. Quantos dias por semana a sra. come chocolate? \_

8.  Não se aplica
9.  Não sabe

DIASALCHO

34D. Quantas vezes por dia a sra. come chocolate? \_\_

88.  Não se aplica
99.  Não sabe

VEZESALCHO



**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

IDCOMPP

2E. O seu companheiro sabe ler e escrever?

1.  Sim

2.  Não

8.  Não se aplica

9.  Não sabe

LERCOMPP

3E. O seu companheiro frequenta ou frequentou escola?

1.  Sim

2.  Não Passe para a questão 6E

8.  Não se aplica

9.  Não sabe

ESCCOMPP

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

CURSOCOMPP

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

SERIECOMPP

6E. O seu companheiro está trabalhando no momento?

1.  Sim

2.  Não Passe para a questão 1F

8.  Não se aplica

9.  Não sabe

TRABCOMPP

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

CUPCOMPP

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

RELCOMPP

### BLOCO F – DADOS DA SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA

1F. Com quantos parceiros do sexo masculino a sra. já teve relação sexual? \_ \_

99.  Não sabe

NPARCEIROS

2F. Algum parceiro sexual masculino já disse à sra. que teve doença sexualmente transmissível (doença venérea)?

1.  Sim  
2.  Não Passe para a questão 4F  
9.  Não sabe

DST

3F. Caso o parceiro já tenha lhe dito, qual o nome da (s) doença(s)?

88.  Não se aplica  
99.  Não sabe

NOMEDST

4F. Algum dos parceiros sexuais masculinos já lhe disse ser HIV positivo ou ter AIDS?

1.  Sim  
2.  Não  
9.  Não sabe

HIV

5F. A sra. já foi chamada por algum serviço de saúde por ter tido relação sexual com alguma pessoa com doença sexualmente transmissível?

1.  Sim  
2.  Não Passe para a questão 7F  
9.  Não sabe

SSDST

6F. Caso tenha sido chamada, qual o nome da (s) doença(s)?

NOMESSDST

88.  Não se aplica99.  Não sabe

7F. No ano anterior a essa gravidez, a sra. estava usando algum método contraceptivo?

1.  Sim2.  Não Passe para a questão 1G9.  Não sabe

METODO

8F. Caso sim, qual o método contraceptivo que a sra. estava usando (pode marcar mais de uma opção)?

1.  Camisinha somente2.  Camisinha/ espermicida3.  Diafragma somente4.  Diafragma/ Espermicida5.  Espermicida somente6.  Esponja7.  DIU8.  Pílulas orais9.  Ritmo (calendário, temperatura)10.  Coito interrompido11.  Ducha vaginal12.  Injetáveis13.  Outros88.  Não se aplica99.  Não sabe

QUALMETODO

**BLOCO G – CARACTERÍSTICAS DA GESTAÇÃO ATUAL, DO PRÉ-NATAL E HIPERTENSÃO**

Pergunte se a gestante dispõe do cartão da gestante e se está de posse do mesmo. Confirme as respostas no cartão

1G. A sra tem cartão da gestante?

1.  Sim2.  Não8.  Não se aplica – não fez pré-natal9.  Não sabe

CARTAOP

2G. Qual a data da sua última menstruação (DD/MM/AAAA)?

\_\_/\_\_/\_\_\_\_

99999999.  Não sabe

DUMP

3G. Caso não saiba o dia, informar o mês e o ano (MM/AAAA)?

888888.  Não se aplica999999.  Não sabe

MESANOUMP

4G. Qual o seu peso antes de engravidar? \_\_\_\_, \_\_ kg

9999.  Não sabePESOANTES  
P

5G. Qual a sua altura antes de engravidar? \_\_\_\_, \_\_ cm

9999.  Não sabe

ALTURAANTP

6G. A sra está fazendo pré-natal?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 11G		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	PNP	<input type="checkbox"/>
7G. Qual a data da primeira consulta pré-natal (DD/MM/AAAA)? __/__/____		
88888888. <input type="checkbox"/> Não se aplica	DT1CPNP	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
99999999. <input type="checkbox"/> Não sabe		
8G. Em que mês de gravidez a sra. iniciou as consultas de pré-natal? __		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica	MES1CPNP	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
9G. Quantas consultas de pré-natal a sra. fez no 1º trimestre de a gestação? __		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica	QTCPN1TP	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
10G. Onde a sra. está realizando o pré-natal nesta gestação?		
1. <input type="checkbox"/> SUS (posto de saúde, hospital universitário)		
2. <input type="checkbox"/> Plano de Saúde		
3. <input type="checkbox"/> Particular	LOCALPN	<input type="checkbox"/>
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
11G. A sra. tem hipertensão (pressão alta) fora da gestação diagnosticada por médico ou enfermeiro?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	HIPERTF	<input type="checkbox"/>
12G. A sra. tem hipertensão (pressão alta) na gestação atual?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não	HIPERTG	<input type="checkbox"/>
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
13G. A mãe da sra. tem hipertensão crônica (pressão alta)?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	HIPERTM	<input type="checkbox"/>
14G. A mãe da sra. teve hipertensão (pressão alta) na gestação?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	HIPERTMG	<input type="checkbox"/>
15G. O pai da sra. tem hipertensão crônica (pressão alta)?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/>

2.  Não  
9.  Não sabe
- HIPERTP
- 16G. O(s) irmão(s) da sra. tem hipertensão crônica (pressão alta)?  
1.  Sim  
2.  Não  
9.  Não sabe
- HIPERTH
- 17G. Caso sim, quantos irmãos têm hipertensão crônica (pressão alta)? \_\_\_\_\_ irmãos  
8.  Não se aplica  
9.  Não sabe
- HIPERTHQ
- 18G. A(s) sua(s) irmãs tiveram hipertensão (pressão alta) na gestação ?  
1.  Sim  
2.  Não  
9.  Não sabe
- HIPERTIG
- 19G. Caso sim, quantas irmãs tiveram hipertensão crônica (pressão alta) na gestação? \_\_\_\_\_ irmãs  
8.  Não se aplica  
9.  Não sabe
- HIPERTIGQ

#### BLOCO H – EXPOSIÇÃO A METAIS

- 1H. Alguém que vive na sua casa trabalha em fábrica de tintas, adubos, vidros, cerâmica, plástico, conserto de baterias ou galvanoplastia (revestimento de metais)?  
1.  Sim  
2.  Não  
9.  Não sabe
- FABTINTA
- 2H. Tem alguma fábrica ou indústria perto da casa da sra.?  
1.  Sim  
2.  Não Passe para a questão 4H  
9.  Não sabe
- FABRICA
- 3H. Caso sim, qual é a distância da fábrica para a casa da sra.? (estimativa por quarteirões) \_ \_  
00.  No mesmo quarteirão  
88.  Não se aplica  
99.  Não sabe
- DISTFABRICA
- 4H. A sra. reformou ou pintou a sua casa recentemente ?  
1.  Sim  
2.  Não  
9.  Não sabe
- PINTOUCASA

5H. A sra. tem alguma atividade de lazer/hobby como pintura, cerâmica, pesca ou tiro com arma de fogo?

1.  Sim  
 2.  Não  
 9.  Não sabe

LAZER

6H. A sra. come peixe, marisco ou camarão?

1.  Sim  
 2.  Não Passe para a questão 8H  
 9.  Não sabe

PEIXE

7H. Caso sim, qual é a freqüência?

1.  Uma vez na semana  
 2.  Mais de uma vez na semana  
 3.  Uma vez ao mês  
 4.  2 a 3 vezes ao mês  
 5.  Diariamente  
 8.  Não se aplica  
 9.  Não sabe

FREQPEIXE

8H. A sra. consumiu peixe, camarão ou marisco nos últimos 2 dias?

1.  Sim  
 2.  Não  
 9.  Não sabe

PEIXE2D

9H. A sra. toma remédios, chás, energéticos, vitaminas?

1.  Sim  
 2.  Não Passe para a questão 25H  
 9.  Não sabe

Caso tenha tome, qual o nome do remédio e qual o mês de início e de término? Se continua usando, anotar que está em uso?

10H. Remédio \_\_\_\_\_

88.  Não se aplica  
 99.  Não sabe

11H. Mês de início\_

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

IREM1

12H. Mês de término \_

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

TREM1

13H. Remédio \_\_\_\_\_

REM2

88.  Não se aplica  
 99.  Não sabe

14H. Mês de Início _		
00. <input type="checkbox"/> Usa desde antes da gravidez		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	IREM2	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
15H. Mês de término _		
10. <input type="checkbox"/> Ainda usa		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	TREM2	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
16H. Remédio		
<hr/>		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	REM3	
17H. Mês de Início _		
00. <input type="checkbox"/> Usa desde antes da gravidez		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	IREM3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
18H. Mês de término _		
10. <input type="checkbox"/> Ainda usa		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	TREM3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
19H. Remédio		
<hr/>		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	REM4	
20H. Mês de Início _		
00. <input type="checkbox"/> Usa desde antes da gravidez		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	IREM4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
21H. Mês de término _		
10. <input type="checkbox"/> Ainda usa		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	TREM4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
22H. Remédio		
<hr/>		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	REM5	
23H. Mês de Início _		
00. <input type="checkbox"/> Usa desde antes da gravidez		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	IREM5	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

24H. Mês de término _ 10. <input type="checkbox"/> Ainda usa 88. <input type="checkbox"/> Não se aplica 99. <input type="checkbox"/> Não sabe	TREM5	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
25H. A sra. masca chicletes? 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 27H 9. <input type="checkbox"/> Não sabe	CHICLETE	<input type="checkbox"/>
26H. Caso sim, com que frequencia? 1. <input type="checkbox"/> Diariamente 2. <input type="checkbox"/> Ocasionalmente 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica 9. <input type="checkbox"/> Não sabe	FREQCHIC	<input type="checkbox"/>
27H. A sra. tem dentes com restaurações (obturações) de metal (amálgama)? 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 29H 9. <input type="checkbox"/> Não sabe	RESTAURA	<input type="checkbox"/>
28H. Caso sim, há quanto tempo? __ anos 88. <input type="checkbox"/> Não se aplica 99. <input type="checkbox"/> Não sabe	TRESTAURA	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
29H. A sra. usa tintura de cabelo? 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 31H 9. <input type="checkbox"/> Não sabe	TINTURA	<input type="checkbox"/>
30H. Caso sim, com que frequencia? 1. <input type="checkbox"/> Diariamente 2. <input type="checkbox"/> Ocasionalmente 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica 9. <input type="checkbox"/> Não sabe	FREQTINT	<input type="checkbox"/>
31H. A sra. tem horta em casa? 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 33H 9. <input type="checkbox"/> Não sabe	HORTA	<input type="checkbox"/>
32H. Caso sim, a sra. come as verduras da sua horta? 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica 9. <input type="checkbox"/> Não sabe	COMEVERD	<input type="checkbox"/>
33H. Qual a água que a sra. usa para irrigar a sua horta? 1. <input type="checkbox"/> Água da torneira 2. <input type="checkbox"/> Água do poço 3. <input type="checkbox"/> Outra: _____ 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica 9. <input type="checkbox"/> Não sabe	AGUAHORTA	<input type="checkbox"/>



**BLOCO I – SAÚDE BUCAL**

Agora vamos fazer algumas perguntas sobre sua saúde bucal (condições de seus dentes e gengivas) e sobre a utilização de serviços de odontologia.

1I. Tente se lembrar como era a sua saúde bucal antes da gravidez. Antes desta gravidez, como a sra. considerava a sua saúde bucal:

1.  Excelente
2.  Muito boa
3.  Boa
4.  Razoável
5.  Ruim
9.  Não sabe

SBUCAL

2I. Desde que começou esta gravidez, a sra. percebeu alguma mudança na condição de suas gengivas (ficaram inflamadas (inchadas) ou passaram a sangrar durante a escovação ou mesmo sem tocar nelas)?

GENGIVA

1.  Sim
2.  Não
9.  Não sabe

3I. Desde que começou esta gravidez a sra. percebeu alguma mudança na condição de seus dentes (apareceram novas cáries nos dentes ou as cáries antigas ficaram piores)?

DENTE

1.  Sim
2.  Não
9.  Não sabe

4I. Antes dessa gestação, algum dentista alguma vez disse que a sra. precisaria fazer tratamento para a gengiva?

DENTISTA

1.  Sim
2.  Não
9.  Não sabe

**BLOCO J – EXAME CLÍNICO**

1J. Peso (medido): \_ \_ \_ , \_ Kg

PESO

2J. Percentual de gordura corporal: \_ \_ . \_ %

PGORDURA

3J. Altura (medida): \_ \_ \_ , \_ cm

ALTURA

4J. Pressão arterial sistólica 1ª. medida: \_ \_ \_ mmHg

PAS1

5J. Pressão arterial sistólica 2ª. medida: \_ \_ \_ mmHg

PAS2

6J. Pressão arterial diastólica 1ª. medida: \_ \_ \_ mmHg

PAD1

7J. Pressão arterial diastólica 2ª. medida: \_ \_ \_ mmHg

PAD2

8J. Pulso: \_ \_ \_ batimentos por minuto

PULSO

**MATERIAL BIOLÓGICO E EXAMES DA GESTANTE**

9J. Foi feita coleta de sangue?

1.  Sim2.  Não

SANGUE

10J. Foi feita coleta de urina?

1.  Sim2.  Não

URINA

11J. Foi feita coleta de secreção vaginal?

1.  Sim2.  Não

SECVAG

12J. Foi feito exame odontológico?

1.  Sim2.  Não

ODONTO

13J. Foi feita ultrassonografia?

1.  Sim2.  Não

USGP

## Anexo C – Questionário Nascimento



### QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO - MÃE

#### BLOCO A – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

**3A.** 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 □□□□□□□□

**4A.** Cidade:

1.  Ribeirão Preto

2.  São Luís

CIDADE □

**5A.** 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. <input type="checkbox"/> HU Materno- Infantil	12. <input type="checkbox"/> Hospital das Clínicas
2. <input type="checkbox"/> Benedito Leite	13. <input type="checkbox"/> Hospital Ribeirânia
3. <input type="checkbox"/> Marly Sarney	14. <input type="checkbox"/> Hospital São Lucas
4. <input type="checkbox"/> Santa Casa	15. <input type="checkbox"/> Hospital Santa Lydia
5. <input type="checkbox"/> Maria do Amparo	16. <input type="checkbox"/> Hospital Santa Casa
6. <input type="checkbox"/> N Sra da Penha	17. <input type="checkbox"/> Mater
7. <input type="checkbox"/> Clínica São Marcos	18. <input type="checkbox"/> H. Sinhá Junqueira
8. <input type="checkbox"/> Clínica Luiza Coelho	19. <input type="checkbox"/> Hospital São Paulo
9. <input type="checkbox"/> Hospital S Domingos	
10. <input type="checkbox"/>	
Hospital Aliança	
11. <input type="checkbox"/> Clínica São José	

HOSPITAL 

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

---



---

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

\_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

DNMAE 

## 8A. Idade da mãe do RN \_\_

99.  Não sabeIDADEMAE 

## 9A. Qual a idade do pai do bebê? \_\_

99.  Não sabeIDADEPAI **BLOCO B – DADOS DE CONTATO**

5B. Qual o seu endereço completo? \_\_\_\_\_

Telefone residencial: \_\_\_\_-\_\_\_\_ Outro telefone: \_\_\_\_-\_\_\_\_ celular: \_\_\_\_-\_\_\_\_

6B. 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: \_\_\_\_-\_\_\_\_

7B. A sra. poderia nos fornecer o endereço e o telefone do seu trabalho?

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone comercial: \_\_\_\_-\_\_\_\_ Telefone comercial: \_\_\_\_-\_\_\_\_

8B. 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: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

9B. 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

4C. A sra. sabe ler e escrever?

1.  Sim  
2.  Não  
9.  Não sabe

LERMAE

5C. A sra. frequenta ou frequentou escola?

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

SCOLMAE

6C. A sra. ainda estuda ?

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

AEESTUDA

7C. 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

CURSOM  
A

6C  
5.  Superior graduação completo Passe para a questão

- 6C  
8.  Não se aplica  
9.  Não sabe

8C. 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

SERIEMA  
E

9C. Qual a cor da sua pele?

1.  branca

CORMAE

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

10C. 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

SITCONMA

11C. 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

12C. A sra. mora atualmente com o marido ou companheiro?

1.  Sim  
 2.  Não  
 9.  Não sabe

MORACOP

13C. A sra. mora atualmente com filhos (biológicos ou não)?

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

MORAFILH

14C. Caso sim, com quantos filhos? \_ \_

88.  Não se aplica  
 99.  Não sabe

QTFILHOS

15C. A sra. mora atualmente com outros familiares?

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

MORAFAM

16C. Caso sim, com quantos familiares? \_ \_

88.  Não se aplica  
 99.  Não sabe

QTFAM

17C. A sra. mora atualmente com outras pessoas que não são familiares?

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

MORANFAM

18C. Caso sim, com quantos não familiares? \_ \_

88.  Não se aplica  
 99.  Não sabe

19C. A sra. tem alguma religião ou culto?	QTNFAM	
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
20C. Caso tenha alguma religião, qual é a sua religião?	TEMRELIG	<input type="checkbox"/>
1. <input type="checkbox"/> Católica		
2. <input type="checkbox"/> Evangélica. Ex: Batista, Assembléia de Deus, Bethesda, Universal, Adventista, Testemunha de Jeová, Luterana.		
3. <input type="checkbox"/> Espírita/Kardecista		
4. <input type="checkbox"/> Umbanda/Candomblé		
5. <input type="checkbox"/> Judaica		
6. <input type="checkbox"/> Orientais. Ex: Budista		
7. <input type="checkbox"/> Outra, Qual? _____		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
21C. A sra. exerce alguma atividade remunerada dentro ou fora de casa?	RELIGIAO	<input type="checkbox"/>
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 26C		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	ATIVREM	<input type="checkbox"/>
CASO NÃO TENHA ALGUMA ATIVIDADE REMUNERADA OU NÃO SAIBA, PASSE PARA A QUESTÃO 26C		
22C. Qual a sua ocupação ( o que faz atualmente no trabalho)?		
_____		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
23C. Qual a sua relação de trabalho?	OCUPMAE	<input type="checkbox"/>
1. <input type="checkbox"/> Trabalha por conta própria		
2. <input type="checkbox"/> Assalariado ou empregado		
3. <input type="checkbox"/> Dono de empresa-empregador		
4. <input type="checkbox"/> Faz bico		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
24C. Quantos dias por semana a sra. trabalhava com remuneração durante a gestação? _	RELACAO	<input type="checkbox"/>
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
25C. Nos dias de trabalho remunerado durante a gestação, quantas horas por dia a sra. trabalhava? __	DIATRAB	<input type="checkbox"/>
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	HORATRAB	<input type="checkbox"/>

26C. Durante o seu trabalho, a sra. tinha que ficar em pé a maior parte do tempo?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	TRABPE	<input type="checkbox"/>
27C. Durante o seu trabalho, a sra. tinha que levantar coisas pesadas?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	LEVPESO	<input type="checkbox"/>
28C. Há quantas semanas atrás a sra. parou de trabalhar? _ _		
00. <input type="checkbox"/> menos de 1 semana		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	PAROUTRAB	<input type="checkbox"/>
29C. Na sua casa, quem faz o trabalho de casa para sua família?		
1. <input type="checkbox"/> A sra. faz todo trabalho		
2. <input type="checkbox"/> A sra. faz parte do trabalho		
3. <input type="checkbox"/> Outra pessoa		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	TRABCASA	<input type="checkbox"/>
30C. Quem é a pessoa da família com maior renda atualmente? (considerar chefe da família aquele de maior renda)		
1. <input type="checkbox"/> A entrevistada      Passe para a questão 36C		
2. <input type="checkbox"/> Companheiro		
3. <input type="checkbox"/> Mãe		
4. <input type="checkbox"/> Pai		
5. <input type="checkbox"/> Avó		
6. <input type="checkbox"/> Avô		
7. <input type="checkbox"/> Madrasta		
8. <input type="checkbox"/> Padrasto		
9. <input type="checkbox"/> Tia		
10. <input type="checkbox"/> Tio		
11. <input type="checkbox"/> Irmã		
12. <input type="checkbox"/> Irmão		
13. <input type="checkbox"/> Outro _____		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	CHEFE	<input type="checkbox"/>
31C. Qual o sexo da pessoa da família com maior renda?		
1. <input type="checkbox"/> Masculino		
2. <input type="checkbox"/> Feminino		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	SEXOCHEFE	<input type="checkbox"/>
32C. Qual a idade da pessoa da família com maior renda (anos completos)? _ _		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	IDCHEFE	<input type="checkbox"/>



33C. Essa pessoa sabe ler e escrever?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	LERCHEFE	<input type="checkbox"/>
34C. Essa pessoa frequenta ou frequentou escola?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 34C		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	ESCCHEFE	<input type="checkbox"/>
35C. Qual foi o último curso que essa pessoa frequentou ou frequenta?		
1. <input type="checkbox"/> Alfabetização de jovens e adultos		
2. <input type="checkbox"/> Ensino fundamental ou 1o grau		
3. <input type="checkbox"/> Ensino médio ou 2o grau		
4. <input type="checkbox"/> Superior graduação incompleto Passe para a questão 34C		
5. <input type="checkbox"/> Superior graduação completo Passe para a questão 34C		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	CURSOCHefe	<input type="checkbox"/>
36C. Qual a série que essa pessoa frequenta ou até que série frequentou?		
1. <input type="checkbox"/> Primeira		
2. <input type="checkbox"/> Segunda		
3. <input type="checkbox"/> Terceira		
4. <input type="checkbox"/> Quarta		
5. <input type="checkbox"/> Quinta		
6. <input type="checkbox"/> Sexta		
7. <input type="checkbox"/> Sétima		
8. <input type="checkbox"/> Oitava		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	SERIECHefe	<input type="checkbox"/>
37C. 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).		
<hr/>		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	OCUPCHefe	<input type="checkbox"/>
38C. Qual a relação de trabalho do chefe da família?		
1. <input type="checkbox"/> Trabalha por conta própria		
2. <input type="checkbox"/> Assalariado ou empregado		
3. <input type="checkbox"/> Dono de empresa-empregador		
4. <input type="checkbox"/> Faz bico		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	RELCHefe	<input type="checkbox"/>

39C. No mês passado quanto ganharam as pessoas da família que trabalham?

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

RENDAF

Quantos itens abaixo a família possui? (circule a resposta)

	Quantidade de itens				
	0	1	2	3	4 ou mais
37C. Televisão em cores	0	1	2	3	4
38C. Rádio	0	1	2	3	4
39C. Banheiro	0	4	5	6	7
40C. Automóvel	0	4	7	9	9
41C. Empregada mensalista	0	3	4	4	4
42C. Máquina de lavar	0	2	2	2	2
43C. Videocassete ou DVD	0	2	2	2	2
44C. Geladeira	0	4	4	4	4
45C. Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

TELEVISAO

RADIO

BANHEIRO

AUTOMOVEL

EMPREGADA

MAQLAVAR

DVD

GELADEIRA

FREEZER

46C. Grau de Instrução da pessoa com maior renda

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

INSTRUCAO

BLOCO D – HÁBITOS DE VIDA

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

CERVEJA

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

CERVEJA1T

3D. Quantos dias por semana? \_

8.  Não se aplica  
 9.  Não sabe

DIACERV1T

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

88.  Não se aplica  
 99.  Não sabe

QTCERV1T

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

TIPOCERV1T

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

CERVEJA2T

7D. Quantos dias por semana? \_

8.  Não se aplica  
 9.  Não sabe

DIACERV2T

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

88.  Não se aplica  
 99.  Não sabe

QTCERV2T

9D. Qual o tipo de vasilha?		
1. <input type="checkbox"/> Copo comum (200ml)		
2. <input type="checkbox"/> Lata (350ml)		
3. <input type="checkbox"/> Garrafa pequena (300ml) – long neck		
4. <input type="checkbox"/> Garrafa (600-720ml)		
5. <input type="checkbox"/> Outro		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	TIPOCERV2T	<input type="checkbox"/>
10D. Durante a gravidez a sra. tomou cerveja dos 7 meses ao final da gravidez?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 14D		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	CERVEJA3T	<input type="checkbox"/>
11D. Quantos dias por semana? _		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	DIACERV3T	<input type="checkbox"/>
12D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) _ _		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	QTCERV3T	<input type="checkbox"/>
13D. Qual o tipo de vasilha?		
1. <input type="checkbox"/> Copo comum (200ml)		
2. <input type="checkbox"/> Lata (350ml)		
3. <input type="checkbox"/> Garrafa pequena (300ml) – long neck		
4. <input type="checkbox"/> Garrafa (600-720ml)		
5. <input type="checkbox"/> Outro		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	TIPOCERV3T	<input type="checkbox"/>
14D. Durante a gravidez a sra tomou vinho?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 27D		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	VINHO	<input type="checkbox"/>
15D. Durante a gravidez a sra tomou vinho nos três primeiros meses de gravidez?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 19D		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	VINHO1T	<input type="checkbox"/>
16D. Quantos dias por semana? _		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	DIAVINHO1T	<input type="checkbox"/>
17D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) _ _		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	QTVINHO1T	<input type="checkbox"/>

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

DIAVINHO2T

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

DIAVINHO3T

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

TIPOVINHO3T

8.  Não se aplica   
 9.  Não sabe

27D. Durante a gravidez a sra. tomou algum outro tipo de bebida como uisque, 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

DEST1T

29D. Quantos dias por semana? \_

8.  Não se aplica  
 9.  Não sabe

DIADEST1T

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

88.  Não se aplica  
 99.  Não sabe

QTDEST1T

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

TIPODEST1T

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

DEST2T

33D. Quantos dias por semana? \_

8.  Não se aplica  
 9.  Não sabe

DIADEST2T

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

88.  Não se aplica  
 99.  Não sabe

QTDEST2T

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

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

DEST3T

37D. Quantos dias por semana? \_

8.  Não se aplica
9.  Não sabe

DIATEST3T

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

88.  Não se aplica
99.  Não sabe

QTDEST3T

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

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

HABITOFUMO

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

88.  Não se aplica
99.  Não sabe

IDADEFUMO

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

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

IDADEPAROU

43D. Se a sra. parou, quantos cigarros por dia em

NCIGPAROU

média a sra. costumava fumar? \_ \_

88.  Não se aplica, ainda fuma

99.  Não sabe

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  
 9.  Não sabe

DIASCAFE1T

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

88.  Não se aplica  
 99.  Não sabe

VEZESCAFE1  
T

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

99.  Não sabe

VEZESCAFE2  
T

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

VEZESCAFE3  
T

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.

9E. Qual a idade do companheiro atual? \_ \_

88.  Não se aplica – não tem companheiro atual

99.  Não sabe

IDCOMP

10E. O seu companheiro sabe ler e escrever?

1.  Sim

LERCOMP

2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
11E. O seu companheiro frequenta ou frequentou escola?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 6E		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	ESCCHEFE	<input type="checkbox"/>
12E. Qual o último curso que seu companheiro frequentou ou frequenta?		
1. <input type="checkbox"/> Alfabetização de jovens e adultos		
2. <input type="checkbox"/> Ensino fundamental ou 1o grau		
3. <input type="checkbox"/> Ensino médio ou 2o grau		
4. <input type="checkbox"/> Superior graduação incompleto Passe para a questão 6E		
5. <input type="checkbox"/> Superior graduação completo Passe para a questão 6E		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	CURSOCOMP	<input type="checkbox"/>
13E. Qual a série que seu companheiro frequenta ou até que série estudou?		
1. <input type="checkbox"/> Primeira		
2. <input type="checkbox"/> Segunda		
3. <input type="checkbox"/> Terceira		
4. <input type="checkbox"/> Quarta		
5. <input type="checkbox"/> Quinta		
6. <input type="checkbox"/> Sexta		
7. <input type="checkbox"/> Sétima		
8. <input type="checkbox"/> Oitava		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	SERIECOMP	<input type="checkbox"/>
14E. O seu companheiro está trabalhando no momento?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 1F		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	TRABCOMP	<input type="checkbox"/>
15E. Qual a ocupação atual (ou no que trabalha) o seu companheiro atual? (Descreva a ocupação. Caso seja aposentado, colocar a última atividade que exerceu).		
<hr/>		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	OCUPCOMP	<input type="checkbox"/>
16E. Qual a relação de trabalho do seu companheiro?		
1. <input type="checkbox"/> Trabalha por conta própria		
2. <input type="checkbox"/> Assalariado ou empregado		
3. <input type="checkbox"/> Dono de empresa-empregador		
4. <input type="checkbox"/> Faz bico		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	RELCOMP	<input type="checkbox"/>

**BLOCO F – DADOS DA SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA**

9F. Em que mês de gestação a sra. soube que estava grávida? _		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	MESGRAV	<input type="checkbox"/>
10F. Que idade a sra. tinha quando menstruou pela primeira vez? __		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	IDMENARCA	<input type="checkbox"/>
11F. Qual era sua idade quando a sra. teve sua primeira relação sexual? __		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	IDRELSEX	<input type="checkbox"/>
12F. Que idade a sra. tinha quando engravidou pela primeira vez? __		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	IDGRAV	<input type="checkbox"/>
13F. Questão		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	GESTA	<input type="checkbox"/>
14F. A gravidez atual foi planejada?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	PLANGEST	<input type="checkbox"/>
15F. Quantos filhos nasceram vivos (incluindo o atual)? __		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	NASCVIVO	<input type="checkbox"/>
16F. Qual a idade da sra. no início da gestação anterior? __		
98. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	IDULTGEST	<input type="checkbox"/>
17F. Quantos partos a sra. teve (incluindo o atual)? __		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	PARTOS	<input type="checkbox"/>
18F. Quantos partos foram cesáreas (incluindo o atual, caso tenha sido cesárea)? _		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	PARTOCESA	<input type="checkbox"/>
19F. O parto anterior da sra. foi:		
1. <input type="checkbox"/> Vaginal/Vaginal com fórceps		
2. <input type="checkbox"/> Cesárea		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	TIPARTOANT	<input type="checkbox"/>
20F. Quantos partos anteriores da sra. foram antes do tempo (prematuros) incluindo o atual? _		
9. <input type="checkbox"/> não sabe	PARTOANTP	<input type="checkbox"/>
21F. A sra. teve algum aborto?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para questão 15F		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	ABORTO	<input type="checkbox"/>
22F. Caso sim, quantos abortos foram? _		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica	QTABORTO	<input type="checkbox"/>

9.  Não sabe

23F. A sra teve algum filho que nasceu morto (incluir atual)?

1.  Sim

2.  Não Passe para a questão 17F

9.  Não sabe

NASCMORTO

24F. Caso sim, quantos foram (incluir atual)? \_

8.  Não se aplica

9.  Não sabe

QTMORTO

25F. 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

CORRIMENT

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

SANGVAGIN

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

AMABORT

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

DOENCAGE

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

NOMEREM

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

NOMEREM

32G. Mês de Início \_

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

MESIREM2



33G. Mês de término _ 10. <input type="checkbox"/> Ainda usa 88. <input type="checkbox"/> Não se aplica 9.9 <input type="checkbox"/> Não sabe	MESTREM2	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
34G. Remédio		
<hr/>		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica 99. <input type="checkbox"/> Não sabe	NOMEREM3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
35G. Mês de início _ 0. <input type="checkbox"/> Usa desde antes da gravidez 88. <input type="checkbox"/> Não se aplica 99. <input type="checkbox"/> Não sabe	MESIREM3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
36G. Mês de término _ 10. <input type="checkbox"/> Ainda usa 88. <input type="checkbox"/> Não se aplica 99. <input type="checkbox"/> Não sabe 37G. Remédio	MESTREM3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<hr/>		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica 99. <input type="checkbox"/> Não sabe	NOMEREM4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
38G. Mês de início _ 0. <input type="checkbox"/> Usa desde antes da gravidez 88. <input type="checkbox"/> Não se aplica 99. <input type="checkbox"/> Não sabe	MESIREM4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
39G. Mês de término _ 10. <input type="checkbox"/> Ainda usa 88. <input type="checkbox"/> Não se aplica 99. <input type="checkbox"/> Não sabe	MESTREM4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
40G. Remédio		
<hr/>		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica 99. <input type="checkbox"/> Não sabe	NOMEREM5	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
41G. Mês de início _ 0. <input type="checkbox"/> Usa desde antes da gravidez 88. <input type="checkbox"/> Não se aplica 99. <input type="checkbox"/> Não sabe	MESIREM5	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
42G. Mês de término _ 10. <input type="checkbox"/> Ainda usa 88. <input type="checkbox"/> Não se aplica 99. <input type="checkbox"/> Não sabe	MESTREM5	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

**BLOCO H – CARACTERÍSTICAS DA GESTAÇÃO ATUAL E DO PRÉ-NATAL**

Pergunte se a puérpera dispõe do cartão da gestante e se está de posse do mesmo. Confirme as respostas no cartão

1H. A sra tem cartão da gestante?

1.  Sim

2.  Não

8.  Não se aplica – não fez pré-natal

9.  Não sabe

CARTAO

2H. Qual a data da sua última menstruação (DD/MM/AA)?

\_\_/\_\_/\_\_\_\_

99999999.  Não sabe

DUM

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. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		<input type="checkbox"/>
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	TRATDEN	
13H. Quantas consultas médicas a sra. fez no pré-natal? __		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica	QTCPNMED	<input type="checkbox"/>
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
14H. Quantas consultas com enfermeira(o) a sra. fez no pré-natal? __		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica	QTCPNENF	<input type="checkbox"/>
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
15H. Quantos exames de radiografia (incluindo radiografias dos dentes) foram feitos durante a gestação atual? __		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica	QTEXRADI	<input type="checkbox"/>
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
16H. Em que local a sra. fez o pré-natal?		
1. <input type="checkbox"/> SUS		
3. <input type="checkbox"/> Plano de saúde/ seguro saúde		
4. <input type="checkbox"/> Particular		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica	LOCALNP	<input type="checkbox"/>
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
17H. Qual a data da última consulta pré-natal (DD/MM/AA)? __/__/__		
88888888. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99999999. <input type="checkbox"/> Não sabe	DTUCPN	<input type="checkbox"/>
18H. Caso não saiba a data, informar o mês de gravidez aproximado: _		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica	MESUCPN	<input type="checkbox"/>
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
19H. Quantos exames de ultrassonografia foram feitos durante a gestação atual? _		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica	NUSPN	<input type="checkbox"/>
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
Durante as consultas de pré-natal o médico ou enfermeira alguma vez:		
20H. Solicitou exame de sangue?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	EXSANGUE	<input type="checkbox"/>

21H. Solicitou exame de urina?

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

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

EXBARRIG

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

RECANEMI

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

OAMAMEN

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. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	EXHIV	<input type="checkbox"/>
39H. Você tomou vacina contra o tétano?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 41H		
3. <input type="checkbox"/> Já estava vacinada antes da gravidez. Passe para a questão 41H		<input type="checkbox"/>
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	VACTET	
40H. Quantas doses de antitetânica a sra. recebeu? _		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
	QTDOSETE	
41H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu atendimento de auxiliar de enfermagem?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	AUXENFPN	<input type="checkbox"/>
42H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu visita do agente de saúde?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	AGSAUDEP	<input type="checkbox"/>
43H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu atendimento de parteira leiga?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	PARTPN	<input type="checkbox"/>
44H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu atendimento do programa de Saúde da Família (PSF)?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	PSFPN	<input type="checkbox"/>
45H. Qual o seu peso ao final da gravidez? _ _ _ , _ kg		<input type="checkbox"/>
9999. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
	PESOFINAL	<input type="checkbox"/>
46H. A sra. fez algum tratamento para engravidar?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 1I		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	TRATGRAV	<input type="checkbox"/>
47H. Tomou algum medicamento para induzir a ovulação?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
	OVULA	<input type="checkbox"/>

1. <input type="checkbox"/> Sim		
48H. Fez inseminação artificial?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	INSEMINA	<input type="checkbox"/>
49H. Fez fertilização in vitro (bebê de proveta)?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	FERTILIZA	<input type="checkbox"/>
50H. Fez injeção de espermatozoides?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	INJECAO	<input type="checkbox"/>

### BLOCO I - CARACTERÍSTICAS DO PARTO E DO NASCIMENTO

11. Qual foi o tipo de parto?		
1. <input type="checkbox"/> Normal		
2. <input type="checkbox"/> Cesárea		
3. <input type="checkbox"/> Fórceps		
4. <input type="checkbox"/> Vácuo extração		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	TIPARTO	<input type="checkbox"/>
21. Se normal, a sra. fez episiotomia (corte, pique)?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	EPISIO	<input type="checkbox"/>
31. Quantas horas decorreram entre a internação e o parto normal? __		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	HORASPAR	<input type="checkbox"/>
41. Foi feita anestesia nas costas?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
3. <input type="checkbox"/> Não sabe		
51. Caso cesárea, qual foi o motivo para fazer a cesárea?		
1. <input type="checkbox"/> sofrimento fetal (batidas do coração do bebê diminuiu / ou o bebê fez cocô dentro da barriga da mãe)		
2. <input type="checkbox"/> desproporção feto-pélvica (bacia pequena/bebê grande)		
3. <input type="checkbox"/> distócia de apresentação (bebê sentado/ posição errada)		
4. <input type="checkbox"/> hemorragia materna (teve sangramento)		
5. <input type="checkbox"/> parada de progressão (parou trabalho de parto/ pararam as dores)		
6. <input type="checkbox"/> eclâmpsia, pré-eclâmpsia (pressão alta)	MOTCESA	<input type="checkbox"/>

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

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

88.  Não se aplica  
 99.  Não sabe

HORASCESA

□□

71. 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. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 13l	PEREGRINOU	
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
12l. Caso sim, por quantos serviços passou? _		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	QTPEREG	<input type="checkbox"/>
13l. Quando a sra. foi hospitalizada estava sentindo as dores do trabalho de parto?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não	DORPARTO	<input type="checkbox"/>
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
14l. O médico precisou romper a bolsa?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não	ROMPBOLSA	<input type="checkbox"/>
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
15l. Foi preciso colocar soro ou outro remédio para começar o trabalho de parto ou para ajudar o bebê a nascer?		
1. <input type="checkbox"/> Sim	SORONASC	<input type="checkbox"/>
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		
16l. Foi usada alguma medicação para ajudar o bebê a nascer?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 19l		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	MEDNASC	<input type="checkbox"/>
17l. Qual a medicação utilizada?		
1. <input type="checkbox"/> Vaginal		
2. <input type="checkbox"/> Soro (endovenosa)		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	TIPOMED	<input type="checkbox"/>
18l. Por que foi necessário ajudar o bebê a nascer?		
1. <input type="checkbox"/> Passou do tempo de nascer		
2. <input type="checkbox"/> Pressão alta		
3. <input type="checkbox"/> Rompeu a bolsa		
4. <input type="checkbox"/> Incompatibilidade sanguínea ( sangue não combina)		
5. <input type="checkbox"/> O bebê estava morto		
6. <input type="checkbox"/> O médico indicou		
7. <input type="checkbox"/> O trabalho de parto parou		
8. <input type="checkbox"/> Outra razão. Qual? _____		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	MOTAJUDA	<input type="checkbox"/>

19l. Quem atendeu ao parto?

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

QUEMPARTO

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

1.  Sim
2.  Não
9.  Não sabe

MEDICO

21l. Qual a categoria de atendimento ao parto?

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

CATP

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

1.  Médico obstetra
2.  Médico pediatra/neonatologista
3.  Anestesista
2.  Enfermeira
3.  Auxiliar de enfermagem
4.  Parteira leiga
5.  Outro \_\_\_\_\_
99.  Não sabe

ATENDRN

23l. 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

24l. 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

MOROUG  
EST

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

DIASCRECH  
E

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

88.  Não se aplica
99.  Não sabe

HORACRECH  
E

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

HORAIMED

2K. Horário do término do medicamento (indução): \_\_: \_\_

9999.  Não informado

HORATMED

3K. Caso o parto tenha sido cesárea, anotar a  
indicação da cesárea do  
prontuário \_\_\_\_\_99.  Não informado

INDICACESA

## Anexo D – Artigo

### **Role of plasma PIGF, PDGF-AA, ANG-1, ANG-2, and the ANG-1/ANG-2 ratio as predictors of preeclampsia in a cohort of pregnant women.**

Machado, J.S.R.<sup>1</sup>, Machado, M.S.R.<sup>1</sup>, Bertagnolli, T.V.<sup>1</sup>, Martins, L.A.B.<sup>1</sup>, Freitas, S.F.<sup>1</sup>, Ovidio, P.P.<sup>2</sup>, Sandrim, V.C.<sup>3</sup>, Cardoso, V.C.<sup>4</sup>, Bettiol, H.<sup>4</sup>, Barbieri, M.A.<sup>4</sup>, Cavalli, R.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, 3900 Bandeirantes Avenue, 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brazil.

<sup>2</sup>Department of Health Sciences, Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, 3900 Bandeirantes Avenue, 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brazil.

<sup>3</sup>Department of Pharmacology, Biosciences Institute, State University of São Paulo (UNESP), Botucatu, 18618-970, São Paulo, Brazil.

<sup>4</sup>Department of Childcare and Pediatrics, Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, 3900 Bandeirantes Avenue, 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brazil.

Corresponding author:

Ricardo de Carvalho Cavalli, MD, PhD.

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Universidade de São Paulo

Av. Bandeirantes, 3900

14049-900 Ribeirão Preto, SP, Brazil

Fax:

Phone:

E-mail: rcavalli@fmrp.usp.br

The present study was supported by the 'Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel' (CAPES), the Research Support Foundation of the State of São Paulo (FAPESP), and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

## Abstract

**Introduction:** Preeclampsia affects 3 to 5% of pregnancies worldwide and is the primary cause of maternal-fetal and neonatal mortality. Its pathophysiology remains poorly elucidated, although it is known that inadequate vascularization of the placenta may be associated with alterations in maternal concentrations of angiogenic factors, such as PIGF, PDGF AA, ANG-1, and ANG-2, which may play fundamental roles in the pathophysiology of the disease.

**Objective:** Determine whether the serum factors PIGF, PDGF AA, ANG-1, and ANG-2 comprise suitable predictors and possible biomarkers of preeclampsia occurrence in pregnant women in a prenatal cohort study.

**Patients and methods:** The assessment constitutes a case-control study associated with a prospective cohort of pregnant women, with gestational ages between 20-25 weeks, composed of 30 pregnant women with preeclampsia (PE) and 90 healthy pregnant women (HP). The plasma concentrations of the analyzed markers were determined using the ELISA method. In order to compare the groups regarding the quantitative variables, analysis of variance (ANOVA) was proposed, using the SAS® 9.0 software. In all of the tests, a  $P < 0.05$  probability value was considered significant. Also, ROC curves were constructed to evaluate the predictive potential of the biomarkers.

**Results:** Differences in the concentrations of PIGF, PDGF AA, ANG-1 and ANG-2, and the ANG-1/ANG-2 ratio were not observed between the PE and the HP groups. The predictive capacity of the biomarkers was assessed using ROC curves, in which the area under the curve for PIGF  $ASC=0.55$ ; PDGF AA  $ASC=0.55$ ; ANG-1  $ASC=0.47$ ; ANG-2  $ASC=0.52$ , and the ANG-1/ANG-2 ratio  $ASC=0.57$ .

**Conclusion:** Significant differences in biomarker concentrations between groups PE and HP were not observed in the present study. The ROC curves showed that the biomarkers were ineffective as preeclampsia predictors in the analyzed cohort.

**Keywords:** Preeclampsia, predictors, PIGF, PDGF AA, ANG-1, ANG-2, ANG-1/ANG-2, cohort.

## Introduction

Preeclampsia affects 3 to 5% of pregnancies worldwide and is the main cause of maternal-fetal and neonatal mortality, especially in middle- and low-income countries [1]. Research on markers capable of predicting the occurrence of the disease have become more numerous, given these tests would allow the identification of risk patients, thus enabling prophylactic interventions [2].

Angiogenic imbalance contributes to the development of preeclampsia, in addition to restricting fetal growth. Thus, pro-angiogenic molecules such as PIGF (placental growth factor), PDGF-AA (platelet-derived growth factor AA), ANG-1 (angiopoietin-1), and ANG-2 (angiopoietin-2) target biomarkers for early disease detection [3] [4] [5].

The PIGF is significantly expressed in the placenta at all stages of pregnancy, controlling trophoblast growth and differentiation, thus demonstrating the importance of this protein during trophoblast invasion in maternal decidua [6].

PDGF-AA is a potent growth factor for cells of mesenchymal origin and has the ability to stimulate cell circulation by chemotaxis. The protein is considered of extreme importance in angiogenesis, both during normal and abnormal processes, as in the case of embryonic development, cicatrization of tissue lesions, and tissue fibrosis [7] [8] [9] [10].

ANG-1 promotes endothelial cell reorganization and maintains the structural integrity of blood vessels. It also inhibits vascular endothelial barrier activation and reduces leakage and migration of leukocytes to tissues induced by inflammatory agents [11] [12].

The essential function of ANG-2 is as an ANG-1 antagonist, as well as cleaving bonds between the endothelium and perivascular cells, promoting cellular death and vascular regression. In addition to fostering the development of vessels, angiopoietins also trigger stimuli for trophoblast growth and remodeling during placentation [12] [13].

Although the pathophysiology of preeclampsia is not fully understood, studies have shown the involvement of several biomarkers in this process, including PIGF, PDGF-AA, ANG-1, and ANG-2. Knowledge of how these possible biomarkers act is of paramount importance, especially at the beginning of gestation, since they can be used to predict and prevent hypertensive disorder in high-risk pregnant women. Moreover, they are useful for risk stratification to provide adequate care for pregnant

women, especially if the results are extended to distant regions that lack adequate treatment centers.

Thus, the aim of the present study was to determine whether the pro-angiogenic serum factors PIGF, PDGF-AA, ANG-1, and ANG-2 are optimal predictors and possible biomarkers for the occurrence of preeclampsia in pregnant women in a prenatal cohort study.

## **Material and methods**

### **Patients**

The present assessment is linked to a prospective cohort conducted in two Brazilian cities: The Brazilian Ribeirão Preto and São Luís prenatal Cohort the Brazilian Ribeirão Preto and São Luís Birth Cohort (BRISA). However, only the data collected in the city of Ribeirão Preto were used.

In Ribeirão Preto, a total of 1,417 pregnant women between 20-25 weeks of gestation were evaluated at the *Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto* (Clinical Hospital of Ribeirão Preto) (HCRP) of the University of São Paulo at the time of recruitment, seventeen of whom did not return or were not located to continue the study and 460 delivered in out-of-institution units. Of the remaining 940 pregnant women, 30 developed preeclampsia (cases) and 90 healthy pregnant women were selected for the control group. Blood pressure, laboratory test results (proteinuria, creatinine, hemogram, ALT, and AST), ultrasounds, and information on the development of symptoms, such as the recent onset of cerebral or visual disorders and pulmonary edema were employed to confirm the diagnosis.

All participants signed an informed consent form, and the study was approved by the Ethics Committee of the Ribeirão Preto School of Medicine (Reference number 4116/2008), according to the Helsinki Declaration.

Preeclampsia was defined according to the guidelines of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) [14], and the severity of the disease was classified in accordance with the American College of Gynecology and Obstetrics [15], by the presence of one or more of the following factors: systolic blood pressure  $\geq 160$  mmHg or diastolic blood pressure  $\geq 110$  mmHg, measured on two occasions within 4 hours or more, while the patient is bedridden; thrombocytopenia (platelet count  $< 100,000$ /mL); hepatic insufficiency, indicated by abnormally high blood levels of liver enzymes (twice the normal concentration);



progressive renal insufficiency (serum creatinine > 1.1 mg/dL or a 2x increase in concentration in the absence of another kidney disease); recent onset of cerebral or visual disturbances, and pulmonary edema.

The maternal venous blood samples were collected in Vacutainer® tubes (Becton-Dickinson, São Paulo, Brazil) containing EDTA. After collection, the samples were centrifuged at 3,200 rpm for 10 min at room temperature, isolating the plasma, which was stored at -80°C until further analysis.

### ***Marker quantification***

Biomarker quantification was performed on the human plasma using Quantikine® kits (R&D Systems, Minneapolis, MN – PIGF: cat. DPG00; PDGF AA: cat. DAA00B; ANG-1: cat. DANG10) by the ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) method, according to the manufacturer's instructions. Also, ANG-2 quantification was conducted using the Invitrogen™ kit (cat. KHC1641; Thermo Fisher Scientific).

The ultrasounds were performed according to the criteria described by Groom (2009) [16], using Voluson 730 Expert model (General Electric Healthcare, Zipf, Austria) and Philips HDI 11 model (Philips, California, USA) equipment, with a two-dimensional convex probe, at a frequency of 2-5 MHz. The images were documented and archived on their own hard drives.

### **Statistical analysis**

Comparison between the groups regarding the quantitative variables was carried out by analysis of variance (ANOVA) [17], which was performed using the PROC MIXED of the SAS® 9.0 software. In all of the tests, a probability value of  $P < 0.05$  was considered significant, and, in order to evaluate the predictive power of the biomarkers, ROC curves were constructed.

### **Results**

The present study evaluated 30 pregnant women with preeclampsia (PE) and 90 healthy pregnant women (HP). Regarding race, in the HP group, 47% were white, 36% brown, mulatto, and 17% black; and in the PE group, 56.7% were white, 36.7% brown, mulatto, and 6.6% black. When analyzing the type of delivery performed, in

the HP group, 72% had normal parturition, 19% underwent a cesarean section, and 9% required the use of forceps; and in the PE group, 33.3% were normal, 60% cesarean section, and 6.7% forceps.

The analyses were conducted dividing the pregnant women with preeclampsia into two groups: 14 with severe preeclampsia and 16 with non-severe preeclampsia. In the group with non-severe preeclampsia, 50% of the pregnant women were white, 37.5% were brown, mulatto or Caboclas, and 12.5% were black. Regarding the type of delivery, 50% were normal, 37.5% underwent a cesarean section, and 12.5% required the use of forceps.

The pregnant women with severe preeclampsia exhibited the following profile: 64.29% were white and 35.71% were brown, mulatto, . In relation to the type of delivery performed, 14.29% were normal and 85.71% had a cesarean section.

Some of the clinical and laboratory characteristics of the pregnant women at the time when PE was diagnosed are shown in Table 1.

A summary of the clinical characteristics of the 120 pregnant women selected for this study is shown in Table 2, of which 90 consisted of healthy pregnant women, and 30 had preeclampsia.

When comparing the HP and PE groups, differences in age, Gestational Age at 1st ultrasonography (GA 1<sup>st</sup> US), pulse, and Right Uterine Artery Pulsatility Index (RUAPI) were not observed. However, the women with preeclampsia had a more significant Left Uterine Artery Pulsatility Index (LUAPI) and Mean Pulsatility Index of the Uterine Arteries (right and left) (MPIUA) ( $P = 0.015$  and  $P = 0.003$ ). Although the blood pressure levels were related to the time of recruitment, that is, before the women developed the disease, the pressure levels in the PE group were higher when compared to the HP group ( $P = 0.001$  and  $P < 0.001$ ).

The clinical characteristics of the healthy pregnant women and those with preeclampsia, divided into non-severe and severe preeclampsia, are shown in Table 3.

Statistical differences were also not observed when comparing the healthy pregnant women with those exhibiting non-severe preeclampsia regarding age, gestational age, MSAP, pulse, RUAPI, LUAPI, and MPIUA.

The pregnant women with non-severe preeclampsia displayed higher BMI in relation to the healthy pregnant women ( $P = 0.041$ ). The mean diastolic blood

pressure and mean arterial pressure were also more significant in pregnant women with non-severe preeclampsia ( $P = 0.007$  and  $P = 0.018$ , respectively).

When comparing the healthy pregnant women with those presenting severe preeclampsia, no differences were observed regarding age, gestational age, BMI, and pulse. Similarly to the previous comparisons, the pregnant women diagnosed with severe preeclampsia showed higher blood pressure levels. The same was observed with the pulsatility indices of the right ( $P < 0.0001$ ) and left ( $P = 0.003$ ) uterine arteries and the mean pulsatility index of the uterine arteries (right and left) ( $P < 0.0001$ ), indicating greater resistance to the uterine flow already in the beginning of gestation and before the establishment of the disease.

In turn, when comparing the pregnant women with non-severe preeclampsia with those with severe preeclampsia, differences regarding age, gestational age, BMI, MSAP, MDAP, MAP, pulse, and LUAPI were not observed. Nonetheless, the pregnant women with severe preeclampsia had a higher right uterine artery pulsatility index ( $P = 0.002$ ) and a more significant mean pulsatility index of the uterine arteries (right and left) ( $P = 0.003$ ), inferring that the greater resistance in the uterine flow observed at the beginning of gestation (23 weeks) may be related to the development of severe preeclampsia.

Additionally, in the Apgar 1 (1st minute ( $<$  or  $> = 7$ )) and Apgar 5 (5th minute ( $<$  or  $> = 7$ )) analysis, when comparing the APGAR of the group with healthy pregnant women and the group with preeclampsia, a statistical difference between the groups in relation to Apgar 1 ( $P = 0.697$ ) was not observed. The same result was verified regarding Apgar 5 ( $P = 0.629$ ).

The Apgar 1 and Apgar 5 analysis was redone by dividing the pregnant women with preeclampsia into two groups (Non-Severe PE and Severe PE) and comparing them with the HP group. Significant differences were not observed regarding Apgar 1 or Apgar 5 ( $P = 0.901$  and  $P = 0.179$ , respectively) (Table 4).

The plasma concentrations of PIGF, PDGF-AA, ANG-1, ANG-2, and the ANG-1/ANG-2 ratio in the HP and PE groups are listed in Table 5. Differences between the concentrations of the assessed biomarkers in the HP and the PE group were not verified ( $P = 0.907$ ;  $P = 0.174$ ;  $P = 0.185$ ;  $P = 0.583$ , and  $P = 0.107$ , respectively).

The concentrations of PIGF, PDGF-AA, ANG-1, ANG-2, and the ANG-1/ANG-2 ratio among the healthy pregnant women and those with non-severe preeclampsia and severe preeclampsia were also compared (Table 6).

When correlating the concentrations of PIGF, PDGF-AA, ANG-1, ANG-2, and the ANG-1/ANG-2 ratio among the healthy pregnant women and the non-severe preeclampsia group, differences between the groups ( $P = 0.495$ ;  $P = 0.289$ ;  $P = 0.340$ ;  $P = 0.163$ , and  $P = 0.107$ , respectively) were not verified. Also, when comparing the concentrations of PIGF, PDGF-AA, ANG-1, ANG-2, and the ANG-1/ANG-2 ratio between the healthy pregnant group and the severe preeclampsia group, differences between the groups were not observed ( $P = 0.357$ ;  $P = 0.321$ ;  $P = 0.293$ ;  $P = 0.520$ , and  $P = 0.427$ , respectively).

In the comparison between the non-severe and severe preeclampsia groups, regarding the concentrations of PIGF, PDGF-AA, ANG-1, ANG-2, and the ANG-1/ANG-2 ratio, no significant differences were noted ( $P = 0.219$ ;  $P = 0.994$ ;  $P = 0.905$ ;  $P = 0.124$ , and  $P = 0.564$ , respectively).

In order to assess the acuity of PIGF, PDGF-AA, ANG-1, ANG-2, and the ANG1/ANG2 ratio as predictors for the development of preeclampsia, ROC curves were constructed. According to the ROC curve, a marker is considered a good predictor when the area under the curve is close to 1, indicating that it is highly sensitive and specific.

In this study, the area under the ROC curve of PIGF was 0.55 (0.41:0.70) (Graph 1). The same was observed regarding the area under the PDGF-AA ASC (0.55; 0.43:0.67) (Graph 2), the ANG-1 ASC (0.47; 0.34:0.59) (Graph 3), the ANG-2 ASC (0.52; 0.39:0.63) (Graph 4), and the ANG-1/ANG-2 ratio (0.57; 0.46:0.68) (Graph 5). These results suggest that none of the analyzed biomarkers have the power to predict preeclampsia development.

ROC curve analyses were also conducted to evaluate the predictive power of the right and left uterine artery pulsatility indices (RUAPI and LUAPI) (Graph 6 and 7, respectively) and the mean pulsatility index of the uterine arteries (right and left) (MPIUA) (Graph 8).

## Discussion

The identification of biomarkers capable of predicting preeclampsia is critical, given it allows the stratification of high-risk pregnant women and their referral to appropriate treatment centers, thus reducing neonatal morbidity and maternal and fetal mortality [18] [19] [20].

In the present study, the pregnant women who developed preeclampsia exhibited higher systolic, diastolic, and mean arterial pressure at the first prenatal visit, where the mean gestational age was 23 weeks, that is, before developing the disease. As expected, during gestation, blood pressure levels continued to rise in pregnant women who developed preeclampsia, corroborating the study by Rana *et al.* (2007), in which the women who developed PE showed more elevated blood pressure levels when compared with healthy pregnant women when analyzed between 11-13 weeks and 17-20 weeks of gestation [21].

The patients who developed preeclampsia exhibited alterations in the left uterine artery pulsatility index and the mean pulsatility index of the uterine arteries when comparing HP vs. PE. In the comparison between HP vs. Severe PE, abnormalities were also observed in the right and left uterine artery pulsatility indices and the mean pulsatility index of the uterine arteries. In the group of pregnant women with severe PE, these indices were higher, indicating greater resistance to the uterine flow at the beginning of gestation and before the establishment of the disease.

Espinoza, J. *et al.* (2007) evaluated the relationship between the Doppler of the uterine arteries and the concentrations of PIGF and sFlt-1. The authors noted that the combination of abnormal Doppler indices and plasma concentrations of PIGF between 22 and 26 weeks indicated high risks of developing preeclampsia and severe preeclampsia [22].

Although the analysis performed in the present study were not the same as those conducted by Espinoza, J. *et al.* (2007), our data indicate that Doppler can be used as a tool to predict preeclampsia. However, the obtained data did not confirm its accuracy of biomarkers as a predictor of the disease.

The literature contains several prospective studies that investigate the role of angiogenic factors in high-risk pregnant women identified by abnormal Doppler of the uterine artery. The combination between the use of ultrasound at the beginning of the second trimester (including measures of pulsatility index) and the determination of

pro-angiogenic and anti-angiogenic factors considerably improved the predictive value of the ultrasound alone [22] [23] [24] [25].

In the present study, the concentrations of PIGF in the second gestational trimester (20-25 weeks) were analyzed. When comparing the healthy pregnant women with those who developed preeclampsia, differences in PIGF concentrations were not observed. Additionally, when analyzing the ROC curve for PIGF, the biomarker was verified as not being a good predictor of the disease.

When assessing the accuracy of PIGF in predicting preeclampsia in the second gestational trimester (17 weeks), Lim *et al.* (2008) described results that contrasted with those in this study. Their data showed that the concentration of PIGF was lower in the PE group when compared with healthy pregnant women [26]. The ROC curve analysis shows that, in the present sample, this marker does not retain good predictive power. In the study by Lim *et al.* (2008), the ROC curve for the sFlt-1/PIGF ratio was analyzed, and it was verified that the ratio has substantial predictive power for preeclampsia. Nevertheless, the ROC curve for PIGF was not analyzed separately [26].

In addition, when subdividing the preeclampsia group according to severity, differences in the concentrations of PIGF were not observed.

In a similar study, Villa *et al.* (2013) evaluated the concentrations of sFlt-1, PIGF, and the sFlt-1/PIGF ratio for the prediction of early- and late-onset preeclampsia in a high-risk cohort. In the assessment, serum samples were evaluated at 12, 14, 18, 20, 26, and 28 weeks of gestation. Their results showed that low concentrations of PIGF and the highest sFlt-1/PIGF ratio between 26 and 28 weeks of pregnancy may predict early-onset preeclampsia [27].

When analyzing the plasma concentrations of PDGF-AA, differences between the studied groups were not observed. Few studies have analyzed PDGF-AA concentrations in pregnant women with preeclampsia, and those who did so utilized other methodologies and in women with distinct gestational ages than those evaluated in the present study.

Using immunohistochemistry, Zhang *et al.* (2009) and Gurski *et al.* (1999) analyzed pregnant women with preeclampsia in the third trimester of gestation. The authors verified high PDGF-AA expression in placental tissue when compared to the placentas of normotensive pregnant women [28] [29].

The increase in PDGF-AA concentrations can be justified by the fact that, in preeclampsia, placental tissue undergoes reduced perfusion and hypoxia, thus recruiting PDGF-AA into the physiological mechanism of tissue repair [30] [31] [32] [33] [34].

Given ANG-1, ANG-2, and the ANG-1 / ANG-2 ratio exert essential roles in the growth and development of the placental vascular system, their concentrations were evaluated in pregnant women that were healthy and who exhibited preeclampsia. When comparing the biomarker concentrations in the groups, statistical differences were not verified between them.

Different results were observed in a study conducted by Schneuer *et al.* (2014), in which ANG-2 concentrations were lower in patients with preeclampsia when compared with healthy pregnant women. Note should be given since their study was performed on a larger sample, the assessed populations were comprised of distinct ethnicities, and the analysis was conducted in serum, in contrast with the present study, which evaluated the plasma. Regardless of the different aspects of both assessments, the researchers also observed that ANG-1 and ANG-2 were not good predictors of the disease [35].

In a study by Hirokoshi *et al.* (2005), in which only ANG-2 was analyzed, the authors observed that its concentrations were significantly lower in pregnant women with preeclampsia than in healthy women. The material used for biomarker dosage was serum, in a population quite distinct from Brazilians [36].

When analyzing the ratio between ANG-1/ANG-2 in the present study, statistical differences between the groups were not observed. Nonetheless, in the prospective study conducted by Bolin *et al.* (2009), the authors verified that the median of the ANG-1/ANG-2 ratio, at 25 and 28 weeks of gestation, was higher in the HP group than in the PE group. These results indicate that the ANG-1/ANG-2 ratio might be a good biomarker for the prediction of late-onset preeclampsia [37].

In the study carried out by Han *et al.* (2012), the authors evaluated ANG-1 and ANG-2, comparing normotensive pregnant women with pregnant women with severe preeclampsia, in the third trimester of gestation. The researchers verified that ANG-2 concentrations were higher in the PE group than in the HP group. When analyzing ANG-1 concentrations, statistical differences were not observed between the groups [38].

In another study conducted by Leinonen *et al.* (2010), the authors monitored ANG-1 and ANG-2 levels between the 12th and 20th week of gestation. They noted that the concentrations decreased gradually throughout pregnancy, both in healthy pregnant women and those with preeclampsia. However, ANG-2 levels were higher in pregnant women with preeclampsia, which was possibly due to the action of angiogenic factors, such as VEGF (induces the release of Tie-2 into the bloodstream), which binds circulating ANG-2, regulating its activity [39].

Research on biomarkers capable of predicting preeclampsia are of paramount importance, given they allow not only the identification of high-risk pregnant women but also the early referral of patients to appropriate treatment centers, thus reducing maternal and fetal morbidity and mortality. In a country such as Brazil, which has continental dimensions and where great discrepancies between small localities and large centers of reference are notable, this early and directed diagnosis would be decisive for treatment success.

The limitation of this study was the difficulty of access to the medical records of the cohort participants, which comprised the determining factor for the selection of cases only of pregnant women who gave birth at the Clinical Hospital of Ribeirão Preto, the regional reference center in high-risk gestation, and the controls at the Maternity Center of the Women's Health Reference Center of Ribeirão Preto - Mater.

The present study is noteworthy given it constitutes the first in Brazil to evaluate PIGF, PDGF-AA, ANG-1, and ANG-2 regarding their power in predicting preeclampsia. It also comprises an indentation from a prospective cohort with 1,417 Brazilian women.

## **Conclusion**

The present study did not show a significant difference in the plasma concentrations of the analyzed biomarkers between the HP and PE groups. Similar results were observed when comparing the HP group with the Non-Severe PE and Severe PE groups. Differences between the ANG-1/ANG-2 ratios were also not verified in any of the comparisons. The ROC curves indicated that the assessed biomarkers were not effective as predictors of preeclampsia in the analyzed sample.



## Acknowledgements

This study was supported by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), the Research Support Foundation of the State of São Paulo (FAPESP), and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

## Conflicts of interest

All authors declare that there are no competing financial interests regarding the present study.

## References

1. MOL, B. W. J. et al. Pre-eclampsia. **Lancet.**, 2016.
2. LYALL, F.; BELFORT, M. Achados no sistema nervoso central na pré-eclâmpsia e na eclâmpsia. In: LYALL, F.; BELFORT, M. **Pré-eclâmpsia: etiologia e prática clínica.** [S.l.]: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda., 2009. Cap. 28, p. 424-436.
3. HAGMANN, H. et al. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. **Clin Chem**, v. 58, n. 5, p. 837-845, 2012.
4. BARDIN, N.; MURTHI, P.; ALFAIDY, N. Normal and Pathological Placental Angiogenesis. **Biomed Res Int.**, 31 Janeiro 2015.
5. SUNDERJI, S. G. E. et al. Automated assays for sVEGF R1 and PIGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study. **Am J Obstet Gynecol.**, Janeiro 2010.
6. DE FALCO, S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. **Exp Mol Med**, January 2012. 1-9.
7. MORITA, H. et al. Abundant expression of platelet-derived growth factor in spiral arteries in decidua associated with pregnancy-induced hypertension and its relevance to atherosclerosis. **Eur J Endocrinol.**, 2001.
8. UZUMCU, M.; DIRKS, K. A.; SKINNER, M. K. Inhibition of platelet-derived growth factor actions in the embryonic testis influences normal cord development and morphology. **Biol Reprod.**, 2002.
9. ANDRAE, J.; GALLINI, R.; BETSHOLTZ, C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. **Genes Dev.** , 2008.

10. SHAO, M. et al. PDGF induced microRNA alterations in cancer cells. **Nucleic Acids Res.**, 2011.
11. KAPPOU, D. et al. Role of the angiopoietin/Tie System in Pregnancy (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine.**, 2015.
12. AUGUSTIN, H. G. et al. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. **Nat Rev Mol Cell Biol**, 2009.
13. SCHARPFENECKER, M. et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 destabilizes quiescent endothelium through an internal autocrine loop mechanism. **J Cell Sci.**, 2005. 771–780.
14. TRANQUILLI, A. L.; DEKKER, G.; MAGEE, L. E. A. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. **Pregnancy Hypertension**, 2014. pp. 97-104.
15. ACOG. Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. **Obstetrics Gynecology**, Novembro 2013. 1122-1131.
16. GROOM, K. M. et al. Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. **Obstet Gynecol.**, February 2009. 332-338.
17. MONTGOMERY, D. C. **Design and Analysis of Experiments**. 5. ed. [S.l.]: John Wiley & Sons, Inc., 2000.
18. SANDERSON, M. et al. Association between level of delivery hospital and neonatal outcomes among South Carolina Medicaid recipients. **Am J Obstet Gynecol**, v. 183, n. 6, p. 1504-1511, Dec 2000.
19. BODE, M. M. et al. Perinatal regionalization and neonatal mortality in North Carolina, 1968-1994. **Am J Obstet Gynecol**, v. 184, n. 6, p. 1302-1307, May 2001.
20. CIFUENTES, J. et al. Mortality in low birth weight infants according to level of neonatal care at hospital of birth. **Pediatrics**, v. 109, n. 5, p. 745-751, May 2002. ISSN 1098-4275.
21. RANA, S. et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. **hypertension**, v. 50, n. 1, p. 137-142, Jul 2007. ISSN 1524-4563.
22. ESPINOZA, J. et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. **Am J Obstet Gynecol**, v. 196, n. 4, p. 326 e 1-13, Apr 2007. ISSN 1097-6868.
23. STEPAN, H. et al. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. **Hypertension**, v. 49, n. 4, p. 818-824, apr 2007. ISSN 1524-4563.

24. CRISP, F. et al. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 31, n. 3, p. 303-309, Mar 2008. ISSN 1469-0705.
25. DIAB, A. E. et al. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 102, n. 2, p. 146-151, Aug 2008. ISSN 0020-7292.
26. LIM, J. H. et al. Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of angiogenesis-related factors. **Obstet Gynecol**, v. 111, n. 6, p. 1403-1409, Jun 2008. ISSN 0029-7844.
27. VILLA, P. M. et al. Vasoactive agents for the prediction of early- and late-onset preeclampsia in a high-risk cohort. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 13, p. 110, 2013. ISSN 1471-2393.
28. ZHANG, A. C. et al. Expression and clinical significance of platelet-derived growth factor A in placenta of pre-eclampsia.. **Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi**, 2009. 809-8011.
29. GURSKI, M. R.; GONZALES, E.; BROWN, E. G. Immunochemical localization of platelet-derived growth factor in placenta and its possible role in preeclampsia. **J Investig Med**, 1999. 128-133.
30. MORITA, H. et al. Abundant expression of platelet-derived growth factor in spiral arteries in decidua associated with pregnancy-induced hypertension and its relevance to atherosclerosis. **European Journal of Endocrinology**, 2001. 271-276.
31. UZUMCU, M.; DIRKS, K. A.; SKINNER, M. K. Inhibition of Platelet-Derived Growth Factor Actions in the Embryonic Testis Influences Normal Cord Development and Morphology. **Biology of Reproduction**, 2002. 745-753.
32. ANDRAE, J.; GALLINI, R.; BETSHOLTZ, C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. **Genes & Development**, 2008. 1276-1312.
33. DINGEMANN, J. et al. Abnormal platelet-derived growth factor signaling accounting for lung hypoplasia in experimental congenital diaphragmatic hernia. **Journal of Pediatric Surgery**, 2010. 1989-1994.
34. SHAO, M. et al. PDGF induced microRNA alterations in cancer cells. **Nucleic Acids Research**, 2001. 4035-4047.
35. SCHNEUER, F. J.; ROBERTS, C. L.; ASHTON, A. W. Angiotensin 1 and 2 serum concentrations in first trimester of pregnancy as biomarkers of adverse pregnancy outcomes. **Am J Obstet Gynecol**, 2014. 1-9.
36. HIROKOSHI, K. et al. Increase of Serum Angiotensin-2 During Pregnancy Is Suppressed in Women With Preeclampsia. **American Journal of Hypertension**, 2005. 1181-1188.
37. BOLIN, M. et al. Angiotensin-1/Angiotensin-2 Ratio for Prediction of Preeclampsia. **American Journal of Hypertension**, August 2009. 891-895.

38. HAN, S. Y. et al. Angiopoietin-2: A Promising Indicator for the Occurrence of Severe Preeclampsia. **Hypertension in Pregnancy**, 2012. 189-199.
39. LEINONEN, E. et al. Maternal Serum Angiopoietin-1 and -2 and Tie-2 in Early Pregnancy Ending in Preeclampsia or Intrauterine Growth Retardation. **The Journal of Clinical Endocrino**, 2010. 126-133.

**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of the pregnant women at the time of preeclampsia diagnosis.

Parameters	Group PE (n = 30)
Age (years)	28.0 ± 5.7
Smoker (%)	16.7
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	30.8 ± 5.84
MSAP (mmHg)	141.1 ± 16.7
MDAP (mmHg)	82.69 ± 15.2
MAP (mmHg)	111.9 ± 14.9
HR (beats/min)	81.3 ± 17.7
Glycemia (mg/dL)	98.38 ± 36.38
Hb (g/dL)	11.5 ± 1.5
Hct (%)	35.5 ± 4.3
GPT (U/L)	26.4 ± 38.2
GOT (U/L)	19.6 ± 10.5
Platelets (mm <sup>3</sup> )	220.6 ± 65.3
Creatinine (mmol/L)	0.73 ± 0.17
Proteinuria (mg/24h)	288.4 ± 559.7
GA (weeks)	35.9 ± 3.8

BMI, Body mass index (kg/m<sup>2</sup>); MSAP, Mean Systolic Arterial Pressure (mmHg); MDAP, Mean Diastolic Arterial Pressure (mmHg); MAP, Mean Arterial Pressure (mmHg); HR, Heart Rate (beats/minute); Hb, hemoglobin (g/dL); Hct, hematocrit (%); GPT, glutamic-pyruvic transaminase (U/L); GOT, glutamic-oxaloacetic transaminase (U/L); GA, gestational age of childbirth (weeks). Values expressed as means ± MSD.

\*p < 0.05 compared with the healthy pregnant women group.

**Table 2.** Clinical characteristics of the healthy pregnant women and those with preeclampsia at the time of recruitment.

Parameters	HP (n=90)	PE (n=30)	P-value
Age (years)	25.93 ± 5.89	28.00 ± 5.68	0.070
GA 1st USR (Weeks)	23.52 ± 11.47	23.48 ± 1.31	0.903
BMI	27.92 ± 6.09	30.53 ± 5.85	<b>0.044</b>
MSAP	108.67 ± 11.87	116.87 ± 11.67	<b>0.001</b>
MDAP	65.94 ± 7.73	73.75 ± 8.8	<b>&lt;.0001</b>
MAP	87.30 ± 9.15	95.31 ± 9.66	<b>&lt;.0001</b>
PULSE	80.45 ± 10.42	78.57 ± 9.79	0.428
RUAPI	0.82 ± 0.33	1.03 ± 0.55	0.051
LUAPI	0.84 ± 0.42	1.06 ± 0.44	<b>0.015</b>
MPIUA	0.83 ± 0.31	1.05 ± 0.4	<b>0.003</b>

BMI, body mass index (kg/m<sup>2</sup>); MSAP, mean systolic arterial pressure (mmHg); MDAP, mean diastolic arterial pressure (mmHg); MAP, mean arterial pressure; GA 1st US R, gestational age at the first ultrasound at recruitment; RUAPI, right uterine artery pulsatility index; LUAPI, left uterine artery pulsatility index; MPIUA, mean pulsatility index of the uterine arteries (right and left). Values expressed as means ± MSD.

**Table 3.** Clinical characteristics of the healthy pregnant women, those with preeclampsia, and those with non-severe and severe preeclampsia at the moment of recruitment.

Parameters	HP (n=90)	PE NS (n=16)	P-value		P-value	
			HP x PE NS	PE S (n=14)	HP x PE S	PE NS x PE S
<b>Age (years)</b>	26.17 ± 5.88	27.5 ± 5.76	0.405	29.50 ± 5.85	0.0504	0.353
<b>GA 1st US R</b>	23.52 ± 1.66	23.36 ± 1.15	0.710	23.62 ± 1.50	0.848	0.673
<b>BMI</b>	27.92 ± 6.09	31.33 ± 6.86	<b>0.041</b>	29.61 ± 4.51	0.333	0.439
<b>MSAP</b>	108.67 ± 11.87	114.75 ± 9.84	0.061	119.29 ± 13.42	<b>0.002</b>	0.296
<b>MDAP</b>	65.94 ± 7.73	71.91 ± 6.46	<b>0.007</b>	75.86 ± 10.76	<b>&lt;0.0001</b>	0.179
<b>MAP</b>	87.30 ± 9.15	93.33 ± 7.48	<b>0.018</b>	97.57 ± 11.55	<b>0.0002</b>	0.213
<b>PULSE</b>	80.45 ± 10.42	78.50 ± 9.12	0.511	78.64 ± 10.85	0.563	0.970
<b>RUAPI</b>	0.82 ± 0.33	0.83 ± 0.33	0.921	1.26 ± 0.66	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.002</b>
<b>LUAPI</b>	0.84 ± 0.42	0.93 ± 0.28	0.433	1.21 ± 0.53	<b>0.003</b>	0.067
<b>MPIUA</b>	0.83 ± 0.31	0.88 ± 0.22	0.574	1.24 ± 0.48	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.003</b>

BMI, body mass index (kg/m<sup>2</sup>); MSAP, mean systolic arterial pressure (mmHg); MDAP, mean diastolic arterial pressure (mmHg); MAP, mean arterial pressure; GA 1st US R, gestational age in weeks at the 1st ultrasound at recruitment; RUAPI, right uterine artery pulsatility index; LUAPI, left uterine artery pulsatility index; MPIUA, mean pulsatility index of the uterine arteries (right and left). Values expressed as means ± MSD.

**Table 4.** Apgar test at the 1st and 5th minute.

	HP (n=90)	PE (n=30)	PE NS (n=16)	PE S (n=14)	P-value HP x PE	P-value HP x PE NS x PE S
<b>Apgar 1<sup>o</sup> (&lt;7)</b>	20%	23.30%	25%	21.40%	0.697	0.901
<b>Apgar 1<sup>o</sup> (&gt;7)</b>	80%	76.70%	75%	78.60%		
<b>Apgar 5<sup>o</sup> (&lt;7)</b>	4.40%	6.70%	0%	14.30%	0.629	0.179
<b>Apgar 5<sup>o</sup> (&gt;7)</b>	95.60%	93.30%	100%	85.70%		

**Table 5.** Plasma concentrations of PIGF, PDGF-AA, ANG-1, and ANG-2 in HP x PE.

Biomarkers	HP (n=90)	PE (n=30)	P-value
PLGF (pg/ml)	526.86 ± 302.58 451.6 (298.4; 632.2)	518.55 ± 419.62 413.9 (201.9; 805.4)	0.907
PDGF-AA (pg/ml)	337.8 ± 305.1 243.3 (154.9; 393.2)	257.6 ± 167.7 413.9 (201.9; 805.4)	0.174
ANG-1 (pg/ml)	4929.3 ± 4831.9 3395.2 (2028.2; 5415.2)	3700.5 ± 2441.4 3634.0 (1456.7; 5159.3)	0.185
ANG-2 (pg/ml)	9570.4 ± 5227.1 8596.9 (6017.0; 12130.1)	10197.6 ± 5888.8 8799.1 (6821.8; 12176.4)	0.583
Razão ANG/ANG2	0.71 ± 0.83 0.38 (0.21; 0.88)	0.45 ± 0.43 0.33 (0.19; 0.49)	0.107

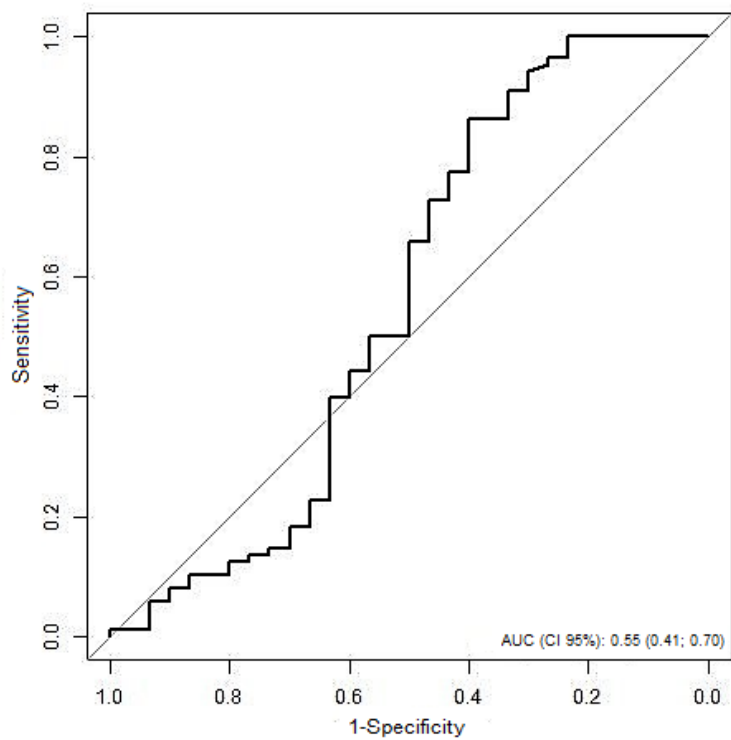
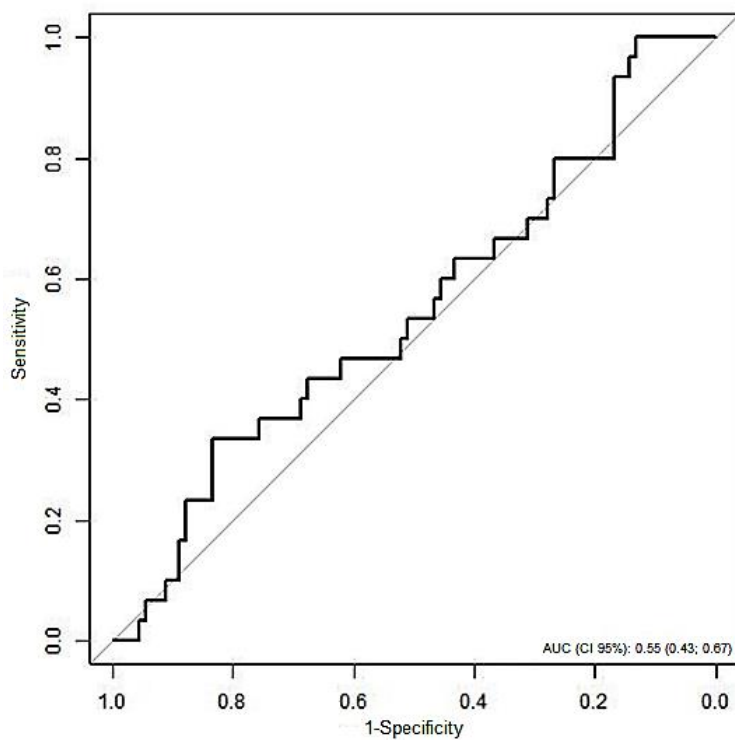
HP, healthy pregnant women; PE, preeclampsia. Values expressed as means ± standard deviation, and median (1st quartile; 3rd quartile). P-value according to the non-parametric Wilcoxon test for independent samples.

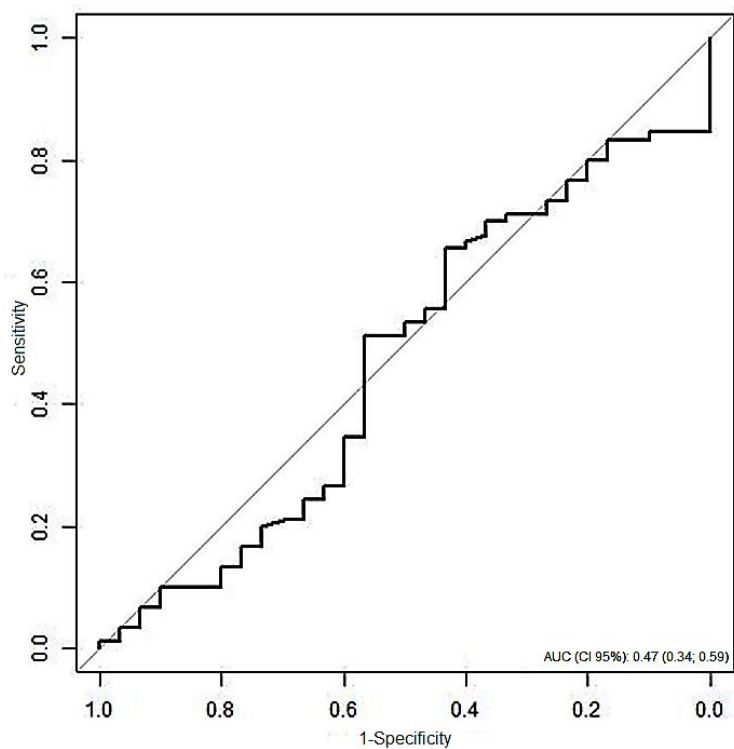
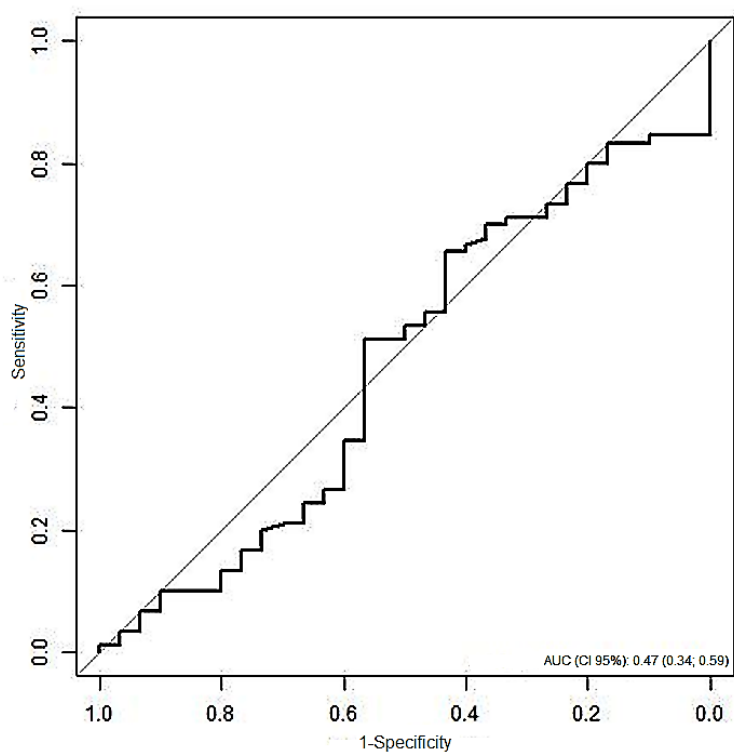
**Table 6.** Plasma concentrations of PIGF, PDGF-AA, ANG-1, and ANG-2 in healthy pregnant women, and those with non-severe and severe preeclampsia.

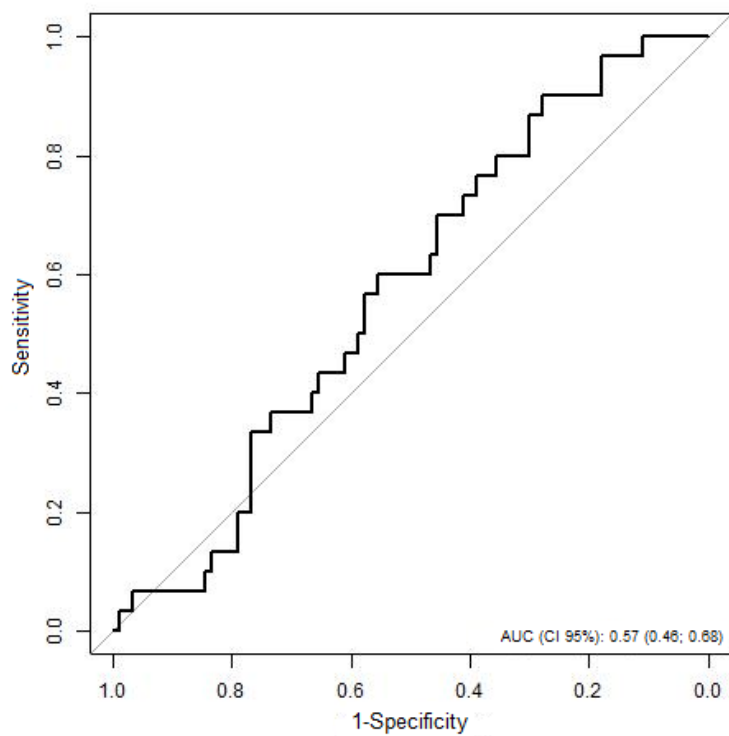
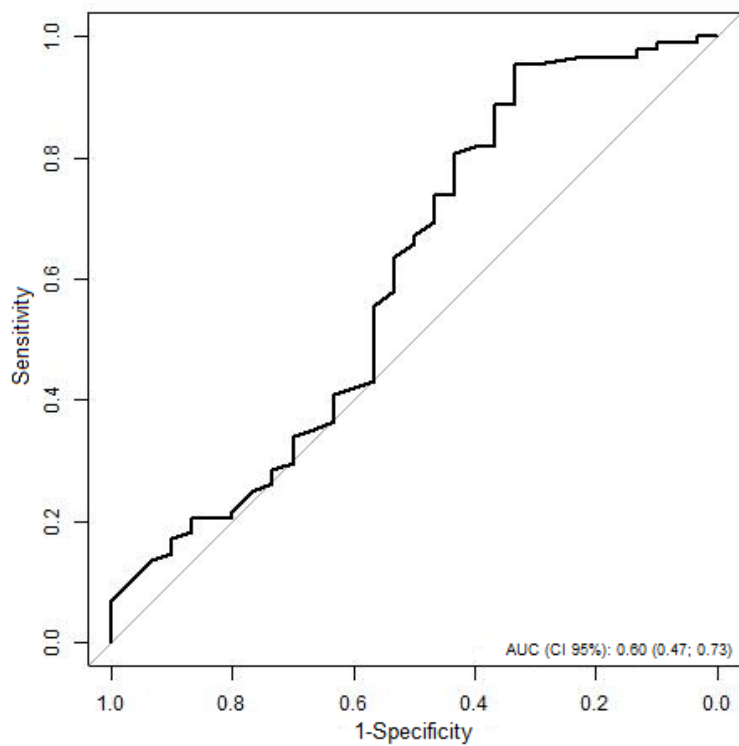
<b>Biomarkers</b>	<b>HP (n=90)</b>	<b>PE NS (n=16)</b>	<b>P-value HP x PE NS</b>	<b>PE S (n=14)</b>	<b>P-value HP x PE S</b>	<b>P-value PE NS x PE S</b>
PIGF (pg/ml)	526.86 ± 302.58 451.65 (298.43;632.15)	589.14 ± 408.12 549.00 (231.45;871.90)	0.495	437.87 ± 432.98 292.90 (134.90;538.00)	0.357	0.219
PDGF-AA (pg/ml)	337.8 ± 305.1 243.3 (154.9; 393.2)	257.3 ± 207.7 149.1 (91.1; 444.3)	0.289	258.1 ± 113.7 246.4 (176.0; 353.9)	0.321	0.994
ANG-1 (pg/ml)	4929.3 ± 4831.9 3395.2 (2028.2; 5415.2)	3789.9 ± 3047.8 2920.2 (1039.7; 6316.2)	0.340	3598.2 ± 1599.2 3761.4 (1733.7; 4815.2)	0.293	0.905
ANG-2 (pg/ml)	9570.4 ± 5227.1 8596.9 (6017.0;12130.1)	11617.7 ± 7067.1 9358.2 (7017.3; 14953.7)	0.163	8575.7 ± 3797.7 8244.5 (6176.4; 9758.2)	0.520	0.124
Razão ANG1/ANG2	0.71 ± 0.83 0.38 (0.21; 0.88)	0.37 ± 0.39 0.25 (0.13; 0.42)	0.107	0.53 ± 0.47 0.38 (0.26; 0.69)	0.427	0.564

HP, healthy pregnant women; PE NS, non-severe preeclampsia; PE S, severe preeclampsia. Values expressed as means ± standard deviation and median (1st quartile; 3rd quartile).

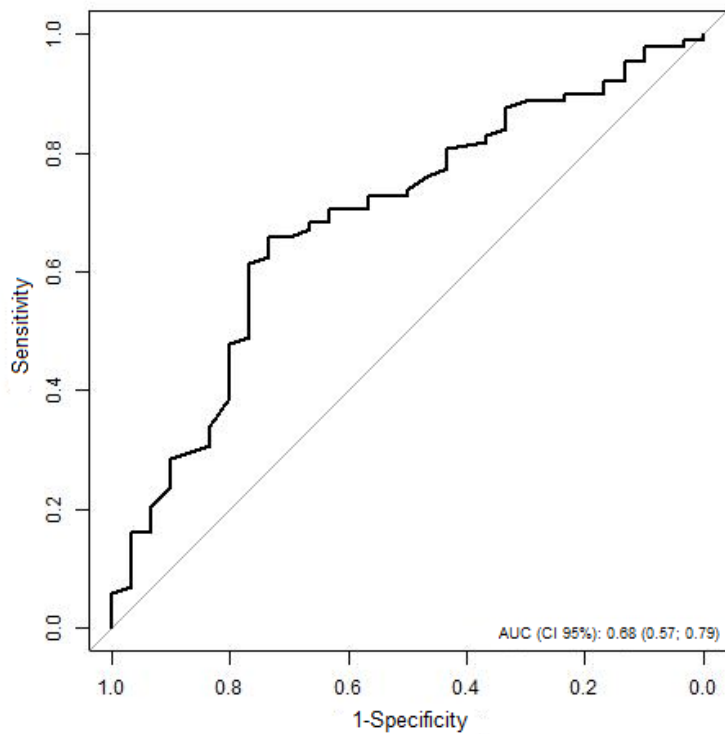


**Graph1.** PIGF ROC curve.**Graph 2.** PDGF AA ROC curve.

**Graph 3. ANG-1 ROC curve.****Graph 4. ANG-2 ROC curve.**

**Graph 5.** ROC curve of the ANG-1/ANG-2 ratio.**Graph 6.** RUAPI ROC curve.

**Graph 7. LUAPI ROC curve.**



**Graph 8. MPIUA ROC curve.**

