

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO**

MARIA GRACYELLA FERREIRA DA SILVA

**NÍVEIS PLACENTÁRIOS E NO CORDÃO UMBILICAL DE FATOR DE
CRESCIMENTO DO ENDOTÉLIO VASCULAR EM GESTAÇÕES COM PRÉ-
ECLÂMPsia E SUA RELAÇÃO COM DESFECHOS MATERNOs E FETAIS**

**MACEIÓ
2023**

MARIA GRACYELLA FERREIRA DA SILVA

**NÍVEIS PLACENTÁRIOS E NO CORDÃO UMBILICAL DE FATOR DE
CRESCIMENTO DO ENDOTÉLIO VASCULAR EM GESTAÇÕES COM PRÉ-
ECLÂMPsia E SUA RELAÇÃO COM DESFECHOS MATERNOS E FETAIS**

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

Orientador(a): **Prof^a. Dr^a. Alane Cabral Menezes de Oliveira**
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

Co-Orientador(a): **Prof. Dr. Alexandre Urban Borbely**
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ

2023

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

- S586n Silva, Maria Gracyella Ferreira da.
Níveis placentários e no cordão umbilical de fator de crescimento do endotélio vascular em gestações com pré-eclâmpsia e sua relação com desfechos maternos e fetais / Maria Gracyella Ferreira da Silva. – Maceió, 2023.
73 f. : il.
- Orientadora: Alane Cabral Menezes de Oliveira.
Co-orientador: Alexandre Urban Borbely.
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição, 2023.
- Bibliografia: f. 53-58.
Apêndices: f. 60-71.
Anexos: f. 73.
1. Fatores raciais. 2. Extratos placentários. 3. Cordão umbilical. 4. Índice de ápgar. I. Título.

CDU: 612.39:618

**MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS**

Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro
dos Martins Maceió-AL
57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

**“NÍVEIS PLACENTÁRIOS E NO CORDÃO UMBILICAL DE FATOR DE
CRESCIMENTO DO ENDOTÉLIO VASCULAR EM GESTAÇÕES COM PRÉ-
ECLÂMPSIA E SUA RELAÇÃO COM DESFECHOS MATERNOS E FETAIS”**

por

Maria Gracyella Ferreira da Silva

A Banca Examinadora, reunida aos 11/07/2023, considera a candidata
APROVADA.

Documento assinado digitalmente
 RAPHAELA COSTA FERREIRA LEMOS
Data: 12/07/2023 10:15:03-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª Drª Raphaela Costa Ferreira Lemos
Programa de Pós-Graduação em
Sociedade, Tecnologias
e Políticas Públicas - Sotepp
Centro Universitário Tiradentes – Unit
Examinador(a) Externo(a) ao Programa

Documento assinado digitalmente
 FABIANA ANDREA MOURA
Data: 11/07/2023 15:53:35-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª Drª Fabiana Andréa Moura
Programa de Pós-Graduação em Nutrição -
PPGNUT Universidade Federal de Alagoas – Ufal
Examinador(a) Interno(a)

Documento assinado digitalmente
 ALANE CABRAL MENEZES DE OLIVEIRA
Data: 11/07/2023 15:14:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª Drª Alane Cabral Menezes de Oliveira
Programa de Pós-Graduação em Nutrição -
PPGNUT Universidade Federal de Alagoas - Ufal
Presidente

Dedico

A minha família, em especial a minha irmã
Glicyanne Ferreira da Silva e ao meu filho
Lucca Miguel Ferreira Costa que chegou
no decorrer da produção deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me proporcionando, além do dom da vida, condições para obtenção do título de mestre em nutrição humana.

Agradeço, também, a Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas pela qualidade de ensino que me proporcionou a realização deste trabalho e do título de mestre em nutrição.

Em especial, agradeço a prof.^a Dr.^a Alane Cabral e ao prof.^o Dr. Alexandre Borbely pela orientação e coorientação paciente, objetiva, ágil e eficiente. Ambos, contribuíram com o aperfeiçoamento do meu conhecimento em pesquisa.

Por fim, agradeço a toda equipe que participou do projeto que deu origem a esta pesquisa e a todas as gestantes que disponibilizaram seus dados para o meio científico, os quais foram utilizados na concepção deste e de outros trabalhos.

RESUMO

SILVA, M. G. F. Níveis placentários e no cordão umbilical de fator de crescimento do endotélio vascular em gestações com pré-eclâmpsia e sua relação com desfechos maternos e fetais. 2023. 73f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de Pós-graduação em Nutrição, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2023.

O objetivo deste trabalho é analisar os níveis de Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) placentário e do cordão umbilical e avaliar a relação destes com a presença de desfechos maternos e fetais em gestações com pré-eclâmpsia (PE). Estudo transversal realizado com gestantes com e sem PE. Os níveis de VEGF foram obtidos a partir dos extratos da placenta e do cordão umbilical utilizando o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), sendo estes comparados segundo variáveis maternas e fetais. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 20.0, adotando um alfa igual a 5% e calculando-se o *p valor de interação* para avaliar a diferença entre os grupos. Foram avaliadas 100 gestantes com PE e 50 sem a doença, sem diferença estatística quanto aos níveis de VEGF placentário e no cordão umbilical entre esses grupos ($p > 0,05$). No entanto, houve significância estatística entre os níveis placentários de VEGF e raça negra (82,412 pg/mL PE vs 788,183 pg/mL controle, $p = 0,02$) e baixo ápgar no 5º minuto de vida (1806,498 pg/mL vs 57,317 pg/mL, $p = 0,01$). A razão entre os níveis de VEGF placenta/cordão umbilical apresentou significância estatística com peso ao nascer ($p = 0,04$). Assim, os níveis placentários de VEGF se relacionaram com variáveis maternas e desfechos fetais, contudo a razão entre os níveis de VEGF placenta/cordão umbilical entre os grupos demonstrou que há um possível mecanismo adaptativo entre os níveis deste marcador e os diferentes tecidos gestacionais, além de ter se mostrado sensível para detecção de outros desfechos associados aos níveis de VEGF, ressaltando a importância da análise concomitante entre placenta e cordão umbilical em gestações com PE.

Palavras-chave: Fatores raciais; Extratos placentários; Cordão Umbilical; Índice de ápgar.

ABSTRACT

SILVA, M. G. F. Placental and umbilical cord levels of vascular endothelial growth factor in pregnancies with preeclampsia and its relationship to maternal and fetal outcomes. 2023. 73p. Dissertation (Master in Nutrition) – Programa de Pós-graduação em Nutrição, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2023.

The objective of this study is to analyze the levels of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in the placenta and umbilical cord and to evaluate their relationship with the presence of maternal and fetal outcomes in pregnancies with preeclampsia (PE). Cross-sectional study carried out with pregnant women with and without PE. VEGF levels were obtained from placental and umbilical cord extracts using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), which were compared according to maternal and fetal variables. Statistical analyzes were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20.0, adopting an alpha equal to 5% and calculating the *interaction p value* to evaluate the difference between groups. One hundred pregnant women with PE and fifty without the disease were evaluated, with no statistical difference regarding placental and umbilical cord VEGF levels between these groups ($p>0.05$). However, there was statistical significance between placental VEGF levels and black race (82.412 pg/mL PE vs 788.183 pg/mL control, $p=0.02$) and low apgar at the 5th minute (1806.498 pg/mL vs 57.317 pg/mL, $p=0.01$). The ratio between placental/umbilical cord VEGF levels was statistically significant with birth weight ($p=0.04$). Placental VEGF levels were related to maternal variables and fetal outcomes, however the ratio between placental/umbilical cord VEGF levels between the groups demonstrated that there is a possible adaptive mechanism between the levels of this marker and the different gestational tissues, in addition to having proved to be sensitive for detecting other outcomes associated with VEGF levels, emphasizing the importance of concomitant analysis between placenta and umbilical cord in pregnancies with PE.

Key words: Race factor; Extrait placentaire; Umbilical Cord; Apgar Score.

LISTA DE FIGURAS

Revisão da literatura

Quadro 1	Isoformas do VEGF, seus receptores e suas funções.....	24
Figura 1	Fluxograma da participação do VEGF na fisiopatologia da PE.....	26

LISTA DE TABELAS

Artigo: Níveis placentários e de cordão umbilical do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) em gestações com pré-eclâmpsia e sua relação com variáveis maternas e desfechos fetais.

Tabela 1 Níveis placentários e de cordão umbilical de Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) em gestações com e sem pré-eclâmpsia de um hospital universitário de Maceió-Alagoas, 2017.....	44
Tabela 2 Níveis placentários e de cordão umbilical de Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) segundo variáveis socioeconômicas, antropométricas e de pré-natal em gestações com PE vs controle. Maceió-Alagoas, 2017	45
Tabela 3 Níveis placentários e do cordão umbilical de Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) em gestações com pré-eclâmpsia segundo desfechos específicos da doença em gestantes assistidas em um hospital universitário de Maceió-Alagoas, 2017.....	47
Tabela 4 Níveis placentários e no cordão umbilical de Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) segundo desfechos perinatais adversos de gestações com e sem pré-eclâmpsia de um hospital universitário de Maceió-Alagoas, 2017.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS

AIG - Adequado para a idade gestacional

ANCOVA - Análise de Covariância

ANOVA - Análise de variância

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CEP - Comitê de Ética e Pesquisa

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

FAPEAL - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas

FMS - Feline McDonough Sarcoma

GIG - Grande para idade gestacional

HIF - Fator de transcrição induzido por hipóxia

HIV - Vírus da imunodeficiência adquirida

IMC - Índice de Massa Corporal

NO - Óxido Nítrico

OMS - Organização Mundial de Saúde

PE - Pré-eclâmpsia

PIG - Pequeno para idade Gestacional

PIGF - Fator de crescimento Placentário

PPSUS - Programa de Pesquisa para o Sistema Único de Saúde

PGI2 - Prostaciclina

RCIU - Restrição de crescimento intra-uterino

sFlt – 1 - Receptor tirosina quinase – 1 semelhante ao FMS solúvel

HELLP - Hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia

SM - Salário mínimo

SPSS - *Statistical Package for Social Science*

SUS - Sistema Único de Saúde

TGF- β - Fator de crescimento transformador β

UFAL - Universidade Federal de Alagoas

VEGF - Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

VEGFR - Receptor do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	13
1.1 Introdução.....	14
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Pré-eclâmpsia.....	17
2.2 Aspectos Placentários e do Cordão Umbilical na PE.....	19
2.3 Fator De Crescimento Do Endotélio Vascular (VEGF).....	22
2.4 VEGF E PE.....	25
3. ARTIGO: Níveis placentários e de cordão umbilical do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular em gestações com pré-eclâmpsia e sua relação com variáveis maternas e desfechos fetais.....	29
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
REFERÊNCIAS.....	52
APÊNDICES.....	59
ANEXOS.....	72

1. APRESENTAÇÃO

1. APRESENTAÇÃO

A seguinte tese de dissertação segue o modelo de inclusão de artigo composta por um artigo original intitulado de “Razão entre os níveis placentários e de cordão umbilical do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) em gestações com pré-eclâmpsia e sua relação com variáveis maternas e desfechos fetais”. O mesmo foi conduzido a partir de dados obtidos do projeto de pesquisa nomeado “Caracterização de biomarcadores inflamatórios e de desequilíbrio redox em gestantes com pré-eclâmpsia: relação com o estado nutricional e com as repercussões maternas e fetais” aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) sob processo de nº 35743614.1.0000.5013 (anexo 1). Abaixo há uma introdução sobre o tema no qual há a descrição dos fundamentos que levaram a realização da pesquisa.

1.1 Introdução

O Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) é um potente fator angiogênico responsável por várias funções na gestação como a garantia da vasculatura fetal e placentária. Devido a sua importância no processo de embriogênese, desbalanço nos níveis de VEGF podem acarretar desfechos perinatais adversos, como casos de aborto e pré-eclâmpsia (PE) (AMIN et al., 2021; DUAN et al., 2020; SUN et al., 2017).

Sem etiologia definida, a PE é uma desordem específica da gestação que acomete 2 a 8% das gestantes no mundo e estima-se que sua incidência no Brasil seja de 1,5% (MAYRINK et al., 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2020). Considerada uma doença placentária, com resolução apenas após a retirada da placenta, a doença é caracterizada por isquemia placentária causada, dentre outros fatores, pela baixa oxigenação da placenta devido à má invasão do citotrofoblasto na decídua e da baixa dilatação das arteríolas espiraladas (GAO et al., 2018; PIETRO et al., 2021; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2020).

O baixo aporte sanguíneo placentário leva a um desequilíbrio nos fatores angiogênicos, com aumento do receptor tirosina quinase – 1 semelhante ao *Feline McDonough Sarcoma* (FMS) solúvel (sFlt – 1), o qual é antagonista do VEGF, e, consequente, diminuição do VEGF o que contribui com o dano endotelial observado na doença (NGENE; MOODLEY, 2018).

Ademais, a hipoperfusão placentária observada na PE está associada com piores desfechos fetais como prematuridade, restrição de crescimento intrauterino (RCIU), nascimento de crianças pequenas para idade gestacional (PIG), com baixo peso ao nascer e morte fetal (BURTON; JAUNIAUX, 2018; KONGWATTANAKUL et al., 2018; SHEN et al., 2017). Não diferentemente, algumas características maternas como idade avançada, raça e excesso de peso já foram associadas com a doença e, também, causam desbalanço nos níveis de VEGF (MENNI et al., 2013; SBARDELOTTO et al., 2018; SOARES et al., 2019; ZELINKA-KHOBZEY; TARASENKO; MAMONTOVA, 2021).

No mais, estudos já demonstram que a piora nos resultados maternos e fetais pode estar associada com o perfil inflamatório materno, característica, também, observada em gestações que cursam com PE, nas quais há um desequilíbrio redox (AUNG et al., 2019; GILMAN-SANCHS et al., 2018; TENÓRIO et al., 2019). De forma semelhante, fatores maternos, como o excesso de peso, que leva a um perfil inflamatório per si, também estão associados com desfechos perinatais adversos (ASEMOTA; BRYSON; FOGEL, 2020; MOHAMMADI et al., 2019; RATNASIRI et al., 2019).

Assim, considerando que alterações nos fatores angiogênicos, como o VEGF, pode amplificar a disfunção endotelial observada na PE, o que leva ao aumento da resposta inflamatória (NGENE; MOODLEY, 2018), que desfechos maternos e fetais adversos são usualmente encontrados em resposta ao processo inflamatório (AUNG et al., 2019; GILMAN-SANCHS et al., 2018) e que gestações com PE apresentam alterações nos níveis de VEGF tanto na placenta quanto no cordão umbilical (ADU-BONSAFFOH et al., 2017; BHAVINA; RADHIKA; PANDIAN, 2014), além de haver poucos estudos que tratem da relação dos níveis de VEGF com características maternas e desfechos fetais adversos, observa-se a necessidade de trabalhos que analisem os níveis de VEGF na placenta e no cordão umbilical e relacione com os desfechos maternos e fetais, especialmente em gestações complicadas com PE e, por isso, este é o objetivo deste trabalho.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Pré-Eclâmpsia

Sem etiologia definida, a PE é uma desordem que acomete 2 a 8% das gestantes no mundo, ocupando o segundo lugar como maior causa de morbimortalidade materna global (MAYRINK et al., 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2020). Com incidência de 1,5% no Brasil, esta doença é considerada uma desordem placentária e o único tratamento eficaz é a interrupção da gestação a qual, a depender das semanas gestacionais, pode levar a piores desfechos fetais (FAN et al., 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2020).

O diagnóstico de PE é realizado a partir de duas mensurações da pressão arterial com intervalo de quatro horas entre elas, nas quais sejam observados valores elevados na pressão arterial sistólica ($\geq 140\text{mmHg}$) ou diastólica ($\geq 90\text{mmHg}$) ou de ambas ($\geq 140 \times 90\text{mmHg}$) associado com proteinúria e/ou cefaleia, turvação visual, dor abdominal, edema pulmonar, distúrbios visuais ou cerebrais, plaquetopenia, elevação de enzimas hepáticas (duas vezes maior que o limite superior) e comprometimento renal ($>1,1\text{mg/dl}$ ou duas vezes maior que o limite superior) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2020).

Quanto a classificação, a PE pode ser precoce, quando diagnosticada antes da trigésima quarta semana de gestação, ou tardia, quando diagnosticada após esse período (BERNARDES et al., 2020; PIETRO et al., 2021). Ademais, ela pode ser classificada como sobreposta quando a gestante já possui diagnóstico prévio de hipertensão arterial crônica e durante a gestação ela apresenta picos de elevação na pressão arterial associado aos sinais e sintomas considerados no diagnóstico de PE (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2020).

Tratando-se de prognóstico, o *Score fullpiers* é uma ferramenta cujo objetivo é prever desfechos adversos em gestações com PE. Quando o cálculo desse *Score* está maior que 2.15 as gestações que cursam com a doença podem apresentar desfechos maternos e fetais graves, como: deslocamento prematuro da placenta, hemorragia, eclampsia, síndrome HELLP, tromboembolismo, falência renal e/ou hepática, morte materna e fetal, entre outros (GUIDA et al., 2021). Assim, a classificação do *Score fullpiers* pode guiar o tratamento da doença, prevenindo

partos cesáreos e prematuros em gestações com PE com baixo risco de prognóstico adverso.

O tratamento com anti-hipertensivos na PE é um método alternativo – uma vez que o único tratamento eficaz para PE é o parto – para controle dos níveis pressóricos e manutenção da gestação desde que seja seguro para o binômio materno-fetal. Assim, o tratamento é realizado com anti-hipertensivos de primeira linha (metildopa, nifedipina de ação prolongada ou betabloqueadores, exceto atenolol) ou associação entre os de primeira linha com os de segunda linha (diurético tiazídico, clonidina e hidralazina) ou associação com dois anti-hipertensivos de primeira linha desde que não se repita a mesma classe farmacológica. As dosagens e escolha de medicamentos e métodos depende de avaliação médica individualizada. Em casos mais graves como iminência de eclampsia ou eclampsia o uso de sulfato de magnésio é indicado (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2020).

Quanto ao tratamento preventivo, o uso de ácido acetilsalicílico (75 – 150mg/dia) e de cálcio (1 – 2g/dia) é indicado para gestantes com classificação de risco moderado e aumentado para PE. No caso do cálcio, a suplementação só é indicada para gestantes com baixo consumo (<600mg/dia) deste mineral (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2020). A avaliação do risco de PE em gestações é realizada no primeiro trimestre, a partir de uma calculadora de risco desenvolvida pela *Fetal Medicine Foundation*, a qual considera para o cálculo os fatores de risco para doença e a resistência do fluxo das artérias uterinas avaliados por meio de ultrassonografia com Doppler (POON et al., 2019).

Dentre os fatores de risco associados com a doença estão: a primiparidade, extremos de idade reprodutiva, tabagismo, estado nutricional pré-gestacional ou gestacional inadequado, ganho ponderal inadequado, condições socioeconômicas desfavoráveis, presença de doenças crônicas não transmissíveis e história familiar e/ou pessoal de PE (SBARDELOTTO et al., 2018; SOARES et al., 2019).

A fisiopatologia da doença provavelmente é explicada seguindo a teoria dos dois estágios, os quais são concomitantes. O primeiro estágio é caracterizado pela isquemia placentária, a qual foi causada pela má placentação. Esta má placentação ocorre devido a ação de fatores imunológicos e genéticos que impedem a devida invasão das arteríolas espiraladas. Assim, acontece o segundo estágio o qual é caracterizado pela liberação, no plasma, de moléculas derivadas da placenta, dentre

elas os fatores antiangiogênicos (sFlt-1 e a endoglina solúvel), mediadores inflamatórios (células e citocinas pró-inflamatórias), fatores vasoconstritores (endotelina 1, angiotensina 2) etc. Estas moléculas levam a exacerbação da resposta inflamatória e, conseqüentemente, ao estresse oxidativo vascular causando a disfunção endotelial observada na doença. Ademais, há diminuição nos níveis de vasodilatadores, como o próprio VEGF, o que aumenta a resistência vascular levando ao aumento da pressão arterial (GAO et al., 2018).

Devido a resposta inflamatória e ao dano endotelial causado na PE, ela está associada com vários desfechos adversos como parto cesáreo, prematuridade, restrição de crescimento intra-uterino, mortalidade materna e neonatal, entre outros (BURTON; JAUNIAUX, 2018; KAHHALE et al., 2018; KONGWATTANAKUL et al., 2018; SUKMAWATI et al., 2020). Ademais, após o parto, especialmente os casos mais graves da doença possuem maiores riscos de outras conseqüências maternas, como: hipertensão arterial crônica – naquelas que não possuíam a doença antes da gestação – insuficiência cardíaca, disfunção renal e hepática, discrasias sanguíneas e declínios cognitivos (BISSON et al., 2023).

2.2 Aspectos Placentários e do Cordão Umbilical na PE

A placenta é um órgão exclusivo do período gestacional imprescindível para o desenvolvimento fetal. Considerada o maior órgão fetal e também o primeiro órgão a ser desenvolvido, ela é composta por células do endométrio materno e por células externas do blastocisto – o trofotoderma (TURCO; MOFFETT, 2019).

Desenvolvida a partir do quinto dia após a fecundação, a placenta passa por mudanças durante todo o período gestacional sendo classificada como placenta grau 0, I, II ou III a partir da presença de calcificações que indicam o amadurecimento placentário. No entanto, este amadurecimento não prediz maturidade fetal, especialmente por ser uma análise subjetiva e não quantificável o que torna imprecisa a classificação dos graus placentários (FERREIRA, 2012; TURCO; MOFFETT, 2019).

A placenta é dividida em duas partes/regiões: a placa basal materna, a qual é composta por células trofoblásticas, células da decídua materna e pela decídua basal; e a placa coriônica fetal: composta por tecido conjuntivo onde se encontra o âmnio, ramos da artéria e veias umbilicais – chamados de artérias e veias coriônicas – e as vilosidades-tronco, as quais possuem arteríolas e vênulas provindas das

artérias e veias coriônicas, respectivamente. Estas regiões são divididas pelo espaço intervilloso, o qual conecta a parte materna e fetal por meio das vilosidades de ancoragem (JANSEN et al., 2020).

Além de barreira protetora materno-fetal, a placenta possui funções essenciais na gestação, como a função endócrina, a partir da liberação de hormônios esteroides (progesterona e estrogênio) e peptídicos (hormônio lactogênio placentário e gonadotrofina coriônica humana) na circulação materna e fetal. Ademais, possui funções na troca gasosa, na absorção de nutrientes, na regulação do volume de líquido amniótico e excreção de metabólitos, e no transporte placentário ativo ou por difusão passiva, o qual depende do tamanho da molécula e do gradiente de concentração. Outrossim, a placenta é responsável pelas adaptações imunológicas observadas no período gestacional para garantia da gestação, uma vez que a base genética paterna é compreendida pelo organismo materno como um invasor, assim a placenta libera imunossupressores e imunomoduladores, além de permitir a transferência placentária de anticorpos maternos visando garantir o adequado desenvolvimento fetal (AUAD et al., 2019).

Considerando a importância da placenta para o desenvolvimento gestacional, os estudos seguem avaliando a base placentária para alguns desfechos observados no período gestacional, como a PE e a RCIU, especialmente porque são observadas alterações macro e microscópicas na placenta de gestações que cursam com desfechos desfavoráveis (BHOJWANI; AGRAWAL, 2022; FILLION et al., 2021; SILVA et al., 2022). A exemplo, gestações com PE cursam com peso placentário significativamente menores quando comparado com gestantes sem a doença, bem como apresentam maior proliferação celular citotrofoblástica, nós sinciciais aumentados, aumento das calcificações e dos depósitos de fibrina, entre outros (GORE et al., 2018). Por isso, ressaltasse a importância da análise do tecido placentário de gestações com PE.

Quanto ao cordão umbilical, ele é ligado a placenta e, assim como ela, é específico do período gestacional. Normalmente, ele é composto por duas artérias e uma veia, os vasos sanguíneos umbilicais, mas pode haver casos de artéria umbilical única na qual há a presença de apenas uma artéria que de forma isolada já pode aumentar o risco de desfechos perinatais adversos (DAGKLIS et al., 2022; EBBING et al., 2020; WILLNER et al., 2021). Ademais, em sua estrutura, que em média tem o comprimento de cinquenta centímetros, há a presença da geleia de

Wharton, a qual é composta por mucopolissacarídeos, macrófagos e fibroblastos, cuja função é proteger os vasos sanguíneos presentes no cordão umbilical de traumatismos (MALHEIROS; ABREU, 2016; SOUZA et al., 2021).

Assim, os vasos sanguíneos umbilicais são circundados pela geleia de Wharton e envolvidos pela membrana, chamada âmnion, formando o cordão umbilical cuja função é garantir o transporte de nutrientes e a troca gasosa do feto, a qual ocorre a partir do sangue materno oxigenado, proveniente da placenta, e da circulação vascular fetal que transporta o sangue oxigenado para o feto e remove o sangue pouco oxigenado do feto por meio das artérias umbilicais, pois os vasos sanguíneos umbilicais possuem funções vasculares inversas, e a veia umbilical é quem transporta o sangue oxigenado materno para o feto, enquanto que as artérias umbilicais retornam o sangue pouco oxigenado para o sistema vascular materno (MALHEIROS; ABREU, 2016).

Portanto, alterações na estrutura do cordão umbilical, como alterações no tamanho (muito longo ou muito curto), diminuição da quantidade de geleia de Wharton, inserção anormal na placenta, entre outros, podem cursar com mau prognóstico gestacional, pois causam alterações na comunicação materno-fetal (MALHEIROS; ABREU, 2016). No entanto, poucos estudos analisam as características macro e microscópicas do cordão umbilical além de alterações desta estrutura e sua relação com desfechos gestacionais desfavoráveis, incluindo em gestações com PE, nas quais já foi observado: alteração proteica no sangue oriundo do cordão umbilical de gestações com PE quando comparadas a gestações sem a doença (JIA et al., 2015); aumento significativo de fator de crescimento derivado de plaquetas e diminuição significativa de óxido nítrico (NO) (SALAMA et al., 2011); alterações estruturais, com aumento significativo do lúmen e da relação parede lúmen dos vasos sanguíneos umbilicais (BLANCO et al., 2011); e, recentemente, um estudo propões, a partir de seus achados, que o tecido do cordão umbilical de gestações com PE apresenta um mecanismo adaptativo na tentativa de regular o desequilíbrio redox característico da doença, que, no entanto, não estava sendo efetivo uma vez que foi observado danos nas membranas celulares (FRAGOSO et al., 2021).

Por fim, ressaltasse a importância da realização de estudos em tecido placentário e no cordão umbilical, especialmente, em gestações com PE, considerando que esses tecidos apresentam alterações macro e microscópicas

quando associados com a doença, além de possuírem alterações em marcadores da doença, como o VEGF (BHAVINA; RADHIKA; PANDIAN, 2014; NABWEYAMBO et al., 2021; PISKUN et al., 2022; SAHAY et al., 2018; SALAMA et al., 2011).

Destacasse ainda, a importância da análise concomitante entre os tecidos uma vez que o organismo é considerado uma engrenagem com sistemas e tecidos que se comunicam visando a garantia da homeostase, especialmente durante o período gestacional, o qual molda-se para garantia do desenvolvimento e vitalidade fetal (KAZMA et al., 2020). Assim, a análise simultânea de tecidos específicos do período gestacional, como a placenta e o cordão umbilical, pode, supostamente, elucidar mais mecanismos fisiopatológicos e adaptativos sobre os desfechos adversos encontrados durante a gestação, quando comparados com análises isoladas dos tecidos, uma vez que, hipoteticamente, a alteração de um tecido pode gerar uma resposta adaptativa no tecido/sistema que esteja conectado na tentativa de minimizar os efeitos adversos gerados pela alteração inicial.

2.3 Fator De Crescimento Do Endotélio Vascular (VEGF)

O VEGF é uma molécula extremamente importante no corpo humano por ser uma das responsáveis pela manutenção da homeostase. Como potente fator angiogênico, ela é responsável pela vasculogênese, neogênese e permeabilidade vascular (APTE; CHEN; FERRARA, 2019; CLAEISSON-WELSH; DEJANA; MCDONALD, 2021).

Na gestação, o VEGF é responsável pela vasculatura fetal e placentária, cujas alterações nestes processos são responsáveis por modificações na embriogênese, levando consequentemente a abortos. Ademais, ele possui funções na garantia da fertilidade, como maturação do ovócito, e, também, papel fundamental em algumas etapas da gestação, como a vascularização endometrial da decídua e implantação e desenvolvimento embrionário (MELINCOVICI et al., 2018; POLIZZI; MAHAJAN, 2015).

Liberado em estímulo a hipóxia e por mediadores, como interleucinas, fatores de crescimento derivados da plaqueta e pelo fator de crescimento transformador β (TGF- β), o VEGF é produzido e secretado pelas células endoteliais, células tumorais, macrófagos, plaquetas, queratinócitos, células mesangiais, linfócitos T ativos, leucócitos, células dendríticas, células epiteliais pigmentares da retina,

brônquicas e alveolares, células de Muller, osteoblastos, miofibroblastos do miocárdio e perícitos (MELINCOVICI et al., 2018; PARK et al., 2018).

Existem 7 membros da família do VEGF, são eles: Fator de crescimento Placentário (PlGF), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E e VEGF-F, estes dois últimos não são expressos em mamíferos. Suas funções e seus devidos receptores (VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR3), os quais são receptores tirosina-quinase, estão apresentados no quadro 1 (MELINCOVICI et al., 2018; PARK et al., 2018). O sFlt-1, variante solúvel do VEGFR-1, é produzido em resposta ao fator de transcrição induzido por hipóxia (HIF) e, principalmente, pela elevação nos níveis de VEGF, e exerce a função de antagonista do VEGF, ou seja, impede a interação do VEGF com outros receptores endógenos (CLAESSON-WELSH; DEJANA; MCDONALD, 2021; NGENE; MOODLEY, 2018).

Fisiologicamente, o VEGF expressa suas funções desde o desenvolvimento fetal a partir da migração de hemangioblastos e da diferenciação destes em células endoteliais e continua após o nascimento a partir da migração e proliferação destas células devido a indução de fenestrações – causadas pela ação do VEGF em proteínas das junções intercelulares – nas células do endotélio capilar. Em síntese, todas as ações do VEGF resultam na manutenção e produção de células endoteliais, assim ele induz proliferação, diferenciação, inibe apoptose, entre outras ações que dependerá do seu local de ação no organismo. No entanto, quando há injúria a angiogênese produzida pelo VEGF induz a mobilização e, concentração, de células inflamatórias – como macrófagos, granulócitos, neutrófilos, entre outras, as quais mantêm o processo inflamatório local – além de estimular a produção de novos vasos sanguíneos no local da injúria visando garantir o aporte adequado de nutrientes para a cicatrização do tecido (MELINCOVICI et al., 2018; PARK et al., 2018).

Devido suas ações na proliferação de vasos do endotélio capilar os quais irrigam os tecidos e são estimulados durante processos inflamatórios e sua ação em induzir fenestrações nas células do endotélio vascular que permitem a migração de células, além de outros fatores, a literatura vem abordando sobre a atuação do VEGF nos diferentes tipos de cânceres. Terapias anti-VEGF ou anti-VEGFR estão sendo utilizadas em pacientes oncológicos no combate ao crescimento e migração de células cancerígenas (MELINCOVICI et al., 2018).

Quadro 1: Isoformas do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular, seus receptores e suas funções.

	FUNÇÃO	RECEPTOR
PIGF	Responsável pelo crescimento, diferenciação e invasão do trofoblasto e na implantação do blastocisto.	Se liga ao VEGFR-1 através da fosforilação do sítio Tyr1309.
VEGF-A	Mais conhecido apenas como VEGF, tem papel fundamental na formação de vasos sanguíneos, especialmente, durante a embriogênese. Ademais, é responsável pela proliferação de células endoteliais, inibição apoptose, aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, entre outros.	Se liga tanto ao VEGFR-1 (por estimulação de qualquer um dos dois domínios de fosforilação) quanto com o VEGFR-2. No entanto, possui mais afinidade com o VEGFR-1 e sua resposta é amplificada quando ligado ao VEGFR-2.
VEGF-B	Papel na formação do sistema cardiovascular e formação do miocárdio no período embrionário.	Se liga ao VEGFR-1 através da fosforilação do sítio Tyr1213.
VEGF-C	Papel fundamental na regulação da linfangiogênese.	Se liga exclusivamente ao VEGFR-3.
VEGF-D	Papel fundamental na regulação da linfangiogênese.	Se liga exclusivamente ao VEGFR-3.
VEGF-E	Encontrado em vírus, aumenta permeabilidade vascular e tem efeito miogênico nas células endoteliais.	Se liga especialmente ao VEGFR-2.
VEGF-F	Encontrado nas cobras venenosas, aumenta a permeabilidade dos capilares.	Se liga especialmente ao VEGFR-2.

Legenda: PIGF: Fator de crescimento Placentário; VEGF-A: Fator de Crescimento do Endotélio Vascular - A; VEGF-B: Fator de Crescimento do Endotélio Vascular - B; VEGF-C: Fator de Crescimento do Endotélio Vascular - C; VEGF-D: Fator de Crescimento do Endotélio Vascular - D; VEGF-E: Fator de Crescimento do Endotélio Vascular - E; VEGF-F: Fator de Crescimento do Endotélio Vascular - F; VEGFR-1: Receptor do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular - 1; VEGFR-2: Receptor do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular - 2; VEGFR-3: Receptor do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular - 3.

Fonte: Melincovici et al., 2018; Park et al., 2018.

Quanto ao período gestacional, alterações na família do VEGF, seja em seus receptores ou na sua estrutura, estão associadas com risco de abortos recorrentes (AMIN et al., 2021; SUN et al., 2017). Uma metanálise que objetivou associar polimorfismos nos genes do VEGF e do p53 com abortos recorrentes, encontrou associação significativa com o genótipo de homozigoto recessivo do VEGF e do p53 (SUBI et al., 2021).

Ademais, considerando seu papel no período gestacional, especialmente na implantação do zigoto, sua função na dilatação dos vasos e no desenvolvimento placentário, a literatura despertou interesse na análise desse marcador na PE demonstrando que alterações nos genes do VEGF estão associadas com o desenvolvimento da doença (AMOSCO et al., 2016; DUAN et al., 2020; KESHAVARZI et al., 2019).

2.4 VEGF e PE

Nas últimas décadas, a literatura despertou interesse na avaliação dos níveis de VEGF e a associação com a PE. Inicialmente, este marcador foi apontado como possível causador da doença (SEKI, 2014). Após um período, verificou-se que na verdade seu papel seria desempenhado após a hipóxia, ou seja, quando já iniciado o processo fisiopatológico da doença, desmistificando, assim, que ele seria responsável pela etiologia da PE (NGENE; MOODLEY, 2018).

Assim, o VEGF participa da fisiopatologia da PE da seguinte forma: dentre outras alterações, como o estresse oxidativo, a isquemia placentária leva ao desequilíbrio nos fatores angiogênicos, dentre os quais temos: o sFlt – 1 e o VEGF. Por ser produzido em diversos órgãos, inclusive na placenta, a hipóxia placentária causada pela não dilatação das arteríolas espiraladas na PE leva a produção de HIF e, conseqüentemente, o aumento na secreção de VEGF e sFlt – 1, antagonista do VEGF. Por ser pró-angiogênico, a supressão do VEGF contribui com o dano endotelial observado na PE, por meio de feedback positivo como observado na figura 1 (NGENE; MOODLEY, 2018).

As duas vias que culminam na disfunção endotelial observada na PE por meio da supressão do VEGF são: via do NO e da prostaciclina (PGI₂). Fisiologicamente a ativação do VEGF ativa a óxido nítrico sintase, enzima responsável pela síntese de NO que é um importante vasodilatador. Ademais, o VEGF também é responsável pela produção de PGI₂, outro importante vasodilatador. Assim, a não ativação da via

do VEGF impede a cascata de eventos que levam ao relaxamento das células musculares lisas e, conseqüente, vasodilatação, perpetuando, assim, a vasoconstrição que leva a hipóxia, que gera o desequilíbrio redox causando a disfunção endotelial. Além disso, o VEGF também participa da produção de endotelina 1 – potente vasoconstritor – por meio do aumento da expressão do RNA mensageiro prepro-ET-1 e pela indução da enzima conversora de endotelina-1 (TOMIMATSU et al., 2019).

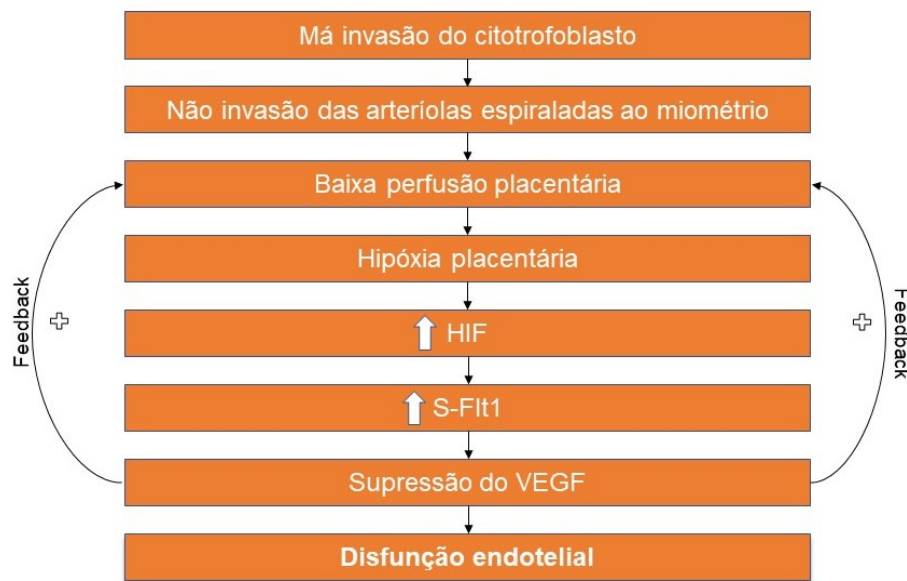


Figura 1: Fluxograma da participação do VEGF na fisiopatologia da PE - HIF: Fator de Transcrição Induzido por Hipóxia; S-Flt-1: Receptor Tirosina Quinase – 1 semelhante ao *Feline McDonough Sarcoma* (FMS) solúvel; VEGF: Fator de Crescimento do Endotélio Vascular.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Outro fator angiogênico que está alterado na PE e cuja alteração acarreta em mudanças no mecanismo de função do VEGF é o PlGF. Isto porque em gestações com a doença os níveis de PlGF estão significativamente mais baixos devido à sua ligação com o sFlt-1, o que faz com que exista maior disponibilidade do VEGFR-1 e, devido à alta afinidade do VEGF por este receptor, ele tende a se ligar a ele em detrimento da ligação com o VEGFR-2, com o qual sua resposta é amplificada, resultando, assim, em menor eficiência da ação do VEGF na PE (LIU et al., 2021).

Recentemente, uma metanálise que objetivou avaliar se polimorfismos nos genes do VEGF seriam capazes de prever o risco para PE, encontrou associação

significativa em dois genes polimórficos (rs3025039, rs2010963) e sugeriu que eles poderiam ser utilizados como marcador genético para precocemente prever a doença (DUAN et al., 2020). A nível sérico, a análise do antagonista é capaz de prever a doença, especialmente a PE precoce, forma mais grave da doença (CHANTRAINE et al., 2021). Isto porque, os níveis do sFlt-1 aumentam cinco semanas antes do aparecimento dos sintomas da PE (FAN et al., 2014). Não diferentemente, a análise de PIGF também se mostrou eficaz em prever a PE precoce, uma vez que seus níveis são significativamente menores no primeiro trimestre (DUAN et al., 2017; WRIGHT et al., 2022). No entanto, estudos mostraram que a razão sFlt-1/PIGF possui mais sensibilidade e especificidade para prever a doença em comparação com a avaliação isolada destes marcadores (CHANTRAINE et al., 2021; KIFLE et al., 2022; TOWNSEND et al., 2019; VERLOHREN et al., 2022).

Outros marcadores liberados pela placenta que se tornam promissores em prever a PE são: proteína plasmática A, alfafetoproteína, proteína placentária 13, fator de crescimento e diferenciação 13 e ácidos nucleicos altamente expressados pela placenta. Isto porque a isquemia placentária precede o dano endotelial, ou seja, teoricamente os marcadores placentários são liberados na corrente sanguínea antes dos marcadores angiogênicos, uma vez que estes últimos só serão liberados após o dano endotelial (MACDONALD et al., 2022).

Quanto aos níveis de VEGF, um estudo realizado por Adu-Bonsaffoh et al. (2017) que objetivou comparar os níveis séricos de VEGF em gestações normotensas, gestações com PE e em mulheres normotensas não gestantes observou que durante a gestação há uma diminuição significativa nos níveis séricos de VEGF livre, e que essa diminuição era mais significativa nas gestações com PE, principalmente, nas diagnosticadas com PE precoce. Ademais, já foi observado correlação positiva entre os níveis séricos deste marcador com o peso ao nascer e com o índice de ápgar em crianças nascidas de gestações que cursaram com síndrome hipertensiva gestacional (TANG et al, 2019).

Em tecido placentário, Sahay et al. (2018) avaliaram as concentrações de VEGF em diferentes regiões da placenta e encontraram níveis significativamente mais baixos em todas as regiões avaliadas nas placentas de gestações com PE quando comparados com os níveis de VEGF analisados nas mesmas regiões das placentas de gestações do grupo controle. Ademais, este estudo encontrou associação significativa entre níveis de VEGF, encontrados na região que ele

chamou de “região periférica fetal”, peso ao nascer e peso placentário. Outros estudos recentes também encontraram menores níveis de VEGF em placentas de gestações que cursaram com PE (NABWEYAMBO et al., 2021; PISKUN et al., 2022).

Diferentemente, no cordão umbilical observa-se o contrário, há um aumento significativo nos níveis de VEGF em gestações com PE quando comparados com gestações normais (BHAVINA; RADHIKA; PANDIAN, 2014; SALAMA et al., 2011). Bhavina, Radhika e Pandian (2014) sugerem que isto poderia ser um mecanismo compensatório/adaptativo materno para garantir o fluxo sanguíneo fetal. Em contrapartida, em casos de PE severa Kwon et al. (2007) encontraram níveis significativamente menores de VEGF no cordão umbilical quando comparados com o grupo controle. O mesmo não foi observado por Sezer et al. (2012), que ao analisarem a relação entre os níveis de VEGF no cordão umbilical e a relação com PE precoce ou tardia, não observaram diferença estatística entre os níveis deste marcador e a classificação da PE.

Em gestantes obesas foi observado níveis menores de VEGF no cordão umbilical (JANBAKHISHOV et al., 2020). Zelinka-Khobzey, Tarasenko e Mamontova (2021) encontraram dados semelhantes ao avaliar as concentrações séricas de VEGF em gestações com PE, ou seja, gestantes obesas com PE apresentaram menores níveis de VEGF quando comparadas com gestantes com a doença que não possuíam excesso de peso.

Portanto, observa-se uma diferença entre os níveis de VEGF a depender da fonte de avaliação (sangue, tecido placentário e cordão umbilical) e da presença de comorbidades, como a PE, mostrando a importância da análise deste marcador. Ademais, são poucos estudos que tratem simultaneamente da análise deste marcador em diferentes tecidos, além de relacionar esta análise com características maternas e desfechos fetais adversos, especialmente em gestações com PE.

3. ARTIGO:

SILVA, MGF; FRAGOSO MTB; BUENO NB; BORBELY, AU; OLIVEIRA, ACM. Razão dos níveis placentários e de cordão umbilical do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) em gestações com pré-eclâmpsia e sua relação com variáveis maternas e desfechos fetais. Será submetido aos Archives Of Gynecology And Obstetrics. Qualis A2.

Número de palavras: 2984 palavras.

Número de tabelas: 4 tabelas

“Take-home message”: este estudo apresenta uma análise alternativa e complementar de avaliação do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular e sua relação com desfechos maternos e fetais na pré-eclâmpsia.

Título: Razão dos níveis placentários e de cordão umbilical do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) em gestações com pré-eclâmpsia e sua relação com variáveis maternas e desfechos fetais

Autores e Filiação:

Maria Gracyella Ferreira da Silva^a

Marilene Tenório Brandão Fragoso^{a,b}

Nassib Bezerra Bueno^a

Alexandre Urban Borbely^c

Alane Cabral Menezes de Oliveira^a

^a Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas

^b Instituto de Química e Biotecnologia - Rede Nordeste de Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoa, Maceió, Alagoas

^c Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas.

Autor correspondente: Alane Cabral Menezes de Oliveira. Faculdade de Nutrição. Universidade Federal de Alagoas. Campus A. C. Simões, BR 104 Norte, Km 96,7, Tabuleiro dos Martins. CEP 57.072-970. Maceió, Alagoas, Brasil. Telefone: (82) 99153-5740. Email: alanecabral@gmail.com.

RESUMO

Objetivo: o estudo objetiva analisar a razão entre os níveis placentário e do cordão umbilical de Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) e sua relação com variáveis maternas e desfechos fetais em gestações com pré-eclâmpsia (PE). **Método:** Estudo transversal aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (35743614.1.0000.5013) realizado com gestantes com PE e sem a doença (grupo controle) assistidas em um hospital universitário localizado em Maceió-AL, Brasil, no ano de 2017. Os níveis de VEGF foram obtidos a partir dos extratos da placenta e do cordão umbilical utilizando o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), sendo estes comparados segundo variáveis maternas e fetais. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 20.0, adotando um alfa igual a 5%. **Resultados:** Foram avaliadas 100 gestantes com PE e 50 sem a doença, sem diferença estatística quanto aos níveis de VEGF placentário e no cordão umbilical entre esses grupos ($p < 0,05$). Quando comparados os níveis de VEGF em placenta e cordão umbilical segundo as características maternas e desfechos fetais, houve significância estatística entre os níveis placentários de VEGF e raça negra (82,412 pg/mL PE vs 788,183 pg/mL controle, p de interação 0,02) e baixo ápgar no 5º minuto de vida (1806,498 pg/mL vs 57,317 pg/mL, p de interação 0,01). A razão entre os níveis de VEGF placenta/cordão umbilical apresentou significância estatística com o peso ao nascer (p de interação 0,04). **Conclusão:** A razão entre os níveis de VEGF placenta/cordão umbilical entre os grupos demonstrou que há um possível mecanismo adaptativo entre os níveis deste marcador e os diferentes tecidos gestacionais, além de ter se mostrado sensível para detecção de outros desfechos associados aos níveis de VEGF, ressaltando a importância da análise concomitante entre placenta e cordão umbilical em gestações com PE, uma vez que os níveis placentários de VEGF se relacionaram com variáveis maternas e desfechos fetais, mas não houve diferença entre os grupos no que tange os níveis de VEGF no cordão umbilical.

Palavras-chave: Fatores raciais; Extrato placentário; Cordão umbilical; Índice de ápgar.

INTRODUÇÃO

O Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) é um potente fator angiogênico responsável por várias funções na gestação como a garantia da vasculatura fetal e placentária. Devido a sua importância no processo de embriogênese, desbalanço nos níveis de VEGF podem acarretar desfechos perinatais adversos, como casos de aborto e pré-eclâmpsia (PE) [1-3].

Mundialmente, a PE acomete 2 a 8% das gestantes e, no Brasil, ela está entre as principais causas de morbimortalidade materna [4,5]. Considerada uma doença placentária, com resolução apenas após a retirada da placenta, a PE é caracterizada por isquemia placentária causada, dentre outros fatores, pela baixa oxigenação da placenta a qual leva ao desequilíbrio de fatores angiogênicos, com aumento do receptor tirosina quinase – 1 semelhante ao *Feline McDonough Sarcoma* (FMS) solúvel (sFlt – 1), antagonista do VEGF, e, consequente, diminuição do VEGF o que contribui com o dano endotelial observado na doença [6-8].

Assim, considerando que a placenta é o órgão que conecta o binômio materno-fetal a partir da ligação com o cordão umbilical [9], além dos questionamentos sobre a relação dos níveis de VEGF com características maternas e desfechos perinatais adversos, principalmente em tecido placentário e no cordão umbilical de gestações com a PE, o objetivo deste estudo é analisar a razão entre os níveis placentários e do cordão umbilical de VEGF e a sua relação com variáveis maternas e desfechos fetais em gestações com PE.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo transversal parte de uma pesquisa maior intitulada “Caracterização de biomarcadores inflamatórios e de desequilíbrio redox em gestantes com pré-eclâmpsia: relação com o estado nutricional e com as repercussões maternas e fetais” aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) sob processo de nº 35743614.1.0000.5013.

A coleta de dados ocorreu na maternidade do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, localizada no município de Maceió, no ano de 2017, onde gestantes com PE e sem a doença assistidas no local que se encaixassem nos critérios de inclusão (não possuir doenças crônicas como diabetes, vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), anemia falciforme, ou outras; e problemas neurológicos e não ter hábito tabagista) eram esclarecidas e convidadas a participar. Ao aceitar o convite, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) foram devidamente assinados e os

primeiros dados foram coletados a partir de aplicação de formulário padronizado, para caracterização da amostra estudada, que incluía dados de natureza socioeconômica, clínica, obstétrica, antropométrica e coleta de sangue para análise de marcadores bioquímicos da síndrome HELLP (*hemolytic anemia* (hemólise), *elevated liver enzymes* (elevação de enzimas hepáticas) e *low platelet count* (plaquetopenia)). O segundo momento da pesquisa acontecia no parto no qual eram realizadas as coletas de amostras da placenta e do cordão umbilical – em até 20 minutos pós-parto – para avaliação dos níveis de VEGF, bem como eram coletados os dados do recém-nascido (idade gestacional, sexo, peso ao nascer, comprimento, perímetro cefálico e torácico, ápgar no 1º e 5º minutos de vida e intercorrências no parto). A coleta dos grupos (PE x Controle) foi realizada seguindo a razão de 2:1, visto que não há um consenso na literatura científica entre o número de casos e o número de controles [10,11].

Dados maternos

Seguem abaixo as variáveis de caracterização materna consideradas nesse estudo, bem como as suas estratificações. Idade: adolescentes quando ≤ 19 anos, na idade média quando entre 20 e 34 anos, e ≥ 35 anos [12]; escolaridade: classificada como < 4 anos ou ≥ 4 anos de estudo [13]; raça: classificada como negra ou não negra; estado civil: solteira ou casada; renda mensal: ≤ 1 salário mínimo (SM) ou $>$ que 1 SM, considerando o valor do SM de 2017 no Brasil que era de R\$937,00 [14]; trabalha fora do lar: quando exercia alguma atividade que lhe fornecesse renda; etilismo: sim ou não; início do pré-natal: ideal quando iniciado no 1º trimestre (≤ 13 semanas) ou tardio quando iniciado no 2º ou 3º trimestre (≥ 14 semanas) [12,15]; primigesta: quando estava na primeira gestação; PE anterior: quando apresentou PE em gestações anteriores e intercorrências durante a gestação: ausência ou presença.

A avaliação antropométrica das gestantes foi feita utilizando o peso (pré-gestacional - coletado no cartão da gestante - e gestacional - aferido no momento da coleta) e altura para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) que foi classificado segundo Atalah Samur et al. [16] durante o período gestacional e segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) de 1995 [17] para adultas e a OMS de 2006 [18] para as adolescentes durante o período pré-gestacional. O ganho ponderal gestacional foi classificado como insuficiente, adequado e excessivo de acordo com recomendação do Instituto de Medicina dos Estados Unidos [19].

Quanto as variáveis relacionadas aos desfechos maternos, foram realizados exames bioquímicos por profissionais capacitados, considerando todos os parâmetros de biossegurança para dosagem dos marcadores que caracterizam a síndrome HELLP [20]. O *Score fullpiers* também foi avaliado, considerado alterado quando maior que 2.15 [21].

Amostras de placenta e cordão umbilical

As amostras de placenta foram coletadas em até 20 minutos após o parto sendo o local escolhido próximo a placa basal materna, excluindo as vilosidades-tronco. Foram transportadas e armazenadas em um biofreezer (VIP series da Sanyo) com temperatura a -80°C até serem maceradas e tratadas com tampão de ensaio de imunoprecipitação (Cell Signaling®) e inibidor de protease com pH 7,4 (Roche®). Não diferentemente, a coleta e análise do cordão umbilical seguiu os mesmos passos da amostra de placenta, sendo coletada na região central, sendo necessário para esse último tecido, o uso de nitrogênio gasoso para auxiliar na sua maceração. A partir destes procedimentos se obtinham os extratos os quais foram utilizados para análise dos níveis de VEGF.

Avaliação dos níveis de VEGF em placenta e cordão umbilical

Os níveis de VEGF foram obtidos, a partir dos masserados da placenta e do cordão umbilical, a partir do uso do kit PeproTech® (PeproTech Brasil FUNPEC, Ribeirão Preto, SP, BR) de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) segundo informações do fabricante.

Até o momento, não existem pontos de corte para níveis de VEGF em placenta e cordão umbilical. A razão entre os níveis de VEGF placenta/cordão umbilical foi obtida a partir da divisão dos níveis placentários de VEGF pelos níveis de VEGF do cordão umbilical. Ressaltasse que ainda não há na literatura um ponto de corte ou um padrão para a análise da razão entre os dois tecidos, visto que é a primeira vez ao nosso conhecimento que esses dados são avaliados.

Dados dos recém-nascidos

As variáveis do recém-nascido analisadas foram: via de parto: normal ou cesáreo; peso e estatura (classificados segundo curvas de peso e comprimento ao nascer de acordo com Villar et al. [22], ou seja, aqueles com peso abaixo do percentil 10 foram classificados como pequeno para idade gestacional (PIG), entre os percentis 10 e 90 classificados como adequados para a idade gestacional (AIG) e os com peso superior ao percentil 90, foram classificados grandes para a idade gestacional (GIG); o peso ao nascer segundo a OMS de 1995 [17], sendo classificado como baixo peso ao nascer (<2500g), peso adequado (2500-4000g) e macrosomia (>4000g); idade gestacional no momento do parto (classificada como recém-nascidos pré-termo aqueles com idade gestacional < 37 semanas; recém-nascidos não pré-termos idade gestacional ≥ 37 semanas [23]; índices de ápgar nos 1º e 5º minutos de vida (valores ≤ 6 para ambos os minutos caracterizam risco para o recém-nascido [24]) e a presença de complicações no parto (síndrome do desconforto respiratório neonatal e choque hemorrágico) que foram coletadas nos prontuários maternos e dos recém-nascidos.

Análise estatística dos dados

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 20.0, adotando um alfa igual a 5%. A normalidade da distribuição foi avaliada pela aplicação do teste de *Lilliefors* e a homogeneidade das variâncias pelo teste de Levene. Os níveis placentários e de cordão umbilical de VEGF foram analisados por análise descritiva (mediana, percentil 25 e percentil 75) e comparativa pelo teste Mann-Whitney. Os níveis de VEGF foram classificados como menor ou maior quando apresentaram significância estatística em comparação com o grupo controle.

A análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para avaliar a variação entre as médias e o intervalo de confiança dos níveis de VEGF placentário, do cordão umbilical e da razão VEGF placenta/cordão umbilical (variável desfecho) com as variáveis maternas (idade, IMC pré-gestacional, IMC gestacional, ganho de peso, raça negra, PE anterior, histórico familiar de PE, PE precoce, síndrome HELLP e o Score Fullpiers) e fetais (peso, prematuridade, ápgar e complicações ao nascer). O modelo foi ajustado para raça, renda, ser primigesta e IMC materno. Visando investigar se as associações entre os níveis de VEGF e as diferentes variáveis analisadas se comportava de maneira diferente entre os grupos (Controle x PE), a ANCOVA foi utilizada calculando o p-valor da interação entre os fatores independentes.

Por fim, o teste ANOVA (análise de variância) foi utilizado para avaliar a relação entre os níveis de VEGF placentário, do cordão umbilical e da razão VEGF placenta/cordão umbilical quanto as variáveis de desfechos maternos observados, exclusivamente, em gestações com PE (PE precoce ou tardia; síndrome HELLP e score fullpiers).

RESULTADOS

Foram estudadas 100 gestantes com PE e 50 sem a doença e seus respectivos recém-nascidos. Ao calcular o poder amostral, com auxílio do programa G Power, obteve-se um poder amostral de 50,3% (considerando coeficiente de determinação igual a 0,027, um alfa de 5% e uma amostra de 100 gestantes).

A média de idade cronológica das gestantes do grupo PE foi de $25,5 \pm 7,04$ anos, enquanto que daquelas do grupo controle foi de $24,2 \pm 6,53$ anos ($p=0,259$). No grupo PE, 26% das gestantes eram adolescentes contra 13% com idade ≥ 35 anos; 8,3% se declaram da raça negra; 97% tinham mais de 4 anos de estudo e cerca de $\frac{1}{4}$ delas eram de baixa renda. No que concerne ao estado nutricional, 59,1% delas estava com excesso de peso (26,9%

sobrepeso e 32,2% com obesidade). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação as características maternas.

Quanto as variáveis de parto, o parto cesáreo foi a via de parto predominante (70,4%) nas gestações com a doença. Outras características observadas nos recém-nascidos do grupo PE foram maiores taxas de nascimentos de crianças do sexo feminino (52,5%); 22,4% de prematuridade; 11,5% eram PIG; 13,5% eram GIG; 75,3% foram classificadas com comprimento adequado ao nascer; 8,6% obtiveram baixo ápgar no 1º minuto de vida; e 1,1% obtiveram baixo ápgar no 5º minuto de vida.

A Tabela 1 apresenta os níveis placentários e de cordão umbilical de VEGF em gestações com PE e sem a doença, sem diferença significativa entre os grupos estudados ($p > 0,05$).

Do mesmo modo, não houve diferença estatística entre os grupos quanto aos níveis de VEGF placentário e no cordão umbilical e da razão destes níveis sobre as características e desfechos maternos (tabelas 2 e 3), exceto quanto a variável materna raça negra e os níveis placentários de VEGF, sendo este último menor nas gestantes negras com a doença (382,412 pg/mL PE vs 788,183 pg/mL controle, *p de interação* 0,02).

Quanto aos desfechos fetais, os níveis placentários de VEGF foram maiores nas gestações com PE que cursaram com recém-nascidos com baixo índice de ápgar no 5º minuto de vida quando comparadas àquelas gestações sem a doença que também cursaram com baixos níveis de ápgar no 5º minuto de vida (1806,498 pg/mL vs 57,317 pg/mL, *p de interação* 0,01) (tabela 4). De forma semelhante, a média da razão entre os níveis de VEGF placenta/cordão umbilical divergiu entre os grupos PE e controle em relação ao peso ao nascer (*p de interação* 0,04) (tabela 4).

DISCUSSÃO

O presente estudo, um dos poucos ao nosso conhecimento que avaliou simultaneamente os níveis de VEGF na placenta e no cordão umbilical em gestações com PE e a relação desses níveis e da razão entre eles com variáveis maternas e desfechos fetais, encontrou menores médias de VEGF placentário em gestantes da raça negra com a doença, maiores níveis de VEGF em gestações com a doença que cursaram com recém-nascidos com baixos índices de ápgar no 5º minuto de vida e associação entre a razão destes níveis com o peso ao nascer do concepto.

Sahay et al. [25] ao avaliar os níveis de VEGF em tecido placentário, encontraram níveis significativamente mais baixos em todas as regiões avaliadas nas placentas de

gestações com PE quando comparados com os níveis de VEGF analisados nas mesmas regiões das placentas de gestações do grupo controle. Ademais, esse estudo encontrou correlação positiva entre níveis de VEGF, encontrados na região intitulada de “região periférica fetal”, com o peso ao nascer do concepto e o peso placentário. Resultados diferentes do encontrado neste estudo, que não identificou níveis menores de VEGF nos casos de PE quando comparados aos controles, somente nos casos de gestantes negras com a doença quando comparadas com aquelas sem a doença.

Sabe-se que a raça negra possui maior predisposição para PE, sendo inclusive considerada fator de risco aumentado para a doença [26]. Isto porque a raça negra possui maior rigidez e complacência das artérias, causando vasoconstrição [27,28], que podem levar ao aumento de fatores vasodilatadores, como o VEGF [29]. Assim, considerando que na PE há um desequilíbrio entre o VEGF e seu antagonista – sFlt – 1 – o qual leva a diminuição desse vasodilatador [8], supõe-se que a raça negra associada a PE pode favorecer maior desbalanço entre o VEGF e seu antagonista, devido a hiper elevação inicial do VEGF causada pela raça e pela doença, com conseqüentemente hiper elevação do antagonista, o qual diminui o VEGF livre levando a mais desequilíbrio redox, o que justificaria o achado em nosso estudo de níveis placentários de VEGF menores nas gestantes negras com a doença.

Apesar disso, não foram observadas em nossa pesquisa associação entre menores níveis placentários de VEGF com alterações fetais. Ademais, não houve diferença significativa entre os níveis de VEGF no cordão umbilical e na razão entre os níveis de VEGF na placenta/cordão umbilical das gestantes de raça negra com e sem a doença. Isso sugere mecanismo compensatório/adaptativo entre a placenta e o cordão umbilical visando a proteção do feto por meio de um equilíbrio entre os níveis de VEGF placentário e do cordão umbilical na tentativa de garantir o adequado desenvolvimento/vitalidade fetal.

Esse mesmo mecanismo, que pode ter origem a partir de células-tronco mesenquimais e células estromais do cordão umbilical [30-32], poderia justificar a associação entre os altos níveis placentários de VEGF e o baixo ápgar no 5º minuto de vida, uma vez que, não foi observada diferença significativa entre a razão dos níveis de VEGF placenta/cordão umbilical e baixo ápgar no 5º minuto de vida nos grupos com e sem a doença, mostrando que provavelmente, outro fator adjacente possa estar causando essa relação entre os níveis placentários de VEGF e o índice de ápgar. No entanto, a diferença estatística observada entre a razão dos níveis de VEGF da placenta/cordão umbilical com o peso ao nascer dos conceptos mostra que esse mecanismo pode não estar sendo eficiente para minimizar esse desfecho adverso.

Estudos já identificaram correlação entre níveis séricos e placentários de VEGF e peso ao nascer [25,33]. Em relação ao cordão umbilical, Laskowska et al. [34] observaram que as concentrações de VEGF está diminuída no cordão umbilical de gestações com PE que cursam com restrição de crescimento intrauterino (RCIU) quando comparadas com gestações com a doença em que o crescimento fetal está adequado para a idade gestacional. Ademais, eles encontraram uma situação inversa quanto aos níveis do Receptor do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular 1 (VEGFR-1). Não diferentemente, em tecido placentário Sahay et al. [25] encontram a mesma relação inversa entre os níveis de VEGF e VEGFR-1 nas regiões que ele intitulou de central fetal e periférica fetal das placentas de gestações com PE que cursaram com partos prematuros, demonstrando que há uma alteração nesses marcadores em gestações com PE que cursam com alterações no crescimento fetal. Esses dados reforçam a importância da análise simultânea entre placenta e cordão umbilical e do cálculo da razão dos níveis de VEGF entre esses dois tecidos, considerando que, no presente estudo, apesar de não haver relação isolada entre os níveis de VEGF da placenta e do cordão umbilical com o peso fetal, a razão entre os níveis de VEGF placenta/cordão umbilical foi sensível em detectar a relação deste marcador com o desfecho citado.

Diante disso, as principais limitações do presente estudo foi não ter avaliado os níveis do sFlt – 1 e do VEGFR1 em associação com a análise do próprio VEGF. Este dado poderia trazer informações que enriqueceriam ainda mais a discussão deste trabalho. Além disto, o tipo de estudo não permite afirmar com precisão uma relação de associação e de causa e efeito entre os níveis de VEGF e as variáveis analisadas. O tamanho amostral também é uma limitação relevante, uma vez que, a razão entre os níveis de VEGF placenta/cordão umbilical quase se associou com outros desfechos fetais, tais quais: prematuridade, baixo ápgar no 1º minuto de vida e com complicações fetais no parto, mostrando que pode haver uma relação fisiológica em que a ausência de compensação entre os níveis de VEGF na placenta e no cordão umbilical se relacionaria com esses desfechos, o que poderia ser identificado, ou não, com um tamanho amostral maior.

Assim, ressaltasse que nosso estudo foi um dos poucos que analisou o VEGF em tecido placentário e em cordão umbilical na PE de maneira simultânea sendo o primeiro estudo do Brasil, além de sugerir a razão entre os níveis de VEGF placenta/cordão umbilical como análise adicional e complementar de avaliação dos níveis de VEGF considerando dois tecidos exclusivos do período gestacional e que se conectam, análise que foi sensível em detectar relação entre os níveis de VEGF nesses órgãos/ tecidos e peso ao nascer em gestações com PE. Assim, esses achados reforçam a importância da avaliação conjunta dos tecidos

exclusivos do período gestacional para elucidar mecanismos que possam predizer desfechos neonatais e a necessidade de mais estudos sobre o tema.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MGF Silva: Desenvolvimento do projeto, coleta e análise dos dados, escrita do manuscrito.

MTB Fragoso: Coleta, análise e gerenciamento dos dados.

NB Bueno: Análise dos dados, edição do manuscrito.

AU Borbely: Desenvolvimento do projeto, edição do manuscrito.

ACM Oliveira: Desenvolvimento do projeto, gerenciamento e análise dos dados, edição do manuscrito.

FINANCIAMENTO

Este trabalho foi financiado pelo Programa de Pesquisa para o Sistema Único de Saúde (SUS) (PPSUS) da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL) sob processo de número 60030 000818/2016. Houve, também, suporte financeiro provindo da agência Brasileira de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Amin I, Pandith AA, Manzoor U et al (2021) Implications of VEGF gene sequence variations and its expression in recurrent pregnancy loss. *RBM online* 43(6): 1035-1044. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.08.009>
2. Duan W, Xia C, Wang K, Duan Y, Cheng P, Xiong B (2020) A meta-analysis of the vascular endothelial growth factor polymorphisms associated with the risk of pre-eclampsia. *Biosci rep* 40(5). <https://doi.org/10.1042/BSR20190209>
3. Sun Y, Chen M, Mao B, Cheng X, Zhang X, Xu C (2017) Association between vascular endothelial growth factor polymorphism and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Eur j obstet gynecol reprod biol* 211: 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.03.003>

4. Mayrink J, Costa ML, Cecatti JG (2018) Preeclampsia in 2018: revisiting concepts, physiopathology, and prediction. *The Scientific World Journal*. <https://doi.org/10.1155/2018/6268276>
5. de Lucena Menezes JP, de Queiroz Fontes G, Baldin L, de Oliveira VGM, Fontes LRG, de Faria GOA, Dias JMG (2021) Perfil epidemiológico da mortalidade materna por eclâmpsia entre 2009 e 2019 no Brasil Epidemiological profile of maternal mortality from eclampsia between 2009 and 2019 in Brazil. *BJHR* 4(6): 25137-25149.
6. Gao Q, Tang J, Li N, Liu B, Zhang M, Sun M, Xu Z (2018) What is precise pathophysiology in development of hypertension in pregnancy? Precision medicine requires precise physiology and pathophysiology. *Drug discov today* 23(2): 286-299. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.021>
7. Pietro L, Guida JPDS, Nobrega GDM, Antolini-Tavares A, Costa ML (2021) Placental findings in preterm and term preeclampsia: an integrative review of the literature. *Rev bras ginecol obstet* 43: 560-569. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730292>
8. Ngene NC, Moodley J (2018) Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int j gynecol obstet* 141(1): 5-13. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12424>
9. Jansen CH, Kastelein AW, Kleinrouweler CE, Van Leeuwen E, De Jong KH, Pajkrt E, Van Noorden CJ (2020) Development of placental abnormalities in location and anatomy. *AOGS* 99(8): 983-993. <https://doi.org/10.1111/aogs.13834>
10. Tenny S, Kerndt CC, Hoffman MR (2017) Case control studies. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing PMID: 28846237.
11. Munnangi S, Boktor SW (2017) Epidemiology of study design. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing PMID: 29262004.
12. Silva JLDCP, Surita FGDC (2009) Idade materna: resultados perinatais e via de parto. *Rev bras ginecol obstet* 31: 321-325. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032009000700001>
13. Scliar-Cabral L (2006) Revendo a categoria “analfabeto funcional” *Revista CrearMundos* 3.
14. Brasil. Decreto nº 8.948, de 29 de dezembro de 2016. Regulamenta a Lei nº 13.152, de 29 de julho de 2015, que dispõe sobre o valor do salário-mínimo e a sua política de valorização de longo prazo: *Diário Oficial da União*, 2016.
15. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Cadernos de atenção básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco*. Brasília: MS; 2012.
16. Atalah E, Castillo C, Castro R, Aldea A (1997) Proposal of a new standard for the nutritional assessment of pregnant women. *Rev. méd. Chile*. 125(12): 1429-1436.

17. World Health Organization (WHO). Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Reporto of a WHO expert committee. Geneva: WHO; 1995.
18. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 450: 76-85.
19. Rasmussen, KM, Yaktine AL. "Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines (2009) Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines."
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010. 302 p.*
21. Guida JPS, Cralcev C, Santos JC, Marangoni-Junior M, Sanchez MP, Costa ML (2021) Validation of the fullPIERS model for prediction of adverse outcomes in preeclampsia at a referral center. *Pregnancy Hypertension* 23: 112-115. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.11.013>
22. Villar J, Ismail LC, Victora CG et al (2014) International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet* 384(9946): 857-868. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6)
23. World Health Organization. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death: based on the recommendations of the ninth revision conference, 1975, and adopted by the Twenty-ninth World Health Assembly. World Health Organization, 1977.
24. Stark AR et al (2006) The apgar score. *Pediatrics* 117.4: 1444-1447.
25. Sahay AS, Jadhav AT, Sundrani DP, Wagh GN, Mehendale SS, Chavan-Gautam P, Joshi SR (2018) VEGF and VEGFR1 levels in different regions of the normal and preeclampsia placentae. *Mol cell biochem* 438: 141-152. <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3121-y>
26. Shahul S, Tung A, Minhaj M et al (2015) Racial disparities in comorbidities, complications, and maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia/eclampsia. *Hypertens pregnancy* 34(4): 506-515. <https://doi.org/10.3109/10641955.2015.1090581>
27. Menni C, Mangino M, Zhang F, Clement G, Snieder H, Padmanabhan S, Spector TD (2013) Heritability analyses show visit-to-visit blood pressure variability reflects different pathological phenotypes in younger and older adults: evidence from UK twins. *J Hypertens* 31(12): 2356-2361.
28. Singh GM, Danaei G, Pelizzari PM et al (2012) The age associations of blood pressure, cholesterol, and glucose: analysis of health examination surveys from international populations. *Circulation* 125(18): 2204-2211. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058834>

29. Martins J, Carlota S (2006) Endotélio arterial e aterotrombogénese II—disfunção endotelial e desenvolvimento. *Rev port cardiol* 25(12): 1159-1186.
30. Zhang Y, Hao Z, Wang P et al (2019) Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance fracture healing through HIF-1 α -mediated promotion of angiogenesis in a rat model of stabilized fracture. *Cell prolifer* 52(2): e12570. <https://doi.org/10.1111/cpr.12570>
31. Xiong ZH, Wei J, Lu MQ, Jin MY, Geng HL (2018) Protective effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes on preserving the morphology and angiogenesis of placenta in rats with preeclampsia. *Biomed Pharmacother* 105: 1240-1247. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.032>
32. Olaya-C M, Michael F, Fabian G, Silva JL, Bernal JE, Garzon AL (2019) Role of VEGF in the differential growth between the fetal and placental ends of the umbilical cord. *JNPM* 12(1): 47-56. <https://doi.org/10.3233/npm-1795>
33. Tang Y, Ye W, Liu X, Lv Y, Yao C, Wei J (2019) VEGF and sFLT-1 in serum of PIH patients and effects on the foetus. *Exp Ther Med* 17(3): 2123-2128. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7184>
34. Laskowska M, Laskowska K, Leszczyńska-Gorzelak B, Oleszczuk J (2008) Are the maternal and umbilical VEGF-A and SVEGF-R1 altered in pregnancies complicated by preeclampsia with or without intrauterine foetal growth retardation? Preliminary communication. *Med Wieku Rozwoj* 12(1): 499-506.

DECLARAÇÕES

Financiamento

Este trabalho recebeu suporte financeiro do PPSUS/FAPEAL sob processo de número 60030 000818/2016. Houve, também, suporte financeiro provindo da agência Brasileira CAPES e do CNPq.

Conflito de Interesse

Os autores não possuem interesses financeiros a declarar.

Contribuição dos Autores

Todos os autores contribuíram com a concepção e desenho do estudo. O projeto foi desenvolvido por Maria Gracyella Ferreira da Silva, Alexandre Urban Borbely e Alane Cabral Menezes de Oliveira. A preparação do material, coleta e análise dos dados foram realizados por Maria Gracyella Ferreira da Silva e Marilene Tenório Brandão Fragoso. Nassib Bezerra Bueno e Alane Cabral Menezes de Oliveira também contribuíram com a análise dos dados. O

primeiro rascunho do manuscrito foi escrito por Maria Gracyella Ferreira da Silva e todos os autores comentaram/contribuíram em todas as versões do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

Aprovação Ética

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas (10 de junho de 2016 / 35743614.1.0000.5013).

Consentimento de Participação

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o Termo de Anuência Livre e Esclarecida (TALE) foi obtido de todos os participantes e responsáveis, respectivamente.

TABELAS

Tabela 1: Níveis placentários e de cordão umbilical de Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) em gestações com e sem pré-eclâmpsia de um hospital universitário de Maceió-Alagoas, 2017.

	PE	Controle	
	Concentração	Concentração	<i>p</i>
	Mediana (P25; P75)	Mediana (P25; P75)	
VEGF em placenta (pg/mL)	377,00 (200,00; 727,00)	277,00 (163,00; 385,00)	0,270
VEGF em cordão (pg/mL)	2187,50 (958,50; 3467,00)	2008,50 (1247,00; 6063,75)	0,564

Legenda: PE: pré-eclâmpsia; VEGF: Fator de Crescimento do Endotélio Vascular
 Teste de Mann-Whitney, considerando como significativo $p < 0,05$.

Insuficiente	690,73	477,87	499,65	295,31	0,86	3333,92	1120,23	3978,08	1782,07	0,50	0,17 – 0,83	0,40	0,08 – 0,71	0,96	
		–		–			–								
		903,59		703,98			5547,62								
Adequado	563,62	362,55	489,41	234,46	0,86	2548,14	430,84 – 4665,43	1903,12	-830,07 – 4636,30	0,85	0,57	0,27 – 0,87	0,37	-0,01 – 0,76	0,96
		–		–			–								
		764,69		744,35			–								
Excessivo	371,00	210,22	234,92	-240,12	0,86	4898,81	3220,16	4888,54	301,21 – 9475,87	0,02	-0,22 – 0,26	-0,11	-0,82 – 0,60	0,96	
		–		–			–								
		531,77		709,97			6577,46								
Raça															
Negra	382,41	49,69 – 715,13	788,18	405,96	0,02	2058,41	-1892,30	3997,97	-239,10 – 8235,03	0,58	0,03 – 1,14	0,57	-0,02 – 1,16	0,77	
		–		–			–								
		445,80		1170,40			6009,13								
Não Negra	555,52	182,93	346,26	182,93	0,02	3848,46	2689,37	3592,28	1808,60 – 5375,96	0,48	0,32	0,15 – 0,49	0,18	- 0,78 – 0,44	0,77
		–		–			–								
		665,24		509,60			5007,54								
PE anterior															
Sim	329,50	101,22	-39,27	-957,10	0,77	4222,04	1625,31	1325,66	-9181,91 – 11833,23	0,57	0,14	-0,21 – 0,49	-0,17	-1,59 – 1,24	0,96
		–		–			–								
		557,79		878,56			6818,76								
Não	596,19	474,65	367,90	191,20	0,77	3621,04	2299,19	3831,60	1845,67 – 5817,54	0,57	0,41	0,22 – 0,60	0,14	-0,14 – 0,41	0,96
		–		–			–								
		717,73		544,61			4942,88								
Histórico familiar de PE															
Sim	532,83	316,29	225,35	-197,21	0,57	4084,70	1757,50	2011,60	-2671,84 – 6695,05	0,34	0,17	-0,14 – 0,49	0,01	-0,60 – 0,63	0,73
		–		–			–								
		749,37		647,90			6411,90								
Não	537,45	416,32	377,36	198,49	0,57	3605,67	2315,87	4278,17	1326,43 – 6229,91	0,34	0,39	0,21 – 0,57	0,10	-0,16 – 0,37	0,73
		–		–			–								
		658,57		556,24			4895,48								

Legenda: IC: intervalo de confiança; IMC: Índice de Massa Corporal; PE: pré-eclâmpsia; VEGF: Fator de Crescimento do Endotélio Vascular. ANCOVA (**p < 0,05**) ajustada para: raça, renda, primigesta e índice de massa corporal materno.

Tabela 3: Níveis placentários e do cordão umbilical de Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) e a razão destes níveis em gestações com pré-eclâmpsia segundo desfechos específicos da doença em gestantes assistidas em um hospital universitário de Maceió-Alagoas, 2017.

	VEGF em Placenta		<i>p</i>	VEGF em Cordão		<i>p</i>	Razão VEGF Placenta/Cordão Umbilical		<i>p</i>
	Média	IC de 95%		Média	IC de 95%		Média	IC de 95%	
PE									
Precoce	500,55	347,62 - 653,49	0,49	3454,94	2256,70 - 4653,17	0,56	0,29	-0,03 – 0,58	0,91
Tardia	581,94	425,52 - 738,36		3007,57	2039,80 - 3975,33		0,32	0,06 – 0,58	
Síndrome HELLP									
Sim	567,33	89,43 - 1045,24	0,73	1411,56	489,96 - 2333,15	0,10	0,01	-0,57 – 0,58	0,26
Não	510,63	407,59 - 613,67		3338,14	2567,82 - 4108,47		0,34	0,15 – 0,54	
Score Fullpiers									
≤ 2.15	533,07	397,94 - 668,20	0,79	3264,46	2321,83 - 4207,09	0,62	0,14	-0,65 – 0,94	0,64
> 2.15	580,44	252,72 - 908,17		2680,10	1592,82 - 3767,38		0,34	0,09 – 0,58 -	

Legenda: IC: intervalo de confiança; PE: pré-eclâmpsia; VEGF: Fator de Crescimento do Endotélio Vascular.
ANOVA ($p < 0,05$).

Tabela 4: Níveis placentários e no cordão umbilical de Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) e a razão destes níveis segundo desfechos perinatais adversos de gestações com e sem pré-eclâmpsia de um hospital universitário de Maceió-Alagoas, 2017.

Desfechos Perinatais	VEGF em placenta				<i>p</i> de interação	VEGF em cordão umbilical				<i>p</i> de interação	Razão VEGF Placenta/Cordão Umbilical				<i>p</i> de interação
	PE		Controle			PE		Controle			PE		Controle		
	Média	IC de 95%	Média	IC de 95%		Média	IC de 95%	Média	IC de 95%		Média	IC de 95%	Média	IC de 95%	
Prematuridade															
Sim	424,02	169,67 – 678,37	512,81	256,86 – 768,76	0,13	3478,37	1122,32 – 5834,43	3597,45	927,10 – 6267,79	0,87	0,21	-0,16 – 0,58	0,41	0,02 – 0,80	0,09
Não	565,36	444,89 – 685,82	338,35	139,89 – 536,82		3558,45	2258,58 – 4858,32	4008,30	1851,91 – 6164,69		0,39	-0,21 – 0,57	0,06	-0,22 – 0,36	
Peso ao Nascer segundo Villar et al 2014															
PIG	877,58	487,25 – 1267,90	347,87	-85,64 – 781,38	0,10	2560,28	-760,81 – 5881,37	4287,14	-449,89 – 9024,17	0,48	0,25	-0,31 – 0,83	0,11	-0,54 – 0,56	0,04
AIG	479,80	351,59 – 608,01	449,33	263,16 – 635,49		3255,83	1874,64 – 4637,01	3725,50	1732,12 – 5718,89		0,27	0,09 – 0,46	0,22	-0,05 – 0,50	
GIG	754,72	479,24 – 1030,21	307,27	-32,27 – 646,81		6017,64	3013,61 – 9021,67	3698,11	-24,56 – 7420,78		0,96	0,51 – 1,37	-0,06	-0,55 – 0,43	
Baixo peso ao nascer segundo OMS (1995)															
Sim	555,67	310,86 – 800,48	419,90	146,16 – 693,65	0,90	3735,00	1497,46 – 5972,54	3467,65	669,22 – 6266,08	0,69	0,11	-0,24 – 0,47	0,29	-0,11 – 0,70	0,10
Não	552,90	425,26 – 680,53	391,22	196,95 – 585,48		3472,71	2095,75 – 4849,68	4070,91	1966,98 – 6174,84		0,43	0,24 – 0,62	0,09	-0,19 – 0,38	
Baixo score ápgar 1º minuto															
Sim	564,48	167,53 – 961,42	251,19	-247,64 – 750,02	0,62	2137,51	-2186,54 – 6461,57	2056,45	-3345,97 – 7458,88	0,86	0,10	-0,48 – 0,68	0,57	-0,15 – 1,30	0,09
Não	556,51	436,57 – 676,46	409,11	229,68 – 588,54		3679,89	2426,83 – 4932,95	4222,48	2319,92 – 6125,03		0,41	0,23 – 0,59	0,06	-0,19 – 0,33	
Baixo score ápgar 5º minuto															
Sim	1806,50	846,32 – 2766,67	57,32	-881,41 – 996,04	0,01	1395,54	2374,48 – 4801,07	577,04	-9998,87 –	0,86	0,88	-0,59 – 2,37	-0,15	-1,58 – 1,28	0,44

Não	536,27	424,50 – 648,03	408,99	242,51 – 575,48		3587,77	-9410,32 – 12201,40	4095,14	11152,95 2261,94 – 5928,34		0,37	0,21 – 0,55	0,14	-0,11 – 0,40	
Complicações fetais no parto															
Sim	306,27	-88,34 – 700,88	652,69	-21,48 – 1326,87		1687,29	-2596,52 – 5971,11	1153,53	-6191,64 – 8498,70		0,14	-0,44 – 0,72	0,98	-0,22 – 1,99	
Não	570,99	457,52 – 684,46	387,62	226,57 – 548,67	0,19	3767,60	2577,87 – 4957,32	3927,38	2187,76 – 5667,00	0,87	0,39	0,22 – 0,55	0,12	-0,12 – 0,37	0,06

Legenda: IC de 95%: intervalo de confiança de 95%; PE: pré-eclâmpsia; VEGF: Fator de Crescimento do Endotélio Vascular.

Complicações fetais no parto: Síndrome do desconforto respiratório neonatal e choque hemorrágico.

ANCOVA (**p < 0,05**) ajustada para: raça, renda, primigesta e índice de massa corporal materno.

4. Considerações Finais

Conforme indicado pela literatura, alterações nos níveis de VEGF são observadas em gestações que cursam com a PE. No entanto, a depender do tecido analisado, observasse uma flutuação entre esses níveis. O presente estudo não observou diferenças significativas entre os níveis placentários e do cordão umbilical deste marcador entre os grupos estudados, exceto quando os níveis placentários foram avaliados com a caracterização materna, a qual demonstrou que a raça negra cursa com menores níveis deste vasodilatador quando associada a presença de PE. Ademais, foi observada que a elevação placentária de VEGF cursa com menores índices de ápgar em recém-nascidos de gestantes com a doença.

Todavia, um novo possível marcador de avaliação de desfechos fetais relacionado com a PE foi apresentado, demonstrando associação entre peso ao nascer e níveis placentários e do cordão umbilical em gestações com a doença. A razão entre os níveis de VEGF placenta/cordão umbilical se torna promissora para elucidar possíveis mecanismos de proteção fetal em gestações com PE, o que pode elucidar também outros caminhos pelos quais o organismo não consegue proteger o feto, o que culmina em desfechos adversos.

Assim, estes resultados demonstram que a análise deste vasodilatador é importante em gestantes com a doença na tentativa de minimizar a presença de desfechos perinatais adversos. Ademais, evidencia-se a necessidade de mais estudos que tracem valores de referência para avaliação de VEGF além de reforçar a importância desses novos estudos avaliarem o VEGF nos diferentes tecidos gestacionais de maneira concomitante visando elucidar mecanismos que possam minimizar as consequências maternas e fetais causadas pela PE.

REFERÊNCIAS

ADU-BONSAFFOH, K. et al. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women. **BMC physiology**, v. 17, n. 1, p. 1-8, 2017.

AMIN, I. et al. Implications of VEGF gene sequence variations and its expression in recurrent pregnancy loss. **Reproductive BioMedicine Online**, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472648321004004>>. Acesso em: 29 de outubro de 2021.

AMOSCO, M. D. et al. VEGF-A and VEGFR1 SNPs associate with preeclampsia in a Philippine population. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 38, n. 7, p. 578-585, 2016.

APTE, R. S.; CHEN, D. S.; FERRARA, N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. **Cell**, v. 176, n. 6, p. 1248-1264, 2019.

ASEMOTA, O.; BRYSON, L.; FOGEL, J. Neonatal outcomes in obese pregnant women who develop preeclampsia. **Pregnancy Hypertension**, v. 21, p. 191-196, 2020.

AUAD, J. et al. Estructura de la placenta y su impacto en la transferencia de la inmunidad materno-fetal: revisión en mamíferos domésticos. **Revista Methodo: Investigación Aplicada a las Ciencias Biológicas**, v. 4, n. 2, p. 52-62, 2019.

AUNG, M. T. et al. Prediction and associations of preterm birth and its subtypes with eicosanoid enzymatic pathways and inflammatory markers. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-17, 2019.

BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021.

BERNARDES, T. P. et al. Early and late onset pre-eclampsia and small for gestational age risk in subsequent pregnancies. **Plos one**, v. 15, n. 3, p. e0230483, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218582/>>. Acesso em 29 de outubro de 2021.

BHAVINA, K.; RADHIKA, J.; PANDIAN, S. S. VEGF and eNOS expression in umbilical cord from pregnancy complicated by hypertensive disorder with different severity. **BioMed research international**, v. 2014, p. 982159, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24959596/>>. Acesso em: 29 de outubro de 2021.

BHOJWANI, K.; AGRAWAL, A. Study of Histopathological Changes in the Placenta in Preeclampsia. **Cureus**, v. 14, n. 10, e30347, 2022.

BISSON, C. et al. Preeclampsia pathophysiology and adverse outcomes during pregnancy and postpartum. **Frontiers in Medicine**, v. 10, p. 485, 2023.

BLANCO, M. V. et al. Histomorphometry of umbilical cord blood vessels in preeclampsia. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 13, n. 1, p. 30-34, 2011.

BURTON, G. J.; JAUNIAUX, E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 218, n. 2, p. S745-S761, 2018.

CHANTRAINE, F. et al. Enhancing the value of the sFlt-1/PIGF ratio for the prediction of preeclampsia: cost analysis from the Belgian healthcare payers' perspective. **Pregnancy hypertension**, v. 26, p. 31-37, 2021.

CLAESSION-WELSH, L.; DEJANA, E.; MCDONALD, D. M. Permeability of the endothelial barrier: identifying and reconciling controversies. **Trends in molecular medicine**, v. 27, n. 4, p. 314-331, 2021.

DAGKLIS, T. et al. Adverse perinatal outcomes following the prenatal diagnosis of isolated single umbilical artery in singleton pregnancies: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 50, n. 3, p. 244-252, 2022.

DUAN, H. et al. Maternal Serum PLGF, PAPP_A, β -hCG and AFP Levels in Early Second Trimester as Predictors of Preeclampsia. **Clinical laboratory**, v. 63, n. 5, p. 921-925, 2017.

DUAN, W. et al. A meta-analysis of the vascular endothelial growth factor polymorphisms associated with the risk of pre-eclampsia. **Bioscience reports**, v. 40, n. 5, p. BSR20190209, 2020.

EBBING, C. et al. Isolated single umbilical artery and the risk of adverse perinatal outcome and third stage of labor complications: A population-based study. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 99, n. 3, p. 374-380, 2020.

FAN, X. et al. Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications. **The Journal of clinical investigation**, v. 124, n. 11, p. 4941-4952, 2014.

FERREIRA, S. G. Idade gestacional e dopplervelocimetria fetoplacentária e uteroplacentária em relação ao grau placentário de grannum em gestações de baixo risco—estudo longitudinal. Campinas, SP: 2012.

FILLION, A., et al. Pathological investigation of placentas in preeclampsia (the PEARL study). **Hypertension in Pregnancy**, v. 40, n. 1, p. 56-62, 2021.

FRAGOSO, M. B. T. et al. Biomarkers of inflammation and redox imbalance in umbilical cord in pregnancies with and without preeclampsia and consequent perinatal outcomes. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, e 9970627, 2021.

GAO, Q. et al. What is precise pathophysiology in development of hypertension in pregnancy? Precision medicine requires precise physiology and pathophysiology. **Elsevier**, v. 23, n. 2, p. 286-299, 2018.

GILMAN-SACHS, A. et al. Inflammation induced preterm labor and birth. **Journal of reproductive immunology**, v. 129, p. 53-58, 2018.

GOPE, C. R. et al. A study on histopathological changes in placenta in pre-eclampsia/eclampsia: A case-control study in tertiary care center, Western India. **Indian Journal of Pathology and oncology**, v. 5, n. 3, p. 385-390, 2018.

GUIDA, J. P. S. et al. Validation of the fullPIERS model for prediction of adverse outcomes in preeclampsia at a referral center. **Pregnancy Hypertension**, v. 23, p. 112-115, 2021.

JANBAKHISHOV, T. et al. Effect of vascular endothelial growth factor on fetal vessels among obese pregnant women. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 151, n. 2, p. 231-236, 2020.

JANSEN, C. H. J. R. et al. Development of placental abnormalities in location and anatomy. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, v. 99, n. 8, p. 983-993, 2020.

JIA, R. et al. Comparative proteomic profile of the human umbilical cord blood exosomes between normal and preeclampsia pregnancies with high-resolution mass spectrometry. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 36, n. 6, p. 2299-2306, 2015.

KAHHALE, S. FRANCISCO, R. P. V. ZUGAIB, M. Pré-Eclampsia. **Revista de Medicina**, v. 97, n. 2, p. 226-234, 2018.

KAZMA, J. M. et al. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. **Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics**, v. 47, n. 4, p. 271-285, 2020.

KESHAVARZI, F. et al. Association of the placental VEGF promoter polymorphisms and VEGF mRNA expression with preeclampsia. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 41, n. 3, p. 274-279, 2019.

KIFLE, M. M. et al. The prognostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF) biomarkers for predicting preeclampsia: a secondary analysis of data from the INSPIRE trial. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 22, n. 1, p. 520, 2022.

KONGWATTANAKUL, K. et al. Incidence, characteristics, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and HELLP syndrome. **International journal of women's health**, v. 10, p. 371, 2018.

KWON, J. et al. Decreased endothelial progenitor cells in umbilical cord blood in severe preeclampsia. **Gynecologic and obstetric investigation**, v. 64, n. 2, p. 103-108, 2007.

LIU, Y. et al. A systematic review on the application of vascular endothelial growth factors in preeclampsia. **Annals of Palliative Medicine**, v. 10, n. 8, p. 9259-9266, 2021.

MACDONALD, T. M. et al. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. **EBioMedicine**, v. 75, p. 103780, 2022.

MALHEIROS, G C.; ABREU, A. M. O. W. Características morfológicas do cordão umbilical. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 11, n. 1, p. 7-11, 2016.

MAYRINK, J. COSTA, M. L. CECATTI, J.G. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. **The Scientific World Journal**, 2018. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/tswj/2018/6268276/>>. Acesso em: 29 de outubro de 2021.

MELINCOVICI, C. S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. **Romanian Journal of Morphology and Embryology**, v. 59, n. 2, p. 455-467, 2018.

MENNI, C. et al. Heritability analyses show visit-to-visit blood pressure variability reflects different pathological phenotypes in younger and older adults: evidence from UK twins. **Journal of hypertension**, v. 31, n. 12, p. 2356-2361, 2013.

MOHAMMADI, M. et al. The effect of prepregnancy body mass index on birth weight, preterm birth, cesarean section, and preeclampsia in pregnant women. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine**, v. 32, n. 22, p. 3818-3823, 2019.

NABWEYAMBO, S. et al. Circulating levels of angiogenic factors and their association with preeclampsia among pregnant women at Mulago National Referral Hospital in Uganda. **Plos one**, v. 16, n. 5, p. e0251227, 2021.

NGENE, N. C.; MOODLEY, J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 141, n. 1, p. 5-13, 2018.

PARK, S. A. et al. Structure and function of vascular endothelial growth factor and its receptor system. **BMB reports**, v. 51, n. 2, p. 73, 2018.

PIETRO, L. et al. Placental Findings in Preterm and Term Preeclampsia: An Integrative Review of the Literature. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 43, p. 560-569, 2021.

PISKUN, A. O. et al. Placental biomarkers: PP13, VEGF in diagnostics of early and late preeclampsia. **Wiad Lek**, v. 75 n. 12, p. 3041-3045, 2022

POLIZZI, S.; MAHAJAN, V. B. Intravitreal anti-VEGF injections in pregnancy: case series and review of literature. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 31, n. 10, p. 605-610, 2015.

POON, L. C. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia (PE): a pragmatic guide for first trimester screening and prevention. **International journal of gynaecology and obstetrics: the official**

organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, v. 145, n. 1, p. 1, 2019.

RATNASIRI, A. W. G et al. Trends in maternal prepregnancy body mass index (BMI) and its association with birth and maternal outcomes in California, 2007–2016: A retrospective cohort study. **PloS one**, v. 14, n. 9, p. e0222458, 2019.

SAHAY, A. S. et al. VEGF and VEGFR1 levels in different regions of the normal and preeclampsia placentae. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 438, n. 1, p. 141-152, 2018.

SALAMA, R. H. M. et al. Implication of umbilical cord in preeclampsia. **Medical Principles and Practice**, v. 20, n. 2, p. 124-128, 2011.

SBARDELOTTO, T. et al. Características definidoras e fatores associados à ocorrência das síndromes hipertensivas gestacionais. **Cogitare Enfermagem**, v. 23, n. 2, p. e53699, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5380/ce.v23i2.53699>>. Acesso em: 29 de outubro de 2021.

SEKI, H. Balance of antiangiogenic and angiogenic factors in the context of the etiology of preeclampsia. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 93, n. 10, p. 959-964, 2014.

SEZER, S. D. et al. Comparison of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal and umbilical cord blood in early-and late-onset preeclampsia. **Gynecological Endocrinology**, v. 28, n. 8, p. 628-632, 2012.

SHEN, M. et al. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. **PloS one**, v. 12, n. 4, p. e0175914, 2017.

SILVA, C. S., et al. Revisão sistemática sobre a avaliação da insuficiência placentária. **E-Acadêmica**, v. 3, n. 2, p. e4232201-e4232201, 2022.

SOARES, T. C. et al. Fatores de risco relacionados a pré-eclâmpsia: uma revisão integrativa da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 20, p. e437, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.25248/reas.e437.2019>>. Acesso em: 29 de outubro de 2021.

SOUZA, G. L. A. et al. The benefits of late umbilical cord clamping. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e366101220510, 2021.

SUBI, T. et al. Association of VEGF and p53 Polymorphisms and Spiral Artery Remodeling in Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. **Thrombosis and Haemostasis**, n. AAM, 2021. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1518-1756>>. Acesso em: 29 de outubro de 2021.

SUKMAWATI, S. et al. Vaginal and cesarean section delivery with severe preeclampsia and preeclampsia with complications. **Enfermeria clinica**, v. 30, p. 537-540, 2020.

SUN, Y. et al. Association between vascular endothelial growth factor polymorphism and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 211, p. 169-176, 2017.

TANG, Y. et al. VEGF and sFLT-1 in serum of PIH patients and effects on the fetus. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 17, n. 3, p. 2123-2128, 2019.

TENÓRIO, M. B. et al. Cross-talk between oxidative stress and inflammation in preeclampsia. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2019, 2019.

TOMIMATSU, T. et al. Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 17, p. 4246, 2019.

TOWNSEND, Rosemary et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 54, n. 1, p. 16-27, 2019.

TURCO, M. Y.; MOFFETT, A. Development of the human placenta. **Development**, v. 146, n. 22, p. dev163428, 2019.

VERLOHREN, S. et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. **Pregnancy Hypertension**, v. 27, p. 42-50, 2022.

WILLNER, N. T. et al. Isolated single umbilical artery as a risk factor for urinary tract infections in childhood. **American Journal of Perinatology**, v. 38, n. 06, p. 597-601, 2021.

WRIGHT, D. et al. Serum PlGF compared with PAPP-A in first trimester screening for preterm pre-eclampsia: Adjusting for the effect of aspirin treatment. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 129, n. 8, p. 1308-1317, 2022.

ZELINKA-KHOBZEY, M.; TARASENKO, K.; MAMONTOVA, T. Assessment of endothelial dysfunction in pregnant women with obesity and preeclampsia. 2021.

APÊNDICE A: Formulário utilizado para coleta de dados

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. ALBERTO ANTUNES FACULDADE DE NUTRIÇÃO

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS DA PESQUISA: CARACTERIZAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE DESBALANÇO REDOX EM GESTANTES COM PRÉ-ECLÂMPSIA: RELAÇÃO COM O ESTADO NUTRICIONAL E COM AS REPERCUSSÕES MATERNAS E FETAIS

Obs.: Perguntar se a gestante possui doenças crônicas (diabetes, HIV, anemia falciforme, ou outras), problemas neurológicos ou se é tabagista. Se sim, esta não poderá ser incluída na pesquisa!

Data: ____/____/____

Entrevistador: _____

1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Semanas de gestação: _____ DUM: ____/____/____

Enfermaria/Leito: _____ N° Prontuário: _____ N° Registro: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Procedência: _____

Naturalidade: _____ Telefones para contato: _____

2. DADOS SÓCIODEMOGRÁFICOS E ECONÔMICOS

N° de Membros da Família: _____ Renda Familiar mensal: R\$ _____

Escolaridade: _____ Atividade profissional: _____

Saneamento básico: () sanitário () esgoto a céu aberto () outro _____

Fornecimento e tratamento de água: () sim () não. Se sim, () casal () poço

Tipo de construção do domicílio: () alvenaria () taipa () barraco () outro _____

Etnia: () branca () negra () parda () indígena () outra _____

União estável: sim () não () Idade do cônjuge (esposo): _____

3. ANTECEDENTES PERINATAIS/PESSOAIS/ FAMILIARES E DADOS CLÍNICOS

Paridade: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou mais

Pré-eclâmpsia anterior: sim () não ()

Com quanto tempo de gravidez descobriu a pré- eclâmpsia atual? ____ semanas de gestação

Grau da pré- eclâmpsia: () leve () moderado () grave

Familiares com pré-eclâmpsia: sim () não () Quem? _____

Tabagismo: sim () Tempo? ____ Quantidade cigarros/ dia? ____ não ()

Etilismo: sim () Tempo? ____ não () Tipo de bebida: ____ Frequência: ____

Drogas ilícitas: sim () Qual (is)? _____ não ()

Uso de medicamentos durante esta gestação: sim () não () Qual (s)/ dose/ frequência: _____

Abortos: sim () não () Quantos ? _____

Presença de gravidez múltipla passada: sim () não ()

Realização de pré- natal: sim () não () Início: () 1º () 2º () 3º trimestre

Intercorrências durante a gestação: sim () não (). Se sim, qual (is)? _____

Sinais e sintomas relatados no formulário de triagem: (ver formulário no prontuário da gestante)

Pressão arterial elevada () _____ mmHg	Epigastria ()
Cefaléia ()	Iminência de Eclâmpsia ()
Escotomas ()	Outros () Qual (is)? _____
Labistix () ____ +/ 4+	

4. DADOS DIETÉTICOS

Já fez ou faz alguma dieta especial: sim () não () Especificar: _____

Recebeu Orientação Dietética: sim () não () Por quem? _____

Faz Restrição de: Sal sim () não/ () Açúcar: sim () não ()

Uso de adoçantes: sim () não () Qual (is): _____

Uso de ácido fólico nesta gravidez: () prévio à concepção () no início do 1º trim. () não

Uso de sulfato ferroso nesta gravidez? () sim () não. Se sim, tempo? _____

Uso de suplementos ou polivitamínicos? sim () não () Qual (is)? _____

Uso de sulfato de magnésio nessa gestação? sim () Início: _____ não () (ver também no prontuário da gestante)

Trânsito Intestinal: () regular () constipação () diarreia

4.1 – FREQUÊNCIA ALIMENTAR

4.2 – RECORDATÓRIO DE 24 HORAS

Refeição	REC 24h (1º)
Café da Manhã	
Lanche	
Almoço	
Lanche	
Jantar	
Ceia	

Refeição	Rec 24h (2º)
Café da Manhã	
Lanche	
Almoço	
Lanche	
Jantar	
Ceia	

5 – DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso Atual: _____ Kg Peso pré- gestacional: _____ Kg

Estatura _____ cm

IMC atual: _____ Kg/m² IMC pré- gestacional: _____ Kg/ m²

Ganho de peso no período gestacional: _____ Kg

Presença de edema: () sim ____/ 4+ MMII () MMSS () Anasarca () ()
não

Pressão arterial (1° aferição): _____ mmHg

Pressão arterial (2° aferição): _____ mmHg

6– DADOS BIOQUÍMICOS

Exame	Valor	Referência	Exame	Valor	Referência
Hemoglobina			TGO		
HCT			TGP		
VCM			DHL		
HCM			Bilirrubinas		
HCMC			Bilirrubina direta		
RDW			Bilirrubina indireta		
Plaquetas			Proteínas totais		
Leucócitos			Globulina		
Linfócitos			Albumina		
Monócitos			Colesterol total		
Neutrófilos			HDL		
Eosinófilos			LDL		
Basófilos			Triglicerídeos		
Ureia			Glicemia jejum		
Creatinina			Proteína C Reativa		

Ferritina			Cálcio urinário		
Ácido úrico			Sódio urinário		
Cálcio iônico			Proteína urinária		
Sódio sérico			Ureia urinária		
Potássio sérico			Creatinina urinária		
Magnésio sérico			Glicose urinária		

Parâmetros	Valor	Referência
Superóxido dismutase		
Catalase		
Glutathione peroxidase		
Malonaldeído		
IL-1 α		
IL-4		
IL-6		
IL-10		
TNF-alfa		

7- DADOS DO RECÉM-NASCIDO

Data do nascimento: ____/____/____ Sexo: () feminino () masculino

Tipo de parto: () normal () cesariano

Quantidade de semanas gestacionais no momento do parto:

Nascimento: () a termo () pré-termo () pós-termo

Índices de Ápgar: 1º minuto _____ 5º minuto _____

Peso ao nascer: _____ Kg Comprimento ao nascer:

_____ cm

Perímetro cefálico: _____ cm Perímetro torácico: _____ cm

Intercorrência durante o parto: () sim () não. Qual (is)?

Feto apresentou Restrição de Crescimento Intra Uterino (RCIU)? () sim () não

(Ver informação no prontuário da gestante e exame de ultrassonografia).

ANEXO 1: Aprovação do comitê de ética



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 Campus A. C. Simões – Av. Lourival Melo Mota, S/N
 Cep: 57072-970, Cidade Universitária – Maceió-AL
comitedeeticaufal@gmail.com - Tel: 3214-1041



CARTA DE APROVAÇÃO

Maceió-AL, 10/06/2016

Senhor(a) Pesquisador(a). Alane Cabral Menezes de Oliveira
 Alexandra Rodrigues Bezerra
 Myrian Cicyanne Machado Tavares

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em Reunião Plenária de 25/09/2014 e com base no parecer emitido pelo(a) relator(a) do processo nº 35743614.1.0000.5013, sob o título **CARACTERIZAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE DESBALANÇO REDOX EM GESTANTES COM PRÉ-ECLÂPSIA: RELAÇÃO COM O ESTADO NUTRICIONAL E REPERCUSSÕES MATERNAS E FETAIS**, comunicar a **APROVAÇÃO** do processo acima citado, com base no artigo X, parágrafo X.2, alínea 5.a, da Resolução CNS nº 466/12.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12, item V.3).

É papel do(a) pesquisador(a) assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e sua justificativa. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o (a) pesquisador (a) ou patrocinador(a) deve enviá-los à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem incluídas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item IV. 2.e).

Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos no Cronograma do Protocolo e na Resolução CNS 466/12.

Na eventualidade de esclarecimentos adicionais, este Comitê coloca-se a disposição dos interessados para o acompanhamento da pesquisa em seus dilemas éticos e exigências contidas nas Resoluções supra-referidas.

Esta aprovação não é válida para subprojetos oriundos do protocolo de pesquisa acima referido.

(*) Áreas temáticas especiais

Válido até: SETEMBRO de 2017.


 Profa. Dr.ª Denise Juliana Francisco
 Coordenadora do Comitê de
 Ética em Pesquisa -UFAL

Segundo essa carta de aprovação o projeto teria validade de execução até setembro de 2017, no entanto, foi realizada consulta ao CEP da UFAL que informou da possibilidade de prorrogação do cronograma da pesquisa a qual ocorreu até dezembro.