



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Andressa Trecenti Damacena

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ÁCIDO ÚRICO MATERNO
COM RESULTADOS MATERNOS E PERINATAIS NA
PRÉ-ECLÂMPsia**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Orientadora: Profa. Adjunto Vera Therezinha Medeiros Borges
Coorientador: Prof. Titular José Carlos Peraçoli

**Botucatu
2016**

Andressa Trecenti Damacena

ASSOCIAÇÃO ENTRE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO
MATERNO COM RESULTADOS MATERNOS E
PERINATAIS NA PRÉ-ECLÂMPsia

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do
título de Mestra em Ginecologia,
Obstetrícia e Mastologia

Orientadora: Profa. Adjunto Vera Therezinha Medeiros Borges
Coorientador: Profa. Titular José Carlos Peraçoli

Botucatu
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Damacena, Andressa Trecenti.

Associação entre ácido úrico sérico materno com resultados maternos e perinatais na pré eclâmpsia / Andressa Trecenti Damacena. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Vera Therezinha Medeiros Borges
Coorientador: José Carlos Peraçoli
Capes: 40101150

1. Ácido úrico. 2. Pré-eclâmpsia. 3. Serviços de saúde à maternidade. 4. Recém-nascidos - Peso baixo. 5. Proteinúria.

Palavras-chave: Ácido urico; Complicações maternas; Complicações perinatais; Pré-eclâmpsia; Recém-nascido pequeno para idade gestacional.

"Não sei se a vida é curta ou longa para nós, mas sei que nada do que vivemos tem sentido, se não tocarmos o coração das pessoas. Muitas vezes basta ser: colo que acolhe, braço que envolve, palavra que conforta, silêncio que respeita, alegria que contagia, lágrima que corre, olhar que acaricia, desejo que sacia, amor que promove. E isso não é coisa de outro mundo, é o que dá sentido à vida. É o que faz com que ela não seja nem curta, nem longa demais, mas que seja intensa, verdadeira, pura enquanto durar. "Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina."

Cora Coralina

Agradecimientos

Agradeço a **Deus** por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

À minha família, a qual tenho um amor incondicional. Meu alicerce.

Aos meus pais, **Rubens Ney e Maria Helena**, meus exemplos, sem vocês nada seria. Obrigada pelo amparo, conselhos e por sempre acreditarem em mim e nunca medirem esforços para me ajudar.

Ao meu noivo, **Rodrigo**, que desde o início me auxilia, acalma e incentiva. Muito obrigada por estar sempre comigo em todos os momentos, acreditar em mim e me escolher para ao seu lado construirmos nossa história.

Ao meu irmão e cunhada, **Luiz Gustavo e Carina**, além do apoio, companheirismo e torcida, quero agradecer -los também, pelo nosso anjo, meu sobrinho **Pedro**, que sem saber me ajudou muito nesse processo, me fazendo renovar a cada dia a vontade de conquistar meus objetivos com seu sorriso apaixonante.

À minha orientadora Dra. **Vera Therezinha Medeiro Borges** por acreditar em mim, me mostrar o caminho da ciência, fazer parte da minha vida nos momentos bons e ruins, pela paciência e dedicação. Pessoa admirável e exemplo de profissional.

Ao meu co-orientador Dr. **José Carlos Peraçoli** por sua ajuda nos momentos mais críticos, por acreditar no futuro deste projeto e contribuir para o meu crescimento profissional e por ser também um exemplo a ser seguido. Sua participação foi fundamental para a realização deste trabalho.

Aos amigos que fizeram parte desses momentos sempre me ajudando e incentivando.

A todos os colegas e professores da pós-graduação, bibliotecários e Dr **José Eduardo Corrente**, pelo convívio, sugestões, dedicação e aprendizado. Muito obrigada.

Sumário

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO 14

.....

2. OBJETIVOS 19

.....

3. SUJEITOS E MÉTODOS 21

.....

4. RESULTADOS 25

.....

5. 33

DISCUSSÃO.....

6. 37

CONCLUSÃO.....

7. REFERÊNCIAS 39

.....

8. ANEXOS 46

.....

Resumo

Introdução: Pré-eclâmpsia é uma síndrome sistêmica específica da gestação com etiopatogenia ainda não esclarecida, porém acredita-se ser decorrente de alterações no processo de invasão trofoblástica, com consequente inadequado suprimento sanguíneo uterino e estresse oxidativo do tecido placentário. O aumento da concentração de ácido úrico sérico materno (AU) em mulheres com pré-eclâmpsia tem sido associado com a gravidade da hipertensão, proteinúria e prognóstico materno e perinatal na gestação. **Objetivos:** Identificar a associação entre a concentração sérica de ácido úrico e resultados maternos e perinatais adversos e correlacionar a concentração sérica do ácido úrico materno com recém-nascidos pequenos para idade gestacional e proteinúria materna. **Sujeitos e Métodos:** Foi realizado estudo retrospectivo, em gestantes com pré-eclâmpsia, as quais foram estratificadas de acordo com a dosagem de ácido úrico sérico em dois grupos: I (inferior a 6 mg/dL) e II (igual ou superior a 6 mg/dL) e avaliados resultados adversos maternos e perinatais. **Resultados:** No grupo II houve maior frequência de crise hipertensiva(25%), eclampsia(6,9%), síndrome HELPP parcial (7,8%) e síndrome HELLP(6,9%), maior número de recém-nascidos pequenos para idade gestacional(47%), menor peso do recém-nascido, maior porcentagem de óbito fetal(1,8%), de prematuridade(68%) e de índice de Apgar no 1º minuto(38%). **Conclusões:** Os resultados demonstram que as paciente com ácido úrico elevado apresentam piores resultados adversos tanto maternos quanto perinatais, sendo assim a dosagem de ácido úrico sérico materna associadas a outros exames clínicos e laboratoriais, pode auxiliar nos processos de decisão na prática obstétrica.

Palavras-chave: Ácido Úrico; complicações maternas; Complicações perinatais; Pré-eclâmpsia; Recém-nascido pequeno para idade gestacional

Abstract

Introduction: Preeclampsia is a specific systemic disease of pregnancy with unknown etiology, but it is believed to be due to changes in the process of trophoblastic invasion, leading to an inadequate uterine blood supply and oxidative stress of the placental tissue. Increasing of maternal uric acid serum concentration (UA) in women with pre-eclampsia has been associated with the severity of hypertension, proteinuria and maternal and perinatal outcome on pregnancy.

Objectives: Identify the association between serum uric acid and adverse maternal and perinatal outcomes. More specifically, the correlation of maternal UA serum concentration with newborn size for gestational age and maternal proteinuria.

Subjects and Methods: Cross observational study in pregnant women with pre-eclampsia, which were stratified according to dose of serum uric acid into two groups, as follow: I (below 6 mg/dL) and II (greater or equal to 6 mg/dL). Maternal and perinatal adverse outcomes were examined. Results were analyzed by T - Student and chi-square tests and correlations were evaluated by Pearson test. The level of significance used was 5%. **Results:** In group II there were a greater frequency of hypertensive crisis, eclampsia, partial HELPP syndrome and HELLP syndrome. Also it were observed an increased number of small newborns for gestational age, lower weight of the newborn, the higher percentage of fetal death, prematurity and index Apgar at 1 minute. **Conclusions:** The results suggest that patients with higher uric acid have worse adverse outcomes both for maternal and perinatal. In conclusion, the dosage of maternal serum uric acid associated with other clinical and laboratory tests can help in the decision on obstetrical practice.

Keywords: Uric acid; Adverse maternal outcomes; Adverse perinatal outcomes; Preeclampsia; Small for gestational age

1. Introdução

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome que incide de 5% a 7% das gestações, sendo uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal¹. É uma doença multissistêmica, específica da gestação, clinicamente identificada por hipertensão arterial ($\geq 140 \times 90 \text{ mmHg}$), proteinúria ($\geq 300 \text{ mg/24h}$) e outros distúrbios sistêmicos, que se manifestam após a 20ª semana de gestação². Segundo o espectro clínico essa síndrome é classificada em leve e grave, sendo a gravidade determinada pela presença e intensidade de sinais, sintomas e alterações laboratoriais^{3,4}.

Além de desfechos desfavoráveis maternos como descolamento prematuro de placenta, síndrome HELLP, eclâmpsia e óbito materno, o comprometimento da circulação placentária pode causar deficiência de nutrição e oxigenação do concepto, resultando em restrição de crescimento fetal, prematuridade, baixo peso ao nascer e graus variáveis de hipóxia que determina sofrimento fetal, morte intrauterina ou neonatal.^{5,6}

Apesar da importância epidemiológica da pré-eclâmpsia, sua etiopatogenia ainda é desconhecida, reconhecendo-se ser multifatorial. Acredita-se que a placenta, e não o feto, seja a responsável pelo desenvolvimento da doença, porém seu início, gravidade e progressão são significativamente influenciados pela resposta materna a fatores imunogenéticos e proteínas derivados da placenta⁷. Aventa-se que esta resposta materna resulte da implicação do gene da síntese do óxido nítrico e do sistema *Human leucocyte antigen* (HLA) determinando má-adaptação placentária. Assim, sugere-se um modelo de fisiopatogenia que admite deficiência da invasão trofoblástica nas artérias espiraladas maternas, que causa redução da perfusão na unidade feto placentária. Essa má-adaptação desencadeia

lesões endoteliais, que são responsáveis pela secreção de fatores ativadores do endotélio vascular na circulação materna, causando as manifestações clínicas da pré-eclâmpsia.⁸ Clinicamente podemos caracterizar esse dano endotelial e tecidual, além do estresse oxidativo pela dosagem do ácido úrico sérico e da proteinúria materna.

O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas, que se degradam em hipoxantina e esta se transforma em xantina. Por sua vez, a xantina, por ação irreversível de uma enzima, a xantina oxidase, se transforma em ácido úrico e este em urato de sódio, sendo excretados principalmente por via renal⁹.

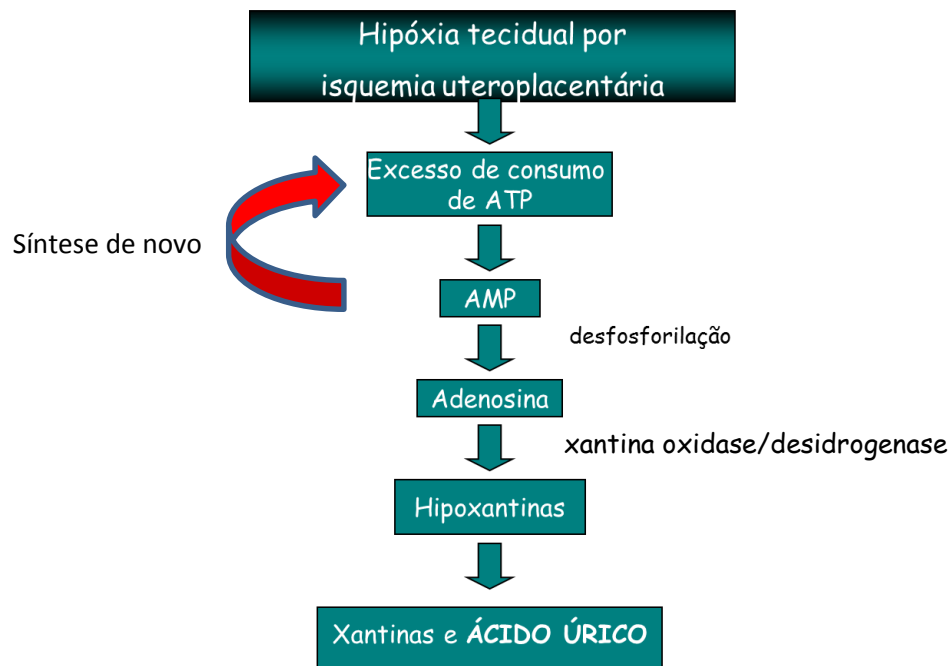
Na gestação normal, a concentração sérica de ácido úrico diminui até aproximadamente a 16^a semana de gestação, decorrente da expansão volêmica, do aumento do fluxo sanguíneo renal e do efeito uricosúrico do estrógeno¹⁰⁻¹³. Entretanto, no final da gestação, os níveis séricos de ácido úrico retornam a valores semelhantes aos das mulheres não grávidas, devido ao aumento da produção fetal, da diminuição da fração ligada à albumina e da diminuição da excreção renal¹⁴⁻¹⁶.

Na pré-eclâmpsia ocorre aumento da concentração do ácido úrico, entretanto a causa ainda não está bem definida. Acredita-se que pode ser devido a inúmeros fatores como aumento da reabsorção e diminuição da excreção do ácido úrico pelos túbulos proximais, embora alguns autores sugerissem aumento da atividade da xantina oxidase¹⁷. Sabe-se ainda que, em condições de hipóxia e isquemia da placenta, consequente à síndrome de má adaptação, a placenta torna-se importante fonte de purinas, contribuindo para maior produção de ácido úrico, pois com a deficiência de oxigenação, o AMP (adenosina monofosfato) não se recicla em ATP (trifosfato de adenosina - síntese de novo), causando um aumento

de adenosina na placenta, gerando fonte para ação da xantina oxidase/desidrogenase¹⁸⁻²¹ (Esquema 1). Também participa nessa degradação a enzima 5'nucleotidase, mas seus mecanismos de regulação e seu significado clínico não estão esclarecidos. A atividade dessa enzima aumentaria paralelamente com o aumento da concentração sérica de ácido úrico e com a gravidade da hipertensão, sugerindo que está, no mínimo, parcialmente relacionada com o metabolismo das purinas.¹⁹

Assim, o ácido úrico é considerado um dos marcadores de estresse oxidativo, lesão tecidual e disfunção renal, podendo ser útil na predição de complicações da PE¹⁵. Entretanto, os dados da literatura são conflitantes. Vários estudos demonstraram correlação entre elevação do ácido úrico e efeitos adversos maternos e neonatais,^{14,22-26} enquanto outros descrevem o ácido úrico como pobre preditor de PE²⁷⁻²⁹. Meta-análise realizada por Thangaratinam et al. (2006) concluiu que, embora o aumento do ácido úrico associou-se com aproximadamente o dobro de risco para complicações graves, como eclâmpsia, crise hipertensiva e morte perinatal, ainda não deve ser utilizado como determinante para definir conduta em mulheres com pré-eclâmpsia.

Assim, torna-se importante investigar a real importância do valor desse parâmetro bioquímico nas diferentes populações, pois o aumento da concentração do ácido úrico nas gestantes hipertensas, além de indicar prejuízo da excreção renal, parece se correlacionar com os mecanismos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia, isto é, má implantação do trofoblasto, disfunção microvascular endotelial, estresse oxidativo e altas concentrações de citocinas^{17,31}.



Esquema 1: Mecanismo de formação do Ácido Úrico (Harvey & Ferrier, 2012)

2. Objetivos

Os objetivos deste estudo foram:

1. Identificar a associação entre a concentração sérica de ácido úrico em mulheres com pré-eclâmpsia e resultados maternos e perinatais adversos;
 2. Correlacionar a concentração sérica do ácido úrico de mulheres com pré-eclâmpsia com o peso do recém-nascido.
 3. Correlacionar a concentração sérica do ácido úrico de mulheres com pré-eclâmpsia com a proteinúria materna.
-

3. Sujeitos e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo, fundamentado em revisão de prontuários de mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia, que receberam assistência ao parto no Serviço de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, no período de junho de 2009 a junho de 2015. Foram estudados 960 prontuários, sendo descartados 492 casos devido falta de informações relevantes ou ausência de critérios de inclusão. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp (protocolo - Anexo 1).

Foram incluídas gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia, gestação única, ausência de outras patologias obstétricas ou clínicas e que realizaram dosagens de ácido úrico e proteinúria até uma semana antes do parto.

As gestantes foram estratificadas em dois grupos segundo a concentração de ácido úrico sérico materno: grupo I (concentração sérica < 6mg/dL) e grupo II (concentração sérica ≥ 6mg/dL). Foram estudadas as seguintes variáveis: idade materna, cor, via de parto, idade gestacional ao nascimento (calculada pela data da última menstruação e/ou resultado de ultrassom realizado antes da 20^a semana), paridade, gravidade da pré-eclâmpsia, concentração de proteinúria, resultados adversos maternos (crise hipertensiva, descolamento prematuro de placenta, eclâmpsia iminente, eclâmpsia, síndrome HELLP parcial, síndrome HELLP) e perinatais (óbito fetal, prematuridade, peso do recém-nascido, pequeno para a idade gestacional, índice de Apgar no primeiro e quinto minutos de vida).

Considerou-se o diagnóstico de pré-eclâmpsia de acordo com os critérios da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) ou seja, quando a gestante apresentou hipertensão arterial (≥ 140x90mmHg) e proteinúria

($\geq 300\text{mg}/24\text{h}$), após a 20ª semana de gestação. O diagnóstico de PE grave fundamentou-se na detecção de um dos seguintes critérios: pressão arterial $\geq 160 \times 110\text{mmHg}$, proteinúria $\geq 2\text{g}/24\text{h}$, sintomas de eclâmpsia iminente, eclâmpsia, síndrome HELLP, edema agudo de pulmão, restrição de crescimento fetal.³²

Foram considerados critérios de gravidade da pré-eclâmpsia: Síndrome de HELLP (contagem de plaquetas menor ou igual a $100.000/\mu\text{L}$; Transaminase oxalacética (TGO) e/ou transaminase oxalopirúvica (TGP) igual ou maior que 70UI/L ; Hemólise (caracterizada por DHL igual ou maior que 600UI/L ou bilirrubina total igual ou maior que $1,2\text{mg/dL}$); Síndrome HELLP Parcial (presença de um ou dois critérios diagnósticos para Síndrome HELLP), Crise Hipertensiva (PAS igual ou maior que 160mmHg e/ou PAD igual ou maior que 110mmHg); Eclâmpsia Iminente (presença de dor epigástrica ou em hipocôndrio direito, cefaleia, tonturas, náuseas, vômitos, visão turva, escotomas); Eclâmpsia (caracterizada pela presença de convulsões motoras generalizadas não atribuíveis a outra causa).³²

Para o cálculo do tamanho amostral utilizamos o estudo de Paula et al.³³, em que a proporção de baixo peso em mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia e ácido úrico menor que 6mg/dL é de 30% e que a diferença em mulheres com pré-eclâmpsia e ácido úrico maior que 6mg/dL é de 6%, o que determinou a inclusão de 225 gestantes por grupo. Considerou-se o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

Para análise das variáveis contínuas foram calculados médias e desvio padrão, que foram comparadas pelo teste *t* de Student. Variáveis categóricas foram descritas como frequência e comparadas pelo teste qui-quadrado. Para avaliar as correlações lineares entre variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson, com sua significância determinada através do teste *t* de Student,

adotando-se como nível de significância $p < 0,05$. Para os cálculos de sensibilidade e especificidade e para determinar o melhor valor de corte do ácido úrico como preditor para resultados adversos maternos e perinatais, foram realizadas curvas ROC. O software estatístico utilizado para criação de gráficos e tabelas, através do banco de dados, foi Statistical Analyses System versão 9.2 (GAP-FMB).

4. Resultados

A amostra foi composta de 468 mulheres, entre as quais 252 apresentaram concentração de ácido úrico < 6mg/dL (Grupo I) e 216 concentrações de ácido úrico $\geq$ 6mg/dL (Grupo II). Não houve diferença significativa em relação à idade materna, cor e primiparidade. O grupo II apresentou maior porcentagem de casos graves, menor idade gestacional na resolução da gestação, maior taxa de cesárea e maior valor de proteinúria que o grupo I (Tabela 1).

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos grupos estudados.

VARIÁVEIS	GRUPOS		p
	I (n=252)	II (n=216)	
IDADE MATERNA (anos)	26 (6,8)	26 (7,5)	0,7191
COR			
BRANCA	197 (78)	175 (81)	0,4238
NÃO BRANCA	55 (22)	41 (19)	0,4238
PRIMIPARIDADE	117(46)	93 (43)	0,5151
GRAVIDADE DA PRÉ- ECLÂMPsia			
LEVE	129 (51)	38 (17)	<0,0001
GRAVE	125 (49)	178 (83)	<0,0001
IDADE GESTACIONAL DA RESOLUÇÃO (semanas)	36 (4)	34 (4)	<0,0001
VIA DE PARTO			
VAGINAL	64 (25)	24 (11)	<0,0001
CESÁREA	186 (75)	192 (89)	<0,0001
PROTEINÚRIA (mg/24h)	560 (320-1070)	1830(580-6211)	<0,0001

Valores expressos em média ($\pm$ desvio-padrão) ou mediana (interquartis 25-75) para variáveis contínuas e número de casos (%) para variáveis categorizadas.

Na Tabela 2 estão representadas as complicações maternas. No grupo II houve maior frequência de casos de crise hipertensiva, eclâmpsia, síndrome

HELPP parcial e síndrome HELLP. Não houve diferença estatística em relação aos outros eventos analisados (descolamento prematuro de placenta e eclâmpsia iminente).

Tabela 2 – Complicações maternas entre os grupos estudados

VARIÁVEIS	GRUPOS		<i>p</i>
	I (n=252)	II (n=216)	
CRISE HIPERTENSIVA	4 (1,5)	54 (25)	<0,0001
DESCOLAMENTO PREMATURO DE PLACENTA	2 (0,8)	4 (1,8)	0,5637
ECLÂMPSIA IMINENTE	46 (18,2)	49 (22,6)	0,7717
ECLÂMPSIA	5 (1,9)	15 (6,9)	0,0044
SÍNDROME HELLP PARCIAL	2 (0,8)	17 (7,8)	<0,0001
SÍNDROME HELLP	4 (1,5)	15 (6,9)	0,0012

Valores expressos em número de casos (%).

As complicações perinatais dos grupos estudados encontram-se na Tabela 3. O grupo II apresentou maior porcentagem de óbito fetal, de recém-nascidos prematuros, de pequenos para idade gestacional, com menor peso ao nascer e menor índice de Apgar no 1º minuto. Não houve diferença quanto ao Apgar no 5º minuto entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3 – Complicações perinatais entre os grupos estudados

VARIÁVEIS	GRUPOS		
	I (n=252)	II (n=216)	p
PESO RECEM- NASCIDO (g)	2709 (882)	2092 (930)	<0,0001
ÓBITO FETAL	2 (0,8)	4 (1,8)	0,0012
PREMATUROS	97 (38)	148 (68)	<0,0001
PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL	64 (25)	102 (47)	<0,0001
APGAR 1º MINUTO			
MENOR 7	58 (23)	83 (38)	0,0004
APGAR 5º MINUTO			
MENOR 7	18 (7)	25 (12)	0,0635

Valores expressos em média ($\pm$ desvio-padrão) para variáveis contínuas e número de casos (%) para variáveis categorizadas.

Nas Figuras 1 e 2 estão demonstradas as correlações entre ácido úrico, peso do recém-nascido e proteinúria. Houve fraca correlação negativa entre a concentração de ácido úrico e peso do recém-nascido ($r = -0,3211$, $p < 0,0001$) e fraca correlação positiva entre ácido úrico e proteinúria ($r = 0,3237$, $p < 0,0001$).

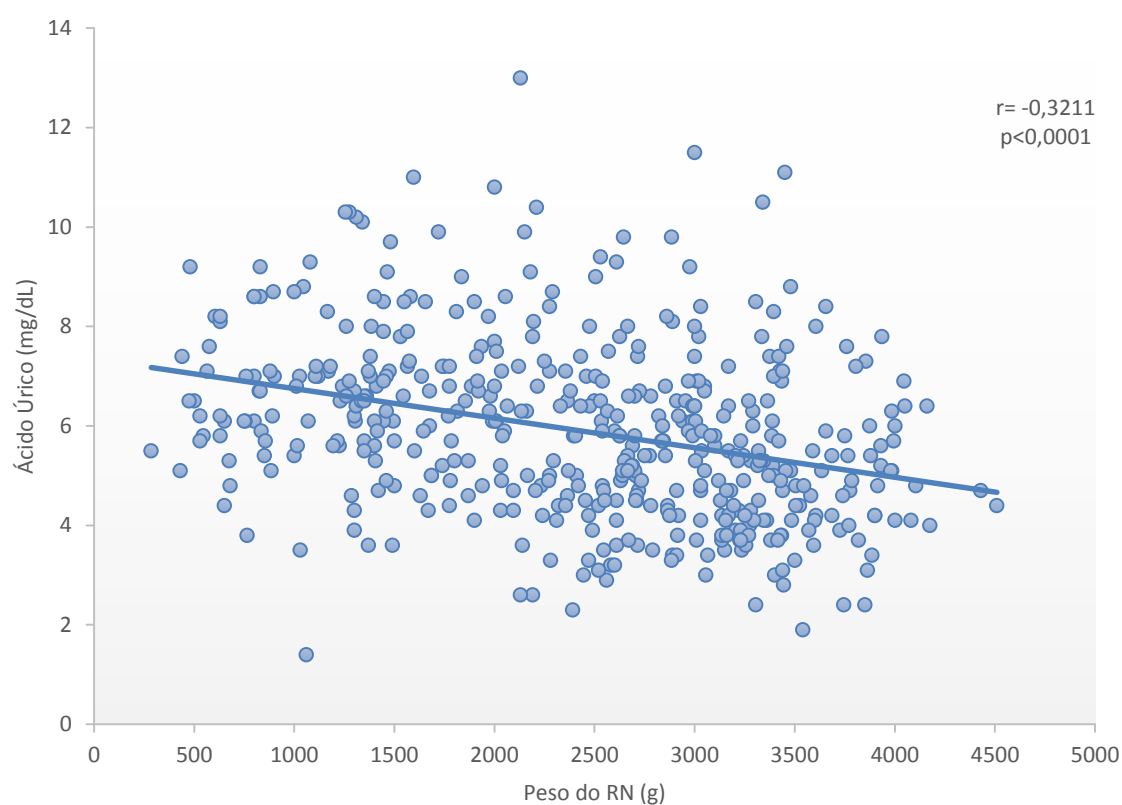


Figura 1 - Correlação da concentração de ácido úrico (mg/dL) e peso do recém-nascido (g)

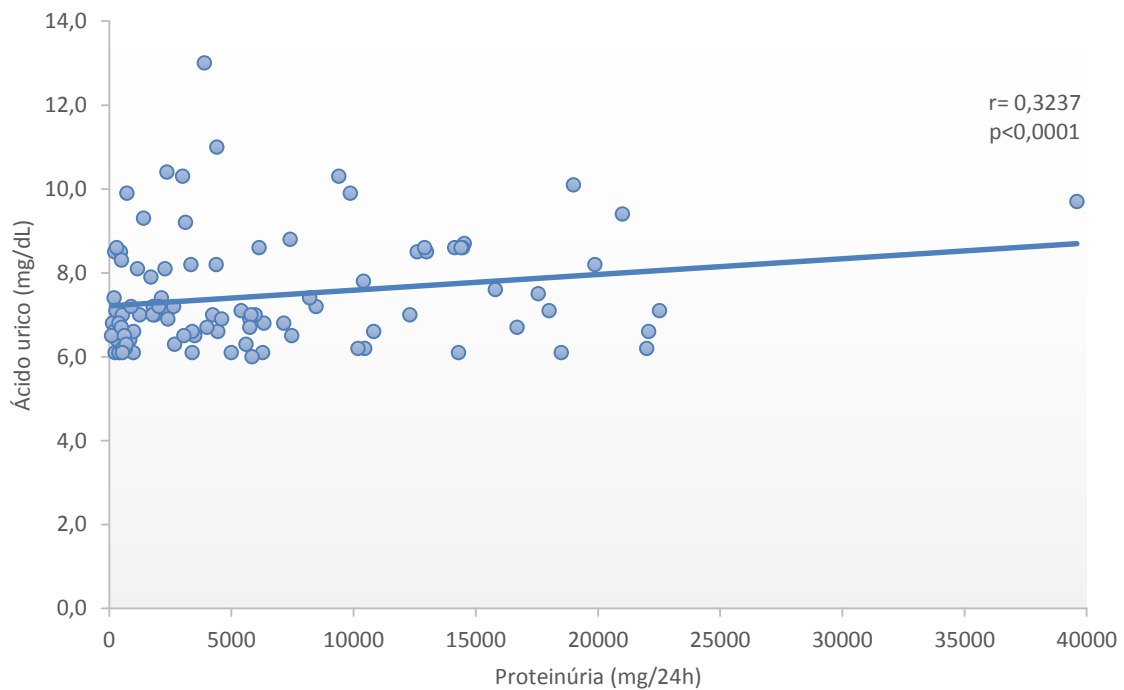


Figura 2 - Correlação entre concentração de ácido úrico (mg/dL) e proteinúria (mg/24h)

As Figuras 3 e 4 mostram curvas ROC do ácido úrico para o risco de crise hipertensiva e recém-nascido pequeno para idade gestacional, com áreas sobre a curva (0,59; IC 95% 0,53- 0,65, $p<0,05$); (0,66; IC 95% 0,61- 0,71, $p<0,05$), respectivamente. O melhor ponto de corte do ácido úrico para avaliar estes desfechos foi 5,8mg/dL, com sensibilidade de 60% e especificidade de 55% para o risco de crise hipertensiva e sensibilidade de 64% e especificidade de 60% para o risco de recém-nascido pequeno para a idade gestacional em gestantes com PE.

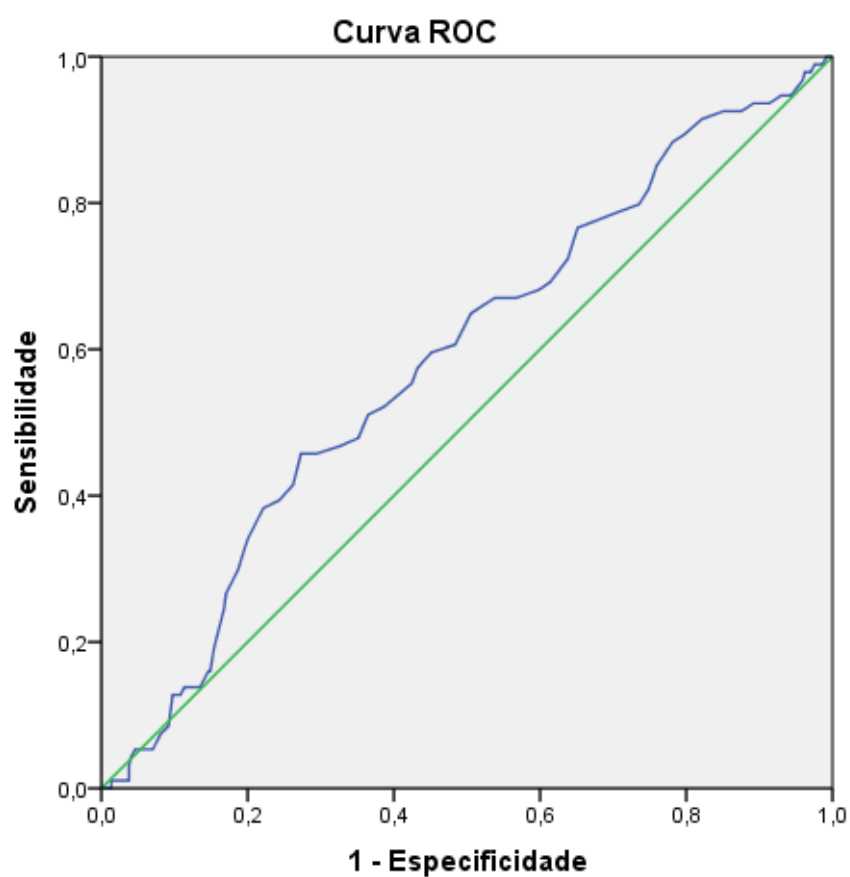


Figura 3 - Curva ROC do ácido úrico para predição de crise hipertensiva em gestantes com PE

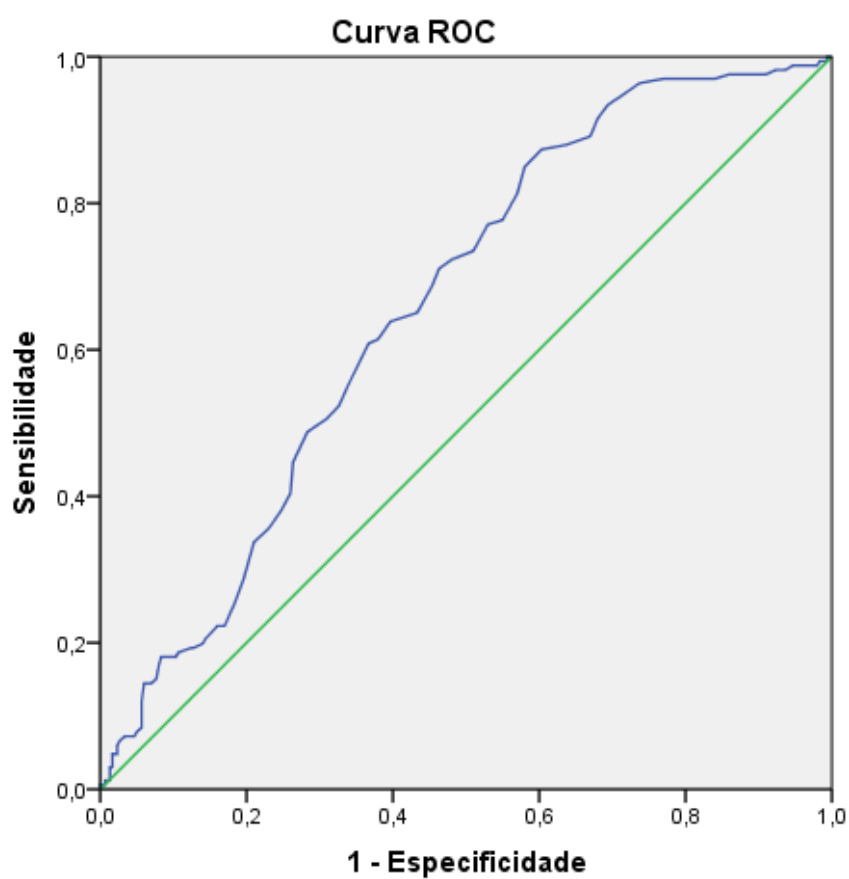


Figura 4 - Curva ROC do ácido úrico para predição de pequeno para a idade gestacional

5. Discussão

O presente estudo mostrou que, a hiperuricemia ($\geq 6\text{mg/dL}$) materna presente nas gestantes com PE, está associada com alguns desfechos desfavoráveis maternos (crise hipertensiva, eclâmpsia, síndrome HELLP parcial e síndrome HELLP) e perinatais (óbito fetal, prematuridade, RN pequenos para idade gestacional, com menor peso ao nascer), além de fraca correlação negativa com o peso do recém-nascido e correlação positiva com a proteinúria.

A pré-eclâmpsia se caracteriza tanto pela hiperuricemia como por sinais de aumento da formação de reativos intermediários do oxigênio e diminuição de anti-oxidantes. Essa doença também se caracteriza por implantação deficiente do trofoblasto, que produz estado de relativa hipóxia na interface materno-fetal, determinando elevadas concentrações de xantina e hipoxantina e altos níveis de citocinas circulantes. Esses mecanismos induziriam maior produção de ácido úrico e de radicais livres, que contribuiriam para a hiperuricemia e aumento do estresse oxidativo presentes na doença.¹⁷ Considerando a ação anti-oxidante do ácido úrico, principalmente na pré-eclâmpsia, proposta por Uotila et al. (1992,1994) a hiperuricemia além de ser um marcador da produção de radicais livres, também teria papel protetor contra os mesmos^{36,17}.

Assim, desde o início do século passado, os estudos correlacionam a elevação da concentração do ácido úrico com a pré-eclâmpsia³⁷. Porém, persistem em aberto questões da associação desse marcador com o prognóstico materno e perinatal e com a gravidade da hipertensão, bem como com o prognóstico perinatal.¹⁴⁻³⁸⁻⁴⁰

Em nossa casuística, as gestantes com hiperuricemia apresentaram maior frequência de crise hipertensiva, síndrome HELLP parcial, síndrome HELLP e

eclâmpsia, resultados concordantes com a literatura^{22,29,39,41-44} Entretanto, segundo a meta-análise realizada por Thangaratinam et al. (2006), embora o aumento do ácido úrico se associe com aproximadamente o dobro de risco para complicações graves, como eclâmpsia, crise hipertensiva e morte perinatal, este marcador bioquímico ainda não deve ser utilizado como determinante para definir conduta em mulheres com pré-eclâmpsia.

Em relação às complicações perinatais, encontramos maior frequência de desfechos desfavoráveis no grupo com hiperuricemia, em quase todas as variáveis estudadas, com exceção para o índice de Apgar de 5º. minuto, justificável provavelmente por haver neste grupo maior número de gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Embora o grupo com hiperuricemia apresentasse taxa de óbito fetal duas vezes maior que o grupo com ácido úrico < 6mg/dL, ressaltamos que nesta casuística a frequência deste desfecho foi baixa (1,2%).

Vários estudos mostram associação do aumento da concentração do ácido úrico com peso do RN, pequeno para a idade gestacional e prematuridade.^{42,45,46} No nosso estudo os recém-nascidos das gestantes com concentração de ácido úrico igual ou maior que 6mg/dL apresentaram peso menor ao nascer quando comparados com o grupo com valores abaixo de 6mg/dL, entretanto encontramos fraca correlação negativa entre o ácido úrico e peso do RN ($r = -0,32$). Uma hipótese para este achado seria que a diminuição do peso do RN foi consequente à deficiência da função nutricional da placenta, sem a ocorrência de isquemia e hipóxia, que seriam responsáveis pelo aumento do ácido úrico.

O maior número de prematuros no grupo com concentração de ácido úrico aumentada pode ser justificado pelo fato que, este grupo contém aproximadamente o dobro de casos graves em relação ao outro grupo e conseqüentemente necessitou de resolução da gestação precocemente.

Em muitas pacientes com pré-eclâmpsia PE observa-se hiperuricemia, que se correlaciona com proteinúria elevada e gravidade da doença, refletindo um dano renal progressivo^{24,25,46-49}. Dados estes, também observados em nosso estudo, que demonstrou fraca correlação, indicando que esses dois marcadores se modificam de forma semelhante nas gestantes com pré-eclâmpsia.

Além de comparar os desfechos desfavoráveis maternos e perinatais, determinamos o ponto de corte, através da curva ROC, para os dois desfechos materno (crise hipertensiva) e perinatal (prematuridade) mais prevalentes e de interesse neste estudo. O melhor ponto de corte da concentração do ácido úrico para avaliar estes desfechos foi 5,8mg/dL. Livingston et al. (2014) encontrou valores de corte menores do que os nossos, porém não excluíram em sua casuística mulheres previamente hipertensas e/ou portadoras de outras patologias clínicas prévias.

Com base nos dados apresentados, verificou-se que a concentração do ácido úrico fornece informações relevantes, mas dentro de um contexto clínico complexo e combinado com outros preditores de complicações, não apresentando, por si só, força de poder decisório final na prática obstétrica.

6. Conclusão

Em gestações complicadas por pré eclâmpsia, o aumento do ácido úrico sérico materno associa-se à:

- Maior frequência de complicações maternas (crise hipertensiva, eclâmpsia, síndrome HELPP parcial e síndrome HELLP);
- Maior frequência de complicações perinatais (óbito fetal, prematuridade, recém-nascidos pequenos para idade gestacional, menor peso ao nascer e índice de Apgar <7 no 1º minuto);
- Correlação negativa entre ácido úrico e peso do recém-nascido;
- Correlação positiva entre ácido úrico e proteinúria.

Portanto, a concentração de ácido úrico sérico materno ≥ 6 mg/dL é um sinalizador de complicações materna e perinatal em gestantes portadoras de pré-eclâmpsia.

7. Referências

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005; 365:785-99.
 2. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Preeclampsia and future maternal health. *J Hypertension*. 2010; 28:1349–55.
 3. Cunningham FG. Hypertensive disorders in pregnancy. In: *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York: McGraw Hill; 2005. Cap 34,762-99.
 4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *ACOG Practice Bulletin no. 33*. Washington, DC.: ACOG; 2002.
 5. Sibai BM. Hypertension in pregnancy: foreword. *Clin Obstet Gynecol*. 1999; 42:421.
 6. ACOG Committee on Practice Bulletins , ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2001; 98(1):suppl 177-85.
 7. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: Challenge the current hypothesis. *Hypertension*. 2008; 51:970-975.
 8. Souza ASR, Noronha Neto C, Coutinho IC, Diniz CP, Lima MMS. Pré-eclâmpsia. *Femina*. 2006; 34(7):499-507.
 9. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Methylxanthines. In: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th.ed. New York: McGraw Hill; 1996. p.672-8.
 10. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of estrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *BMJ*. 1973; 1: 449-51.
-

-
11. Carter J, Child A. Serum uric acid levels in normal pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1989; 29: 313-4
 12. Kang DH, Finch J, Nakagawa T, Karumanchi SA, Kanellsi J, Granger J, Johnson RJ. Uric acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia: searching for a pathogenetic link. *J Hypertens.* 2004; 22:229 –235
 13. Nwagha UI, Ejezie FE, Iyare EE. Evaluation of serum uric acid levels in normal pregnant Nigerian women. *Niger J Clin Pract.* 2009; 12: 83-6.
 14. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, Powers RW. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension.* 2005; 46:1263–9.
 15. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, et al. Uric acid concentration in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194: 160.
 16. Escudero C, Bertoglia P, Muñoz F, Roberts JM. Purinas y ácido úrico en pre-eclampsia: interacciones fisiopatológicas y proyecciones en investigación. *Rev Méd Chile.* 2013; 141:895-902.
 17. Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174:288–91
 18. Maguire MH, Westermeyer FA, King CR. Measurement of adenosine, inosine and hypoxanthine in human term placenta by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1986; 380:55-66.
 19. Suzuki S, Yoneyama Y, Sawa R, Otsubo Y, Takeuchi T, Araki T. Relation between serum uric acid and plasma adenosine levels in women with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2001; 51:169-72.
-

20. Torres R, Puig J. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007; 2(48): 1-10.
 21. Harvey R, Ferrier D. *Bioquímica Ilustrada*. 5 ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.
 22. Lancet M, Fisher IL. The value of blood uric acid levels in toxemia of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1956; 63:116–9.
 23. McFarlane CN. An evaluation of the serum uric acid level in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1963; 70:63–8.
 24. Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RH. Plasma-urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. *Lancet*. 1976; 1:1370–3.
 25. Liedholm H, Montan S, Aberg A. Risk grouping of 113 patients with hypertensive disorders during pregnancy, with respect to serum urate, proteinuria and time of onset of hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1984; 118:43–8.
 26. Martin Jr JN, May WL, Magann EF, Terrone DA, Rinehart BK, Blake PG. Early risk assessment of severe preeclampsia: admission battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180:1407–14.
 27. Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165:160–72.
 28. Conde-Agudelo A, Lede R, Belizán J. Evaluation of methods used in the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1994; 49:210–22.
-

-
29. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002; 24:628–32.
 30. Thangaratinam S, Ismail KMK, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG.* 2006; 113:369– 78.
 31. Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, Cataneo RN, Greenberg J. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190:1184-90.
 32. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2014; 4: 97-104
 33. Paula, L. G. Associação entre ácido úrico sérico materno, proteinúria, idade gestacional e peso do recém-nascido em gestantes hipertensas. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Nefrologia] – Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2005
 34. Uotila J, Metsa-Ketala T, Tuimala R. Plasma peroxy radical trapping capacity in severe preeclampsia is strongly related to uric acid. *Clin Exp Hypertens Pregnancy.* 1992; B11:71-80.
 35. Uotila J, Kirkkola AL, Rorarius M, Tuimala R, Metsa-Ketala T. The total peroxy radical trapping ability of plasma and cerebrospinal fluid in normal and preeclamptic parturients. *Free Radic Biol Med.* 1994; 16:581-90.
 36. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med.* 1993; 14:615-31.
-

37. Slemons J, Borgert L. The uric acid content of maternal and fetal blood. *J. Biol. Chem.* 1917; 32: 63-69.
 38. Stander H, Cadden J. Blood chemistry in preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1934; 28:856-871.
 39. Voto LS, Illia R, Darbon Grosso HA, Imaz FU, Margulies M. Uric acid levels: a useful index of severity of preeclampsia and perinatal prognosis. *J Perinat Med.* 1988; 16:123–126.
 40. Martin AC, Brown MA. Could uric acid have a pathogenic role in pre-eclampsia?. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6:744–748.
 41. Magann EF, Chauhan SP, Naef RW, Blake PG, Morrison JC, Martin J. Standard parameters of preeclampsia: can the clinician depend upon them to reliably identify the patient with the HELLP syndrome?. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1993; 33:122–6.
 42. Yassaee F. Hyperuricemia and perinatal outcomes in patients with severe preeclampsia. *Iran J Med Sci.* 2003; 28: 198–9.
 43. Peralta MLP, Basavilvazo MAR, Cruz AA, Sa´nchez SA, Guzm´an MLI, Mart´ınez CGM. Clinical significance of the laboratory determinations in preeclamptic patients. *Ginecol Obstet Mex.* 2004; 72:57–62.
 44. Livingston JR, Payne B, Brown M, Roberts JM, Cote A, Magee LA, et al. Uric Acid as a predictor of adverse maternal and perinatal outcomes in women hospitalized with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014; 36(10): 870-7
 45. Tejal P, Astha D. Relationship of Serum Uric Acid Level to Maternal and Perinatal Outcome in Patients with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Gujarat Medical Journal.* 2014; 69(2):1–3.
-

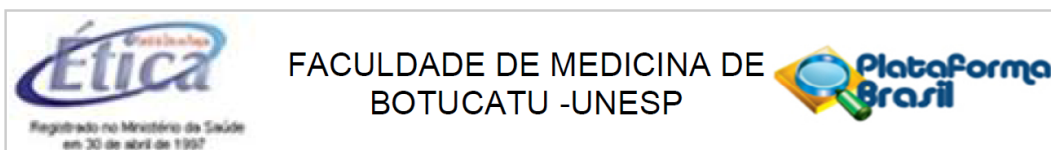
46. Yoshimura A, Ideura T, Ywasaki S, Koshikawa S. Significance of uric acid clearance in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162:1639-40.

 47. Kahhale S, Bittar RE, Carrara W, Komagata HA, Cardoso RHA, Zugaib M. Proteinúria como fator de risco no prognóstico da gestação associada à síndrome hipertensiva. *Rev Ginecol Obstet.* 1992; 3:122-9.

 48. Mustaphi R, Gopalan S, Dhaliwal L, Sarkar AK. Hyperuricemia and pregnancy induced hypertension-reappraisal. *Indian J Med Sci.* 1996; 50:68-71.

 49. Garrone C, Broso P. Acido urico ed eclampsia imminente. *Minerva Ginecol.* 1997; 49:213-6.
-

8. Anexo

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO MATERNO E RECÉM NASCIDO PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL EM GESTANTES COM PRÉ ECLÂMPSIA

Pesquisador: ANDRESSA TRECENTI DAMACENA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 43061115.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.031.700

Data da Relatoria: 22/04/2015

Apresentação do Projeto:

O aumento das taxas de ácido úrico sérico materno (AU) tem sido associado com a gravidade da hipertensão, proteinúria e prognóstico perinatal. O objetivo deste estudo é estudar o ácido úrico sérico materno em pacientes com gestação complicada por hipertensão arterial sistêmica. Este é um estudo observacional retrospectivo, que pretende avaliar a associação entre os níveis de ácido úrico sérico em gestantes hipertensas, com o valor de proteinúria e o peso ao nascer. Serão avaliadas 450 gestantes hipertensas, divididas em dois grupos, de acordo com a dosagem de ácido úrico sérico:- grupo 1: igual ou superior a 6 mg/dL;- grupo 2: inferior a 6 mg/dL. Será analisada a correlação entre o nível de ácido úrico e proteinúria maternas e a associação entre os valores de ácido úrico e resultados maternos e perinatais adversos. Os resultados obtidos poderão identificar se a concentração do ácido úrico pode ser utilizado como marcador de complicações maternas e perinatais nas gestantes com pré-eclâmpsia e definir um valor para gravidade da pré-eclâmpsia.

Objetivo da Pesquisa:

Correlacionar os níveis séricos de ácido úrico e proteinúria de 24 horas em pacientes com pré eclâmpsia; 2- Verificar a associação entre níveis séricos de ácido úrico com resultados maternos e perinatais adversos.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

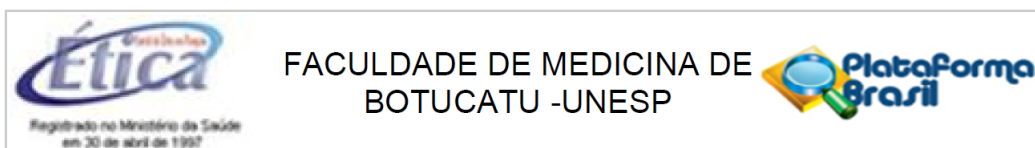
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.031.700

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos. Os benefícios serão indiretos, e incluem o melhor conhecimento quanto à inclusão do ácido úrico sérico materno nos processos de decisão na prática obstétrica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto atende aos requisitos das resoluções de pesquisa em seres humanos, está claro e bem redigido, e trata de tema pertinente. Os autores solicitam dispensa da aplicação do TCLE, justificando o desenho retrospectivo observacional do estudo. O cronograma é adequado, com início previsto em 20/04/2015 e conclusão em 6 meses. O orçamento foi estimado em R\$ 2.000,00, e será financiado com recursos próprios.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

No processo constam a folha de rosto assinada pela instituição proponente e as autorizações do HC-FMB e do chefe do departamento de Ginecologia e Obstetria.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Parecer favorável à aprovação, sem necessidade de envio a CONEP.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa aprovado em reunião extraordinária do CEP de 22 de abril de 2015, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que ao final do presente estudo seja enviado o respectivo "Relatório Final de Atividades" na forma de "NOTIFICAÇÃO".

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Telefone: (14)3880-1608

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.031.700

BOTUCATU, 22 de Abril de 2015

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli , s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 **CEP:** 18.618-970
E-mail: capellup@fmb.unesp.br