

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO

**HIPERFERRITINEMIA PIORA DESFECHOS PERINATAIS EM CONCEPTOS DE
GESTAÇÕES COM PRÉ-ECLÂMPSIA**

JOÃO VICTOR FARIAS DA SILVA

MACEIÓ
2019

JOÃO VICTOR FARIAS DA SILVA

**HIPERFERRITINEMIA PIORA DESFECHOS PERINATAIS EM CONCEPTOS DE
GESTAÇÕES COM PRÉ-ECLÂMPSIA**

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

Orientadora Prof^a Dr^a **Alane Cabral Menezes de Oliveira**

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas

Coorientadora Prof^a Dra^a **Fabiana Andrea Moura**

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas

**MACEIÓ
2019**

Catlogação na fonte

Universidade Federal de Alagoas

Biblioteca Central

Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária Responsável: Helena Cristina Pimentel do Vale – CRB4- 661

S586h Silva, João Victor Farias da.
Hiperferritinemia piora desfechos perinatais em conceptos de gestações com pré-eclâmpsia / João Victor Farias da Silva. – 2019.
78 f : il.

Orientadora: Alane Cabral Menezes de Oliveira.
Coorientadora: Fabiana Andrea Moura.
Dissertação (mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas.
Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Maceió, 2019.

Inclui bibliografia.
Apêndices: f. 59-68.
Anexos: f. 69-78.

1. Pré-eclâmpsia. 2. Gravidez. 3. Desenvolvimento fetal. 4. Inflamação.
5. Ferrentina. I. Título.

CDU: 612.39: 618.3

**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**

**“HIPERFERRITINEMIA PIORA DESFECHOS PERINATAIS EM
GESTANTES COM PRÉ-ECLÂMPSIA”**

por

JOÃO VICTOR FARIAS DA SILVA

A Banca Examinadora, reunida aos 28/03/2019, considera o
candidato **APROVADO**.

Profª Drª Alane Cabral Menezes de Oliveira
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Orientadora)

Profª Drª Fabiana Andréa Moura
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Coorientadora)

Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

Profª Drª Ana Catarina Rezende Leite
Instituto de Química e Biotecnologia
Universidade Federal de Alagoas
(Examinadora)

RESUMO

SILVA, J. F. S. **Hiperferritinemia piora os desfechos perinatais de conceptos de gestações com pré-eclâmpsia.** 2019. 78f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2019.

A pré-eclâmpsia faz parte do grupo de doenças hipertensivas que podem atingir o período gravídico e é uma das principais causas de morbimortalidade materna, especialmente nos países em desenvolvimento. Fatores de risco e complicações são descritos na literatura, mas sua fisiopatologia não foi totalmente elucidada. A inflamação tem sido descrita como um papel fundamental e biomarcadores inflamatórios têm sido analisados e associados à esta doença. Ao considerar que a inflamação também implica no desenvolvimento fetal, este estudo teve o objetivo de analisar a prevalência da hiperferritinemia em gestantes com pré-eclâmpsia e sua associação com desfechos perinatais adversos. Assim, a presente dissertação é composta por dois capítulos, sendo um referente à revisão da literatura que fundamentou a ferritina como marcador inflamatório e o outro correspondente a um estudo transversal realizado numa maternidade referência para gestação de alto risco no estado de Alagoas, no ano de 2017, com base no objetivo deste estudo, onde foram estudadas 206 gestantes com pré-eclâmpsia e 46 gestantes saudáveis com seus recém-nascidos. Os resultados foram analisados por meio de regressão de Poisson, com $p < 0,05$ como significativo. Como resultado deste estudo original, a hiperferritinemia esteve associada à pré-eclâmpsia e ao aumento na ocorrência de desfechos perinatais adversos, como baixo peso e baixo comprimento ao nascer, nascimento de recém-nascido pequeno para a idade gestacional e intercorrências no parto em gestantes com pré-eclâmpsia. Estudos tais como este são importantes no monitoramento e na identificação de marcadores que possam ser utilizados na predição e como auxiliares na tomada de decisões que visam reduzir ou atenuar as complicações da doença.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia; Inflamação; Ferritina; Desenvolvimento fetal; Recém-nascido.

ABSTRACT

SILVA, J. F. S. **Hyperferritinemia worsens the perinatal outcomes of conceptions of pregnancies with pre-eclampsia.** 2019. 78f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2019.

Pre-eclampsia is one of the major causes of maternal morbidity and mortality, especially in developing countries. Risk factors and complications are described in the literature, but its pathophysiology has not been fully elucidated. Inflammation has been described as a key role and inflammatory biomarkers have been analyzed and associated with this disease. Considering that inflammation also implies fetal development, this study aimed to analyze the prevalence of hyperferritinemia in pregnant women with preeclampsia and its association with adverse perinatal outcomes. Thus, the present dissertation is composed of two chapters, one referring to the literature review that based the ferritin as an inflammatory marker and the other one corresponding to a cross-sectional study performed in a reference maternity for high risk gestation in the state of Alagoas, in the year of 2017, based on the objective of this study, being that 206 pregnant women with preeclampsia and their newborns were studied and the results analyzed by means of Poisson regression, with $p < 0.05$ as significant. Finally, hyperferritinemia was associated with preeclampsia and a increase in the occurrence of adverse perinatal outcomes, such as low birth weight and low birth length, birth of a small newborn to gestational age, and interurrences at birth. Studies such as this are important in the monitoring and identification of markers that can be used in prediction and as decision aids that reduce or attenuate the complications of the disease.

Key words: Preeclampsia; Inflammation; Ferritin; Fetal development; Newborn.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Artigo original

Table 1 - Demographic, economic, lifestyle, nutritional and obstetric characterization of pregnant women with pre-eclampsia treated in a maternity reference for high risk in Alagoas, 2017.

Table 2 - Biochemical variables described in the median and interquartile range of pregnant women with preeclampsia, according to the presence or absence of hyperferritinemia, attended in reference maternity for high risk in Alagoas, 2017.

Table 3 - Perinatal outcomes of pregnant women with preeclampsia treated in a reference maternity for high risk in Alagoas, 2017, according to the presence of hyperferritinemia.

Table 4 - Results of bivariate and multivariate analysis of perinatal outcomes due to the presence of hyperferritinemia and socio-demographic, economic, lifestyle, nutritional and obstetric variables of pregnant women with preeclampsia treated in a maternity reference for the high risk of Alagoas, in 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AIG (SUGA)	Adequado para a idade gestacional
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DHEG	Doenças hipertensivas específicas da gestação
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EROs (ROS)	Espécies reativas de oxigênio
FAPEAL	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas
FN (WOH)	Níveis normais de ferritina (sem hiperferritinemia)
GIG (LGA)	Grande para a idade gestacional
HF (WH)	Hiperferritinemia (com hiperferritinemia)
IC (CI)	Intervalo de confiança
IG (GI)	Idade gestacional
IL-1	Interleucina-1
IL-10	Interleucina-10
IL-13	Interleucina-13
IL-16	Interleucina-16
IL-18	Interleucina-18
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IMC (BMI)	Índice de massa corporal
NADPH	Nicotinamina adenina dinucleotídeo fosfato
PCR (CRP)	Proteína C reativa
PE	Pré-eclâmpsia

PIG (SGA)	Pequeno para a idade gestacional
PPSUS	Programa Pesquisa para o Sistema Único de Saúde
RNAm	Ácido ribonucleico mensageiro
RP (PR)	Razão de prevalência
sFlt-1	Tirosina quinase solúvel
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGO (GOT)	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP (GPT)	Transaminase glutâmico-pirúvica
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UFAL	Universidade Federal de Alagoas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Introdução	15
2.2 Fisiopatologia da pré-eclâmpsia: o papel da inflamação e do estresse oxidativo	16
2.3 O ferro	17
2.3.1 O Metabolismo do ferro	18
2.4 O ferro e a gestação	19
2.4.1 O ferro na fisiopatologia da pré-eclâmpsia	20
2.4.2 O ferro durante a pré-eclâmpsia	21
2.5 Ferritina como marcador inflamatório	22
2.5.1 A ferritina	22
2.5.2 a Pré-eclâmpsia e a Hiperferritinemia	23
3 ARTIGO ORIGINAL	25
4 CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	50
APÊNDICES	59
ANEXOS	69

A gestação é um processo fisiológico que em sua maioria cursa sem intercorrências (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). No entanto, quando há exposição a fatores de risco biológicos, ambientais ou socioeconômicos, distúrbios, como as doenças hipertensivas específicas da gestação (DHEG), podem ocorrer e aumentar os riscos para o binômio mãe-filho no período fetal, no pós-parto ou ainda pode influenciar na qualidade de vida anos após o nascimento (VEST; CHO, 2014).

Dentre as DHEG destaca-se a pré-eclâmpsia, tanto pela sua elevada prevalência/incidência, quanto pelos resultados adversos para a gestante/feto/nascituro (HERRERA et al., 2014). Conceitua-se a pré-eclâmpsia como o surgimento de elevação da pressão arterial (pressão sistólica/diastólica igual ou maior que 140/90mmHg em 2 momentos com intervalo de 6 horas) por volta da 20ª semana, acompanhada de proteinúria ou sinais e sintomas, como distúrbios visuais, cefaleia, epigastralgia ou ainda alterações bioquímicas por comprometimento renal ou hepático (SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005; BRASIL, 2012; BHARADWAJ et al., 2017)

Diversos fatores de risco para o seu surgimento são descritos na literatura, como a primiparidade, os extremos de idade reprodutiva, os antecedentes familiares e pessoal, o estado nutricional comprometido e as condições socioeconômicas desfavoráveis (VEST; CHO, 2014). Entre as consequências, além do risco de óbito, estão o comprometimento fetal, o baixo peso ao nascer, a prematuridade, a restrição do crescimento intrauterino e o maior risco para infecções (BRAMHAM et al., 2004; BROEKHUIJSEN et al., 2015).

Para a mãe, ainda no período gestacional, podem surgir descolamento prematuro da placenta, doença renal aguda e hemorragias (OLIVEIRA et al., 2006). Após o parto, estudos têm identificado a associação com desordens a longo prazo, a exemplo das doenças renais e até câncer, por exemplo, e, por isso, a ideia de que a pré-eclâmpsia é autolimitada passou a ser descartada (JIM; KARUMANCHI, 2017). Embora os fatores de risco, as complicações maternas, fetais e perinatais sejam bem descritas na literatura, a fisiopatologia da doença ainda é incerta (HARMON et al., 2016).

Por afetar diversos órgãos, a pré-eclâmpsia é caracterizada como uma doença multissistêmica e está associada a diversas alterações (HARMON et al., 2016), com destaque para as alterações no metabolismo do ferro (TOLDI; MOLVAREC; BEKO, 2010). No âmbito do estresse oxidativo, alguns autores citam que pela sua capacidade pró-oxidativa este mineral pode desempenhar papel importante, contribuindo para o surgimento desta patologia (LIU et al., 2018).

Além disso, diante da inflamação, as alterações no metabolismo do ferro podem estar associados e refletirem a gravidade da inflamação, sendo detectada através de alteração em diversos marcadores, como é o caso da ferritina. Esta proteína é conhecida por refletir o *status* de ferro em condições consideradas normais ou baixas, mas por ser uma proteína de fase aguda positiva suas concentrações aumentam em resposta à infecção, inflamação, lesão tecidual ou reações imunológicas, e, portanto, na pré-eclâmpsia pode refletir o quadro inflamatório e, conseqüentemente, o prognóstico da gestação (DIGNASS; FARRAG; STEIN, 2018).

Diante do exposto e das lacunas ainda existentes quanto à compreensão etiopatogênica desta patologia, identificar a presença de biomarcadores que possam contribuir para estimativa da gravidade e/ou com os desfechos perinatais se torna fundamental e um auxiliador nas medidas a serem tomadas, especialmente ao levar em conta que a pré-eclâmpsia é uma das maiores causas de morte materna e de complicações neonatais (CARTY; DELLES; DOMINICZAC, 2008).

Assim, esta dissertação trata da análise da ferritina na pré-eclâmpsia e nos desfechos perinatais e é composta por um capítulo de revisão da literatura e um artigo original. Na revisão da literatura procurou-se apresentar os principais fundamentos para a compreensão do metabolismo do ferro na pré-eclâmpsia que assegurem a ferritina como um marcador inflamatório.

Por outro lado, o artigo original, realizado com gestantes com pré-eclâmpsia atendidas em maternidade referência para alto risco no estado de Alagoas, intitulado “Hiperferritinemia piora desfechos perinatais em gestantes com pré-eclâmpsia” teve por objetivo analisar a prevalência da hiperferritinemia (HF) em gestantes com pré-eclâmpsia e sua associação com desfechos perinatais adversos.

2.1 Introdução

As doenças hipertensivas específicas da gestação estão entre as principais causas de morbimortalidade materna e fetal no mundo, principalmente nos países em desenvolvimento (KHAN et al., 2006; HERRERA et al., 2014), afetam de 5 a 17% de todas as gestações e que surgem a partir da 20^a semana como hipertensão crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica ou como eclâmpsia (SIBAI, 2003; WAGNER; BARAC; GAROVIC, 2007; MAGEE et al., 2014).

A pré-eclâmpsia é uma doença multissistêmica de etiologia não totalmente elucidada que afeta de 5 a 10% das gestações (HARMON et al., 2016), sendo responsável por cerca de 16% da mortalidade materna em países industrializados, podendo chegar a 25% na América Latina (KHAN et al., 2006). Manifesta-se através de elevação da pressão arterial e é diagnosticada na presença desta e de proteinúria ou sinais e sintomas, como epigastralgia, cefaleia, escotomas, alterações hematológicas, insuficiência renal, entre outros (BROWN et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2006; STEEGERS et al., 2010; PINHEIRO et al., 2016).

Esta patologia se associa a desfechos perinatais adversos, como o baixo peso ao nascer, a prematuridade, infecção neonatal, restrição do crescimento intrauterino, e entre seus fatores de risco estão os extremos de idade reprodutiva, história familiar e/ou pessoal de pré-eclâmpsia, nuliparidade, raça negra, condições socioeconômicas desfavoráveis e obesidade (ROBERTS et al., 2003; LO; MISSION; CAUGHEY, 2013).

Alguns estudos têm identificado a associação entre pré-eclâmpsia e alterações no metabolismo do ferro (TOLDI et al., 2010; BRUNACCI et al., 2018), visto que, pela capacidade pró-oxidativa deste mineral, o aumento nos seus níveis séricos pode induzir a produção de espécies altamente reativas e contribuir para a fisiopatologia da doença ou representar o estado inflamatório causado por esta condição (DIGNASS; FARRAG; STEIN, 2018).

Em países em desenvolvimento, como o Brasil, a anemia ferropriva em gestantes pode chegar a 60% (FRIEDRISCH; FRIEDRISCH, 2017). Estudos brasileiros têm encontrado uma prevalência de 25,3% (SANTOS et al., 2012) 28,3% (OLIVEIRA; BARROS; FERREIRA, 2015) e 50% (FERREIRA; MOURA; CABRAL JUNIOR, 2008). Somado a isso, a gestação fisiologicamente progride com aumento do volume plasmático e deficiência de ferro (HOROWITZ; INGARDIA; BORGIDA, 2013). Por isso, no Brasil, para considerar a associação do excesso de ferro com o surgimento de pré-eclâmpsia há necessidade de estudos.

Por outro lado, durante a pré-eclâmpsia, independente dos níveis de séricos de ferro, há alterações metabólicas que caracterizam a ferritina como uma proteína de fase aguda (DIGNASS; FARRAG; STEIN, 2018). Diante disso, neste capítulo de revisão será abordado o

metabolismo do ferro na inflamação, característica da pré-eclâmpsia, com ênfase na ferritina como marcador inflamatório.

2.2 Fisiopatologia da Pré-eclâmpsia: o papel da inflamação e do estresse oxidativo

Durante a gestação, o organismo materno sofre adaptações para o desenvolvimento embrionário que vão desde uma hipovolemia fisiológica ao remodelamento estrutural e funcional do útero (MEDEIROS BORGES et al., 2001; KIM; KIM, 2017). Desde o entorno das artérias espiraladas à toda sua extensão, através de um processo fundamental para a nutrição do embrião, no endométrio há a diferenciação das células estromais em decíduais e o blastocisto é, então, fixado e se diferencia na formação do embrião (massa interna) e da placenta (camada mais externa) (RAMATHAL et al., 2010).

Na camada mais externa, por exclusão do sangue materno oxigenado devido a um invólucro no embrião, a condição de hipóxia promove a proliferação do trofoblasto extraviloso e a sua migração às artérias espiraladas através das vilosidades coriônicas (CANIGGIA et al., 2000). Com o aumento do gradiente de oxigênio, por volta de 12 semanas, há diferenciação em trofoblasto extraviloso invasivo não proliferativo e, portanto, há a invasão dessas artérias e o estabelecimento de um fluxo sanguíneo constante, pois os vasos perdem elasticidade, tornam-se dilatados, com menor resistência e com maior capacidade de suprimento sanguíneo (HUPPERTZ et al., 2009).

Para a contínua progressão fisiológica do processo gestacional, de forma auxiliar, as células imunes da decídua promovem um estado anti-inflamatório, contribuindo para a imunotolerância materna ao feto e aos antígenos fetais (MCNALLY et al., 2017; HAUMONTE et al., 2014; RUSTERHOLZ et al., 2007). No entanto, quando a hipóxia prossegue para além das 12 semanas, há pobre invasão trofoblástica nas artérias espiraladas e persistência da elevada resistência que levam à isquemia placentária, ao dano por reperfusão e à descontrolada produção de espécies reativas que, em situação de incapacidade tecidual antioxidativa, promovem o estresse oxidativo (OLIVEIRA; KARUMANCHI; SASS, 2010; JI et al., 2013), que é caracterizado pelo desequilíbrio entre os níveis de espécies reativas em um tecido e a atividade antioxidante deste, promovendo dano molecular (AOUACHE et al., 2018; SCHOOTS et al., 2018).

O ânion radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), uma das espécies reativas produzidas através da cadeia transportadora de elétrons, por ação da enzima xantina oxidase e do complexo enzimático NADPH (nicotinamina adenina dinucleotídeo fosfato) oxidase, dentre outros, pode combinar-se com o óxido nítrico (ON^{\bullet}), benéfico para a placentação devido à capacidade vasodilatadora

e que medeia a função endotelial, a agregação plaquetária, a adesão de leucócitos e o desenvolvimento de células musculares lisas, e estimular a formação de substâncias mais reativas e nocivas, como o peroxinitrito (ONOO) (HODZIC et al., 2017; SANCHEZ-ARANGUREN et al., 2014).

Como a placenta na pré-eclâmpsia possui menor capacidade antioxidante (OLIVEIRA; KARUMANCHI; SASS, 2010), identificada em alguns estudos pela redução da atividade de enzimas antioxidantes (VANDERLELIE et al., 2005; MISTRY et al., 2010), o estresse oxidativo promove maior apoptose celular neste tecido e há liberação de substâncias que ativam leucócitos sistêmicos, causam maior adesão plaquetária e levam à uma resposta inflamatória sistêmica devido à liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina(IL)-6 (GERMAIN et al., 2007; REDMAN; SACKS; SARGENT, 1999).

Além disso, há redução na disponibilidade das proteínas pró-angiogênicas, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PIGF), (WANG; RANA; KARUMANCHI, 2009; LEVINE et al., 2005) devido ao aumento na produção e expressão da tirosina quinase solúvel (sFlt-1) que inibe essas proteínas e impede sua comunicação com os respectivos receptores nas células endoteliais (VARUGHESE et al., 2010; ADU-BONSAFFOH et al., 2017). Com isso, a má perfusão placentária promove estresse oxidativo, dano endotelial e inflamação sistêmica, condições comuns na pré-eclâmpsia (MANNAERTS et al., 2018).

2.3 O ferro

O ferro é um nutriente essencial que participa como cofator ou como componente estrutural de moléculas envolvidas em processos biológicos, como síntese de enzimas e DNA, transporte de oxigênio, função imune e eritropoiese, sendo fundamental desde o período embrionário (BATISTA; SOUZA; BRESANI, 2008). Para suprir as demandas teciduais, sua fonte está na alimentação e no reaproveitamento de eritrócitos senescentes (BOTHWELL, 2000; GROTTO, 2008).

Através da alimentação, em organismos sem distúrbios de má absorção intestinal, perda sanguínea ou dietas restritivas sem orientação nutricional, os níveis de ferro no organismo podem ser atingidos (WANG; PANTOPOULOS, 2011). Por esta via, este mineral pode ser encontrado sob duas formas: como ferro heme, adquirido através de produtos de origem animal, e como ferro não heme que é encontrado em produtos não animais, como leguminosas, pães e cereais. Por características químicas, o primeiro é mais facilmente absorvido, enquanto que o

tipo não heme precisa ser reduzido para que ocorra sua absorção (ZIELINSKA-DAWIDZIAK, 2015; YOUNG et al., 2018).

No corpo de um adulto saudável, a quantidade de ferro varia de 3 a 5 gramas, podendo variar entre 35 a 45mg por peso corporal. Destes, aproximadamente 2 gramas são destinados aos processos de eritropoiese para suprir a produção de mais de 2 milhões de eritrócitos por segundos (ANDREWS, 1999; GKOUVATSOS; PAPANIKOLAOU; PANTOPOULOS, 2012) e a outra parte fica armazenada na ferritina, na mioglobina e em outras proteínas e enzimas, além de 0,1% que fica no plasma (CAVILL, 2012).

As mulheres, devido à menstruação, à gestação e à lactação, apresentam maiores necessidades de ferro e, ao contrário do homem, se a biodisponibilidade deste mineral na dieta for baixa, apresentam maior dificuldade em manter as concentrações fisiológicas do mineral (ANDREWS, 1999). A manutenção dos níveis fisiológicos de ferro envolve a ação de enzimas e hormônios que, de forma bem estabelecida, induzem ou inibem a absorção deste mineral e sua liberação ou o seu armazenamento em tecidos (GKOUVATSOS; PAPANIKOLAOU; PANTOPOULOS, 2012).

2.3.1 Metabolismo do ferro

Para suprir as demandas teciduais, o organismo depende de mecanismos regulatórios que agem no armazenamento e na liberação de ferro, como é o caso da hepcidina – um hormônio produzido pelo fígado-, da ferroportina – proteína presente na membrana celular de macrófagos, enterócitos, hepatócitos e sinciciotrofoblastos, caracterizada por permitir sua saída da célula -, da transferrina – proteína responsável pelo transporte de ferro pelo corpo -, e da ferritina – principal proteína armazenadora deste mineral no meio intracelular - (GANZ; NEMETH, 2011; AREZES; NEMETH, 2015).

Considerando o metabolismo a partir da alimentação, a absorção inicia no lado do lúmen intestinal pelas células duodenais e jejunais e o ferro ingerido pode ser o ferro heme que apresenta a característica de ser mais facilmente absorvido através da proteína transportadora do heme-1 (HCP-1), ou o não heme que é a forma inorgânica disponível como Fe^{3+} (ferro férrico) que precisa que haja mediação da enzima redutase citocromo b duodenal (Dcytb) na sua conversão para Fe^{2+} (ferro ferroso) e, então, para seu transporte para o interior da célula pela proteína transportadora de metal divalente (DMT-1) (ANDREWS, 2002; GROTTO, 2008).

Vale ressaltar que, em casos de hipóxia ou deficiência de ferro, pode haver maior produção de HCP-1 e esta fica disposta na membrana plasmática das células intestinais para

aproveitamento do ferro heme não absorvido antes de sua eliminação pelos movimentos peristálticos (MCKIE et al., 2001; WYMAN et al., 2008).

No interior da célula intestinal, o ferro heme, através da enzima hemoxygenase, sofre redução e se transforma em Fe^{2+} (ANDREWS, 2002). Com isso, se junta ao ferro ferroso proveniente do ferro não heme e pode ser armazenado pela ferritina (proteína de armazenamento que pode sequestrar até 4500 átomos de ferro) ou ainda ser transportado para o plasma por mediação da exportadora ferroportina (fundamental por ser a única transportadora responsável pelo efluxo de ferro) e, então, após sua oxidação pela hefaestina em ferro férrico (Fe^{3+}), se liga à transferrina e é transportado aos tecidos (CHUNG; WESSLING-RESNICK, 2003; AREZES; NEMETH, 2015; MCKIE et al., 2001).

No plasma, o ferro se liga à transferrina (TF) e segue para as células do corpo para ser absorvida por endocitose através do receptor transferrina1 (TF1), mas a maior parte é levada à medula óssea para produção de hemoglobina e a restante é utilizada nos outros processos metabólicos (AREZES; NEMETH, 2015).

Há, também, fonte de ferro pelo reaproveitamento das hemácias senescentes que através de sinalizadores químicos presentes na sua membrana estimulam os macrófagos do baço, da medula óssea e do fígado a fagocitarem-na e a degradarem-na num processo chamado de eriptose (DAHER; MANCEAU; KARIM, 2017). Na porção heme, com a mediação de enzimas como a NADPH-citocromo C redutase, HO e biliverdina redutase, monóxido de carbono, ferro e bilirrubina são liberados (GROTTO, 2008).

O ferro, então, passa pelo mesmo processo de armazenamento ou de transporte (após oxidação em férrico pelo ceruloplasmina sintetizado pelo fígado) para outros tecidos, assim como ocorre no ciclo do ferro absorvido pela alimentação (CHUNG; WESSLING-RESNICK, 2003).

2.4 O Ferro e a Gestação

O ferro é essencial no transporte de oxigênio, na produção de energia através de seu potencial redox e na síntese de DNA, com importantes implicações no crescimento e desenvolvimento do ser humano (KOENIG et al., 2014; BRANNON; TAYLOR, 2017). Sua demanda varia conforme o período da vida, onde no período gestacional, devido ao crescimento placentário, ao aumento do número de glóbulos vermelhos e ao desenvolvimento fetal, pode aumentar em até 10 vezes, saindo de 0,8mg/dia no primeiro trimestre para 7,5mg/dia no final da gestação (BOTHWELL, 2000).

A anemia por deficiência deste mineral, considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema global, é determinada pelos valores séricos de hemoglobina menores que 11g/dL (BENOIST et al., 2008) e é capaz de afetar cerca da metade da população de gestantes de países de baixa e média rendas devido, principalmente, às dietas pobres em ferro e às patologias mais prevalentes nessa população (GOONEWARDENE et al., 2012; RENZO et al., 2015).

Como consequência, há maior risco para complicações obstétricas (como as infecções e a necessidade de transfusão sanguínea) e fetais (como a restrição do crescimento intrauterino (RCIU), o parto prematuro, devido à liberação de corticotropina na placenta e cortisol pelo feto, e as deficiências no crescimento e desenvolvimento fetal que podem se estender à vida infantil) (HUANG et al., 2015; KANG et al., 2017).

Em contrapartida, o excesso de ferro também está relacionado com a morbimortalidade devido à característica pró-oxidante deste mineral que, através da reação de Fenton e de Haber-Weiss, por reagirem com peróxido de hidrogênio e catalisarem a reação entre este e o superóxido, respectivamente, promovem a descontrolada e sucessiva produção de radicais hidroxilas, que é um radical extremamente deletério que potencializa a peroxidação lipídica e danos às moléculas celulares, como moléculas de DNA, proteínas, lipídios, além de células-tronco (AGUIAR et al., 2007; BARBOSA et al., 2010). De forma complexa, este mineral também está relacionado com o aumento da viscosidade sanguínea com repercussão na perfusão placentária e consequente impacto sobre o estresse oxidativo (BRANDAO; CABRAL; CABRAL, 2011).

2.4.1 O ferro na fisiopatologia da pré-eclâmpsia

O ferro é essencial no transporte de oxigênio, na produção de energia através de seu potencial redox e na síntese de DNA, com importantes implicações no crescimento e desenvolvimento do ser humano (KOENIG et al., 2014; BRANNON; TAYLOR, 2017). Sua demanda varia conforme o período da vida, sendo que, devido ao crescimento placentário, ao aumento do número de glóbulos vermelhos e desenvolvimento fetal, no período gestacional pode aumentar em até 10 vezes, saindo de 0,8mg/dia no primeiro trimestre para 7,5mg/dia no final da gestação (BOTHWELL, 2000).

Na gestação saudável, a hemodiluição e as demandas do desenvolvimento embrionário reduzem os níveis séricos deste mineral, além de ferritina e de saturação de transferrina, principalmente no segundo trimestre (CAO; O'BRIEN, 2013). No entanto, quando surgem complicações, como é o caso da pré-eclâmpsia, as alterações são incertas, mas alguns estudos

já identificaram elevação desses marcadores e sua associação aos desfechos perinatais desfavoráveis (OMANI-SAMANI et al., 2017; TOLDI et al., 2010).

Para alguns autores, a elevada concentração sérica dos biomarcadores envolvidos no metabolismo do ferro contribui para a fisiopatologia da pré-eclâmpsia, pois, em quantidade catalítica, os íons de metais de transição, como este mineral (Fe^{2+}), diante de concentrações elevadas de espécies reativas de oxigênio (EROs) característico da pré-eclâmpsia, reagem e geram EROs ainda mais reativos pela reação química de Fenton ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{HO}^\bullet + \text{HO}^-$) (AROSIO; LEVI, 2002; FANG; YANG; WU, 2002; SERDAR; GUR; DEVELIOGLU, 2006).

Esses produtos altamente tóxicos exacerbam o estresse oxidativo que causa descontrolada peroxidação lipídica e, por danos às moléculas celulares, liberação de fatores antiangiogênicos (OLIVEIRA; KARUMANCHI; SASS, 2010). Estes últimos, como o sFlt-1 e a sEndoglin, promovem a ativação de leucócitos sistêmicos, adesão plaquetária, vasoconstrição e resposta inflamatória mediada por citocinas pró-inflamatórias (GERMAIN et al., 2007). Para Gutierrez-Aguirre et al. (2017), embora elevadas concentrações de EROS já estejam associadas à ocorrência de pré-eclâmpsia, estas moléculas não desenvolvem potencial para dano celular direto, mas, diante da toxicidade dos íons de ferro, há danos às células endoteliais e o desenvolvimento desta doença.

2.4.2 O ferro durante a pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia, além do estresse oxidativo, também promove um quadro inflamatório. Nessa situação, assim como em processos infecciosos, há aumento nos níveis plasmáticos de alguns marcadores envolvidos com o metabolismo do ferro, como a hepcidina (TEFFERI et al., 2011). Este é um hormônio produzido pelos hepatócitos e que pode ser sintetizada por células imunes como neutrófilos e macrófagos em resposta a marcadores pró-inflamatórios, como a IL-6 que induz a transcrição de seu Ácido Ribonucleico Mensageiro (RNAm) (NEMETH et al., 2004; WEISS, 2005; WRIGHTING; ANDREWS, 2006; LEE et al., 2005).

Este peptídeo age ao ligar-se à ferroportina, uma proteína caracterizada por ser a única forma de saída do ferro intracelular e que é encontrada em células duodenais, hepáticas, dos macrófagos e placentárias. A hepcidina internaliza e degrada a ferroportina nas estruturas lisossomais (RIVERA et al., 2005; ANTUNES; CANZIANI, 2016). Com isso, não há

exportação do ferro celular e nem a absorção deste mineral via intestinal, levando à regulação negativa nas concentrações séricas de ferro (GANZ; NEMETH, 2006).

Em adição, as citocinas pró-inflamatórias causam redução na síntese de ferroportina através da supressão do seu RNAm, assim como regulam negativamente a expressão de transferrina pelos hepatócitos, causando maior redução nos níveis séricos de ferro e de saturação de transferrina (LIU et al., 2005; DE DOMENICO et al., 2010; HARADA et al., 2011).

O acúmulo e a instabilidade intracelular de ferro causam aumento na expressão do RNAm inativo da ferritina para que sequestre este mineral acumulado principalmente no fígado e macrófagos e proteja a célula da sua toxicidade, levando ao aumento em sua concentração tecidual (TOLDI et al., 2010; GANZ; NEMETH, 2011; SANGKHAE; NEMETH, 2017; BRUNACCI et al., 2017; FRIEDRISCH; FRIEDRISCH, 2017).

Somado a isso, estudos têm identificado maior expressão do RNAm da ferritina por citocinas inflamatórias. Em condições consideradas normais, a pequena presença de ferritina no plasma ocorre devido à secreção por macrófagos e à morte das células que a armazenavam (COHEN et al., 2010). No entanto, devido à sua maior síntese por acúmulo intracelular de ferro e à regulação das citocinas inflamatórias, lesões teciduais causadas pela inflamação, principalmente no tecido hepático característico desta doença, causam o extravasamento de ferritina para o plasma (WEISS, 2005).

De forma geral, essas alterações levam à anemia por inflamação ou à deficiência funcional de ferro que é caracterizada pela redução na disponibilidade de ferro sérico para as funções metabólicas (hipoferremia) com depósito normal ou elevado deste mineral via sequestro pela ferritina. Segundo Thomas et al. (2006), quanto mais grave o processo inflamatório, menor será a quantidade de ferro plasmático transportado e está se encontrará inversamente proporcional à quantidade de ferritina.

2.5 Ferritina como marcador inflamatório

2.5.1 A Ferritina

A ferritina é uma proteína formada por duas cadeias (H e L) e 24 subunidades dobradas em feixes de quatro hélices e principal responsável por armazenar ferro na forma solúvel e de maneira segura atenuando o risco de exposição das moléculas celulares à sua toxicidade (THEIL, 2003). Embora esteja relacionada ao ferro excedente não utilizado imediatamente nos processos metabólicos e à sua estocagem, já foi relatado que, mesmo em baixa concentração sérica, este mineral passa pela ferritina antes de ser utilizado na produção de hemácias

(FISHBANE; KALANTAR-ZADEH; NISSENSON, 2004; KALANTAR-ZADEH; KALANTAR-ZADEH; LEE, 2006).

Nesta proteína, a capacidade de armazenamento é de aproximadamente 4500 átomos de ferro e, devido à capacidade ferroxidase de sua cadeia H, há conversão do ferro ferroso em férrico na superfície enzimática localizada no seu interior (KALANTAR-ZADEH; KALANTAR-ZADEH; LEE, 2006; KNOVICH et al., 2009). Além de presente nos fluidos corporais e nas hemácias, altas concentrações são encontradas no fígado e nas regiões de reciclagem das hemácias senescentes (fígado, bÍlis e medula óssea) (GKOUVATSOS; PAPANIKOLAOU; PANTOPOULOS, 2012).

Como o ferro é altamente tóxico e seu acúmulo causa peroxidação e agressões às moléculas celulares, no citoplasma das células especializadas no seu metabolismo há estoque de RNAm de ferritina inativo que, através da interação de suas seções não codificantes com proteínas citoplasmáticas reguladoras de ferro, leva à rápida produção de ferritina a partir da presença de excesso de ferro (BARTON et al., 1990; MUNRO, 1993).

Além de ser responsável pelo armazenamento tecidual, estar em pequenas concentrações no plasma e ter papel fundamental na regulação do ferro no meio intracelular, não há total conhecimento da função da ferritina presente na corrente sanguínea. No entanto, embora em condições consideradas normais seja interpretada como marcador de *status* de ferro, acredita-se que maiores concentrações séricas dessa proteína reflitam o vazamento tecidual influenciado pelo excesso de ferro e outros fatores, como processos inflamatórios e infecciosos (KALANTAR-ZADEH; KALANTAR-ZADEH; LEE, 2006).

2.5.2 A Pré-eclâmpsia e a Hiperferritinemia

A pré-eclâmpsia envolve um quadro inflamatório característico por ser uma resposta ao reconhecimento de estruturas patógenas ou de sinais endógenos de estresse que cursa com a liberação de citocinas pró-inflamatórias e de proteínas de fase aguda positiva (SLAATS et al., 2016; DIGNASS; FARRAG; STEIN, 2018). Além de marcadores já conhecidos, como a proteína C reativa, estudos têm identificado a elevação na concentração sérica de ferritina e a sua correlação positiva com citocinas pró-inflamatórias (NAMASTE et al., 2017).

As citocinas IL-1, IL-6, IL-10 e TNF- α estão associadas ao aumento na concentração sérica de ferritina (TORTI; TORTI, 2018). Segundo Weiss et al. (2005), o TNF- α induz a transcrição do seu gene, as IL-1 e IL-6 estimulam a transcrição e a tradução, enquanto que as citocinas IL-4, IL-10 e IL-13 estimulam a tradução da ferritina.

Estudos têm identificado uma associação entre elevados níveis de ferritina a outros marcadores inflamatórios em patologias cuja inflamação faz parte da sua patogênese, como é o caso da hipertensão (KIM et al., 2011), do diabetes tipo 2 (AKTER et al., 2017), da aterosclerose (VALENTI et al., 2015) e da síndrome metabólica (ADEDIRAN et al., 2015).

3 ARTIGO ORIGINAL

SILVA, JVF; MOURA, FA; OLIVEIRA, ACM. **Hiperferritinemia piora desfechos perinatais em conceptos de gestações com pré-eclâmpsia.** Periódico que será submetido: *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* (Classificação A1 segundo os critérios do sistema *Qualis* da CAPES/Área de Nutrição).

Hyperferritinemia worsens the perinatal outcomes of conceptions of pregnancies with pre-eclampsia

João Victor F SILVA^a

Fabiana A MOURA^a

Jonas A C SILVEIRA^a

Marília O F GOULART^b

Micaely C S TENÓRIO^a

Raphaela C FERREIRA^c

Marilene B TENÓRIO^d

Andréa C M AMARAL^e

Alane C M OLIVEIRA^a

^a Nutrition college of Federal University of Alagoas

^b Institute of Chemistry and Biotechnology, Federal University of Alagoas

^c Institute of biological Sciences and Health, Federal University of Alagoas

^d Northeast Network of Biotechnology, Federal University of Alagoas focal point

^e University Hospital Professor Alberto Antunes, Federal University of Alagoas

Correspondence: Alane Cabral Menezes de Oliveira. Address: Avenida Lourival de Melo Mota, S/N – Tabuleiro dos Martins, Zip Code. 57072-900. Maceió-Alagoas, Brasil. Contact: (82) 98733-1950. Email: alanecabral@gmail.com

Word count: 2660

Number of references: 47

Number of figures: 0

Number of tables:5

ABSTRACT

Background and Aims: To analyze the prevalence of hyperferritemia in pregnant women with preeclampsia and its association with adverse perinatal outcomes. **Methods and Results:** A cross-sectional study carried out in 2017 with a convenience sample of pregnant women with preeclampsia attended at a high-risk maternity hospital in Alagoas, Brazil. Socioeconomic, lifestyle, clinical and biochemical data were collected through a structured questionnaire. Type of delivery, gestational age, weight and length at birth, and Apgar score were analyzed as outcome variables. Women were dichotomized according to the serum ferritin level (150 ng/mL). Poisson regression models were used to analyze the effect of hyperferritemia on the outcome variables. Estimates were presented as prevalence ratio with 95% confidence intervals (PR [95% CI]). Two hundred six pregnant women with preeclampsia were recruited, which 8.74% presented hyperferritinemia. Except for ferritin level, there were no differences in C-reactive protein (CRP), hemoglobin, Glutamate Oxaloacetate Transaminase (GOT) and Pyruvic Glutamic Transaminase (PGT) levels between women with or without hyperferritinemia. After adjusting for potential confounders, hyperferritemia was associated with low birth weight (2.19 [2.13-3.89 95%CI]), low birth length (7.76 [2.52-23.8 95% CI]) and being born small for gestational age (3.14 [1.36-7.28 95% CI]). **Conclusion:** In the presence of hyperferritinemia, preeclampsia patients were associated with a higher rate of unfavorable neonatal outcomes. This protein is suggested to be an important predictor and therefore deserves attention and may be routinely used in the planning of the conducts to be taken in the reduction of neonatal diseases caused by preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia. Inflammation. Ferritin. Fetal development. Newborn.

INTRODUCTION

Preeclampsia (PE) is a hypertensive disorder that affects 2% to 8% of all pregnancies worldwide[1], and, in Brazil, it is estimated that the prevalence is around 3%[2,3]. Since it is

responsible for about 16% of maternal deaths, is considered one of the main causes of gestational morbidity and mortality[4].

The diagnosis occurs close to the 20th gestational week, due to elevated blood pressure accompanied by proteinuria or signs and symptoms, such as visual disturbances, headache, and pain in the stomach area, or biochemical changes due to renal or hepatic impairment[5-7]. Although, its pathophysiology has not yet been fully elucidated, the defective placentation is the accepted theory[8].

Obstructive lesion in the spiral arteries, local ischemia and the production of reactive oxygen species (ROS) lead to the oxidative stress common in the disease, implying the uncontrolled release of debris substances, cytokines and antiangiogenic factors that, consequently, lead to generalized inflammation and endothelial dysfunction[8-12].

As consequence, PE is associated with an increased risk of adverse events such as placental abruption, renal failure, premature rupture of the membranes and bleeding[13]. For child, there is a higher risk of intrauterine growth restriction, prematurity, low birth weight, increased susceptibility to infections, birth complications and death[14,15].

Several inflammatory markers, such as cytokines, acute phase proteins and cell adhesion molecules, have been studied for diagnostic purposes, as well as to associate them with their severity and perinatal outcomes[16]. According to Black & Horowitz (2018)[12], C-reactive protein (CRP), interleukin (IL) -6, IL-10 and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) are the most analyzed markers for decades. In addition to these, ferritin is a very promising protein, found in all human cells and its high concentration levels have also been associated with PE[17,18].

Under normal conditions, ferritin is used as a sensitive and specific parameter for iron status[19], being a sensitive and specific indicator of iron deficiency[20]. However, in inflammation, it behaves as a positive acute phase protein[20], being associated with other inflammatory markers, such as CRP, with a positive correlation of its serum level with that of pro-inflammatory cytokines[21]. Other diseases not related to iron excess, such as atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus and myocardial infarction, were also associated with the high serum level of this protein[22]. In these diseases, independently or associated with other markers, such as LDL (low density lipoprotein), this protein is associated with their onset and aggravation.

In this perspective, when considering that PE is an imbalance in the production of cytokines that worsens the gestation progress[23] and that these factors, such as IL-1 and IL-6, are able to stimulate and/or induce transcription and the translation of inactive ferritin messenger ribonucleic acid (mRNA)[20,22], the high serum level of this protein may reflect

the exacerbation of the inflammatory process and, as a consequence, be associated with a higher negative implication in the perinatal outcomes.

Thus, the objective of this study was to analyze the association of hyperferritinemia and adverse maternal and fetal outcomes in pregnant women with preeclampsia.

METHODS

This research is part of a larger study entitled "Characterization of inflammatory biomarkers and redox imbalance in pregnant women with preeclampsia: relation with nutritional status and maternal and fetal repercussions", funded by the Research Program for the Unified Health System (PPSUS) (grant number 35743614.1.0000.5013) and approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Alagoas (*Plataforma Brasil*, CAAE: 35743614.1.0000.5013).

Study design and eligibility criteria

Cross-sectional study carried out in 2017 with convenience sampling of pregnant women attending to a maternity teaching hospital at the Federal University of Alagoas (Maceio, Alagoas, Brasil). This maternity is reference for high-risk pregnancies in the state, which serves predominantly low and low-middle income families.

We prospectively included pregnant women hospitalized with PE (without signs or symptoms of HELLP (H=Hemolytic anemia; EL=Elevated Liver enzymes and LP=Low Platelet count) syndrome or eclampsia), identified through medical records, based on the recommendations of the Brazilian Ministry of Health for diagnosis[24]. Women were excluded if presented acute or chronic comorbidities (i.e diabetes mellitus, kidney disease, cardiovascular diseases, neurological diseases), especially in the presence of other pregnancy-specific hypertensive diseases, such as HELLP syndrome.

To identify the association of hyperferritinemia with PE, 46 healthy pregnant women attended at the same maternity hospital were included. Except for the presence of PE, they went through the same inclusion and exclusion criteria.

Outcome variables

We used the following perinatal outcomes in the analyses: the Apgar score at first and fifth minutes postpartum (<7 points) [25]; the gestational age (GA), classifying the newborns as preterm (GA <37 weeks), term (GA between 37 and 42 weeks), and post-term (GA > 42

weeks); and, the birthweight (low birth weight [$<2500\text{g}$], adequate birth weight [2500 to 4000g] and macrosomia [$> 4000\text{g}$])[26].

The classification of birth weight according to gestational age was based on the INTERGROWTH21TH reference charts[27]. Children were classified as small for gestational age (SGA), suitable for gestational age (SUGA), and large for gestational age (LGA), respectively, if fell below the 10th percentile, between the 10th and 90th percentiles, and above the 90th percentile. The same thresholds were considered for the classification of length at birth[27].

In the analysis, due to the absence of post-term, macrosomia, large for gestational age and high length at birth, unfavorable outcomes were considered gestational age less than 37 weeks (prematurity), birth weight lower than 2500g (low birth weight), small to gestational age and low length at birth.

Exposure variables

Data was collected using a previously tested (pilot study) structured questionnaire that included family income [US\$ 282,82] and maternal socioeconomic (age [<19 years old, 19 to 35 years old, >35 years old], education [<8 years of schooling], self-reported skin color [black or other], marital status (single or married), lifestyle (current consumption of alcoholic beverages), clinical (body mass index [BMI], weight gain during pregnancy), and biochemical (C-reactive protein [CRP], hemoglobin, Glutamate Oxaloacetate Transaminase [GOT], Pyruvic Glutamic Transaminase [PGT] and serum ferritin) information.

The biochemical data collection and analyses were performed by qualified personnel at the hospital. The threshold for hyperferritinemia (serum ferritin >150 ng/mL) was based on the guidelines of the Ministry of Health for pregnancy according to gestational time. The presence of inflammatory process (CRP <6 mg/L), anemia (hemoglobin <11.0 mg/dL) and liver dysfunction (GOT and GPT $<35\text{U/L}$) were also considered[28].

The assessment of the nutritional status by maternal BMI was classified according to the gestational week[29], while the body weight gain was classified considering to pre-gestational BMI[30].

Statistical analysis

The hypothesis of normality of the distribution of continuous variables were tested using the Lilliefors-corrected Kolmogorov-Smirnov test; since the null hypothesis was rejected, data

was presented as median and interquartile range (IQR). Categorical variables were presented as frequencies.

The comparison of biochemical variables between women with (WH) or without hyperferritinemia (WOH) was performed using the Wilcoxon Mann-Whitney's test. The associations between the perinatal outcomes and the independent variables was tested using Poisson regression models with robust estimation of variance, and estimates were presented as prevalence ratio (PR) and 95% confidence interval (95% CI) [31]. Independent variables that presented $p < 0.20$ in the univariate analyses were selected to the multivariable model. The final model was composed by variables considered as potential confounders by the literature or that the estimates' 95%CI did not include the "1".

RESULTS

This study included 206 women with PE of whom 8.74% presented hyperferritinemia. Regarding maternal characteristics (Table 1), nearly one third were adolescents (mean age = 25.31 [7.39 SD] years) and had monthly income below US\$ 282.82 (~1 Brazilian minimum wage), more than 75% were unemployed, and half were living at the capital.

The frequency of low educational attainment ($p=0.205$) and being primipara ($p=0.270$) were not statistically significant between the groups, as well as being overweight/obese ($p=0.293$) and with weight gain status ($p=0.916$). In WOH group, none of them self-reported as black ethnicity ($p<0.001$) (Table 1).

For comparison purposes, 46 pregnant women without PE, with a mean age of 22.98 ± 7.19 years, ranging from 14 to 41 years, were included. As shown in Table 2, none of these presented hyperferritinemia and those with PE had higher serum ferritin levels (8.73%, $p<0.001$). Another inflammatory marker analyzed was the CRP and there was a significant difference between the groups ($p = 0.018$). In addition, there was no association with alteration in GOT ($p=0.479$) and GPT ($p=0.259$) between PE and control groups.

In Table 3, we observed that there was a statistically difference between the ferritin levels between women WOH (52.3 ng/mL [IQR 30.6-86.6]) and WH (197.45 ng/mL [IQR 167.0-257.0]). On the other hand, there were no group differences regarding CRP, hemoglobin, GOT and GPT levels.

The perinatal outcomes are described in Table 4. Cesarean delivery had a higher prevalence (75.24%), as did premature birth (74.75%), adequate birth weight (73.47%) and length at birth (89.77%), and Apgar score values higher than 7 in the 1st (89.32%) and 5th (98.06%) minutes. The hyperferritinemia condition was associated with low birth weight (PR=

2.19, 95% CI= 1.23 – 3.89), being born SGA (PR = 3.14, 95% CI= 1.36 – 7.28) and low birth length (PR= 7.76, 95% CI= 2.52 – 23.8).

In the multivariate analysis (Table 5), the maternal factors associated with the occurrence of neonatal outcomes in the presence of hyperferritinemia were identified. In low birth weight, income less than 1 minimum wage ($p = 0.048$), work outside the home ($p = 0.101$), obesity ($p = 0.199$) and insufficient weight gain ($p = 0.079$) presented statistical significance. In SGA, there was statistical significance with income lower than 1 minimum wage ($p = 0.125$), working outside the home ($p = 0.113$), being overweight ($p = 0.110$) and insufficient weight gain during gestation ($p = 0.029$), while, at low birth length, there was statistical significance with maternal factors: being of the black race ($p = 0.003$) and having a low weight ($p = 0.098$). In the multivariate analysis adjusted for these maternal factors mentioned above (Table 4), low birth weight (PR = 2.19, 95% CI = 2.13-3.89, $p = 0.007$), SGA (PR = 3.14 , 95% CI = 1.36 – 7.28, $p = 0.007$) and low birth length (PR = 7.76, 95% CI = 2.52-23.8, $p < 0.001$) remained associated with hyperferritinemia .

DISCUSSION

Although previous studies have already identified the association of PE with adverse outcomes[32, 33], our results indicated that the presence of hyperferritinemia increased substantially the probability for low birth weight (corrected or not for gestational age) and length among pregnant women with PE, even after adjusting for potential confounders. To the authors knowledge, this was the first study to explore the association between hyperferritinemia, preeclampsia and unfavorable perinatal outcomes.

It is important to note that the pathophysiology of PE has not yet been fully elucidated, but its etiopatogenicity suggests several metabolic alterations that compromise several physiological functions adaptive to gestation[34]. Among these changes, there are those in iron metabolism, ranging from the mechanisms of its absorption in the intestinal lumen[35] to the increased intracellular synthesis of ferritin (iron storage protein)[36].

Although there are still gaps about this relationship, studies have identified an association of PE with increased serum ferritin concentrations, in addition to other inflammatory markers (i.e. CRP) and proinflammatory cytokines (i.e. IL-6 and TNF- α) common in pregnant women with PE [22, 37-38].

It is already known that ferritin acts as acute phase protein in several situations involving an inflammatory process [39] and, therefore, its synthesis is part of the organic response in the attempt to maintain homeostasis[40]. Since the early stages of gestation, changes that lead to

this disease, such as oxidative stress and endothelial dysfunction, are related to the increased production of proinflammatory cytokines[23] and these, such as TNF- α , which suppresses the invasive capacity of trophoblast[41], also act in the regulation of ferritin synthesis[42].

Cytokines IL-1, IL-6, IL-10 and TNF- α are associated with an increase in serum ferritin concentration[42]. TNF- α induces transcription of its gene, IL-1 and IL-6 stimulate transcription and translation, whereas the cytokines IL-4, IL-10 and IL-13 stimulate the translation of ferritin[43]. Thus, these alterations may justify the present perinatal results, since high serum ferritin concentrations may reflect the inflammatory lack of control and, consequently, a greater implication in fetal development.

Studies similar to ours are still scarce. A cohort study conducted in Mexico between 2012 and 2014, comparing healthy pregnant women with pregnant women with PE, found a higher prevalence (13%) and association between hyperferritinemia and the disease[44]. Additionally, in 2013, Hsu et al. [45], in China, analyzed ferritin and interleukins (IL-16 and IL-18) present in the amniotic fluid and found that preterm birth was more prevalent among pregnant women with significantly higher serum levels of ferritin.

In other inflammatory diseases unrelated to iron overload, such as atherosclerosis, coronary artery disease, hypertension, metabolic syndrome and myocardial infarction, there was also a significant increase in serum ferritin levels, justifying, therefore, the importance of this marker in vascular inflammatory diseases[46]. When considering the inflammatory process that occurs in PE and that the placental lesions that cause and are consequent to this inflammation make the placenta an incapable organ unable to meet the fetal needs[47], serum ferritin presented greater reliability to the expected perinatal results.

In view of these results, it is noteworthy that, despite having a low prevalence among pregnant women with PE, hyperferritinemia was related to a significant increase in the prevalence of adverse perinatal outcomes. The limitation of this study is due to the impossibility of analyzing serum ferritin levels from the initial period of pregnancy complicated by PE. Thus, it is important to carry out new studies, such as the cohort type, so that this marker can be used to monitor the severity of this disease which is one of the main causes of maternal and infant morbidity and mortality, in order to be used as a parameter for carrying out measures that can alleviate or reduce the severity of perinatal outcomes.

In the presence of a serum ferritin level above normal values, pregnant women with PE were associated with a higher rate of unfavorable neonatal outcomes, such as low birth weight and length, and having SGA. In this sense, ferritin should be a routine marker among pregnant

women with PE and their follow-up throughout pregnancy may represent an alert to the health team for a greater care with this mother-child binomial.

ACKNOWLEDGMENTS

Thank the hospital institution that authorized the research, the pregnant women who agreed to participate and the team involved.

FUNDING

This work was supported by the Research Program for the Unified Health System (PPSUS) (grant number 35743614.1.0000.5013).

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol* [Internet]. 2009;33(3):130–7. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.010>
2. Rezende KB de C, Bornia RG, Esteves APV dos S, Cunha AJLA da, Amim Junior J. Preeclampsia: Prevalence and perinatal repercussions in a University Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2016;6(4):253–5. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.08.229>
3. Guida JP, Parpinelli MA, Surita FG, Costa ML. The impact of proteinuria on maternal and perinatal outcomes among women with pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet*. 2018. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12487>
4. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68397-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68397-9)
5. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* [Internet]. 2005;365(9461):785–99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17987-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17987-2)
6. Jacint.o SOS, Pamplona K, Soares M. Manual Técnico de Gestação de Alto Risco - 2012 . [Internet]. Editora Ms. 2012. 302p.

7. Bharadwaj S, Bhat VB, Vickneswaran V, Adhisivam B, Zachariah B, Habeebullah S. Oxidative stress in preeclamptic mother – newborn dyads and its correlation with early neonatal outcome – a case control study. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2017;0(0):1–6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1319933>
8. Lau SY, Guild SJ, Barrett CJ, Chen Q, Mccowan L, Jordan V, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 levels are altered in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70(5):412–27. <https://doi.org/10.1111/aji.12138>
9. Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60279-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60279-6)
10. LaMarca B, Cornelius D, Wallace K. Elucidating Immune Mechanisms Causing Hypertension During Pregnancy. *Physiology* [Internet]. 2013;28(4):225–33. [10.1152/physiol.00006.2013](https://doi.org/10.1152/physiol.00006.2013)
11. Williamson RD, McCarthy C, McCarthy FP, Kenny LC. Oxidative stress in pre-eclampsia; have we been looking in the wrong place? *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2017;8:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.01.004>
12. Black KD, Horowitz JA. Inflammatory Markers and Preeclampsia: A Systematic Review. *Nurs Res*. 2018;67(3):242–51. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000285
13. Dai L, Chen Y, Sun W, Liu S. Association Between Hypertensive Disorders During Pregnancy and the Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease: A Population-Based Follow-Up Study. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2018;1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.01.022>
14. Gruslin A, Lemyre B. Pre-eclampsia: Fetal assessment and neonatal outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011;25(4):491–507. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.02.004>
15. Oliveira CA de, Lins CP, Sá RAM de, Netto HC, Bornia RG, Silva NR da, et al. Síndromes hipertensivas da gestação e repercussões perinatais. *Rev Bras Saúde Matern Infant* [Internet]. 2006;6(1):93–8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292006000100011>

16. Udenze I, Amadi C, Awolola N, Makwe CC. The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. *Pan Afr Med J*. 2015;20:1–6.
doi: 10.11604/pamj.2015.20.219.5317
17. Brunacci F, Rocha VS, De Carli E, Espósito BP, Ruano R, Colli C. Increased serum iron in preeclamptic women is likely due to low hepcidin levels. *Nutr Res [Internet]*. 2018;53:32–9. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.03.005>
18. Aires Rodrigues De Freitas M, Vieira Da Costa A, Alves De Medeiros L, Da Silva Garrote Filho M, Lemos Debs Diniz A, Penha-Silva N. Are There Differences in the Anthropometric, Hemodynamic, Hematologic, and Biochemical Profiles between Late- and Early-Onset Preeclampsia? *Obstet Gynecol Int*. 2018;2018.
<https://doi.org/10.1155/2018/9628726>
19. Kalantar-Zadeh K, Kalantar-Zadeh K, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1 Suppl 1:9–18. <https://doi.org/10.2215/CJN.01390406>
20. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis [Internet]*. 2018;2018(Table 1):1–11. <https://doi.org/10.1155/2018/9394060>
21. Naz N, Moriconi F, Ahmad S, Amanzada A, Khan S, Mihm S, et al. Ferritin L is the Sole Serum Ferritin Constituent and a Positive Hepatic Acute-Phase Protein. *Shock [Internet]*. 2013;39(6):520–6. <https://doi.org/10.2215/CJN.01390406>
22. Weiss G. Modification of iron regulation by the inflammatory response. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(2 SPEC. ISS.):183–201.
<https://doi.org/10.1016/j.beha.2004.09.001>
23. Lamarca B. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Minerva Ginecol*. 2010;62(2):105–20.
24. Vitolo, MR. *Nutrição: da gestação ao envelhecimento*. Rio de Janeiro: Ed. Rubio; 2008.

25. Statement P. The Apgar Score. *Pediatrics* [Internet]. 2015;136(4):819–22, <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2015-2651>
26. World Health Organization (WHO). Public health aspects of low birth weight: third report of the Expert Committee on Maternal and Child Health. Geneva 21 to 26 November; 1960. (Technical Report Series no. 217).
27. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborns weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborns Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):857-68
28. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual Técnico. Gestação de Alto Risco. 5ª. ed. Brasília; 2012.
29. Atalah SE, Castillo LC, Castro SR, Aldea A. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. *Rev Med Chil*. 1997;125(12):1429–36
30. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines; Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.
31. Barros AJD, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC medical research methodology*, 3, 21. doi:10.1186/1471-2288-3-21.
32. Cherian A, Paul E, Helan J, Aabidha P. Maternal and fetal outcome in pre-eclampsia in a secondary care hospital in South India. *J Fam Med Prim Care* [Internet]. 2015;4(2):257. DOI: 10.4103/2249-4863.154669
33. Carter EB, Conner SN, Cahill AG, Rampersad R, Macones GA, Tuuli MG. Impact of fetal growth on pregnancy outcomes in women with severe preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2017;8:21–5. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.02.002>
34. Neto CN, Souza ASR De, Amorim MMR. Tratamento da pré-eclâmpsia baseado em

- evidências. *Rev Bras Ginecol Obs Rio Janeiro*. 2010;32:459–68.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032010000900008>
35. Toldi G, Molvarec A, Beko G. Heparin concentrations and iron homeostasis in preeclampsia. 2010;48(10):1423–6. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.290>
 36. Siddiqui IA, Jaleel A, Al Kadri HMF, Al Saeed W, Tamimi W. Iron status parameters in preeclamptic women. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(3):587–91.
<https://doi.org/10.1007/s00404-010-1728-2>
 37. Ruddell RG, Hoang-le D, Barwood JM, Rutherford PS, Terrance J, Watters DJ, et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron- independent PKC- ζ /NF κ B-regulated signalling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2010;49(3):887–900. DOI 10.1002/hep.22716
 38. Andrews Guzman M, Arredondo Olguin M. Association between ferritin, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and relative abundance of Heparin mRNA with the risk of type 2 diabetes in obese subjects. *Nutr Hosp [Internet]*. 2014;30(3):577–84. doi: 10.3305/nh.2014.30.3.7647.
 39. Namaste SM, Aaron GJ, Varadhan R, Peerson JM, Suchdev PS. Methodologic approach for the Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:333S–347S. doi 10.3945/ajcn.116.142273
 40. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci [Internet]*. 2005;6B(11):1045–56. DOI: 10.1631/jzus.2005.B1045
 41. Wen Z, Chen Y, Long Y, Yu J, Li M. Tumor necrosis factor- α suppresses the invasion of HTR-8/SVneo trophoblast cells through microRNA-145-5p-mediated downregulation of Cyr61. *Life Sci [Internet]*. 2018;209(April):132–9. doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.005.
 42. Torti FM, Torti S V. Review article Regulation of ferritin genes and protein. 2018;99(10):3505–17.
 43. Weiss G. Modification of iron regulation by the inflammatory response. *Best Pract Res*

- Clin Haematol. 2005;18(2 SPEC. ISS.):183–201.
<https://doi.org/10.1016/j.beha.2004.09.001>
44. Gutierrez-Aguirre CH, García-Lozano JA, Treviño-Montemayor OR, Iglesias-Benavides JL, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, et al. Comparative analysis of iron status and other hematological parameters in preeclampsia. *Hematology* [Internet]. 2017;22(1):36–40. <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1220120>
45. Hsu TY, Lin H, Lan KC, Ou CY, Tsai CC, Cheng BH, et al. High interleukin-16 concentrations in the early second trimester amniotic fluid: An independent predictive marker for preterm birth. *J Matern Neonatal Med.* 2013;26(3):285–9. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.733750>
46. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014;6(4):748–73. doi 10.1039/C3MT00347G
47. Stodle GS, Silva GB, Tangeras LH, Gierman LM, Nervik I, Dahlberg UE, et al. Placental inflammation in pre-eclampsia by Nod-like receptor protein (NLRP)3 inflammasome activation in trophoblasts. *Clin Exp Immunol.* 2018;1–11. <https://doi.org/10.1111/cei.13130>

Table 1. Demographic, economic, lifestyle, nutritional and obstetric characterization of pregnant women with pre-eclampsia treated in a maternity reference for high risk in Alagoas, 2017.

Variables	WH (n=18)	WOH (n=188)	p
	n (%)	n (%)	
Age group			
≤19 years	5 (27.78)	53 (28.19)	0.953
20-34 years	10 (55.55)	108 (57.45)	
≥ 35 years	3 (16.67)	27 (14.36)	0.791
No information	-	-	
Area of residence			
Interior	7 (41.17)	94 (50.00)	0.490
Capital	10 (58.83)	94 (50.00)	
No information	1	-	
Education			
< 8 years	4 (22.22)	71 (37.76)	0.205
≥ 8 years	14 (77.78)	117 (62.23)	
No information	-	-	
Race/Ethnicity			
Black	0	26 (13.83)	<0.001
Not black	18 (100.00)	162 (86.17)	
No information	-	-	
Primigesta			
Yes	13 (72.22)	102 (54.55)	0.270
No	5 (27.78)	85 (45.45)	
No information	-	1	
Marital Status			
Single	4 (22.22)	37 (19.68)	0.805
Married	14 (77.78)	150 (79.79)	
No information	-	1	
Income			
<1 minimum wage	5 (27.8)	48 (25.53)	0.645

>1 minimum wage	10 (55.6)	125 (66.49)	
No information	3 (16.7)	15 (7.98)	
Job status			
Unemployed	14 (77.78)	153 (81.38)	0.709
Work outside the home	4 (22.22)	35 (18.62)	
No information	-	-	
Alcoholism			
Yes	3 (16.67)	21 (11.23)	0.490
No	15 (83.33)	166 (88.77)	
No information	-	1	
Body mass index			
Low/Adequate	7 (38.88)	47 (27.16)	
Overweight/Obesity	11 (61.12)	126 (72.84)	0.293
No information	-	15	
Weight gain			
Insufficient	5 (29.42)	38 (22.35)	0.558
Adequate	4 (23.52)	46 (27.05)	
Excessive	8 (47.05)	86 (50.58)	0.916
No information	1	18	

WOH: without hyperferritinemia. WH: with hyperferritinemia. *Income: according to the Brazilian minimum wage - approximately US\$ 282.82.

Table 2 – Prevalence of alteration of the biochemical markers (CRP, ferritin and hemoglobin) and Median (interquartile range) comparison between the preeclampsia and healthy pregnant groups.

	PE (n=206)		Control (n=46)		P
	n (%) (IQR)	Median	n (%) Median(IQR)		
Ferritin (>150ng/mL)	18 (8.73)	57.15 (31.7 - 93)	0	31.75 (19 - 64)	<0.001
CRP (>6mg/L)	161 (78.15)	38.93 (77.35 - 13.93)	35 (76.08)	25.28 (8.98 - 48)	0.018
GOT (>35U/L)	158 (76.69)	21 (17 - 30)	27 (58.69)	21 (15.5 - 28)	0.479
PGT (>35U/L)	158 (76.69)	17 (12 - 22)	20 (43.47)	18 (17 - 21)	0.259

PE = preeclampsia; Control= healthy pregnant; IQR: interquartile range; CRP= C-reactive protein. GOT= Glutamate Oxaloacetate Transaminase; PGT= Pyruvic Glutamic Transaminase. Comparison performed through the Wilcoxon-Mann-Whitney test, with p value considered significant <0.05.

Table 3 - Biochemical variables described in the median and interquartile range of pregnant women with preeclampsia, according to the presence or absence of hyperferritinemia, attended in reference maternity for high risk in Alagoas, 2017

Variables	Preeclampsia (n=206)		p*
	WH (n=18)	WOH (n=188)	
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Ferritin (ng/mL)	197.45 (167.00 – 257.00)	52.5 (30.6 – 86.6)	<0.001
No information	-	-	
CRP (mg/L)	24 (9.3 – 98.8)	41.1 (14.3 – 75.6)	0.558
No information	3	23	
Hemoglobin (mg/dL)	13.05 (10.91 – 13.47)	12.33 (11.03 – 13.11)	0.282
No information	1	7	
GOT (U/L)	34 (20 – 74)	21 (17 – 29)	0.289
No information	3	18	
PGT (U/L)	32 (16 - 89)	16 (12 - 21)	0.234
No information	5	23	

WH: with hyperferritinemia; WOH: without hyperferritinemia; CRP: C-reactive protein; GOT: glutaminoxalacetic transaminase; GPT: pyruvic glutamic transaminase. Median analysis using the Wilcoxon-Mann-Whitney test (p value considered significant <0.05).

Table 4 - Perinatal outcomes of pregnant women with preeclampsia treated in a reference maternity for high risk in Alagoas, 2017, according to the presence of hyperferritinemia.

Variables	WH	WOH	PR (95%CI)
	(n=18) n (%)	(n=188) n (%)	
Delivery			
Caesarean	12 (66.67)	140 (76.08)	0.87 (0.62; 1.22)
Normal	6 (33.33)	44 (23.92)	
No information	-	4	
Gestational age**			
>37 weeks	7 (38.89)	43 (23.89)	1.61 (0.72; 3.59)
<37 weeks	11 (61.11)	137 (76.11)	
No information	-	8	
Weight at Birth**			
Low Birth (<2500g)	10 (55.56)	42 (24.43)	2.41 (1.47; 3.95)
Adequate (≥2500g)	8 (44.44)	136 (75.57)	
No information	-	10	
Weight at Birth**			
SGA (<p10th)	7 (38.89)	19 (10.861)	3.60 (1.75; 7.40)
SUGA and LGA (≥ p10th)	11 (61.11)	156 (89.14)	
No information	-	13	
Lenght at birth**			
Low	6 (40.00)	12 (9.15)	5.36 (2.34; 12.27)
Adequate and High	9 (60.00)	149 (92.54)	
No information	3	27	
Apgar <7			
1 st minute	2 (11.11)	20 (10.64)	0.99 (0.25; 3.90)
5 th minute	1 (5.56)	3 (1.59)	3.12 (0.34; 28.70)

PE: preeclampsia; WH: with hyperferritinemia; WOH: without hyperferritinemia; PR: prevalence ratio; 95%CI: 95% confidence interval. **Due to the absence of cases of post-term birth, macrosomia, large for gestational age and high length at birth, these variables were added to the conditions considered normal. The unfavorable outcomes considered were: gestational age less than 37 weeks (prematurity), weight birth lower than 2500g (low birth weight), weight birth small to gestational age and low length at birth. Weight Birth was classified by weight and percentile, according to the references [26] and [27].

Table 5 - Univariate and multivariable analyses of perinatal outcomes among pregnant women with preeclampsia treated in a maternity reference for the high risk of Alagoas, in 2017.

Variables	LWB		SGA		LBL	
	PR (CI95%)	p	PR (CI95%)	P	PR (CI95%)	P
Univariate analyses						
Maternal age						
Teenager	1.03 (0.60; 1.75)	0.912	0.90 (0.41; 2.15)	0.890	1.23 (0.50; 2.99)	0.646
>35 anos	0.99 (0.52; 1.90)	0.997	0.68 (0.22; 2.11)	0.510	0.31 (0.05; 1.92)	0.211
From interior	0.93 (0.58; 1.47)	0.771	0.69 (0.33; 1.43)	0.329	1.02 (0.44; 2.36)	0.953
Education*	1.05 (0.63; 1.71)	0.864	1.45 (0.64; 3.27)	0.372	0.93 (0.37; 2.34)	0.887
Black race	1.06 (0.50; 2.26)	0.861	0.78 (0.19; 3.17)	0.732	5.03 (1.76- 14.40)	0.003
Primigesta	1.48 (0.80; 2.71)	0.204	1.00 (0.71; 1.40)	0.986	0.85 (0.48; 1.60)	0.690
Cesarean	1.46 (0.79; 2.69)	0.226	1.54 (0.63; 3.74)	0.336	1.16 (0.44; 3.09)	0.753
Single	0.91 (0.51; 1.60)	0.750	1.38 (0.62; 3.08)	0.425	1.71 (0.71; 4.12)	0.230
Income <1sm	0.50 (0.25; 0.99)	0.048	0.47 (0.17; 1.23)	0.125	1.11 (0.42; 2.92)	0.822
Employed	1.50 (0.92; 2.44)	0.101	1.81 (0.86; 3.79)	0.113	1.42 (0.57; 3.55)	0.449
Alcoholism	0.62 (0.25; 1.56)	0.319	1.39 (0.57; 3.35)	0.462	1.37 (0.42; 4.48)	0.593
BMI						
Under weight	1.15 (0.46; 2.86)	0.757	1.77 (0.72; 4.37)	0.209	4.11 (0.76; 21.9)	0.098
Overweight	0.49 (0.49; 1.75)	0.833	0.39 (0.12; 1.23)	0.110	2.30 (0.49; 10.7)	0.287
Obesity	0.66 (0.35; 1.23)	0.199	0.56 (0.22; 1.42)	0.227	1.58 (0.36; 6.92)	0.540
Weight Gain						
Insufficient	1.72 (0.94; 3.14)	0.079	3.95 (1.15; 13.5)	0.029	1.78 (0.55; 5.73)	0.328
Excessive	0.80 (0.43; 1.49)	0.499	1.80 (0.51; 6.28)	0.355	0.81 (0.25; 2.64)	0.739

Multivariable analyses

LBW Model

SGA Model

LBL Model

WH	2.19 (1.23; 3.89)	0.007	3.14 (1.36; 7.28)	0.007	7.76 (2.52; 23.8)	<0.001
----	-------------------	--------------	-------------------	--------------	-------------------	------------------

LWB: low weight at birth; SGA: Small for gestational age; LBL: Low birth length. BMI: Body mass index; PR: prevalence ratio; CI95%: 95% confidence interval. *Education: considering those with less than 8 years of schooling; Univariate analysis between the perinatal outcomes and maternal variables, according to the presence of hyperferritinemia, with p value <0,20. Adjusted multivariable analysis between the perinatal outcomes and maternal factors with p value <0,20 in the univariate analysis, with p<0,05. Model 1: adjust income<1sm, employed, obesity and insufficient weight gain. Model 2: adjust for income<1sm, employed, overweight, insufficient weight gain. Model 3: adjust for black race and low weight.

A pré-eclâmpsia, com base nas informações anteriores, representa um importante desafio no cenário da saúde pública, especialmente por ser uma das principais causas de morbimortalidade materna. Na saúde fetal, esta doença está associada a consideráveis complicações, como as apresentadas por este estudo.

O intuito deste estudo foi analisar se a ferritina, encontrada em outros estudos citados no capítulo de revisão como um marcador inflamatório, estaria associada à evolução da gestação pré-eclâmpsica e, conseqüentemente, aos desfechos neonatais. Altos níveis desta proteína, classificada como hiperferritinemia, estiveram associados à maior prevalência de baixo comprimento e baixo peso ao nascer, de pequeno para a idade gestacional e de intercorrências no parto.

Diante das lacunas ainda existentes na compreensão da pré-eclâmpsia e embora estudos transversais não estabeleçam casualidade, este estudo permite corroborar para o papel da inflamação na pré-eclâmpsia e no desenvolvimento fetal. Além disso, visto que os desfechos neonatais desfavoráveis aumentam os riscos de óbito e os gastos hospitalares, a ferritina poderá ser utilizada na avaliação do prognóstico.

Por fim, pesquisas nesta área devem ser incentivadas e espera-se que estes resultados contribuam para o surgimento de novos estudos e para o planejamento de ações que atenuem a ocorrência de eventos adversos.

ADEDIRAN, A. et al. Hemoglobin and ferritin concentrations in subjects with metabolic syndrome. **Nutrition and Metabolic Insights**, v. 8, p. 15–19, 2015.

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.

AKTER, S. et al. Circulating ferritin concentrations and risk of type 2 diabetes in Japanese individuals. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 8, n. 4, p. 462–470, 2017.

ANDREWS GUZMAN, M.; ARREDONDO OLGUIN, M. Association between ferritin, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and relative abundance of Hecpidin mRNA with the risk of type 2 diabetes in obese subjects. **Nutr Hosp**, v. 30, n. 3, p. 577–584, 2014.

ANDREWS, M.; SOTO, N.; ARREDONDO-OLGUÍN, M. Association between ferritin and hepcidin levels and inflammatory status in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. **Nutrition**, v. 31, n. 1, p. 51–57, 2015.

ANTUNES, S. A.; CANZIANI, M. E. F. Hecpidin: an important iron metabolism regulator in chronic kidney disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 3, p. 351–355, 2016.

AOUACHE, R. et al. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 5, 2018.

AROSIO, P., LEVI, S. Ferritin, iron homeostasis, and oxidative damage. **Free Radic Biol Med**, v. 33, p. 457–463, 2002.

BAE, H. S. Lifestyle, nutrient intake, iron status, and pregnancy outcome in pregnant women of advanced maternal age. **Nutrition Research and Practice**, v. 5, n. 1, p. 52–59, 2011.

BHARADWAJ, S. et al. Oxidative stress in preeclamptic mother – newborn dyads and its correlation with early neonatal outcome – a case control study. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 0, n. 0, p. 1–6, 2017.

BOTHWELL, T. H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 1 SUPPL., 2000.

BRAMHAM, K. et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. **The BMJ**, 348, 2004 g2301. <http://doi.org/10.1136/bmj.g2301>

BRANNON, P. M.; TAYLOR, C. L. Iron supplementation during pregnancy and infancy: Uncertainties and implications for research and policy. **Nutrients**, v. 9, n. 12, p. 1–17, 2017.

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, 2012. 302 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

BROEKHUIJSEN, K. et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnancy in women with chronic hypertension: A retrospective analysis of a national register. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 94, n. 12, p. 1337–1345, 2015.

BROWN, M. A. et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). **Hypertens Pregnancy**, v.20, p. 9–14, 2001.

BRUNACCI, F. et al. Increased serum iron in preeclamptic women is likely due to low hepcidin levels. **Nutrition Research**, v. 53, p. 32–39, 2018.

CANIGGIA, I. et al. Oxygen and placental development during the first trimester: Implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. **Placenta**, v. 21, n. SUPPL.1, p. 25–30, 2000.

CAO, C.; O'BRIEN, K. O. Pregnancy and iron homeostasis: An update. **Nutrition Reviews**, v. 71, n. 1, p. 35–51, 2013.

CARTY, D.; DELLES, C.; DOMINICZAK, A. Novel Biomarkers for Predicting Preeclampsia - Trends in Cardiovascular Medicine. **Journal Cardiovascular**, v. 18, n. 5, p. 186–194, 2008.

CHEN, L. et al. Elevated serum ferritin concentration is associated with incident type 2 diabetes mellitus in a Chinese population: A prospective cohort study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 139, p. 155–162, 2018.

CHO, M. R. et al. Serum ferritin level is positively associated with insulin resistance and metabolic syndrome in postmenopausal women: A nationwide population-based study. **Maturitas**, v. 103, n. June, p. 3–7, 2017.

COHEN, L. A. et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. **Blood**, v. 116, n. 9, p. 1574–1584, 2010.

DE DOMENICO, I. et al. Hepcidin mediates transcriptional changes that modulate acute cytokine-induced inflammatory responses in mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 7, p. 2395–2405, 2010.

DE SA, S. A. et al. Anemia in Pregnancy: Impact on Weight and in the Development of Anemia in Newborn. **Nutricion hospitalaria**, v. 32, n. 5, p. 2071–2079, 2015.

DIGNASS, A.; FARRAG, K.; STEIN, J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. **International Journal of Chronic Diseases**, v. 2018, n. Table 1, p. 1–11, 2018.

FANG, Y. Z., YANG, S., WU, G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. **Nutrition**, v.18, p. 872–879, 2002.

FERREIRA, H. DA S.; MOURA, F. A.; CABRAL JÚNIOR, C. R. Prevalência e fatores associados à anemia em gestantes da região semi-árida do Estado de Alagoas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, n. 9, p. 445–451, 2008.

FRIEDRISCH, J. R.; FRIEDRISCH, B. K. Prophylactic Iron Supplementation in Pregnancy: A Controversial Issue. **Biochemistry Insights**, v. 10, p. 117862641773773, 2017.

GANZ, T.; NEMETH, E. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 2, n. 14, p. 199–203, 2006.

GANZ, T.; NEMETH, E. Hepcidin and Disorders of Iron Metabolism. **Annual Review of Medicine**, v. 62, n. 1, p. 347–360, 2011.

GERMAIN, S. J. et al. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. **The Journal of Immunology**, v. 179, n. 2, p. 1390–1390, 2007.

HARADA, N. et al. Nrf2 regulates ferroportin 1-mediated iron eflux and counteracts lipopolysaccharide-induced ferroportin 1 mRNA suppression in macrophages. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 508, n. 1, p. 101–109, 2011.

HARMON, A. C. et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. **Clinical Science**, v. 130, p. 409–419, 2016. doi: 10.1042/CS20150702

HAUMONTE, J. B. et al. Enhanced Prevalence of Plasmatic Soluble MHC Class i Chain-Related Molecule in Vascular Pregnancy Diseases. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.

HERRERA, J. A. et al. Reduction of maternal mortality due to preeclampsia in Colombia-na interrupted time-series analysis. **Colombia Médica**, v. 45, n.1, 2014.

HODŽIĆ, J. et al. Nitric oxide biosynthesis during normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia. **Medicinski glasnik : official publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina**, v. 14, n. 2, p. 211–217, 2017.

HOROWITZ, K. M.; INGARDIA, C. J.; BORGIDA, A. F. Anemia in Pregnancy. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 33, n. 2, p. 281–291, 2013.

HUPPERTZ, B. et al. Oxygen as modulator of trophoblast invasion. **Journal of Anatomy**, v. 215, n. 1, p. 14–20, 2009.

JI, L. et al. Placental trophoblast cell differentiation: Physiological regulation and pathological relevance to preeclampsia. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 34, n. 5, p. 981–1023, 2013.

JIM, B.; KARUMANCHI, S. A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. **Seminars in Nephrology**, v. 37, n. 4, p. 386–397, 2017.

JUNG, H.-Y. et al. Individualized prediction of mortality using multiple inflammatory markers in patients on dialysis. **PLoS one**, v. 13, n. 3, p. e0193511, 2018.

KADOGLU, N. P. E. et al. The association of ferritin with cardiovascular and all-cause mortality in community-dwellers: The English longitudinal study of ageing. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, p. 1–13, 2017.

KALANTAR-ZADEH, K.; KALANTAR-ZADEH, K.; LEE, G. H. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 1 Suppl 1, p. 9–18, 2006.

KHAN, K. S. et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. **Lancet**, v. 367, n. 9516, p. 1066–1074, 2006.

KIM, M. K. et al. Increased serum ferritin predicts the development of hypertension among middle-aged men. **American Journal of Hypertension**, v. 25, n. 4, p. 492–497, 2012.

KIM, S.-M.; KIM, J.-S. A Review of Mechanisms of Implantation. **Development & Reproduction**, v. 21, n. 4, p. 351–359, 2017.

KLIP, I. T. et al. Serum ferritin and risk for new-onset heart failure and cardiovascular events in the community. **European Journal of Heart Failure**, v. 19, n. 3, p. 348–356, 2017.

KOENIG, M. D. et al. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. **Nutrients**, v. 6, n. 8, p. 3062–3083, 2014.

LEE, P. et al. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 6, p. 1906–1910, 2005. doi:10.1073/pnas.0409808102.

LEVINE, R. J. et al. and Risk of Preeclampsia. v. 293, n. 1, p. 77–85, 2005.

LIU, X. B. et al. Regulation of hepcidin and ferroportin expression by lipopolysaccharide in splenic macrophages. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 35, n. 1, p. 47–56, 2005.

LIU, Z. et al. ROS-triggered degradable iron-chelating nanogels : Safely improving iron elimination in vivo. **Journal of Controlled Release**, v. 283, n. May, p. 84–93, 2018.

LO, J. O.; MISSION, J. F.; CAUGHEY, A. B. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 25, n. 2, p. 124–132, 2013.

MANNAERTS, D. et al. Oxidative stress and endothelial function in normal pregnancy versus pre-eclampsia , a combined longitudinal and case control study. p. 1–9, 2018.

MAGEE, L. A. et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 36, n. 5, p. 416–438, 2014.

MCNALLY, R. et al. Elucidating the Pathogenesis of Pre-eclampsia Using In Vitro Models of Spiral Uterine Artery Remodelling. **Current Hypertension Reports**, v. 19, n. 11, 2017.

MEDEIROS BORGES, V. et al. Influência das Alterações Hemodinâmicas Maternas sobre o Desenvolvimento Fetal Effect of Maternal Hemodynamic Alterations on the Product of Conception. v. 23, n. 3, p. 147–151, 2001.

MISTRY, H. D. et al. Differential expression and distribution of placental glutathione peroxidases 1, 3 and 4 in normal and preeclamptic pregnancy. **Placenta**, v. 31, n. 5, p. 401–408, 2010.

MONTENEGRO, C. A. B., REZENDE FILHO, J. *Obstetrícia*. 13. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**; 2017.

NAMASTE, S. M. et al. Methodologic approach for the Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. **The American journal of clinical nutrition**, v. 106, p. 333S–347S, 2017.

NEMETH, E. et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. **Journal of Clinical Investigation**, v. 113, n. 9, p. 1271–1276, 2004.

OLIVEIRA, A. C. M. DE; BARROS, A. M. R. DE; FERREIRA, R. C. Fatores de associados à anemia em gestantes da rede pública de saúde de uma capital do Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 37, n. 11, p. 505–511, 2015.

OLIVEIRA, C. A. DE et al. Síndromes hipertensivas da gestação e repercussões perinatais. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 6, n. 1, p. 93–98, 2006.

OLIVEIRA, L. G.; KARUMANCHI, A.; SASS, N. Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 32, n. 12, p. 609-616, 2010.

OMANI-SAMANI, R. et al. Adverse maternal and neonatal outcomes in women with preeclampsia in Iran. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 7058, n. September, p. 1–5, 2017.

PINHEIRO, T. V. et al. Hypertensive disorders during pregnancy and health outcomes in the offspring: a systematic review. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 7, n. 04, p. 391–407, 2016.

RAMAN, L., PAWASHE, A. B., YASODHARA, P. Hyperferritinemia in pregnancy induced hypertension and eclampsia. **J Postgrad Med**, v.38, p. 65–67, 1992.

RAMATHAL, C. Y. et al. Endometrial decidualization: of mice and men. **Semin Reprod Med**, v. 28, n. 1, p. 17–26, 2010. doi:10.1055/s-0029-1242989

REDMAN, C. W. G.; SACKS, G. P.; SARGENT, I. L. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 180, n. 2 I, p. 499–506, 1999.

REZENDE, K. B. DE C. et al. Preeclampsia: Prevalence and perinatal repercussions in a University Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **Pregnancy Hypertension**, v. 6, n. 4, p. 253–255, 2016.

RIVERA, S. et al. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. **Blood**, v. 106, n. 6, p. 2196–2199, 2005.

ROBERTS, J. M. et al. Hypertension During Pregnancy. p. 437–445, 2003.

ROBERTS, J. M. National Heart Lung and Blood Institute. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. **Hypertens Pregnancy**, v. 22, n. 02, p. 109-27, 2003.

RUSTERHOLZ, C.; HAHN, S.; HOLZGREVE, W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. **Seminars in Immunopathology**, v. 29, n. 2, p. 151–162, 2007.

SÁNCHEZ-ARANGUREN, L. C. et al. Endothelial dysfunction and preeclampsia: Role of oxidative stress. **Frontiers in Physiology**, v. 5, n. OCT, p. 1–11, 2014.

SANGKHAE, V.; NEMETH, E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Heparin. **Advances in Nutrition: An International Review Journal**, v. 8, n. 1, p. 126–136, 2017.

SANTOS, E. M. F. et al. Perfil de risco gestacional e metabólico no serviço de pré-natal de maternidade pública do Nordeste do Brasil. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 34, n. 3, p. 102–6, 2012.

SCHOOTS, M. H. et al. Oxidative stress in placental pathology. **Placenta**, p. 1–9, 2018.

SEO, S. K. et al. Association of serum ferritin levels with metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis in postmenopausal Korean women. **Clinica Chimica Acta**, v. 438, p. 62–66, 2015.

SERDAR, Z.; GÜR, E.; DEVELIOĞLU, O. Serum iron and copper status and oxidative stress in severe and mild preeclampsia. **Cell Biochemistry and Function**, v. 24, n. 3, p. 209–215, 2006.

SIBAI, B.; DEKKER, G.; KUPFERMINC, M. Pre-eclampsia. **The Lancet**, v. 365, n. 9461, p. 785–799, 2005.

SIBAI, B. M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology**, v. 102, n. 1, p. 181–192, 2003.

SLAATS, J. et al. IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections. **PLoS Pathogens**, v. 12, n. 12, p. 1–13, 2016.

STEEGERS, E. A. P. et al. Pre-eclampsia. **The Lancet**, v. 376, n. 9741, p. 631–644, 2010.

TEFFERI, A. et al. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: A comprehensive cytokine profiling study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 10, p. 1356–1363, 2011.

THEIL, E. C. Metal-Binding Proteins and Trace Element Metabolism Ferritin : At the Crossroads of Iron and Oxygen Metabolism 1 , 2. **Journal of nutrition**, v. 133, n. 5, p. 1549–1553, 2003.

THOMAS, C. et al. The Diagnostic Plot. **Medical Ocology**, v. 23, n. 1, p. 23–36, 2006.

TOLDI, G.; MOLVAREC, A.; BEKO, G. Hepcidin concentrations and iron homeostasis in preeclampsia. v. 48, n. 10, p. 1423–1426, 2010.

TORTI, F. M.; TORTI, S. V. Review article Regulation of ferritin genes and protein. v. 99, n. 10, p. 3505–3517, 2018.

UMER, N. et al. Original Article Serum Ferritin As a Predictor of 30 Days Mortality in Patients of Decompensated Chronic Liver Disease. v. 29, n. 3, p. 415–418, 2017.

VALENTI, L. et al. Iron stores, hepcidin, and aortic stiffness in individuals with hypertension. **PLoS ONE**, v. 10, n. 8, p. 1–12, 2015.

VANDERLELIE, J. et al. Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in pre-eclamptic placentae. **Placenta**, v. 26, n. 1, p. 53–58, 2005.

VARUGHESE, B. et al. Circulating angiogenic factors in pregnancies complicated by pre-eclampsia. **Natl Med J India**, v. 23, n.2, p.77–81, 2010.

VEST, A. R.; CHO, L. S. Hypertension in pregnancy. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 16, n. 3, 2014.

WAGNER, S. J.; BARAC, S.; GAROVIC, V. D. Hypertensive pregnancy disorders: current concepts. **Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)**, v. 9, n. 7, p. 560–566, 2007.

WANG, A.; RANA, S.; KARUMANCHI, S. A. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. **Physiology**, v. 24, n. 3, p. 147–158, 2009.

WEISS, G. Modification of iron regulation by the inflammatory response. **Best Practice and Research: Clinical Haematology**, v. 18, n. 2 SPEC. ISS., p. 183–201, 2005.

WOLFF, B. et al. Association between High Serum Ferritin Levels and Carotid Atherosclerosis in the Study of Health in Pomerania (SHIP). **Stroke**, v. 35, n. 2, p. 453–457, 2004.

WRIGHTING, D. M.; ANDREWS, N. C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. **Blood**, v. 108, n. 9, p. 3204–3209, 2006.

APÊNDICE A – Formulário para utilização na coleta de dados

APÊNDICE B1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para acima de 18 anos

APÊNDICE B2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para menores de 18 anos

APÊNDICE C- Cronograma

APÊNDICE A – Formulário para coleta de dados

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

QUESTIONÁRIO 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: _____ Nº Prontuário: _____ Nº Registro: _____

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

Naturalidade: _____ Telefones para contato: _____

2. DADOS SÓCIODEMOGRÁFICOS E ECONÔMICOS

Nº 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	Epigastralgia ()
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

5- 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		

6- 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.)

APÊNDICE B1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E) para gestantes
acima de 18 anos

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)

(Em 2 vias, firmado por cada participante voluntário (a) da pesquisa e pelo responsável)

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa”

Eu,....., tendo sido convidada a participar como voluntária do estudo **CARACTERIZAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE DESBALANÇO REDOX EM GESTANTES COM PRÉ-ECLÂMPSIA: RELAÇÃO COM O ESTADO NUTRICIONAL E REPERCUSSÕES MATERNAS E FETAIS** que será realizado no: Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA) da cidade de Maceió-Alagoas, recebi da Profª Drª Alane Cabral Menezes de Oliveira, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- 1) Que o estudo se destina a estudar os fatores determinantes do distúrbio hipertensivo da gestação em gestantes de alto risco portadoras de pressão alta internadas na maternidade de um hospital escola da cidade de Maceió-Alagoas.
- 2) Que a importância deste estudo é a de controlar e diminuir fatores de risco associados a gestação que afetam o desenvolvimento da criança, de gestantes atendidas pelo Hospital Universitário de Maceió-Alagoas.
- 3) Que os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: Conhecer problemas associados à gravidez de alto risco; Conhecer a relação entre o consumo de nutrientes e hipertensão na gestação; Conhecer o estado nutricional materno; Promover educação nutricional.
- 4) Que este estudo começará em janeiro de 2017 e terminará em dezembro de 2019.
- 5) Que o estudo será realizado na maternidade do HUPAA, e feito da seguinte maneira: (1) aplicação de questionário (2) coleta das medidas antropométricas (peso e altura) e (3) coleta de sangue.
- 6) Que eu participarei de todas as etapas listadas no item 5.
- 7) Que os incômodos que poderei sentir com a minha participação são os seguintes: entrevistada, pesada, medida e furada para a coleta de sangue.
- 8) Poderei me sentir constrangida ao ser entrevistada, porém eu somente responderei àquilo que quiser e que tudo que for respondido ficará no mais absoluto sigilo; Poderei sentir desconforto nos aparelhos utilizados nas medidas antropométricas, porém as coletas não serão demoradas, e serão eficientes e que eu não sentirei dor. E poderei sentir um pouco de dor na coleta de sangue, mas será feita por profissional capacitado e qualificado, funcionários do laboratório do HUPAA. E ainda com risco que poderei me sentir inibida diante do observador ou constrangida pelo fato de estar sendo observada.
- 9) Que poderei contar com a seguinte assistência: de nutrição, sendo responsável (is) por ela: a nutricionista Alane Cabral Menezes de Oliveira
- 10) Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação são: conhecer os fatores de risco que podem piorar o meu estado de saúde, minha gestação e o desenvolvimento do meu bebê (alimentação inadequada, pressão alta, obesidade, colesterol, glicose (açúcar) e triglicérido (gordura) no sangue elevados, entre outros fatores de risco) e poder receber orientações para modificá-los, contribuindo para uma melhor qualidade de vida.
- 11) Que a minha participação será acompanhada do seguinte modo: através de visitas a enfermagem onde estou internada no Hospital Universitário de Maceió-Alagoas .
- 12) Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

13) Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo.

14) Que as informações conseguidas através de minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

15) Que eu serei ressarcida por qualquer despesa e indenizada por qualquer dano que venha a sofrer com a minha participação, sendo a mesma em dinheiro (danos morais) e/ou em forma de tratamento (transtorno mental). Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e, estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dela participar e, para tanto eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço do (a) participante voluntário (a):

Domicílio: (rua, conjunto)Bloco:
Nº:.....complemento:.....

Bairro: Cidade: CEP:..... Telefone:..... Ponto de referência:

Contato de urgência (participante):Sr (a):

Domicílio: (rua, conjunto)Bloco:
Nº:.....complemento:.....

Bairro: Cidade: CEP:..... Telefone:..... Ponto de referência:

Nome e Endereço do Pesquisador Responsável: (Obrigatório)

Nome: Alane Cabral Menezes de Oliveira Telefone p/ contato: (82) 9153-5740

Instituição: Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas

Endereço: Campus A.C. Simões. Av. Lourival Melo Mota, s/ n Bairro: Tabuleiro dos Martins

Cidade: Maceió CEP. 57072-970 Telefones p/ contato: (82) 3214-1160

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas, dirija-se ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas: Campus A.C. Simões. Av. Lourival Melo Mota, s/ n, Tabuleiro dos Martins, Maceió-AL, CEP. 57072-970.

**Assinatura ou impressão datiloscópica
do(a) voluntário(a) ou responsável legal**
(rubricar as demais folhas)

Assinatura do responsável pelo Estudo
(rubricar as demais folhas)

APÊNDICE B2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E) para gestantes menores de 18 anos

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)

(Em 2 vias, firmado por cada participante voluntário (a) da pesquisa e pelo responsável)

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa”

Eu,....., responsável pela menor, convidada a participar como voluntária do estudo **CARACTERIZAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE DESBALANÇO REDOX EM GESTANTES COM PRÉ-ECLÂMPSIA: RELAÇÃO COM O ESTADO NUTRICIONAL E REPERCUSSÕES MATERNAS E FETAIS** que será realizado no: Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA) da cidade de Maceió-Alagoas, recebi da Profª Drª Alane Cabral Menezes de Oliveira, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- 1) Que o estudo se destina a estudar os fatores determinantes do distúrbio hipertensivo da gestação em gestantes de alto risco portadoras de pressão alta internadas na maternidade de um hospital escola da cidade de Maceió-Alagoas.
- 2) Que a importância deste estudo é a de controlar e diminuir fatores de risco associados a gestação que afetam o desenvolvimento da criança, de gestantes atendidas pelo Hospital Universitário de Maceió-Alagoas.
- 3) Que os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: Conhecer problemas associados à gravidez de alto risco; Conhecer a relação entre o consumo de nutrientes e hipertensão na gestação; Conhecer o estado nutricional materno; Promover educação nutricional.
- 4) Que este estudo começará em janeiro de 2017 e terminará em dezembro de 2019.
- 5) Que o estudo será realizado na maternidade do HUPAA, e feito da seguinte maneira: (1) aplicação de questionário e coleta de informações do prontuário médico (2) coleta das medidas antropométricas (peso e altura) e (3) coleta de sangue.
- 6) Que eu participarei de todas as etapas listadas no item 5.
- 7) Que os incômodos que poderei sentir com a minha participação são os seguintes: entrevistada, pesada, medida e furada para a coleta de sangue.
- 8) Poderei me sentir constrangida ao ser entrevistada, porém eu somente responderei àquilo que quiser e que tudo que for respondido ficará no mais absoluto sigilo; Poderei sentir desconforto nos aparelhos utilizados nas medidas antropométricas, porém as coletas não serão demoradas, e serão eficientes e que eu não sentirei dor. E poderei sentir um pouco de dor na coleta de sangue, mas será feita por profissional capacitado e qualificado, funcionários do laboratório do HUPAA. E ainda com risco que poderei me sentir inibida diante do observador ou constrangida pelo fato de estar sendo observada.
- 9) Que poderei contar com a seguinte assistência: de nutrição, sendo responsável (is) por ela: a nutricionista Alane Cabral Menezes de Oliveira
- 10) Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação são: conhecer os fatores de risco que podem piorar o meu estado de saúde, minha gestação e o desenvolvimento do meu bebê (alimentação inadequada, pressão alta, obesidade, colesterol, glicose (açúcar) e triglicérido (gordura) no sangue elevados, entre outros fatores de risco) e poder receber orientações para modificá-los, contribuindo para uma melhor qualidade de vida.
- 11) Que a minha participação será acompanhada do seguinte modo: através de visitas a enfermagem onde estou internada no Hospital Universitário de Maceió-Alagoas .
- 12) Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

13) Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo.

14) Que as informações conseguidas através de minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

15) Que eu serei ressarcida por qualquer despesa e indenizada por qualquer dano que venha a sofrer com a minha participação, sendo a mesma em dinheiro (danos morais) e/ou em forma de tratamento (transtorno mental). Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e, estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dela participar e, para tanto eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço do (a) participante voluntário (a):

Domicílio: (rua, conjunto)Bloco:
Nº:.....complemento:.....

Bairro: Cidade: CEP:..... Telefone:..... Ponto de referência:

Contato de urgência (participante):Sr (a):

Domicílio: (rua, conjunto)Bloco:
Nº:.....complemento:.....

Bairro: Cidade: CEP:..... Telefone:..... Ponto de referência:

Nome e Endereço do Pesquisador Responsável: (Obrigatório)

Nome: Alane Cabral Menezes de Oliveira Telefone p/ contato: (82) 9153-5740

Instituição: Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas

Endereço: Campus A.C. Simões. Av. Lourival Melo Mota, s/ n Bairro: Tabuleiro dos Martins




Cidade: Maceió CEP. 57072-970 Telefones p/ contato: (82) 3214-1160

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas, dirija-se ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas: Campus A.C. Simões. Av. Lourival Melo Mota, s/ n, Tabuleiro dos Martins, Maceió-AL, CEP. 57072-970.

**Assinatura ou impressão datiloscópica
do(a) voluntário(a) ou responsável legal**
(rubricar as demais folhas)

Assinatura do responsável pelo Estudo
(rubricar as demais folhas)

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

	<p>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</p>	
<p>CARTA DE APROVAÇÃO</p>		
<p>Maceió-AL, 10/06/2016</p>		
<p>Senhor(a) Pesquisador(a), Alane Cabral Menezes de Oliveira Alexandra Rodrigues Bezerra Myrian Cicyanne Machado Tavares</p>		
<p>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-ECLÂMPSIA: 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.</p>		
<p>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).</p>		
<p>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.</p>		
<p>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).</p>		
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		
<p>Esta aprovação não é válida para subprojetos oriundos do protocolo de pesquisa acima referido.</p>		
<p>(*) Áreas temáticas especiais</p>		
<p>Válido até: SETEMBRO de 2017.</p>	 Denise Juliana Francisco Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa -UFAL	

NORMAS DA REVISTA: JOURNAL OH HYPERTENSION
QUALIS: A1. FATOR DE IMPACTO: 4.090

Title Page

The title page should carry:

- full title of the paper, consisting of no more than 20 words (only common abbreviations should be used if absolutely necessary); titles should be clear and brief, conveying the message of the paper
- a brief short title, which will be used as running head (consisting of not more than 40 characters, including spaces)
- all authors' names: the full first name, middle initial(s) and last (family name) name of each author should appear; if the work is to be attributed to a department or institution, its full name and location should be included. The last (family name) must appear in CAPITAL letters. Persons listed as authors should be those who substantially contributed to the study's conception, design, and performance
- the affiliations of all the authors; when authors are affiliated to more than one institution, their names should be connected using a,b,c, etc. These letters should follow the surname but precede the address; they should be used for all addresses
- information about previous presentations of the whole or part of the work presented in the article
- the sources of any support, for all authors, for the work in the form of grants, equipment, drugs, or any combination of these
- Disclose funding received for this work from any of the following organizations: National Institutes of Health (NIH); Wellcome Trust; Howard Hughes Medical Institute (HHMI); and other(s).
- a statement on potential conflicts of interest: if authors have financial interests relevant to the research or constituting a conflict of interest, these must be stated. If not applicable, state NONE disclaimers, if any
- the name and address of the author responsible for correspondence concerning the manuscript, and the name and address of the author to whom requests for reprints should be made. If reprints are not to be made available, a statement to this effect should be

included. The peer-review process as well as publication will be delayed if you do not provide up to date telephone and fax numbers, and E-mail address, if available

- word count: please list full word count (including references, but not tables and legends)
- number of tables
- number of figures
- number of supplementary digital content files

Authors are encouraged to submit colour and non-colour versions of illustrative figures, should the editor choose to publish gratis the colour version online only. Colour images should be prepared to the standards indicated in the section below on illustrations, and take into account that colour and non-colour versions need to be interpretable by the reader. Please ensure that the different versions of the illustrations are labelled for easy identification.

Authors are also encouraged to submit supplementary digital content that may include figures, tables, a PowerPoint slide deck, audio or videos. Material submitted should not duplicate what is in the paper but contain extra material that a reader would find useful to access, but not critical for interpretation of the study. Audio or video should be no longer than 5 minutes in length. Please consult the Supplementary Digital Content section below for further advice.

Abstracts

The second page should carry a structured abstract of no more than 250 words. The abstract should state the Objective(s) of the study or investigation, basic Methods (selection of study subjects or laboratory animals; observational and analytical methods), main Results (giving specific data and their statistical significance, if possible), and the principal Conclusions. It should emphasise new and important aspects of the study or observations.

Review articles and case reports should include an unstructured summary of no more than 150 words.

Condensed Abstracts

A condensed abstract will be published in the ‘forthcoming contents’ section of the issue preceding the published article. This should be supplied with the submission, and should consist of no more than 100 words, this abstract should briefly summarise the main findings of your study.

Key Words

The abstract should be followed by a list of 3–10 keywords or short phrases which will assist the cross-indexing of the article and which may be published. When possible, the terms used should be from the Medical Subject Headings list of the Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

Abbreviations and symbols

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstract. **A short list of non-standard abbreviation definitions that may not be familiar to readers should be included in a separate mandatory document submitted with your paper.**

Text

Full papers of an experimental or observational nature may be divided into sections headed Introduction, Methods (including ethical and statistical information), Results and Discussion (including a conclusion), although reviews may require a different format.

Acknowledgements

Acknowledgements should be made only to those who have made a substantial contribution to the study. Authors are responsible for obtaining written permission from people acknowledged by name in case readers infer their endorsement of data and conclusions. Please see "Authorship" section for listing of author contributors in Study Groups.

References

References should be numbered consecutively in the order in which they first appear in the text. They should be assigned Arabic numerals, which should be given in brackets, e.g. [17]. References should include the names of all authors and any Study Group named in the primary author list when six or fewer; when seven or more, list only the first six names and add et al. Members of the Study Group should not be listed. References should also include full title and source information. Journal names should be abbreviated as MEDLINE (www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html).

Articles

in

journals

Zhou M-S, Schulman IH, Raij L. Vascular inflammation, insulin resistance, and endothelial

dysfunction in salt-sensitive hypertension: role of nuclear factor kappa B activation. *J Hypertension* 2010; **28**:527–535

More than seven authors:
Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, Casiglia E, Eguchi K, Imai Y *et al.* Masked tachycardia. A predictor of adverse outcome in hypertension. *J Hypertens* 2017; **35**: 487-492

Supplements:

Kim HC. SSA 01-1 Hypertension subtypes in rapidly aging East Asia. *J Hypertens* 2016; 34 (e-suppl 1): e1

Letter/Abstract:

Perk G, Bursztyrn M. Changes in body position effect measurements during 24 hr ambulatory blood pressure monitoring [Letter]. *J Hypertens* 2001; 19:1513.

Hostetter TH, Kren S, Ibrahim HN. Mineralocorticoid receptor blockade in the remnant kidney model [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:85A.

Books

Book:

Katz AM, Konstam MA. *Heart Failure. Pathophysiology, Molecular Biology, and Clinical Management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008

Chapter in a book:

Wakhloo AK. Carotid artery revascularization. In: Kandarpa K (editor). *Peripheral Vascular Interventions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp. 137–153.

Personal communications and unpublished work should not feature in the reference list but should appear in parentheses in the text. Unpublished work accepted for publication but not yet released should be included in the reference list with the words ‘in press’ in parentheses beside the name of the journal concerned. References must be verified by the author(s) against the original documents.

Tables

Each table should be typed on a separate page in double spacing. Tables should not be submitted as photographs. Each table should be assigned an Arabic numeral, e.g. (Table 3) and a brief

title. Vertical rules should not be used. Place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain in footnotes all non-standard abbreviations that are used in each table. Identify statistical measures of variations, such as standard deviation and standard error of the mean.

Be sure that each table is cited in the text. If you use a table or data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge the source fully.

Illustrations

A) Creating Digital Artwork

1. Learn about the publication requirements for Digital Artwork: <http://links.lww.com/ES/A42>
2. Create, Scan and Save your artwork and compare your final figure to the Digital Artwork Guideline Checklist (below).
3. Upload each figure to Editorial Manager in conjunction with your manuscript text and tables.

B) Digital Artwork Guideline Checklist

Here are the basics to have in place before submitting your digital artwork:

- Artwork should be saved as JPEG, TIFF, EPS, or MS Office (DOC, PPT, XLS) files. High resolution PDF files are also acceptable.
- Crop out any white or black space surrounding the image.
- Please use either Arial or Helvetica font size 7 for any text or labels within illustrations.
- Diagrams, drawings, graphs, and other line art must be vector or saved at a resolution of at least 1200 dpi. If created in an MS Office program, send the native (DOC, PPT, XLS) file.
- Photographs, radiographs and other halftone images must be saved at a resolution of at least 300 dpi.
- Photographs and radiographs with text must be saved as postscript or at a resolution of at least 600 dpi.
- Each figure must be saved and submitted as a separate file. Figures should not be embedded in the manuscript text file.

Remember:

- Cite figures consecutively in your manuscript.
- Number figures in the figure legend in the order in which they are discussed.
- Upload figures consecutively to the Editorial Manager web site and enter figure numbers consecutively in the Description field when uploading the files.
- Photomicrographs must have internal scale markers.
- If photographs of people are used, their identities must be obscured or the picture must be accompanied by written consent to use the photograph.
- If a figure has been published before, the original source must be acknowledged and written permission from the copyright holder for both print and electronic formats should be submitted with the material. Permission is required regardless of authorship or publisher, except for documents in the public domain.
- Figures may be reduced, cropped or deleted at the discretion of the editor.
- Colour illustrations for reproduction in print are acceptable but authors will be expected to cover the extra reproduction costs (for current charges, contact the publisher).

Legends for illustrations

Captions should be typed in double spacing, beginning on a separate page. Each one should have an Arabic numeral corresponding to the illustration to which it refers. Internal scales should be explained and staining methods for photomicrographs should be identified.

Supplemental Digital Content (including Video Abstracts)

Authors may submit SDC via Editorial Manager to LWW journals that enhance their article's text to be considered for online posting. SDC may include standard media such as text documents, graphs, audio, video, etc. On the Attach Files page of the submission process, please select Supplemental Audio, Video, or Data for your uploaded file as the Submission Item. If an article with SDC is accepted, our production staff will create a URL with the SDC file. The URL will be placed in the call-out within the article. SDC files are not copy-edited by LWW staff, they will be presented digitally as submitted. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

Video Abstracts

Authors are encouraged to submit a Video Abstract to accompany their article. Guidelines for preparation of the Video Abstract, along with links to sample Video Abstracts, can be found here.

SDC Call-outs

Supplemental Digital Content must be cited consecutively in the text of the submitted manuscript. Citations should include the type of material submitted (Audio, Figure, Table, etc.), be clearly labelled as "Supplemental Digital Content," include the sequential list number, and provide a description of the supplemental content. All descriptive text should be included in the call-out as it will not appear elsewhere in the article.

Example:

We performed many tests on the degrees of flexibility in the elbow (see Video, Supplemental Digital Content 1, which demonstrates elbow flexibility) and found our results inconclusive.

List of Supplemental Digital Content

A listing of Supplemental Digital Content must be submitted at the end of the manuscript file. Include the SDC number and file type of the Supplemental Digital Content. This text will be removed by our production staff and not be published.

Example:

Supplemental Digital Content 1. wmv

SDC File Requirements

All acceptable file types are permissible up to 10 MBs. For audio or video files greater than 10 MBs, authors should first query the journal office for approval. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

Units of measurement

Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (metre, kilogram, or litre) or their decimal multiples. Temperatures should be given in degrees Celsius. Blood pressures should be given in millimetres of mercury.

All haematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Editors may request that alternative or non-SI units be added by the authors before publication.

Open access

Authors of accepted peer-reviewed articles have the choice to pay a fee to allow perpetual unrestricted online access to their published article to readers globally, immediately upon publication. Authors may take advantage of the open access option at the point of acceptance to ensure that this choice has no influence on the peer review and acceptance process. These articles are subject to the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

The article processing charge (APC) is charged on acceptance of the article and should be paid within 30 days by the author, funding agency or institution. Payment must be processed for the article to be published open access. For a list of journals and pricing please visit our Wolters Kluwer Open Health Journals page.

There is a 15% discount available on APCs for articles accepted on or after 1st January 2018, where there is a European Society of Hypertension or International Society of Hypertension member on the primary author list.

Authors retain copyright

Authors retain their copyright for all articles they opt to publish open access. Authors grant Wolters Kluwer an exclusive license to publish the article and the article is made available under the terms of a Creative Commons user license. Please visit our Open Access Publication Process page for more information.