

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



**NÍVEIS SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO ASSOCIADOS A PARÂMETROS  
BIOQUÍMICOS RELACIONADOS À GRAVIDADE DA PRÉ-ECLÂMPSIA E  
DESFECHOS PERINATAIS ADVERSOS**

**ELAINE LUIZA SANTOS SOARES DE MENDONÇA**

**MACEIÓ**  
**2021**

**ELAINE LUIZA SANTOS SOARES DE MENDONÇA**

**NÍVEIS SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO ASSOCIADOS A PARÂMETROS  
BIOQUÍMICOS RELACIONADOS À GRAVIDADE DA PRÉ-ECLÂMPsia E  
DESFECHOS PERINATAIS ADVERSOS**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Nutrição Humana.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Alane Cabral Menezes de Oliveira

Faculdade de Nutrição (FANUT)

Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Co-Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carolina Santos Mello

Escola de Nutrição (ENUFBA)

Universidade Federal da Bahia (UFBA)

**MACEIÓ**

**2021**

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

- M539n Mendonça, Elaine Luiza Santos Soares de.  
Níveis séricos de ácido úrico associados a parâmetros bioquímicos relacionados à gravidade da pré-eclâmpsia e desfechos perinatais adversos / Elaine Luiza Santos Soares de Mendonça. – Maceió, 2021.  
72 f. : il.
- Orientadora: Alane Cabral Menezes de Oliveira.  
Co-orientadora: Carolina Santos Mello.  
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió, 2021.
- Bibliografia: f. 60-62.  
Apêndices: f. 64-70.  
Anexo: f. 72.
1. Biomarcadores. 2. Hiperuricemia. 3. Inflamação. 4. Hipertensão induzida pela gravidez. 5. Recém-nascido de baixo peso. I. Título.

CDU: 613.221:612.461.25

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, porque dEle, por Ele e para Ele são todas as coisas, meu refúgio e fortaleza, socorro bem presente.

Às minhas orientadoras tão queridas, prof. Alane Cabral e prof. Carolina Mello, por dedicarem seu tempo à construção do meu aprendizado de uma forma singular. Obrigada por cada trabalho confiado, e toda paciência depositada nesse meu processo.

À minha melhor amiga, Eliene (mamãe), intercessora fiel, meu suporte diário, que sempre me empresta seu colo nos dias difíceis, e com muito amor, me ensina como ser forte e corajosa, sem perder a fé no Pai.

Ao meu namorado, Gustavo, por ter sido meu maior apoiador, que torce e incentiva todas as minhas ideias, obrigada por toda paciência, carinho e amor!

Ao meu primeiro grupo de pesquisa, por me iniciar na pesquisa de uma forma tão leve e prazerosa, despertando a grandeza de que uma equipe pode conseguir fazer.

À todos os familiares, amigos e colegas por contribuíram direta ou indiretamente com a caminhada!

À FANUT/PPGNUT pela oportunidade.

À FAPEAL pelo financiamento do projeto.

À CAPES pela bolsa de estudos concedida.

***“Que tudo o que fizeres,  
seja feito com amor!”***

*(1 Coríntios 16:14)*

## RESUMO

Mendonça, E.L.S.S. **Níveis séricos de ácido úrico associados a parâmetros bioquímicos relacionados à gravidade da pré-eclâmpsia e desfechos perinatais adversos.** 2021. 88f. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana) – Programa de Pós-graduação em Nutrição, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2021.

A pré-eclâmpsia (PE), devido à sua fisiopatologia sistêmica, é apontada como uma das principais causas de morbimortalidade perinatal e materna. Em geral, os recursos clínicos disponíveis são empregados a critério de diagnóstico, não refletindo a gravidade da doença subjacente, assim como os riscos imediatos e remotos que possam acometer o binômio materno-fetal. Por este motivo, a identificação de estratégias clínicas e laboratoriais deve incidir na antecipação da gravidade da PE, como a utilização de biomarcadores, como o ácido úrico, principalmente devido a sua simplicidade de mensuração e menor custo, podendo ser facilmente inserido em protocolos de triagem. No entanto, embora alguns estudos indiquem a hiperuricemia – HU (ácido úrico  $\geq 6\text{mg/dL}$ ) como preditora da gravidade da PE, os achados permanecem conflitantes. Este contexto motivou a realização da presente dissertação, que apresenta inicialmente um capítulo de revisão de literatura, abordando as gestações de alto risco, com ênfase na PE, seguido de um artigo original. O objetivo do artigo é avaliar a associação dos níveis séricos de ácido úrico com parâmetros bioquímicos relacionados à gravidade da pré-eclâmpsia e resultados perinatais adversos. Trata-se de um estudo transversal. As informações sobre parâmetros gestacionais e bioquímicos foram coletadas antes do parto, enquanto os desfechos perinatais, após o parto, por meio de questionário estruturado e critérios de inclusão e exclusão predefinidos. As gestantes foram divididas em hiperuricemia ou normouricemia. A amostra foi composta por 267 gestantes com PE. Hiperuricemia foi observada em 25,8% da amostra; esteve associado a gestantes pretas ( $p = 0,014$ ) e à primiparidade ( $p = 0,007$ ). Os níveis de ácido úrico foram maiores no PE precoce do que na tardia ( $p = 0,013$ ), mas entre o PE leve e grave não houve diferença significativa ( $p = 0,121$ ). O ácido úrico foi capaz de prever o comportamento de alguns parâmetros bioquímicos, principalmente da creatinina ( $p = 0,002$ ), uréia ( $p = 0,001$ ), proteinúria ( $p = 0,012$ ); globulina ( $p = 0,0017$ ), albumina ( $p < 0,001$ ); e PCR ( $p < 0,001$ ). A hiperuricemia foi um fator associado para parto cesáreo ( $p = 0,030$ ), prematuridade ( $p = 0,001$ ), baixo peso ao nascer ( $p < 0,001$ ) e pequeno para a idade gestacional ( $p = 0,020$ ). Níveis elevados de ácido úrico sérico foram associados com PE de início precoce, características maternas e resultados perinatais adversos. Além disso, o ácido úrico foi preditor de parâmetros bioquímicos que refletem a gravidade da PE.

**Palavras-chave:** Marcadores bioquímicos, Hiperuricemia, Inflamação, Hipertensão gestacional, Recém-nascido de baixo peso.

## ABSTRACT

Mendonça, E.L.S.S. **Serum uric acid levels are associated with biochemical parameters related to the severity of preeclampsia and adverse perinatal outcomes.** 2021. 88f. Dissertation (Master in Human Nutrition) – Postgraduate program in nutrition, Faculty of Nutrition, Federal University of Alagoas, Maceió, 2021.

Preeclampsia (PE), due to its systemic pathophysiology, is categorized as one of the main causes of perinatal/maternal morbidity and mortality due to its systemic pathophysiology. Overall, clinical resources available nowadays are used under diagnostic criteria and do not reflect the severity of the underlying disease or, yet, the immediate and remote risks that may affect the maternal-fetal binomial. Thus, the development of clinical and laboratory strategies should focus on anticipating PE severity, like the use of biomarkers, as the uric acid mainly for its measurement simplicity and lower cost, which allow it to be easily inserted in screening protocols. However, although some scholars have reported hyperuricemia – HU (uric acid  $\geq 6$  mg/dL) as PE severity predictor, general findings remain conflicting. This context motivated the realization of this dissertation, which presents a literature review chapter, addressing high-risk pregnancies, with an emphasis on PE, followed by an original article. The purpose of the article is to evaluate the association of serum uric acid levels with biochemical parameters related to the severity of preeclampsia (PE) and adverse perinatal outcomes. Cross-sectional study. Information about gestational, and biochemical parameters was collected before delivery, while perinatal outcomes, after delivery, through a structured questionnaire, and predefined inclusion and exclusion criteria. The pregnant were divided with hyperuricemia or normouricemia. The sample comprised 267 pregnant women with PE. Hyperuricemia was observed in 25.8% the sample; it was associated with black pregnant women ( $p=0.014$ ) and with primiparity ( $p=0.007$ ). Levels of uric acid were higher in early PE than in late PE ( $p=0.013$ ), but between mild and severe PE, there was no significant difference ( $p=0.121$ ). Uric acid was able to predict the behavior of some biochemical parameters, mainly of creatinine (AdjR<sup>2</sup>=0.035;  $p=0.002$ ), urea (AdjR<sup>2</sup>=0.171;  $p=0.001$ ), proteinuria (AdjR<sup>2</sup>=0.094;  $p=0.012$ ) globulin (AdjR<sup>2</sup>=0.039;  $p=0.0017$ ), albumin (AdjR<sup>2</sup>=0.176;  $p<0.001$ ); and CRP (AdjR<sup>2</sup>=0.001;  $p<0.001$ ). Hyperuricemia was an associated factor for cesarean delivery ( $p=0.030$ ), prematurity ( $p=0.001$ ), low birth weight ( $p<0.001$ ) and small for gestational age ( $p=0.020$ ). High serum uric acid levels were associated with early-onset PE, maternal characteristics and adverse perinatal outcomes. In addition, uric acid was predictor of biochemical parameters that reflect the severity of PE.

**Keywords:** Biochemical markers, Hyperuricemia, Gestational hypertension, Low birth weight newborn.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Página

### CAPÍTULO DE REVISÃO

<b>Figura 1</b>	Síntese esquemática sobre a relação entre gestações com pré-eclâmpsia e ácido úrico.	<b>16</b>
-----------------	--	-----------



## LISTA DE TABELAS

Página

### CAPÍTULO DE REVISÃO

<b>Quadro 1</b>	Síntese qualitativa sobre a relação do ácido úrico em gestações de alto risco, com ênfase em distúrbios hipertensivos específicos da gestação	<b>17</b>
-----------------	---	-----------

### ARTIGO ORIGINAL

<b>Table 1</b>	Demographic, economic, lifestyle, nutritional and obstetric characterization of pregnant women with PE, with HU or NU.	<b>52</b>
<b>Table 2</b>	Association between serum uric acid levels and biochemical parameters in pregnant women with PE.	<b>54</b>
<b>Table 3</b>	Association between neonatal outcomes with HU or NU in pregnancies with PE.	<b>55</b>
<b>Table 4</b>	Association between neonatal outcomes with HU or NU in pregnancies with PE.	<b>56</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	Adequado para idade gestacional
APOL1	Apolipoproteína L1
BPN	Baixo peso ao nascer
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
EROs	Espécies reativas de oxigênio
GIG	Grande para idade gestacional
HELLP	Hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas
HU	Hiperuricemia
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IG	Idade gestacional
IL-18	Interleucina-18
IL-1 $\beta$	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
IMC/IG	Índice de massa corporal para idade gestacional
IQR	Intervalo interquartil
LDH	Desidrogenase láctica
Mg	Magnésio
MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de magnésio
NLRP3	Proteína 3 contendo domínio NOD, LRR e pirina
NU	Normouricemia
O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	Radical ânion superóxido
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PC	Perímetro cefálico
PCR	Proteína c-reativa
PDGF-A	Subunidade A do fator de crescimento derivado de plaquetas
PDGF-C	Fator de crescimento C derivado de plaquetas
PDGFr- $\alpha$	Receptor $\alpha$ do fator de crescimento derivado de plaquetas
PE	Pré-eclâmpsia

PIG	Pequeno para idade gestacional
PIGF	Fator de crescimento placentário
PN/IG	Peso ao nascer para idade gestacional
R	Coeficiente de correlação
RN	Recém-nascido
RP	Razão de prevalência
sFlt-1	Tirosina quinase-1 solúvel semelhante à fms
SNS	Sistema nervoso simpático
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral-alfa
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
XDH	Xantina desidrogenase
XO	Xantina oxidase

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO GERAL .....</b>	<b>3</b>
<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>4</b>
INTRODUÇÃO.....	5
GESTAÇÕES DE ALTO RISCO .....	6
PRÉ-ECLÂMPsia.....	7
<i>Origem e definição .....</i>	<i>7</i>
<i>Fatores de risco.....</i>	<i>9</i>
<i>Gravidade.....</i>	<i>12</i>
<i>Desfechos maternos e perinatais adversos.....</i>	<i>12</i>
<i>Fisiopatologia.....</i>	<i>13</i>
<i>Biomarcadores na doença.....</i>	<i>14</i>
<i>Ácido úrico .....</i>	<i>15</i>
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	17
REFERÊNCIAS .....	21
<b>ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>	<b>30</b>
FOLHA DE ROSTO.....	31
KEYWORDS.....	32
CONFLICTS OF INTEREST.....	45
AKNOWLEDGMENTS.....	45
<b>CRONOGRAMA.....</b>	<b>57</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>59</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>63</b>
APÊNDICE A.....	64
APÊNDICE B .....	66
<b>ANEXOS .....</b>	<b>71</b>
ANEXO A .....	72



## INTRODUÇÃO GERAL

Condições endogenamente desfavoráveis podem propagar diferentes estados de criticidade, principalmente se desencadeadas no período gestacional, visto que as consequências advindas podem refletir num elevado risco as vidas materna e fetal (BRASIL, 2012; KALAGIRI et al., 2016; WHO, 2015). Estas consequências podem ser decorrentes de doenças específicas da gestação, como os distúrbios hipertensivos, a doença mais comum na obstetrícia, com efeitos adversos que distinguem em gravidade a depender da sua forma de apresentação (LI et al., 2020).

Dentre estes distúrbios hipertensivos, a pré-eclâmpsia (PE) tem sido reconhecida como a condição mais frequentemente observada, com potencial gravidade, principalmente devido sua fisiopatologia sistêmica e etiopatogenia desconhecida, apresentando manifestação entre 2,7% a 8,2% das gestações (LI et al., 2020; ABALOS et al., 2013; ANANTH et al., 2013). Mesmo que etiologicamente a PE não esteja totalmente elucidada, sabe-se que concerne de uma doença multifatorial, a qual inclui disfunção endotelial, inflamação sistêmica excessiva e angiogênese alterada (ABALOS et al., 2013; ANANTH et al., 2013).

Entretanto, a disponibilidade de recursos clínicos vigentes para auxiliar na identificação de complicações relacionadas à doença se fundamenta, principalmente, na associação de técnicas que se complementam, como a avaliação concomitante da semiologia, exames de imagem e dos parâmetros bioquímicos (LI et al., 2020; KUMAR et al., 2019). Contudo, recentemente, pesquisadores têm concentrado atenção no estudo do reconhecimento de biomarcadores preditores que seriam suficientes para identificar as primeiras manifestações da gravidade da PE, com o intuito de reconhecer estratégias de baixo custo, que possam atenuar os desfechos adversos na perinatologia e, de forma adicional, oferecer aos profissionais de saúde mecanismos capazes de serem inseridos habitualmente na prática clínica, de forma a contribuir com a saúde do binômio materno-infantil (PLESKACOVA et al., 2018; PAULA et al., 2019).

Acredita-se que o ácido úrico, particularmente quando em concentrações elevadas (superior a 6mg/dL), seja um parâmetro bioquímico promissor, na tentativa de predizer o risco e/ou a gravidade da PE, principalmente, devido à sua facilidade de mensuração, e de ser introduzido na prática clínica, além do baixo custo, entretanto os resultados são heterogêneos (GIORGI et al., 2016; PERAÇOLI et al., 2011; KOOPMANS et al., 2009; RYU et al., 2019; SCHMELLA et al., 2015; LIVINGSTON et al., 2014; KUMAR et al., 2017; HAWKINS, et al., 2012; CHEN et al., 2016; BELL et al., 2010; ROBERTS et al., 1989; BROWN et al., 2018).

Desta forma, lacunas sobre a atuação do ácido úrico em gestações com PE devem ser preenchidas, a fim de identificar a sua capacidade de predizer a gravidade desta doença sobre as repercussões perinatais. Neste contexto, o presente estudo objetiva reunir evidências atuais acerca desta condição clínica, apresentado sobre a forma de capítulo de revisão, assim como, através de um estudo original, sendo este último com o intuito de avaliar os níveis séricos de ácido úrico como biomarcador em gestações pré-eclâmpticas e sua relação com a gravidade da doença e desfechos neonatais adversos.

**REVISÃO DA LITERATURA**



## INTRODUÇÃO

O período gestacional descreve um estado fisiológico natural, envolvendo modificações orgânicas, físicas e psicossociais, que devem ser monitoradas por uma equipe multiprofissional, com intuito de auxiliar de forma integral e singular na promoção à saúde, assim como, na prevenção de eventos perinatais adversos (BRASIL, 2012; KALAGIRI et al., 2016). Este cuidado pode ser assegurado no pré-natal, proporcionando qualidade de vida para o binômio materno-infantil (BRASIL, 2012).

Contudo, apesar dos avanços na assistência pré-natal, os índices acerca da mortalidade materna e neonatal em gestações que desenvolvem pré-eclâmpsia (PE) são preocupantes (BRASIL, 2012; KALAGIRI et al., 2016; WHO, 2015). Esta é uma patologia sistêmica, multifatorial, heterogênea e que, independentemente dos esforços, sua etiopatogenia permanece sem elucidação, em virtude de sua complexidade (WHO, 2015; LI et al., 2020; ABALOS et al., 2013; ANANTH et al., 2013). Por esta razão, que a identificação de fatores de risco e preditores de sua gravidade devem incidir a fim de auxiliar na prevenção e identificação precoce de algum risco potencial a desfechos adversos perinatais (ABALOS et al., 2013; ANANTH et al., 2013).

Dentre os preditores de gravidade da PE, os parâmetros bioquímicos têm apresentado bons resultados na antecipação de sua gravidade (LI et al., 2020; ABALOS et al., 2013; ANANTH et al., 2013). Neste contexto, o ácido úrico parece promissor, devido ao baixo custo e simplicidade de mensuração. Contudo, as evidências parecem conflitantes, em razão de alguns autores o identificarem como um importante biomarcador na antecipação da gravidade da doença (KUMAR et al., 2019; PLESKACOVA et al., 2018; PAULA et al., 2019; GIORGI et al., 2016; PERAÇOLI et al., 2011; KOOPMANS et al., 2009; RYU et al., 2019; SCHMELLA et al., 2015; LIVINGSTON et al., 2014; KUMAR et al., 2017), enquanto que outros afirmam não haver relação (HAWKINS, et al., 2012; CHEN et al., 2016).

Por esta razão, a PE exige atenção, uma vez que parece estar associada à maior morbimortalidade na perinatologia e, também, a desfechos irreparáveis ao longo da vida do binômio materno-infantil. Portanto, este capítulo de revisão tem por objetivo reunir evidências acerca da PE, relacionada à fisiopatogenia e sua associação com biomarcadores séricos, com ênfase no ácido úrico, que possam contribuir com a previsão de desfechos adversos, de forma a auxiliar no esclarecimento desta problemática e numa perspectiva futura, contribuir com a atenuação deste problema de saúde pública.

## GESTAÇÕES DE ALTO RISCO

Uma gestação bem sucedida compreende um ciclo gravídico-puerperal-neonatal sem intercorrências, que depende do equilíbrio entre adaptações fisiológicas, supressão e tolerância imunológica materna, protegendo a progenitora de agravos específicos da gestação, e ao feto, da rejeição uterina (BRASIL, 2012; KALAGIRI et al., 2016). Este equilíbrio de adaptações influencia de forma favorável o curso da gestação, o puerpério, promovendo de forma saudável uma rápida recuperação materna, e o nascimento neonatal, proporcionando completo desenvolvimento e plenitude de seu crescimento, que engloba adequação de idade gestacional (entre 37 e 42 semanas gestacionais), do tamanho (entre P10 e P90 PN/IG) e peso ao nascer (entre 2500 e 3999 g) (KALAGIRI et al., 2016).

Além destas condições inerentes à progenitora, fatores externos, como a atenção pré-natal adequada e estratégias atuais recomendadas para uma assistência segura e humanizada, podem prevenir desfechos desfavoráveis ao binômio materno-fetal (BRASIL, 2012; KALAGIRI et al., 2016). Entretanto, apesar da interação adaptativa dos fatores biológicos, associados com os manejos clínicos, uma parcela das genitoras apresentam no decorrer da gestação alguma doença ou agravo específico deste período, que possui maior risco de desfechos desfavoráveis à saúde da mãe e filho, designadas de gestações de alto risco (BRASIL, 2012; KALAGIRI et al., 2016).

Esta parcela de gestações de alto risco pode refletir diretamente no aumento da morbimortalidade materna e infantil, que desde o início do século XXI têm sido considerado um problema crítico de saúde pública, devido seu alto índice de ocorrências. Por este motivo, a redução dessas taxas continua como uma das principais metas dos novos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS) (WHO, 2015).

Em virtude da caracterização de gestações de alto risco ser ampla e generalista, compreendendo diversos agravos e/ou condições subjacentes, há limitações acerca de um sistema de classificação capaz de identificar e antecipar agravos gestacionais. Portanto, fatores de risco são investigados, a fim de alertar as equipes multiprofissionais para aumentarem a vigilância às mulheres que apresentarem algum dos fatores considerados perigos potenciais ao desenvolvimento de complicações (BRASIL, 2012; LI et al., 2020).

Os fatores apontados como de risco imprescindíveis às gestações, que necessitam de um olhar sensível e profundo, são categorizados em quatro grupos, da seguinte forma: I. Características individuais; II. Condições sociodemográficas desfavoráveis: idade cronológica precoce ( $\leq 19$  anos) ou avançada ( $\geq 35$  anos), idade ginecológica ( $< 2$  anos), baixa estatura ( $< 1,45$  metros), estado nutricional pré-gestacional (baixo peso ou sobrepeso/obesidade), baixa

escolaridade; união instável, hábitos de vida (alcooolismo e/ou tabagismo), e anormalidades de órgãos reprodutores; III. História reprodutiva anterior: aborto habitual, mortalidade perinatal, prematuridade em parto anterior, nuliparidade, e doenças específicas da gestação no ciclo gravídico anterior; IV. Condições clínicas pré-existentes: doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), e doenças infecciosas (BRASIL, 2012).

Dentre as gestações de alto risco, os principais distúrbios identificados são as doenças hipertensivas específicas da gestação (DHEG), responsáveis pelas maiores taxas de morbimortalidade materna no Brasil, acometendo cerca de 35% das gestantes (LI et al., 2020; ABALOS et al., 2013; ANANTH et al., 2013). O termo genérico DHEG compreende todos os distúrbios hipertensivos deste período, que se desenvolvem a partir da segunda metade do ciclo gravídico, principalmente em decorrência de alterações na invasão trofoblástica, sendo a pré-eclâmpsia (PE) a mais prevalente e comum deste grupo de doenças, acometendo de 2,7% a 8,2% das gestações (LI et al., 2020; ABALOS et al., 2013; ANANTH et al., 2013).

## **PRÉ-ECLÂMPSIA**

### **Origem e definição**

Em 1637, François Mauriceau, especialista em obstetrícia, foi um dos pioneiros ao descrever a PE como uma condição hipertensiva, ocasionada especificamente na gestação, que se apresentava particularmente em primigestas; além disto, atribuiu a estas o desenvolvimento de convulsões, sendo este relacionado ao fluxo sanguíneo anormal ou à morte fetal intrauterina (BELL et al., 2010). Posteriormente, em 1700, Boissier de Sauvages hipotetizou uma forma de justificar as crises convulsivas na PE, como uma tentativa da natureza de abandonar um "elemento mórbido", ainda, fez uma importante contribuição clínica, ao diferenciar epilepsia de crises convulsivas na PE, de acordo com os sintomas pós-parto (BELL et al., 2010; ROBERTS et al., 1989).

Em seguida, a PE foi definida em 1843 por John Lever, que também identificou que a urina das gestantes pré-eclâmpicas continha albumina. Neste mesmo período, Robert Johns, observou que estas progenitoras apresentavam de forma associada características como cefaleia, alterações visuais e edema (BELL et al., 2010). Entretanto, foi na década 1960, que os cientistas constataram o envolvimento da implantação placentária prejudicada na PE e, em 1989, teorizaram que a perfusão placentária prejudicada, observada na PE, poderia estar direcionando à disfunção endotelial materna generalizada (ROBERTS et al., 1989).

Contudo, desde o início de sua identificação, a comunidade científica continua a aperfeiçoar sua caracterização, sendo a PE inicialmente definida pela manifestação de hipertensão arterial sistêmica – HAS (pressão arterial sistólica – PAS  $\geq$ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica – PAD  $\geq$  90 mmHg), a partir da vigésima semana gestacional, associada à proteinúria ( $\geq$  300 mg/dia na coleta urinária de 24 horas; ou  $\geq$  0,3 mg/dL da relação proteína/creatinina urinária; ou  $\geq$  +/4+ por fita reagente). Então, em 2018, a Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gravidez (ISSHP) atualizou os critérios diagnósticos para PE, eliminando a proteinúria como um requisito essencial para a sua identificação, sobre a presença de disfunção de órgãos-alvo (insuficiência renal, distúrbios hepáticos, neurológicos ou alterações hematológicas), assim como, por comprometimento uteroplacentário, que podem influenciar negativamente a saúde materno-fetal (BROWN et al., 2018).

A PE pode, ainda, ser classificada em precoce ou tardia, a depender do tempo do seu diagnóstico, se antes ou depois das 34 semanas gestacionais, respectivamente (FILIPEK et al., 2018). A PE de início precoce, geralmente tem sido associada a um risco potencial de restrição de crescimento intrauterino (RCIU), enquanto a de início tardio está frequentemente relacionada à obesidade materna, que consequentemente podem influenciar o tamanho ao nascer dos neonatos, em pequenos para idade gestacional – PIG (<P10 PN/IG) ou grandes para idade gestacional – GIG (> P90 PN/IG) (RASMUSSEN et al., 2014; CHAIWORAPONGSA, et al., 2013; PHIPPS et al., 2019). Entretanto, embora as manifestações clínicas sejam diversas entre os subgrupos de PE, estudos de perfil transcricional indicam que o elo entre PE precoce e tardia pode residir na assinatura gênica presente nas gestantes, sugerindo semelhança aos mecanismos vasculares (CHAIWORAPONGSA, et al., 2013; PHIPPS et al., 2019).

Vale ressaltar que apesar dos avanços para compreender a etiopatogenia da PE, sua fisiopatologia ainda não foi completamente elucidada. Entretanto, é reconhecido que o desenvolvimento da PE requer a presença da placenta, e que os sintomas decorrentes da doença apenas cessarão após o parto, sendo a retirada da placenta considerada a cura da PE. Por esta razão, os tratamentos disponíveis objetivam, apenas, atenuar os sintomas vigentes e prevenir desfechos decorrentes de sua possível gravidade (CORREA et al., 2016; REDMAN et al., 1991).

## **Fatores de risco**

O olhar epidemiológico aponta que os determinantes da PE permeiam por fatores genéticos, geográficos, raciais e socioeconômicos, os quais podem ser citados: aspectos genéticos e familiares, idade materna, condições socioeconômicas, estado nutricional, cor de pele, paridade e hábitos de vida (**Figura 1**) (CORREA et al., 2016).

### **1.1.1 Aspectos Genéticos e familiares**

Evidências apontam que componentes genéticos possuem influência na etiopatogenia da PE, considerando a predisposição subjacente, que parece oscilar de acordo com características sociodemográficas, uma vez que foi constatado que gestantes pré-eclâmpticas parentes de primeiro ou segundo grau, de mulheres que desenvolveram PE em suas gestações anteriores, apresentavam, respectivamente, cinco ou duas vezes maior risco de desenvolver a doença, em comparação a outras parturientes (CORREA et al., 2016; SKJAERVEN et al., 2005; RAMOS et al., 2017).

Corroborando os aspectos genéticos, recentemente, estudos identificaram que genes paternos parecem ter alguma atribuição no desenvolvimento de PE (HAIG et al., 1996; LIE et al., 1998). Isto possui relevância, ao se considerar que os genes paternos controlam a invasão e o crescimento da placenta, enquanto os maternos, a resposta imune adaptativa à gestação (LACHMEIJER et al., 2002). Vale ressaltar que esta evidência sugere a existência de uma herança poligênica e multifatorial, como um potencial fator de risco. Além disto, pesquisadores também têm estudado a relação do componente genético sobre os fatores etiológicos e sua implicação na patogênese da PE, identificando diferentes polimorfismos de nucleotídeos associados a distúrbios imunológicos, endotelial e vascular, assim como em espécies reativas e oxigênio (EROs) (LACHMEIJER et al., 2002; TROGSTAD et al., 2004; MÜTZE et al., 2008; VALENZUELA et al., 2012; NESS et al., 1996).

Neste contexto, pesquisadores defendem que parece haver uma adaptação materna insuficiente sobre o antígeno paterno, podendo estar relacionado ao desenvolvimento da PE, em virtude da adaptação imunológica anormal indicar uma resposta inadequada aos antígenos fetais oriundos do ácido desoxirribonucleico (DNA) paterno, o que pode contribuir para a invasão inadequada das células trofoblásticas nas artérias espiraladas materna, sendo, portanto, uma forte evidência, visto que a invasão superficial de citotrofoblastos é apontada como um dos mecanismos envolvidos na fisiopatogênese da PE (LACHMEIJER et al., 2002; TROGSTAD et al., 2004; MÜTZE et al., 2008; VALENZUELA et al., 2012; NESS et al., 1996).

### **1.1.2 Idade materna**

A idade cronológica materna, precoce ( $\leq 19$  anos) ou avançada ( $\geq 35$  anos), também tem sido apontada como fator de risco para PE (KUMAR et al., 2019; AHMED et al., 2017; KANAGAL et al., 2014). Especificamente sobre a precoce, jovens adolescentes, principalmente menores de quinze anos, possuem piores índices de desfechos adversos maternos e neonatais, podendo acometer de 10 – 31% das gestações. Enquanto que para mulheres de idade avançada, particularmente entre aquelas acima de quarenta anos, há risco duas vezes maior de desenvolver PE, quando comparadas àquelas entre 20 a 34 anos (AHMED et al., 2017; KANAGAL et al., 2014; HUTCHEON et al., 2011; DUCKITT et al., 2005; AGUDELO et al., 2005). Entretanto, estudos recentes não relacionam diretamente a PE com a idade cronológica (HUTCHEON et al., 2011; DUCKITT et al., 2005; AGUDELO et al., 2005).

### **1.1.3 Condições socioeconômicas**

Características socioeconômicas como a baixa renda e escolaridade, além de situação de desemprego, podem estar relacionadas a piores condições gestacionais, visto que a morbimortalidade perinatal mantém uma relação tênue com a assistência de qualidade abaixo do ideal, o que reflete uma grave violação dos direitos reprodutivos da mulher, em detrimento a ser um fator evitável (AMARAL et al., 2011). Considerando a universalidade e equidade, que deve estar presente no atendimento do Sistema Único de Saúde, no Brasil, que por sua vez assiste predominantemente pessoas em situação de vulnerabilidade social, este precisaria investir na identificação precoce de intensificadores da gravidade da doença, prevenindo-os (AMARAL et al., 2011).

### **1.1.4 Estado nutricional**

Estudos apontam que o sobrepeso, obesidade, e baixo peso guardam relação com a PE. Em casos de sobrepeso e obesidade, principalmente devido ao tecido adiposo sintetizar hormônios específicos (adipocinas), que podem influenciar diretamente a produção de citocinas pró-inflamatórias (Interleucinas 1, e 6 (IL-1 e IL-6) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )), que contribuem para um estado geral de inflamação, e com isto, com os níveis séricos elevados de PCR e EROs, refletindo na ativação da cascata inflamatória e, conseqüentemente, na homeostase orgânica, podendo exacerbar os fatores envolvidos na patogênese da PE (AMARAL et al., 2011; ROBERTS et al., 2011).

Enquanto que baixo peso, podem refletir a condição de vulnerabilidade social que estas gestantes sobrevivem, repercutindo no padrão alimentar desfavorável, associado a situações de estresse e pior estado nutricional, o que também favorece um estado inflamatório de baixo grau (AMARAL et al., 2011; ROBERTS et al., 2011).

### **1.1.5 Cor de pele**

Aspectos de cor/raça associadas à PE têm sido relatadas na literatura, com prevalência que variam de 2,0 a 3,5 mais vezes em parturientes pretas, em relação a não pretas (ANANTH et al., 2013; MILLER et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2016). Isto parece ocorrer por características fenotípicas particulares entre pretos, que, possivelmente, podem intensificar as alterações ocorridas no sistema cardiovascular, como a presença do genótipo de alto risco da apolipoproteína L1 (APOL1), que pode influenciar no declínio da função renal e na alta variabilidade na taxa de filtração glomerular, ou pelo aumento do risco de angioedema relacionado à vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular (FERDINAND et al., 2017).

### **1.1.6 Paridade**

A paridade parece oferecer uma contribuição adicional ao risco de desenvolver PE, em razão da maior frequência de primíparas desenvolverem este distúrbio hipertensivo, o que possivelmente pode ocorrer pela adaptação insuficiente às alterações fisiológicas da gestação, isto é, uma adaptação fisiológica insuficiente da progenitora ao suprimento sanguíneo para atender às necessidades materno-feto-placentárias, que pode direcionar a condições de hipóxia, podendo ser um dos gatilhos para a cascata de eventos orgânicos que culminam no desenvolvimento da PE (RAMOS, et al., 2017).

### **1.1.7 Hábitos de vida**

Outro fator de risco tem sido o tabagismo, em detrimento ao fumo promover disfunção endotelial e placentação anormal, que são lesões comuns na PE, além de estar associado a RCIU (ENGEL et al., 2009; WIKSTROM et al., 2010; NESS et al., 2008). Entretanto, a literatura científica, em razão a este fator de risco, tem apontado divergências sobre o tabagismo, como fator protetor, isto possivelmente devido fumantes apresentarem baixas concentrações da tirosina quinase-1 solúvel do tipo fms (sFlt1), uma proteína angiogênica, que em gestações com PE apresenta concentrações elevadas no soro em aproximadamente cinco semanas antes dos primeiros sinais e sintomas da doença, além de ser apontada como um

dos principais fatores circulantes relacionado à PE (ENGEL et al., 2009; WIKSTROM et al., 2010; NESS et al., 2008).

### **Gravidade**

O quadro clínico da PE é muito diverso, sendo descritas características clínicas leves a graves (FEBRASGO, 2017). As características leves retratam sobre a presença de HAS associado ou não à proteinúria, pelos critérios supraelencados. Enquanto que as características graves, se referem a presença dos parâmetros diagnósticos, de forma acentuada, que podem ameaçar a vida materno-fetal e, geralmente, indicam a interrupção da gestação (FEBRASGO, 2017).

Estas características graves refletem riscos potenciais que, frequentemente, podem se manifestar de maneira imperceptível, como: cefaleia intensa e distúrbios visuais, por algum comprometimento no sistema nervoso central – SNC, podendo indicar complicações como cegueira cortical ou deslocamento da retina; náuseas, vômitos e epigastralgia (possivelmente devido à disfunção hepática); dor torácica e dispneia, sugerindo distúrbio cardiorrespiratório, com HAS persistente, PAS  $\geq$  160mmHg ou PAD  $\geq$  110mmHg; leucocitose e/ou plaquetopenia, com necessidade de transfusão de hemoderivados; elevação de creatinina e ácido úrico, podendo indicar insuficiência renal aguda – IRA ou, até mesmo, necessidade de diálise; assim como, afetar o sistema feto-placentário, apresentando oligoidrâmnio ou RCIU, indicativos do risco de morbimortalidade fetal-neonatal (FEBRASGO, 2017; RANA, et al. 2019).

Estes distúrbios citados podem ser consequências do mau funcionamento de células endoteliais, relacionado ao desequilíbrio de fatores pró- e anti-angiogênicos (FEBRASGO, 2017; RANA, et al. 2019). Contudo, vale ressaltar que, além dos sintomas apontados anteriormente, a gravidade da PE também pode ser apresentada pelo desenvolvimento de condições clínicas, como a síndrome HELLP, caracterizada por hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixa contagem de plaquetas, e eclampsia, que são designados por desfechos maternos adversos (FILIPEK et al., 2018; OMS, 1994).

### **Desfechos maternos e perinatais adversos**

Os desfechos maternos e perinatais adversos compreendem as complicações maternas durante todo o ciclo gestacional, e fetal/neonatal, com início a partir das 22 semanas gestacionais, quando o feto atinge aproximadamente 500g, até sete dias após o nascimento, durante o ciclo gravídico-fetal-puerperal (OMS, 1994).



A síndrome HELLP ocorre em aproximadamente um terço das gestações pré-eclâmpticas, geralmente com apresentação de sintomas no início do terceiro trimestre gestacional, comumente expressando repercussões agudizadas, com rápida evolução (HABLI et al., 2009). Enquanto que a eclâmpsia indica a ocorrência de convulsões motoras generalizadas, podendo ocorrer antes (50%), durante (20%) ou após (11 – 44%) o parto (SKJAERVEN et al., 2005). Ambas as condições de complicação e/ou agravamento da PE, podem repercutir em piores desfechos perinatais (FEBRASGO, 2017; HABLI et al., 2009).

Além destes desfechos observados na PE grave, também podem estar incluídas outras complicações relacionadas à progenitora, como mortalidade materna, HAS descompensada, síndrome de coagulação intravascular disseminada, anemia hemolítica, edema pulmonar, IRA, esteatose aguda, hemorragia cerebral, descolamento prematuro da placenta, indução prematura do trabalho de parto e cegueira (FILIPEK et al., 2018; PHIPPS et al., 2019; FEBRASCO, 2017). Quanto aos desfechos perinatais, podem ser apontados: mortalidade fetal e neonatal, RCIU, índice de apgar baixo de sete pontos, no 1º e no 5º minuto de vida, nascer PIG ou GIG, com baixo peso ao nascer ou macrosomia, prematuridade, complicações relacionadas à prematuridade (como risco aumentado para distúrbios respiratórios, cardiovasculares, e paralisia cerebral), aborto espontâneo, e risco aumentado para DCNT na vida adulta (**Figura 1**) (FILIPEK et al., 2018; PHIPPS et al., 2019; FEBRASCO, 2017; HABLI et al., 2009).

### **Fisiopatologia**

Durante o desenvolvimento placentário normal, o feto recebe suprimento sanguíneo da progenitora, que flui para a placenta através das artérias espiraladas materna. Estas artérias são invadidas por citotrofoblastos que substituem o endotélio arterial, remodelando a parede vascular, acarretando em dilatação dos vasos sanguíneos, para que desta forma, haja uma melhor acomodação do suprimento sanguíneo, que no período gestacional está aumentado para atender às necessidades materna-feto-placentária (BRASIL, 2012; KALAGIRI et al., 2016).

Contudo, embora a etiopatogenia da PE não esteja integralmente elucidada, estudiosos têm sugerido teorias que propõem que a PE ocorre na sequência de duas etapas, a placentária e a periférica (SARGENT et al., 2006). Durante o curso da primeira etapa, o desenvolvimento inadequado na gestação das artérias espirais materna resulta num suprimento sanguíneo insuficiente à placenta, provocando isquemia placentária e hipóxia, que parece ser continuado pela segunda etapa, suscitando em manifestações clássicas de disfunção endotelial

generalizada, hipertensão arterial, proteinúria e edema (**Figura 1**) (RAGHUPATHY et al., 2013; UYAR et al., 2015).

Acredita-se que, inicialmente, na etapa placentária a invasão citotrofoblástica insuficiente constitui vasos mais estreitos, sendo incapaz de transportar sangue adequadamente à placenta e exacerbando progressivamente a isquemia no curso da gestação, fator que pode desencadear a elevação de substâncias angiogênicas que contribuem no processo fisiopatológico ao provocarem uma resposta inflamatória sistêmica (GENBACEV et al., 1996; ZHOU et al., 1998; EASTABROOK et al., 2011).

Esta invasão superficial por trofoblastos, assim como a remodelação inadequada das artérias em espiral, parecem prolongar de forma anormal a hipóxia. Contudo, além da isquemia placentária, a aterosclerose aguda das artérias espirais, pode ser considerada uma complicação adicional, visto que a fraca capacidade de condução sanguínea parece provocar uma série de alterações, como o desprendimento de citotrofoblastos e micropartículas de trofoblastos na circulação materna, de forma que todas as eventualidades possam atuar como gatilhos para a etapa periférica (RAGHUPATHY et al., 2013).

Possivelmente, tanto a hipóxia placentária, quanto a liberação de micropartículas de trofoblasto na circulação, podem fornecer substratos para o metabolismo de purinas e a formação de ácido úrico (GIORGI et al., 2016; MARTIN et al., 2010). Tal mecanismo fisiopatológico possui mediação pela enzima xantina oxidase (XO), que mediante as condições elencadas, amplia suas concentrações intraútero, sendo caracterizada como um mecanismo efetor para geração de ácido úrico, conduzindo a estados de hiperuricemia, que parece ser um marcador da atividade aumentada de XO (KOOPMANS et al., 2009). A XO é uma enzima chave que desempenha papel no metabolismo de purinas, assim como estabelece um elo entre o metabolismo de purinas e EROs, de maneira que a produção de ácido úrico acopla-se à formação de EROs, quando a enzima está sob a forma oxidase (PERAÇOLI et al., 2011; KARABULUT et al., 2005).

### **Biomarcadores na doença**

À princípio, a determinação de biomarcadores na PE era utilizada, particularmente, para identificar elementos etiopatológicos da doença, entretanto, estudos têm sido realizados extensivamente com o intuito de identificar a capacidade preditiva de marcadores bioquímicos na gravidade da PE, principalmente no segundo trimestre, onde os primeiros sinais e sintomas podem ser desencadeados (PHIPPS et al., 2019; CORREA et al., 2016).

Esta iniciativa tem o propósito de identificar biomarcadores de fácil mensuração, baixo custo e que possuam nível de sensibilidade ideal (>90%), a fim de garantir a fidedignidade na previsão do risco e/ou gravidade da PE, incluindo tanto os desfechos maternos, quanto perinatais, de forma a complementar a semiologia clínica e o doppler das artérias uterinas, que avalia o comprometimento da circulação uteroplacentária (UYAR et al., 2015).

Dentre estes biomarcadores, o peptídeo natriurético cerebral (PNC), citocinas pró-inflamatórias, endoglina solúvel, fator de crescimento placentário (FCPI), tirosina quinase-1 solúvel tipo fms (sFlt-1), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), proteína plasmática A-2 associado à gravidez (PAPPA2), fibronectina glicosilada (GlyFn), ferritina, vasopressina, coceptina, cálcio e ácido úrico parecem possuir relação com a PE (KUMAR et al., 2019; PAULA et al., 2019; UYAR et al., 2015; HUHN et al., 2020; SUNJAYA et al., 2019; KAT et al., 2019; HULUTA et al., 2018; SILVA et al., 2020). Entretanto, diante destes marcadores, o ácido úrico merece atenção, principalmente devido sua simplicidade de mensuração e interpretação, podendo ser inserido na prática clínica mais facilmente (KUMAR et al., 2019; PAULA et al., 2019).

### **Ácido úrico**

O ácido úrico corresponde a um produto da degradação de purinas que é sintetizado, principalmente, no fígado e excretado pelos rins (SCHMELLA et al., 2015). Contudo, em condições de desequilíbrio na homeostase orgânica, sua síntese pode estar exacerbada ou sua excreção prejudicada, de forma a contribuir com estados de hiperuricemia, isto é, concentrações séricas elevadas de ácido úrico (PAULA et al., 2019; GIORGI et al., 2016; RYU et al., 2019; SCHMELLA et al., 2015).

Diversos pesquisadores se debruçaram a fim de estabelecer um ponto de corte para caracterizar a hiperuricemia no período gestacional, com o intuito de identificar um valor prognóstico adequado que pudesse prever a gravidade da doença e a ocorrência de complicações ao binômio materno infantil (KUMAR et al., 2019; PAULA et al., 2019, GIORGI et al., 2016; RYU et al., 2019; SCHMELLA et al., 2015; LIVINGSTON et al., 2014; KUMAR et al., 2017; HAWKINS et al., 2012; CHEN et al., 2016; 69-84]. Entretanto, devido a gama de modelos metodológicos distintos, o ponto de corte dentre os estudos variaram de 3,02 mg/dL a 6,0 mg/dL (KUMAR et al., 2019; PAULA et al., 2019, GIORGI et al., 2016; RYU et al., 2019; SCHMELLA et al., 2015; LIVINGSTON et al., 2014; KUMAR et al., 2017; HAWKINS et al., 2012; CHEN et al., 2016; KATZ et al., 2000; WILLIAMS et al.,

2002; PARRISH et al., 2010; WEISSGERBER et al., 2015; YALAMATI et al., 2015; JEEVITHA et al., 2017; KONDAREDD et al., 2016; LE et al., 2019; PENG et al., 2018; LIN et al., 2018; LIU et al., 2019; MEDJEDOVIC et al., 2019; SINGH et al., 2019; ZHAO et al., 2019; MATIAS et al., 2019; ZHOU et al., 2020). Frente a estas disparidades, a maioria dos estudos têm adotado o ponto de corte  $\geq 6$  mg/dL, para descrever hiperuricemia, em virtude deste possuir a melhor acurácia diagnóstica sobre a previsão da gravidade e desfechos adversos (ROC: 0,855; especificidade: 84%; sensibilidade: 90%) (**Quadro 1**) (BELLOS et al., 2020; JEEVITHA et al., 2017; RYU et al., 2019).

Vale ressaltar que apesar do ponto de corte  $\geq 6$  mg/dL parecer superior frente a precisão de outros resultados, um estudo (HAWKINS et al., 2012) que utilizou este parâmetro para a hiperuricemia, obteve produtos conflitantes, uma vez que identificou que este ponto de corte seria um bom preditor apenas para os desfechos neonatais adversos, enquanto que os demais identificaram ser adequado para predizer tanto os maternos, quanto os perinatais (KUMAR et al., 2019; PAULA et al., 2019, GIORGI et al., 2016; RYU et al., 2019; KATZ et al., 2000; MATIAS et al., 2019; JEEVITHA et al., 2017; KONDAREDDY et al., 2016). Ainda, ao analisar estas condições sob uma ótica generalista, pode-se perceber que aqueles que admitiram pontos de corte aquém do elencado anteriormente, como  $\geq 3,9$  mg/dL (CHEN et al., 2016) e  $\geq 4,4$  mg/dL (WILLIAMS et al., 2002), concluíram não haver associação alguma entre o ácido úrico e a gravidade ou complicações da PE, corroborando a afirmativa de que o ponto de corte  $\geq 6$  mg/dL seja o mais próximo ao ideal para caracterizar hiperuricemia (KUMAR et al., 2019; PAULA et al., 2019, GIORGI et al., 2016; RYU et al., 2019; HAWKINS et al., 2012; KATZ et al., 2000; MATIAS et al., 2019; JEEVITHA et al., 2017; KONDAREDDY et al., 2016).

Este cuidado sobre a caracterização do estado de hiperuricemia na PE demanda uma atenção especial devido o ácido úrico possuir atividade pró-oxidante e pró-inflamatória, entretanto, pesquisadores também identificaram que o ácido úrico pode assumir atividade antioxidante, criando um paradoxo oxidante/antioxidante a depender das circunstâncias orgânicas e/ou dos diferentes níveis de compartimentos biológicos (BELLOS et al., 2020; KHALIQ et al., 2018; BRAGA et al., 2017; SAUTIN et al., 2008). Sua capacidade pró-oxidante e pró-inflamatória, concerne na produção de EROs e citocinas pró-inflamatórias, que podem propagar reações em cadeia, direcionando a danos biológicos, além de intensificar o processo inflamatório na PE, enquanto que sua atividade antioxidante possui limitações, uma vez que seus efeitos protetores se sucedem apenas em ambiente hidrofílico, assim como quando na presença de outros antioxidante, como o ácido ascórbico (SAUTIN et al., 2008).

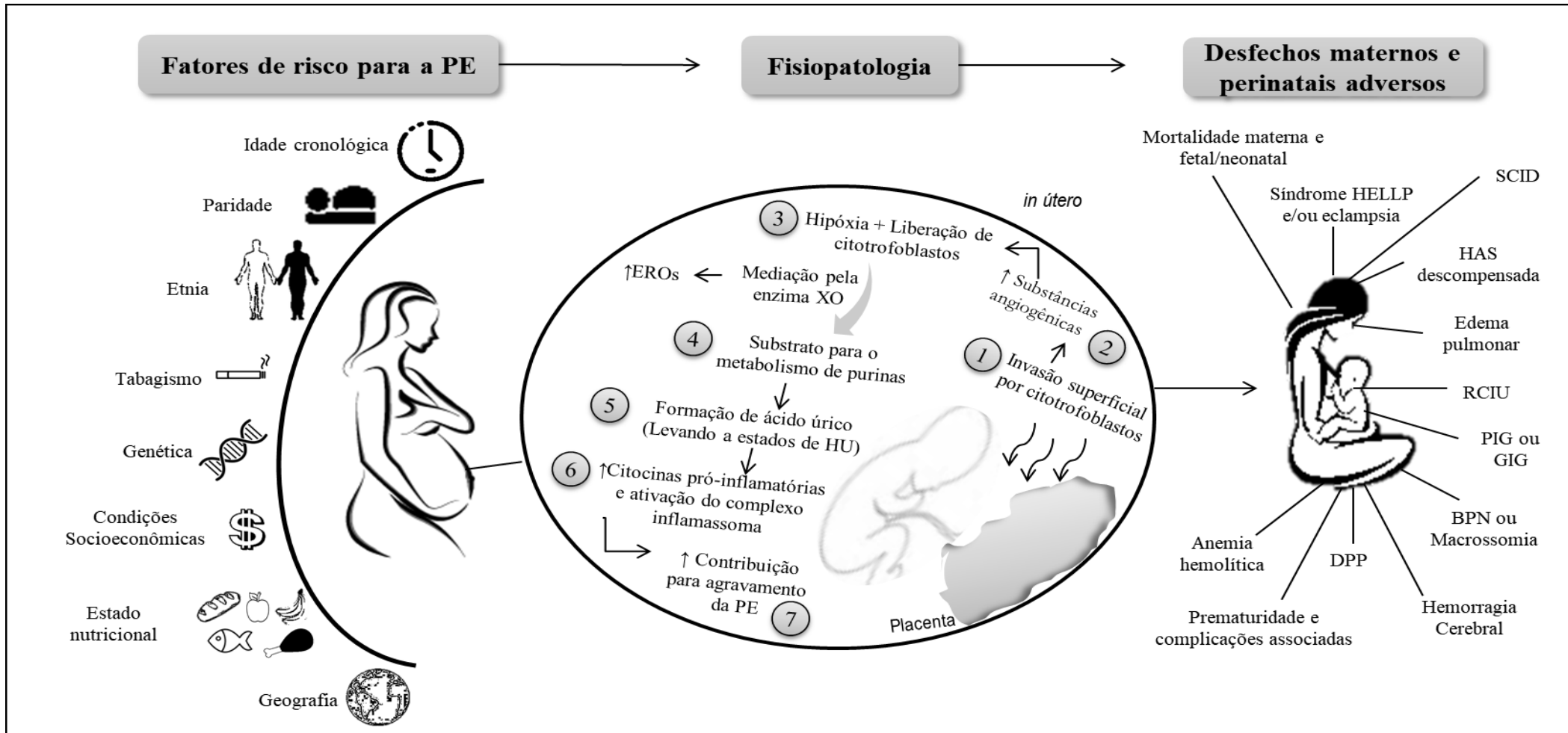
As características oxidantes e inflamatórias atribuídas ao ácido úrico parece estar relacionada a alterações de mecanismos adjacentes, incluindo o aumento da atividade enzimática da xantina oxidase (XO) (SCHMELLA et al., 2015). O processo de síntese do ácido úrico é desencadeado pela ativação da enzima XO, que na PE está previamente ativado devido as condições de isquemia que elevam as EROs, podendo formar um ciclo vicioso sobre a formação de ácido úrico e a intensificação do quadro de PE (BELLOS et al., 2020; KHALIQ et al., 2018).

Além disto, o ácido úrico parece participar da etapa placentária e periférica na fisiopatogênese da PE, visto que estados de hiperuricemia têm sido associados ao aumento de citocinas pró-inflamatórias por células mononucleares humanas, que demonstrou ativar o complexo intracelular denominado inflamassoma, uma estrutura essencial para o processamento e liberação de interleucinas, principalmente a IL -  $\beta$ 1 e IL - 18, contribuindo para a promoção da inflamação na PE, assim como, pela identificação da excreção prejudicada de ácido úrico e pelo aumento da reabsorção tubular de urato, estimulada por hipovolemia relativa e a ação da angiotensina II (PERAÇOLI et al., 2011; LIVINGSTON et al., 2014; MANY et al., 1996; KATZ et al., 2000; WILLIAMS et al., 2002).

Da mesma forma que há indícios da atuação da hiperuricemia na fisiopatologia da PE, evidências apontam que o ácido úrico também pode ser relacionado à progressão da doença, uma vez que sua concentração elevada pode inibir a produção de óxido nítrico, ocasionando numa invasão inadequada de trofoblastos e em um reparo endotelial prejudicado (KATZ et al., 2000; PARRISH et al., 2010).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Dado que a PE concerne a uma condição sistêmica, com risco potencial à vida materna e fetal/neonatal, e que o ácido úrico, mesmo apresentando resultados heterogêneos, parece ser um importante biomarcador, estudos prospectivos e bem delineados são necessários para esclarecer as divergências da literatura científica atual, de forma a contribuir com o melhor esclarecimento deste preditor na ocorrência de desfechos adversos maternos e perinatais, colaborando com o conhecimento universal, e contribuindo com a tomada de decisões de profissionais de saúde, assim como, da integração de cuidados à saúde da mulher e da criança, numa perspectiva futura.



**Figura 1.** Síntese esquemática sobre a relação entre gestações com pré-eclâmpsia e ácido úrico. PE: Pré-eclâmpsia; XO: xantina oxidase; EROs: espécies reativas de oxigênio; HU: hiperuricemia; HELLP: hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixa contagem de plaquetas; SCID: síndrome de coagulação intravascular disseminada; HAS: hipertensão arterial sistêmica; RCIU: restrição de crescimento intrauterino; PIG: pequeno para idade gestacional; GIG: Grande para idade gestacional; BPN: baixo peso ao nascer; DPP: descolamento prematuro da placenta. **Fonte:** Adaptado de CORREA et al., 2016; REDMAN et al., 1991; SKJAERVEN et al., 2005; RAMOS et al., 2017; HAIG et al., 1996; LIE et al., 1998; LACHMEIJER et al., 2002; TROGSTAD et al., 2004; MÜTZE et al., 2008; VALENZUELA et al., 2012; NESS et al., 1996; AHMED et al., 2017; KANAGAL et al., 2014; AGUDELO et al., 2005; HUTCHEON et al., 2011; DUCKITT et al., 2005; AMARAL et al., 2011; ROBERTS et al., 2011; MILLER et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2016; FERDINAND et al., 2017; ENGEL et al., 2009; WIKSTROM et al., 2010; NESS et al., 2008; FEBRASGO, 2017; RANA et al., 2019; OMS, 1994; HABLI et al., 2009; SARGENT et al., 2006; RAGHUPATHY et al., 2013; UYAR et al., 2015; GENBACEV et al., 1996; ZHOU et al., 1998; EASTABROOK et al., 2011; MARTIN et al., 2010; KARABULUT et al., 2005; MANY et al., 1996; HUHN et al., 2020; SUNJAYA et al., 2019; KAT et al., 2019; HULUTA et al., 2018; SILVA et al., 2020; et al., KATZ et al., 2000; WILLIAMS et al., 2002; PARRISH et al., 2010.

**Quadro 1.** Síntese qualitativa sobre a relação do ácido úrico em gestações de alto risco, com ênfase em distúrbios hipertensivos específicos da gestação.

<b>Autor</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Grupos estudados</b>	<b>Quantificação de ácido úrico</b>	<b>Resultado</b>
Katz et al.	2000	Transversal	PE Eclampsia	Hiperuricemia: $\geq 6,0$ mg/dL	Gestantes com eclampsia tiveram maior prevalência de hiperuricemia. Eclampsia não foi uma consequência da PE grave.
Williams et al.	2002	Coorte prospectiva	Hipertensão gestacional PE	Hipertensão gestacional: $3,8 \pm 0,93$ mg/dL PE: $4,3 \pm 1,05$ mg/dL	Os níveis de ácido úrico, embora significativamente elevados na hipertensão gestacional e PE, não são bons indicadores de gravidade da gravidade materna ou complicações neonatais.
Parrish et al.	2010	Coorte retrospectiva	PE grave PE sobreposta Síndrome HELLP	Hiperuricemia $\geq 5,5$ mg/dL	A hiperuricemia materna é melhor preditor de desfechos adversos materno do que perinatal.
Hawkins et al.	2012	Coorte retrospectiva	PE Hipertensão gestacional	Hiperuricemia: $\geq 6,0$ mg/dL	Hiperuricemia pode elevar o risco a desfechos adversos neonatais, mas não materno, em gestações com PE.
Livingston et al.	2014	Coorte prospectiva	Gestantes com PE	Escore Z para idade gestacional	Ácido úrico na PE é um bom preditor para desfechos adversos perinatais, mas não

					materno.
Weissberger et al.	2015	Transversal	Gestantes hipertensas Gestantes normotensas	Hiperuricemia: $\geq 5,5$ mg/dL	Gestantes hipertensas foram mais propensas a desenvolver níveis mais elevados de ácido úrico (ROC: 0,560; sensibilidade: 55,4%; especificidade: 57,1%).
Chen et al.	2015	Coorte ambispectiva	PE Gestantes normotensas	Com PE: 3,9 mg/dL Normotensas: 3,1 mg/dL	Ácido úrico não apresentou alterações significativas no primeiro e segundo trimestre gestacional, antes do desenvolvimento de PE, assim não pode ser considerado preditor do desenvolvimento da PE.
Yalamati et al.	2015	Transversal	Gestantes normotensas Hipertensão gestacional	Hiperuricemia $\geq 5,88$ mg/dL	Hiperuricemia é fator de risco independente para distúrbios hipertensivos da gravidez, BPN e ao parto por cesáreo.
Schmella et al.	2015	Coorte prospectiva	Gestantes normotensas Hipertensão gestacional	Hiperuricemia $\geq 5,46$ mg/dL	Hiperuricemia é pelo menos tão acurada quanto a proteinúria na identificação do risco perinatal em mulheres com hipertensão gestacional.
Jeevitha et al.	2016	Longitudinal prospectivo	PE Gestantes normotensas	Hiperuricemia: $\geq 6$ mg/dL	Gestantes normotensas com ácido úrico $\geq 6$ mg/dL desenvolveram PE. Ácido úrico $\geq 6$ mg/dL foi correlacionado com complicações maternas da PE. (ROC: 0,855; sensibilidade:



					90%; especificidade: 84%).
Kondareddy & Prathap,	2016	Transversal	PE Gestantes normotensas	Com PE: 6,2±1,4 mg/dL Normotensas: 4,3±0,8 mg/dL	Ácido úrico pode ser considerado um preditor para a PE. Além disso, gestantes PE com ácido úrico $\geq 6,0$ mg/dL apresentaram maior risco para parto prematuro.
Giorgi et al.	2016	Transversal	PE Gestantes normotensas	Normotensas: 3,8 (2,2–4,6) mg/dL PE: 6,1 (4,5-10,1) mg/dL	Elevação na atividade da adenosina desaminase na PE pode contribuir para o aumento dos níveis de ácido úrico.
Kumar et al.	2017	Coorte prospectiva	Hipertensão gestacional PE Eclampsia	Hipertensão gestacional: 6,5±2,31 mg/dL PE: 7,2± 2,63 mg/dL Eclampsia: 8,8± 2,96 mg/dL	O resultado perinatal adverso foi máximo no grupo com eclampsia, com hiperuricemia.
Le et al.	2018	Transversal	PE Eclampsia	Hiperuricemia: $\geq 4,4$ mg/dL	Hiperuricemia foi relacionada com complicações perinatais e neonatais. (ROC: 0,752; sensibilidade: 64,4%; especificidade: 79,5%).
Peng et al.	2018	Transversal	Gestantes de alto risco em idade avançada	2,58±0,56 mg/dL	Ácido úrico está correlacionado com o escore para gestação de alto risco, e também pode anunciar alto risco em gestantes de idade avançada.
Lin et al.	2018	Transversal	Hipertensão	Hiperuricemia:	Hiperuricemia na hipertensão gestacional está

			gestacional	> 4,0 mg/dL	relacionada com gravidade materna.
Ryu et al.	2019	Coorte prospectiva	Gestantes normotensas PE	Hiperuricemia $\geq 6,0$ mg/dL	Ácido úrico é importante preditor do BPN. (ROC: 0,902; sensibilidade: 58%; especificidade: 95%).
Liu et al.	2019	Coorte retrospectiva	Hipertensão gestacional Gestantes normotensas	Hiperuricemia: $\geq 4,2$ mg/dL	Hiperuricemia materna está sobreposta a hipertensão materna e pode aumentar o risco de nascimento PIG.
Medjedovic et al.	2019	Coorte Prospectiva	Gestantes com e sem PE (ultrasonografia com Doppler das artérias uterinas)	Sem PE : $2,4 \pm 0,32$ mg/dL Com PE: $2,8 \pm 0,53$ mg/dL	Ácido úrico devem se tornar parte na triagem bioquímica, sendo associado com o resultado do Doppler das artérias uterinas, principalmente em PE precoce.
Sing et al.	2019	Transversal	Gestantes normotensas PE	Normotensas: Ácido úrico salivar: $2,09 \pm 1,33$ mg/dL Ácido úrico sérico: $2,94 \pm 1,94$ mg/dL PE: Ácido úrico salivar: $4,86 \pm 2,37$ mg/dL Ácido úrico sérico: $6,63 \pm 2,78$ mg/dL	Ácido úrico salivar tem correlação linear com a sérica, podendo ser utilizada para monitorar mulheres com PE de uma forma não invasiva.

Zhao et al.	2019	Coorte prospectiva	Hipertensão gestacional PE	Hiperuricemia: $\geq 3,42$ mg/dL	Hiperuricemia prever moderadamente o desenvolvimento de PE e o parto de crianças PIG.(ROC: 0,758; sensibilidade: 90,7%; especificidade: 69,4%).
Matias et al.	2019	Transversal	Gestantes normotensas PE	Hiperuricemia: $\geq 6,0$ mg/dL	Ácido úrico participa da resposta inflamatória sistêmica característica da PE.
Paula et al.	2019	Coorte retrospectiva	Hipertensão gestacional PE eclampsia	Hiperuricemia: $\geq 6,0$ mg/dL	Gestantes com eclampsia possuem maior prevalência de hiperuricemia. Hiperuricemia está associado a crises convulsivas na eclampsia.
Kumar et al.	2019	Caso-controle	Controle: Gestantes normotensas  Caso: hipertensão gestacional	Controle: $4,42 \pm 1,42$ mg/dL  Casos: $6,8 \pm 2,72$ mg/dL	Mulheres com hipertensão gestacional, tiveram maiores concentrações séricas de ácido úrico, sendo associada a desfechos maternos e perinatais adversos em comparação a mulheres normotensas.
Zhou et al.	2020	Coorte retrospectiva	Gestantes de alto risco	Hiperuricemia: $\geq 3,02$ mg/dL	Além dos níveis elevados de ácido úrico, baixos níveis também apresentam risco para o nascimento de PIG.

PE: Pré-eclâmpsia; BPN: Baixo peso ao nascer; PIG: pequeno para idade gestacional; ROC: Receiver operator characteristic

## REFERÊNCIAS

- ABALOS, E.; CUESTA, C.; GROSSO, A.L., et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 2013;170:1-7.
- AGUDELO, A.C.; BELIZÁN, J.M.; LAMMERS, C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Crosssectional study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology** 2005; 192:342-9.
- AHMED, Q.N.; DEWAN, F. Effect of raised serum uric acid level on perinatal and maternal outcome in cases of pregnancy-induced hypertension. **Bangabandhu Sheikh Mujib Med Univ J** 2017;10(2):58e60.
- AMARAL, W.T.; PERAÇOLI, J.C. Risk factors related to preeclampsia. **Com. Ciências Saúde.** 2011;Sup 1:S161-S168.
- ANANTH, C.V.; KEYES, K.M.; WAPNER, R.J. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. **BMJ.** 2013;347:f6564–f6564.
- BELL, M.J. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. **J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs** 39, 510–518 (2010).
- BELLOS, I.; PERGIALIOTIS, V.; LOUTRADIS, D. et al. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. **J Clin Hypertens** (Greenwich). 2020;22(5):826-834.
- BRAGA, T.T.; FORNI, M.F.; CORREA-COSTA, M.; et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome. **Sci Rep.** 2017;7(1):39884.
- 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.
- BROWN, M.A.; MAGEE, L.A.; KENNY, L.C.; et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). **Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP**

Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. **Hypertension**. 2018;72(1):24-43.

CHAIWORAPONGSA, T.; ROMERO, R.; WHITTEN, A.; et al. Differences and similarities in the transcriptional profile of peripheral whole blood in early and late-onset preeclampsia: insights into the molecular basis of the phenotype of preeclampsia. **J Perinat Med**. 2013;41(5):485-504.

CHEN, Q.; LAU, S.; TONG, M.; et al. Serum uric acid may not be involved in the development of preeclampsia. **J Hum Hypertens**. 2016;30:136-40.

CORREA, P.J.; PALMEIRO, Y.; SOTO, M.J.; UGART, E.C.; ILLANES, S.E. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. **Hypertens Pregnancy**. 2016;35(3):280-94.

DUCKITT, K.; HARRINGTON, D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. **BMJ** 2005; 330:565.

EASTABROOK, G.; BROWN, M.; SARGENT, I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**. 2011;25(4):435-447

ENGEL, S.M.; JANEVIC, T.M.; STEIN, C.R.; et al. Maternal Smoking, Preeclampsia, and Infant Health Outcomes in New York City, 1995–2003. **Am J Epidemiol** 2009; 169:33–40.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA - FEBRASGO. **Pré-eclâmpsia nos seus diversos aspectos**. -- São Paulo. Série Orientações e Recomendações FEBRASGO. n. 8, 2017.

FERDINAND, K.C.; NASSER, A.S. Management of Essential Hypertension. **Cardiol Clin**. 2017;35(2):231-246.

FILIPEK, A.; JUREWICZ, E. Preeclampsia - a disease of pregnant women. **Postepy Biochem**. 2018;64(4):232-229.

GENBACEV, O.; JOSLIN, R.; DAMSKY, C.H.; et al. Hypoxia alters early gestation human cytotrophoblast differentiation/invasion in vitro and models the placental defects that occur in preeclampsia. **J Clin Invest**. 1996 ;97(2):540-50.

- GIORGI, V.S.; WITKIN, S.S.; BANNWART-CASTRO, C.F. Elevated circulating adenosine deaminase activity in women with preeclampsia: association with pro-inflammatory cytokine production and uric acid levels. **Pregnancy Hypertens.** 2016;6: 400-405.
- HABLI, M.; EFTEKHARI, N.; WIEBRACHT, E.; et al. Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. **Am J Obstet Gynecol.** 2009; 201:385.e1-5
- HAIG, D. Altercation of generations: genetic conflicts of pregnancy. **Am J Reprod Immunol** 1996;35:226–232.
- HAWKINS, T.L.; ROBERTS, J.M.; MANGOS, G.J.; et al. Plasma uric acid remains a marker of poor outcome in hypertensive pregnancy: a retrospective cohort study. **BJOG.** 2012;119:484-92.
- HUHN, E.A.; HOFFMANN, I.; MARTINEZ, T.B.; et al. Maternal serum glycosylated fibronectin as a short-term predictor of preeclampsia: a prospective cohort study. **BMC Pregnancy Childbirth.** 2020;20: 128.
- HULUTA, I.; PANAITESCU, A.M. Prediction of preeclampsia developing at term. **Ginekol Pol.** 2018;89: 217-20.
- HUTCHEON, J.A.; LISONKOVA, S.; JOSEPH, K.S. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.** 2011; 25(4):391-403.
- JEEVITHA J. Serum uric acid as a predictor of pre-eclampsia. **Univ J Surg Surg Spec.** 2017;2(7).
- KALAGIRI, R.R.; CARDER, T.; CHOUDHURY, S.; et al. Inflammation in Complicated Pregnancy and Its Outcome. **Am J Perinatol.** 2016;33(14):1337–1356.
- KANAGAL, D.V.; RAJESH, A.; RAO, K. et al. Levels of serum calcium and magnesium in pre-eclamptic and normal pregnancy: a study from coastal India. **J Clin Diagn Res** 2014; 8(7):OC01e4

KARABULUT, A.B.; KAFKASLI, A.; BURAK, F. et al. Maternal and fetal plasma adenosine deaminase, xanthine oxidase and malondialdehyde levels in pre-eclampsia. **Cell Biochem Funct.** 2005;23: 279–283.

KAT, A.C.; HIRST, J.; WOODWARD, M.; et al. Prediction models for preeclampsia: A systematic review. **Pregnancy Hypertens.** 2019;16: 48-66.

KATZ, V.L.; FARMER, R.; KULLER, J.A. Preeclampsia into eclampsia: toward a new paradigm. **Am J Obstet Gynecol.** 2000 ;182(6):1389-96.

KHALIQ, O.P.; KONOSHITA, T.; MOODLEY, J.; et al. The role of uric acid in preeclampsia: is uric acid a causative factor or a sign of preeclampsia? **Curr Hypertens Rep.** 2018;20(9):80.

KONDAREDDY, T.; PRATHAP, T. Uric acid as an important biomarker in hypertensive disorders in pregnancy. **Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.** 2016 ;5(12):4382-4384.

KOOPMANS, C.M.; VAN, P.M.G.; GROEN, H.; et al. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 2009;146: 8-14.

KUMAR, N.; SINGH, A.K. Maternal serum uric acid and calcium as predictors of hypertensive disorder of pregnancy: A case control study. **Taiwan J Obstet Gynecol.** 2019;58: 244-250.

KUMAR, N.; SINGH, A.K.; MAINI, B. Impact of maternal serum uric acid on perinatal outcome in women with hypertensive disorders of pregnancy: A prospective study. **Pregnancy Hypertens.** 2017;10: 220-225.

LACHMEIJER, A.; DEKKER, G.; PALS, G. et al. Searching for preeclampsia genes: the current position. **Eur J Obstetrics Gynecology Reprod Biol** 2002;105(2):94.

LE, T.M.; NGUYEN, L.H.; PHAN, N.L.; et al. Maternal serum uric acid concentration and pregnancy outcomes in women with pre-eclampsia/eclampsia. **Int J Gynaecol Obstet.** 2019;144(1):21-26.

- LI, X.; ZHANG, W.; LIN, J. et al. Hypertensive disorders of pregnancy and risks of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study of 2368 patients. **J Hum Hypertens**. 2020; 35(1):65-73.
- LIE, R.T.; RASMUSSEN, S.; BRUNBORG, H. et al. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. **Br Med J** 1998;316:1343.
- LIN, J.; HONG, X.Y.; TU, R.Z. The value of serum uric acid in predicting adverse pregnancy outcomes of women with hypertensive disorders of pregnancy. **Ginekol Pol**. 2018;89(7):375-380.
- LIU, L.; YU, C.; YANG, F.; et al. Maternal hyperuricemia superimposed on maternal hypertension aggravates the risk of small-for-gestational-age fetus. **Life Sci**. 2019;1;228:215-220.
- LIVINGSTON, J. R.; PAYNE, B.; BROWN, M. et al. Uric Acid as a Predictor of Adverse Maternal and Perinatal Outcomes in Women Hospitalized With Preeclampsia. **J Obstet Gynaecol Can**. 2014;36: 870-877.
- MANY, A.; HUBEL, C.A.; ROBERTS, J.M. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. **Am J Obstet Gynecol**. 1996;174(1 Pt 1):288-91.
- MARTIN, A.C.; BROWN, M.A. Could uric acid have a pathogenic role in pre-eclampsia? **Nat. Rev. Nephrol**. 2010;6: 744 – 748.
- MATIAS, M.L.; GOMES, V.J.; VEIGA, M.R.; et al. Silibinin Downregulates the NF- $\kappa$ B Pathway and NLRP1/NLRP3 Inflammasomes in Monocytes from Pregnant Women with Preeclampsia. **Molecules**. 2019;24:1548.
- MEDJEDOVIC, E.; SULJEVIC, A.; IGLICA, A. et al. Uric Acid Values Along with Doppler Sonography Findings as a Tool for Preeclampsia Screening. **Med Arch**. 2019; 73(6):408-411.
- MILLER, E.C.; ZAMBRANO, E.M.D.; HUANG, Y.; et al. Maternal Race/Ethnicity, Hypertension, and Risk for Stroke During Delivery Admission. **J Am Heart Assoc**. 2020;9(3):e014775.



MÜTZE, S.; RUDNIK-SCHÖNEBORN, S.; ZERRES, K. et al. Genes and the preeclampsia syndrome. **J Perinatal Med** 2008;36(1):38–58.

NESS, R.; ROBERTS, J. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. **Am J Obstetrics Gynecology** 1996;175:1365–1370.

NESS, R.B.; ZHANG, J.; BASS, D.; et al. Interactions between Smoking and Weight in Pregnancies Complicated by Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Birth **Am J Epidemiol** 2008; 168:427–33

OLIVEIRA, A.C.M.; SANTOS, A.A.; BEZERRA, A.R.; et al. Maternal Factors and Adverse Perinatal Outcomes in Women with Preeclampsia in Maceió, Alagoas. **Arq Bras Cardiol.** 2016;106(2):113-120.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Centro Colaborador para Doenças em Português. Universidade de São Paulo. Classificação Estatística Internacional de **Doenças e Problemas Relacionados à Saúde**. Décima Revisão. Volume 2. São Paulo: EDUSP; 1994.

PARRISH, M.; GRIFFIN, M.; MORRIS, R.; et al. Hyperuricemia facilitates the prediction of maternal and perinatal adverse outcome in patients with severe/superimposed preeclampsia. **J Matern Fetal Neonatal Med.** 2010 ;23(12):1451-5.

PAULA, L.G.; PINHEIRO, C.B.E.; HENTSCHKE, M.R. et al. Increased proteinuria and uric acid levels are associated with eclamptic crisis. **Pregnancy Hypertens.** 2019;15:93-97.

PENG, Y.F.; SU, X.H.; HAN, M.M.; et al. Serum uric acid and high-risk pregnancy: an intriguing correlation in advanced pregnant women. **Ann Transl Med.** 2018;6(23):451.

PERAÇOLI, M.T.; BANNWART, C.F.; CRISTOFALO R.; et al. Increased reactive oxygen species and tumor necrosis factor-alpha production by monocytes are associated with elevated levels of uric acid in pre-eclamptic women. **Am J Reprod Immunol.** 2011;66: 460-7.

PHIPPS, E.A.; THADHANI, R.; BENZING, T.; KARUMANCHI, S.A. Pre-eclampsia - pathogenesis, novel diagnostics and therapies. **Nat Rev Nephrol.** 2019;15(5);275-289.

PLESKACOVA, A.; BARTAKOVA, V.; CHALASOVA, K.; et al. Uric Acid and Xanthine Levels in Pregnancy Complicated by Gestational Diabetes Mellitus-The Effect on Adverse Pregnancy Outcomes. **Int J Mol Sci.** 2018;19(11):3696.

RAGHUPATHY, R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. **Med Princ Pract.** 2013;22 Suppl 1:8-19.

RAMOS, J.G.L.; SASS, N.; COSTA, S.H.M. Preeclampsia. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2017;39(9):496-512.

RANA, S.; LEMOINE, E.; GRANGER, J.P.; et al. Preeclampsia Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. **Circ Res.** 2019 ;124(7)1094-1112.

RASMUSSEN, S.; IRGENS, L.M.; ESPINOZA, J. Maternal obesity and excess of fetal growth in pre-eclampsia. **BJOG** 2014; 121:1351–1357.

REDMAN, C.W. Current topic: pre-eclampsia and the placenta. **Placenta** 1991;12(4):301–308.

ROBERTS, J.M.; BODNAR, L.M.; PATRICK, T.E.; et al. The Role of Obesity in Preeclampsia. **Pregnancy Hypertens.** 2011;1(1):6–16.

ROBERTS, J.M.; TAYLOR, R.N.; MUSCI, T.J. et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. **Am. J. Obstet. Gynecol** 1989; 61(5):1200-4.

RYU, A.; CHO, N.J.; KIM, Y.S.; LEE, E.Y. Predictive value of serum uric acid levels for adverse perinatal outcomes in preeclampsia. **Medicine (Baltimore).** 2019;98: e15462.

SARGENT, I.L.; BORZYCHOWSKI, A.M.; REDMAN, C.W. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. **Reprod Biomed Online.** 2006;13(5):680-6.

SAUTIN, Y.Y.; JOHNSON, R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. **Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.** 2008;27(6):608-19.

SCHMELLA, M.J.; CLIFTON, R.G.; ALTHOUSE, A.D.; et al.. Uric Acid Determination in Gestational Hypertension: Is it as Effective a Delineator of Risk as Proteinuria in High-Risk Women? **Reprod Sci.** 2015;22: 1212-9.

SILVA, J.V.F.; FERREIRA, R.C.; TENÓRIO, M.B.; et al. Hyperferritinemia worsens the perinatal outcomes of conceptions of pregnancies with preeclampsia. **Pregnancy Hypertens.** 2020;19: 233-238.

SINGH, U.; SOLANKI, V.; MEHROTRA, S. et al. An Evaluation of Applicability of Salivary Uric Acid Measurement in Preeclampsia and Normal Pregnancy and Its Correlation with Serum Uric Acid. **J Obstet Gynaecol India.** 2019;69(1):62-68.

SKJAERVEN, R.; VATTEN, L.J.; WILCOX, A.J. et al. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. **Br Med J** 2005;331:877.

SUNJAYA, A.F.; SUNJAYA, A.P. Evaluation of Serum Biomarkers and Other Diagnostic Modalities for Early Diagnosis of Preeclampsia. **J Family Reprod Health.** 2019;13: 56-69.

TROGSTAD, L.; SKRONDAL, A.; STOLTENBERG, C. et al. Recurrence risk of preeclampsia in twin and singleton pregnancies. **Am J Med Genet** 2004;126(1):41–45.

UYAR, I.; KURT, S.; DEMIRTAS, Ö.; et al. The value of uterine artery Doppler and NT-proBNP levels in the second trimester to predict preeclampsia. **Arch Gynecol Obstet.** 2015; 291: 1253-8.

VALENZUELA, F.J.; PÉREZ-SEPÚLVEDA, A.; TORRES, M.J. et al. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. **J Pregnancy** 2012; 2012:632732.

WEISSGERBER, T.L.; MILIC, N.M.; TURNER, S.T.; et al. Uric Acid: A Missing Link Between Hypertensive Pregnancy Disorders and Future Cardiovascular Disease? **Mayo Clin Proc.** 2015;90(9):1207-16.

WIKSTROM, A.K.; STEPHANSSON, O.; CNATTINGIUS, S. Tobacco Use During Pregnancy and Preeclampsia Risk Effects of Cigarette Smoking and Snuff. **Hypertension** 2010;55:1254-59.

WILLIAMS, K.P.; GALERNEAU, F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. **J Obstet Gynaecol Can.** 2002;24(8):628-632.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Health in 2015: From MDGs to SDGs;** 2015. [http://www.who.int/gho/publications/mdgs-dgs/MDGsSDGs2015\\_chapter4.pdf?ua=1](http://www.who.int/gho/publications/mdgs-dgs/MDGsSDGs2015_chapter4.pdf?ua=1).

YALAMATI, P.; BHONGIR, A.V.; BETHA, K.; et al. Relationship of serum uric acid, serum creatinine and serum cystatin C with maternal and fetal outcomes in rural Indian pregnant women. **Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.** 2015;4(5):1505-1510.

ZHAO, X.; FREMPONG, S.T.; DUAN, T. Uric acid levels in gestational hypertensive women predict preeclampsia and outcome of small-for-gestational-age infants. **J Matern Fetal Neonatal Med.** 2019;3:1-7.

ZHOU, G.; HOLZMAN, C.; LUO, Z.; et al. Maternal serum uric acid levels in pregnancy and fetal growth. **J Matern Fetal Neonatal Med.** 2020;33(1):24-32.

ZHOU, Y.; GENBACEV, O.; DAMSKY, C.H. et al. Oxygen regulates human cytotrophoblast differentiation and invasion: implications for endovascular invasion in normal pregnancy and in pre-eclampsia. **J Reprod Immunol.** 1998;39(1-2):197-213.

## **ARTIGO CIENTÍFICO**

MENDONÇA, E.L.S.S.; SILVA, J.V.F; MELLO, C.S.; OLIVEIRA, A.C.M.  
**Serum uric acid levels are associated with biochemical parameters related to the severity of preeclampsia and adverse perinatal outcomes.** Artigo submetido à revista *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* (Classificação A2, segundo os novos critérios do sistema *Qualis* da CAPES).

**FOLHA DE ROSTO****Serum uric acid levels are associated with biochemical parameters related to the severity of preeclampsia and adverse perinatal outcomes**

Elaine Luiza Santos Soares de Mendonça<sup>a</sup>

João Victor Farias da Silva<sup>a</sup>

Carolina Santos Mello<sup>b</sup>

Alane Cabral Menezes de Oliveira<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Faculty of Nutrition of the Federal University of Alagoas - Avenida Lourival de Melo Mota, s/nº – Tabuleiro dos Martins, Zip Code 57072-900. Maceió-Alagoas, Brazil.

<sup>b</sup>School of Nutrition of the Federal University of Bahia - Avenida Adhemar de Barros, s/nº - Ondina, Zip Code 40170-110. Salvador-Bahia, Brazil.

**Correspondence:** Alane Cabral Menezes de Oliveira. **Email:** alanecabral@gmail.com

**Contact:** +5582987331950. **Address:** Avenida Lourival de Melo Mota, s/nº – Tabuleiro dos Martins, Zip Code. 57072-900. Maceió-Alagoas, Brazil.

## ABSTRACT

**Aims:** To evaluate the association of serum uric acid levels with biochemical parameters related to the severity of preeclampsia (PE) and adverse perinatal outcomes. **Methods:** Cross-sectional study. Information about gestational, and biochemical parameters was collected before delivery, while perinatal outcomes, after delivery, through a structured questionnaire, and predefined inclusion and exclusion criteria. The pregnant were divided with hyperuricemia (uric acid  $\geq 6$ mg/dL) or normouricemia (uric acid, 2.6 – 5.9 mg/dL). Poisson regression models (prevalence ratio - PR; 95% confidence interval - 95%CI), multinomial logistic regression (odds ratio - OR; 95%CI), and linear regression (adjusted coefficient of determination - AdjR<sup>2</sup>), were used considering  $p < 0.05$  as significant. **Results:** The sample comprised 267 pregnant women with PE. Hyperuricemia was observed in 25.8% the sample; it was associated with black pregnant women ( $p=0.014$ ) and with primiparity ( $p=0.007$ ). Levels of uric acid were higher in early PE than in late PE ( $p=0.013$ ), but between mild and severe PE, there was no significant difference ( $p=0.121$ ). Uric acid was able to predict the behavior of some biochemical parameters, mainly of creatinine (AdjR<sup>2</sup>=0.035;  $p=0.002$ ), urea (AdjR<sup>2</sup>=0.171;  $p=0.001$ ), proteinuria (AdjR<sup>2</sup>=0.094;  $p=0.012$ ) globulin (AdjR<sup>2</sup>=0.039;  $p=0.0017$ ), albumin (AdjR<sup>2</sup>=0.176;  $p < 0.001$ ); and CRP (AdjR<sup>2</sup>=0.001;  $p < 0.001$ ). Hyperuricemia was an associated factor for cesarean delivery ( $p=0.030$ ), prematurity ( $p=0.001$ ), low birth weight ( $p < 0.001$ ) and small for gestational age ( $p=0.020$ ). **Conclusion:** High serum uric acid levels were associated with early-onset PE, maternal characteristics and adverse perinatal outcomes. In addition, uric acid was predictor of biochemical parameters that reflect the severity of PE.

**Keywords:** Hyperuricemia, Hypertension, Premature, Small for Gestational Age.

## INTRODUCTION

Preeclampsia (PE) is characterized as one of the main causes of maternal and perinatal morbimortality due to its systemic pathophysiology, affecting 2.7% to 8.2% of pregnancies [1-3]. The presentation of PE can vary second to the time of diagnosis, in early or late, or according to the severity, described in mild and severe, depending on the signs and symptoms identified, which in the worst case can threaten the maternal-fetal life, indicating the need to terminate the pregnancy [2-5].

This diversity in its clinical classification reflects the pathophysiological evolution of PE, which may initially impact the alteration of biochemical parameters, which have repercussions on the development of conditions such as HELLP syndrome [hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count], or by intensifying the underlying inflammation, which may reflect on the severity of PE and the outcomes unfavorable perinatal [4,5].

However, clinical resources available nowadays are used under diagnostic criteria and do not reflect the severity of the underlying disease or, yet, the immediate and remote risks that may affect the maternal-fetal binomial, being considered a major challenge to health professionals [4-6]. For this reason, different biomarkers have been investigated in recent years to help predicting PE-development risk [7-11] and/or its severity [10,12].

Uric acid stands out among these markers, mainly for its measurement simplicity and lower cost, which allow it to be easily inserted in screening protocols [7]. Although the role played by uric acid has been extensively investigated in PE, there are many gaps yet to be filled about its combination to other biochemical parameters in order to help determining its potential severity and clinical complications of PE [10-16]. Thus, given the gaps in the knowledge of PE, the aim of the current study was is to evaluate the association of serum uric acid levels uric acid with biochemical parameters related to the severity of PE and adverse perinatal outcomes.



## METHODS

Cross-sectional study conducted in 2017, based on the convenience sampling of pregnant treated at a high-risk reference maternity hospital belonging to the Brazilian public health system, in Maceió City, Alagoas State, Brazil. This study is part of a larger research, approved by the Research Ethics Committee of Federal University of Alagoas, under opinion number 807036.

Inclusion criteria comprised pregnant women diagnosed with PE, second Brown [3], who were hospitalized for delivery purposes in Alagoas State, and who agreed to voluntarily participate in the study. Pregnant women with other acute or chronic comorbidities such as HELLP syndrome; eclampsia or other hypertensive disorders during pregnancy; diabetes *mellitus*; kidney disease; cancer, among others; and pregnant smokers were excluded from the study.

Previously tested standardized research form was applied to collect data of pregnant women, such as: income (< or  $\geq$  ~1 Brazilian minimum wage/ month (US\$ 185.94 [US\$ 1.0 = R\$5.62]), age group ( $\leq$  19 years, 20 to 34 years,  $\geq$  35 years) [17], maternal education (< 4 years of study or  $\geq$  4 years of study), self-reported skin color (black or other) [18], marital status (single or married), alcohol consumption, complications during pregnancy, anthropometric data (body mass index -gestational BMI [19] and weight gain during pregnancy) [20], systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure [21], and data on magnesium sulfate (MgSO<sub>4</sub>) supplementation. Subsequently, participants were subjected to biochemical test.

Patients' BMI was calculated based on the collected weight and height information; it was assessed for gestational age (GA) in weeks by taking into consideration the cutoff points set by Atalah and collaborators [19]. Weight gain during pregnancy was also investigated,

based on recommendations established by the Institute of Medicine (IOM) [20]. PE cases were classified as mild/severe and early/late-onset [3].

Biochemical markers were collected after overnight fasting for 8 hours, on average. Serum samples were collected by a qualified professional. The hospital's laboratory reference range were considered for uric acid (2.6 - 6.0 mg/dL); sodium (135 – 150 mEq/L) and magnesium (1.7 - 2.5 mg/dL); acute-phase positive proteins (c-reactive protein - CRP (<6.0 mg/L), globulin (2.5 - 3.3 mg/dL) ferritin (5 - 150 ng/mL) and negative albumin (2.5 - 4.5 g/dL)); kidney injury markers (creatinine (<1.0 mg/dL) and urea (10 - 20 mg/dL)); and HELLP syndrome (glutamic oxaloacetic transaminase - GOT ( $\leq 35$  U/L), glutamic-pyruvic transaminase - GPT ( $\leq 35$  U/L), lactic dehydrogenase - LDH (200 - 450 UI/L) and platelets (155.000 – 429.000  $\mu$ L).

HU conditions were identified when endogenous uric acid concentrations were  $\geq 6.0$  mg/dL, whereas normouricemia (NU) was identified when these concentrations were within the normal reference standards (2.6 – 5.9 mg/dL) [7]. The PE pregnant women admitted to the study were divided into two groups depending on the serum concentrations of uric acid, in exposed, when with HU, and not exposed, when NU. Twenty-four (24)-hour urine was also collected, by a trained professional, in sterile laboratory container for proteinuria analysis (labstix). The test was considered positive when protein concentrations in urine sample were  $\geq +/4+$ .

Perinatal outcomes assessed in the current study were the one associated with delivery type (cesarean or vaginal), gestational age, weight and length at birth, head circumference, and Apgar score in the 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> minutes after birth [22]. Children were weighed and measured in separate, by the obstetric team, after delivery. Criteria suggested by Battaglia and Lubchenco [23], as well as the INTERGROWTH-21<sup>st</sup> curves [24], were adopted to assess birth weight for gestational age (BW/GA).

Births were classified as premature, term and post-term [23]. BW/GA ratio was categorized as small for gestational age - SGA, appropriate for gestational age – AGA and large for gestational age - LGA [23]. Birth weight was classified as: low birth weight - LBW, adequate birth weight and macrosomia [25]. Cutoff points established in percentiles [24] were used for HC and length at birth.

Stata statistical software, version 13.0 (StataCorp, College Station, TX, USA) was used for statistical data analysis. Associations of gestational variables between the PE groups with HU and NU, were tested through Poisson regression models, based on prevalence ratio (PR) estimates, at 95% confidence interval (95% CI) [26]. PE cases were classified as mild/severe and early/late-onset, and associated with the serum uric acid levels, expressed as median and interquartile range (IQR); they were evaluated based on the Mann Whitney U test. Biochemical markers were combined to the uric acid level, through linear regression, for the adjusted coefficient of determination ( $AdjR^2$ ), beta coefficient ( $\beta$ ) and 95% CI. The perinatal outcomes between PE pregnant women with HU and NU was analyzed through Poisson regression models, and multinomial logistic regression (based on odds ratio (OR) estimates, at 95% CI), both regression analyzes were adjusted to maternal features such as age group, maternal education, skin color, marital status, alcohol consumption, pregnancy complications and anthropometric data [BMI for gestational age and weight gain during pregnancy]). All statistical tests were performed by taking into consideration  $p < 0.05$  as significance level.

## RESULTS

In total, 267 pregnant women with PE were included in the study, with a mean age of  $25.56 \pm 7.04$  years, of whom 1/4 (25.8%; 69/267) of the sample profile were made per pregnant women PE with HU.

The statistical power of the sample studied with the aid of the GPower program and the Fisher's exact statistical test were calculated a posteriori for two independent and unequal samples, based on the proportions of the neonatal outcome (birth weight) between the two groups analyzed and with a statistical significance of 5%, resulting in 99.8% power.

Demographic, socioeconomic, clinical and nutritional features of pregnant women with PE are described in **Table 1**, among the studied variables, the black skin color ( $p = 0.014$ ) and primiparity ( $p = 0.007$ ) were identified as associated factors with HU in PE pregnant women.

The pregnant women who developed PE early (45.9%; 102/226) had higher levels of uric acid when compared to those who developed PE late (54.8%; 124/226) [ $5.25 (4.47 - 6.20)$  vs.  $4.90 (4.20 - 5.80)$ ;  $p = 0.013$ ]. However, the pregnant women classified according to the severity of PE, in mild (12.5%; 14/112) and severe (87.5%; 98/112), did not differ significantly as serum uric acid levels [ $4.55 (4.25 - 5.22)$  vs.  $5.00 (4.30 - 6.00)$ ;  $p = 0.121$ ].

A simple linear regression showed that uric acid was associated some biochemical parameters, such as creatinine ( $p = 0.002$ ), urea ( $p = 0.000$ ), proteinuria ( $p = 0.012$ ), magnesium ( $p < 0.001$ ), sodium ( $p < 0.001$ ), platelet ( $p < 0.001$ ), LDH ( $p < 0.001$ ), GOT ( $p = 0.001$ ), globulin ( $p < 0.001$ ), albumin ( $p < 0.001$ ) and CRP ( $p < 0.001$ ) (**Table 2**).

Approximately 10% (22/267) of these pregnant women was supplemented with  $MgSO_4$ ; they recorded higher serum magnesium concentration than the non-supplemented ones ( $Mg: 2.18 \pm 1.29$  mg/dL vs  $2.05 \pm 0.58$  mg/dL;  $p < 0.005$ , respectively).

The association of perinatal outcomes in PE pregnancies with HU and NU was also assessed, as described in **Table 3 and Table 4**. The incidence of HU in these pregnancies can be an associated factor for cesarean delivery ( $p = 0.030$ ), preterm birth ( $p = 0.001$ ), LBW ( $p < 0.001$ ), SGA ( $p < 0.001$ ), and length at birth ( $p = 0.012$ ).

## DISCUSSION

Although there are a number of studies in the scientific literature that portray the relationship between PE and serum uric acid levels, the present study is one of the few described that aims to analyze the prediction of uric acid over other biochemical parameters that refer to disease severity, beside related it with maternal characteristics and adverse perinatal outcomes.

In this study were identified higher levels of uric acid in early-onset than late-onset PE. The HU in PE pregnancies was associated the maternal features, such as black skin color and primiparity, and also adverse neonatal outcomes, as cesarean delivery, premature birth, LBW and SGA. In addition, uric acid was associated with biochemical parameters associated with kidney damage (urea, creatinine, and proteinuria), HELLP syndrome (LDH, GOT, and platelets), inflammation (globulin, albumin, CRP - acute phase proteins), and the homeostasis of some elements (magnesium and sodium).

It is believed that uric acid plays a significant role in the two stages (placental and peripheral) featuring PE etiopathogenesis, although it remains poorly understood [13,17]. Pathophysiological mechanisms involve conditions such as placental hypoxia, trophoblast syncytial microparticle release in the maternal circulation [13,17], as well as increased pro-inflammatory cytokines and reactive oxygen species (ROS) [14,15,18], which enable inflammation processes in PE pregnancies [4,14]. The pathophysiological mechanism mediating the association between PE and uric acid synthesis appears to involve the xanthine oxidase (XO) enzyme. The intrauterine concentration of this enzyme increases under hypoxia conditions and favors uric acid formation from purine substrates [13,27-29].

Black skin color and maternal primiparity were in this study as associated factors for HU development in PE pregnancies. Different authors [30,31] have found that race/ethnicity can be associated with the incidence of hypertension and with disproportionately higher rates

of ischemic placental diseases such as PE. It mainly happens due the presence of apolipoprotein L1 (APOL1). Such a presence appears to contribute to the underlying mechanisms of PE such as the metabolic cascade mediated by the XO enzyme, which can lead to HU states capable of negatively affecting patients renal system, of increasing systemic blood pressure, and of exacerbating inflammatory processes, in comparison to those of non-black patients [30,31].

With respect to among primiparous parturients, studies have found that primiparity appears to be associated with worse outcomes in PE pregnancies [32]. It may be related to HU states in PE pregnancies due to mother's insufficient physiological adaptation to the blood supply necessary to meet the maternal-fetus-placental needs; this process leads to hypoxia conditions that appear to trigger a sequence of endogenous changes that, in their turn, provide substrates for XO metabolism and, consequently, for uric acid synthesis [10,32].

It is worth mentioning that higher serum uric acid levels were observed especially in pregnant women who developed PE early (<34 gestational weeks). This condition of early onset tends to be more severe than the late one, and is associated with higher rates of maternal and fetal morbidity and mortality [11,33]. Based on this premise, the relationship that early PE has with high levels of uric acid, can be attributed to the fact that uric acid is involved in pathological cell signaling events, which can be considered a biomarker that precedes more serious conditions, directly interfering with placental factors, which can act on fetal growth and development by several pathways [11,33]. In fact, the present study identified, particularly among PE pregnant women with HU, some unfavorable perinatal outcomes, in a significant way, which will be discussed forward.

In addition, the current study has found that HU was significantly associated with proteinuria, as well as that serum uric acid levels were able to predict quantifications of creatinine and urea. The scientific literature in the field has pointed out that the role played by

HU in the aforementioned association appears to intensify, in an underlying way, processes associated with placental angiogenesis in PE pregnancies, such as the activity of placental growth factor (PlGF) and soluble tyrosine kinase-1 similar to fms (sFlt-1), with emphasis on sFlt-1 [28,34]. Proteinuria, in these cases, appears to be mediated by elevated serum sFlt-1 levels, which lead to deficiency in the vascular endothelial growth factor (VEGF). It mainly happens at renal level in podocytes, a fact that interrupts the normal glomerular endothelium function and leads to endothelial dysfunction and hypertension, in addition to proteinuria [28].

Kidneys appear to be one of most vulnerable organs in PE pregnancies [21]. Creatinine and urea stand out among endogenous markers as promising indicatives of kidney damage in PE pregnancies. In clinical terms, increased endogenous uric acid levels in PE patients can intensify angiotensin II and sFlt-1 expressions that, in a secondary way, can influence the elevation of serum creatinine and urea levels, and consequently, reflect underlying kidney injuries. Thus, the greater the uric acid production, the greater the creatinine and urea levels, and the kidney injury [27,28,35].

In this sense, uric acid was also able to predict the quantifications of magnesium and sodium, can influence the homeostasis of these essential elements. The magnesium, in its  $MgSO_4$  form, is considered a relevant component in severe PE cases. It is used in the prophylaxis of convulsive events in PE pregnancies, being identified in about 10% of the sample of this study [36,37]. The administration of  $MgSO_4$  can increase endogenous concentrations of free magnesium, thus, due to uric acid being associated with the severity of PE, which appears to increase angiogenic expressions (angiotensin II and sFlt-1), ROS and inflammatory cytokines, consequently, can be able to predict the state of endogenous magnesium [28,36,37].

Sodium is an essential electrolyte found in extracellular fluid; it is involved in the maintenance of cellular homeostasis, as well as in the regulation of fluids, other electrolytes



and of systemic blood pressure [38]. Given the organic attribution of this electrolyte, its handling can be a strategy to mitigate likely arterial system complications observed in different clinical manifestations, such as PE [39]. Overall, serum sodium concentrations in PE pregnancies are high; however, some studies [38,39] have recently highlighted that lower sodium levels appear to be associated with severe PE manifestations involved in complications [39-41].

Uric acid was also able to predict liver parameters (GOT), and hematological parameters (platelets and LDH), which when altered together can characterize HELLP syndrome, one of the manifestations of severe PE [12,42]. Liver damage can be represented by high GOT concentrations, this hepatic change in the disease can be secondary to ischemic or inflammatory processes that lead to intravascular fibrin deposition, block the hepatic sinusoids and, consequently, trigger GOT enzyme overflow to the circulatory system [12,28,42]. However, the link between these liver enzymes and uric acid appears to depend on the degree of inflammation, which results from the hepatic production of uric acid. Thus, assumingly, the greater the uric acid synthesis, the greater the liver damage and the GOT overflow [12,28,42].

The prediction of uric acid over hematological parameters (platelets and LDH) - in theory - act in this process as triggering factor, since uric acid appears to be indirectly involved in increased angiotensin II and sFlt-1 expression, by acting in the disarray of the circulatory system, which would trigger the microvascular cascade. On the other hand, these uric acid levels can result from this process, whose tissue ischemia scenario caused by thrombocytopenia can trigger xanthine dehydrogenase (XDH) conversion into XO, lead to uric acid production from purines and, consequently, lead to its endogenous elevation [17,28].

Pro-inflammatory cytokines and ROS mediated by the XO enzyme also form during uric acid synthesis processes; such a formation process physiologically induces inflammation

*in loco*. In addition, studies have identified that, besides the aforementioned association, uric acid triggers peripheral inflammation in an independent way. Assumably, it happens through several metabolic cascades, which stimulate macrophages capable of generating IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  and its proliferative effects, such as platelet-derived growth factor C (PDGF-C), platelet-derived growth factor  $\alpha$  receptor (PDGFr- $\alpha$ ), platelet-derived growth factor A subunit (PDGF-A) and cyclooxygenase-2 (COX-2) [18]. It also happens through the activation of the NLRP3 inflammasome complex (protein 3 containing NOD domain, LRR and pyrin), which is essential to enable pro-inflammatory interleukin (IL-1 $\beta$  and IL-18) release [14,15,18]; these interleukins increase the systemic inflammatory state [17,27-32,34-37].

In clinical terms, systemic inflammation can be identified through other low-cost and high-sensitivity biochemical parameters often used in clinical practice, such as positive (CRP and globulin) and negative (albumin) acute phase proteins [43]. In this context, uric acid was able to predict such acute phase proteins, this evidence seems to demonstrate that uric acid appears to correspond to inflammatory processes in PE pregnancies, even when they are assessed based on indirect biochemical parameters that can refer to underlying inflammation processes, a fact that strengthens the use of uric acid as biomarker in clinical practice applied to pregnant women with PE [16].

PE pregnant women with HU were associated of experiencing cesarean delivery, as well as of having premature newborns with LBW and SGA. Assumably, the association between HU and these outcomes may be explained by the low molecular weight of serum uric acid, which enables its flow through the placenta towards the fetus and hinders the ideal fetal development. This process can lead to emergency conditions that require delivery antedating or expectant conduct (cesarean delivery), which can result in premature delivery, in uterine growth and development deficit, as well as in newborns with LBW and SGA [27].

It is worth emphasizing that adverse conditions at birth such as prematurity, LBW and SGA can increase the risk of morbidity and mortality [44]. In the long-term, they can lead to chronic non-communicable diseases (CNCDs) in adult life, due to fetal programming, according to which, in theory, children who experienced unfavorable growth and development conditions can develop metabolic, physiological and structural disorders of permanent and continuous nature [45].

Finally, results of the present study have suggested that serum uric acid levels are associated with maternal adverse outcomes that appear to be predictors of PE severity (kidney and liver injury, hematological abnormalities, inflammatory markers and essential elements), as well as with neonatal adverse outcomes such as cesarean delivery, prematurity, LBW and SGA. Thus, it can be said that there is a possibility of uric acid, as a biochemical parameter for clinical screening, can be introduced in the healthcare protocol to pregnant women with PE in order to predict likely unfavorable outcomes in the mother-child binomial. It is worth mentioning that uric acid is an important risk-screening tool to be used in clinical practice, since it is a biochemical parameter that can be easily implemented in patients' care routine, given its ease of measurement, low cost and high sensitivity and specificity to predict PE severity [7,27].

The limitation of the current study lies on some factors, namely: it was not possible analyzing serum uric acid levels per gestational trimester; such an analysis could provide further information about when the endogenous uric acid levels began to influence maternal health conditions. Moreover, the present research was a cross-section study, a fact that limits likely cause/effect associations. Thus, it is recommend conducting longitudinal studies focused on monitoring uric acid levels and, consequently, PE severity to help better understanding this association.

**CONFLICTS OF INTEREST**

The authors declare no conflict of interest.

**ACKNOWLEDGMENTS**

The authors gratefully acknowledge the financial support of the Brazilian research funding agencies CNPq and FAPEAL (PPSUS/CNPq/SESAU-AL/FAPEAL process 60030 000818/ 2016 for financial support).

**REFERENCES**

- [1] Li X, Zhang W, Lin J et al. Hypertensive disorders of pregnancy and risks of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study of 2368 patients. *J Hum Hypertens.* 2020;10.1038/s41371-020-0312-x. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0312-x>.
- [2] Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005>.
- [3] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* 2018 Jul;72(1):24-43.
- [4] Matias ML, Gomes VJ, Veiga MR et al. Silibinin Downregulates the NF- $\kappa$ B Pathway and NLRP1/NLRP3 Inflammasomes in Monocytes from Pregnant Women with Preeclampsia. *Molecules.* 2019;24, 1548. <https://doi.org/10.3390/molecules24081548>.
- [5] Mulla MJ, Myrtolli K, Potter J et al. Uric acid induces trophoblast IL-1 $\beta$  production via the inflammasome: implications for the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2011;65:542–548. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00960.x>.
- [6] Almeida ST, Katz L, Coutinho I, Amorim MMR. Validation of fullPIERS model for prediction of adverse outcomes among women with severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;138:142–147. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12197>.
- [7] Jeevitha J. Serum uric acid as a predictor of pre-eclampsia. *Univ J Surg Surg Spec.* 2017;2(7).

- [8] Huhn EA, Hoffmann I, Martinez TB et al. Maternal serum glycosylated fibronectin as a short-term predictor of preeclampsia: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20: 128. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2809-2>.
- [9] Kat AC, Hirst J, Woodward M, Kennedy S, Peters SA. Prediction models for preeclampsia: A systematic review. *Pregnancy Hypertens*. 2019;16: 48-66. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.03.005>.
- [10] Kumar N, Singh AK. Maternal serum uric acid and calcium as predictors of hypertensive disorder of pregnancy: A case control study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58: 244-250. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.01.014>.
- [11] Medjedovic E, Suljevic A, Igllica A, Rama A, Mahmutbegovic E, Muftic A, Dzihic E. Uric Acid Values Along with Doppler Sonography Findings as a Tool for Preeclampsia Screening. *Med Arch*. 2019 Dec;73(6):408-411.
- [12] Paula LG, Pinheiro CBE, Hentschke MR et al. Increased proteinuria and uric acid levels are associated with eclamptic crisis. *Pregnancy Hypertens*. 2019;15: 93-97. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.12.003>.
- [13] Giorgi VS, Witkin SS, Bannwart-Castro CF. Elevated circulating adenosine deaminase activity in women with preeclampsia: association with pro-inflammatory cytokine production and uric acid levels. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6: 400-405. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.09.004>.
- [14] Peraçoli MT, Bannwart CF, Cristofalo R et al. Increased reactive oxygen species and tumor necrosis factor-alpha production by monocytes are associated with elevated levels of uric acid in pre-eclamptic women. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66: 460-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01016.x>.

- [15] Koopmans CM, van Pampus MG, Groen H et al. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146: 8-14.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.05.014>.
- [16] Chen Q, Lau S, Tong M, et al. Serum uric acid may not be involved in the development of preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 2016;30:136-40. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.47>.
- [17] Martin AC, Brown MA. Could uric acid have a pathogenic role in pre-eclampsia? *Nat. Rev. Nephrol.* 2010;6: 744 – 748. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.125>.
- [18] Karabulut AB, Kafkasli A, Burak F, Gozukara EM. Maternal and fetal plasma adenosine deaminase, xanthine oxidase and malondialdehyde levels in pre-eclampsia. *Cell Biochem Funct.* 2005;23: 279–283. <https://doi.org/10.1002/cbf.1152>.
- [19] Atalah E, Castillo C, Castro R, Aldea A. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas [Proposal of a new standard for the nutritional assessment of pregnant women]. *Rev Med Chil.* 1997;125(12):1429-1436.
- [20] Rasmussen KM, Yaktine AL, Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, eds. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. <https://doi.org/10.17226/12584>.
- [21] Brazilian Society of Cardiology. VII Brazilian guideline for arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2016;10(3 supl 3):1-83. <https://doi.org/10.5935/abc.20160140>.
- [22] American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. *Pediatrics.* 2006, 117 (4) 1444-1447. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0325>.

- [23] Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*.1967;71(2):159-163.[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(67\)80066-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(67)80066-0)
- [24] Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):857-868.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6).
- [25] World Health Organization (WHO). Global nutrition targets 2025: low birth weight policy brief [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; 2014. Available from:  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149020/2/WHO\\_NMH\\_NHD\\_14.5\\_eng.pdf?ua](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149020/2/WHO_NMH_NHD_14.5_eng.pdf?ua)
- [26] Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:21. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-21>.
- [27] Khaliq OP, Konoshita T, Moodley J, Naicker T. The Role of Uric Acid in Preeclampsia: Is Uric Acid a Causative Factor or a Sign of Preeclampsia?. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(9):80. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0878-7>
- [28] Eastabrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):435-447.  
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.01.005>
- [29] Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Daskalakis G. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(5):826-834. <https://doi.org/10.1111/jch.13865>.
- [30] Premkumar A, Henry DE, Moghadassi M, Nakagawa S, Norton ME. The interaction between maternal race/ethnicity and chronic hypertension on preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):787.e1-787.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.08.019>.



- [31] Miller EC, Zambrano Espinoza MD, Huang Y, et al. Maternal Race/Ethnicity, Hypertension, and Risk for Stroke During Delivery Admission. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(3):e014775. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014775>.
- [32] Ye C, Ruan Y, Zou L, et al. The 2011 survey on hypertensive disorders of pregnancy (HDP) in China: prevalence, risk factors, complications, pregnancy and perinatal outcomes. *PLoS One.* 2014;9(6):e100180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100180>.
- [33] Li XL, Guo PL, Xue Y, Gou WL, Tong M, Chen Q. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(1):47-52. doi: 10.1016/j.preghy.2015.12.003.
- [34] Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649-658. <https://doi.org/10.1172/JCI17189>.
- [35] Yalamati P, Bhongir AV, Betha K, Verma R, Dandge S. Relationship of serum uric acid, serum creatinine and serum cystatin C with maternal and fetal outcomes in rural Indian pregnant women. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2015;4(5):1505-1510. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20150737>.
- [36] Kreepala C, Luangphiphat W, Villarroel A, Kitporntheranunt M, Wattanavaekin K, Piyajarawong T. Effect of Magnesium on Glomerular Filtration Rate and Recovery of Hypertension in Women with Severe Preeclampsia. *Nephron.* 2018;138(1):35-41. <https://doi.org/10.1159/000481463>.
- [37] Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J.* 2012;5(Suppl 1):i3-i14. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr163>.

- [38] Bie P. Mechanisms of sodium balance: total body sodium, surrogate variables, and renal sodium excretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;315(5):R945-R962. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00363.2017>.
- [39] Powel JE, Rosenthal E, Roman A, Chasen ST, Berghella V. Preeclampsia and low sodium (PALS): A case and systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;249:14-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.03.052>.
- [40] Razavi AS, Chasen ST, Gyawali R, Kalish RB. Hyponatremia associated with preeclampsia. *J Perinat Med*. 2017;45(4):467-470. <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0062>.
- [41] Hinkson L, Armbrust R, Möller A, Henrich W. Case report of severe maternal hyponatremia complicating preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(14):1948-1949. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1332032>.
- [42] Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002;24(8):628-632. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30193-1](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30193-1).
- [43] Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of Inflammation. *Methods Mol Biol*. 2018;1803:57-79. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5).
- [44] Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3-12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>.
- [45] Mendonça ELSS, Macena LM, Bueno NB, Oliveira ACM, Mello CS. Premature birth, low birth weight, small for gestational age and Chronic Non-Communicable Diseases in adult life: A systematic review with meta-analysis. *Early Hum Dev*. 2020;149:105154. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105154>.

**Table 1.** Demographic, economic, lifestyle, nutritional and obstetric characterization of pregnant women with pre-eclampsia.

	HU (n=69) n (%)	NU (n=198) n (%)	PR (95% CI)	p*
<b>Age group</b>				
≤19 years	17 (24.6)	45 (22.7)	1.13 (0.69 – 1.85)	0.615
20-34 years	46 (66.7)	123 (62.1)	1.00	
≥ 35 years	6 (8.7)	30 (15.2)	0.47 (0.53 – 1.26)	0.111
<b>Education</b>				
< 4 years	2 (2.9)	9 (4.5)	0.63 (0.14 – 2.88)	0.559
≥ 4 years	67 (97.1)	189 (95.5)	1.00	
<b>Race/Ethnicity</b>				
Black	16 (23.2)	22 (11.1)	2.08 (1.16 – 3.74)*	<b>0.014</b>
Not black	53 (76.8)	176 (88.9)	1.00	
<b>Primiparity</b>				
Yes	48 (69.6)	102 (51.8)	1.59 (1.13 – 2.24)*	<b>0.007</b>
No	21 (30.4)	95 (48.2)	1.00	
No information	0	1		
<b>Income</b>				
<1 minimum wage	12 (18.7)	57 (31.3)	0.59 (0.34 – 1.04)	0.070
≥1 minimum wage	52 (81.3)	125 (68.7)	1.00	
No information	5	16		
<b>Alcohol consumption</b>				
Yes	7 (10.1)	19 (9.6)	1.05 (0.46 – 2.40)	0.895
No	62 (89.9)	179 (90.4)	1.00	
<b>Pregnancy complications</b>				
Yes	45 (65.2)	127 (64.5)	1.01 (0.82 – 1.23)	0.910
No	24 (34.8)	70 (35.5)	1.00	
No information	0	1		
<b>Gestational nutritional status</b>				
Low weight	3 (4.8)	10 (5.3)	0.90 (0.25 – 3.20)	0.883
Adequate	15 (24.2)	42 (22.3)	1.00	
Overweight	18 (29.1)	54 (28.8)	1.01 (0.64 – 1.58)	0.963
Obesity	26 (41.9)	82 (43.6)	0.96 (0.68 – 1.34)	0.818
No information	7	10		
<b>Gestational weight gain</b>				
Excessive	23 (37.1)	91 (48.7)	0.83 (0.59 – 1.17)	0.305
Adequate	25 (40.3)	46 (24.6)	1.00	
Insufficient	14 (22.6)	50 (26.7)	0.19 (0.02 – 1.43)	0.108
No information	7	11		

**SBP and/or DBP elevated**

Yes	66 (95.7)	178 (90.8)	1.05 (0.98 – 1.12)	0.131
No	3 (4.3)	18 (9.2)	1.00	
No information	0	2		

PR: prevalence ratio; 95%CI: 95% confidence interval. PE: pre-eclampsia. HU: Hyperuricemia; NU: Normouricemia; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; brazilian minimum wage = US\$ 185.94 (US\$ 1.0 = R\$5.62). \*Poisson regression,  $p < 0.05$ , as statistically significant.

**Table 2.** Association between serum uric acid levels and biochemical parameters in pregnant women with PE.

	Uric acid (mg/dL)			
	$\beta$	95% CI	Adjusted R <sup>2</sup>	<i>p</i>
<b>Creatinine (mg/dL)</b>	0.374	0.02 - 0.11	0.0350	<b>0.002</b>
<b>Urea (mg/dL)</b>	5.874	1.50 - 10.23	0.1718	<b>0.009</b>
<b>Proteinuria (Labstix +/4+)</b>	0.693	0.15 - 1.23	0.0942	<b>0.012</b>
<b>Magnesium (mg/dL)</b>	1.520	1.15 - 1.88	0.0412	< <b>0.001</b>
<b>Sodium (mEq/L)</b>	140.417	138.73 - 142.09	0.0298	< <b>0.001</b>
<b>Platelet (<math>\mu</math>L)</b>	246570.7	211533.6 - 281607.7	0.0135	< <b>0.001</b>
<b>LDH (UI/L)</b>	412.27	343.15 - 481.40	0.0136	< <b>0.001</b>
<b>GOT (U/L)</b>	17.325	6.81 - 27.83	0.0143	<b>0.001</b>
<b>GPT (U/L)</b>	8.180	3.23 - 19.59	0.0269	0.159
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	22.734	9.85 - 55.32	0.0488	0.170
<b>Globulin (mg/dL)</b>	2.430	2.02 - 2.83	0.0393	< <b>0.001</b>
<b>Albumin (g/dL)</b>	3.694	3.42 - 3.96	0.1797	< <b>0.001</b>
<b>CRP (mg/L)</b>	66.869	37.957 - 95.78	0.0013	< <b>0.001</b>

$\beta$ : beta coefficient; 95%CI: 95% confidence interval; Adjusted R<sup>2</sup>: adjusted coefficient of determination; LDH: lactate dehydrogenase; GOT: glutamic oxalacetic transaminase; GPT: glutamic-pyruvic transaminase; CRP: C-reactive protein.; *p*: Simple linear regression, *p*<0.05 as statistically significant.

**Table 3.** Association between neonatal outcomes with HU or NU in pregnancies with PE.

	<b>HU (n=69)</b> <b>n (%)</b>	<b>NU (n=198)</b> <b>n (%)</b>	<b>PR (95% CI)</b>	<b>p</b>
<b>Mode of delivery</b>				
Caesarean	53 (84.1)	136 (72.3)	2.13 (1.07 – 4.22)	<b>0.030</b>
Vaginal	10 (15.9)	52 (27.7)	1.00	
No information	6	10		
<b>Gestational age</b>				
Premature	29 (45.4)	43 (23.4)	2.23 (1.38 – 3.61)	<b>0.001</b>
Term Birth	35 (54.6)	141 (76.6)	1.00	
No information	5	14		
<b>Apgar - 1st minute</b>				
< 7	11 (19.7)	14 (7.6)	1.26 (0.66 – 2.40)	0.476
≥ 7	45 (80.3)	170 (92.4)	1.00	
No information	13	14		
<b>Apgar - 5th minute</b>				
< 7	1 (1.8)	3 (1.6)	0.62 (0.11 – 3.58)	0.602
≥ 7	55 (98.2)	181 (98.4)	1.00	
No information	13	14		
<b>Birth complications</b>				
Yes	12 (19.7)	26 (14.2)	1.09 (0.55 – 2.15)	0.802
No	49 (80.3)	157 (85.8)	1.00	
No information	8	15		

PE: Pre-eclampsia; HU: Hyperuricemia; NU: Normouricemia; PR: prevalence ratio; 95%CI: 95% confidence interval. \*Poisson regression,  $p < 0.05$  as statistically significant. Analyzes adjusted for maternal characteristics (age, race, education, marital status, income, occupation, parity, alcohol consumption, nutritional status and gestational weight gain).

**Table 4.** Association between neonatal outcomes with HU or NU in pregnancies with PE.

	<b>HU (n=69)</b> <b>n (%)</b>	<b>NU (n=198)</b> <b>n (%)</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p</b>
<b>Weight at Birth</b>				
Low Weight	33 (55.0)	41 (22.3)	1.73 (1.06 – 2.41)	<b>&lt;0.001</b>
Adequate	24 (40.0)	126 (68.5)	1.00	
Macrosomia	3 (5.0)	17 (9.2)	0.46 (0.99 – 1.06)	0.552
No information	9	14		
<b>Birth size</b>				
SGA	17 (29.8)	19 (10.4)	1.64 (0.80 – 2.48)	<b>&lt;0.001</b>
AGA	32 (56.2)	133 (72.7)	1.00	
LGA	8 (14.0)	31 (16.9)	0.15 (0.76 – 1.08)	0.737
No information	12	15		
<b>Length at birth</b>				
Low	10 (18.9)	13 (7.8)	1.28 (0.28 – 2.29)	<b>0.012</b>
Adequate	31 (58.5)	120 (72.3)	1.00	
High	12 (22.6)	33 (19.9)	0.31 (0.54 – 1.16)	0.473
No information	16	32		
<b>Head circumference</b>				
Low	12 (17.4)	21(10.8)	0.63 (0.28 – 1.55)	0.175
Adequate	24 (34.8)	85 (43.8)	1.00	
High	14 (20.3)	57 (29.4)	0.10 (0.92 – 1.70)	0.793
No information	19	35		

PE: Pre-eclampsia; SGA: Small for gestational age; AGA: Appropriate for Gestational Age; LGA: Large for gestational age; HU: Hyperuricemia; NU: Normouricemia; PR: prevalence ratio; 95%CI: 95% confidence interval. \*Multinomial logistic regression,  $p < 0.05$  as statistically significant. Analyzes adjusted for maternal characteristics (age, race, education, marital status, income, occupation, parity, alcohol consumption, nutritional status and gestational weight gain).

**CRONOGRAMA**





**REFERÊNCIAS**

ABALOS, E.; CUESTA, C.; GROSSO, A.L., et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 2013;170:1-7.

ANANTH, C.V.; KEYES, K.M.; WAPNER, R.J. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. **BMJ.** 2013;347:f6564–f6564.

BELL, M.J. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. **J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs** 39, 510–518 (2010).

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.

BROWN, M.A.; MAGEE, L.A.; KENNY, L.C.; et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. **Hypertension.** 2018;72(1):24-43.

CHEN, Q.; LAU, S.; TONG, M.; et al. Serum uric acid may not be involved in the development of preeclampsia. **J Hum Hypertens.** 2016;30:136-40.

GIORGI, V.S.; WITKIN, S.S.; BANNWART-CASTRO, C.F. Elevated circulating adenosine deaminase activity in women with preeclampsia: association with pro-inflammatory cytokine production and uric acid levels. **Pregnancy Hypertens.** 2016;6: 400-405.

HAWKINS, T.L.; ROBERTS, J.M.; MANGOS, G.J.; et al. Plasma uric acid remains a marker of poor outcome in hypertensive pregnancy: a retrospective cohort study. **BJOG.** 2012;119:484-92.

KALAGIRI, R.R.; CARDER, T.; CHOUDHURY, S.; et al. Inflammation in Complicated Pregnancy and Its Outcome. **Am J Perinatol.** 2016;33(14):1337–1356.

KOOPMANS, C.M.; VAN, P.M.G.; GROEN, H.; et al. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 2009;146: 8-14.

KUMAR, N.; SINGH, A.K.; MAINI, B. Impact of maternal serum uric acid on perinatal outcome in women with hypertensive disorders of pregnancy: A prospective study. **Pregnancy Hypertens.** 2017;10: 220-225.

LI, X.; ZHANG, W.; LIN, J. et al. Hypertensive disorders of pregnancy and risks of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study of 2368 patients. **J Hum Hypertens.** 2020; 35(1):65-73.

LIVINGSTON, J. R.; PAYNE, B.; BROWN, M. et al. Uric Acid as a Predictor of Adverse Maternal and Perinatal Outcomes in Women Hospitalized With Preeclampsia. **J Obstet Gynaecol Can.** 2014;36: 870-877.

PARRISH, M.; GRIFFIN, M.; MORRIS, R.; et al. Hyperuricemia facilitates the prediction of maternal and perinatal adverse outcome in patients with severe/superimposed preeclampsia. **J Matern Fetal Neonatal Med.** 2010 ;23(12):1451-5.

PAULA, L.G.; PINHEIRO, C.B.E.; HENTSCHE, M.R. et al. Increased proteinuria and uric acid levels are associated with eclamptic crisis. **Pregnancy Hypertens.** 2019;15:93-97.

PLESKACOVA, A.; BARTAKOVA, V.; CHALASOVA, K.; et al. Uric Acid and Xanthine Levels in Pregnancy Complicated by Gestational Diabetes Mellitus-The Effect on Adverse Pregnancy Outcomes. **Int J Mol Sci.** 2018;19(11):3696.

ROBERTS, J.M.; TAYLOR, R.N.; MUSCI, T.J. et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. **Am. J. Obstet. Gynecol** 1989; 61(5):1200-4.

RYU, A.; CHO, N.J.; KIM, Y.S.; LEE, E.Y. Predictive value of serum uric acid levels for adverse perinatal outcomes in preeclampsia. **Medicine (Baltimore).** 2019;98: e15462.

SCHMELLA, M.J.; CLIFTON, R.G.; ALTHOUSE, A.D.; et al.. Uric Acid Determination in Gestational Hypertension: Is it as Effective a Delineator of Risk as Proteinuria in High-Risk Women? **Reprod Sci.** 2015;22: 1212-9.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Health in 2015: From MDGs to SDGs;**  
2015. [http://www.who.int/gho/publications/mdgs-dgs/MDGsSDGs2015\\_chapter4.pdf?ua=1](http://www.who.int/gho/publications/mdgs-dgs/MDGsSDGs2015_chapter4.pdf?ua=1).



## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

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 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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 2015 e terminará em dezembro de 2017.
- 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 enfermaria 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: \_\_\_\_\_ Ponto de referência: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP. \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

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

Domicílio: \_\_\_\_\_ (rua/conjunto) \_\_\_\_\_ Bloco: \_\_  
 Nº: \_\_\_\_\_ complemento: \_\_\_\_\_ Ponto de referência: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP. \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

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 B – Protocolo de pesquisa**

*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**

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Entrevistador: \_\_\_\_\_

**1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**

Iniciais: \_\_\_\_\_ Semanas de gestação: \_\_\_\_\_ ou DUM: \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
 Enfermaria/Leito: \_\_\_\_\_ Nº Prontuário: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_  
 Naturalidade: \_\_\_\_\_  
 Telefone para contato: \_\_\_\_\_

**2. DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS**

Nº de Membros da Família: \_\_\_\_\_ Renda Familiar: R\$ \_\_\_\_\_  
 Escolaridade: \_\_\_\_\_ Atividade profissional: \_\_\_\_\_  
 Etnia: ( ) branca ( ) negra ( ) parda ( ) outros  
 União estável: Sim ( ) Não ( ) Idade do conjugê: \_\_\_\_\_

**3. ANTECEDENTES PERINATAIS/PESSOAIS/ FAMILIARES**

Pré-eclâmpsia anterior: Sim ( ) Não ( )  
 Familiares com pré-eclâmpsia: Sim ( ) Não ( ) Quem? \_\_\_\_\_  
 Tabagismo: Sim ( ) Não ( ) Etilismo: Sim ( ) Não ( )  
 Drogas ilícitas: Sim ( ) Não ( )  
 Doenças crônicas: ( ) hipertensão ( ) diabetes ( ) trombofilia ( ) HIV ( ) anemia falciforme ( ) Síndrome do anticorpo antifosfolipídico ( ) Outras Qual (s): \_\_\_\_\_

Uso de medicamentos durante esta gestação: Sim ( ) Não ( ) Qual (s): \_\_\_\_\_

Paridade: ( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ou mais  
 Abortos: Sim ( ) Não ( ) Qtos ? \_\_\_\_\_  
 Presença de gravidez múltipla passada: Sim ( ) Não ( )  
 Uso de ácido fólico nesta gravidez: ( ) prévio a concepção ( ) no início do 1º trim ( ) não tomou

**4. DADOS DIETÉTICOS**

Já fez ou faz alguma dieta especial: Não ( ) Sim ( )

Especificar: \_\_\_\_\_

Recebeu Orientação Dietética: Não ( ) Sim ( ) Por quem ? \_\_\_\_\_

Faz Restrição de: Sal ( ) Não ( ) Sim ( ) Açúcar: Sim ( ) Não ( )  
 Uso de suplementos ou polivitamínicos? Sim ( ) Não ( ) Qual (s)?

Trânsito Intestinal: ( ) Regular ( ) Constipação ( ) Diarréia

Uso de adoçantes: Sim ( ) Não ( ) Qual (s): \_\_\_\_\_ Pressão arterial:

#### 4.1 – FREQUÊNCIA ALIMENTAR

**TABELA 1.** Frequência de consumo de substâncias antioxidantes na alimentação.

FREQUÊNCIA	Nunca	Raramente	Regularment e	Quase sempre	Sempre	Qual(is)?
<b>ALIMENTOS ANTIOXIDANTES</b>						
<b>VITAMINA C:</b> Acerola, aspargos, brócolis, couve, limão, laranja, kiwi, goiaba, pimentão.						
<b>VITAMINA A:</b> Leite, ovos, fígado, queijo, óleo de peixe, cenoura e manteiga.						
<b>VITAMINA E:</b> Germe de trigo, amêndoa, avelã, maionese, óleo de milho e girassol, gema de ovo e manteiga.						
<b>BETACAROTENO:</b> Vegetais e frutas verde-escuros e alaranjados, cenoura, batata doce, tomate, espinafre, noz moscada, manga, papaia, damasco, brócolis.						
<b>SELENIO:</b> Frutos do mar, peixe, queijo, frango, ovos, fígado, grãos e sementes cultivados em solo rico em selênio: castanha, semente de girassol.						
<b>FLAVONOIDES:</b> Leite de soja, farinha de soja, tofu, shoyo, uva, vinho, cebola, repolho,						
<b>COENZIMA-Q10:</b> Peixes, nozes, carnes magras (frango) gorduras poli-insaturadas (óleos vegetais, sardinha).						





**5 – DADOS ANTROPOMÉTRICOS**

Peso Atual: \_\_\_\_\_ Kg    Peso Habitual: \_\_\_\_\_ Kg    Estatura \_\_\_\_\_ cm    IMC atual: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup>  
IMC habitual: \_\_\_\_\_ Kg/ m<sup>2</sup>    Ganho de peso PG: \_\_\_\_\_ Kg    Pressão arterial: \_\_\_\_\_

**6– DADOS DO RECÉM NASCIDO – PÓS PARTO**

Data do nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_    Sexo: ( ) Fem. ( ) Masc  
Tipo de parto: ( ) normal ( ) cesariano    Nascimento: ( ) a termo ( ) pre-termo ( )  
pós-termo  
Qtde de semanas gestacionais no momento do parto: \_\_\_\_\_  
Peso ao nascer: \_\_\_\_\_ Kg    Comprimento ao nascer: \_\_\_\_\_ Kg  
Intercorrência durante o parto: ( ) Sim ( ) Não. Qual (s)?  
\_\_\_\_\_



## ANEXO A - Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa



## 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](mailto:comitedeeticaufal@gmail.com) - Tel: 3214-1041

## CARTA DE APROVAÇÃO

Maceió-AL, 10/06/2016

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

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

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

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

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

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

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

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

(\*) Áreas temáticas especiais

Válido até: SETEMBRO de 2017.

  
 Prof.ª Deise Juliana Francisco  
 Coordenadora do Comitê de  
 Ética em Pesquisa -UFAL