

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO MATERNO,
PROTEINÚRIA, IDADE GESTACIONAL E PESO DO
RECÉM-NASCIDO EM GESTANTES HIPERTENSAS**

LETÍCIA GERMANY PAULA

Porto Alegre, RS, Brasil
Janeiro de 2005

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde
Área de Concentração em Clínica Médica

Dissertação de Mestrado

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO
MATERNO, PROTEINÚRIA, IDADE GESTACIONAL
E PESO DO RECÉM-NASCIDO EM GESTANTES
HIPERTENSAS**

LETÍCIA GERMANY PAULA

Orientador: Prof. Dr. Ivan Carlos F. Antonello

*Dissertação para postular o Título de Mestre
em Clínica Médica. Programa de Pós-
Graduação em Medicina e Ciências da Saúde
da Faculdade de Medicina da Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre, Janeiro de 2005

P324a **Paula, Letícia Germany**

Associação entre ácido úrico sérico materno, proteinúria, idade gestacional e peso do recém-nascido em gestantes hipertensas / Letícia Germany Paula; orient. Ivan Carlos Ferreira Antonello. Porto Alegre: PUCRS, 2005.

52f.: il. gráf. tab.

Dissertação(Mestrado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica. Área de Concentração: Nefrologia.

1. HIPERTENSÃO. 2. PRÉ-ECLÂMPsia. 3. ÁCIDO ÚRICO/sangue. 4. PROTEINÚRIA. 5. CREATINA/urina. 6. RECÉM-NASCIDO DE BAIXO PESO. 7. RECÉM-NASCIDO. 8. PREMATURO. 9. GRAVIDEZ. 10. IDADE GESTACIONAL. 11. COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NA GRAVIDEZ. 12. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Antonello, Ivan Carlos Ferreira. II. Título.

C.D.D. 618.3

C.D.U. 616.12-008.331.1:618.3(043.3)

N.L.M. WQ 215

“A mais bela experiência que podemos ter é a do mistério. É a emoção fundamental existente na origem da verdadeira *arte e ciência*. Aquele que não a conhece e não pode se maravilhar com ela está praticamente morto e seus olhos estão ofuscados.”

Albert Einstein

Aos meus pais, pelo exemplo de caráter,
disciplina e trabalho.

AGRADECIMENTOS

“Somos todos anjos de uma asa só e, é preciso andarmos abraçados, para podermos voar”. Dessa forma, gostaria de agradecer a todos aqueles que me auxiliaram na realização desse trabalho.

Ao meu orientador, Professor Doutor Ivan Carlos Ferreira Antonello, agradeço pela sua orientação e pelo seu exemplo de coragem, força e determinação, sob o manto da singeleza e da humildade;

À Pontifícia Universidade Católica, agradeço pelo patrocínio do Curso de Mestrado;

Ao Professor Doutor Nilo Pereira da Luz, com a mais profunda admiração, minha gratidão pela tão sincera e gentil amizade e pela curiosidade e entusiasmo que sempre me transmitiu;

Ao Professor Pedro Luiz Costa, mestre, amigo, exemplo de caráter e absoluto desprendimento, minha eterna gratidão, por tudo que deixou dentro de nós antes e depois de partir;

Ao Serviço de Nefrologia e a todos os seus membros e funcionários, na figura do Dr Domingos D’Ávila, meu agradecimento pela gentil acolhida e pelos muitos conhecimentos que recebi em conversas informais;

Aos amigos e colegas do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, que, de alguma forma, sempre procuraram me auxiliar, agradeço;

Aos professores e colegas do Curso de Mestrado, agradeço pelo convívio de crescimento;

Ao Professor Doutor Mário Wagner pelas incontáveis horas de responsável e competente trabalho, e pelos ensinamentos que me transmitiu, minha gratidão;

Ao Professor Doutor Caio Coelho Marques, por mais de 35 anos de forte amizade e confiança, sou muito grata;

À Doutora Bartira, pelo seu total desprendimento e brilhantes sugestões, meu agradecimento;

À Doutora Mirian Fortes Perrenaud, meu agradecimento pela atenção e disponibilidade;

À Bibliotecária Sra Rosária Maria Lúcia Prena Geremia, agradeço pela sua disponibilidade, desprendimento e competência, mas principalmente pela confiança e amizade;

Ao Professor Dr Jorge Hornos, amigo do coração, meu agradecimento pela parceria de mais de 20 anos procurando oferecer os melhores cuidados às gestantes hipertensas;

À minha colega e amiga Dra. Ada Dihel, pelo incentivo e preciosas sugestões, minha gratidão;

Ao Sr. Giquitibá Moraes de Melo, agradeço a simpatia, bom humor e habilidade, transformando momentos áspers em agradável convívio;

À secretária Marilane, um agradecimento muito especial pela simpatia, amizade, carinho e disponibilidade;

Aos gentis funcionários da Secretaria da Faculdade de Medicina e da Secretaria da Pós Graduação, agradeço o suporte e assistência;

À Lucila Paula Gutierrez (Dúdi), adorável sobrinha e mestra, pelo seu conhecimento, força e disponibilidade, vou sempre ser agradecida;

Por fim, impossível seria nomear todos os meus amigos e familiares, com quem tantas vezes dividi preocupações e de quem recebi sempre apoio e incentivo. A esses e às gestantes hipertensas, meu profundo respeito.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE FIGURAS	xi
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 MAGNITUDE DO PROBLEMA	2
1.2 BREVE HISTÓRICO SOBRE HIPERTENSÃO E PRÉ-ECLÂMPSIA	3
1.3 CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA GRAVIDEZ	3
1.4 O DESAFIO - CONTRIBUIÇÃO DO ÁCIDO ÚRICO	6
1.5 MECANISMO DE AUMENTO DO ÁCIDO ÚRICO	7
1.6 ÁCIDO ÚRICO COMO MARCADOR DE PROGNÓSTICO PERINATAL	9
1.7 HIPERTENSÃO – PROTEINÚRIA - HIPERURICEMIA	11
1.8 MOTIVAÇÃO DO ESTUDO	15
2. OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3. PACIENTES E MÉTODOS	18
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	19
3.1.1 DEFINIÇÃO DE TERMOS PARA O ESTUDO	19
3.1.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO	20
3.1.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	20
3.1.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	20
3.1.5 VARIÁVEIS EM ESTUDO	21
3.2 PROCEDIMENTO	21
3.3 ANÁLISE LABORATORIAL	22
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	23
3.5 CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRABALHO	23
4. RESULTADOS	25
4.1 CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS	26
4.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO MATERNO E ÍNDICE PROTEINÚRIA/CREATININÚRIA	28
4.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO MATERNO E IDADE GESTACIONAL	32
4.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO MATERNO E PESO AO NASCER	33
5. DISCUSSÃO	35
6. CONCLUSÕES	42
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
8. ANEXOS	52

LISTA DE ABREVIATURAS

AMP	Adenosina monofosfato
ATP	Adenosina trifosfato
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AU	ácido úrico
CES	cesariana
CIUR	crescimento intra-uterino restrito
dL	decilitro
DP	desvio padrão
DUM	data da última menstruação
g	gramas
h	horas
HA	hipertensão arterial
IG	idade gestacional
mg	miligramas
ml	mililitros
mm Hg	milímetros de mercúrio
min	minutos
Nº	número
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
P/C	proteinúria / creatininúria
PE	pré-eclâmpsia
PIG	pequeno para idade gestacional
PN	parto normal
P	fator de correlação de Pearson
P24	proteinúria de 24 horas
Sem	semanas (referente a idade gestacional)
SD	desvio padrão
<i>t</i>	teste <i>t</i> de Student
χ^2	qui-quadrado

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Doença Hipertensiva da Gestação: classificações propostas.....	4
Tabela 2 – Características dos grupos estudados.....	26
Tabela 3 – Características clínicas e laboratoriais das gestantes.	27
Tabela 4 – Características perinatais dos grupos: total, 1 e 2.	28
Tabela 5 – Distribuição das gestantes conforme o ácido úrico e índice P/C (com ponto de corte em 0,3).	30
Tabela 6 – Distribuição das gestantes conforme o ácido úrico e índice P/C (com ponto de corte em 0,5).	30
Tabela 7 – Distribuição das gestantes conforme o ácido úrico e índice P/C (com ponto de corte em 1).	31
Tabela 8 – Distribuição das gestantes conforme o ácido úrico e índice P/C (com ponto de corte em 2).	31
Tabela 9 – Distribuição das gestantes conforme o ácido úrico e prematuridade.....	33
Tabela 10 – Distribuição das gestantes conforme o ácido úrico e baixo peso ao nascer.	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo de formação do ácido úrico.	9
Figura 2 – Correlação entre logaritmo natural (LN) do ácido úrico e logaritmo natural do índice de proteinúria/creatininúria em amostra.	29
Figura 3 – Correlação entre ácido úrico e idade gestacional.....	32
Figura 4 – Correlação entre ácido úrico e peso ao nascer.	34

RESUMO

O aumento das taxas de ácido úrico sérico materno (AU) tem sido associado com a gravidade da hipertensão, proteinúria e prognóstico perinatal.

O objetivo deste estudo é estudar o ácido úrico sérico materno em pacientes com gestação complicada por hipertensão arterial sistêmica.

Este é um estudo observacional, transversal, contemporâneo, que apresenta a associação entre níveis de ácido úrico sérico em gestantes hipertensas, índice de proteinúria/creatininúria (P/C) em amostra, idade gestacional e peso ao nascer.

Foram avaliadas 58 gestantes hipertensas, divididas em dois grupos, de acordo com a dosagem de ácido úrico sérico:

- grupo 1: igual ou superior a 6 mg/dL;
- grupo 2: inferior a 6 mg/dL.

Observou-se que a pressão arterial diastólica e o índice P/C foram significativamente maiores no grupo 1 (ácido úrico igual ou superior a 6). Foram feitos pontos de corte para o índice P/C em 0,3; 0,5; 1 e 2. Para os pontos de corte 0,3 e 2, não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Para o ponto de corte em 1, o índice P/C foi maior no grupo 1, e a diferença foi estatisticamente significativa e, para o ponto de corte em 0,5, a diferença estatística entre os dois grupos foi limítrofe.

Quanto à idade gestacional e peso ao nascer, a correlação negativa com o ácido úrico sérico materno foi considerada regular ($r = - 0,27$) com $P = 0,04$. A prematuridade e o baixo peso ao nascer não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre dois grupos, com $P = 0,27$ e $P = 0,78$, respectivamente.

Concluimos que a dosagem de ácido úrico sérico materno oferece informações que devem ser associadas a outros exames clínicos e laboratoriais para os processos de decisão na prática obstétrica.

ABSTRACT

The increase in maternal serum uric acid (UA) levels has been associated to the severity of hypertension and proteinuria, as well as to perinatal prognosis.

This is a contemporaneous, cross-sectional and observational study that presents the association among maternal serum uric acid levels in hypertensive pregnant women, proteinuria/creatininuria (P/C) ratio in a sample, gestational age and birth weight.

Fifty eight hypertensive pregnant women were evaluated, being divided in two groups according to the level of serum uric acid:

- group 1: equal to or above 6 mg/dL;
- group 2: below 6 mg/dL.

It was shown that the diastolic blood pressure and the P/C ratio were significantly higher in group 1 (uric acid equal to or above 6). Cut-offs for the P/C ratios were set at 0.3, 0.5; 1 and 2. Considering the cut-offs at 0.3 and 2, no statistically significant difference was shown between the two groups. Considering the cut-off at 1, the P/O ratio was significantly higher in group 1 and, for the cut-off at 2, again no statistically significant difference was detected.

In relation to gestational age and birth weight, the negative correlation with maternal serum uric acid was considered regular ($r= 0.27$) with $P=0.04$. Prematurity and low birth weight showed no statistically significant difference between the two groups ($P=0.27$ and $P=0.78$, respectively).

We concluded that maternal serum uric acid determination provides useful information that should be associated to other clinical and laboratory data in the decision processes of obstetric practice.

1. INTRODUÇÃO

1.1 MAGNITUDE DO PROBLEMA

A gestação complicada pela hipertensão arterial constitui uma grave ameaça para a mãe e para o conceito, e é considerada um problema de saúde pública.

É uma doença que acomete de formas variadas, todos os sistemas orgânicos, onde a hipertensão é apenas uma manifestação dentro de um quadro clínico e laboratorial complexo. (1-11) Além de ser a principal patologia clínica na gestação, incidindo em 3 a 5% das mulheres grávidas, está entre as quatro principais causas de morte relatadas (hemorragia, infecção, acidentes anestésicos são as outras três), e é responsável por até 15% das mortes maternas nos Estados Unidos. Ocorre em 14 a 20% das gestações múltiplas e em 25 a 30% das pacientes com hipertensão arterial prévia ou doença renal crônica. Sabe-se que até 70% das doenças hipertensivas podem ser devidas a hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, enquanto os restantes 30% são causadas por hipertensão pré existente ou doença renal prévia diagnosticada ou não. (12-15)

No Rio Grande do Sul, 30% das mortes maternas são causadas direta ou indiretamente pela hipertensão. Em Porto Alegre, no período de 1999 a 2003, foram notificadas 7 mortes maternas por hipertensão na gestação (22,6% das mortes), 7 por hemorragia, 6 por infecção puerperal e 6 por abortamento. No ano de 2003, ocorreram no Brasil 46,9 mortes maternas por 100000 recém-nascidos vivos, mostrando tendência para queda nas mortes indiretas (evitáveis), daí o crescente interesse em investir na prevenção, diagnóstico e tratamento da hipertensão. (16)

Além dos graves riscos maternos, o comprometimento da circulação placentária pode levar a uma deficiência de nutrição do conceito, com crescimento intra-uterino restrito (CIUR), prematuridade, baixo peso e graus variáveis de hipóxia, com sofrimento fetal, morte intrauterina e neonatal. (1-11,17,18)

Sabe-se que a mortalidade perinatal está 5 vezes aumentada nos filhos das hipertensas. A hipertensão é responsável por 15% da prematuridade nos Estados Unidos da América do Norte, e mais do que essas cifras nos países em desenvolvimento. Muitas vezes, a mortalidade neonatal é atribuível à prematuridade iatrogênica, daí a necessidade de se apurar os métodos que indiquem o momento ideal para o término da gestação. (19)

1.2 BREVE HISTÓRICO SOBRE HIPERTENSÃO E PRÉ-ECLÂMPسيا

“Dar nomes novos a uma doença mal compreendida dá uma sensação confortante de progresso”. (20)

As convulsões na gestação já foram documentadas na antiga Grécia e na China. Chesley, em 1977, refere que antigos livros textos trazem a palavra eclâmpسيا como derivada do termo grego “*eklampsis*”, que significa “*shining forth*” devido ao aparecimento abrupto das convulsões. (21)

No século 18, as convulsões em gestantes foram descritas e receberam, através dos tempos, inúmeras denominações. Em 1827, a eclâmpسيا foi entendida como uma doença renal e as convulsões foram atribuídas à uremia. Quando essa teoria foi refutada, novas idéias proliferaram.

Em 1839, Reyer, na França, e em 1843 John Lever, em Londres, associaram a eclâmpسيا à albuminúria. Lever chegou a identificar os sinais premonitórios de eclâmpسيا.

Em 1884, Delore atribuiu a doença ao *Bacillus eclampsiae*, mais tarde reconhecido como o *Proteus vulgaris*. Em 1894 Ahlfeld e, em 1905 DeLee, atribuíram a doença a uma toxina produzida na placenta: surgia a “toxemia gravídica”.

Em 1905, DeLee escreveu: como postula Zweifel, a eclâmpسيا é a “doença das teorias” e afirmou: “uma teoria é estabelecida por um pesquisador, apenas para ser derrubada por outro”. (20) Seria esta uma verdade ainda nos dias de hoje?

1.3 CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA GRAVIDEZ

Apesar dos avanços no entendimento desta patologia, muita controvérsia existe em relação às suas definições e classificações. Vários grupos revisaram e publicaram “consensos” sobre o diagnóstico, avaliação e manejo da hipertensão na gestação. A Tabela 1 ilustra as diferentes classificações propostas pelos grupos: *Canadian Hypertensive Society (CHS)*, *National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEPWG)*, Organização Mundial da Saúde (OMS), *International Society for the Study of Hypertension (ISSH)*, *Australian Society for the Study of Hypertension (ASSH)* e *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*. (22)

Tabela 1. Doença Hipertensiva da Gestação: classificações propostas.

NHBEPWG	CHS	OMS	ISSH	ASSH	ACOG
HAS crônica	HAS preexistente, essencial/secundária	HAS preexistente, HAS renal e/ou proteinúria na gestação; HAS sobreposta ou doença renal	HAS crônica, doença renal crônica	HAS crônica, essencial ou secundária	HAS crônica
HAS gestacional (HAS transitória ou HAS crônica)	HAS gestacional sem proteinúria, com ou sem condições adversas	HAS gestacional Proteinúria gestacional	HAS gestacional Proteinúria gestacional	—	—
Pré-eclâmpsia, eclâmpsia	HAS gestacional com proteinúria, com ou sem condições adversas	Pré-eclâmpsia, eclâmpsia	HAS gestacional proteinúrica	Pré-eclâmpsia, leve/grave	HAS induzida na gravidez (inclui pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP)
Pré-eclâmpsia sobreposta em HAS crônica	HAS preexistente + HAS gestacional	Pré-eclâmpsia sobreposta	HAS crônica com pré-eclâmpsia sobreposta	Pré-eclâmpsia sobreposta em HAS crônica	HAS crônica com HAS induzida na gestação sobreposta
—	Não classificável	Não classificável	—	—	—

A classificação dos distúrbios hipertensivos gestacionais segundo o Relatório do *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEPWGHBPP)* está listada abaixo:

1. *Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia*: síndrome específica da gravidez humana, que ocorre após a 20ª semana de gestação e é caracterizada por hipertensão e proteinúria. A hipertensão é definida como pressão arterial sistólica acima de 139 mmHg, e diastólica acima de 89 mmHg em gestante normotensa antes das 20 semanas de gestação. A proteinúria é definida como patológica quando ultrapassar 300mg em 24 horas. A suspeita diagnóstica também existe em gestantes hipertensas com sintomas de cefaléia, borramento visual, dor no epigástrico e hipocôndrio direito. A proteinúria e a pressão arterial devem voltar ao normal até 12 semanas após o parto. A evolução para eclâmpsia caracteriza-se por convulsões nestas pacientes.

A pré-eclâmpsia é considerada grave quando a pressão arterial é igual ou superior a 160/105 mmHg, com proteinúria igual ou superior a 2 gramas, oligúria, trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas, sinais premonitórios de eclampsia (dor epigástrica, distúrbios visuais, alteração do sensorio, cefaléia), edema pulmonar e cianose.

2. *Hipertensão Crônica*: presença de hipertensão arterial prévia ou que aparece anteriormente à vigésima semana gestacional. A hipertensão diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, e que não resolve após o parto, é também classificada como hipertensão crônica.
3. *Pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica*: é o desenvolvimento da síndrome de pré-eclâmpsia em paciente com hipertensão crônica. Este é um diagnóstico difícil, pois a paciente é hipertensa e pode ter proteinúria patológica, exigindo observação cuidadosa. Contudo o emprego do exame de fundo de olho como expediente de diferenciação, pode apresentar lesão vascular se a paciente for hipertensa crônica. O diagnóstico de pré-eclâmpsia sobreposta é provável nas seguintes situações:
 - a. em mulheres hipertensas e sem proteinúria no início da gestação (menos de 20 semanas) que desenvolvem proteinúria durante a gestação;
 - b. em mulheres com hipertensão e proteinúria prévias a vigésima semana de gestação e que desenvolvem aumento súbito de proteinúria, pressão arterial, transaminases, bem como trombocitopenia (plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$).
4. *Hipertensão gestacional*: gestante com hipertensão detectada pela primeira vez após a 20ª semana de gestação sem proteinúria patológica. O diagnóstico só pode ser confirmado com a normalização da pressão arterial no período de até 12 semanas após o parto. Se a pressão arterial elevada persistir após as doze semanas, a paciente será considerada como hipertensa crônica. (17,22)

1.4 O DESAFIO - CONTRIBUIÇÃO DO ÁCIDO ÚRICO

Entre as inúmeras situações de risco que ocorrem nas gestantes hipertensas, uma tem especial impacto na prática da clínica obstétrica: o manejo da pré-eclâmpsia longe do termo. Embora a *interrupção precoce* da gravidez possa ter alguma vantagem materna e evitar alguns riscos (acidente vascular cerebral hemorrágico, *HELLP síndrome (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets)*, hematoma hepático, coagulação intravascular disseminada e outros), sob ponto de vista do conceito, isso pode acarretar uma longa permanência em UTI neonatal ou mesmo o óbito por complicações da prematuridade. Por outro lado, o *prolongamento da gestação* (conduta conservadora), visando o amadurecimento fetal, acarreta risco de morte intrauterina, além de possível dano orgânico materno temporário ou definitivo. Assim, grande questão: “*qual o momento ideal para a interrupção da gravidez*” é um dos grandes desafios da moderna prática obstétrica.

O manejo conservador da hipertensão/pré-eclâmpsia grave longe do termo é baseado na observação de inúmeros pesquisadores e centenas de pacientes ao longo das últimas décadas, mas persiste sendo um tema de controvérsias. (23) Multiplicam-se as provas de maturidade fetal para melhor avaliar sua condição de sobreviver fora do ventre materno, bem como provas de bem estar fetal para mantê-lo no ambiente intra-uterino sem risco de óbito. Também se multiplicam as avaliações clínicas e laboratoriais maternas, visando detectar sinais de agravamento da doença que coloquem a gestante em risco de vida ou de lesão orgânica definitiva. Inúmeros estudos tem sido realizados procurando estabelecer o prolongamento da gestação como uma opção nos casos de extrema prematuridade. Sibai, em 1994, estudando 46 pacientes com manejo agressivo (interrupção da gestação) e 49 com manejo expectante (prolongamento da gestação), observou que nas pacientes com manejo expectante sob estreita vigilância materna e fetal, o peso ao nascer e a idade gestacional foram superiores e a incidência de complicações neonatais, muito inferiores aos das pacientes submetidas ao manejo agressivo (interrupção da gravidez). (18) O mesmo autor, em extenso artigo publicado em 1999, recomenda que o ácido úrico e a proteinúria sejam dosados periodicamente quando se optar pela conduta expectante. (1-11) Também o NHBEPWGHBP, em 2000, recomenda o prolongamento da gestação em casos selecionados de hipertensão na gestação e que ácido úrico e proteinúria façam parte da avaliação materna. (14) O mesmo grupo, em 2001, reforça

essas recomendações. (24) Em extensa revisão publicada em 2003, Sibai considera adequado o prolongamento da gestação em casos selecionados, e aponta os critérios clínicos e laboratoriais para interrupção da gestação, incluindo os exames citados.(23)

Raramente, um único exame é capaz de definir a condição materna e fetal. O ácido úrico é uma das provas laboratoriais com potencial capacidade de não só indicar um agravamento da condição materna, como apresentar correlação com algumas condições do concepto. A proteinúria materna também é parte integrante nos processos de decisão. A integração desses elementos, pode ter forte impacto nas decisões clínicas mais críticas. Além disso, a proteinúria e o ácido úrico podem apresentar uma estreita correlação nos casos mais graves. (25)

Já no início do século foi documentada a hiperuricemia como uma característica bioquímica da pré-eclampsia. Em 1945, Chesley relatava a elevação dos uratos na hipertensão. Essa elevação pareceu ocorrer mesmo antes de um decréscimo detectável na filtração glomerular e de outros parâmetros bioquímicos maternos. A modificação dos uratos foi também observada por Hayashi em 1956.

Redman, em 1976, apontou modificações da função renal, resultando em aumento dos uratos, apresentando correlação com o grau de proteinúria no grupo de pré-eclâmplicas graves. (26) Segundo Danforth, o ácido úrico plasmático está elevado na gestação complicada pela hipertensão e a elevação é paralela com a gravidade da doença. (12) No entanto, há autores que encontraram fraca correlação entre ácido úrico e gravidade da doença materna. Assim, torna-se importante reavaliar o valor desse exame nas diferentes populações.

Mais tarde , os níveis séricos do ácido úrico materno foram novamente correlacionados com o quadro clínico, bem como associados ao prognóstico fetal. (27) Na realidade um exame único capaz de oferecer muitas respostas não foi encontrado, e as decisões se fazem com base em múltiplos elementos selecionados.

1.5 MECANISMO DE AUMENTO DO ÁCIDO ÚRICO

O aumento da dosagem do ácido úrico nas gestantes hipertensas gera muitas possibilidades interessantes: além de indicar uma excreção renal reduzida, parece se correlacionar com os intrincados mecanismos fisiopatológicos da pré-eclampsia, má

implantação do trofoblasto, disfunção microvascular endotelial, estresse oxidativo e altos níveis de várias citocinas.(28-31)

A placenta é um órgão celular em que o metabolismo tecidual é bastante rápido. Em condições de isquemia (má perfusão por deficiente implantação do trofoblasto) encontradas na pré-eclâmpsia, a placenta se torna importante fonte de purinas para a geração de ácido úrico pela ação da xantina oxidase/desidrogenase. As xantinas, em condições fisiológicas, aumentariam a adenosina monofosfato (AMP) cíclico intracelular. (32) Na hipóxia com sofrimento tecidual, a adenosina trifosfato (ATP) é degradada em AMP. Com a deficiência de oxigenação, o AMP não se recicla em ATP. No entanto, se forem acumuladas na hipóxia por má perfusão tecidual, com redução da reciclagem para o ATP, poderiam causar um aumento de adenosina na placenta, gerando fonte para ação da xantina oxidase/desidrogenase. (33-36) Também participa nessa degradação a enzima 5' nucleotidase, mas seus mecanismos de regulação e seu significado clínico não estão totalmente esclarecidos. A atividade dessa enzima plasmática parece aumentar paralelamente ao nível sérico de ácido úrico e com a gravidade da hipertensão, sugerindo que está, no mínimo, parcialmente relacionada com o metabolismo das purinas. (36)

A hipoxantina acumulada na hipóxia, convertida em ácido úrico poderia ter potencial para causar dano tecidual. (37)

Além da origem placentária, há estudos que mostram o feto em hipóxia como fonte de substrato para a xantina oxidase/desidrogenase, que cruzaria a placenta, servindo de fonte adicional para a formação de ácido úrico. (38) A hipoxantina plasmática do cordão umbilical mostrou forte correlação com sinais clínicos e laboratoriais de asfixia neonatal, sinalizando sua gravidade, especialmente nos fetos com crescimento intra-uterino restrito. (39)

Assim, a nível celular, o ácido úrico estaria elevado como um produto final do metabolismo das purinas, e seria um marcador de crise desses tecidos, na rede de degradação do ATP. (34,40), conforme pode ser observado na Figura 1.

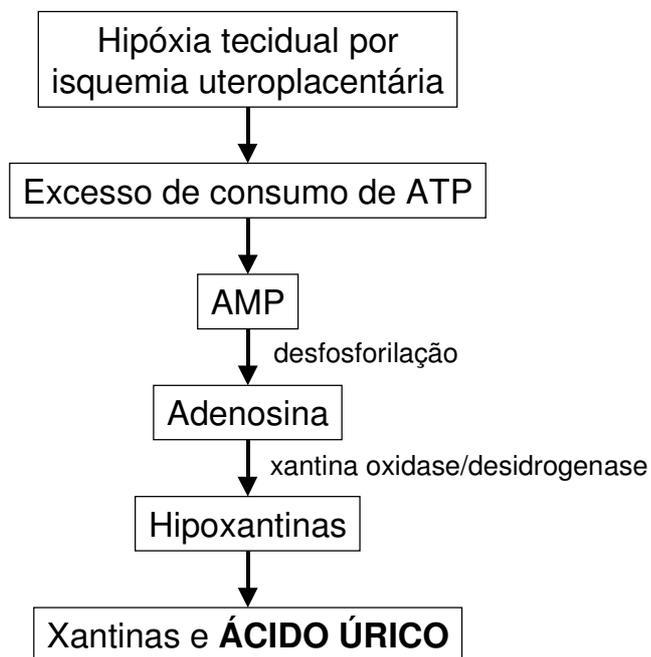


Figura 1 - Mecanismo de formação do ácido úrico.

São ainda necessários mais estudos abordando as correlações entre atividade da xantina oxidase/desidrogenase, 5' nucleotidase, geração de radicais livres e atividade antioxidante de uratos na pré-eclâmpsia.

Ao nível da excreção renal, August e Lindheimer, em 1995, demonstraram que o fluxo sanguíneo renal está diminuído na pré-eclâmpsia, ocorrendo decréscimo da filtração. Assim, a elevação do ácido úrico pode ocorrer por diminuição da secreção, aumento da absorção ou ambos, em resposta a hipovolemia. Em condições normais, o ácido úrico é totalmente filtrado no glomérulo, quase totalmente reabsorvido no túbulo proximal, com apenas uma pequena parte sendo reabsorvida no túbulo distal. Dessa forma, 90% do ácido úrico filtrado é reabsorvido. (15,41)

1.6 ÁCIDO ÚRICO COMO MARCADOR DE PROGNÓSTICO PERINATAL

A relação entre o ácido úrico materno elevado e o prognóstico perinatal não está totalmente estabelecida. Os dois eventos podem ser expressões separadas da mesma patologia,

e os efeitos fetais, resultados da vasculopatia da placenta. Também foi sugerido que o lactato liberado no metabolismo anaeróbico da placenta isquêmica poderia acometer o feto .

Em 1976, Redman apontou a hiperuricemia associada à gravidade da hipertensão e indicador simples e confiável do prognóstico fetal, melhor do que os próprios níveis pressóricos maternos. Avaliando 332 gestantes hipertensas, concluiu que valores elevados dessa substância apresentavam melhor correlação com o prognóstico perinatal quando detectados mais precocemente, abaixo de 32 semanas de idade gestacional. Nesse casos, a internação das pacientes seria indicada. Não foi possível encontrar um valor de ácido úrico que se correlacionasse com morte fetal iminente. (26)

O aumento do ácido úrico pode apresentar uma correlação com baixo peso ao nascer mais forte que a própria proteinúria. Quando o ácido úrico elevado ocorre em associação com altos níveis pressóricos, a redução de peso é mais acentuada. Schuster, em 1981, estudando 71 pacientes, concluiu que o ácido úrico elevado foi um índice útil para previsão de desempenho fetal em pacientes com pré-eclâmpsia. Também esse autor não conseguiu detectar um valor compatível com morte fetal iminente. (42).

Em 1984, Norman Sagen relatou que níveis séricos elevados de ácido úrico tinham correlação significativa com estresse fetal e crescimento intra-uterino restrito, especialmente se essa elevação ocorria já no início do terceiro trimestre. (43) Voto, em 1988, estudou 215 casos de hipertensão na gestação, observou que o ácido úrico estava elevado nas hipertensas ($6,22 \text{ mg/dL} \pm 1,30 \text{ mg/dL}$) em relação às gestantes normais ($3,99 \text{ mg/dL} \pm 0,99 \text{ mg/dL}$). Além disso, observou uma correlação entre elevação do ácido úrico e baixo peso ao nascer. Concluiu que o ácido úrico tem baixo custo e serve para presumir o prognóstico perinatal. (27) Mais recentemente, em 1998, Merviel encontrou novamente correlação entre níveis elevados de ácido úrico e baixo peso do rn, concluindo que esse é um exame adicional para melhor estabelecer um prognóstico fetal. (44) Também Klejewski em 2000, encontrou correlação entre níveis de ácido sérico elevado e provas de bem estar fetal comprometidas. (45)

Shah e Reed, em 1996, analisando 271 gestantes hipertensas internadas em um centro de atendimento terciário, encontraram uma forte correlação entre ácido úrico superior a 6 mg/dL e morbidade perinatal, com risco relativo de 4,2 (95% CI,2,0-8,9; $p < 0,0001$) , reforçando sua utilidade na prática clínica. (46)

Concluindo, sabe-se que o principal foco do tratamento é o controle clínico materno e fetal e a data da interrupção da gestação. Há dois manejos: expectante e delivramento. Como já foi referido, a mortalidade neonatal pode ser, pelo menos parcialmente, atribuída a prematuridade iatrogênica. Assim, exames complementares maternos e fetais, como o ácido úrico, poderiam trazer importante contribuição nos processos de decisões obstétricas.

1.7 HIPERTENSÃO – PROTEINÚRIA - HIPERURICEMIA

A lesão histológica renal que caracteriza a pré-eclâmpsia é a glomeruloendoteliose, em que os glomérulos se apresentam edemaciados, e as células endoteliais com vacúolos. Esse achado histológico, juntamente com a vasoconstrição generalizada, pode levar até 25 a 30% de redução do fluxo sanguíneo, e das taxas de filtração glomerular. Isso leva à elevação das taxas sanguíneas de algumas substâncias, como o ácido úrico, bem como a graus variáveis de perda urinária de proteínas. (15)

August e Lindheimer, em 1995, que estudaram profundamente a fisiopatologia da pré-eclâmpsia, descreveram a glomeruloendoteliose como um aumento do glomérulo devido primariamente a hipertrofia (mas não a hiperplasia) de células intracapilares, principalmente endoteliais, reduzindo a luz capilar, podendo ocorrer microtrombose e deposição de material semelhante a fibrina. A ultramicroscopia revelou intensa vacuolização e edema de células endoteliais dos capilares e também das mesangiais em menor escala. A membrana basal apresentava-se aparentemente espessada. (15)

Em um recente e controverso estudo (2003), Strevens e colaboradores contestaram as lesões descritas como patognomônicas da pré-eclâmpsia, pois também poderiam ser encontradas em gestantes normais. Estes pesquisadores realizaram biópsia renal em 36 gestantes hipertensas e 12 gestantes normais, com estudo de microscopia convencional, eletrônica, além de técnicas de imunofluorescência. Também observaram que a glomeruloendoteliose estava presente em todas as pacientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional, mas também em 5 dos 12 controles, embora em diferentes graus. Assim, a pré-eclâmpsia poderia ser compreendida como uma forma extrema do processo de adaptação contínua da gravidez, ao invés de uma condição anormal separada. Estudos futuros trarão mais esclarecimentos a esse dilema. (47)

Essas modificações renais são capazes de reduzir as taxas de filtração, com perda urinária de proteínas. A gravidade da proteinúria pode ser compreendida como reflexo do comprometimento renal e marcador da severidade da doença. Paralelamente, o ácido úrico sérico materno pode se apresentar elevado, apresentando uma correlação com a perda de função renal, e, portanto, com a proteinúria. (25) Subestimar a proteinúria pode retardar a detecção de nefropatia severa, podendo resultar em agravamento da perda de função renal. (48) Além disso, recentemente, Perlstein estudando 249 pacientes, correlacionou o ácido úrico elevado com a responsividade vascular a angiotensina II e ativação do sistema renina angiotensina intrarrenal. (30)

Sob ponto de vista fetal, a proteinúria é considerada fator de risco independente, associado a taxas aumentadas de prematuridade. (49) Também se relata associação da proteinúria com mau prognóstico perinatal, com baixo peso ao nascer, morte intraútero e neonatal. (49,50) Recentemente, a relação da proteinúria com prematuridade foi contestada. (51)

Considera-se uma proteinúria significativa quando atinge níveis iguais ou superiores a 300 mg em 24 horas. Usualmente se correlaciona com 30 mg/dL em determinação de urina colhida ao acaso. (14) Essa proteinúria é denominada grave quando é igual ou superior a 2000 mg em 24h. Alguns autores consideram valores de 5000 mg em 24h. (23)

A perda de proteínas pela urina pode ser quantificada de diversas formas, mas a maneira ideal (rápida, de custos baixos, confiável) para utilização na prática médica diária, tem sido motivo de discussão. Classicamente, o padrão ouro para essa avaliação é a proteinúria de 24 horas. (52,53) Nas pacientes internadas, para que a avaliação de 24 horas seja confiável, é necessária uma participação consciente e atenta da paciente e da equipe de enfermagem em uma adequada coleta (o que nem sempre acontece), em um processo demorado e suscetível a erros e que, além de tudo, pode não condizer com as decisões obstétricas mais urgentes. Nas pacientes ambulatoriais, as dificuldades não são menores, inclusive no transporte do material coletado.

Modernamente, busca-se alternativas para a avaliação da proteinúria, tendo sido sugerida a detecção em fitas de imersão (*dipsticks*). Gribble e colaboradores em 1995, avaliando 3217 gestantes de baixo risco, concluíram que o rastreamento rotineiro de proteinúria pelo *dipsticks* não trouxe informação importante. (54) Também Meyer, Sibai e

colaboradores em 1994 avaliaram 123 gestantes com *dipsticks* negativos para proteinúria e encontraram um valor preditivo negativo de apenas 34% para afastar proteinúria significativa. (55) Kuo e colaboradores, estudando 174 gestantes normais, concluiu que o *dipsticks* de urina não é confiável nem para detectar, nem para excluir proteinúria na gestação, com falsos negativos de até 40%. (52). Segundo Lidon, em 2002, o *dipsticks* não teve a propriedade de prever a proteinúria significativa. (56) Assim, esse método é considerado impreciso pela maior parte dos autores. Também foram sugeridas dosagens de proteínas na urina coletada em 6 e 12 horas. (48)

Um método que vem conquistando espaço é o índice proteinúria/creatinúria (P/C) em amostra, que é uma tentativa de se obter respostas mais rápidas, econômicas, e menos sujeitas a erros. Esse índice foi utilizado inicialmente para pacientes não gestantes e, há quase duas décadas, vem sendo utilizado na gestação. Apresenta uma boa correlação com a proteinúria de 24 horas para diferentes níveis de função renal. (57,58) Jaschevatzky, em 1990, estudando 35 pré-eclâmpticas e 70 gestantes normais, encontrou forte correlação entre proteinúria de 24 horas e o índice P/C. ($r=0,93$ e $p<0,001$). Em gestantes com proteinúria acima de 2 gramas, essa correlação foi menor, mas ainda significativa. (59)

Quadri e colaboradores, em 1994, estudando 34 gestantes com doença renal, encontraram que um índice P/C inferior a 0,3, apresentava forte correlação com excreção urinária inferior a 300 mg por 24 horas ($r=0,83$) e concluíram que esse método é adequado para monitorar a proteinúria, com vantagens de ordem prática (rápido, econômico, fácil de determinar). (60) Também Robert e colaboradores, em 1997, encontrou forte correlação entre essas duas referidas formas de quantificar a proteinúria, ao estudar 71 pacientes internadas com várias formas de hipertensão na gestação. ($r=0,94$). Concluiu que o índice P/C é uma excelente alternativa para quantificar a proteinúria. (61)

Mais recentemente, Chitalia, em 2001, estudou 170 pacientes com lesão glomerular e encontrou forte correlação entre P/C e proteinúria de 24 horas ($r = 0,97$), embora com grande intervalo de confiança. Para valores muito altos de proteinúria, o índice P/C daria uma diferença de valores de até 30% quando comparada com a proteinúria de 24 horas. (62) Rodriguez, no mesmo ano, estudando 138 gestantes, encontrou forte associação entre essas duas medidas ($r=0,91$ e 95% de intervalo de confiança para 0,87 e 0,96) e concluiu que um ponto de corte de 0,14 para P/C excluiria proteinúria significativa. (63)

Por outro lado, alguns autores contestam a precisão do índice P/C na avaliação da proteinúria. Lindow, em 1992, estudando 22 gestantes internadas com sonda vesical, concluiu que esse índice não apresentava boa correlação com a proteinúria de 24 horas ($r = 0,35$; $r = 0,53$; $r = 0,49$) para amostras colhidas em diferentes momentos do dia. Em 2003, Durnwald, estudando 220 gestantes, concluiu que o índice P/C não foi efetivo para excluir proteinúria significativa. (56, 64)

Outra questão discutida é que a proteinúria em um determinado momento poderia não representar a verdadeira perda urinária, já que essa poderia ser diferente em diversos períodos do dia. (56) Além disso, a proteinúria poderia se modificar com o exercício físico e com a posição vertical . No entanto, Douma, estudando gestantes internadas com diminuição da atividade física, verificou que a proteinúria diurna e noturna não diferiram, enquanto que no grupo controle não gestante, o ritmo circadiano foi uma realidade. (65) Kieller, estabeleceu que, entre as amostras, a da manhã parece apresentar melhor correlação com a de 24 horas. Sabe-se que a proteinúria de 24 horas e o índice de proteinúria/ creatinúria em amostra são fundamentais na avaliação das gestações complicadas pela hipertensão, mas persistem controvérsias sobre qual desses exames seria mais adequado. (48)

Nos casos graves de hipertensão, usualmente o ácido úrico materno é igual ou superior a 6 mg/dl e se eleva paralelamente com a gravidade da hipertensão. (1-11,12,40,46,66,67) Na literatura nacional, Ramos e Costa, correlacionaram lesões vasculares no leito placentário de gestantes hipertensas com redução do peso fetal, proteinúria igual ou superior a 300 mg e ácido úrico sérico superior a 5,5 mg por dl. Em outra publicação, referiram uma elevação de ácido úrico sérico em pacientes com pré-eclampsia ($6,1 \pm 0,38$ mg/dl), superior aos níveis encontrados nas hipertensas crônicas. (68,69). Steibel, em 1999, encontrou valores de ácido úrico sérico materno de $4,34 \pm 1,33$ em gestantes normais e $6,61 \pm 5,32$ mg/dL em gestantes hipertensas. (70) Zugaib estudou o papel da uricemia no diagnóstico e prognóstico na síndrome hipertensiva e gestação em 343 casos. (71) Vasconcelos, estudando 82 gestantes normais e 216 com várias formas de hipertensão, concluiu que o ácido úrico reflete a severidade da doença, podendo ser usado no manuseio clínico desses casos. (72)

1.8 MOTIVAÇÃO DO ESTUDO

Considera-se indispensável uma estreita vigilância no acompanhamento das pacientes com hipertensão na gestação, especialmente quando a opção é a conduta conservadora (prolongar a gestação), visando atingir a maturidade fetal. Nesse período, é necessário repetir provas laboratoriais. Ácido úrico e proteinúria são exames que complementam o diagnóstico e auxiliam a orientar o tratamento das gestações complicadas pela hipertensão.

O grande interesse em estudar o ácido úrico e sua contribuição na clínica obstétrica, deve-se ao fato de ser essa uma substância apontada por alguns autores (contestada por outros) com a capacidade de avaliar não só a condição materna, como estabelecer um prognóstico perinatal. Embora o nível sérico do ácido úrico seja referido pelo NHBEPWGHBP como parte da avaliação laboratorial racional, sua contribuição deve ser reavaliada em nosso meio.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar o ácido úrico sérico materno em pacientes com gestação complicada por hipertensão arterial.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1-Avaliar a associação entre níveis séricos de ácido úrico e proteinúria maternos;

2-Avaliar a associação entre níveis séricos de ácido úrico materno, idade gestacional e peso ao nascer;

3-Comparar gestantes com ácido úrico sérico aumentado e gestantes com ácido úrico sérico normal quanto a:

- Diferentes níveis de proteinúria;
- Idade gestacional e peso ao nascer;
- Prematuridade e baixo peso ao nascer.

3. PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela comissão Científica (Anexo 4) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Anexo 3) do Hospital São Lucas da PUCRS da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Todos os pacientes tiveram seus dados registrados em um Protocolo e foram esclarecidos sobre a importância de pesquisa, seus riscos e benefícios, sendo incluídos após assinarem documento de Consentimento Pós-informado (Anexo 1 e 2).

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo observacional transversal, contemporâneo, em que o fator em estudo são os níveis de ácido úrico sérico materno (medidos em mg/dL) e as variáveis de interesse relacionadas são a proteinúria, a idade gestacional, a prematuridade, o peso ao nascer e o baixo peso ao nascer.

3.1.1 DEFINIÇÃO DE TERMOS PARA O ESTUDO

Ácido úrico normal: ácido úrico sérico inferior a 6mg/dL.

Ácido úrico aumentado: ácido úrico sérico igual ou superior a 6mg/dL. (1-11,12,40,46,67)

Hipertensão arterial (HA): pressão arterial sistólica igual ou maior que 140 mm Hg e pressão arterial diastólica igual ou maior que 90 mm Hg, consideradas as fases 1 e 5 dos sons de Korotkoff. (73)

Pressão arterial sistólica (PAS): é o ponto no qual o primeiro de dois ou mais sons de Korotkoff é auscultado (início da fase 1). (73)

Pressão arterial diastólica (PAD): é definida pelo desaparecimento do som de Korotkoff (início da fase 5). (73)

Síndrome de Pré-eclampsia (PE): associação de hipertensão arterial e proteinúria patológica, acompanhadas ou não de edema, que desaparece em até três meses após o parto, iniciando após a vigésima semana de gestação em mulheres anteriormente normotensas. (67)

Proteinúria patológica: é a presença de proteinúria igual ou superior a 300 mg em urina de 24 horas ou 30 mg/dL em duas amostras ao acaso, separadas, pelo menos, por 6 horas. (23,24,67)

Proteinúria grave: é a presença de 2000 mg ou mais em urina de 24 horas ou 5000 mg ou mais em urina de 24 horas. (67,23)

Nuliparidade: não ter parido gestação anterior em que tenha havido curso de 20 ou mais semanas ou não ter dado a luz a um feto de 500 gramas ou mais.

Baixo Peso ao nascer: Peso igual ou inferior a 2500 gramas no momento do nascimento. (74)

Prematuro: É o recém-nascido antes de 37 semanas a partir do primeiro dia do último período menstrual, segundo a Organização Mundial da Saúde. (74)

A idade gestacional foi calculada pelo Novo Escore de Ballard (NBS), expandido para recém-nascidos extremamente prematuros. Esse escore foi validado em 1991, com 578 recém-nascidos com idade gestacional entre 22 e 44 semanas. (75)

3.1.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO

A amostra foi composta por pacientes selecionadas aleatoriamente, internadas no Hospital São Lucas da PUC, no período de maio de 2003 a setembro de 2004.

3.1.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade gestacional igual ou superior a 20 semanas.
- Pressão arterial igual ou superior a 160/105 mm Hg, verificada após 20 minutos de repouso e em duas tomadas, separadas, no mínimo, por 6 horas.

3.1.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Apresentar ácido úrico elevado previamente a idade gestacional de 20 semanas;
- Outra condição concomitante capaz de aumentar o ácido úrico, bem como causar prematuridade e baixo peso ao nascer, a saber:

- doença renal com hiperuricemia prévia a gestação, anemia hemolítica ou falciforme, infecção urinária, diabetes melito;
- utilização de diuréticos, aspirina, antiinflamatórios;
- gestação gemelar, desnutrição materna com índice de massa corporal inferior a 18, tabagismo (76);
- não concordar em participar da presente pesquisa.

3.1.5 VARIÁVEIS EM ESTUDO

As pacientes foram avaliadas quanto às seguintes variáveis:

- a- idade materna;
- b- cor;
- c- número de gestações e paridade;
- d- pressão arterial sistólica e diastólica;
- e- via do parto;
- f- indicações das cesarianas;
- g- ácido úrico sérico materno;
- h- proteinúria de 24 horas (em miligramas);
- i- índice proteinúria/creatininúria;
- j- idade gestacional ao nascer (novo índice de Ballard);
- k- peso ao nascer (em gramas);
- l- índice de Apgar do primeiro e quinto minuto.

3.2 PROCEDIMENTO

A pressão arterial foi verificada conforme orientação do NHBPEPWGHBPP e o ACOG, com a paciente sentada, com o manguito colocado na altura do coração, após 20 minutos de repouso e em duas tomadas, separadas, com intervalo de, no mínimo 4 a 6 horas. Para a pressão arterial diastólica, foi considerado o quinto som de Korotkoff (desaparecimento do som). O esfigmomanômetro utilizado foi o aneróide, submetido a aferição regular. (17)

Os dados foram organizados em um banco de dados a partir do registro em prontuários de pacientes internadas e de prontuários do Serviço de Arquivo Médico.

Estabelecemos para a análise de associações os índices de proteinúria/creatininúria de 0,3, 0,5, 1 e 2, respectivamente. Os valores considerados para ácido úrico aumentado foram iguais ou maiores que 6 mg/dL.

As pacientes foram divididas em dois grupos :

Grupo 1- pacientes com ácido úrico igual ou superior a 6 mg/d;

Grupo 2- pacientes com ácido úrico inferior a 6mg/dL.

3.3 ANÁLISE LABORATORIAL

Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital São Lucas da PUC-RS. Foram realizadas visitas ao laboratório, procurando observar a técnica e possíveis fatores de erro. A maior possibilidade de falhas possíveis ocorreriam na fase pré-laboratorial (problemas na coleta, transporte, etc).

Ácido úrico: as amostras de sangue foram coletadas após jejum de, pelo menos, 4 horas. Os reagentes utilizados foram tampão e enzimas (peroxidase, ascorbato oxidase), 4 amino-fenazona, ferrocianato de potássio, além de ácido 3,5- dicloro-2-hidroxibenzenossulfônico e o tipo de reação foi o teste colorimétrico enzimático. Os equipamentos utilizados foram o MEGA e ADVIA. As medidas foram feitas de forma automática, com rigoroso controle de qualidade e calibração sistemática do equipamento.

Proteinúria: Foi utilizado o método quantitativo colorimétrico, com intensidade da cor medida a 600 m μ . Utilizou-se o reagente Sensiprot-Labtest e os equipamentos Mega-Bayer e Advia-Bayer. O cálculo foi feito automaticamente pelo equipamento através de um fator incluído na programação do teste. O resultado é expresso em mg/dL. A coleta da amostra foi feita no momento do início da proteinúria de 24 horas. A coleta de 24 horas foi iniciada após desprezar a primeira urina da manhã, encerrando-se a coleta incluindo a primeira micção do dia seguinte.

Creatininúria: Foi utilizado o método Jaffé sem desproteinização. O equipamento utilizado foi o Mega-Bayer e Advia-Bayer. Os cálculos foram feitos pelo analisador a partir de um fator gerado durante a calibração do teste.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise estatística foram calculadas a média e desvio padrão para as variáveis contínuas, que foram comparadas pelo teste *t*. Variáveis categóricas foram descritas como frequência e comparadas pelo teste qui-quadrado. Para avaliar as correlações lineares entre variáveis, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson, com sua significância determinada através do teste *t*, adotando-se como nível de significância $p \leq 0,05$. O programa empregado foi o Microsoft Excel com o registro em banco de dados criado para essa pesquisa e, na análise, o programa *Statistical Package to Social Sciences (SPSS)* versão 11 para Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), cópia licenciada para a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Para as correlações foi utilizado o seguinte critério: (77)

0 correlação nula

0 a 0,3 : correlação fraca

0,3 a 0,6 : correlação regular

0,6 a 0,9 : correlação forte

0,9 a 1 : correlação muito forte

1 : correlação plena ou perfeita.

3.5 CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRABALHO

O Programa da Pós Graduação Medicina e Ciências da saúde não exige um formato específico para a apresentação da tese. Seguiram-se recomendações adaptadas de Spector (2002), sendo as referências bibliográficas apresentadas conforme as normas do estilo Vancouver, e a ordem das citações está conforme o seu aparecimento no texto.

A autora participou da revisão da literatura, do desenvolvimento da idéia, da preparação do projeto, da seleção e atendimento das pacientes, das instruções para coleta do material, da análise e interpretação dos dados e da redação do artigo. Na revisão da literatura (nas bases de dados MEDLINE e LiLACS), bem como na normatização da bibliografia foi auxiliada pela bibliotecária Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia. No Laboratório de Patologia do Hospital São Lucas da PUC, foi instruída pela bioquímica Dra. Mirian Fortes Perrenaud,

quanto à técnica e procedimentos para avaliação das substâncias estudadas. As análises estatísticas foram realizadas com o apoio e orientação do Prof. Dr. Mário Wagner.

4. RESULTADOS

Foram estudadas 58 gestantes com hipertensão arterial que preencheram os critérios de inclusão.

A amostra foi dividida em 2 grupos:

Grupo 1: ácido úrico igual ou superior a 6 mg/dL;

Grupo 2: ácido úrico inferior a 6 mg/dL.

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS

A Tabela 2 contém a descrição da amostra quanto à idade, raça, paridade, idade gestacional ao nascer (em semanas) e via do parto. Essas variáveis não foram diferentes entre os dois grupos de gestantes.

Tabela 2 – Características dos grupos estudados.

Variável	Todo o Grupo (n=58)	Ácido Úrico ≥ 6 (=19)	Ácido Úrico < 6 (n=39)	P
Idade (anos), (média ± DP)	26±6,5	24,7±6,6	26,7±6,5	0,30**
Raça branca, n(%)	36 (75)*	13 (92,9)	23 (67,6)	0,08***
Nuliparidade, n(%)	33 (57)	13 (68)	20 (51)	0,27***
Idade gestacional ao nascer (sem) (média ± DP)	35,4±4	34,6±4,1	35,7±3,9	0,30**
Cesariana, n(%)	47 (81)	16 (84,2)	31 (79,5)	0,99***

*12 casos sem registro; ***Teste t de Student*; ****Teste exato de Fisher*; sem=semanas; DP = desvio-padrão

Na Tabela 3 estão relacionados dados de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), ácido úrico, índice de proteinúria/creatininúria em amostra (P/C) e proteinúria de 24 horas.

Ocorreu diferença significativa entre os dois grupos estudados quanto a pressão arterial diastólica, sendo essa mais elevada no grupo com ácido úrico igual ou superior a 6 mg/dL. O índice de proteinúria/creatininúria e a proteinúria de 24 horas foram

significativamente mais elevados no grupo com ácido úrico igual ou superior a 6 mg/dL. O número de pacientes avaliados quanto à proteinúria de 24 horas foi menor que nas demais variáveis (n=45), pois algumas gestantes tiveram indicação para interrupção da gravidez antes de completar a coleta do material.

Tabela 3 – Características clínicas e laboratoriais das gestantes.

Variável	Todo o Grupo (n=58)	Ácido Úrico \geq 6 (=19)	Ácido Úrico < 6 (n=39)	P
PAS (mm Hg), (média \pm DP)	163 \pm 17	163 \pm 11	163 \pm 19	0,92*
PAD (mm Hg), (média \pm DP)	108 \pm 10	111 \pm 8	106 \pm 10	0,04*
Ácido Úrico (mg/dL), (média \pm DP)	5,2 \pm 1,5	7,0 \pm 1,0	4,4 \pm 0,9	<0,001**
Índice P/C, mediana (25-75%)	0,7 (0,4-2,0)	1,6 (0,6-3,3)	0,5 (0,3-1,4)	0,01**

Teste t de Student*; *Teste Mann Whitney*; ***n=45; DP = *desvio-padrão*; (25-75%)=*intervalo interquartil*

A Tabela 4 apresenta dados perinatais do grupo total de gestantes e dos grupos 1 e 2. A maioria dos recém-nascidos foram prematuros, contudo, não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados. Quanto ao índice de Apgar de primeiro e quinto minuto igual ou superior a 7, também não ocorreu diferença significativa entre os dois grupos estudados.

Tabela 4 – Características perinatais dos grupos: total, 1 e 2.

Variável	Todo o Grupo (n=58)	Ácido Úrico ≥ 6 (=19)	Ácido Úrico < 6 (n=39)	Significância
Peso ao nascer (g), (média ± DP)	2495±963	2317±946	2581±973	P=0,33*
Peso < 2500g, n(%)	25 (43,1)	9 (47,4)	16 (41,0)	P=0,86**
APGAR 1º min. ≥ 7, n(%)	46 (79,3)	14 (73,7)	32 (82,1)	P=0,50*
APGAR 5º min. ≥ 7, n(%)	55 (94,4)	17 (89,5)	37 (97,4)	P=0,25*
I G <37 semanas, n(%)	33 (56,9)	13 (68,4)	20 (51,7)	P=0,34**

Teste t de Student*; *Teste qui-quadrado* IG= idade gestacional; DP = desvio-padrão

4.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO MATERNO E ÍNDICE PROTEINÚRIA/CREATININÚRIA

A seguir, foram avaliadas associações entre ácido úrico e proteinúria, inicialmente correlacionando todos os casos, e, depois utilizando pontos de corte para ácido úrico e proteinúria (representada por P/C).

Ocorreu uma correlação regular entre logaritmo de ácido úrico e logaritmo da razão proteinúria/creatininúria ($r=0,53$) com $P<0,001$, conforme pode ser observado na Figura 2.

Ácido úrico e índice proteinúria/creatininúria

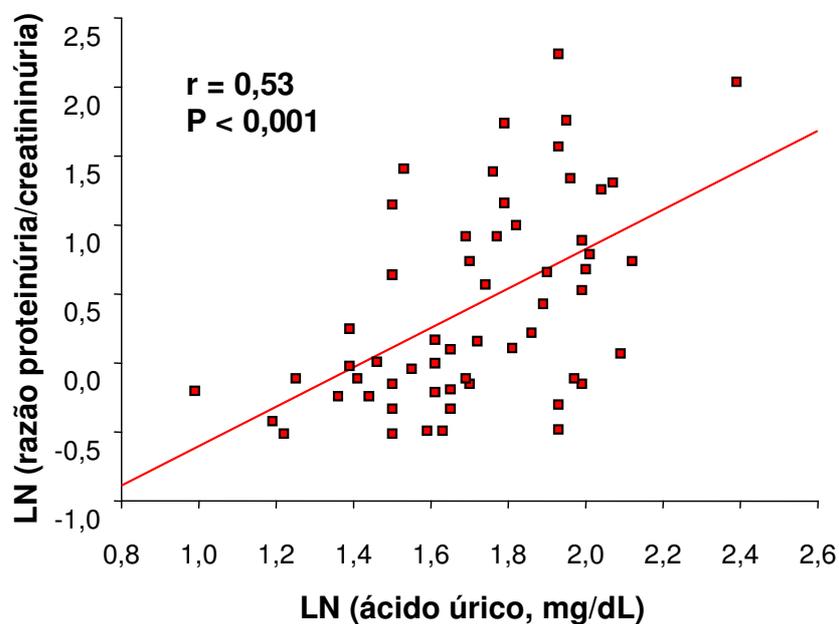


Figura 2 – Correlação entre logaritmo natural (LN) do ácido úrico e logaritmo natural do índice de proteinúria/creatininúria em amostra.

A Tabela 5 apresenta a correlação entre ácido úrico e índice proteinúria/creatininúria com ponto de corte em 0,3. Não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quando se considerou o índice P/C igual ou superior a 0,3.

Tabela 5 – Distribuição das gestantes conforme o ácido úrico e índice P/C (com ponto de corte em 0,3).

Variável	P/C \geq 0,3 n (%)	P/C < 0,3 n (%)	Total n (%)
AU > 6 mg/dL	17 (89,5)	2 (10,5)	19 (100)
AU < 6 mg/dL	30 (76,9)	9 (23,1)	39 (100)
Total	47 (81,0)	11 (19,0)	58 (100)

P/C = proteinúria/creatininúria; AU=Ácido Úrico

Teste exato de Fisher: P=0,310; Odds Ratio: 2,55 (Intervalo de confiança de 95%: 0,49-13,19)

A Tabela 6 apresenta a correlação entre ácido úrico e índice proteinúria/creatininúria com ponto de corte em 0,5. Houve diferença estatisticamente limítrofe entre os dois grupos quando se considerou o índice P/C igual ou superior a 0,5.

Tabela 6 – Distribuição das gestantes conforme o ácido úrico e índice P/C (com ponto de corte em 0,5).

Variável	P/C \geq 0,5 n% n (%)	P/C < 0,5 n (%)	Total n (%)
AU \geq 6 mg/dL	15 (78,9)	4 (21,1)	19 (100)
AU < 6 mg/dL	20 (51,3)	19 (48,7)	39 (100)
Total	35 (60,3)	23 (39,7)	58 (100)

P/C = proteinúria/creatininúria; AU=Ácido Úrico

Teste exato de Fisher: P=0,051; Odds Ratio: 3,56 (Intervalo de confiança de 95%: 1,00 a 12,67)

A Tabela 7 apresenta a correlação entre ácido úrico e índice proteinúria/creatininúria com ponto de corte em 1. Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quando se considerou o índice P/C igual ou superior a 1.

Tabela 7 – Distribuição das gestantes conforme o ácido úrico e índice P/C (com ponto de corte em 1).

Variável	P/C \geq 1 n (%)	P/C < 1 n (%)	Total n (%)
AU > 6 mg/dL	14 (73,7)	5 (26,3)	19 (100)
AU < 6 mg/dL	12 (30,8)	27 (69,2)	39 (100)
Total	26 (44,8)	32 (55,2)	58 (100)

P/C = proteinúria/creatininúria; AU=Ácido Úrico

Teste exato de Fisher: P=0,004; Odds Ratio: 6,3 (Intervalo de confiança de 95%: 1,85 a 21,48)

A Tabela 8 apresenta a correlação entre ácido úrico e índice proteinúria/creatininúria com ponto de corte em 2. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quando se considerou o índice P/C igual ou superior a 2.

Tabela 8 – Distribuição das gestantes conforme o ácido úrico e índice P/C (com ponto de corte em 2).

Variável	P/C \geq 2 n (%)	P/C < 2 n (%)	Total n (%)
AU \geq 6 mg/dL	7 (36,8)	12 (63,2)	19 (100)
AU < 6 mg/dL	8 (20,5)	31 (79,5)	39 (100)
Total	15 (25,9)	43 (74,1)	58 (100)

P/C = proteinúria/creatininúria; AU=Ácido Úrico

Teste exato de Fisher: P=0,213; Odds Ratio: 2,26 (Intervalo de confiança de 95%: 0,67 a 7,60)

4.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO MATERNO E IDADE GESTACIONAL

A associação entre ácido úrico e idade gestacional foi estabelecida de duas formas:

- Gráfico com todos os casos, estabelecendo-se o coeficiente de correlação de Pearson e sua significância
- Tabela de correlação do ácido úrico (com ponto de corte em 6mg/dL) e prematuridade(idade gestacional menor do que 37 semanas).

A Figura 3 apresenta a correlação entre idade gestacional (IG) ao nascer e ácido úrico. A correlação (inversa) entre IG e ácido úrico foi considerada fraca, segundo o coeficiente de Pearson ($r=0,27$), estatisticamente significativa ($P=0,04$).

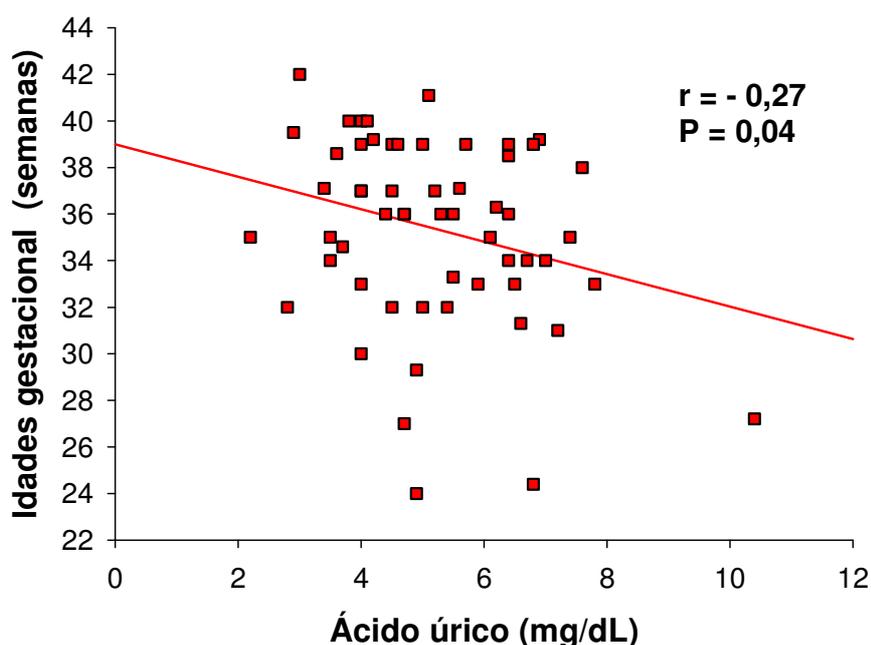


Figura 3 – Correlação entre ácido úrico e idade gestacional.

A Tabela 9 apresenta a distribuição das gestantes conforme o ácido úrico sérico materno e a prematuridade. A comparação entre os dois grupos estudados não evidenciou diferença significativa para essa variável.

Tabela 9 – Distribuição das gestantes conforme o ácido úrico e prematuridade.

Variável	IG < 37 semanas n (%)	IG ≥ 37 semanas n (%)	Total n (%)
AU ≥ 6 mg/dl	13 (68,4)	6 (31,6)	19 (100)
AU < 6 mg/dL	20 (51,3)	19 (48,7)	39 (100)
Total	33 (56,9)	25 (43,1)	58 (100)

IG = Idade Gestacional; AU=Ácido Úrico

Teste exato de Fisher: P=0,266; Odds Ratio: 2,058 (Intervalo de confiança de 95%: 0,65 a 6,52)

4.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO MATERNO E PESO AO NASCER

Da mesma forma, a associação entre ácido úrico e peso ao nascer foi estabelecida de duas formas:

- Gráfico com todos os casos, estabelecendo-se o coeficiente de correlação de Pearson e sua significância
- Tabela de correlação do ácido úrico (com ponto de corte em 6 mg/dL) e baixo peso ao nascer (peso inferior a 2500 g).

O gráfico 3 mostra a correlação entre todos os casos de ácido úrico e peso ao nascer. A correlação (inversa) entre ácido úrico e peso ao nascer mostrou-se fraca pelo coeficiente de Pearson ($r=-0,27$), estatisticamente foi significativa ($P=0,04$).

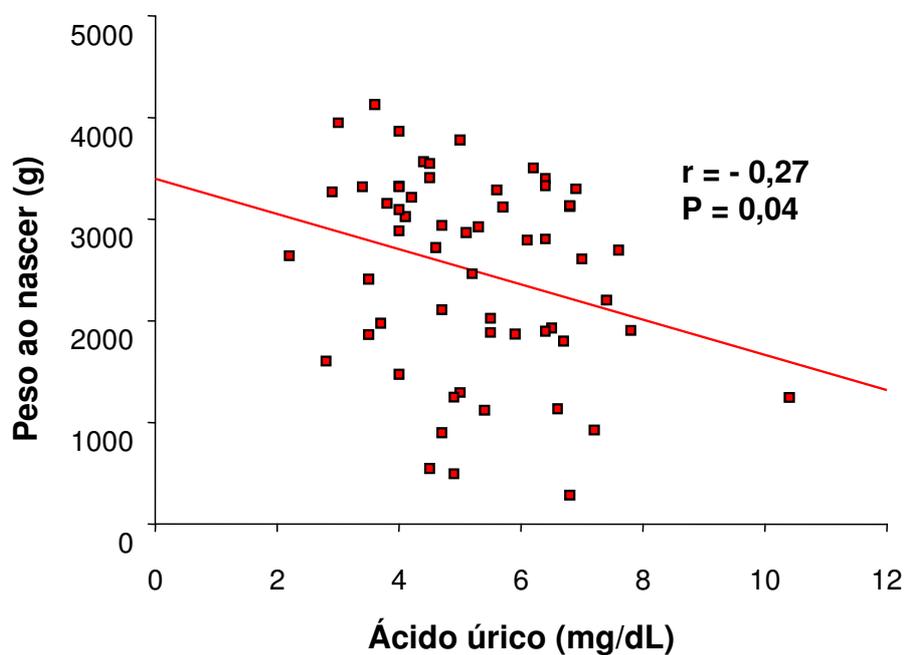


Figura 4 – Correlação entre ácido úrico e peso ao nascer.

Tabela 10 apresenta a distribuição das gestantes conforme o ácido úrico e baixo peso ao nascer. A comparação entre os dois grupos não evidenciou diferença estatisticamente significativa.

Tabela 10 – Distribuição das gestantes conforme o ácido úrico e baixo peso ao nascer.

Variável	Peso < 2500g n (%)	Peso ≥ 2500g n (%)	Total n (%)
AU ≥ 6 mg/dL	9 (47,4)	10 (52,6)	19 (100)
AU < 6 mg/dL	16 (41,0)	23 (59,0)	39 (100)
Total	25 (43,1)	33 (56,9)	58 (100)

AU=Ácido Úrico

Teste exato de Fisher: $P=0,779$; Odds Ratio: 1,294 (Intervalo de confiança de 95%: 0,43 a 3,90)

5. DISCUSSÃO

Dentro do universo intrigante e de limites imprecisos que é o estudo da hipertensão arterial na gestação, muitas questões permanecem em aberto para discussão, tanto sob ponto de vista etiológico, fisiopatológico, como clínico e laboratorial. Esta situação continua sendo responsável por elevada morbidade e mortalidade materna e perinatal, especialmente em países em desenvolvimento.

Entre as situações obstétricas mais conflitantes, está a interrupção da gestação longe do termo, onde são confrontadas decisões que podem comprometer a vida da mãe e do concepto. Aqui se multiplicam as provas clínicas e laboratoriais do binômio feto-materno, procurando vislumbrar precocemente a opção mais acertada. Dentre as provas laboratoriais, a medida do ácido úrico sérico, bem como a proteinúria, são exames considerados como parte da avaliação laboratorial racional pelo *NHBPEPWGHBPP*.(14)

O ácido úrico foi associado com a hipertensão arterial na gravidez no início do século passado, tendo sido, ao longo do tempo, motivo de inúmeras considerações. Persistem em aberto questões como associação do ácido úrico com a gravidade da hipertensão, bem como com o prognóstico perinatal.(27, 42, 44-46) A medida do ácido úrico sérico, diferente de outras provas laboratoriais, teria a propriedade de dar informações sobre o agravamento do quadro materno e também sobre o prognóstico fetal. Assim, diante de uma situação de comprometimento renal, a dosagem sérica de ácido úrico e a proteinúria apresentariam aumento significativo.

Neste estudo, além do objetivo principal e dos secundários descritos, procurou-se observar características demográficas, clínicas e laboratoriais do grupo como um todo, e dos grupos 1 (ácido úrico igual ou superior a 6 mg/dL) e grupo 2 (ácido úrico inferior a 6 mg/dL). Analisando essas características, verificou-se que não ocorreram diferenças estatisticamente significativas quanto à idade, nuliparidade, raça branca, idade gestacional ao nascer e via do parto. É importante ressaltar que ocorreu alta prevalência de prematuridade em ambos os grupos, bem como o número elevado de interrupções da gestação por via abdominal. Sendo a amostra composta de casos graves, pode-se compreender a indicação do término da gestação no pré-termo, ocasião em que a cérvix uterina costuma ser desfavorável para a indução do parto e a falta de resposta à administração de ocitocina não é fato surpreendente (Anexo 8).

Quanto à pressão arterial, foi possível observar que a média das pressões sistólica e diastólica novamente mostra um grupo gravemente comprometido. A pressão arterial sistólica

não demonstrou diferença estatisticamente significativa nos dois grupos. No entanto, ao ser analisada a pressão arterial diastólica, verificou-se que essa foi significativamente mais elevada no grupo com ácido úrico igual ou superior a 6 mg/dL. Esse achado está de acordo com a literatura, ao referir que, nos casos mais graves de hipertensão, a dosagem do ácido úrico é significativamente maior. Em várias publicações sobre esse tema, o *Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*, reitera a importância deste exame e refere que gestantes hipertensas necessitam de rigorosa observação quando o ácido úrico é igual ou superior a 6 mg/dL. (14,24,73) Ramos e colaboradores, em 1998 encontraram, além de calciúria significativamente mais baixa no grupo com pressão arterial elevada, um ácido úrico sérico de 6,1 (\pm 0,38 mg/dL).(69) Da mesma forma, Steibel, em 1999, encontrou uma dosagem de ácido úrico de 6,61 (\pm 5,32 mg/dL) em gestantes pré eclâmpticas e 4,34 (\pm 1,33 mg/dL) em pacientes normotensas.(70)

Nas características perinatais, não ocorreu diferença significativa quanto aos índices de Apgar do primeiro e quinto minuto. A maior parte das pacientes de ambos os grupos foi submetida a cesariana, e essa foi raramente indicada por sofrimento fetal agudo (Anexo 8), não sendo esperados, portanto, recém-nascidos com depressão neonatal. Os resultados com relação às variáveis peso, baixo peso, idade gestacional ao nascer e prematuridade serão discutidas mais adiante com detalhes.

A associação entre ácido úrico sérico materno e proteinúria, embora citada na literatura, está sendo, pela primeira vez, correlacionada de forma sistemática. Por essa razão, procurou-se observar se o aumento do ácido úrico ocorre paralelamente ao da proteinúria, refletindo um dano renal progressivo.

Para representar a proteinúria, optamos pelo índice proteinúria/creatininúria (P/C), por estar esse, cada vez mais, ocupando espaço na avaliação materna, uma vez que os custos são menores, os resultados mais rápidos e há maior praticidade na sua coleta. (61, 74, 79)

Para estudarmos a associação entre ácido úrico sérico e índice P/C, inicialmente foram relacionados os casos como um todo, através do coeficiente de correlação de Pearson. Evidenciou-se uma associação de intensidade regular ($r=0,53$) com P estatisticamente significativo ($P < 0,001$), mostrando que essas duas substâncias se modificam de forma semelhante nas gestantes com hipertensão arterial.

Além de se estudar as associações como um todo, procurou-se também avaliar em que ponto de corte essas associações foram mais evidentes, dividindo-se as gestantes em dois grupos, tendo como base uma dosagem de ácido úrico igual ou superior a 6 mg/dL. Foram utilizados também pontos de corte para a proteinúria, na intenção de saber em que situação as correlações entre essas duas substâncias se fazem mais fortes. A literatura refere 6 mg/dL de ácido úrico sérico como marcador de gravidade. O *Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* considera que gestantes hipertensas devem ser observadas com máxima cautela quando tiverem proteinúria significativa e ácido úrico igual ou superior a 6 mg/dL. Esse valor foi também correlacionado com alterações do leite placentário e com mau prognóstico perinatal (68)

Os resultados evidenciaram informações singulares. Quando a dosagem sanguínea do ácido úrico igual ou maior do que 6 mg/dL foi correlacionada com P/C com ponto de corte em 0,3 e 0,5, não ocorreu diferença significativa em ambos os grupos, embora para níveis de 0,5 tenha se observado P igual a 0,051, muito próximo da significância estatística. Quando o ponto de corte estudado para P/C foi de 1, verificou-se Odds Ratio de 6,3 (IC de 95% : 1,85 a 21,48) e a ocorrência de uma associação estatisticamente significativa, com P=0,004. A seguir, novamente a diferença deixa de ser significativa para o ponto de corte P/C igual ou superior a 2, com Odds Ratio de 2,26 (IC de 95% : 0,67 a 7,60) e P igual a 0,213.

Resultados semelhantes já foram relatados quando Chitalia e colaboradores, em 2001, estudaram a correlação entre P/C e proteinúria de 24h, onde encontraram grandes diferenças para valores muito baixos ou muito altos de proteinúria, da ordem de 20 a 35%, respectivamente. Morales, em 2002, estudando pacientes não gestantes, encontrou maior variabilidade na correlação proteinúria de 24 horas e índice P/C com níveis de proteinúria mais altos.(58) Por analogia, poderia se dizer que, quando se utilizou o valor de 2 para P/C, o ponto ideal de correlação, encontrado em 1, foi ultrapassado, fato que pode ocorrer quando se dicotomizam os dados. Utilizando-se pontos de corte, pode-se perder, pelo menos em parte, a riqueza de detalhes da associação, que já havia sido evidenciada quando se estudou os casos como um todo.

Embora com diferente distribuição no gráfico de correlações de Pearson, os níveis de ácido úrico sérico e a idade gestacional apresentaram, coincidentemente, a força da correlação negativa ($r = -0,27$) e a significância estatística ($p = 0,04$) iguais às do peso ao nascer. Quando

foi feita a correlação do ácido úrico sérico materno com ponto de corte em 6mg/dL e prematuridade (idade gestacional inferior a 37 semanas) foi possível observar que não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados ($P=0,27$).

Tomando-se como base essas informações, poderia se dizer que, à medida que aumentaram os níveis de ácido úrico sérico materno, diminuiu a idade gestacional ao nascer. Contudo, quando se fez um ponto de corte em 6mg/dL para o ácido úrico sérico e se comparou com idade gestacional maior ou menor do que 37 semanas (prematuridade) não ocorreu diferença estatisticamente significativa. À semelhança dos dados encontrados para o baixo peso ao nascer, a prematuridade, embora mais freqüente nos grupos com níveis de ácido úrico sérico materno igual ou superior a 6mg/dL, foi também elevada no grupo do ácido úrico sérico materno inferior a 6 mg/dL (68,4% e 51,3%, respectivamente). Assim, para que se evidenciem diferenças estatisticamente significativas, seria necessário um maior número de casos.

Tanto a idade gestacional como o peso ao nascer se associaram à elevação dos níveis do ácido úrico sérico materno, mas essa associação, embora significativa, não foi forte, talvez necessitando um maior número de casos para que a correlação com prematuridade e baixo peso ao nascer apresente diferença estatisticamente significativa.

A associação entre níveis séricos de ácido úrico, peso ao nascer e baixo peso ao nascer vem sendo ressaltada há longa data. Ao se avaliar os níveis de ácido úrico sérico e *peso ao nascer*, foi encontrada uma correlação negativa fraca ($r= -0,27$). Quando foi estabelecido um ponto de corte para o ácido úrico em 6 mg/dL e se fez uma correlação com *baixo peso ao nascer* (inferior a 2500 g), a diferença entre dois grupos estudados não foi significativa para esse desfecho. Liliana Voto, em 1988, encontrou diferença significativa quanto ao baixo peso ao nascer nos casos graves de hipertensão com níveis séricos elevados de ácido úrico, quando considerou os casos como um todo. Contudo, quando utilizou o ponto de corte de 6 mg/dL para o ácido úrico, também não encontrou correlação com baixo peso ao nascer.(27) Já Sha e Reed em 1996, utilizando o mesmo ponto de corte, encontraram um risco relativo de 4,2 para prognóstico fetal desfavorável e concluíram que o ácido úrico é um marcador laboratorial útil na previsão de desfecho perinatal.(46) Nos resultados de Schuster, em 1981, que estudou 71 gestantes com hipertensão, o ácido úrico foi um índice prognóstico para crescimento fetal melhor do que a própria pressão arterial.(42) Esses dados são semelhantes aos de Norvald, que estudou 70 gestantes com pré-eclâmpsia grave, demonstrando, também uma correlação leve,

mas significativa, entre a última dosagem do ácido úrico e baixo peso ao nascer.(43) Merviel e colaboradores, em 1997, concluíram que a redução do peso ao nascer ocorre se o nível sérico de ácido úrico estiver elevado por mais de duas semanas, e também defenderam a idéia de que não há razão para que esse exame seja solicitado em gestantes normais.(44) A associação entre pré-eclampsia e peso ao nascer é de tal forma controversa que Xiong, estudando 97270 gestações em 35 hospitais do Canadá, encontrou correlação significativa entre o ácido úrico sérico aumentado com recém-nascidos grandes para a idade gestacional, além de correlação também significativa com recém-nascidos pequenos para a idade gestacional,(80).

No presente estudo, o aumento do ácido úrico sérico materno apresentou fraca correlação negativa com o peso fetal. Segundo Redman e Merviel, isso pode ser compreendido quando o ácido úrico se eleva apenas muito próximo do final da gestação e por pouco tempo, já não interferindo no crescimento fetal. (26,44) O entendimento dos resultados obtidos nessa tese, difere, ao menos parcialmente, dessas opiniões. Ao se observar a população dos casos estudados -constituída de pacientes graves- foi possível constatar que há uma alta prevalência de baixo peso ao nascer em ambos os grupos, com ácido úrico superior ou inferior a 6 mg/dL (respectivamente 47,4% e 41,0%). Ora, em casos graves, em que o baixo peso é tão prevalente em ambos os grupos, a diferença, embora exista, necessitaria de um grande número de casos para ser significativa. Se a amostra incluísse pacientes de ambulatório com pressão arterial normal, e que segundo a literatura, apresentam ácido úrico inferior a 6 mg/dL , esse último grupo teria um peso fetal muito superior àquele do grupo de ácido úrico aumentado. No entanto, como referido anteriormente por alguns autores, não há interesse em se solicitar a dosagem dessa substância em gestantes normais, sendo a intenção desse estudo, saber se esse exame pode ser útil como prognóstico apenas nos casos mais graves.

Assim, embora tanto a idade gestacional como o peso ao nascer estivessem relacionados negativamente à elevação do ácido úrico, essa associação, não foi forte, talvez necessitando um maior número de casos para que a correlação com prematuridade e baixo peso ao nascer evidenciasse diferença estatisticamente significativa.

Finalmente, é importante que esses achados sejam transpostos para a prática clínica. Em primeiro lugar, conforme citado anteriormente, se casos de gestantes normais e com hipertensão leve fossem incluídos na amostra, se encontraria uma baixa prevalência de desfecho perinatal desfavorável nesse grupo, com diferença significativa ao se comparar com

pacientes com ácido úrico aumentado. No entanto, o propósito desse estudo foi definir sua contribuição nos casos graves e não nos casos leves ou normais, onde esse exame não é comumente solicitado. Com base nos dados apresentados, verificou-se que o ácido úrico dá informações relevantes, mas dentro de um contexto clínico completo e combinado com outras variáveis associadas ao prognóstico, uma vez que não parece ter, por si só, força de poder decisório final na prática obstétrica.

6. CONCLUSÕES

Em gestações complicadas por hipertensão arterial sistêmica, o ácido úrico sérico materno apresentou:

- Associação regular e estatisticamente significativa entre seu logaritmo e o logaritmo do índice proteinúria/creatininúria;
- Associação negativa, fraca, estatisticamente significativa com idade gestacional;
- Associação negativa, fraca, estatisticamente significativa com peso ao nascer.

Comparando-se os dois grupos de pacientes com gestação complicada por hipertensão e diferenciados pelo nível sérico de ácido úrico, verificou-se que o grupo com ácido úrico aumentado (≥ 6 mg/dL) apresentou:

- Índice de P/C significativamente maior;
- Índices de P/C com ponto de corte em 0,3 e 2 sem diferença estatisticamente significativa;
- Índice de P/C com ponto de corte em 0,5 com diferença estatística limítrofe;
- Índice de P/C com ponto de corte em 1 com diferença estatística significativa;
- Idade gestacional e peso ao nascer sem diferença estatisticamente significativa;
- Prematuridade e baixo peso ao nascer sem diferença estatisticamente significativa.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sibai BM. Hypertension in pregnancy: foreword. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:421.
2. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:422-35.
3. Norwitz ER, Robinson JN, Repke JT. Prevention of preeclampsia: is it possible? *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:436-54.
4. Barton JR, Witlin AG, Sibai BM. Management of mild preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999; 42:455-69.
5. Friedman SA, Schiff E, Lubarsky SL, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia remote from term. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:470-8.
6. Belfort MA, Giannina G, Herd JA. Transcranial and orbital Doppler ultrasound in normal pregnancy and preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:479-506.
7. Witlin AG, Sibai BM. Hypertension. *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41:533-44.
8. Mabie WC. Management of acute severe hypertension and encephalopathy. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:519-31.
9. Magann EF, Martin JN Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:532-50.
10. Egerman RS, Sibai BM. Imitators of preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999; 42:551-62.
11. Hypertension in pregnancy: review questions. *Clin Obstet Gynecol.* 1999; 42:563-4.
12. Branch DW, Porter TF. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, editors. *Danforth's obstetrics and gynecology.* 8th.ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. p.309-26.
13. Wang Y, Walsh SW. Hormonal and related mechanisms for preeclampsia of pregnancy. *Endocrinologist.* 1997;7:238-44.
14. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:S1-S22.
15. August P, Lindheimer MD. Pathophysiology of preeclampsia. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology and management.* 2nd.ed. New York: Raven; 1995. p.2407-25.
16. Porto Alegre. Comitê Municipal de Estudos e Prevenção das Mortes Maternas (CMEPMM). Relatório da mortalidade materna de Porto Alegre 2003. 6f.

17. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001;98(1):suppl 177-85. [Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists July 2001;(29)]
18. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:818-22.
19. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA.* 2002;287:3183-6.
20. Loudon I. Some historical aspects of toxemia of pregnancy: a review. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98:853-8.
21. Purkerson ML, Vekerdy L. A history of eclampsia, toxemia and the kidney in pregnancy. *Am J Nephrol.* 1999;19:313-9.
22. Comparsi AB, Costa BEP, Poli de Figueiredo CE, Paula LG. Pré-eclampsia: diagnóstico e tratamento. *Acta Méd.(Porto Alegre)* 2001;22:293-309.
23. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;102:181-92.
24. Zamorski MA, Green LA. NHBPEP report on high blood pressure in pregnancy: a summary for family physicians. *Am Fam Physician.* 2001;64:263-70.
25. Dunlop W, Hill LM, Landon MJ, Oxley A, Jones P. Clinical relevance of coagulation and renal changes in pre-eclampsia. *Lancet.* 1978;2:346-9.
26. Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RH. Plasma-urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. *Lancet.* 1976;1:1370-3.
27. Voto LS, Illia R, Darbon-Grosso HA, Imaz FU, Margulies M. Uric acid levels: a useful index of the severity of preeclampsia and perinatal prognosis. *J Perinat Med.* 1988;16:123-6.
28. Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. *Am J Obstet Gynecol.* 199;174:288-91.
29. Roberts JM, Hubel CA. Oxidative stress in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1177-8.

30. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, Murphey LJ, Brown NJ, Williams GH, et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int.* 2004;66:1465-70.
31. Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, Cataneo RN, Greenberg J. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1184-90.
32. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Methylxanthines. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th.ed. New York: McGraw Hill; 1996. p.672-8.
33. Maguire MH, Westermeyer FA, King CR. Measurement of adenosine, inosine and hypoxanthine in human term placenta by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1986;380:55-66.
34. Fox IH, Palella TD, Kelley WN. Hyperuricemia: a marker for cell energy crisis. *N Engl J Med.* 1987;317:111-2.
35. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Otsubo Y, Miura A, Kuwabara Y, et al. Plasma 5'-nucleotidase activities and uric acid levels in women with pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;54:168-71.
36. Suzuki S, Yoneyama Y, Sawa R, Otsubo Y, Takeuchi T, Araki T. Relation between serum uric acid and plasma adenosine levels in women with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;51:169-72.
37. Saugstad OD. Hypoxanthine as a measurement of hypoxia. *Pediatr Res.* 1975;9:158-61.
38. Hayashi TT, Garvey BI. Transplacental passage of nucleotides, nucleosides, and bases. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;102:1154-61.
39. Thiringer K. Cord plasma hypoxanthine as a measure of foetal asphyxia. Comparison with clinical assessment and laboratory measures. *Acta Paediatr Scand.* 1983;72:231-7.
40. Hayashi M, Ueda Y, Hoshimoto K, Ota Y, Fukasawa I, Sumori K, et al. Changes in urinary excretion of six biochemical parameters in normotensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:392-400.
41. D'Anna R, Baviera G, Scilipoti A, Leonardi I, Leo R. The clinical utility of serum uric acid measurements in pre-eclampsia and transient hypertension in pregnancy. *Panminerva Med.* 2000; 42:101-3.

42. Schuster E, Weppelmann B. Plasma urate measurements and fetal outcome in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1981;12:162-7.
43. Sagen N, Haram K, Nilsen ST. Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984;63:71-5.
44. Merviel P, Ba R, Beaufils M, Breart G, Salat-Baroux J, Uzan S. Lone hyperuricemia during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;77:145-50.
45. Klejewski A, Szczesniak-Chmielecka A, Zeromska-Cancellaro M, Urbaniak T. Plasma purine turnover metabolites in women with normal pregnancy and pregnancy complicated with induced hypertension as compared to fetal well-being indices. *J Perinat Med.* 2000;28:399-406.
46. Shah DM, Reed G. Parameters associated with adverse perinatal outcome in hypertensive pregnancies. *J Hum Hypertens.* 1996;10:511-5.
47. Strevens H, Wide-Swensson D, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, Larsen S, et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG.* 2003;110:831-6.
48. Kieler H, Zettergren T, Svensson H, Dickman PW, Larsson A. Assessing urinary albumin excretion in pre-eclamptic women: which sample to use? *BJOG.* 2003;110:12-7.
49. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 1998;339:667-71.
50. Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:366-71.
51. Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot MT, Dotson T, Lewis DF. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:264-8.
52. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery ED. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:723-8.
53. Larson TS. Evaluation of proteinuria. *Mayo Clin Proc.* 1994;69:1154-8.

54. Gribble RK, Fee SC, Berg RL. The value of routine urine dipstick screening for protein at each prenatal visit. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:214-7.
55. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:137-41.
56. Lindow SW, Davey DA. The variability of urinary protein and creatinine excretion in patients with gestational proteinuric hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:869-72.
57. Boler L, Zbella EA, Gleicher N. Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *Obstet Gynecol.* 1987;70:99-100.
58. Morales JV. Índice proteína/creatinina em amostra de urina em pacientes adultos com glomerulopatias e diferentes níveis de função renal [tese], Porto Alegre(RS): UFRGS; 2002.
59. Jaschevatzky OE, Rosenberg RP, Shalit A, Zonder HB, Grunstein S. Protein/creatinine ratio in random urine specimens for quantitation of proteinuria in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1990; 75:604-6.
60. Quadri KHM, Bernardini J, Greenberg A, Laifer S, Syed A, Holley JL. Assessment of renal function during pregnancy using a random urine protein to creatinine ratio and Cockcroft-Gault formula. *Am J Kidney Dis.* 1994;24:416-20.
61. Robert M, Sepandj F, Liston RM, Dooley KC. Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997;90:893-5.
62. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol.* 2001; 55:436-47.
63. Rodriguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:808-11.
64. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:848-52.
65. Douma CE, van der Post JA, van Acker BA, Boer K, Koopman MG. Circadian variation of urinary albumin excretion in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:107-10.

66. Reynolds C, Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive states of pregnancy. In: DeCherney AH, Nathan L, editors. Current obstetric and gynecologic diagnosis & treatment. 9th.ed. New York: Lange Medical Books; 2003. p.338-53.
67. Lenfant C; National Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Working group report on high blood pressure in pregnancy. J Clin Hypertens (Greenwich). 2001; 3(2):75-88. [capturado em: 2001 maio 28] Disponível em: <http://womenshealth.medscape.com/LeJacq/JHC/2001/v03.n02/jch0302.02/jch0302.02-01.html>.
68. Ramos JG, Martins-Costa S, Edelweiss MI, Costa CA. Placental bed lesions and infant birth weight in hypertensive pregnant women. Braz J Med Biol Res. 1995;28:447-55.
69. Ramos JG, Martins-Costa SH, Kessler JB, Costa CA, Barros E. Calciuria and preeclampsia. Braz J Med Biol Res. 1998;31:519-22.
70. Steibel, JA. Transporte eritrocitário da l-arginina em gestantes normais e com pré-eclâmpsia [dissertação], Porto Alegre(RS): PUCRS; 1999.
71. Zugaib M, Kahhale S, Barros ACS, Miyada TLA, Camargo Jr. HSA, Neme B. O papel da uricemia no diagnóstico e prognóstico da síndrome hipertensiva na gestação: estudo de 343 casos. Ginecol Obstet Bras. 1985;8:47-51.
72. Vasconcellos M, Franco PT, Paiva V, Rocco R. Como utilizar o ácido úrico na gravidez. Rev Bras Ginec Obstet. 1997;19:443-50.
73. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension. 2003;42:1206-52. [National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee]
74. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. The high-risk infant. In: Nelson textbook of pediatrics. 16th.ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2000. p.474-86.
75. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr. 1991;119:417-23.
76. Ventura SJ, Hamilton BE, Mathews TJ, Chandra A. Trends and variations in smoking during pregnancy and low birth weight: evidence from the birth certificate, 1990-2000. Pediatrics. 2003; 111:1176-80.

77. Callegari-Jacques SM. Correlação linear simples. In : Bioestatística: princípios e aplicações. Porto Alegre: Artmed; 2003. p.84-93.
78. Spector N. Manual para a redação de teses, projetos de pesquisa e artigos científicos. 2^a.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
79. Neithardt AB, Dooley SL, Borensztajn J. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio. Am J Obstet Gynecol. 2002;186:883-6.
80. Xiong X, Demianczuk NN, Buekens P, Saunders LD. Association of preeclampsia with high birth weight for age. Am J Obstet Gynecol. 2000;183:148-55.

8. ANEXOS

ANEXO 1

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Hospital São Lucas da PUCRS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

"VALOR DO ÁCIDO URICO SÉRICO MATERNO NA DOENÇA HIPERTENSIVA NA GESTAÇÃO "

Pesquisadores: Dra. Leticia G. Paula e Dr. Ivan Antonello

Justificativa: A Hipertensão arterial na gestação é a causa de aumento das mortes da mãe e dos seus filhos como também de outras doenças associadas.

O momento ideal para interrupção da gestação é uma decisão crítica e individualizada, já que um nascimento precoce pode acarretar todos os danos da prematuridade e uma interrupção tardia da gestação pode levar a morte intra-útero do seu filho.

O ácido úrico sérico materno pode ser um indicador bioquímico tanto dos riscos maternos como perinatais. Sua dosagem poderia indicar com maior precisão o momento ideal para se interromper a gestação.

Objetivo: Estudar o valor do ácido úrico no sangue das gestantes como sinal de agravamento da doença hipertensiva materna e como sinalizador de prognóstico perinatal.

Procedimento: A sua participação na presente pesquisa constará da análise do seu prontuário. Como a determinação do ácido úrico faz parte da rotina no atendimento às gestantes com pressão alta, não haverá novas coletas além daquelas indicadas para o atendimento das grávidas com essa doença.

Sigilo: Seu médico irá tratar sua identidade e os seus dados com padrões profissionais de sigilo. O seu nome não será identificado em publicação que possa resultar deste estudo.

Participação/Encerramento: Você é livre para recusar-se a participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento. A participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará em qualquer penalidade ou perda de benefícios.

Custos da Participação: Todos os procedimentos e exames laboratoriais para esta pesquisa serão fornecidos gratuitamente.

Não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaração da Paciente:

Eu,.....,fui informada dos objetivos das pesquisas acima de maneira clara e detalhada, tendo tido tempo para ler e pensar sobre a informação contida neste termo de consentimento antes de entrar para o estudo. Recebi informação a respeito da investigação a ser realizada, esclareci minhas dúvidas e concordei voluntariamente em participar deste estudo. Além disso, sei que novas informações, obtidas durante o estudo, me serão fornecidas e terei liberdade de retirar meu consentimento de participante na pesquisa, em face destas informações.

Fui informada que caso existam danos a minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei.

Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, posso chamar Dra. Letícia G. Paula no telefone 3333.1048. Se sentir-me prejudicada na minha participação ou se minhas dúvidas não forem totalmente esclarecidas, devo entrar em contato com o coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa que autorizou a presente investigação pelo telefone 3320.3345 (Dr. Délio José Kipper)

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Data:...../...../.....

Nome do Paciente:

Assinatura do Paciente:.....

Nome do Pesquisador:

Assinatura do Pesquisador:

ANEXO 3



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA



Ofício n. 304/04-PG

Porto Alegre, 13 de setembro de 2004.

À Pós-Graduanda
Letícia Germany Paula
N/Faculdade

Prezada Pós-Graduanda:

Comunicamos que a proposta de dissertação intitulada "Associação entre ácido úrico, severidade da doença materna e prognóstico perinatal em gestantes hipertensas" foi aprovada pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde.

A mesma deverá ser encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa, através do CINAPE, 2º andar do Hospital São Lucas/PUCRS.

Em anexo, cópia da avaliação.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Carlos Cezar Fritscher
Coordenador Geral dos Cursos de
Pós-Graduação em Medicina

C/c: Prof. Dr. Ivan Carlos Ferreira Antonello

ANEXO 4



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP - PUCRS



Ofício nº 742/04-CEP

Porto Alegre, 01 de outubro de 2004.

Senhor(a) Pesquisador(a):

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa intitulado: "Associação entre ácido úrico, severidade da doença materna e prognóstico perinatal em gestantes hipertensas".

Sua investigação está autorizada a partir da presente data.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Délio José Kipper

COORDENADOR DO CEP-PUCRS

Ilmo(a) Sr(a)
Mest Leticia Germany Paula
N/Universidade

ANEXO 5

PLANILHA DE COLETA DE DADOS

DADOS DA GESTANTE

Nome: _____ Registro: _____
Idade: _____ anos Cor: _____ Fumo: _____ quantos: _____
Gesta: _____ para: _____ Cesariana: _____ Abortos: _____
DUM: _____ Idade Gestacional Obstétrica (nascimento): _____ semanas

PATOLOGIA NA GESTAÇÃO

Hipertensão Crônica: _____
P.E. leve: _____ Pressão arterial na
P.E. grave: _____ internação: _____ mm Hg
Eclampsia: _____ P/C: _____
Hipertensão transitória: _____ Prot. 24h: _____
Ác. Úrico: _____
Outras Patologias: _____

PARTO

Vaginal: _____ Indicação da Cesariana:
Cesariana: _____
1. Ht s/ condições para indução
2. Falha na indução
3. Iterativa
4. Sofrimento fetal
5. DCP
6. DPP
7. Apresentação pélvica
Alta Óbito(causa) 8.Outra

DADOS DO RN

Peso: _____ g APGAR: 1º min. _____ 5º min. _____

Idade gestacional pediátrica: _____ semanas

Evolução do RN: _____
1. Normal
2. UTI neonatal
3. Prematuridade
4. Membrana hialina
5. Taquipnéia transitória
6. Outra patologia (descrever)

Crescimento: _____
1. AIG
2. GIG
3. PIG Alta: Óbito(causa):

ANEXO 6

H. São Lucas	UTI Neonatal	Ano: _____ Mês: _____ Nº _____
Nome: _____ Reg n° _____ Endereço: _____ Telefone: () _____ Parto: HSL () Adm. Fora () De casa () Outro Hosp. () Qual: _____ Cidade: _____ Tipo Int.: SUS () Part () Conv. () Qual? _____ Peso nasc. _____ g Peso Hospit: _____ g Cor () (B/P/M/A) Sexo () (M/F) Apgar 1º min. _____ Apgar 5º: _____ Id. gest. (ped) _____ sem. Peso/IG: AIG PIG GIG Data nasc.: _____ Data Int.: _____ Internação anterior HSL: () _____ Data da alta: _____ Para casa: () Para outro hosp.: () Qual: _____ Médico que encaminhou: _____ End. do médico _____ _____ Tel. médico _____ Tel. Hospital _____		
LISTAS DE PROBLEMAS		
	Início	Resol.
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
* CRIB (nos menores de 1500 g):		
Tempo na UTI (I, II, III e Isol.): _____ d. Tempo em Cuidados Intermediários: _____ d Tempo Total (UTIN + CI): _____ d. Pediatra do RN: _____ Neonatologista responsável: _____ Rubrica: _____		
Nota: se necessário, usar folha adicional		

ANEXO 6 (continuação)

DIAGNÓSTICOS

A. DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS

1. Adaptação respiratória do nascimento
2. Taquipnéia transitória (inclui SAR tipo II)
3. Membrana hialina
 - a. Raio-X típico
 - b. Raio-X não típico
4. Aspiração de mecônio
5. Aspiração (outras síndromes)
6. Hipertensão pulmonar persistente
7. *Pneumonia* a. Cong. b. Adq. c. Incerta
8. Pneumotórax 9. Pneumomedistino
10. Enfisema pulmonar
11. Displasia broncopulmonar
12. Apnéia da prematuridade
13. Outro(s) *distúrbio(s) respiratório(s)* Quais?

B. DISTÚRBIOS CÁRDIO-CIRCULATÓRIOS

14. Ductus arteriosus
15. Cardiopatia congênita

Qual?
16. Cardiopatia sem diagnóstico etiológico
17. Insuficiência cardíaca
18. Edema generalizado
19. Hydrops Fetalis
20. Hipotensão - Choque
21. Outro(s) *dist. cárdio-circulatório(s)* Qual(is)?

C. ICTERICIA-PROBL. HEMATOLÓGICOS

22. Hiperbil. Indireta de causa desconhecida
23. Hiperbilirubinemia direta

Causa:
24. Hiperbilirubinemia indireta de causa conhecida
 - a. Rh b. ABO c. Outra:
25. Ictericia fisiológica (Bili ↓ 12 mg. S/causa)
26. Hemorragia (exceto cerebral)

Local:
27. CIVD
28. Anemia Causa:
29. Policitemia (Ht ↑ 65%)
30. Outro. Qual:

D. DISTÚRBIOS ENDÓCRINO-METABÓLICOS

31. Hipoglicemia
32. Hiperglicemia
33. Hipocalcemia
34. Hipomagnesemia
35. Hiponatremia
36. Hipotermia
37. Desidratação
38. Filho de diabética
39. Outro. Qual?

E. DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

40. Asfixia perinatal
41. Convulsões
42. Tremores
43. Hemorragia intraventricular

Grau máximo: I II III IV Indeterm.
44. Hemorragia cerebral (não intrav.)
45. Hidrocefalia
46. Malformação do SNC Qual:
47. Outro problema neurológico

Qual:

INFECÇÃO

- | | (A)* | (B)* | Germe |
|------------------|------|------|-------|
| 48. Septicemia | () | () | _____ |
| 49. Meningite | () | () | _____ |
| 50. Intestinal | () | () | _____ |
| 51. Cutânea | () | () | _____ |
| 52. Onfalite | () | () | _____ |
| 53. Conjuntivite | () | () | _____ |
| 54. Pneumonia | () | () | _____ |
| 55. Outra | () | () | _____ |

Localização:

*(A) Comprovado por cultura *(B) Cultura neg. ativa

56. Infecção?

- a. Antibióticos por Antecedentes Obst. (s/clínica)
- b. Antibióticos por Procedimentos Invasivos
- c. Antibióticos por Incerteza Diagnóstica

57. Adquirida a. HSL b. Outro Hospital
58. Infecção bacteriana congênita
59. Comunitária
60. Aquisição incerta
61. Infecção congênita crônica

Qual?

62. Virose adquirida

G. DISTÚRBIOS DIGESTIVOS

63. Diarreia não bacteriana
64. Enterocolite necrosante
65. Refluxo gastro-esofágico
66. Malformação digestiva

Qual?
67. Vômitos
68. Outro *distúrbio digestivo*

Qual?

H. OUTROS DISTÚRBIOS

69. Depressão anestésica

Qual droga
70. Efeitos drogas mãe (não anestésicos)

Qual ?
71. Intoxicação medicamentosa do RN

Qual ?
72. Trauma obstétrico

Qual ?
73. *Distúrbio gênito-urinário*

Qual ?
74. Insuficiência renal

Causa:
75. Tumor Qual ?
76. Problema ortopédico

Qual ?
77. Doença ocular (exceto conjuntivite)

Qual ?
78. Doença cutânea (exceto infecção)

Qual ?
79. Doença dismorfológica (cromossômica, genética, embriológica, deformações)

Qual ?
80. Anomalia congênita isolada

Qual ?

I. OUTRA PATOLOGIA NÃO LISTADA

Qual?

PROCEDIMENTO

- | | |
|--|----------------------------|
| 81. Cat. Art. Umbilical | 82. Cat. veia umbilical |
| 83. Cat. venoso central | 84. Oxigênio Dias: _____ |
| 85. CPAP Nasal Dias: _____ | 86. Respirador Dias: _____ |
| 87. Transf. N°: _____ | 88. Foto |
| 89. Exsang.-transfusão | 90. NPT |
| 91. Cirurgia (não flebotomia) <p>Qual?</p> | |
| 92. Flebotomia (não veia umbilical) | |
| 93. Complicações de procedimentos <p>Quais ?</p> | |
| 94. Outros procedimentos não listados <p>Quais ?</p> | |

DROGAS

- 95 Antibióticos. Quais: _____

- | | |
|----------------------------|---------------------------------|
| 96. Aminof. Teofilina | 97. Fenobarbital |
| 98. Morfínicos | 99. Adrenalina UTIN |
| 100. Tolazolina | 101. Furosemide |
| 102. Hidantal | 103. Indometacina |
| 104. Dopamina | 105. Dobutamina 106. Pancurônio |
| 107 Surfactante. Qual? | |
| 108. Óxido nítrico | |
| 109. Outras drogas. Quais? | |

CONDIÇÕES DE ALTA

- | | |
|----------------|-------------------------------------|
| 110. Boas | 111. Óbito Dias: _____ Horas: _____ |
| 112. Melhorado | 113. Sem melhora 114. Seq. neurol. |

ANEXO 8

INDICAÇÕES DAS CESARIANAS POR ORDEM DE FREQUÊNCIA

- 1- SEM CONDIÇÕES PARA INDUÇÃO: 24 (41,4%)
- 2- SOFRIMENTO FETAL CRÔNICO 11 (19%)
- 3- ITERATIVA 7:: (12,1%)
- 4- DESPROPORÇÃO CÉFALO PÉLVICA: 3 (5,2%)
- 5- OUTRAS INDICAÇÕES (descolamento prematuro de placenta, apresentação pélvica, sofrimento fetal agudo): 13 (22,3%)