



DIFERENÇA ENTRE O PERFIL CLÍNICO E BIOQUÍMICO DE GESTANTES SAUDÁVEIS E COM PRÉ-ECLÂMPSIA

RAFAELA DA SILVA ROCHA; ERIK ANTÔNIO BARROS GUEDES; ELAINE LUIZA SANTOS SOARES DE MENDONÇA; MARILIA OLIVEIRA FONSECA GOULART; ALANE CABRAL MENEZES DE OLIVEIRA

RESUMO

A pré-eclâmpsia (PE) pode ser interpretada por perturbação placentária, tolerância imunológica, estresse oxidativo e inflamação sistêmica, frente a isto, estudos têm constatado que parâmetros bioquímicos de rotina podem ser analisados a fim de identificar processos inflamatórios e de estresse oxidativo, os quais possuem baixo custo, e facilidade de mensuração, com associações importantes em desfechos adversos nessas gestações. Recentemente, o ácido úrico e a proteína C reativa (PCR) tem sido investigado na PE, pois parecem refletir importantes informações endógenas, diante disso, objetivo do estudo foi avaliar as diferenças entre o perfil clínico e bioquímico de gestantes saudáveis e com PE. Trata-se de um estudo transversal, com gestantes atendidas em um hospital de referência para gestações de alto risco de Maceió/AL. Os critérios de elegibilidade foram pré-estabelecidos. A coleta de dados se sucedeu a partir da aplicação do protocolo de pesquisa padronizado e exames bioquímicos. Para análise estatística dos dados, utilizou-se o teste T independente, considerando $p < 0,05$ como significativo. Foram admitidas 289 gestantes, destas 263 (91,0%) possuíam diagnóstico de PE. A idade cronológica foi superior no grupo com PE ($25,56 \pm 7,04$ vs. $22,6 \pm 7,1$ anos), além de serem majoritariamente advindas da capital (53,9%) com escolaridade superior a quatro anos (95,8%), se autodeclarando não pretas. Ao comparar as gestantes saudáveis e com PE, foi possível observar que gestantes com PE apresentaram elevação das concentrações endógenas de ácido úrico ($5,14 \pm 1,40$ mg/dL; $p < 0,001$) e PCR ($50,95 \pm 52,63$ mg/dL; $p = 0,045$), de forma significativa. Assim, pode-se concluir que a PE relaciona-se com a elevação de biomarcadores que participam de processos inflamatórios, intensificando a fisiopatologia da doença, e os desfechos adversos.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia, Inflamação, Biomarcadores.

1 INTRODUÇÃO

Durante o processo gestacional normal, alterações adaptativas (fisiológicas e metabólicas) ocorrem para atender as necessidades do binômio materno-fetal, com demandas prioritárias para o desenvolvimento e crescimento do feto. Entretanto, falhas adaptativas, de cunho metabólico ou fisiológico, adjacentes a fatores de risco (adolescência, idade avançada, doenças subjacentes, estado nutricional, entre outros), podem culminar em gestações de alto risco (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Dentre as gestações de alto risco, a pré-eclâmpsia (PE) tem se destacado, por sua alta prevalência, acometendo de 3 à 10% das gestações (KALAGUIRI *et al.*, 2017). A PE é uma doença multissistêmica, podendo ser caracterizada pelo desenvolvimento de hipertensão após a vigésima semana gestacional, acompanhada ou não de proteinúria, além de sinais ou sintomas indicativos de lesão de órgãos alvo. Además, a apresentação da PE pode mudar dependendo do

tempo de diagnóstico (precoce ou tardio), da gravidade da doença (leve ou grave), bem como dos sinais e sintomas identificados (MARY *et al.*, 2017; PHIPPS *et al.*, 2019).

Apesar de sua fisiopatologia não estar totalmente compreendida, sabe-se que a PE pode ser interpretada por perturbação placentária, tolerância imunológica, estresse oxidativo e inflamação sistêmica (ARANGUREN *et al.*, 2014; PHIPPS *et al.*, 2019). Frente a isto, estudos têm constatado que parâmetros bioquímicos de rotina podem ser analisados a fim de identificar processos inflamatórios e de estresse oxidativo, os quais possuem baixo custo, e facilidade de mensuração, com associações importantes em desfechos adversos nessas gestações (MARY *et al.*, 2017).

Dentre estes marcadores bioquímicos, o ácido úrico e a proteína C reativa (PCR) tem sido investigado, pois parecem refletir importantes informações endógenas na PE (AGUIAR *et al.*, 2013; DAMACENA, 2016; ZHAO *et al.*, 2020). Desta forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar as diferenças do perfil clínico e bioquímico de gestantes saudáveis e com PE.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, do tipo transversal, realizado no ano de 2017, na maternidade escola do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA) em Maceió-AL, com aprovação do comitê de ética em pesquisa sob o nº CAAE: 35743614.1.0000.5013.

Os seguintes critérios de inclusão foram adotados para gestantes com PE: gestantes que consentiram participar do estudo, assinando o Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), com diagnóstico de PE, assim como estar hospitalizada na maternidade escola do HUPAA; e de exclusão: concomitância com outras morbidades (como diabetes *mellitus* tipo 1, 2 ou gestacional, doença renal, câncer, dentre outros agravos), e/ou progenitoras em grave estado geral de saúde. Para as gestantes saudáveis, critérios de elegibilidade foram semelhantes aquelas com o diagnóstico médico de PE, compondo desta forma o grupo controle, para fins de comparação.

A coleta de dados se sucedeu com aplicação do protocolo de pesquisa padronizado, previamente testado (estudo piloto), contendo: renda e status socioeconômico familiar, características maternas (idade [<19 anos, 19 a 35 anos, > 35 anos], educação [< 4 anos de escolaridade], cor da pele autorreferida [negra ou outra], estado civil [solteiro ou casado], estilo de vida [consumo atual de bebidas alcoólicas], clínica [índice de massa corporal gestacional – IMC, ganho de peso durante a gravidez]), e informações bioquímicas (concentrações séricas de ácido úrico [mg/dL] e de Proteína C Reativa – PCR [mg/dL]).

Após jejum noturno, com período mínimo de 8 horas, as amostras do soro foram coletadas por profissional qualificado, usando agulha e seringa estéril, para a dosagem sérica de ácido úrico (mg/dL) e PCR (mg/dL). Os intervalos de referência normais de ácido úrico e PCR foram respectivamente 2,6 – 6,0 mg/dL e $<6,0$ mg/dL.

Após realização do teste de normalidade Shapiro-wilk, a hipótese alternativa foi rejeitada, sendo as variáveis contínuas apresentadas por média e desvio padrão (\pm DP) e as categóricas por número de eventos (n), acompanhado de sua respectiva frequência (%). Para avaliar a relação entre os grupos de gestantes saudáveis e com PE, com os parâmetros bioquímicos (ácido úrico (mg/dL), Proteína C Reativa – PCR (mg/dL) e Proteinúria (labstix $>4+$), foi realizado o teste T independente, considerando como significativo $p<0,05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram admitidas no estudo 289 gestantes usuárias dos serviços de atenção terciária do estado de Alagoas. Destas, 263 (91,0%) possuíam diagnóstico médico de PE. A média de

idade cronológica foi superior no grupo com PE ($25,56 \pm 7,04$ vs. $22,6 \pm 7,1$ anos). As gestantes com PE foram majoritariamente advindas da capital (142/263; 53,9%) com escolaridade superior a quatro anos (252/263; 95,8%), se autodeclarando não pretas [pardas (185/263; 70,3%); brancas (35/263; 13,3%), amarelas (3/263; 1,1%), e indígenas (2/263; 0,8%)], com renda mensal superior a um salário mínimo (R\$: $1.120,92 \pm 1.030,67$ reais).

A fim de comparação, as gestantes saudáveis, se auto referiram predominantemente como não pretas (24/26; 92,3%) [Parda (14; 53,8%); branca (9; 34,6%) e amarela (1; 3,8%)], com renda mensal média maior que um salário mínimo (R\$: $1.082,61 \pm 703,45$ reais). Ao comparar ambos grupos, foi possível detectar que a elevação das concentrações endógenas de ácido úrico, PCR e proteinúria em gestantes com PE, de forma significativa (**Tabela 1**).

Tabela 1. Mensuração comparativa de parâmetros bioquímicos endógenos entre gestantes com Pré-eclâmpsia e saudáveis, Alagoas, 2017.

Pré-Eclâmpsia (±DP)	Pré-Eclâmpsia		Controle		P* (±DP)
	n (%)	Media	n (%)	Media	
Ácido úrico (mg/dL)	263 (100,0)	5,14 (±1,40)	26 (100,0)	3,93 (±0,85) ₁	<0,00
PCR (mg/dL)	159 (60,4)	50,95 (±52,63)	18 (69,2)	27,48 (±23,11)	0,045
Proteinúria (labstix > 4+)	234 (88,9)	2,26 (±1,19)	24 (92,3)	1,29 (±0,69) ₁	<0,00

*Teste T independente.

Foi constatado que tanto no grupo de gestantes PE, quanto no de saudáveis, a idade cronológica esteve entre o período caracterizado como idade fértil, fora da margem de alto risco. Corroborando tal achado, Kumar e Singh (2019) em estudo de casos e controles realizado na Índia, também identificaram idade semelhante entre a amostra. Isto pode ser apoiado no fato de que estudos têm demonstrado que idade materna cronológica precoce (<19 anos) ou avançada (> 35 anos) está relacionada a estados de PE grave ou Eclâmpsia (KANAGAL et al., 2014; AHMED et al., 2017; KUMAR e SINGH, 2019).

Contudo, há estudos que demonstram que características genéticas podem possuir maior influência sobre o desenvolvimento de PE, visto que detectaram em modelos animais com sobreposição espontânea de PE mais de 80% dos genes presentes nesta patologia quando comparados ao grupo controle, podendo ser apontado como um possível mecanismo subjacente à etiopatogenia da PE a alteração do metabolismo de ácidos graxos, visto que quando há uma diminuição no gene Paraoxonase 2 (Pon2), há aumento do fluxo de ácidos graxos para a placenta podendo resultar no aumento do estresse oxidativo e das cascatas inflamatórias, sendo este um mecanismo para o desenvolvimento da PE (MAEDA et al., 2019).

Adicionalmente a isto, não foi possível identificar diferenças estatísticas entre características socioeconômicas nocivas, como a baixa escolaridade (<4 anos), a baixa renda mensal, e desemprego, entretanto vale salientar que mais de 15% das famílias foram classificadas na linha da pobreza, e procedentes de forma predominante da capital do estado. Ratificando tal achado, Oliveira et al 2015, ao estudar gestantes com PE no estado de Alagoas também não observaram diferença significativa quanto as variáveis socioeconômicas desfavoráveis. Tais achados podem ser explicados pela homogeneidade da amostra, em razão a comunicação entre estas variáveis, mesmo que de forma hostil, pois segundo a Pesquisa de Orçamento Familiar – POF 2011), a renda familiar pode estar relacionada ao nível de escolaridade, e conseqüentemente as condições gerais supraelencadas. Também, vale frisar que Maceió/AL possui o pior índice de desenvolvimento humano (IDH) do país, considerando a educação, renda e longevidade (IBGE, 2019).

Quanto aos níveis séricos de ácido úrico, houve aumento de sua expressão em gestantes com PE, quando comparado aquelas saudáveis. O ácido úrico desempenha um papel fundamental nos estágios placentário e periférico, responsáveis por caracterizar a degradação das purinas utilizadas no processo metabólico. Quanto aos níveis séricos de ácido úrico encontrados em gestantes com PE, os estudos demonstraram que em grandes concentrações (≥ 6 mg/dL) estes podem trazer complicações graves ao período gravídico, resultando no maior aumento do risco de parto prematuro e alto índice de patologias inflamatórias comparados a gestações saudáveis (CABRAL et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2015; LE et al., 2018; MENDONÇA, 2022). Os mecanismos fisiopatológicos como a hipóxia placentária e liberação de micropartículas sinciciais trofoblásticas na corrente sanguínea das mães, encontram-se em concentrações elevadas, o que favorece a formação de ácido úrico a partir de substratos purínicos, desenfreado uma série de danos inflamatórios nas gestantes com PE, elevando os níveis séricos do ácido úrico nas gestantes com PE (MENDONÇA et al., 2022).

Sobre as concentrações endógenas de PCR, embora nossos achados tenham demonstrado um nível elevado tanto em gestantes saudáveis quanto com PE, os níveis encontrados em gestantes com PE foram superiores, possivelmente relacionado a processos inflamatórios subjacentes. De acordo com Mendonça et al. (2022) a PCR está associada tanto a reações inflamatórias de baixo grau, quanto a processos agudos, a partir disto foi identificado que suas concentrações estavam aumentadas em algumas condições clínicas como a PE, com isto houve o interesse sobre tal proteína a fim de identifica-la como possível preditora da PE (GAMMILL et al. 2010) Estudos demonstraram que não haviam diferença entre as expressões de citocinas pró-inflamatórias da placenta de mulheres PE quando comparadas a seus controles, sugerindo então que a elevação da PCR seria proveniente de fontes não-placentárias, havendo a confirmação que sua produção era oriunda dos hepatócitos, sob intervenção da IL-6 e TNF- α (GAMMILL et al., 2010; BENYO et al., 2001).

Quanto à proteinúria, sua pertença participa do diagnóstico de PE, alguns autores debatem a respeito deste ponto, visto que há relatos de gestações com PE onde a proteinúria esteve ausente. A partir disto foi observado que além de utilizado para diagnóstico clínico, sua presença também parece estar associada a desfechos desfavoráveis maternos e perinatais, entretanto, ainda não está totalmente elucidada (DOUGLAS, 1994; SHAH et al., 2008).

4 CONCLUSÃO

Diante destes resultados, pode-se apontar que o ácido úrico e a PCR, parecem ser importantes bioquímicos para o acompanhamento de gestantes com PE, salientado que exigem atenção urgente, não apenas por se associarem à morbimortalidade na perinatologia, mas também, pela possibilidade do desenvolvimento de desfechos irreparáveis a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, F. et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.1, n.59, p.85-92, 2013. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302013000100016>
- ARANGUREN, L. et al. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. **Fronteiras em Psicologia**, v.5, n.372, p.1-11, 2014. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00372>.
- AHMED, Q. N.; DEWAN, F. Effect of raised serum uric acid level on perinatal and maternal outcome in cases of pregnancy-induced hypertension. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal*, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 58–60, 2017. DOI: 10.3329/bsmmuj.v10i2.31910. <https://doi.org/10.3329/bsmmuj.v10i2.31910>. Acesso em: 18 aug. 2022.
- BENYO, DF. et al. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. **J Clin Endocrinol Metab.** v.6, n.86, p.2505-12, 2001. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7585>.
- BERNARDES, T. P. et al. Early and late onset pre-eclampsia and small for gestational age risk in subsequent pregnancies. **PLoS ONE**, v. 15, n. 3, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230483>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. Gestação de alto risco: manual técnico/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção   Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. - 6. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2022. xxx p. - (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- BROWN, M. et al. Hypertensive disorders of pregnancy ISSHP Classification, Diagnosis and Management Recommendations. **Hypertension**, n.72, p.24-73, 2018. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>.
- CABRAL, A. et al. Concentração Sérica Materna da Proteína C Reativa em Gestações Complicadas pela Pr -eclâmpsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Belo Horizonte, v.24, n.1, p.435, 2002. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032002000100002>.
- DAMACENA, A. Associação entre ácido úrico materno com resultados maternos e perinatais na pr -eclâmpsia. Botucatu, 2016. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/138245>>
- DOUGLAS KA; REDMAN CW. Eclampsia in the United Kingdom, *BMJ*. 1994; 309 (6966): 1395–1400. 10.1136/bmj.309.6966.1395. [10.1136/bmj.309.6966.1395](https://doi.org/10.1136/bmj.309.6966.1395).
- GAMMILL, HS. et al. Does C-reactive protein predict recurrent preeclampsia?. **Hypertens Pregnancy**. v.4, n.29, p.399-409, 2010. [10.3109/10641950903214633](https://doi.org/10.3109/10641950903214633).
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estat stica. IBGE. Cidades@/ Pa ses@. [Acesso em 2022 Agosto]. Disponível em: <<http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/home/php>>.
- KANAGAL, D. et al. Levels of serum calcium and magnesium in pre-eclamptic and normal pregnancy: a study from coastal India. **J Clin Diagn Res**, v.7, n.8, p.1-4, Jul, 2014. [10.7860/JCDR/2014/8872.4537](https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8872.4537).
- KALAGUIRI, R. et al. Diabetes and preeclampsia affecting pregnancy: a retrospective cross-

- sectional study. **Copyright by the American Federation for Medical Research (AFMR)**, 2017. [10.1136/jim-2017-000537](https://doi.org/10.1136/jim-2017-000537).
- KUMAR, N.; SINGH S.K. Maternal serum uric acid and calcium as predictors of hypertensive disorder of pregnancy: A case control study. **J Obstet Gynecol**, v. 58, n. 2, p. 244-250, Taiwan, 2019. [10.1016/j.tjog.2019.01.014](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.01.014).
- LEE, Kiara et al. Pre-eclampsia: a Scoping Review of Risk Factors and Suggestions for Future Research Direction. **Regen Eng Transl Med**. 2022 May. Regenerative Engineering and Translational Medicine Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. [10.1007/s40883-021-00243-w](https://doi.org/10.1007/s40883-021-00243-w).
- Le M. Tam et al. Maternal serum uric acid concentration and pregnancy outcomes in women with pre-eclampsia/eclampsia. **Department of Public Health, Hue University, Vietnam**. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2018. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12697>
- MAEDA, K. et al. Spontaneous superimposed preeclampsia: chronology and expression unveiled by temporal transcriptomic analysis. **Physiol Genomics**. v.8, n.51, p.342-355, 2019. [10.1152/physiolgenomics.00020.2019](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00020.2019).
- MARY, S. et al. Placental Proteomics Provides Insights into Pathophysiology of Pre-Eclampsia and Predicts Possible Markers in Plasma. **Journal of Proteome Research, Maharashtra, Índia**. v. 16, n. 2, p. 1050–1060, 3 fev. 2017. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b00955>
- MENDONÇA, E. et al. Serum uric acid levels associated with biochemical parameters linked to preeclampsia severity and to adverse perinatal outcomes. **Archives of Gynecology and Obstetrics**. n.305, p.1453-1463, 2022. [10.1007/s00404-021-06313-2](https://doi.org/10.1007/s00404-021-06313-2)
- OLIVEIRA, L. et al. Preeclampsia: oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction. **São Paulo**, v.32, n.12, p.609-616, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032010001200008>.
- OLIVEIRA, A. et al. Fatores Maternos e Resultados Perinatais Adversos em Portadoras de Pré-eclâmpsia em Maceió, Alagoas. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v.106, n.2, p. 113-120, Outubro, 2015. <https://doi.org/10.5935/abc.20150150>.
- Oliveira A. et al. Assistência nutricional para gestantes de alto risco. In: **Associação Brasileira de Nutrição**; Fidelix MSP, Coppini LZ, Hordonho AAC, organizadoras. PRONUTRI Programa de Atualização em Nutrição Clínica: Ciclo 4. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2016. p. 45-102. (Sistema de Educação Continuada a Distância; v. 4). Disponível em: <<https://portal.secad.artmed.com.br/artigo/assistencia-nutricional-para-gestantes-de-alto-risco>>
- ONUEGBU, A. et al. High sensitivity C-reactive protein assessment and serum lipid profile in southeastern Nigeria women with preeclampsia. **Departments of Chemical Pathology and Obstetrics and Gynecology**, Nnewi, v. 24, n. 3, p. 276–279, 28 maio 2015. [10.1159/000381778](https://doi.org/10.1159/000381778).
- PHIPPS, E. et al. Preeclampsia: pathogenesis, new diagnoses and therapies. **Nature Reviews Nephrology**, Nat Rev Nephrol. 2019. [10.1038/s41581-019-0119-6](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6).
- PERES, G. et al. Peres preeclampsia and eclampsia: an update on the pharmacological

treatment applied in Portugal. **Jornal de Desenvolvimento e Doença Cardiovascular**, v.5,3, 2018. [10.3390/jcdd5010003](https://doi.org/10.3390/jcdd5010003).

Pesquisa de orçamentos familiares (POF) 2008-2009 : análise do consumo alimentar pessoal no Brasil / IBGE, **Coordenação de Trabalho e Rendimento**. Rio de Janeiro: IBGE, 2011, p. 150.

SALUSTIANO, Eugenia Maria Assunção. Perfil sérico de melatonina, citocinas e cortisol em gestantes com pré-eclâmpsia. 2014. Tese (Doutorado em Obstetrícia e Ginecologia) - Faculdade de Medicina, **Universidade de São Paulo**, São Paulo, 2014. [doi:10.11606/T.5.2014.tde-23092014-085233](https://doi.org/10.11606/T.5.2014.tde-23092014-085233). Acesso em: 2022-08-18.

SHAH, AK. et al. Eclampsia: a neurological perspective, **J. Neurol. Sci.** v.1-2, n.271, p.158-167, 2008. [10.1016/j.jns.2008.04.010](https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.04.010).

SILVA, E. et al. Bioimpedance in pregnancy: resistance and reactance of pregnant women with preeclampsia. Bioimpedance in pregnant women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(4):357-65. **Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP**, São Paulo, 2008. [10.3109/10641950903116523](https://doi.org/10.3109/10641950903116523).

ZHAOA, H. et al. Inhibition of protein kinase C b contributes to the pathogenesis of preeclampsia by activating autophagy. **E BioMedicine**, n.56, 2020. [10.1016/j.ebiom.2020.102813](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102813).