

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA

HILDA HELENA SOUZA DA CUNHA

**PROTEINÚRIA E ÁCIDO ÚRICO SÉRICO MATERNOS EM
PACIENTES COM SÍNDROME DE HELLP**

Porto Alegre,
2012

HILDA HELENA SOUZA DA CUNHA

**PROTEINÚRIA E ÁCIDO ÚRICO SÉRICO MATERNOS EM
PACIENTES COM SÍNDROME DE HELLP**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Ivan Carlos Ferreira Antonello

Co-Orientadora: Letícia Germany Paula

Porto Alegre,

2012

Ficha Catalográfica

C972p Cunha, Hilda Helena Souza da

Proteinúria e ácido úrico sérico maternos em pacientes com síndrome de HELLP / Hilda Helena Souza da Cunha. Porto Alegre: PUCRS, 2012.

93 f.: il. Inclui artigo científico encaminhado para publicação.

Orientador: Prof. Dr. Ivan Carlos Ferreira Antonello.

Co-Orientadora: Profa. Dra. Letícia Germany Paula.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde.

1. SÍNDROME DE HELLP. 2. SÍNDROME DE PRÉ-ECLÂMPSIA. 3. ÁCIDO ÚRICO. 4. PROTEINÚRIA. 5. GESTANTES. I. Antonello, Ivan Carlos Ferreira. II. Paula, Letícia Germany. III. Título.

CDD 618.3

CDU 616.12-008.331.1:618.3(043.3)

N.L.M. WQ 244

AGRADECIMENTOS

Agradeço, sempre, à Deus por me conduzir e por colocar pessoas especiais em minha vida. Dentre estas, gostaria de agradecer e manifestar meu carinho aos meus orientadores.

Ao Professor Doutor Ivan Carlos Ferreira Antonello, exemplo de profissional e ser humano, por ter aceitado me orientar nesta jornada. Agradeço sua dedicação, gentileza e paciência, mesmo em momentos em que tudo parecia estar perdido.

Agradeço, com imensa gratidão e carinho, à Professora Doutora Letícia Germany Paula por ter me acolhido com tanta dedicação, sempre com palavras de incentivo e apoio e, por ter estado presente na hora certa com a palavra certa.

À Professora Doutora Bartira Ercília Pinheiro da Costa por auxiliar na construção deste trabalho com sua competência, delicadeza e entusiasmo.

Aos Professores da Nefrologia, que muito me ensinaram com suas críticas.

Ao Professor Doutor Mário Bernardes Wagner que, em poucas horas, “traduziu” o trabalho de muitos anos, com extremo entusiasmo.

À bibliotecária Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia pela competência, simpatia e disponibilidade sem limites.

Ao Sr. Harlem Tolentino dos Santos Neto, que me auxiliou em momentos árduos, tornando-os mais leves e agradáveis.

Ao Sr. Giquitibá Moraes de Melo (Gique) por sua competência e habilidade, tornando este trabalho ainda mais belo.

Às minhas amigas, Maria, Soraia, Sulene, Marisa e Célia pelo companheirismo e pela torcida para que desse tudo certo.

Às gestantes, que sempre despertaram minha curiosidade, admiração e respeito. Este trabalho também é para elas.

Por fim, mas acima de tudo, agradeço aos meus pais, os melhores que eu poderia ter, por estarem sempre ao meu lado, me incentivando, me apoiando e me ajudando, seja com ações ou palavras, com seu amor incondicional. A eles, dedico este trabalho.

**“ Fosse eu Rei do Mundo,
baixava uma lei:
Mãe não morre nunca,
mãe ficará sempre
junto de seu filho e ele, velho embora,
será pequenino
feito grão de milho.”**

Para Sempre - Carlos Drummond de Andrade

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Análise de pressão arterial sistólica e diastólica em gestantes com SPE sem e com síndrome de HELLP.....	39
Figura 2 – Associação do ácido úrico sérico e o índice P/C com síndrome HELLP..	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Indicadores de gravidade nas desordens hipertensivas da gestação (CUNNINGHAM, 2005)	16
Tabela 2 - Dados demográficos, clínicos e laboratoriais das gestantes com síndrome de HELLP e SPE.....	37
Tabela 3 - Distribuição das gestantes de acordo com o ácido úrico	38
Tabela 4 - Comparação entre os grupos quanto aos estratos de proteinúria.....	38
Tabela 5 - Regressão logística múltipla da relação das variáveis com síndrome de HELLP.....	40
Tabela 6 - Comparação de variáveis perinatais entre síndrome de HELLP e SPE...	41

LISTA DE ABREVIATURAS

µL	microlitro
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AIG	adequado para a idade gestacional
ASSHP	Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
AU	ácido úrico
AVE	acidente vascular encefálico
CHS	Canadian Hypertension Society
CIUR	crescimento intrauterino restrito
CIVD	coagulação intravascular disseminada
DHEG	distúrbios hipertensivos específicos da gravidez
DPP	descolamento prematuro da placenta
EAP	edema agudo de pulmão
EDRF	endothelium-derived relaxing factor
GIG	grande para a idade gestacional
HELLP	hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia
IC	intervalo de confiança
IG	idade gestacional
IRA	insuficiência renal aguda
LDH	desidrogenase láctica
MBG	membrana basal glomerular
mg	miligramas
mg/dL	miligramas por decilitro
mmHg	milímetros de mercúrio
OR	odds ratio
P/C	índice proteinúria/creatininúria de amostra
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PIG	pequeno para a idade gestacional
PIGF	fator de crescimento placentário
RN	recém-nascido
RR	risco relativo
SARS	síndrome da angústia respiratória severa

sFlt1	tirosina-quinase 1 fms- <i>simile</i> solúvel
SPE	síndrome de pré-eclâmpsia
TFG	taxa de filtração glomerular
TGO	transaminase oxaloacética
TGP	transaminase oxalopirúvica
UI/L	unidades internacionais por litro
VEGF	fator de crescimento do endotélio vascular
VPP	valor preditivo positivo

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação dos níveis maternos de ácido úrico sérico (AU) e proteinúria e os dados clínicos e demográficos em gestações complicadas por síndrome de pré-eclâmpsia (SPE), com síndrome de HELLP.

Métodos: Cento e sessenta e nove gestantes foram divididas em dois grupos: Grupo 1 - HELLP – gestantes com SPE complicada pela síndrome de HELLP (n=64); Grupo 2 – SPE – gestantes com SPE sem síndrome de HELLP (n=105).

Resultados: Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas quanto às variáveis idade, cor, paridade, via de parto e mortalidade perinatal entre os grupos. Pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, índice proteinúria/creatininúria (P/C), ácido úrico, creatinina e complicações maternas apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, sendo mais elevados e mais frequentes nas gestantes com síndrome de HELLP. Observou-se que os RN de gestantes com síndrome de HELLP foram mais prematuros, apresentaram menor peso ao nascimento e menor índice de APGAR.

Conclusão: Ácido úrico igual ou maior do que 6,0 mg/dL e índice P/C igual ou maior do que 5 foram mais frequentes nas gestações com síndrome de HELLP, o que permite supor que maiores valores de ácido úrico e de proteinúria em gestantes com SPE aumentam a chance de desenvolvimento de síndrome de HELLP.

Palavras-chave: Síndrome de HELLP, síndrome de pré-eclâmpsia, ácido úrico, proteinúria.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association of maternal serum uric acid (UA) and proteinuria with clinical and demographic data of pregnant women with preeclampsia syndrome (PES) complicated by HELLP syndrome.

Methods: One hundred and nine pregnant women were divided into two groups: group 1 - HELLP – pregnant women with PES complicated by HELLP syndrome (n=64); group 2 – PES – pregnant women with PES but no HELLP syndrome (n=105).

Results: Age, ethnicity, parity, delivery mode and perinatal mortality were not statistically different between groups. Systolic and diastolic blood pressure, protein to creatinine (P/C) ratio, uric acid, creatinine and maternal complications were statistically different between groups; values were higher and events, more frequent among pregnant women with HELLP syndrome. The newborns of pregnant women with HELLP syndrome were more premature, had a lower birth weight and a lower APGAR score.

Conclusion: Uric acid equal to or higher than 6.0 gm/dL and P/C ratio equal to or higher than 5 were more frequent in gestations with HELLP syndrome, which suggests that elevated proteinuria and uric acid levels in pregnant women with PES may increase the chances of developing HELLP syndrome.

Keywords: HELLP syndrome; preeclampsia syndrome; uric acid; proteinuria.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS DA GRAVIDEZ	14
1.2 SÍNDROME DE HELLP	17
1.3 Ácido Úrico no Contexto da Gestação	19
1.3.1 Fisiologia	19
1.3.2 Lesão Endotelial	20
1.3.3 Ácido Úrico: Fator de Risco, Marcador ou Preditor de SPE?	22
1.4 Proteinúria, Proteinúria Patológica e Proteinúria na Gestação	24
1.4.1 Métodos de Quantificação da Proteinúria	26
1.4.1.1 Dipsticks	26
1.4.2 Proteinúria de 24 horas x Índice Proteinúria/Creatininúria de Amostra	26
2 JUSTIFICATIVA	28
3 OBJETIVOS	30
3.1 Geral	30
3.2 Específicos	30
4 PACIENTES E MÉTODOS	31
4.1 Definições de Termos Para o Estudo	31
4.2 Delineamento	32
4.3 Pacientes	32
4.3.1 Critérios de Inclusão	32
4.3.2 Critérios de Exclusão	32
4.3.3 Variáveis em Estudo	33
4.3.3.1 Maternas	33
4.3.3.2 Perinatais	33
4.4 Procedimento	33
4.5 Análise Estatística	34
4.6 Considerações Sobre o Trabalho	35
5 RESULTADOS	36
6 DISCUSSÃO	43
7 CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS	49

ANEXO A – Artigo em português submetido à publicação.....	55
ANEXO B – Artigo em inglês submetido à publicação.....	73
ANEXO C – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS	91
ANEXO D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	92
ANEXO E – Planilha de Coleta de Dados.....	93

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de pré-eclâmpsia (SPE) é uma ocorrência muito grave da gestação, porque leva a grandes riscos maternos e fetais. Ocorre em 6 a 8% das gestações, e é a primeira causa obstétrica direta de morte materna no Brasil, sendo responsável por 12% dos casos. Em países desenvolvidos, 16% das mortes maternas têm como causa os distúrbios hipertensivos específicos da gravidez (DHEG) (KHAN, 2006), sendo a segunda maior causa de morte materna nos Estados Unidos, responsável por, aproximadamente, 15% destas mortes (NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN PREGNANCY, 2000). Estima-se que duzentas mil mulheres morram de SPE por ano no mundo (MONTENEGRO, 2010).

Os DHEG constituem uma das maiores causas de morbidade e mortalidade perinatal, uma vez que 25% dos recém-nascidos apresentam muito baixo peso - menos de 1.500 g -, 40% dos partos são prematuros e a mortalidade está aumentada em cinco vezes (MONTENEGRO, 2010).

1.1 CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS DA GRAVIDEZ

Várias classificações das síndromes hipertensivas da gravidez vêm sendo propostas ao longo dos anos por vários grupos, incluindo o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), o *Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ASSHP) e o *Canadian Hypertension Society* (CHS), levando em consideração aspectos clínicos e laboratoriais. Em 2000, o *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* (NHBPEPWGHBPP) publicou um consenso baseado na classificação do ACOG de 1972, alterando alguns critérios apresentados. Elegeram esta classificação por ser simples, largamente utilizada e porque muito do que se conhece sobre a prevalência dos distúrbios hipertensivos e seus desfechos baseia-se nos dados gerados à partir desta classificação (NHBPEPWGHBPP, 2000).

De acordo com o relatório do *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*, a classificação dos distúrbios hipertensivos gestacionais é:

Pré-eclâmpsia/eclâmpsia: síndrome específica da gravidez que ocorre após a vigésima semana de gestação e é caracterizada por hipertensão arterial acompanhada de proteinúria patológica. A hipertensão é definida como pressão arterial sistólica (PAS) acima de 139 mmHg, e diastólica (PAD) acima de 89 mmHg em gestante previamente normotensa. A proteinúria é definida como patológica quando ultrapassar 300 mg em 24 horas. Na ausência de proteinúria patológica, a doença é suspeitada quando gestantes hipertensas apresentarem cefaleia, borramento visual, dor no epigástrio e/ou hipocôndrio direito ou anormalidades nos resultados dos testes laboratoriais, especificamente plaquetopenia e alterações nos valores das enzimas hepáticas. A proteinúria e a pressão arterial devem voltar ao normal em doze semanas após o parto. A evolução para eclâmpsia caracteriza-se por convulsões não atribuíveis a outras causas nestas pacientes.

Hipertensão crônica: presença de hipertensão arterial prévia ou que aparece antes da 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.

Pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica: é o desenvolvimento da síndrome de pré-eclâmpsia em paciente com hipertensão crônica. O diagnóstico de pré-eclâmpsia sobreposta é provável nas seguintes situações:

- Em mulheres hipertensas e sem proteinúria no início da gestação (menos de vinte semanas) que desenvolvem proteinúria no seu curso;
- Em mulheres com hipertensão e proteinúria prévias à vigésima semana de gestação e que desenvolvem aumento súbito da proteinúria e/ou da hipertensão arterial, trombocitopenia e/ou níveis alterados das transaminases.

Hipertensão gestacional: gestante com hipertensão diagnosticada pela primeira vez após a vigésima semana de gestação sem proteinúria patológica. O diagnóstico só pode ser confirmado com a normalização da pressão arterial em até doze semanas após o parto. Se a pressão arterial persistir elevada após as doze semanas, a paciente será considerada hipertensa crônica.

Dentre os distúrbios hipertensivos da gestação, o presente estudo se ocupará daquelas situações que se caracterizam pela ocorrência de SPE e por uma situação especial, que é seu agravamento, denominada síndrome de HELLP.

Síndrome de Pré-eclâmpsia: A síndrome de pré-eclâmpsia é uma síndrome multissistêmica, específica da gestação, que se apresenta com perfusão tecidual reduzida relacionada a vasoespasmo e ativação da cascata de coagulação (NHBPEPWGHBPP, 2000; CUNNINGHAM, 2005). Caracteriza-se por hipertensão arterial acompanhada de proteinúria patológica.

Em algumas classificações, o espectro clínico da síndrome de pré-eclâmpsia (SPE) varia entre leve e grave, sendo a gravidade determinada pela frequência e intensidade de sinais, sintomas e anormalidades laboratoriais (CUNNINGHAM, 2005). Na maioria dos casos, a progressão da doença é lenta, e pode até nunca se tornar grave. Em outros casos, ela pode progredir mais rapidamente, em dias ou semanas. Nos casos mais graves, a progressão pode ser fulminante, evoluindo para PE grave ou eclâmpsia em dias ou até mesmo em horas (NHBPEPWGHBPP, 2000; CUNNINGHAM, 2005).

Tabela 1 - Indicadores de gravidade nas desordens hipertensivas da gestação (CUNNINGHAM, 2005)

Alteração	Leve	Grave
PAD	< 100mmHg	≥ 110 mmHg
Proteinúria	Traços a 1+	2 + persistentes ou mais
Cefaleia	Ausente	Presente
Distúrbios visuais	Ausentes	Presentes
Dor em epigástrico	Ausente	Presente
Oligúria	Ausente	Presente
Convulsão (eclâmpsia)	Ausente	Presente
Creatinina sérica	Normal	Elevada
Trombocitopenia	Ausente	Presente
Transaminases elevadas	Mínima	Marcada
Restrição do crescimento fetal	Ausente	Presente
Edema pulmonar	Ausente	Presente

PAD: pressão arterial diastólica.

1.2 SÍNDROME DE HELLP

Em 1954, *Pritchard* descreveu três casos de eclâmpsia complicada por hemólise, trombocitopenia e distúrbios de coagulação, sugerindo a possibilidade de que estas anormalidades hematológicas estivessem intimamente associadas com, pelo menos, alguns casos de SPE (PRITCHARD, 1954).

Weinstein, em 1981, apresentou dados para definir um grupo singular de pacientes pré-eclâmpicas ou eclâmpicas com achados de hemólise (anemia hemolítica microangiopática), elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia, e observou que estas alterações ocorriam mesmo quando os achados clínicos habituais para o diagnóstico de SPE estavam ausentes. A esta situação, que parecia ser parte do espectro de alterações envolvidas no processo patológico da SPE, chamou de síndrome de HELLP, com “H” para *hemolysis* (hemólise), “EL” para *elevated liver enzymes* (enzimas hepáticas elevadas) e “P” para *low platelet counts* (plaquetopenia) (WEINSTEIN, 1981).

O questionamento sobre a síndrome de HELLP existir como uma entidade distinta ou como parte do espectro de complicações da SPE tem sido motivo de especulação e debate entre especialistas.

Esta síndrome provavelmente representa uma forma grave da SPE, mas esta relação permanece controversa, uma vez que 15 a 20% das pacientes afetadas não têm história de hipertensão ou proteinúria significativa, levando alguns “experts” a acreditar que ela é uma desordem distinta da SPE (SIBAI, 2010). A síndrome de HELLP é o achado extremo do espectro de alterações que ocorre nos DHEG (McMAHON, 1993).

O seu diagnóstico baseia-se na presença das anormalidades laboratoriais que a definem, visto que o seu quadro clínico é altamente variável (SIBAI, 2008). A sintomatologia mais comum destas pacientes consiste em queixas vagas, tais como mal-estar geral, fadiga, sintomas pseudovirais como cefaleia e alterações visuais – relatados por 90% das pacientes –, dor epigástrica e/ou em hipocôndrio direito, náuseas e/ou vômitos e edema (BAXTER, 2004; NEME, 2005; MIHU, 2007; SIBAI, 2008). Hipertensão e proteinúria estão presentes em, aproximadamente, 85% dos casos, mas mesmo nas formas graves, a hipertensão pode estar ausente em 18% das pacientes e a proteinúria, em 10% delas (MARTIN, 1999).

A maioria dos sintomas se desenvolve no terceiro trimestre (67%). Entretanto, foram descritos casos entre dezessete e vinte semanas (menos de 3%) e até após o parto (30%) (SIBAI, 1993; BAXTER, 2004; MIHU, 2007). Os critérios diagnósticos usados, atualmente, para síndrome de HELLP foram estabelecidos por Sibai em 2004:

Hemólise:

- Hemácias fragmentadas no sangue periférico (esquizócitos)
- Desidrogenase láctica (LDH) igual ou maior que 600 UI/L ou bilirrubina total igual ou maior que 1,2 mg/dL

Enzimas hepáticas elevadas:

- Transaminase oxaloacética (TGO) igual ou maior que 70 UI/L

Plaquetopenia:

- Contagem de plaquetas igual ou menor que 100.000/ μ L

As pacientes que não apresentarem todos estes critérios serão consideradas com síndrome de HELLP parcial, podendo progredir para a expressão completa da síndrome. A síndrome de HELLP está associada com uma diversidade de complicações maternas, tais como coagulação intravascular disseminada (CIVD) (15-39%), descolamento prematuro da placenta (DPP) (9%), insuficiência renal aguda (IRA) (3%), edema agudo de pulmão (EAP) (8-40%), hematoma hepático subcapsular (1-20%), descolamento de retina (1%), síndrome da angústia respiratória severa (SARS) (28%), sepse (23%) e acidente vascular encefálico (AVE) (menos de 1%), podendo resultar em morte materna (1-24%) e perinatal (7-60%) (BAXTER, 2004; SIBAI, 2008; FERIA, 2009). A mortalidade perinatal relaciona-se, principalmente, ao crescimento intrauterino restrito (CIUR) e ao DPP (SIBAI, 2007). A taxa de prematuridade é de, aproximadamente, 70%, sendo que grande parte dos conceptos nasce com menos de vinte e oito semanas, o que acarreta um número significativo de complicações neonatais como síndrome da angústia respiratória, displasia broncopulmonar, hemorragia craniana e enterocolite necrosante, além de trombocitopenia, hiperbilirrubinemia e patência do ducto arterioso (BAXTER, 2004; SIBAI, 2004; SIBAI, 2007; FERIA, 2009).

O manejo da gestante com síndrome de HELLP não é tarefa fácil, representando um grande desafio. Como, invariavelmente, há rápida e progressiva deterioração dos quadros materno e fetal, todas as pacientes com suspeita de síndrome de HELLP devem ser hospitalizadas (MONTENEGRO, 2010).

Os passos iniciais no manejo da síndrome de HELLP consistem em estabilizar a mãe, avaliar as condições fetais e decidir quanto à interrupção da gestação. Nas gestações com idade gestacional (IG) igual ou superior a 34 semanas ou quando há doença materna grave – CIVD, infarto ou hemorragia hepática, IRA, ou DPP – bem como nas que não atingiram 24 semanas, o tratamento ideal é o parto (MONTENEGRO, 2010; SIBAI, 2010). Quanto às gestações entre 24 e 34 semanas, não há consenso sobre a conduta ideal quando as condições maternas são estáveis e a vitalidade fetal não está afetada. Alguns autores recomendam administrar corticoide para acelerar a maturidade pulmonar fetal e, que o parto ocorra 24 a 48 horas após (MONTENEGRO, 2010; SIBAI, 2010).

Apesar dos riscos significativos e das poucas evidências recomendando a conduta expectante na síndrome de HELLP, alguns estudiosos a defendem, desde que sejam seguidos alguns critérios. *O'Brien* e *Barton* propõem a realização de exames laboratoriais regularmente, entre outras condutas (O'BRIEN & BARTON, 2005), visando detectar sinais de agravamento da doença que coloquem a gestante em risco. *Sibai*, em 1999, recomendou a dosagem periódica de ácido úrico sérico e proteinúria quando se optar pela conduta expectante (SIBAI, 1999). Também o NHBPEPWGHBPP recomenda o prolongamento da gestação apenas em casos selecionados e, que a dosagem do ácido úrico sérico e da proteinúria façam parte da avaliação materna (NHBPEPWGHBPP, 2000).

Embora o seu valor ainda não esteja totalmente estabelecido, a dosagem repetida do ácido úrico sérico e da proteinúria poderia auxiliar na observação do agravamento da condição clínica materna, orientando, juntamente com outros elementos clínicos e laboratoriais e avaliação fetal, o momento mais adequado para a interrupção da gestação (PAULA, 2010).

1.3 ÁCIDO ÚRICO NO CONTEXTO DA GESTAÇÃO

1.3.1 Fisiologia

O ácido úrico (AU), juntamente com a ureia e a creatinina, é um dos produtos finais do metabolismo proteico e precisa ser removido do organismo continuamente (GUYTON, 1989). Ele é um ácido fraco, presente nos fluidos

corporais sob a forma de urato monossódico, com pH fisiológico (KIPPEN, 1974). De uma maneira geral, o organismo humano não é capaz de metabolizar o urato, o que significa dizer que, para a manutenção da homeostase do seu metabolismo, o urato deverá ser eliminado através dos rins e do intestino.

Apenas 5% do AU circulante está ligado a proteínas, o restante poderá ser filtrado pelos glomérulos renais livremente (GUGGINO, 1983; KAHN, 1988). Após sofrer filtração glomerular, o urato que chega ao túbulo proximal passará por três processos distintos:

- reabsorção, predominantemente no segmento S1, de cerca de 90 a 100% de tudo o que foi filtrado;
- secreção de urato no segmento S2 do túbulo proximal, proporcionando um retorno de 50% do que foi filtrado, novamente ao lúmen tubular;
- absorção pós-secretória no segmento S3.

A concentração urinária do ácido úrico será reflexo direto do que acontece, principalmente, nos segmentos S2 e S3 do túbulo proximal. Em termos numéricos, sabe-se que apenas 12% do ácido úrico filtrado aparecerá na urina (MEJIAS, 1983; KHAN, 1989). A absorção de urato através do intestino ocorre por um processo passivo que varia de acordo com a concentração sérica do ácido úrico. As bactérias do trato intestinal são capazes de degradar o ácido úrico em dióxido de carbono e amônia por meio de ação enzimática, um processo chamado uricólise intestinal (MEJIAS, 1983; FRAXINO, 1996).

1.3.2 Lesão Endotelial

A literatura específica está amplamente voltada para a compreensão da implicação do endotélio nos DHEG. Diversas pesquisas vêm sendo realizadas envolvendo a importância do endotélio na regulação da resistência vascular periférica e controle da pressão arterial.

O caráter sistêmico da SPE pode ser causado por extensa disfunção endotelial, vasoespasmo e ativação variável dos mecanismos de coagulação. Efetivamente, existem evidências bioquímicas e morfológicas de que a SPE é precedida e/ou acompanhada por lesão endotelial.

A endoteliose capilar glomerular tem sido considerada a lesão patognomônica da SPE e evidencia a disfunção endotelial que ocorre nesta

síndrome. Caracteriza-se por aumento do volume da célula endotelial, vacuolização do citoplasma e presença de depósitos fibrinoides subendoteliais (KINCAID-SMITH & FAIRLEY, 1993; MONTENEGRO, 2010), entre outros produtos celulares.

O endotélio vascular elabora uma série de moléculas vasoativas que contribuem para a regulação do tônus, permeabilidade e coagulação vascular, e cujas ações ou concentrações tendem a se alterar em direções opostas durante a gravidez normal e a pré-eclâmptica. Assim, a produção de vasoconstritores mediados pelo endotélio – como endotelina e tromboxane A₂ – parece aumentar durante a SPE, enquanto a de vasodilatadores - como *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF) e prostaciclina – parece diminuir, em comparação com a gravidez normal, sugerindo que uma função endotelial alterada pode ser de significativa importância fisiopatológica na SPE (RIELLA, 2003).

A lesão renal da SPE pode ser responsável pela hiperuricemia devido à excreção renal de urato que é, provavelmente, mediada pela vasoconstrição sistêmica, redução no fluxo sanguíneo renal e decréscimo na taxa de filtração glomerular (TFG) e na depuração de ácido úrico (CHESLEY, 1945; HAYASHI, 1956; HANDLER, 1960).

Com isquemia tecidual há o metabolismo de adenosina trifosfato em adenosina e xantina, em adição a um aumento da enzima xantina-oxidase no tecido isquêmico. A xantina é então convertida em ácido úrico pela ação da xantina-oxidase, com a produção de oxidantes (LEVYA *et al*, 1997; ROBERTS, 2000).

Também há evidência de produção aumentada de ácido úrico pela placenta isquêmica. A teoria da isquemia uteroplacentária tem sido descrita como fator importante na etiopatogenia desta doença. A placentação é defeituosa na SPE, pois o trofoblasto penetra somente nos segmentos deciduais mais superficiais das artérias espiraladas, deixando estreitos e musculares os segmentos mais profundos, gerando hipóxia placentária, estresse oxidativo, aumento da pressão arterial e infarto placentário. Também ocorre bloqueio de alguns vasos por agregação de plaquetas e trombose associada (ROBERTSON *et al*, 1975). Esta lesão vascular é conhecida como aterosose aguda e necrose fibrinoide. Esta redução no fluxo uteroplacentário e isquemia trofoblástica está relacionada com menor produção de prostaciclina e maior de tromboxane, tendo, este desequilíbrio, um efeito vasoconstritor e agregador plaquetário na SPE (NEME, 2010).

Esta má formação placentária também está associada com excessiva resposta inflamatória da mãe à gestação, caracterizada por ativação de elementos como monócitos, granulócitos, fator de necrose tumoral- β e seus receptores, fosfolipase A2 e sistemas de complemento e coagulação, o que pode contribuir com a disfunção endotelial (REDMAN & SARGENT, 2000).

A isquemia placentária pode estar relacionada a alterações em fatores angiogênicos. Estudos mostraram que a hipertensão e a proteinúria na SPE podem ser secundárias a um excesso de fatores antiangiogênicos circulantes, como o tirosina-quinase 1 *fms-simile* solúvel (sFlt1) e a endoglina solúvel. O sFlt1 é uma proteína endógena produzida pela placenta que se liga aos fatores angiogênicos circulantes, ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e ao fator de crescimento placentário (PlGF), inibindo suas funções. A endoglina é uma proteína produzida em excesso na placenta de pacientes pré-eclâmpticas. A sua elevação atua de forma sinérgica com o sFlt1 e está relacionada com a gravidade da doença e a síndrome de HELLP (LEVINE *et al*, 2006; LUFT, 2006). Deste modo, muitos autores sugerem que um aumento do ácido úrico sérico é um excelente marcador de isquemia tecidual, disfunção endotelial e estresse oxidativo.

1.3.3 Ácido Úrico: Fator de Risco, Marcador ou Preditor de SPE?

A associação de hiperuricemia com SPE é conhecida desde 1917, assim como a relação entre o grau de hiperuricemia e a gravidade da doença hipertensiva gestacional também é conhecida desde, pelo menos, 1934. O que não está claro é o papel do AU na fisiopatologia da SPE – se ele é marcador, preditor ou se tem participação ativa na patogênese da doença (LAM, 2005).

Roberts e colaboradores, questionando-se se a hiperuricemia poderia ser um indicador de risco aumentado para desfechos perinatais desfavoráveis, realizaram um estudo que demonstrou que, em mulheres com hipertensão gestacional, a hiperuricemia foi associada com gestações mais curtas e com risco aumentado de recém-nascidos prematuros e pequenos para a idade gestacional, parecendo tão efetiva quanto a proteinúria em identificar gestações hipertensivas de alto risco (ROBERTS, 2005). *Jacobson* e colaboradores acharam que valores de AU sérico superiores a 5,9 mg/dL com vinte e quatro semanas de gestação têm valor preditivo positivo (VPP) de 33% para SPE (JACOBSON, 1990). Esta associação

também foi encontrada por *Chappell* em um pequeno estudo de caso-controle em mulheres de alto risco (CHAPPELL *et al*, 2002). O mesmo foi sugerido por *Hill* numa revisão do metabolismo do AU em gestações normais e toxêmicas (HILL, 1978).

Um grupo francês que estudou retrospectivamente quatrocentas e cinquenta e três pacientes, demonstrou que AU sérico maior que 6,0 mg/dl é um dos principais fatores de risco associados com complicações que ocorreram no período pós-parto de pacientes com SPE e/ou síndrome de HELLP (DERUELLE *et al*, 2006).

Em seu estudo, *Shah e Reed* demonstraram que valores de AU sérico iguais ou maiores que 6,0 mg/dl, apresentaram um risco relativo (RR) de 4,2 para desfechos perinatais adversos, tendo sido considerado um preditor útil clinicamente para este fim, especialmente para morbidade perinatal em gestações com hipertensão (SHAH & REED, 1996).

Uma investigação retrospectiva de 970 pacientes com SPE grave, com ou sem síndrome de HELLP, foi realizada por *Martin* e colaboradores na universidade do Mississippi, numa tentativa de definir o conjunto de sinais e sintomas e/ou anormalidades laboratoriais que seriam fatores de risco associados com o desenvolvimento de significantes morbidades maternas. Concluíram que a medida do AU sérico maior que 7,8 mg/dL, entre outros testes, pode ser usada para saber se uma paciente é de alto risco para o desenvolvimento de morbidade significativa, sendo de utilidade no manejo clínico (MARTIN *et al*, 1999). *Zhang* e colaboradores demonstraram que AU maior que 7,8 mg/dL é fator de risco independente para morbidade e mortalidade materna e perinatal (ZHANG, 2003). A origem da controvérsia sobre a associação do nível de AU com desfechos maternos e perinatais desfavoráveis origina-se, basicamente, da maneira como os dados são analisados (KANG *et al*, 2004). *Thangaratinam* e colaboradores, numa revisão sistemática, concluíram que a medida do AU sérico não foi um teste clinicamente útil para predizer complicações maternas em mulheres com SPE (THANGARATINAM, 2006). Eles basearam a sua conclusão apenas na acurácia do teste, que demonstrou uma taxa de verossimilhança quase em dobro para complicações graves, o que eles consideraram insuficiente para uso clínico. Uma metanálise publicada em 2009, que incluiu o estudo de *Thangaratinam* e que avaliou a associação do AU com a prevalência de SPE e com o impacto de desfechos clínicos, concluiu que o AU sérico parece ser um teste útil para predizer complicações maternas (KOOPMANS *et al*, 2009).

Williams e Galerneau conduziram um estudo com quatrocentas e cinquenta e nove gestantes diagnosticadas com hipertensão gestacional e SPE – com e sem síndrome de HELLP – para avaliar se o nível de AU sérico em gestantes hipertensas é um indicador prognóstico útil de doença grave, e observaram que, embora significativamente elevado em mulheres com hipertensão gestacional e SPE, quando comparado com gestantes normotensas, o AU não foi um bom indicador prognóstico de complicações maternas ou perinatais (WILLIAMS & GALERNEAU, 2002). Entretanto, estes autores dosaram o AU no momento do parto, no qual a sua concentração está aumentada também em gestações normais.

Estes estudos parecem demonstrar que o AU sérico está intrinsecamente ligado à síndrome de pré-eclâmpsia. Embora possa não ser absolutamente útil clinicamente como preditor do desenvolvimento desta síndrome, o AU está, geralmente, aumentado nestas mulheres, uma vez que a doença tenha se manifestado, e o grau de elevação se correlaciona com risco materno e perinatal, particularmente quando dosado precocemente no curso da forma grave (KANG *et al*, 2004; LAM, 2005).

1.4 PROTEINÚRIA, PROTEINÚRIA PATOLÓGICA E PROTEINÚRIA NA GESTAÇÃO

A proteinúria na gestação segue sendo foco de discussão, com os pesquisadores debatendo as vantagens do índice proteína/creatinina em amostra de urina (P/C) comparado com a tradicional coleta de urina de 24 horas, especialmente no diagnóstico da SPE. Também é alvo de debate, a magnitude da excreção de proteína na avaliação do risco e na classificação da SPE em leve ou grave (LINDHEIMER, 2010).

O ponto de corte à partir do qual a excreção de proteína urinária é considerada excessiva, fora da gestação, é de 150 mg/dia. Na gestação, este ponto de corte geralmente dobra, sendo considerado 300 mg/dia (SHENNAN, 2003). A este respeito, o ACOG, o NHBPEPWGHBPP e o ASH definem como proteinúria excessiva na gestação valores superiores a 300 mg/dia.

A proteinúria anormal é considerada em três categorias: glomerular, tubular e por transbordamento. Normalmente, cerca de 40% das proteínas urinárias são de

origem glomerular. Nas doenças glomerulares, entre elas a SPE, a proteinúria aumentada deriva, primariamente, das proteínas circulantes apresentadas aos glomérulos (LINDHEIMER, 2010). A quantidade de proteína plasmática que chega ao túbulo proximal através dos glomérulos depende do fluxo plasmático glomerular, da concentração de cada proteína circulante e da sua capacidade de passar pela barreira glomerular – filtração.

A proteinúria pode sofrer influência de diversos fatores (sem relação com o estado da doença renal), como da quantidade de proteína que passa pelo glomérulo, decréscimo na TFG, atividades diárias, fatores emocionais – por aumentar os níveis de catecolaminas – ou do aumento temporário na TFG, como o causado pelos esteroides usados para estimular a maturidade pulmonar fetal (LINDHEIMER, 2010).

Durante a gravidez, fisiologicamente, ocorre um aumento em 40% no fluxo plasmático renal e na TFG, o que também leva a um acréscimo da secreção de proteínas (MONTENEGRO, 2010). A filtração, por sua vez, leva em conta o peso molecular, a forma e a carga elétrica das proteínas (COMPER, 2007; STEVENS, 2007). A membrana basal glomerular (MBG) tem carga elétrica negativa que produz um bloqueio considerável à passagem de proteínas de grande peso molecular pelos seus teóricos “poros”. Deste modo, tanto a perda da carga aniônica, quanto um aumento do tamanho dos poros são responsáveis pela magnitude da proteinúria em muitas desordens glomerulares, incluindo a SPE (LAFAYETTE, 1998; COMPER, 2007). Igualmente de grande importância no processo da SPE é o papel dos podócitos, responsáveis pela integridade da MBG, por impedir a entrada de proteínas no filtrado. Entre os fatores dos podócitos necessários para manter a seletividade glomerular está a disponibilidade de níveis críticos livres de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) (EREMINA *et al*, 2003). Estudos sugerem que a excessiva produção da proteína antiangiogênica sFlt1 pela placenta – um receptor solúvel de VEGF – reduz o VEGF livre nos podócitos, sendo responsável pela proteinúria e pelo dano ao endotélio glomerular característicos da SPE (KARUMANCHI, 2009), a endoteliose capilar glomerular, que se apresenta com espessamento endotelial, aumento do volume e vacuolização dos glomérulos (MONTENEGRO, 2010).

1.4.1 Métodos de Quantificação da Proteinúria

1.4.1.1 Dipsticks

A perda de proteínas pela urina pode ser quantificada de diversas formas. Um método de avaliação sugerido é o uso de fitas de imersão ou *dipsticks*. Entretanto, estudos demonstraram que leituras negativas, 1+ (30 mg/dL) e até 2+ (100 mg/dL) podem estar associadas com uma quantidade significativa de falsos negativos e positivos (MEYER, 1994; BROWN, 1995; SHENNAN, 2003). Isto se deve à relação entre a concentração e a diluição da urina. Em casos de poliúria e de urina extremamente diluída, uma leitura negativa ou com “traços” pode estar associada com uma excreção aumentada de proteína. Esta situação pode ocorrer quando há ingestiva excessiva de água (LINDHEIMER, 2010). Da mesma forma, urina muito concentrada, alcalina ou com infecção pode resultar em leituras positivas (SHENNAN, 2003).

Portanto, este método é considerado impreciso pela maioria dos autores, mas ainda é o único meio de avaliação da proteinúria em várias partes do mundo (LINDHEIMER, 2010).

1.4.2 Proteinúria de 24 horas x Índice Proteinúria/Creatininúria de Amostra

Classicamente, o padrão-ouro para a avaliação da perda de proteínas pela urina é a proteinúria de 24 horas. Para a sua obtenção, é necessária uma participação consciente e atenta da paciente e da equipe de enfermagem para uma coleta adequada, em um processo demorado e suscetível a erros. Com as pacientes ambulatoriais, as dificuldades não são menores, inclusive no transporte do material coletado (PAULA, 2008).

Levando em consideração estas dificuldades e, conforme as recomendações do *National Kidney Foundation* (inicialmente para pacientes não gestantes), mais recentemente os obstetras estão preferindo o uso do índice proteinúria/creatininúria em amostra simples de urina à coleta de 24 horas. Esta técnica é vantajosa uma vez

que pode ser obtida rapidamente, é menos suscetível aos erros das coletas (LINDHEIMER, 2010), além de ser mais econômica.

Vários grupos tentaram validar este método, a maioria correlacionando o índice P/C com a coleta simultânea da urina de 24 horas, obtendo achados variados (DURNWALD, 2003; KYLE, 2008; AGGARWAL, 2008). Os dados são consistentes e confiáveis em relação a valores abaixo dos quais a excreção de proteína é considerada normal e apresenta uma boa correlação com a proteinúria de 24 horas para diferentes níveis de função renal (BOLER, 1987; MORALES, 2002), mas os limites para a excreção anormal, especialmente para o diagnóstico de SPE, são menos claros (LINDHEIMER, 2010).

Considera-se a proteinúria significativa quando atinge níveis iguais ou superiores a 300 mg em 24 horas. Usualmente, este valor se correlaciona com 30 mg/dL em amostra de urina (NHBPEPWGHBPP, 2000). Este valor foi citado em um amplo estudo prospectivo com duzentas e setenta gestantes, conduzido por *Higby* e colaboradores em 1994 (HIGBY, 1994). Também foi observada proteinúria maior na segunda metade da gravidez, o que é interessante, uma vez que o aumento máximo na TFG ocorre ainda na primeira metade da gestação, vindo a declinar mais próximo do termo (LINDHEIMER, 2007; CONRAD, 2009). A proteinúria é considerada grave quando é igual ou superior a 2.000 mg em 24 horas, ou, para alguns autores, 5.000 mg (SIBAI, 2003).

Saudan e colaboradores demonstraram que a relação P/C, quando em valores maiores que 30, é excelente discriminador de proteinúria com sensibilidade de 93% e especificidade de 92% (SAUDAN, 1997).

Independente do método utilizado para a sua detecção, a proteinúria permanece como preditor importante de desfechos maternos e fetais. Entretanto, ainda há grande discordância entre os autores em estabelecer um valor de proteinúria que determinaria um prognóstico desfavorável. A divergência entre as publicações apenas enfatiza o quanto é difícil precisar um valor que seja capaz de prever maior morbidade materna e perinatal (MONTENEGRO, 2010).

2 JUSTIFICATIVA

A síndrome de HELLP ocorre em 1 a 2 a cada 1.000 gestações, stando presente em 2 a 12% das gestações com SPE e correspondendo a 10 a 20% dos casos graves. Sendo o diagnóstico realizado precocemente e o tratamento prontamente instituído, os desfechos maternos são geralmente favoráveis, mas complicações graves são comuns, podendo, raramente, resultar em desfechos fatais (SIBAI, 2010).

Durante os últimos vinte anos, estudos foram conduzidos na tentativa de identificar marcadores precoces envolvidos na fisiopatologia da SPE, porém resultando em testes de baixa sensibilidade e baixo VPP (CUNNINGHAM, 2005; SIBAI, 2007). Alguns autores têm questionado o significado prognóstico dos níveis séricos de ácido úrico materno, já que a hiperuricemia tem sido associada com a SPE desde 1917 e, desde então, vem sendo associada a desfechos desfavoráveis para a mãe e para o feto (MONTENEGRO, 2010).

Assim como o ácido úrico, a associação da proteinúria com a SPE é conhecida há mais de um século. Durante este período, a presença significativa de proteínas na urina é considerada um dos critérios fundamentais para o diagnóstico da SPE. Independente do método utilizado para a sua detecção, a proteinúria permanece como importante preditor de desfechos maternos e perinatais (MONTENEGRO, 2010).

Em um estudo realizado em 2008, no Hospital São Lucas (HSL) da PUCRS, que avaliou 58 gestantes hipertensas divididas em 2 grupos de acordo com os níveis de ácido úrico sérico ($\geq 5,9$ ou $< 5,9$ mg/dL), Paula e colaboradores obtiveram dados que demonstraram que os níveis aumentados de ácido úrico sérico estão associados a outros marcadores maternos de doença grave, como a proteinúria e a hipertensão diastólica (PAULA *et al*, 2008).

Em 2010, o mesmo grupo realizou um estudo no qual foram comparadas 424 pacientes com gestações complicadas por pré-eclâmpsia com 52 pacientes com eclâmpsia. Em relação às características laboratoriais, seus achados sugerem que:

- Ácido úrico sérico e proteinúria são marcadores de gravidade de pré-eclâmpsia e são úteis nas tomadas de decisões obstétricas, embora não esteja claro se eles fazem parte da patogênese da pré-eclâmpsia/eclâmpsia ou se são apenas manifestações clínicas da doença;

- A combinação de níveis de ácido úrico sérico materno acima de 6,0 mg/dL com P/C igual ou maior que 5,0 representa um risco especial às gestantes de desenvolver eclâmpsia e pode indicar que a interrupção da gestação deve ser considerada.

Levando-se em conta a magnitude do problema, a possibilidade de atuar de forma preventiva ou mesmo precoce, constitui-se em tema de grande interesse para os autores.

Este estudo é um seguimento do estudo dos DHEG realizado no HSL com foco numa de suas formas mais graves, a síndrome de HELLP, buscando entender a correlação do ácido úrico e da proteinúria com esta patologia.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Avaliar dados demográficos, clínicos e laboratoriais e desfechos maternos e perinatais nas gestações complicadas pela síndrome de HELLP

3.2 ESPECÍFICOS

- Comparar dados demográficos, clínicos e laboratoriais e desfechos maternos e perinatais entre pacientes com gestações complicadas por síndrome de pré-eclâmpsia, com e sem síndrome de HELLP.
- Avaliar a associação dos níveis maternos de ácido úrico sérico e proteinúria com os dados clínicos e demográficos em gestações complicadas por síndrome de pré-eclâmpsia, com e sem síndrome de HELLP.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DEFINIÇÕES DE TERMOS PARA O ESTUDO

As definições utilizadas neste trabalho foram:

- Síndrome de HELLP

Presença parcial ou total dos seguintes critérios:

- Contagem de plaquetas igual ou menor que 100.000/ μ L
- Transaminase oxaloacética (TGO) e/ou transaminase oxalopirúvica (TGP) igual ou maior que 70 UI/L
- Hemólise, caracterizada por LDH igual ou maior que 600 UI/L ou bilirrubina total igual ou maior que 1,2 mg/dL

- Síndrome de HELLP parcial

Presença de dois critérios diagnósticos ou um, quando este for plaquetopenia.

- Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

PAS igual ou maior que 140 e/ou PAD igual ou maior que 90 mmHg,

- Eclâmpsia

É a situação que ocorre em pacientes com síndrome de pré-eclâmpsia e que se caracteriza pela presença de convulsões motoras generalizadas não atribuíveis a outra causa.

- Sinais premonitórios de eclâmpsia

Presença de dor epigástrica ou em hipocôndrio direito, cefaleia, tonturas, náuseas, vômitos, visão turva, escotomas em gestantes hipertensas.

- Proteinúria

Avaliada pelo índice estabelecido pela razão entre proteinúria e creatininúria (P/C) em amostra simples de urina. Optou-se por este índice pela impossibilidade de

se aguardar a coleta de urina de 24 horas, em função da necessidade de interrupção imediata da gestação na maioria dos casos, devido à gravidade da doença.

Proteinúria patológica

Índice P/C igual ou maior que 0,3.

Ácido úrico sérico normal

Ácido úrico sérico menor que 6,0 mg/dL.

Ácido úrico sérico aumentado

Ácido úrico sérico igual ou maior que 6,0 mg/dL.

4.2 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo observacional, transversal.

4.3 PACIENTES

Participaram do estudo pacientes cujos partos foram realizados no centro obstétrico do Hospital São Lucas (HSL) da PUCRS no período de janeiro de 2000 a maio de 2011.

4.3.1 Critérios de Inclusão

Pacientes com IG igual ou superior a 20 semanas, que apresentaram síndrome de pré-eclâmpsia, complicada ou não pela síndrome de HELLP, parcial ou total.

4.3.2 Critérios de Exclusão

Pacientes com patologias capazes de causar alterações nos níveis de proteinúria, de ácido úrico sérico, nas provas de função hepática, nos fatores de

coagulação e creatinina maternos, ou capazes de alterar desfechos maternos e/ou perinatais.

4.3.3 Variáveis em Estudo

4.3.3.1 Maternas

Idade, cor ou raça, paridade, IG obstétrica no momento da interrupção da gestação, pressão arterial sistólica e diastólica, ácido úrico sérico, proteinúria, creatinina, via de parto e evolução materna.

4.3.3.2 Perinatais

IG pediátrica, índice de APGAR no 1º e 5º minutos, peso ao nascer, crescimento e evolução do recém-nascido (RN).

4.4 PROCEDIMENTO

Todos os dados foram coletados na consulta realizada na admissão de gestantes e durante a internação até a alta hospitalar após o parto, e registrados nos prontuários pelas equipes de enfermagem e médica. A revisão dos prontuários contemplou pacientes hospitalizadas de janeiro de 2000 a maio de 2011, o que incluiu o período da realização do estudo. As pacientes atendidas na admissão/centro obstétrico do HSL foram encaminhadas do pré-natal por apresentarem anormalidade clínica e/ou laboratorial diagnosticada durante a consulta, referenciadas de outros serviços de emergência do estado ou por livre escolha.

Os RN foram classificados quanto ao seu crescimento como adequados (AIG), pequenos (PIG) ou grandes para a idade gestacional (GIG) e tiveram sua IG calculada conforme a classificação de peso e idade gestacional dos recém-nascidos do Centro Médico da Universidade do Colorado (BALLARD et al, 1991) ou pelo método de Capurro – para RN com mais de 2.500 mg (CAPURRO, 1978).

Todos os exames de análises clínicas foram realizados no laboratório do HSL da PUCRS. Para a dosagem sérica do 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 aminofenazona, ferrocianato de potássio, além de ácido 3,5- dicloro 2 hidroxibenzenossulfônico e o tipo de reação foi o teste colorimétrico enzimático de ponto final. 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. Para a dosagem de proteinúria em amostra foi utilizado o método turbidimétrico com ácido sulfossalicílico a 3% e a coleta de urina em amostra foi realizada em qualquer momento do dia. O equipamento utilizado foi o Fusion 5.1 FS Johnson-Johnson. Para a dosagem de creatininúria em amostra foi utilizado o método enzimático de dois pontos e química seca no equipamento Fusion 5.1 FS Johnson-Johnson. O resultado da relação proteinúria/creatininúria foi expresso pelo índice P/C.

Os demais exames utilizados foram analisados pelo método de química seca.

A medida da PA foi realizada conforme recomendação do NHBPEPWGHBPP, com a paciente sentada, manguito colocado no braço direito ao nível do coração, em duas tomadas, separadas por intervalo de, no mínimo, quatro a seis horas. Foram utilizados esfigmomanômetros aneroides com manguito adequado ao diâmetro do braço, regularmente submetidos a aferição pelo HSL. A fase I de Korotkoff foi considerada para a medida da pressão sistólica e a fase V, para a medida da pressão diastólica (NHBPEPWGHBPP, 2000). A unidade utilizada foi mmHg.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram descritas por número de ocorrências e porcentagem. As variáveis contínuas foram descritas por média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. Para comparação de variáveis categóricas usou-se teste do Qui-quadrado. Para variáveis contínuas, os grupos foram comparados pelo teste t de Student, U de Mann-Whitney e Regressão Logística Múltipla seguida de ANOVA para ajuste das diferenças. Para examinar as correlações lineares entre variáveis quantitativas utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson, com sua

significância determinada através do teste t de Student. Adotou-se como nível de significância $P \leq 0,05$.

O programa utilizado para registro em banco de dados foi o Microsoft Excel e, na análise estatística foi empregado o Statistical Package for Social Sciences (SPSS, versão 17 para Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

4.6 CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRABALHO

O programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde não exige um formato específico para a apresentação da dissertação. Seguiram-se recomendações adaptadas de *Spector* (SPECTOR, 2002), sendo que as referências bibliográficas foram apresentadas de acordo com as normas de *Vancouver*, seguindo a ordem das citações no texto, indicadas por Sobrenome, ano.

O presente estudo refere-se à pesquisa em banco de dados do Serviço de Obstetrícia do HSL que investiga os distúrbios hipertensivos específicos da gestação.

A autora participou da idealização e do desenvolvimento do projeto, da revisão da literatura (que contou com o auxílio da bibliotecária Rosária Maria Lúcia Prena Geremia), da coleta de dados, da interpretação dos resultados, da elaboração das tabelas e gráficos e da redação do artigo.

Durante o estágio de docência realizado no ambulatório de Hipertensão Gestacional do HSL que é vinculado às atividades docentes do Serviço de Obstetrícia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da PUCRS, a autora prestou atendimento pré-natal às gestantes hipertensas e puérperas e realizou atividades junto aos acadêmicos de medicina como orientação na assistência às pacientes, discussão de casos e revisão da literatura sobre síndrome de HELLP. Estas atividades foram supervisionadas pela Prof. Dra. Letícia Germany Paula, responsável pelo ambulatório.

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do Prof. Dr. Mário Bernardes Wagner.

5 RESULTADOS

Foram excluídas do estudo três gestantes por serem portadoras do vírus HIV, três por gemelaridade, três por diabetes melito gestacional, uma por coagulopatia prévia e uma por drogadição, por serem condições capazes de alterar provas laboratoriais e desfechos maternos e perinatais. Também foram excluídos dos cálculos, onze recém-nascidos por terem prontuários incompletos e seis gestantes, duas por não terem sido avaliadas quanto ao nível de ácido úrico, uma por não ter realizado a medida da proteinúria e da creatinúria em amostra simples de urina e três gestantes sem registro quanto à cor ou raça.

A amostra foi composta por 169 gestantes com síndrome de pré-eclâmpsia divididas em 2 grupos:

- Grupo 1 - HELLP – gestantes com SPE complicada pela síndrome de HELLP (n=64)
- Grupo 2 – SPE – gestantes com SPE sem síndrome de HELLP (n=105)

A Tabela 2 apresenta a distribuição das pacientes quanto às características demográficas, clínicas e laboratoriais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação às variáveis idade, cor e paridade. As variáveis PAS, PAD, P/C, AU, creatinina (Cr) e complicações maternas apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos, sendo que os níveis mais elevados de PAS, PAD, P/C, AU e Cr foram mais frequentes nas gestantes com HELLP, as quais também apresentaram mais complicações.

No grupo HELLP, a média da PAS foi de 189,8 mmHg, enquanto no grupo SPE, foi de 175,3 mmHg; a média da PAD foi de 117,1 mmHg no grupo 1 e 108,0 mmHg no grupo 2.

Quanto ao índice P/C, a variação da amostra foi de 0,25 a 61,6 no grupo HELLP, com mediana de 6, enquanto no grupo SPE, a variação foi de 0,11 a 41,8, com mediana de 1.

A média dos valores de AU no grupo 1 foi de 7,0 mg/dL e no grupo 2, de 5,5 mg/dL. As pacientes com síndrome de HELLP também apresentaram níveis de creatinina mais elevados que as pacientes com SPE, com média de 1,0 e 0,8 mg/dL, respectivamente.

Das gestantes com síndrome de HELLP, quatro tiveram EAP, uma teve CIVD, DPP e trombose da veia retiniana, duas apresentaram IRA, duas apresentaram oligodrâmnio, em três verificou-se hipotonia uterina com sangramento aumentado e uma apresentou CIVD, IRA, sepse e choque, o que corresponde a 20,3% da amostra. No grupo das gestantes com SPE sem síndrome de HELLP, 7,8% das pacientes apresentaram alguma complicação: uma paciente teve hipotonia uterina com sangramento aumentado, três tiveram oligodrâmnio, em três houve fetos com CIUR e uma sofreu intoxicação por sulfato de magnésio. Não houve nenhuma morte materna.

Tabela 2 - Dados demográficos, clínicos e laboratoriais das gestantes com síndrome de HELLP e SPE

CARACTERÍSTICAS	HELLP n = 64	SPE n = 105	P
Idade, anos**	27,1 ± 7,2	26,4 ± 7,3	0,560
Cor, n ^o (%)*			
Branca	48 (76,2)	76 (73,8)	0,934
Preta	13 (20,6)	23 (22,3)	
Mista	2 (3,2)	4 (3,9)	
Paridade, n ^o (%)*			
Primíparas	26 (40,6)	50 (47,6)	0,467
Multíparas	38 (59,4)	55 (52,4)	
PAS, mmHg**	189,8 ± 24,3	175,3 ± 20,8	<0,001
PAD, mmHg**	117,1 ± 15,4	108,0 ± 15,4	<0,001
P/C, mg/dL/mg/dL***	6,0 (1,1 a 12,9)	1,0 (0,4 a 3,0)	<0,001
Ácido Úrico, mg/dL**	7,0 ± 1,7	5,5 ± 1,5	<0,001
Creatinina, mg/dL**	1,0 ± 0,4	0,8 ± 0,2	<0,001
Complicações* maternas, n ^o (%)	13 (20,3)	8 (7,8)	0,033

PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. P/C: índice proteinúria/creatininúria em amostra simples de urina. *Dados apresentados como número de ocorrências e percentual. ** Dados apresentados como média ± desvio-padrão. *** Dados apresentados como mediana e intervalo interquartil (P25 a P75).

A Tabela 3 mostra a comparação entre os grupos para valores de AU inferior a 6,0 mg/dL (normal) e igual ou superior a 6,0 mg/dL (aumentado). O ácido úrico foi significativamente mais elevado no grupo das pacientes com síndrome de HELLP (81,3%) do que no das pacientes com SPE sem síndrome de HELLP (34,3%).

Tabela 3 - Distribuição das gestantes de acordo com o ácido úrico

CARACTERÍSTICA	HELLP n = 64	SPE n = 105	P
	nº (%)	nº (%)	
Ácido úrico, mg/dL			
< 6,0	12 (18,7)	69 (65,7)	<0,001
≥ 6,0	52 (81,3)	36 (34,3)	

Os dados são apresentados como número de ocorrências e percentual.

A Tabela 4 mostra a comparação entre os grupos quanto aos estratos de proteinúria. Os níveis mais elevados de proteinúria foram mais frequentes nas pacientes com síndrome de HELLP, sendo este achado, estatisticamente significativo.

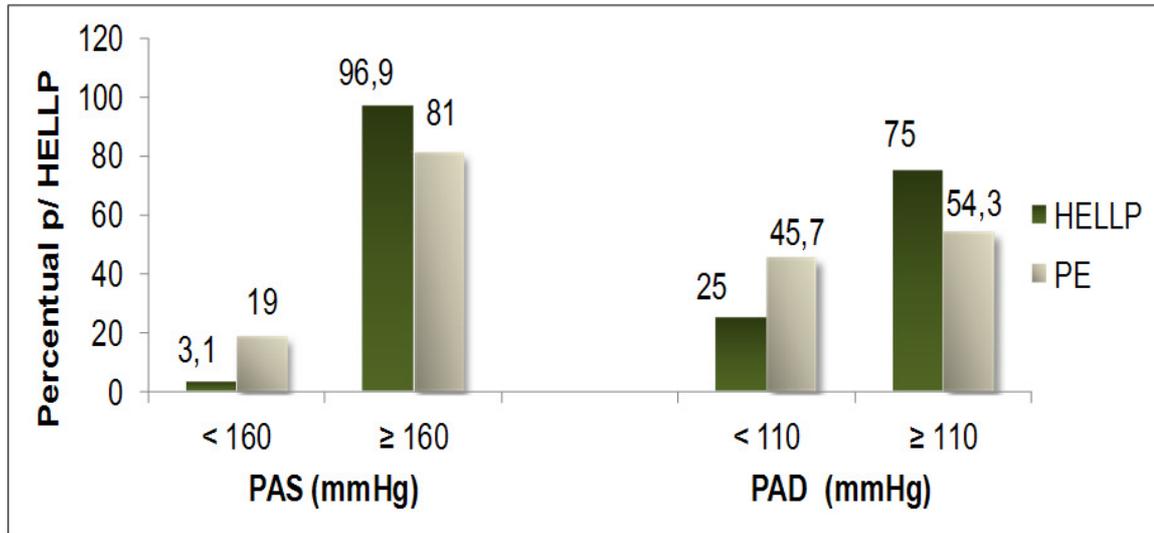
Tabela 4 - Comparação entre os grupos quanto aos estratos de proteinúria

CARACTERÍSTICA	HELLP n = 64	SPE n = 104	P
	nº (%)	nº (%)	
P/C			
< 1	14 (21,9)	52 (50,0)	< 0,001
1 a 5	14 (21,9)	34 (32,7)	
≥ 5	36 (56,3)	18 (17,3)	

Os dados são apresentados como número de ocorrências e percentual.

A Figura 1 mostra a distribuição das gestantes de acordo com a pressão arterial. Os níveis mais elevados da PAS (≥ 160 mmHg) e da PAD (≥ 110 mmHg) foram mais frequentes no grupo HELLP – 96,9% e 75,0% respectivamente - evidenciando diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo SPE, no qual 81% das gestantes apresentaram PAS ≥ 160 mmHg e 54,3%, PAD ≥ 110 mmHg.

Figura 1 – Análise de pressão arterial sistólica e diastólica em gestantes com SPE sem e com síndrome de HELLP



Ao se efetuar a regressão logística múltipla da relação das características com HELLP, as variáveis que mantiveram significância estatística foram AU ($\geq 6,0$ mg/dL) e índice P/C (≥ 5). Pode-se considerar que o AU $\geq 6,0$ mg/dL e o P/C ≥ 5 foram fatores de risco independente para síndrome de HELLP. Para os valores de PAS e PAD não houve significância estatística.

Tabela 5 - Regressão logística múltipla da relação das variáveis com síndrome de HELLP

VARIÁVEIS	nº	HELLP	%	OR	IC 95%	P
Ácido Úrico (mg/dL)						
< 6,0	81	12	14,8	—	—	—
≥ 6,0	86	50	58,1	5,31	2,36 a 11,99	<0,001
P/C						
< 1	67	14	20,9	—	—	—
1 a 5	47	14	29,7	1,20	0,46 a 3,12	0,705
≥ 5	54	36	66,7	3,96	1,53 a 10,24	0,005
PAS (mmHg)						
< 160	22	2	9,1	—	—	—
≥ 160	147	62	42,2	4,21	0,75 a 23,79	0,104
PAD (mmHg)						
< 110	64	16	25,0	—	—	—
≥ 110	105	48	45,7	0,99	0,41 a 2,37	0,985

Na Tabela 6 estão representadas as variáveis perinatais que foram comparadas. Os recém-nascidos das gestantes com síndrome de HELLP apresentaram menor peso ao nascer do que os RN das gestantes com SPE sem HELLP: 51 (80%) pesaram menos de 2.500 g, com média de peso de 1.869 mg, enquanto 53 (52%) RN das gestantes com SPE nasceram abaixo deste peso, média de 2.326 mg. Esta diferença foi significativa do ponto de vista estatístico. As pacientes com síndrome de HELLP tiveram RN mais prematuros – 54 (84,4%) com menos de 37 semanas -, sendo que a média da IG no momento da interrupção destas gestações foi de 34 semanas. No grupo das pacientes pré- eclâmpticas sem síndrome de HELLP, 72 (68,6%) tiveram RN com menos de 37 semanas e a média da IG na data do parto foi de 36 semanas. Esta diferença se mostrou estatisticamente significativa.

O índice de APGAR no 1º e 5º minutos foi significativamente menor nos RN de gestantes com HELLP. Não houve diferença entre os grupos quanto ao crescimento fetal, mortalidade perinatal e via de parto.

Tabela 6 - Comparação de variáveis perinatais entre síndrome de HELLP e SPE

CARACTERÍSTICAS	HELLP n = 59	SPE n = 98	P
Crescimento, n ^o (%)			
AIG	46 (78,0)	83 (84,7)	0,210
PIG	13 (22,0)	13 (13,3)	
GIG	0	2 (1,3)	
Peso, mg*	Média:1.869 Com ajuste p/ IG	Média: 2.326 Com ajuste p/ IG	0,001 0,115
Peso, n ^o (%)			
< 2.500 g	51 (80,0)	53 (52,0)	<0,001
≥ 2.500 g	13 (20,0)	50 (48,0)	
APGAR 1 ^o min ≥ 7, n ^o (%)	46(71,8)	97 (91,5)	0,001
APGAR 5 ^o min ≥ 7, n ^o (%)	51(79,6)	101 (95,2)	0,001
Morte perinatal, n ^o (%)	7 (10,9)	4 (3,8)	0,133
Via de Parto, n ^o (%)			
Parto Vaginal	10 (15,6)	16 (15,2)	>0,999
Cesariana	54 (84,4)	89 (84,8)	
IG interrupção, semanas e dias	34 s 1 d	35 s 6 d	
IG, n ^o (%)			
< 37 semanas	54 (84,4)	72 (68,6)	0,003
≥ 37 semanas	10 (15,6)	33 (31,4)	0,035

IG: idade gestacional. AIG: adequado para a idade gestacional. PIG: pequeno para a idade gestacional. GIG: grande para a idade gestacional. *Ajustado por ANOVA. Os dados são apresentados como número de ocorrências e percentual.

A Figura 2 mostra o nível de associação do AU com a ocorrência de síndrome de HELLP de acordo com os estratos de proteinúria.

Considerando-se as 168 pacientes que compõem a amostra, a sua distribuição em relação aos níveis de AU e P/C foi a seguinte:

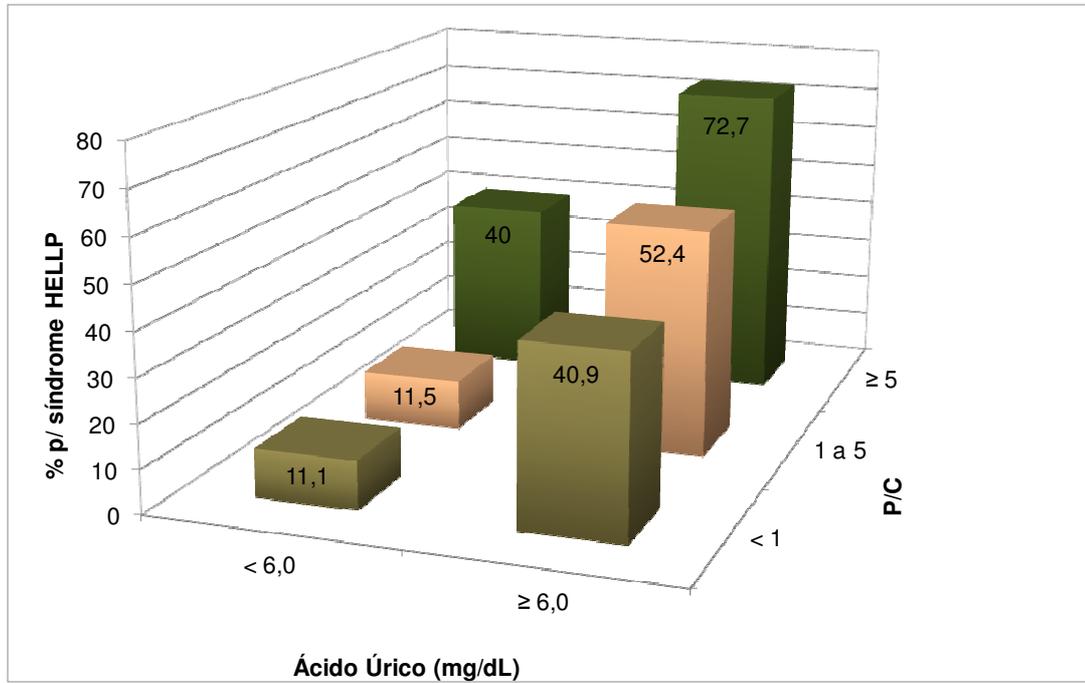
- 67 pacientes apresentaram P/C < 1. Das que desenvolveram síndrome de HELLP neste grupo (14), 9 (40,9%) tiveram AU ≥ 6 mg/dL.

- 47 gestantes apresentaram P/C de 1 a 5. Destas, 14 evoluíram para síndrome de HELLP, sendo que 11 (52,4%) tiveram AU ≥ 6,0 mg/dL.

- 54 mulheres tiveram P/C ≥ 5. Neste grupo, 36 desenvolveram HELLP, das quais 32 (72,7%) apresentaram AU ≥ 6,0 mg/dL.

Estes dados estão representados espacialmente na Figura 2, evidenciando a progressão da associação entre o aumento destas destas variáveis e síndrome de HELLP.

Figura 2 – Associação do ácido úrico sérico e o índice P/C com síndrome HELLP



6 DISCUSSÃO

A SPE se constitui em uma das maiores causas de mortalidade materna e perinatal. A síndrome de HELLP faz parte do espectro de alterações que ocorrem nos DHEG, mas muitas questões permanecem em aberto, tais como etiologia, fisiopatologia e necessidade de consenso a respeito dos critérios diagnósticos para que se chegue a uma definição mais precisa, o que possibilitaria a predição de complicações maternas e perinatais (SIBAI, 2010).

Na busca de marcadores precoces, provas clínicas e laboratoriais se multiplicam. O NHBPEPWGHBPP considera a medida do ácido úrico sérico e da proteinúria parte da avaliação racional de gestantes hipertensas (NHBPEPWGHBPP, 2000). Para alguns autores, o AU e a proteinúria representam marcadores de risco de complicações maternas e perinatais (SHAH & REED, 1996; MARTIN *et al*, 1999; ZHANG, 2003; ROBERTS *et al*, 2005; DERUELLE *et al*, 2006).

Neste estudo, foi realizada a comparação entre os grupos de gestantes pré-eclâmpticas com e sem síndrome de HELLP quanto às características demográficas, clínicas e laboratoriais, dentre estas, o AU e a proteinúria, com o objetivo de avaliar a sua associação com a ocorrência da síndrome de HELLP.

Não ocorreu diferença significativa entre os grupos quanto à idade, cor ou raça e paridade. Neste estudo, a média de idade das pacientes com síndrome de HELLP foi de 27 anos ($\pm 7,2$), 76% eram brancas e 60%, múltiparas, ficando de acordo com a literatura que cita como fatores predisponentes para síndrome de HELLP idade superior a 30 anos, raça branca e multiparidade (MIHU, 2007; SIBAI, 2008), no entanto o fato de ser branca ou múltipara não diferiu estatisticamente das pacientes com SPE que não tiveram este desfecho.

Neste estudo, a PA, tanto sistólica, quanto diastólica, foi significativamente mais elevada nas gestações com síndrome de HELLP, 75% das pacientes apresentaram PAS ≥ 160 e 97%, PAD ≥ 110 mmHg, caracterizando um grupo gravemente comprometido, com alto risco para complicações maternas e fetais, estando de acordo com a literatura, uma vez que níveis de PAS ≥ 160 e PAD ≥ 110 mmHg são critérios de gravidade descritos por *Pritchard* e adotados pelo ACOG em 2002 (ACOG, 2002). No entanto, na regressão logística múltipla, não se observou a mesma significância estatística, logo, a PA não pode ser considerada fator de risco independente para síndrome de HELLP. Isto, possivelmente se deve ao fato de se

tratar de um grupo de pacientes especialmente graves, mesmo as que não desenvolveram síndrome de HELLP, pois são pacientes com SPE hospitalizadas em um hospital terciário.

Para estimar a proteinúria, optou-se pelo índice P/C por ser de fácil realização, econômico, rápido e por se correlacionar bem com a proteinúria de 24 horas (ZHANG, 2003; LINDHEIMER, 2010).

Estas são qualidades importantes, uma vez que, devido à gravidade da doença, a pronta interrupção da gestação se faz necessária na maioria dos casos, tornando a coleta de urina de 24 horas inviável.

Foi considerada proteinúria patológica P/C igual ou maior que 0,3 ou proteinúria de 24 horas igual ou maior que 300 mg. Por se tratar de amostra assimétrica para esta característica, os dados foram comparados usando-se mediana e amplitude interquartil. No grupo HELLP, a mediana foi 6,0, enquanto no grupo SPE foi 1,0, diferença estatisticamente significativa. Também houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os diferentes estratos de P/C avaliados. Os estratos de P/C foram determinados com base nos valores de P/C encontrados na literatura para definir PE grave.

Valores de referência para caracterizar proteinúria maciça não são muito claros. A definição de proteinúria maciça varia entre valores de 2 a 5 g em 24 horas na literatura obstétrica (LINDHEIMER, 2010). Vários autores e sociedades consideram PE grave aquela em que o índice P/C ≥ 2 , entre outros critérios (NHBPEPWGHBPP, 2000; CUNNINGHAM, 2005). O *American Society of Hypertension* (ASH), em 2008, considerou proteinúria maciça, a presença de 3 g de proteína na urina de 24 horas. O *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC), também em 2008, adotou valores de 3 a 5 g/dia para definir proteinúria maciça (STEEGERS, 2010). *Sibai*, em 2007, definiu proteinúria grave como a excreção de, pelo menos, 5 gramas de proteína em 24 horas (SIBAI, 2007, 2008), valor previamente referido por *Roberts* (ROBERTS, 2005).

Na regressão logística múltipla, valores mais elevados de P/C, como igual ou maior que 5, apresentaram significância estatística ($p = 0,005$), com odds ratio (OR) de 3,96 (IC de 95%: 1,53 a 10,24) para síndrome de HELLP em relação à SPE.

Embora pesquisadores tenham sugerido a importância da proteinúria (e da hipertensão) como indicador de risco materno e fetal (SIBAI *et al*, 1998; REYNOLDS, 2003), o seu valor permanece controverso. *Magee* concluiu que o

aumento da proteinúria não parece ser um bom preditor do prognóstico perinatal e, portanto, não deve ser considerada isoladamente na tomada de decisões (MAGEE, 2009), do mesmo modo que *Lindheimer* recomendou que a proteinúria, independente do seu valor, não deve guiar a conduta obstétrica por não ser um bom marcador de gravidade. Ainda neste estudo, concluiu que deveriam ser utilizados outros indicadores mais confiáveis de gravidade de SPE (LINDHEIMER, 2010).

Na análise descritiva, os grupos foram comparados quanto ao ácido úrico pelo teste t de Student, observando-se diferença estatisticamente significativa, em que a média dos níveis de AU no grupo das gestantes com síndrome de HELLP foi $7,0 \pm 1,7$ mg/dL, enquanto no grupo das gestantes com SPE, foi $5,5 \pm 1,5$ mg/dL.

Optou-se por dicotomizar o AU com ponto de corte em 6,0 mg/dL, valor este descrito na literatura como referência nos casos de hipertensão grave (SHAH, 1996; REYNOLDS, 2003). Na nossa amostra, 81,3% das pacientes com síndrome de HELLP apresentaram $AU \geq 6,0$ mg/dL, e apenas 34,3% das pré-eclâmpticas atingiram estes níveis, diferença que mostrou-se estatisticamente significativa.

Também na regressão logística múltipla, valores de $AU \geq 6,0$ mg/dL foram significativos, com OR de 5,31 (IC 95% de 2,36 a 11,99). Com base na regressão logística, pode-se dizer que, tanto o $AU \geq 6,0$ mg/dL, quanto o $P/C \geq 5$, foram considerados fatores independentes de risco para síndrome de HELLP, encontrando respaldo no estudo de *Roberts*, que buscava responder se a hiperuricemia poderia ser considerada uma indicação de risco materno e fetal. Encontrou associação do AU aumentado com gestações mais curtas e menor peso ao nascimento, independente da proteinúria (ROBERTS, 2005).

Procurou-se avaliar o nível de associação do AU e da proteinúria em conjunto com a ocorrência da síndrome de HELLP. Para isto, dividiu-se o AU em $< 6,0$ e $\geq 6,0$ mg/dL, os quais foram correlacionados com os vários estratos de P/C, com o objetivo de verificar em quais pontos de corte a correlação entre estas variáveis é mais forte, indicando risco aumentado para síndrome de HELLP.

Quando a dosagem do $AU \geq 6,0$ foi correlacionada com $P/C < 1$, observou-se OR 5,5, com $P = 0,009$ para síndrome de HELLP.

Esta mesma análise realizada com $P/C \geq 5$ não apresentou diferença estatística entre os grupos (OR 4,0 $P = 0,067$), provavelmente pelo pequeno número de pacientes avaliadas neste estrato. No entanto, estes resultados nos permitem avaliar que a força de impacto tanto do P/C, como do AU, aumenta conforme o

aumento dos níveis destas variáveis. Quando o AU foi < 6 e $P/C < 1$, apenas 11,1% das pacientes tiveram síndrome de HELLP, enquanto que, com $AU \geq 6$ e $P/C \geq 5$, 72,7% desenvolveram a síndrome. Se tivéssemos um número maior de pacientes, provavelmente teríamos também significância na análise conjunta para $AU \geq 6$ e $P/C \geq 5$, posto que, na avaliação dos fatores associados, tivemos OR de 4 para um P igual a 0,067.

Sabe-se que a SPE está associada a um aumento significativo de complicações perinatais, especialmente relacionadas à prematuridade e ao peso ao nascimento. Neste estudo, 84,4% dos RN de gestantes com síndrome de HELLP foram prematuros, com IG média de 34 semanas ao nascer. Esta característica foi significativamente diferente entre os 2 grupos, assim como o peso, cuja média do grupo 1 foi de 1.869 g. Entretanto, quando se efetuou o ajuste do peso, a diferença deixou de ser significativa, o que sugere que o menor peso se deveu também ao fato da prematuridade e não apenas à doença propriamente dita, uma vez que a ocorrência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional não foi diferente entre os grupos.

O índice de APGAR no 1º e 5º minutos foi significativamente mais baixo na síndrome de HELLP. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à via de parto. A alta frequência de cesarianas em ambos os grupos – 84,4 e 84,8% - pode ser parcialmente explicada pelo fato deste hospital ser um centro de referência para tratamento de gestação de alto risco, em que a maioria dos casos de SPE é grave e a conduta adotada pelo serviço é mais intervencionista.

Não ocorreu diferença significativa entre os grupos quanto à mortalidade perinatal, que foi de 10,9% no grupo 1 e de 3,8% no grupo 2. Do total de mortes, cinco ocorreram por prematuridade extrema e suas complicações, duas por malformações congênitas importantes e quatro mortes intrauterinas, uma por DPP e três provavelmente por CIUR e hipoxia crônica. Estes resultados estão de acordo com o que refere a literatura mundial (BAXTER, 2004; SIBAI, 2007; FERIA, 2009).

Os dados deste estudo denotam a gravidade da síndrome de HELLP, que acentua seu risco quando se percebe que o grupo comparado é de pacientes com síndrome de pré-eclâmpsia em um hospital terciário, ou seja também um grupo de risco importante materno e fetal. Fica também evidente que o nível sérico de ácido úrico maior que 6 mg/dL e proteinúria aumentada também configuram maior possibilidade de uma paciente com síndrome de pré-eclâmpsia evoluir para

síndrome de HELLP. Associando dados laboratoriais com quadros clínicos, talvez, leve-nos mais próximos da identificação de preditores de síndrome de HELLP.

7 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo nos permitem concluir que:

1. Não ocorreram diferenças quanto às variáveis idade, cor, paridade, crescimento fetal, via de parto e mortalidade perinatal entre os grupos;
2. A média das pressões arteriais sistólica e diastólica foi mais alta no grupo das pacientes com síndrome de HELLP;
3. Os níveis de proteinúria, ácido úrico e creatinina, assim como as complicações maternas foram mais elevados nas gestações com síndrome de HELLP;
4. Observou-se que os RN de gestações com síndrome de HELLP foram mais prematuros, apresentaram menor peso ao nascimento e menor índice de APGAR que os RN de gestações com SPE sem síndrome de HELLP;
5. O maior número de RN de baixo peso nas gestações com síndrome de HELLP pode ser atribuído à maior prematuridade que ocorre nestas gestações;
6. Ácido úrico igual ou maior do que 6,0 mg/dL e índice proteinúria/creatininúria igual ou maior do que 5 foram mais frequentes nas gestações com síndrome de HELLP;
7. O aumento do ácido úrico associado ao da proteinúria eleva a chance de síndrome de HELLP.

REFERÊNCIAS

Aggarwal N, Suri V, Soni S, Chopra V, Kohli HS. A prospective comparison of random urine protein-creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with preeclampsia. *Medscape J Med* 2008; 10:98.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. *ACOG Technical Bulletin*. Washington; 1996,219:1-8.

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.

Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:838-45.

Boler L, Zbella EA, Gleicher N. Quantification of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *Obstet Gynecol* 1987;70:99-100.

Brown MA, Buddle ML. Inadequacy of dipstick proteinuria in hypertensive pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:366-9.

Capurro H, Konichezky S. A simplified method for diagnosis of gestational age in the new born infant. *L Pediatr* 1978;120-2.

Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:127.

Chesley LC, Williams LO. Renal glomerular and tubular function in relation to the hyperuricemia of pre-eclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1945;50:367-75.

Comper WD, Osicka TM, Russo LM. Renal filtration, transport, and metabolism of albumin and albuminuria. In: Alpern RJ, Hebert SC, Seldin DW, Giebisch GH, editors. *Seldin and Giebisch's the kidney: physiology & pathophysiology*. 4th ed. Boston (MA): Elsevier Inc., Academic Press; 2007,2081-112.

Conrad KP, Gaber LW, Lindheimer MD. The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. 3rd ed. San Diego(CA): Academic Press; 2009,297-334.

Cunningham FG. Hypertensive disorders in pregnancy. In: *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York: McGraw Hill; 2005. Cap 34,762-99.

Deruelle P, Coudoux E, Ego A, Houfflin-Debarge V, Codaccioni X, Subtil D. Risk factors for post-partum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome - A study in 453 consecutive pregnancies. *Europ J Obstet Gynecol Reproduc Biol* 2006;125:59-65.

Durnwald C, Mercer BM. 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.

Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003;111:707-16.

Feria PR, Martínez AL, Guisado MLM. Complicaciones neonatales del síndrome HELLP. *An Pediatr* 2009;70(2):159-63.

Fraxino PH, Cubas JAM, Riella MC. Metabolismo do ácido úrico. In: Riella MC. *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. Cap 14,161-70.

Guggino SE, Martin GJ, Aronson PS. Specificity and modes of the anion exchanger in dog renal microvillus membranes. *Am J Physiol* 1983;244:F612.

Guyton AC. Doença Renal, Diurese, Micção. In: Guyton, AC. *Tratado de Fisiologia Médica*. 7th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1989. Cap 38,360-8.

Handler JS. The role of lactic acid in the reduced excretion of uric acid in toxemia of pregnancy. *J Clin Invest* 1960;39:1526-32.

Hayashi T. Uric acid and endogenous creatinine clearance studies in normal pregnancy and toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1956;71:859-70.

Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:984-9.

Hill LM. Metabolism of uric acid in normal and toxemic pregnancy. *Mayo Clin Proc* 1978;53:743-51.

Jacobson SL, Imhof R, Manning N et al. The value of Doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:110.

Kahn AM. Effect of diuretics on the renal handling of urate. *Seminars in Nephrology* 1988;8:305.

Kahn AM. Indirect coupling between sodium and urate transport in the proximal tubule. *Kidney International* 1989;36:378.

Kang DH, Finch J, Nakagawa T, Karumanchi SA, Kanellis J, Granger J, et al. Uric acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia: searching for a pathogenetic link. *J Hypertension* 2004;22:229-35.

Karumanchi SA, Stillman I, Lindheimer MD. Angiogenesis and preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's Hypertensive disorders in pregnancy*. 3rd ed. San Diego(CA): Academic Press; 2009,87-103.

Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367:1066-74.

Kincaid-Smith PS, Fairley KF. Morphological changes in preeclampsia. In: Kincaid-Smith, PS & Fairley KF. *The kidney and hypertension in pregnancy*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1993;25.

Kippen I, Klinenberg JR, Weinberger A, Wilcox WR. Factors affecting urate solubility in vitro. *Ann Rheum Dis* 1974;33:313.

Koopmans CM, Pampus MG, Groen H, Aarnoudse JG, Berg PP, Mol BWJ. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. *Europ J Obstet Gynecol Reproduc Biol* 2009;146:8-14.

Kyle PM, Fielder JN, Pullar B, Horwood LJ, Moore MP. Comparison of methods to identify significant proteinuria in pregnancy in the outpatient setting. *BJOG* 2008;115:523-7.

Lafayette RA, Druzin M, Sibley R, Derby G, Malik T, Huie P, et al. Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia. *Kidney Int* 1998; 54:1240-9.

Lam C, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric Acid and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2005;25:56-60.

Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355(10):992-1005.

Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:858-65.

Lindheimer MD, Conrad KP, Karumanchi SA. Renal physiology and disease in pregnancy. In: Alpern RJ, Hebert SC, Seldin DW, Giebisch GH, editors. *Seldin and Giebisch's the kidney: physiology & pathophysiology*. 4th ed. Boston (MA): Elsevier Inc., Academic Press; 2007,2339-98.

Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy – the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol*. 2010;115:365-375.

Luft FC. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(11):3052-4.

Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Côté AM, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2009;28(3):312-47.

Martin JrJN, May WL, Magann EF, Terrone DA, Rinehart BK, Blake PG. Early assessment of severe preeclampsia: Admission battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(6): 1407-14.

McMahon LP, O'Coighligh S, Redman CWG. Hepatic enzymes and the HELLP syndrome: a long standing error. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100:693-5.

Mejias E, Maldonado MM. Disturbances of uric acid metabolism. In: *Handbook of Renal Therapeutics* (Edit. Maldonado MM). Plenum Medical book Co.,1983;8:155-71.

Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *AM J Obstet Gynecol* 1994;170:137-41.

Mihu D, Costin N, Mihu CM, Seicean A, Ciortea R. HELLP syndrome – a multisystemic disorder. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007;16(4):419-24.

Montenegro CAB, Pereira MN, Filho, JR. Toxemia gravídica. In: Rezende, J de. *Obstetrícia*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.p.315-53.

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.

Neme B. Doença hipertensiva específica da gestação: pré-eclampsia – eclampsia. In: Rezende, J de. *Obstetrícia*. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. Cap 22,703-46.

O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obst Gynecol* 2005;48:460.

Paula LG, Costa BEP, Figueiredo CEP, Antonello ICF. Does uric acid provide information about maternal condition and fetal outcome in pregnant women with hypertension? *Hypertens Pregnancy* 2008;27: 413-20.

Paula LG. Eclâmpsia e pré-eclâmpsia: estudo comparativo e experiência no Hospital São Lucas da PUCRS. [tese]. Porto Alegre (RS):PUCRS;2010.

Pritchard JA, Weisman JrR, Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med* 1954; 250:89-98.

Redman CW, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta* 2000;21:597-602.

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.

Reynolds C, Mabie W, Sibai BM. Hypertensive States of Pregnancy. In: *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 9ª ed. New York: McGraw Hill; 2003. Cap 19,338-53.

Riella MC, Fraxino PH. Metabolismo do ácido úrico. In: Riella MC. *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. Cap 14,238-53.

Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness R, et al. Uric acid as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005;46:1263-9.

Roberts JM. Preeclampsia. What we know and what we do not know. *Semin Perinatol* 2000;24:24-8.

Robertson WB; Brosens I, Dixon G. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1975;5:47-65.

Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1159-64.

Shah DM, Reed G. Parameters associated with adverse perinatal outcome in hypertensive pregnancies. *J Human Hypertens* 1996;10: 511-5.

Shah DM, Reed G. Parameters associated with adverse perinatal outcome in hypertensive pregnancies. *J Human Hypertens* 1996;10: 511-5.

Shennan AH, Waugh J. The measurement of blood pressure and proteinuria in pregnancy. In: Critchley HOD, MacLean A, Poston L, Walker J, editors. *Preeclampsia*. London (UK): RCOG Press; 2003, 305-24.

Sibai BM, Habli M. Hypertensive disorders of pregnancy. In: *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. Cap 16,257-75.

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.

Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-06.

Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92.

Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981-91.

Sibai BM. HELLP syndrome. UpToDate. Online 19.1; 2011 jan [updated 2010 set. 24]. [23 p.] [acesso 2011 mai 05].

Sibai BM. Hypertension in pregnancy: foreword. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:421.

Sibai BM. Preeclampsia; the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count; and eclampsia. In: Queenan JT, ed. Washington: *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2007;p.135-57.

Spector N. Manual para redação de teses, projetos de pesquisa e artigos científicos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.p.150.

Stegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376(9741):631-44.

Stevens LA, Lafayette RA, Perrone RD, Levey AS. Laboratory evaluation of kidney function. In: Schrier RW, editor. *Diseases of the kidney & urinary tract*. 8th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007,299-366.

Thangaratinam S, Ismail KMK, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006;113:369-78.

Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159-67.

Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:628-32.

Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:203-12.

ANEXO A – Artigo em português submetido à publicação**PROTEINÚRIA E ÁCIDO ÚRICO SÉRICO SÃO MAIS ELEVADOS NA SÍNDROME DE HELLP QUANDO COMPARADA COM SÍNDROME DE PRÉ-ECLÂMPسيا?**

AUTORES: Hilda Helena Souza da Cunha*, Bartira Ercília Pinheiro da Costa*, Carlos Eduardo Poli de Figueiredo*, Letícia Germany Paula*, Ivan Carlos Ferreira Antonello*.

* Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Instituto de Pesquisas Biomédicas - Hospital São Lucas/Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil, 90610000

CONTATO:

Nome: Hilda Helena Souza da Cunha

Endereço: Av. Ipiranga, 6690. Hospital São Lucas da PUCRS, 2º Andar Laboratório de Nefrologia, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Porto Alegre, RS, Brasil ZIP code: 90610-000

Telefone: ++ 55 51 33367700/Fax: ++ 55 51 33367700

e-mail: hilda.cunha@terra.com.br

KEYWORDS: Síndrome de HELLP, síndrome de pré-eclâmpsia, ácido úrico, proteinúria.

SINOPSE:

1. Introdução
2. Material e Método
3. Resultados
4. Discussão

Referências

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação dos níveis maternos de ácido úrico sérico (AU) e proteinúria e os dados clínicos e demográficos em gestações complicadas por síndrome de pré-eclâmpsia (SPE), com síndrome de HELLP.

Métodos: Cento e sessenta e nove gestantes foram divididas em dois grupos: Grupo 1 - HELLP – gestantes com SPE complicada pela síndrome de HELLP (n=64); Grupo 2 – SPE – gestantes com SPE sem síndrome de HELLP (n=105).

Resultados: Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas quanto às variáveis idade, cor, paridade, via de parto e mortalidade perinatal entre os grupos. Pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, índice proteinúria/creatininúria (P/C), ácido úrico, creatinina e complicações maternas apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, sendo mais elevados e mais frequentes nas gestantes com síndrome de HELLP. Observou-se que os RN de gestantes com síndrome de HELLP foram mais prematuros, apresentaram menor peso ao nascimento e menor índice de APGAR.

Conclusão: Ácido úrico igual ou maior do que 6,0 mg/dL e índice P/C igual ou maior do que 5 foram mais frequentes nas gestações com síndrome de HELLP, o que permite supor que maiores valores de ácido úrico e de proteinúria em gestantes com SPE aumentam a chance de desenvolvimento de síndrome de HELLP.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia, conhecida como síndrome de HELLP, ocorre em 1 a 2 a cada 1.000 gestações, estando presente em 2 a 12% das gestações com síndrome de pré-eclâmpsia (SPE) e correspondendo a 10 a 20% dos casos graves. Sendo o diagnóstico realizado precocemente e o tratamento prontamente instituído, os desfechos maternos são geralmente favoráveis, mas complicações graves não são incomuns, podendo resultar em desfechos fatais [1].

Durante os últimos vinte anos, estudos foram conduzidos na tentativa de identificar marcadores precoces envolvidos na fisiopatologia da SPE, porém resultaram em testes de baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo (VPP) [2,3]. Alguns autores têm questionado o significado prognóstico dos níveis séricos de ácido úrico materno, já que a hiperuricemia tem sido associada com SPE desde 1917 e, desde então, vem sendo associada a desfechos desfavoráveis para a mãe e para o feto [4,5].

Assim como o ácido úrico, a associação da proteinúria com a SPE é conhecida há mais de um século. Durante este período, a presença de quantidade significativa de proteína na urina é considerada um dos critérios fundamentais para o diagnóstico da SPE. Independente do método utilizado para a sua detecção, a proteinúria permanece como importante preditor de desfechos maternos e perinatais [5].

Levando em conta a magnitude do problema, a possibilidade de atuar de forma preventiva ou mesmo precoce na identificação dos sinais de mau prognóstico para os distúrbios hipertensivos da gestação (DHG) constitui-se em tema de grande interesse para os autores.

Este estudo se refere a uma das formas mais graves dos DHG, a síndrome de HELLP, buscando avaliar a associação dos níveis maternos de ácido úrico sérico e proteinúria e os

dados clínicos e demográficos em gestações complicadas por síndrome de pré-eclâmpsia, com síndrome de HELLP.

2. MATERIAL E MÉTODO

O estudo teve delineamento transversal, incluindo pacientes com idade gestacional (IG) igual ou superior a 20 semanas, que apresentaram SPE, complicada ou não pela síndrome de HELLP, parcial ou total, cujos partos foram realizados no centro obstétrico do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) no período de janeiro de 2000 a maio de 2011. O HSL é um hospital de nível terciário, referência para gestações de alto risco.

Os pacientes foram divididos em dois grupos para comparação: gestantes com SPE que desenvolveram síndrome de HELLP e gestantes com SPE que não desenvolveram síndrome de HELLP. Avaliaram-se as características demográficas, clínicas e laboratoriais.

Os dados foram coletados na consulta realizada na admissão de gestantes e durante a internação até a alta hospitalar após o parto, e registrados nos prontuários pelas equipes de enfermagem e médica. A revisão dos prontuários foi realizada entre 2010 e 2011, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

Os recém-nascidos (RN) foram classificados quanto ao seu crescimento como adequados para a idade gestacional (AIG), pequenos (PIG) ou grandes (GIG) e tiveram sua IG calculada conforme a classificação de peso e idade gestacional dos recém-nascidos do Centro Médico da Universidade do Colorado [6] ou pelo método de Capurro [7].

Os exames de análises clínicas foram realizados no laboratório do HSL da PUCRS. Para a dosagem sérica do 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 aminofenazona, ferrocianato de potássio, além de ácido 3,5- dicloro 2

hidroxibenzenossulfônico e o tipo de reação foi o teste colorimétrico enzimático de ponto final. 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. Para a dosagem de proteinúria em amostra foi utilizado o método turbidimétrico com ácido sulfossalicílico a 3% e a coleta de urina em amostra foi realizada em qualquer momento do dia. O equipamento utilizado foi o Fusion 5.1 FS Johnson-Johnson. Para a dosagem de creatininúria em amostra foi utilizado o método enzimático de dois pontos e química seca no equipamento Fusion 5.1 FS Johnson-Johnson. O resultado da relação proteinúria/creatininúria foi expresso pelo índice P/C.

Os demais exames utilizados foram analisados pelo método de química seca. A medida da pressão arterial (PA) foi realizada conforme recomendação do *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* (NHBPEPWGHBPP), com a paciente sentada, manguito colocado no braço direito ao nível do coração, em duas tomadas, separadas por intervalo de, no mínimo, quatro a seis horas. Foram utilizados esfigmomanômetros aneroides com manguito adequado ao diâmetro do braço, regularmente submetidos a aferição pelo HSL. A fase I de Korotkoff foi considerada para a medida da pressão arterial sistólica e a fase V, para a medida da pressão arterial diastólica [8]. A unidade utilizada foi mmHg.

As variáveis categóricas foram descritas pela frequência de ocorrências e porcentagem. As variáveis contínuas foram descritas por média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. Para comparação de variáveis categóricas usou-se teste do Qui-quadrado. Para variáveis contínuas, os grupos foram comparados pelo teste t de Student, U de Mann-Whitney e Regressão Logística Múltipla seguida de ANOVA para ajuste das diferenças. Para examinar as correlações lineares entre variáveis quantitativas utilizou-se o

coeficiente de correlação de Pearson, com sua significância determinada através do teste t de Student. Adotou-se como nível de significância $P \leq 0,05$.

O programa utilizado para registro em banco de dados foi o Microsoft Excel e, na análise estatística foi empregado o Statistical Package for Social Sciences (SPSS, versão 17 para Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

3. RESULTADOS

Foram excluídas do estudo três gestantes por serem portadoras do vírus HIV, três por gemelaridade, três por diabetes melito gestacional, uma por coagulopatia prévia e uma por drogadição, por serem condições capazes de alterar provas laboratoriais e desfechos maternos e perinatais. Também foram excluídos dos cálculos, onze recém-nascidos por terem prontuários incompletos, uma gestante por não apresentar dados de proteinúria e três sem dados de cor.

A amostra final foi composta por 169 gestantes com síndrome de pré-eclâmpsia divididas em 2 grupos: Grupo 1 - HELLP – gestantes com SPE complicada pela síndrome de HELLP (n=64); Grupo 2 – SPE – gestantes com SPE sem síndrome de HELLP (n=105).

Tabela 1

A tabela 1 apresenta a distribuição das pacientes quanto às características demográficas, clínicas e laboratoriais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação às variáveis: idade, cor e paridade. As variáveis PAS, PAD, P/C, AU, creatinina (Cr) e complicações maternas apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos, sendo que os níveis mais elevados de PAS, PAD, P/C, AU e Cr foram mais frequentes nas gestantes com síndrome de HELLP, as quais também apresentaram mais complicações.

Quanto ao índice P/C, a variação da amostra foi de 0,25 a 61,6 no grupo HELLP, com mediana de 6, enquanto no grupo SPE, a variação foi de 0,11 a 41,8, com mediana de 1. A média dos valores de AU no grupo 1 foi de 7,0 mg/dL e no grupo 2, de 5,5 mg/dL. As pacientes com síndrome de HELLP também apresentaram níveis de creatinina mais elevados que as pacientes com SPE, com média de 1,0 e 0,8 mg/dL, respectivamente.

Das gestantes com síndrome de HELLP, quatro tiveram edema agudo de pulmão (EAP), uma teve coagulação intravascular disseminada (CIVD), descolamento prematuro da placenta (DPP) e trombose da veia retiniana, duas apresentaram insuficiência renal aguda (IRA), duas apresentaram oligodrâmnio, em três verificou-se hipotonia uterina com sangramento aumentado e uma apresentou CIVD, IRA, sepse e choque, o que corresponde a 20,3% da amostra. No grupo das gestantes com SPE sem síndrome de HELLP, 7,8% das pacientes apresentou alguma complicação, uma paciente teve hipotonia uterina com sangramento aumentado, três tiveram oligodrâmnio, em três houve fetos com crescimento intrauterino restrito (CIUR), e uma sofreu intoxicação por sulfato de magnésio. Não houve nenhuma morte materna.

Ao se efetuar a regressão logística múltipla da relação das características com HELLP, as variáveis que mantiveram significância estatística independente foram AU ($\geq 6,0$ mg/dL) e índice P/C (≥ 5). Pode-se considerar que o AU $\geq 6,0$ mg/dL e o P/C ≥ 5 foram fatores de risco independentes para síndrome de HELLP. Não ocorreu o mesmo para os valores de PAS e PAD.

As pacientes com síndrome de HELLP tiveram RN mais prematuros – 54 (84,4%), sendo que a média da IG no momento da interrupção destas gestações foi de 34 semanas. No grupo das pacientes pré- eclâmpticas sem síndrome de HELLP, 72 (68,6%) tiveram RN com menos de 37 semanas e a média da IG na data do parto foi de 36 semanas. Esta diferença se mostrou estatisticamente significativa.

Tabela 2

O índice de APGAR no 1º e 5º minutos foi significativamente menor nos RN de gestantes com HELLP. Não houve diferença entre os grupos quanto ao crescimento, mortalidade perinatal e via de parto.

Na tabela 2 vê-se as dosagens séricas de ácido úrico em dois níveis – normal e aumentado – em três diferentes estratos de proteinúria estimada nas gestações com síndrome de HELLP. Em qualquer dos estratos de P/C representados, a porcentagem de gestantes com AU aumentado é significativamente maior do que com AU normal.

A Figura 1 mostra os dados da tabela 2, representados espacialmente, evidenciando a progressão da associação entre o aumento de AU nos diferentes níveis de proteinúria.

Figura 1

4. DISCUSSÃO

A SPE se constitui em uma das maiores causas de mortalidade materna e perinatal. A síndrome de HELLP faz parte do espectro de alterações que ocorrem nos DHG, mas muitas questões permanecem em aberto, tais como a sua etiologia, fisiopatologia e a necessidade de se estabelecer um consenso a respeito dos critérios diagnósticos para se chegar a uma definição mais precisa, o que possibilitaria a predição de complicações maternas e perinatais [1].

Na busca de marcadores precoces, provas clínicas e laboratoriais se multiplicam. O NHBPEPWGHBPP considera a medida do ácido úrico sérico e da proteinúria parte da avaliação racional de gestantes hipertensas [8]. Para alguns autores, o AU e a proteinúria representam marcadores de risco de complicações maternas e perinatais [9-13].

Neste estudo, foi realizada a comparação entre os grupos de gestantes pré-eclâmpticas com e sem síndrome de HELLP quanto às características demográficas, clínicas e laboratoriais. Ao compararmos os dois grupos definidos no estudo, não ocorreu diferença significativa quanto à idade, cor ou raça e paridade. A média de idade das pacientes com síndrome de HELLP foi de 27 anos ($\pm 7,2$), 76% eram brancas e 60%, múltiparas, ficando de acordo com a literatura que cita como fatores predisponentes para síndrome de HELLP idade superior a 30 anos, raça branca e multiparidade [14,15].

A PAS e a PAD foram significativamente mais elevadas nas gestações com síndrome de HELLP - 96,9% das pacientes apresentaram PAS ≥ 160 e, 75,0%, PAD ≥ 110 mmHg - caracterizando um grupo gravemente comprometido, com alto risco para complicações maternas e fetais, estando de acordo com a literatura, uma vez que níveis de PAS ≥ 160 e PAD ≥ 110 mmHg são critérios de gravidade descritos por *Pritchard* e adotados pelo ACOG em 2002 [16]. No entanto, na regressão logística múltipla, a PA não pode ser considerada fator de risco independente para síndrome de HELLP.

Para estimar a proteinúria, optou-se pelo índice P/C por ser fácil, econômico e rápido e por se correlacionar bem com a proteinúria de 24 horas [11,17]. Devido à gravidade da doença, a pronta interrupção da gestação se faz necessária na maioria dos casos, tornando a coleta de urina de 24 horas inviável.

Foi considerada proteinúria patológica P/C igual ou maior que 0,3 ou proteinúria de 24 horas igual ou maior que 300 mg. Por se tratar de amostra assimétrica para esta característica, os dados foram comparados por mediana e amplitude interquartil. No grupo HELLP, a mediana foi 6,0, enquanto no grupo da SPE foi 1,0, diferença esta que foi estatisticamente significativa. Também observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os diferentes estratos de P/C avaliados. Os estratos de P/C foram determinados com base nos valores de P/C encontrados na literatura para definir PE grave.

Valores de referência para caracterizar proteinúria maciça não são muito claros, especialmente quando se trata de diagnosticar SPE. A definição de proteinúria maciça varia entre valores de 2 a 5 g em 24 horas na literatura obstétrica [17]. Vários autores e sociedades consideram PE grave aquela em que o índice P/C ≥ 2 , entre outros critérios [2,8]. O *American Society of Hypertension* (ASH), em 2008, considerou proteinúria maciça, a presença de 3 g de proteína na urina de 24 horas. O *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC), também em 2008, adotou valores de 3 a 5 g/dia para definir proteinúria maciça [18]. *Sibai*, em 2007, definiu proteinúria grave como a excreção urinária de, pelo menos, 5 gramas de proteína em 24 horas [3,15], valor previamente referido por *Roberts* [12].

Na regressão logística múltipla, valores mais elevados de P/C, como igual ou maior que 5, apresentaram significância estatística ($p = 0,005$), com odds ratio (OR) de 3,96 (IC de 95%: 1,53 a 10,24) para síndrome de HELLP em relação à SPE.

Embora pesquisadores tenham sugerido a importância da proteinúria (e da hipertensão) como indicador de risco materno e fetal [19,20], o seu valor permanece controverso. *Magee* concluiu que o aumento da proteinúria não parece ser um bom preditor do prognóstico perinatal e, portanto, não deve ser considerado isoladamente na tomada de decisões [21], do mesmo modo que *Lindheimer* recomendou que a proteinúria, independente do seu valor, não deve guiar a conduta obstétrica por não ser um bom marcador de gravidade. Ainda neste estudo, concluiu que deveriam ser utilizados outros indicadores mais confiáveis de gravidade de SPE [17].

Na análise descritiva, os grupos foram comparados quanto ao ácido úrico pelo teste t de Student, observando-se diferença estatisticamente significativa entre eles, em que a média dos níveis de AU no grupo das gestantes com síndrome de HELLP foi maior do que no grupo das gestantes com SPE.

Optou-se por dicotomizar o AU com ponto de corte em 6,0 mg/dL, valor este descrito na literatura como referência nos casos de hipertensão grave [9,20]. Na nossa amostra, 81,3% das pacientes com síndrome de HELLP apresentaram $AU \geq 6,0$ mg/dL, enquanto apenas 34,3% das pré-eclâmpticas atingiram estes níveis, diferença que mostrou-se estatisticamente significativa.

Também na regressão logística múltipla, valores de $AU \geq 6,0$ mg/dL foram significativos, com OR de 5,31 (IC 95% de 2,36 a 11,99). Com base na regressão logística, pode-se dizer que, tanto o $AU \geq 6,0$ mg/dL, quanto o $P/C \geq 5$, foram considerados fatores independentes de risco para síndrome de HELLP, encontrando respaldo no estudo de *Roberts*, que buscava responder se a hiperuricemia poderia ser considerada uma indicação de risco materno e fetal. Encontrou associação do AU aumentado com gestações mais curtas e menor peso ao nascimento, independente da proteinúria [12].

Procurou-se avaliar o nível de associação do AU e da proteinúria com a ocorrência da síndrome de HELLP. Para isto, dividiu-se o AU em $< 6,0$ e $\geq 6,0$ mg/dL, os quais foram correlacionados com os vários estratos de P/C, com o objetivo de verificar para quais pontos de corte a correlação entre estas variáveis é mais forte, indicando risco aumentado para síndrome de HELLP.

Quando a dosagem do $AU \geq 6,0$ foi correlacionada com $P/C < 1$, observou-se OR 5,5, com $P = 0,009$ para síndrome de HELLP. Esta mesma análise realizada com $P/C \geq 5$ não apresentou diferença estatística entre os grupos (OR 4,0, $P = 0,067$), provavelmente pelo pequeno número de pacientes avaliadas, já que a significância estatística foi limítrofe. No entanto, estes resultados nos permitem avaliar que a força de impacto tanto do P/C, como do AU, aumenta conforme o aumento dos níveis destas variáveis. Quando o AU foi < 6 e $P/C < 1$, apenas 11,1% das pacientes tiveram síndrome de HELLP, enquanto que, com $AU \geq 6$ e $P/C \geq 5$, 72,7% desenvolveram a síndrome.

Sabe-se que a SPE está associada a um aumento significativo de complicações perinatais, especialmente relacionadas à prematuridade e ao peso ao nascimento. Neste estudo, 84,4% dos RN de gestantes com síndrome de HELLP foram prematuros, com IG média de 34 semanas ao nascer. Esta característica foi significativamente diferente entre os 2 grupos, assim como o peso, cuja média do grupo 1 foi de 1.869 g. Entretanto, quando se efetuou o ajuste do peso, a diferença deixou de ser significativa, o que sugere que o menor peso se deve à prematuridade e não à doença propriamente dita, uma vez que a ocorrência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional não foi diferente entre os grupos.

O índice de APGAR no 1º e 5º minutos foi significativamente mais baixo na síndrome de HELLP. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à via de parto. A alta frequência de cesarianas em ambos os grupos – 84,4 a 84,8% - pode ser parcialmente explicada pelo fato deste hospital ser um centro de referência para tratamento de gestação de alto risco, em que a maioria dos casos de SPE é grave e a conduta adotada pelo serviço é mais intervencionista.

A ocorrência de mortalidade perinatal foi de 10,9% no grupo 1 e de 3,8% no grupo 2. Do total de mortes, cinco ocorreram por prematuridade extrema e suas complicações, duas por malformações congênitas importantes, uma por DPP, três, provavelmente, por CIUR e quatro mortes intrauterinas. Estes resultados estão de acordo com o que refere a literatura mundial [3,22,23].

Os níveis de proteinúria, ácido úrico e creatinina foram significativamente mais elevados, nas gestações com síndrome de HELLP, assim como as complicações maternas.

Para finalizar, podemos dizer que ácido úrico igual ou superior a 6,0 mg/dL e a presença de proteinúria maciça foram associados à síndrome de HELLP, sugerindo que o

aumento destes fatores possa ser fortemente considerado no processo de avaliação de risco materno e perinatal nos pacientes com SPE.

ACKNOWLEDGMENTS

Support was received from Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

CEPF is a CNPq researcher.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não apresentam conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

[1] Sibai BM. HELLP syndrome. UpToDate. Online 19.1; 2011 jan [updated 2010 set. 24]. [23 p.] [acesso 2011 mai 05].

[2] Cunningham FG. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Williams Obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw Hill; 2005. Cap 34,762-99.

[3] Sibai BM. Preeclampsia; the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count; and eclampsia. In: Queenan JT, ed. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists 2007;p.135-57.

[4] Paula LG, Costa BEP, Figueiredo CEP, Antonello ICF. Does uric acid provide information about maternal condition and fetal outcome in pregnant women with hypertension? Hypertens Pregnancy 2008;27: 413-20.

[5] Montenegro CAB, Pereira MN, Filho, JR. Toxemia gravídica. In: Rezende, J de. Obstetrícia. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.p.315-53.

[6] 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.

[7] Capurro H, Konichezky S. A simplified method for diagnosis of gestational age in the new born infant. L Pediatr 1978;120-2.

- [8] 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.
- [9] Shah DM, Reed G. Parameters associated with adverse perinatal outcome in hypertensive pregnancies. *J Human Hypertens* 1996;10: 511-5.
- [10] Martin JrJN, May WL, Magann EF, Terrone DA, Rinehart BK, Blake PG. Early assessment of severe preeclampsia: Admission battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(6): 1407-14.
- [11] Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:203-12.
- [12] Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness R, et al. Uric acid as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005;46:1263-9.
- [13] Deruelle P, Coudoux E, Ego A, Houfflin-Debarge V, Codaccioni X, Subtil D. Risk factors for post-partum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome - A study in 453 consecutive pregnancies. *Europ J Obstet Gynecol Reproduc Biol* 2006;125:59-65.
- [14] Mihiu D, Costin N, Mihiu CM, Seicean A, Ciortea R. HELLP syndrome – a multisystemic disorder. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007;16(4):419-24.
- [15] Sibai BM, Habli M. Hypertensive disorders of pregnancy. In: Danforth's Obstetrics and Gynecology. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. Cap 16,257-75.
- [16] American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. *ACOG Technical Bulletin*. Washington; 1996,219:1-8.
- [17] Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy – the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol*. 2010;115:365-375.

- [18] Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376(9741):631-44.
- [19] 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.
- [20] Reynolds C, Mabie W, Sibai BM. Hypertensive States of Pregnancy. In: *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 9^a ed. New York: McGraw Hill; 2003. Cap 19,338-53.
- [21] Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Côté AM, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2009;28(3):312-47.
- [22] Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:838-45.
- [23] Feria PR, Martínez AL, Guisado MLM. Complicaciones neonatales del síndrome HELLP. *An Pediatr* 2009;70(2):159-63.

Tabela 1 - Dados demográficos, clínicos e laboratoriais das gestantes com síndrome de HELLP e SPE

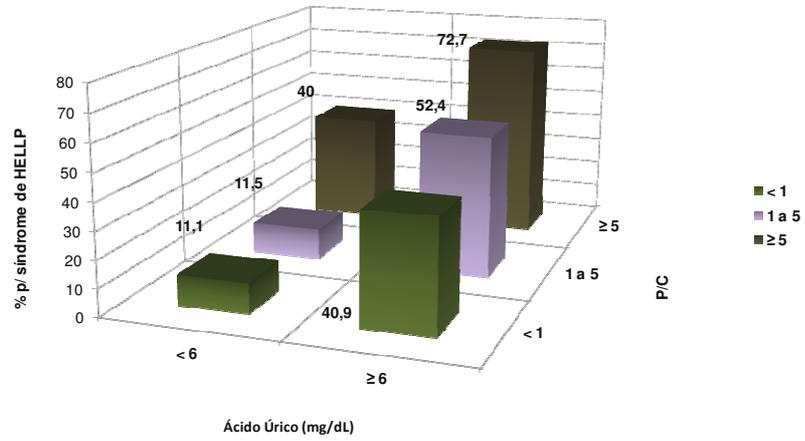
CARACTERÍSTICAS	HELLP n = 64	SPE n = 105	P
Idade, anos**	27,1 ± 7,2	26,4 ± 7,3	0,560
Cor, n° (%)*			
Branca	48 (76,2)	76 (73,8)	0,934
Preta	13 (20,6)	23 (22,3)	
Mista	2 (3,2)	4 (3,9)	
Paridade, n° (%)*			
Primíparas	26 (40,6)	50 (47,6)	0,467
Multíparas	38 (59,4)	55 (52,4)	
PAS, mmHg**	189,8 ± 24,3	175,3 ± 20,8	<0,001
PAD, mmHg**	117,1 ± 15,4	108,0 ± 15,4	<0,001
P/C, mg/dL/mg/dL***	6,0 (1,1 a 12,9)	1,0 (0,4 a 3,0)	<0,001
Ácido Úrico, mg/dL**	7,0 ± 1,7	5,5 ± 1,5	<0,001
Creatinina, mg/dL**	1,0 ± 0,4	0,8 ± 0,2	<0,001
Complicações maternas, n° (%)*	13 (20,3)	8 (7,8)	0,033

PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. P/C: índice proteinúria/creatininúria em amostra simples de urina. *Dados apresentados como número de ocorrências e percentual. ** Dados apresentados como média ± desvio-padrão. *** Dados apresentados como mediana (P25 a P75).

Tabela 2 - Associação entre ácido úrico sérico materno e índice P/C nas gestações com síndrome de HELLP

	<u>HELLP+SPE</u>	<u>HELLP</u>		OR	IC 95%	P
	n total	n	%			
P/C < 1						
AU < 6,0	45	5	11,1	5,5	1,4 a 23,7	0,009
AU ≥ 6,0	22	9	40,9			
P/C 1 a 5						
AU < 6,0	26	3	11,5	8,4	1,6 a 49,3	0,006
AU ≥ 6,0	21	11	52,4			
P/C ≥ 5						
AU < 6,0	10	4	40,0	4,0	0,8 a 21,2	0,067
AU ≥ 6,0	44	32	72,7			

P/C: índice proteinúria/creatininúria em amostra simples de urina. AU: ácido úrico, em mg/dL.

Figura 1 - Associação do ácido úrico sérico e do índice P/C com síndrome HELLP

ANEXO B – Artigo em inglês submetido à publicação**ARE PROTEINURIA AND SERUM URIC ACID CONCENTRATIONS HIGHER IN HELLP THAN IN PREECLAMPSIA SYNDROME?**

Hilda Helena Souza da Cunha*, Bartira Ercília Pinheiro da Costa*, Carlos Eduardo Poli de Figueiredo*, Letícia Germany Paula*, Ivan Carlos Ferreira Antonello*

*Graduate Program in Medicine and Health Sciences, Biomedical Research Institute, Hospital São Lucas, School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil. 90610000

Corresponding author:

Name: Hilda Helena Souza da Cunha

Address: Av. Ipiranga, 6690. Hospital São Lucas da PUCRS, 2º Andar. Laboratório de Nefrologia, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Porto Alegre, RS, Brazil. 90610-000

Phone: ++ 55 51 33367700; Fax: ++ 55 51 33367700

E-mail: hilda.cunha@terra.com.br

Keywords: HELLP syndrome; preeclampsia syndrome; uric acid; proteinuria.

Synopsis: High proteinuria and uric acid levels in pregnant women with PES seem to increase the chances of developing HELLP syndrome

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association of maternal serum uric acid (UA) and proteinuria with clinical and demographic data of pregnant women with preeclampsia syndrome (PES) complicated by HELLP syndrome.

Methods: One hundred and nine pregnant women were divided into two groups: group 1 - HELLP – pregnant women with PES complicated by HELLP syndrome (n=64); group 2 – PES – pregnant women with PES but no HELLP syndrome (n=105).

Results: Age, ethnicity, parity, delivery mode and perinatal mortality were not statistically different between groups. Systolic and diastolic blood pressure, protein to creatinine (P/C) ratio, uric acid, creatinine and maternal complications were statistically different between groups; values were higher and events, more frequent among pregnant women with HELLP syndrome. The newborns of pregnant women with HELLP syndrome were more premature, had a lower birth weight and a lower APGAR score.

Conclusion: Uric acid equal to or higher than 6.0 gm/dL and P/C ratio equal to or higher than 5 were more frequent in gestations with HELLP syndrome, which suggests that elevated proteinuria and uric acid levels in pregnant women with PES may increase the chances of developing HELLP syndrome.

Introduction

The combination of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count, known as HELLP syndrome, is found in 1 to 2 of each 1,000 gestations and in 2% to 12% of the gestations with preeclampsia syndrome (PES), accounting for 10% to 20% of all severe cases [1].

In the last twenty years, studies have tried to identify early markers of PES, but the sensitivity and positive predictive value (PPV) of tests remain low [2,3]. Since 1917, authors have investigated the prognostic value of maternal serum uric acid levels and hyperuricemia has been associated with PES and unfavorable outcomes for mothers and fetuses [4,5].

Similarly, the association of proteinuria and PES has been known for over a century, and a high level of protein in urine is one of the fundamental criteria to diagnose PES. Regardless of method used for its detection, proteinuria remains an important predictor of maternal and perinatal outcomes [5], and several authors have an interest in preventive actions and interventions at an early stage to identify signs of poor prognoses in hypertensive disorders of pregnancy (HDP).

This study focused on one of the most severe forms of HDP, HELLP syndrome, and evaluated the association of maternal serum uric acid levels and proteinuria with clinical and demographic data of pregnant women with preeclampsia syndrome (PES) complicated by HELLP syndrome.

Material and Methods

This cross-sectional study included pregnant women at a gestational age (GA) equal to or greater than 20 weeks who had PES complicated or not by partial or total HELLP syndrome and whose deliveries occurred in the obstetric center of Hospital São Lucas (HSL) of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil,

from January 2000 to May 2011. HSL is a tertiary hospital and a reference center for high-risk gestations.

Patients were divided into two groups of pregnant women: with PES and HELLP syndrome; and with PES but not HELLP syndrome. Demographic, clinical and laboratory data were evaluated after collection during the admission interview and hospitalization until discharge after delivery, and recorded in the patient charts by nurses and physicians. Charts were reviewed in 2010 and 2011 after the study was approved by the Ethics in Research Committee of PUCRS.

Newborns (NB) were classified as adequate (AGA), small (SGA) or big (BGA) for gestational age, and their GA was calculated using the weight and newborn classification of the Medical Center of the University of Colorado [6] or the method described by Capurro [7].

The tests were performed in the laboratory of HSL, PUCRS. To measure uric acid concentrations, blood samples were collected after 4-hour fasting. The reagents were buffer and peroxidase, ascorbate oxidase, 4-aminophenazone and potassium ferrocyanide, as well as 3,5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonic acid; MEGA and ADVIA analyzers were used for the endpoint enzymatic colorimetric assays. Measurements were made automatically under strict quality control and regular equipment calibration. A turbidimetric assay with 3% sulfosalicylic acid was used to measure proteinuria, and the urine sample was collected at any time of the day. A Fusion 5.1 FS Johnson & Johnson (New Brunswick, NJ), unit was used for analyses. To measure creatinine in urine samples, a Fusion 5.1 Johnson & Johnson (New Brunswick, NJ) unit was used for two-point enzymatic assays and the dipstick method. The protein-to-creatinine ratio was expressed as P/C. The dipstick method was used for other tests.

Blood pressure (BP) was measured as recommended by the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEPWGHBPP) with the patient sitting and the cuff around the right arm at the level of

the heart. BP was measured twice at an interval of four to six hours. Measurements were made using regularly calibrated aneroid sphygmomanometers; the cuff size was adequate for arm diameter. The first Korotkoff sound (KS1) was the systolic blood pressure, and KS5, the diastolic BP [8], both in mmHg.

Categorical variables were described as absolute frequencies and relative percentages, and continuous variables, as mean and standard deviation or median and interquartile range. A chi-square test was used to compare categorical variables; the Student *t* and the Mann-Whitney U tests, to compare continuous variables between groups, and multiple logistic regression followed by ANOVA, to adjust for differences. The Pearson correlation coefficient was used to evaluate linear correlations between quantitative variables, and significance was determined according to the Student *t* test. The level of significance was set at $P < 0.05$.

Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA) was used to build the database, and the Statistical Package for the Social Sciences for Windows 17 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for statistical analyses.

Results

Several women were excluded from the study: three were HIV-positive; three were expecting twins; three developed gestational diabetes; one had a previous coagulopathy; and one had a drug addiction. Such conditions might affect laboratory results, as well as maternal and perinatal outcomes. Eleven newborns were excluded from analysis because their charts were incomplete; one woman, because data about proteinuria were missing, and three because data about ethnicity were missing.

The final sample comprised 169 pregnant women with preeclampsia syndrome divided into two groups: **group 1 - HELLP** – pregnant women with PES complicated by

HELLP syndrome (n=64); group 2 – PES – pregnant women with PES, but no HELLP syndrome (n=105).

Table 1 shows the distribution of patients according to demographic, clinical and laboratory characteristics. There were no statistical differences between groups in age, ethnicity or parity. SBP, DBP, P/C, UA, creatinine (Cr) and maternal complications were statistically different between groups, and the higher levels were more frequent among pregnant women with HELLP syndrome, who also had more complications.

P/C in the sample ranged from 0.25 to 61.6 (median: 6) in the group with HELLP, whereas in the PES group, the range was 0.11 to 41.8 (media: 1) Mean UA in group 1 was 7.0 mg/dL, and in group 2, 5.5 mg/dL. Patients with HELLP syndrome also had higher creatinine levels (mean values: 1.0 mg/dL vs. 0.8 mg/dL). There were no maternal deaths.

Multiple logistic regression for the HELLP characteristics showed that the variables that remained statistically significant independently were UA (≥ 6.0 mg/dL) and P/C (≥ 5), and these values may be classified as independent risk factors for HELLP syndrome. SBP and DBP did not remain statistically significant.

Patients with HELLP syndrome had newborns that were more premature (54; 84.4%), and mean GA at time of pregnancy interruption was 34 weeks. In the group with preeclampsia but no HELLP syndrome, 72 (68.6%) had NB younger than 37 weeks, and mean GA at delivery was 36 weeks, a statistically significant difference.

APGAR at one and five minutes were significantly lower among NB in the HELLP group. There were no differences in growth, perinatal mortality and delivery mode.

Table 2 shows two brackets of serum uric acid concentrations (normal and elevated) for three different levels of estimated proteinuria in HELLP syndrome. At any of the P/C levels, the percentage of pregnant women with elevated UA levels was significantly higher than that of women with normal UA concentrations.

Figure 1 shows the same data as in Table 2, but distributed spatially to show the progression of the association between elevated UA levels according to the different levels of proteinuria.

Discussion

PES is one of the most important causes of maternal and perinatal mortality. HELLP syndrome comprises changes that occur in HDP, but several issues remain unclear, such as its etiology, physiopathology, consensual diagnostic criteria and accurate definition, which would enable healthcare workers to predict maternal and perinatal complications [1].

In the search for early markers, several clinical and laboratory tests have been developed. The NHBPEPWGHBPP classify serum uric acid and proteinuria as elements in the rational evaluation of pregnant women with hypertension [8]. For some authors, UA and proteinuria are markers of risk of maternal and perinatal complications [9-13].

In our study, groups of pregnant women with preeclampsia with and without HELLP syndrome were compared according to their demographic, clinical and laboratory characteristics. The comparison of the two groups did not reveal any significant differences in age, ethnicity or parity. Mean age of patients with HELLP syndrome was 27 (\pm 7.2) years, 76% were white, and 60%, multiparous, which is in agreement with the literature, which lists age above 30 years, white color and multiparity as predisposing factors for HELLP syndrome [14,15].

SBP and DBP were significantly higher in the women with HELLP: 96.9% had SBP \geq 160 and 75.0%, DBP \geq 110 mmHg. These findings characterize the group as severely affected, and their risk for maternal and fetal complications is high, which is in agreement with the literature, as SBP \geq 160 and DBP \geq 110 mmHg are severity criteria described by

Pritchard and adopted by the ACOG in 2002 [16]. However, multiple logistic regression showed that BP may not be classified as an independent risk factor of HELLP syndrome.

To estimate proteinuria, we chose the P/C ratio because it is easy, economic and rapid to apply and correlates well with 24-hour proteinuria [11,17]. Because of the severity of the disease, prompt gestation interruption is necessary in most cases, and 24-hour urine collection is not feasible.

Proteinuria was classified as pathological when P/C was equal to or greater than 0.3, or 24-hour proteinuria was equal to or greater than 300 mg. As our sample was not symmetrical for these characteristics, data were compared using medians and interquartile ranges. In the HELLP group, median was 6.0, whereas in the PES group, it was 1.0, a difference that was statistically significant. There was also a statistically significant difference between groups for the different P/C brackets under evaluation, based on P/C values found in the literature to define severe preeclampsia (PE).

Reference values to describe massive proteinuria are not very clear, particularly when diagnosing PE. Massive proteinuria has been defined as 2 to 5 g in 24 hours in the obstetric literature [17]. Several authors and associations consider that it is severe if $P/C \geq 2$, among other criteria [2,8]. The American Society of Hypertension (ASH), in 2008, classified massive proteinuria as the presence of 3 g of protein in 24-hour urine. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), also in 2008, adopted values ranging from 3 to 5 g/day to define it [18]. For Sibai, in 2007, it is the urinary excretion of at least 5 g of protein in 24 hours [3,15], the same value reported by Roberts [12].

In multiple logistic regression, higher P/C ratios, such as equal to or higher than 5, were statistically significant ($p = 0.005$), and odds ratio (OR) was 3.96 (95%CI: 1.53 to 10.24) for HELLP syndrome when compared with PES.

Although authors have suggested that proteinuria (and hypertension) are important markers of maternal and fetal risk [19,20], its value remains controversial. Magee et al concluded that the increase of proteinuria does not seem to be a good predictor of perinatal prognosis and should not, therefore, be used in isolation in decision making [21]. Lindheimer et al also recommended that proteinuria, regardless of its concentration, should not be used to guide obstetric management because it is not a good marker of severity. In the same study, the authors concluded that two other reliable markers of PES severity should be used [17].

In the descriptive analysis of groups comparing uric acid using the Student *t* test, there was a significant difference between them, and mean UA levels in the group of pregnant women with HELLP syndrome was higher than in the group with PES.

We chose to classify UA according to a cut-off point of 6.0 mg/dL, a value found in the literature for cases of severe hypertension [9,20]. In our samples, 81.3% of the patients with HELLP syndrome had $UA \geq 6.0$ mg/dL, whereas only 34.3% of those with PES reached that concentration, a difference that was statistically significant.

Multiple logistic regression also revealed that $UA \geq 6.0$ mg/dL was significant, and OR was 5.31 (95% CI: 2.36 to 11.99). Based on logistic regression, both $UA \geq 6.0$ mg/dL and $P/C \geq 5$ were independent risk factors of HELLP syndrome, which is supported by findings reported by Roberts et al, who tried to define whether hyperuricemia should be seen as a marker of maternal and fetal risk. They found an association of elevated UA with shorter gestations and lower birth weight, regardless of proteinuria [12].

This study evaluated the association of UA and proteinuria with the occurrence of HELLP syndrome. For that purpose, UA was classified into two brackets, < 6.0 mg/dL and ≥ 6.0 mg/dL, which were correlated with the different P/C brackets to evaluate for which cut-off points the correlation between these variables was more significant and indicate elevated risk of HELLP syndrome.

When $UA \geq 6.0$ was correlated with $P/C < 1$, OR was 5.5 and $P = 0.009$ for HELLP syndrome. The same analysis using $P/C \geq 5$ showed no statistically significant differences between groups (OR 4.0, $P = 0.067$). However, these results suggest that the impact of both P/C and UA is greater when the level of these variables increases. When UA was < 6 and $P/C < 1$, only 11.1% of the patients had HELLP syndrome, whereas at $UA \geq 6$ and $P/C \geq 5$, 72.7% developed the syndrome.

PES is associated with a significant increase of perinatal complications, particularly those related to prematurity and birth weight. In this study, 84.4% of the NB of pregnant women with HELLP syndrome were premature and had a mean GA of 34 weeks at birth. This characteristic was significantly different between the two groups, as well as weight, whose mean value in group 1 was 1,869 g. However, when adjustments were made for weight, the difference was no longer significant, which suggests that lower weight should be assigned to prematurity and not to the disease itself, because the occurrence of SGA among newborns was not different between groups.

APGAR at one and five minutes were significantly lower among NB in the group of women with HELLP. There were no statistical differences in delivery mode. The high frequency of cesarean sections in both groups (84.4% to 84.8%) may be partially explained by the fact that this hospital is a reference center for the treatment of high risk gestations: most cases of PES are severe and the management adopted by our service is more interventionist.

Perinatal mortality was 10.9% in group 1 and 3.8% in group 2. Of all deaths, five were due to extreme prematurity and its complications, two due to severe congenital malformations, one due to AP, three probably due to IUGR, and four were intrauterine deaths. These results are in agreement with findings in international literature [3,22,23].

The levels of proteinuria, uric acid and creatinine, as well as maternal complications, were significantly higher in the gestations with HELLP syndrome.

Finally, uric acid equal to or higher than 6.0 mg/dL and massive proteinuria were associated with HELLP syndrome, which suggests that the increase of these factors should be included in the evaluation of maternal and perinatal risk in patients with PES.

ACKNOWLEDGMENTS

Support was received from Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

CEPF is a CNPq researcher.

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interest.

References

- [1] Sibai BM. HELLP syndrome. UpToDate [serial on the Internet]. 2011: Available from: <http://www.uptodate.com/contents/hellp-syndrome>.
- [2] Cunningham FG. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, editors. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York: McGraw Hill; 2005: 762-799.
- [3] Sibai BM. Preeclampsia; the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count; and eclampsia. In: Queenan JT, editor. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2007: 135-157.
- [4] Paula LG, da Costa BE, Poli-de-Figueiredo CE, Antonello IC. Does uric acid provide information about maternal condition and fetal outcome in pregnant women with hypertension? *Hypertens Pregnancy* 2008;27:(4)413-20.
- [5] Montenegro CAB, Pereira MN, Filho JR. Toxemia gravídica. In: Rezende J, editor. *Obstetrícia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010: 315-53.
- [6] 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:(3)417-23.
- [7] Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978;93:(1)120-2.
- [8] Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:(1)S1-S22.
- [9] Shah DM, Reed G. Parameters associated with adverse perinatal outcome in hypertensive pregnancies. *J Hum Hypertens* 1996;10:(8)511-5.
- [10] Martin JN, Jr., May WL, Magann EF, Terrone DA, Rinehart BK, Blake PG. Early risk assessment of severe preeclampsia: admission battery of symptoms and laboratory

- tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:(6 Pt 1)1407-14.
- [11] Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:(2)203-12.
- [12] Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005;46:(6)1263-9.
- [13] Deruelle P, Coudoux E, Ego A, Houfflin-Debarge V, Codaccioni X, Subtil D. Risk factors for post-partum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome. A study in 453 consecutive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125:(1)59-65.
- [14] Mihiu D, Costin N, Mihiu CM, Seicean A, Ciordea R. HELLP syndrome - a multisystemic disorder. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007;16:(4)419-24.
- [15] Sibai BM, Habli M. Hypertensive disorders of pregnancy. In: Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 257-275.
- [16] ACOG technical bulletin. Hypertension in pregnancy. Number 219--January 1996 (replaces no. 91, February 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53:(2)175-83.
- [17] Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol* 2010;115:(2 Pt 1)365-75.
- [18] Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:(9741)631-44.

- [19] 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:(10)667-71.
- [20] Reynolds C, Mabie W, Sibai BM. Hypertensive States of Pregnancy. In: DeCherney AH, Nathan L, editors. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 9th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2003: 338-353.
- [21] Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Cote AM, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2009;28:(3)312-47.
- [22] Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:(12)838-45.
- [23] Feria PR, Martínez AL, Guisado MLM. Complicaciones neonatales del síndrome HELLP. *An Pediatr* 2009;70(2):159-63.

Table 1. Demographic, clinical and laboratory data about pregnant women with HELLP and PES syndrome

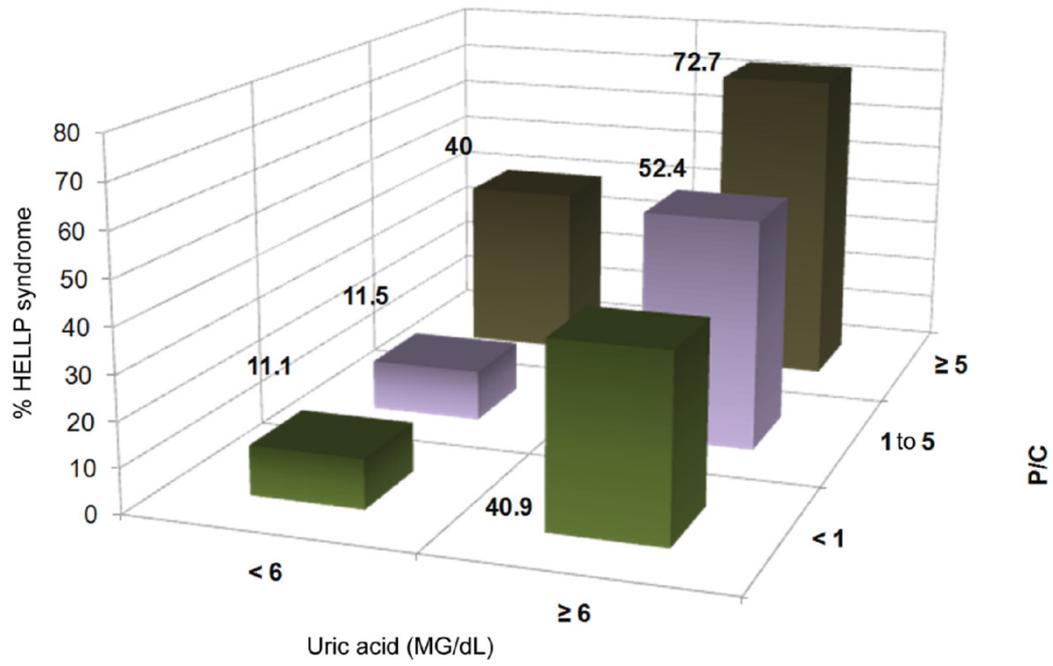
Characteristics	HELLP n = 64	PES n = 105	P
Age, years**	27.1 ± 7.2	26.4 ± 7.3	0.560
Ethnicity, no. (%)*			0.934
White	48 (76.2)	76 (73.8)	
Black	13 (20.6)	23 (22.3)	
Mixed	2 (3.2)	4 (3.9)	
Parity, no. (%)*			0.467
Primipara	26 (40.6)	50 (47.6)	
Multipara	38 (59.4)	55 (52.4)	
SBP, mmHg**	189.8 ± 24.3	175.3 ± 20.8	<0.001
DBP, mmHg**	117.1 ± 15.4	108.0 ± 15.4	<0.001
P/C, mg/dL/mg/dL***	6.0 (1.1 to 12.9)	1.0 (0.4 to 3.0)	<0.001
Uric acid (mg/dL)	7.0 ± 1.7	5.5 ± 1.5	<0.001
Creatinine, mg/dL**	1.0 ± 0.4	0.8 ± 0.2	<0.001
Maternal complications, n (%)*	13 (20.3)	8 (7.8)	0.033

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; P/C: protein to creatinine ratio in simple urine sample; *Data described as number count and percentage. Data described as mean ± standard deviation. *** Data described as median (25P to 75P).

Table 2. Association between maternal serum uric acid and P/C ratio in gestations with HELLP syndrome

	HELLP+PES	HELLP	OR	95% CI	P
	Total n	n (%)			
P/C < 1					
UA < 6.0	45	5 (11.1)	5.5	1.4 to 23.7	0.009
UA ≥ 6.0	22	9 (40.9)			
P/C 1 to 5					
UA < 6.0	26	3 (11.5)	8.4	1.6 to 49.3	0.006
UA ≥ 6.0	21	11 (52.4)			
P/C ≥ 5					
UA < 6.0	10	4 (40.0)	4.0	0.8 to 21.2	0.067
UA ≥ 6.0	44	32 (72.7)			

P/C: protein to creatinine ratio in simple urine sample; UA: uric acid in mg/dL.

Figure legend**Figure 1** - Association of serum uric acid and P/C ratio in gestations with HELLP syndrome

ANEXO C – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-1459/10

Porto Alegre, 17 de dezembro de 2010.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 10/05227 intitulado **“Proteinúria e ácido úrico sérico maternos em pacientes com pré-eclâmpsia, com e sem síndrome hellp”**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Ivan Carlos Ferreira Antonello
Nesta Universidade

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

ANEXO D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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 E – Planilha de Coleta de Dados

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):