


## CAPÍTULO 13

 <https://doi.org/10.58871/ed.academic.00013.v1>

### **NÍVEIS SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO COMO MARCADOR PROGNÓSTICO EM GESTAÇÕES COM PRÉ-ECLÂMPSIA**

### **SERUM LEVELS OF URIC ACID AS A PROGNOSTIC MARKER IN PREGNANCY WITH PRE-ECLAMPSIA**

**ELAINE LUIZA SANTOS SOARES DE MENDONÇA**

Doutoranda em biotecnologia em Saúde (RENORBIO) – Universidade Federal de Alagoas

**CAROLINA SANTOS MELLO**

Doutora em Pediatria – Professora Adjunta – Universidade Federal da Bahia

**MARÍLIA GOULART FONSECA OLIVEIRA**

Doutora em química – Professora Titular – Universidade Federal de Alagoas

**ALANE CABRAL MENEZES DE OLIVEIRA**

Doutora em biotecnologia em Saúde – Professora Adjunta – Universidade Federal de Alagoas

### **RESUMO**

A pré-eclâmpsia (PE), devido à sua fisiopatologia sistêmica, é apontada como uma das principais causas de morbimortalidade perinatal e materna. Em geral, os recursos clínicos disponíveis são empregados a critério de diagnóstico, não refletindo a gravidade da doença subjacente, assim como os riscos imediatos e remotos que possam acometer o binômio materno-fetal. Por este motivo, a identificação de estratégias clínicas e laboratoriais deve incidir na antecipação da gravidade da PE, como a utilização de biomarcadores, como o ácido úrico, principalmente devido a sua simplicidade de mensuração e menor custo, podendo ser facilmente inserido em protocolos de triagem. No entanto, embora alguns estudos indiquem a hiperuricemia – HU (ácido úrico  $\geq 6\text{mg/dL}$ ) como preditora da gravidade da PE, os achados permanecem conflitantes. Portanto, este capítulo tem por objetivo reunir evidências acerca do papel prognóstico dos níveis séricos de ácido úrico em gestações com PE. Trata-se de um capítulo de livro, embasado em literatura científica, com critérios de busca e elegibilidade pré-estabelecidos. As palavras-chaves utilizadas foram: (“uric acid” OR “Hyperuricemia” OR “high levels of uric acid”) AND (“Preeclampsia” OR “Pregnancy Toxemias” OR “Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis” OR “Hypertension Gestosis”) AND (“Prognosis” OR “prediction”). Há indícios da atuação da hiperuricemia na fisiopatologia da PE, evidências apontam que o ácido úrico também pode ser relacionado à progressão da doença, uma vez que sua concentração elevada pode inibir a produção de óxido nítrico, ocasionando numa invasão inadequada de trofoblastos e em um reparo endotelial prejudicado, entretanto se faz necessário

a realização de estudos prospectivos bem delineados para esclarecer as divergências da literatura científica atual, de forma a contribuir com o melhor esclarecimento deste preditor na ocorrência de desfechos adversos maternos e perinatais.

**Palavras-chave:** Marcadores bioquímicos; Hiperuricemia; Inflamação.

### ABSTRACT

Preeclampsia (PE), due to its systemic pathophysiology, is categorized as one of the main causes of perinatal/maternal morbidity and mortality due to its systemic pathophysiology. Overall, clinical resources available nowadays are used under diagnostic criteria and do not reflect the severity of the underlying disease or, yet, the immediate and remote risks that may affect the maternal-fetal binomial. Thus, the development of clinical and laboratory strategies should focus on anticipating PE severity, like the use of biomarkers, as the uric acid mainly for its measurement simplicity and lower cost, which allow it to be easily inserted in screening protocols. However, although some scholars have reported hyperuricemia – HU (uric acid  $\geq 6$  mg/dL) as PE severity predictor, general findings remain conflicting. Therefore, this chapter aims to gather evidence about the prognostic role of serum uric acid levels in pregnancies with PE. It is a book chapter, based on scientific literature, with pre-established search and eligibility criteria. The keywords used were: (“uric acid” OR “Hyperuricemia” OR “high levels of uric acid”) AND (“Preeclampsia” OR “Pregnancy Toxemias” OR “Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis” OR “Hypertension Gestosis”) AND (“Prognosis” OR “prediction”). There are indications of the role of hyperuricemia in the pathophysiology of PE, evidence indicates that uric acid can also be related to the progression of the disease, since its high concentration can inhibit the production of nitric oxide, causing an inadequate invasion of trophoblasts and repair. impaired endothelium, however, it is necessary to carry out well-designed prospective studies to clarify the divergences in the current scientific literature, in order to contribute to a better understanding of this predictor in the occurrence of adverse maternal and perinatal outcomes.

**Keywords:** Biochemical markers; Hyperuricemia; Inflammation.

## 1. INTRODUÇÃO

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

Contudo, apesar dos avanços na assistência pré-natal, os índices acerca da mortalidade materna e neonatal em gestações que cursam com pré-eclâmpsia (PE) são preocupantes

(BRASIL, 2012; KALAGIRI et al., 2016; WHO, 2015). Esta é uma patologia sistêmica, multifatorial, heterogênea e que, independentemente dos esforços, sua etiopatogenia permanece sem elucidação, em virtude de sua complexidade (WHO, 2015; LI et al., 2020; ABALOS et al., 2013; ANANTH et al., 2013). Por esta razão, que a identificação de fatores de risco e preditores de sua gravidade devem incidir a fim de auxiliar na prevenção e identificação precoce de algum risco potencial a desfechos adversos perinatais (ABALOS et al., 2013; ANANTH et al., 2013).

Dentre os preditores de gravidade da PE, os parâmetros bioquímicos têm apresentado bons resultados na antecipação de sua gravidade (LI et al., 2020; ABALOS et al., 2013; ANANTH et al., 2013). Neste contexto, o ácido úrico parece promissor, devido ao baixo custo e simplicidade de mensuração. Contudo, as evidências parecem conflitantes, em razão de alguns autores o identificarem como um importante biomarcador na antecipação da gravidade da doença (KUMAR et al., 2019; PLESKACOVA et al., 2018; PAULA et al., 2019; GIORGI et al., 2016; PERAÇOLI et al., 2011; KOOPMANS et al., 2009; RYU et al., 2019; SCHMELLA et al., 2015; LIVINGSTON et al., 2014; KUMAR et al., 2017; MENDONCA et al., 2022), enquanto que outros afirmam não haver relação (HAWKINS, et al., 2012; CHEN et al., 2016).

Por esta razão, a PE exige atenção, uma vez que parece estar associada à maior morbimortalidade na perinatologia e, também, a desfechos irreparáveis ao longo da vida do binômio materno-infantil. Portanto, este capítulo tem por objetivo reunir evidências acerca do papel prognóstico dos níveis séricos de ácido úrico em gestações com PE, visando não apenas os desfechos adversos maternos, mas também perinatais, de forma a auxiliar no esclarecimento desta problemática e numa perspectiva futura, contribuir com a atenuação deste problema de saúde pública.

## 2. MÉTODO

Trata-se de um capítulo de livro, embasado em literatura científica. As bases de dados eletrônicas consideradas para a busca dos artigos foram *Pubmed*, *Web of Science* e *Science Direct*. Dois revisores independentes realizaram todas as etapas da revisão. Não houve uso de filtros de busca (idioma, ano de publicação ou tipo de artigo). Os termos MESH para a construção da estratégia de busca foram selecionados na base de dados *Pubmed*, considerada aqui como referência. Cada tópico desta revisão teve termos MESH específicos, de acordo com

seus respectivos objetivos. Todos os artigos identificados que incluíam informações atualizadas sobre o PE foram considerados elegíveis.

Os termos MESH utilizados foram: (“uric acid” OR “Hyperuricemia” OR “high levels of uric acid”) AND (“Preeclampsia” OR “Pregnancy Toxemias” OR “Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis” OR “Hypertension Gestosis”) AND (“Prognosis” OR “prediction”). Os dados foram extraídos por dois pesquisadores, em que incluíram o seguinte: Autor, Ano de publicação, Tipo de estudo, Grupos estudados, Quantificação de ácido úrico, Resultado.

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

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

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

Dentre estes biomarcadores, o peptídeo natriurético cerebral (PNC), citocinas pró-inflamatórias, endoglina solúvel, fator de crescimento placentário (FCPI), tirosina quinase-1 solúvel tipo fms (sFlt-1), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), proteína plasmática A-2 associado à gravidez (PAPPA2), fibronectina glicosilada (GlyFn), ferritina, vasopressina, copeptina, cálcio e ácido úrico parecem possuir relação com a PE (KUMAR et al., 2019; PAULA et al., 2019; UYAR et al., 2015; HUHN et al., 2020; SUNJAYA et al., 2019; KAT et al., 2019; HULUTA et al., 2018; SILVA et al., 2020; MENDONÇA et al., 2022). Entretanto, diante destes marcadores, o ácido úrico merece atenção, principalmente devido sua simplicidade de mensuração e interpretação, podendo ser inserido na prática clínica mais facilmente (KUMAR et al., 2019; PAULA et al., 2019).

O ácido úrico corresponde a um produto da degradação de purinas que é sintetizado, principalmente, no fígado e excretado pelos rins (SCHMELLA et al., 2015). Contudo, em

condições de desequilíbrio na homeostase orgânica, sua síntese pode estar exacerbada ou sua excreção prejudicada, de forma a contribuir com estados de hiperuricemia, isto é, concentrações séricas elevadas de ácido úrico (PAULA et al., 2019; GIORGI et al., 2016; RYU et al., 2019; SCHMELLA et al., 2015).

Diversos pesquisadores se debruçaram a fim de estabelecer um ponto de corte para caracterizar a hiperuricemia no período gestacional, com o intuito de identificar um valor prognóstico adequado que pudesse prever a gravidade da doença e a ocorrência de complicações ao binômio materno infantil (KUMAR et al., 2019; PAULA et al., 2019, GIORGI et al., 2016; RYU et al., 2019; SCHMELLA et al., 2015; LIVINGSTON et al., 2014; KUMAR et al., 2017; HAWKINS et al., 2012; CHEN et al., 2016; 69-84]. Entretanto, devido a gama de modelos metodológicos distintos, o ponto de corte dentre os estudos variou de 3,02 mg/dL a 6,0 mg/dL (**Quadro 1**). Frente a estas disparidades, a maioria dos estudos têm adotado o ponto de corte  $\geq 6$  mg/dL, para descrever hiperuricemia, em virtude deste possuir a melhor acurácia diagnóstica sobre a previsão da gravidade e desfechos adversos (ROC: 0,855; especificidade: 84%; sensibilidade: 90%) (**Quadro 1**) (BELLOS et al., 2020; JEEVITHA et al., 2017; RYU et al., 2019).

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

Este cuidado sobre a caracterização do estado de hiperuricemia na PE demanda uma atenção especial devido o ácido úrico possuir atividade pró-oxidante e pró-inflamatória,

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

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

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

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



#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

#### REFERÊNCIAS

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

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

BELLOS, I.; PERGIALIOTIS, V.; LOUTRADIS, D. et al. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. **J Clin Hypertens (Greenwich).**2020;22(5):826-834.

BRAGA, T.T.; FORNI, M.F.; CORREA-COSTA, M.; et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome. **Sci Rep.** 2017;7(1):39884.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco: manual técnico** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2012. 302 p.

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

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

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

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

HUHN, E.A.; HOFFMANN, I.; MARTINEZ, T.B.; et al. Maternal serum glycosylated fibronectin as a short-term predictor of preeclampsia: a prospective cohort study. **BMC Pregnancy Childbirth**. 2020;20: 128.

JEEVITHA J. Serum uric acid as a predictor of pre-eclampsia. **Univ J Surg Surg Spec**. 2017;2(7).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



MANY, A.; HUBEL, C.A.; ROBERTS, J.M. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. **Am J Obstet Gynecol.** 1996;174(1 Pt 1):288-91.

MATIAS, M.L.; GOMES, V.J.; VEIGA, M.R.; et al. Silibinin Downregulates the NF- $\kappa$ B Pathway and NLRP1/NLRP3 Inflammasomes in Monocytes from Pregnant Women with Preeclampsia. **Molecules.** 2019;24:1548.

MENDONÇA E.L.S.S., SILVA J.V.F., MELLO C.S., OLIVEIRA A.C.M. Serum uric acid levels associated with biochemical parameters linked to preeclampsia severity and to adverse perinatal outcomes. **Arch Gynecol Obstet.** 2022 Jun;305(6):1453-1463.

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

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

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

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

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

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

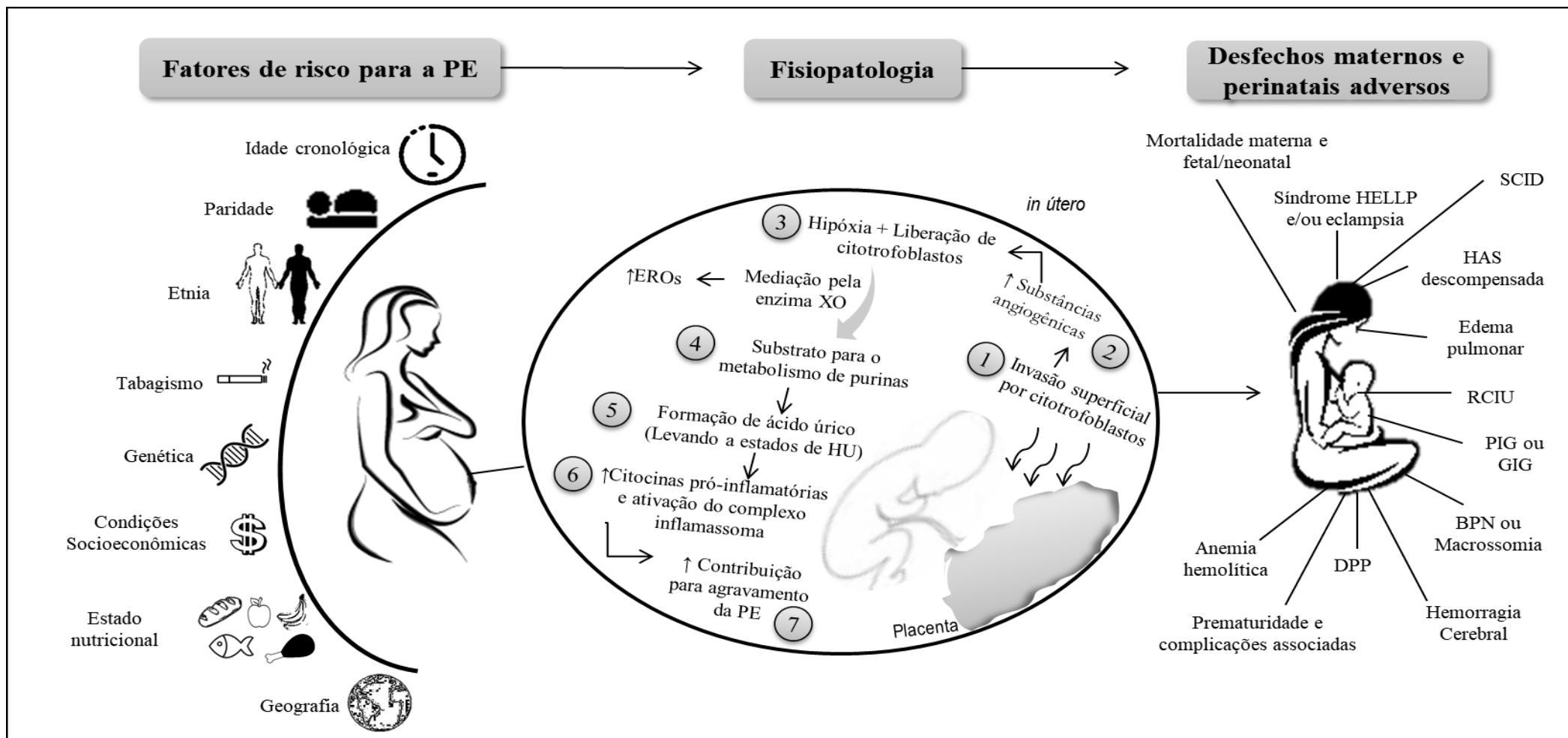
SCHMELLA, M.J.; CLIFTON, R.G.; ALTHOUSE, A.D.; et al.. Uric Acid Determination in Gestational Hypertension: Is it as Effective a Delineator of Risk as Proteinuria in High-Risk Women? **Reprod Sci.** 2015;22: 1212-9.

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

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

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

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



**Figura 1.** Síntese esquemática sobre a relação entre gestações com pré-eclâmpsia e ácido úrico. PE: Pré-eclâmpsia; XO: xantina oxidase; EROs: espécies reativas de oxigênio; HU: hiperuricemia; HELLP: hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixa contagem de plaquetas; SCID: síndrome de coagulação intravascular disseminada; HAS: hipertensão arterial sistêmica; RCIU: restrição de crescimento intrauterino; PIG: pequeno para idade gestacional; GIG: Grande para idade gestacional; BPN: baixo peso ao nascer; DPP: descolamento prematuro da placenta. **Fonte:** Autor, 2022.

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

Autor	Ano de publicação	Tipo de estudo	Grupos estudados	Quantificação de ácido úrico*	Resultado
Katz et al.	2000	Transversal	PE Eclampsia	Hiperuricemia: $\geq 6,0$ mg/dL	Gestantes com eclampsia tiveram maior prevalência de hiperuricemia. Eclampsia não foi uma consequência da PE grave.
Williams et al.	2002	Coorte prospectiva	Hipertensão gestacional PE	Hipertensão gestacional: $3,8 \pm 0,93$ mg/dL PE: $4,3 \pm 1,05$ mg/dL	Os níveis de ácido úrico, embora significativamente elevados na hipertensão gestacional e PE, não são bons indicadores de gravidade da gravidade materna ou complicações neonatais.
Parrish et al.	2010	Coorte retrospectiva	PE grave PE sobreposta Síndrome HELLP	Hiperuricemia: $\geq 5,5$ mg/dL	A hiperuricemia materna é melhor preditor de desfechos adversos materno do que perinatal.
Hawkins et al.	2012	Coorte retrospectiva	PE Hipertensão gestacional	Hiperuricemia: $\geq 6,0$ mg/dL	Hiperuricemia pode elevar o risco a desfechos adversos neonatais, mas não materno, em gestações com PE.
Livingston et al.	2014	Coorte prospectiva	Gestantes com PE	Escore Z para idade gestacional	Ácido úrico na PE é um bom preditor para desfechos adversos perinatais, mas não materno.
Weissberger et al.	2015	Transversal	Gestantes hipertensas Gestantes normotensas	Hiperuricemia: $\geq 5,5$ mg/dL	Gestantes hipertensas foram mais propensas a desenvolver níveis mais elevados de ácido úrico (ROC: 0,560; sensibilidade: 55,4%; especificidade: 57,1%).
Chen et al.	2015	Coorte ambispectiva	PE Gestantes normotensas	Com PE: 3,9 mg/dL Normotensas: 3,1 mg/dL	Ácido úrico não apresentou alterações significativas no primeiro e segundo trimestre gestacional, antes do desenvolvimento de PE, assim não pode ser considerado preditor do desenvolvimento da PE.
Yalamati et al.	2015	Transversal	Gestantes normotensas Hipertensão gestacional	Hiperuricemia $\geq 5,88$ mg/dL	Hiperuricemia é fator de risco independente para distúrbios hipertensivos da gravidez, BPN e ao parto por cesáreo.
Schmella et al.	2015	Coorte prospectiva	Gestantes normotensas Hipertensão gestacional	Hiperuricemia $\geq 5,46$ mg/dL	Hiperuricemia é pelo menos tão acurada quanto a proteinúria na identificação do risco perinatal em mulheres com hipertensão gestacional.
Jeevitha et al.	2016	Longitudinal prospectivo	PE Gestantes normotensas	Hiperuricemia: $\geq 6$ mg/dL	Gestantes normotensas com ácido úrico $\geq 6$ mg/dL desenvolveram PE. Ácido úrico $\geq 6$ mg/dL foi correlacionado com complicações maternas da PE. (ROC: 0,855; sensibilidade: 90%; especificidade: 84%).
Kondareddy & Prathap,	2016	Transversal	PE Gestantes normotensas	Com PE: $6,2 \pm 1,4$ mg/dL Normotensas: $4,3 \pm 0,8$ mg/dL	Ácido úrico pode ser considerado um preditor para a PE. Além disto, gestantes PE com ácido úrico $\geq 6,0$ mg/dL apresentaram maior risco para parto prematuro.
Giorgi et al.	2016	Transversal	PE Gestantes normotensas	Normotensas: $3,8 (2,2-4,6)$ mg/dL PE: $6,1 (4,5-10,1)$ mg/dL	Elevação na atividade da adenosina desaminase na PE pode contribuir para o aumento dos níveis de ácido úrico.

Kumar et al.	2017	Coorte prospectiva	Hipertensão gestacional PE Eclampsia	Hipertensão gestacional: 6,5±2,31 mg/dL PE: 7,2± 2,63 mg/dL Eclampsia: 8,8± 2,96 mg/dL	O resultado perinatal adverso foi máximo no grupo com eclampsia, com hiperuricemia.
Le et al.	2018	Transversal	PE Eclampsia	Hiperuricemia: ≥ 4,4 mg/dL	Hiperuricemia foi relacionada com complicações perinatais e neonatais. (ROC: 0,752; sensibilidade: 64,4%; especificidade: 79,5%).
Peng et al.	2018	Transversal	Gestantes de alto risco em idade avançada	2,58±0,56 mg/dL	Ácido úrico está correlacionado com o escore para gestação de alto risco, e também pode anunciar alto risco em gestantes de idade avançada.
Lin et al.	2018	Transversal	Hipertensão gestacional	Hiperuricemia: > 4,0 mg/dL	Hiperuricemia na hipertensão gestacional está relacionada com gravidade materna.
Ryu et al.	2019	Coorte prospectiva	Gestantes normotensas PE	Hiperuricemia ≥ 6,0 mg/dL	Ácido úrico é importante preditor do BPN. (ROC: 0,902; sensibilidade: 58%; especificidade: 95%).
Liu et al.	2019	Coorte retrospectiva	Hipertensão gestacional Gestantes normotensas	Hiperuricemia: ≥ 4,2 mg/dL	Hiperuricemia materna está sobreposta a hipertensão materna e pode aumentar o risco de nascimento PIG.
Medjedovic et al.	2019	Coorte Prospectiva	Gestantes com e sem PE (ultrasonografia com Doppler das artérias uterinas)	Sem PE : 2,4 ± 0,32 mg/dL Com PE: 2,8 ± 0,53 mg/dL	Ácido úrico devem se tornar parte na triagem bioquímica, sendo associado com o resultado do Doppler das artérias uterinas, principalmente em PE precoce.
Sing et al.	2019	Transversal	Gestantes normotensas PE	Normotensas: Ácido úrico salivar: 2,09 ± 1,33 mg/dL Ácido úrico sérico: 2,94 ± 1,94 mg/dL PE: Ácido úrico salivar: 4,86 ± 2,37 mg/dL Ácido úrico sérico: 6,63 ± 2,78 mg/dL	Ácido úrico salivar tem correlação linear com a sérica, podendo ser utilizada para monitorar mulheres com PE de uma forma não invasiva.
Zhao et al.	2019	Coorte prospectiva	Hipertensão gestacional PE	Hiperuricemia: ≥ 3,42 mg/dL	Hiperuricemia prever moderadamente o desenvolvimento de PE e o parto de crianças PIG.(ROC: 0,758; S: 90,7%; E: 69,4%).
Matias et al.	2019	Transversal	Gestantes normotensas PE	Hiperuricemia: ≥ 6,0 mg/dL	Ácido úrico participa da resposta inflamatória sistêmica da PE.
Paula et al.	2019	Coorte retrospectiva	Hipertensão gestacional PE eclampsia	Hiperuricemia: ≥ 6,0 mg/dL	Gestantes com eclampsia possuem maior prevalência de hiperuricemia. Hiperuricemia está associado a crises convulsivas na eclampsia.
Kumar et al.	2019	Caso-controle	Controle: Gestantes normotensas Caso: hipertensão gestacional	Controle: 4,42 ± 1,42 mg/dL Casos: 6,8 ± 2,72 mg/dL	Mulheres com hipertensão gestacional, tiveram maiores concentrações séricas de ácido úrico, sendo associada a desfechos maternos e perinatais adversos em comparação a mulheres normotensas.
Zhou et al.	2020	Coorte retrospectiva	Gestantes de alto risco	Hiperuricemia: ≥ 3,02 mg/dL	Além dos níveis elevados de ácido úrico, baixos níveis também apresentam risco para o nascimento de PIG.

\*Cálculo para fins comparativos em mg/dL PE: Pré-eclâmpsia; BPN: Baixo peso ao nascer; PIG: pequeno para idade gestacional; ROC: Receiver operator characteristic.