

**Renata Gomes Sanches Verardino**

**Repercussão cardiovascular de longo prazo em mulheres com gravidez prévia  
complicada por doença hipertensiva grave**

**São Paulo**

**2024**

**Renata Gomes Sanches Verardino**

**Repercussão cardiovascular de longo prazo em mulheres com gravidez prévia  
complicada por doença hipertensiva grave**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto

**São Paulo**

**2024**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Verardino, Renata Gomes Sanches

Repercussão cardiovascular de longo prazo em  
mulheres com gravidez prévia complicada por doença  
hipertensiva grave / Renata Gomes Sanches Verardino;  
orientador, Luiz Aparecido Bortolotto. -- São Paulo,  
2024.

Tese (Doutorado) - Programa de Cardiologia.  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,  
2024.

1. Hipertensão
  2. Pré-eclâmpsia
  3. Rigidez vascular
  4. Hipertrofia do ventrículo esquerdo
  5. Ecocardiografia
  6. Hipertensão induzida pela gravidez.
- I. Bortolotto, Luiz Aparecido, orient.  
II. Título

USP/FM/DBD-016/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## Folha de Avaliação

Verardino RGS. Repercussão cardiovascular de longo prazo em mulheres com gravidez prévia complicada por doença hipertensiva grave [doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de medicina; 2024.

Aprovado em:

### Banca Examinadora:

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

# *Dedicatória*

---

Dedico este sonho à minha amada avó fraterna Nerina Verardino, exemplo de força e resiliência e a pessoa que me proporcionou a educação para chegar até aqui.

# *Agradecimentos*

---

*Primeiramente à Deus, e minha “madrinha”, padroeira e mãe Nossa Senhora Aparecida por me proporcionar saúde, resiliência, fé, e determinação para concluir essa tese. Em muitos momentos, a oração Maria passa à frente, foi minha companheira e meu auxílio nos momentos mais difíceis.*

*Agradeço a mim mesma, por não ter desistido nos momentos difíceis durante este trabalho. Além das dificuldades inerentes à execução de uma pesquisa em um serviço público de saúde, também enfrentei lutas pessoais como uma pandemia de covid-19 gravíssima que ainda repercute em nossa sociedade. A morte do meu querido pai, e sobretudo, as dificuldades do dia a dia e financeiras que um pesquisador em início de carreira enfrenta. Somente com muita determinação e resiliência cheguei ao final dessa tese, sei de cada obstáculo ultrapassado. Obrigada Renata por ter perseverado em seu sonho, mesmo as pessoas desacreditando de você. Tudo foi superado e hoje você é uma pessoa melhor, e com vasto conhecimento adquirido no maior hospital da América Latina.*

*À pessoa responsável pela minha criação e educação, minha avó fraterna Nerina Verardino Sanches, mulher forte, determinada, resiliente, criou 3 filhos e uma neta. Essa avó me proporcionou a educação de qualidade que me fez alcançar esse sonho, foi a base da minha vida e me apoiou em todos os momentos, foi e é minha conselheira e a melhor mãe que eu poderia ter. Obrigada minha querida avó por lutar por mim.*

*Ao meu pai Renato Sanches Verardino – in memoriam*

*Ao meu orientador e querido amigo, Dr. Luiz Bortolotto que me aceitou como sua aluna e pelos conhecimentos passados a mim, pelas oportunidades oferecidas durante o curso, por acreditar em mim e sobretudo pela confiança e amizade. Pelo incentivo para que eu apresentasse este trabalho na França. Muito obrigada por esses anos, espero que essa amizade prevaleça e possamos compartilhar muitas outras oportunidades e conhecimento.*

*À Dra. Fernanda Spadotto Baptista, médica da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas do HC que me auxiliou na convocação das voluntárias desse estudo, pelo apoio durante esses 4 anos, pelos conhecimentos passados e também pela amizade que adquirimos nesses anos.*

*Agradeço também a Dra. Maria Rita Bortolotto, médica da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas do HC pelo apoio nessa tese e a todos os pesquisadores da Clínica Obstétrica do HC pela parceria com a Unidade de Hipertensão do InCor.*

*Ao Dr. Thiago Andrade de Macedo por ter realizado os ecocardiogramas dessa tese, por atender minhas pacientes de forma humana, atenciosamente e estar sempre pronto e aberto a responder minhas dúvidas, e sobretudo, pela amizade.*

*À Dra. Valéria Costa-Hong pelo treinamento em todos os exames vasculares, por mesmo à distância me apoiar e solucionar todas as dúvidas referentes aos métodos aprendidos nessa pesquisa.*

*Às secretárias da Unidade de Hipertensão, Márcia e Janice pela amizade e pela eficiência.*

*Aos meus colegas da Unidade de Hipertensão do InCor pelo apoio nesses anos todos, Prof.<sup>a</sup> Dra. Fernanda M. C. Colombo, Prof. Dr. Heno F. Lopes, Dr. Luciano Drager e Dr. José Jayme Galvão de*

*Lima, médicos e pesquisadores a quem agradeço pela transmissão de conhecimento e pelo incentivo permanente. Aos colegas profissionais do setor da MAPA-24h do Ambulatório do InCor.*

*Às minhas amigas de doutorado, Sara Rodrigues e Ana Luise Duenhas Berger pela parceria nesses 4 anos, pelas pesquisas compartilhadas e todo aprendizado obtido.*

*Ao meu esposo Jefferson Lacerda por me auxiliar com seus conhecimentos de programação, ser minha base financeira e também me apoiar em todas as dificuldades. Obrigada pela paciência nesses cinco e longos anos e a minha família por compreenderem as minhas dificuldades.*

*Aos amigos e companheiros de trabalho do núcleo InovaInCor, que hoje faço parte, como Enfermeira de estudos. Os conheci através da parceria entre a Unidade de Hipertensão e InovaInCor. Agradeço a todos que me deram a oportunidade de trabalho na área de pesquisa clínica: Prof. Dr. Fabio Biscegli Jatene, Guilherme Rabello, Dra. Rosangela Monteiro, Anderson Manucci, Pietro Colonna, sobretudo Jaqueline de Jesus Pereira que abriu as portas do InovaInCor, foi e continua sendo minha base nos momentos mais importantes. À Camila Rodrigues Moreno pela amizade, conhecimentos em estatísticas e ajuda com os gráficos e figuras da tese. Aos meus novos colegas enfermeiros, ex-residentes multiprofissionais que hoje fazem parte do núcleo, sobretudo a colega de trabalho Tallita Costa dos Reis por todo o apoio. Cada um de vocês ocuparam uma parte significativa em minha vida.*

*Às minhas voluntárias que acreditaram na minha pesquisa, e me deram a oportunidade de conhecer mais a respeito das Doenças Hipertensivas na gestação, obrigada por terem me cedido o tempo, a paciência e a confiança e me permitirem identificar e trata-las nos momentos necessários.*

*À todas as pessoas que me auxiliaram de alguma forma na construção dessa tese, aos professores com quem tive a oportunidade de aprender nesses anos.*

*Ao Departamento de Cardiologia, do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.*

*À Capes pelo apoio financeiro.*

***"A maior recompensa para o trabalho do homem  
não é o que ele ganha com isso, mas o que ele  
se torna com isso." John Ruskin***

*RESUMO*

---

Verardino RGS. Repercussão cardiovascular de longo prazo em mulheres com gravidez prévia complicada por doença hipertensiva grave [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

**Introdução:** Mulheres com história de pré-eclâmpsia (PE) possuem maior risco de eventos cardiovasculares futuros e as causas permanecem não completamente conhecidas. **Objetivo:** Avaliar repercussões funcionais e estruturais de longo prazo de coração e vasos em mulheres com histórico de PE grave. **Métodos:** Estudo transversal, realizado em um hospital terciário. As mulheres foram avaliadas 2 a 5 anos após a gestação e divididas em 3 grupos: PE isolada (PEi=30), PE sobreposta e/ou hipertensão crônica (PEs/HC) = 60 e gestação normal (GN=30). Variáveis analisadas: idade, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) de consultório e pela monitorização da pressão arterial de 24 horas (MAPA) e, pressão central não invasiva (PAc) por tonometria (Sphigmocor®); velocidade de onda de pulso-VOP (Complior®) e parâmetros ecocardiográficos (ViviDI-GE®). **Resultados:** A idade (anos) foi maior ( $p<0,05$ ) em PEs/HC ( $38\pm5$ ) que na NG ( $34,6\pm6$ ) e PEi ( $31\pm7$ ). O IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) foi mais elevado ( $p<0,05$ ) em PEs/HC ( $32,6\pm6$ ) que NG ( $27,1\pm6$ ) e PEi ( $28,4\pm5$ ). No consultório, a PAS (mmHg) foi maior ( $p<0,05$ ) em PEi ( $124,8\pm11$ ) e PEs/HC ( $133,6\pm19$ ) que NG ( $114,6\pm9$ ), enquanto que a PAD (mmHg) foi maior ( $p<0,05$ ) em PEs/HC ( $87,8\pm12$ ) que NG ( $73,3\pm8$ ) e PEi ( $80,4\pm12$ ), que foi superior ( $p<0,05$ ) a NG. Na MAPA, a PAS (mmHg) foi superior ( $p<0,05$ ) nos três períodos (vigília, sono, 24 hs) em PEs/HC ( $128,4\pm16$ ,  $115\pm 17$ ,  $125,3\pm16$ ) que em NG ( $114,6\pm9$ ,  $108,8\pm10$ ,  $118,6\pm10$ ) e PEi ( $121,1\pm10$ ,  $117,5\pm8$ ,  $104\pm8$ ). À tonometria, a PASc (mmHg) foi maior ( $p<0,05$ ) em PEs/HC ( $124,4\pm19$ ) que NG ( $105,8\pm9$ ) e PEi ( $115,4\pm13$ ), que foi superior ( $p<0,05$ ) a NG, enquanto a PADc (mmHg) foi maior ( $p<0,05$ ) em PEs/HC ( $88,8\pm13$ ) que NG ( $75\pm8$ ) e PEi ( $81,8\pm9$ ). A VOP carótida-femural (m/s) foi mais alta ( $p<0,05$ ) em PEs/HC ( $8,1\pm2$ ) que NG ( $6,8\pm1$ ) e PEi ( $7,0\pm1$ ). No ecocardiograma, a espessura septal (mm) foi maior em PEs/HC ( $9,7\pm1$ ) que NG ( $8,4\pm1$ ), assim como a medida do átrio esquerdo (mm) (PEs/HC =  $38\pm4$  vs. NG=  $34\pm4$ ); o índice de massa do ventrículo esquerdo ( $\text{g}/\text{m}^2$ ) foi maior ( $p<0,05$ ) em PEi ( $77\pm13$ ) e PEs/HC ( $81\pm17$ ) que NG ( $66\pm11$ ). **Conclusão:** Mulheres com história de pré-eclâmpsia isolada apresentam valores de PA de consultório e central, e maior massa ventricular do que as com prévia gestação normal. Os maiores valores de PA em consultório, MAPA e central,

e as mais significativas repercussões estruturais cardíacas e vasculares foram observadas nas mulheres com pré-eclâmpsia sobreposta ou hipertensão crônica durante a gestação prévia.

**Palavras Chave:** Hipertensão. Pré-eclâmpsia. Rigidez vascular. Hipertrofia do ventrículo esquerdo. Ecocardiografia. Hipertensão induzida pela gravidez.

*ABSTRACT*

---

Verardino RGS. Long-term cardiovascular repercussions in women with previous pregnancies complicated by severe hypertensive disorder [thesis]São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

**Introduction:** Women with a history of pre-eclâmpsia (PE) have a higher risk of future cardiovascular events, and the causes remain not fully understood. **Objective:** To assess the long-term functional and structural repercussions of the heart and vessels in women with a history of severe PE. **Methods:** Cross-sectional study conducted in a tertiary hospital. Women were evaluated 2 to 5 years after pregnancy and divided into 3 groups: Isolated PE (PEi=30), superimposed PE and/or chronic hypertension (PEs/HC) = 60, and Normal gestation (NG=30). **Variables analyzed:** age, body mass index (BMI), office systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), non-invasive central blood pressure (CBP) by tonometry (Sphygmocor®), pulse wave velocity (PWV - Complior®), and echocardiographic parameters (ViviDI-GE®). **Results:** Age (years) was higher ( $p<0.05$ ) in PEs/HC ( $38\pm5$ ) than in NG ( $34.6\pm6$ ) and PEi ( $31\pm7$ ). BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) was higher ( $p<0.05$ ) in PEs/HC ( $32.6\pm6$ ) than NG ( $27.1\pm6$ ) and PEi ( $28.4\pm5$ ). In the office, SBP (mmHg) was higher ( $p<0.05$ ) in PEi ( $124.8\pm11$ ) and PEs/HC ( $133.6\pm19$ ) than NG ( $114.6\pm9$ ), while DBP (mmHg) was higher ( $p<0.05$ ) in PEs/HC ( $87.8\pm12$ ) than NG ( $73.3\pm8$ ) and PEi ( $80.4\pm12$ ), which was higher ( $p<0.05$ ) than NG. In ABPM, SBP (mmHg) was higher ( $p<0.05$ ) in all periods (wakefulness, sleep, 24 hours) in PEs/HC ( $128.4\pm16$ ,  $115\pm17$ ,  $125.3\pm16$ ) than in NG ( $114.6\pm9$ ,  $108.8\pm10$ ,  $118.6\pm10$ ) and PEi ( $121.1\pm10$ ,  $117.5\pm8$ ,  $104\pm8$ ). In tonometry, central SBP (mmHg) was higher ( $p<0.05$ ) in PEs/HC ( $124.4\pm19$ ) than NG ( $105.8\pm9$ ) and PEi ( $115.4\pm13$ ), which was higher ( $p<0.05$ ) than NG, while central DBP (mmHg) was higher ( $p<0.05$ ) in PEs/HC ( $88.8\pm13$ ) than NG ( $75\pm8$ ) and PEi ( $81.8\pm9$ ). Carotid-femoral PWV (m/s) was higher ( $p<0.05$ ) in PEs/HC ( $8.1\pm2$ ) than NG ( $6.8\pm1$ ) and PEi ( $7.0\pm1$ ). In echocardiography, septal thickness (mm) was higher in PEs/HC ( $9.7\pm1$ ) than NG ( $8.4\pm1$ ), as well as left atrial measurement (mm) (PEs/HC =  $38\pm4$  vs. NG= $34\pm4$ ); left ventricular mass index ( $\text{g}/\text{m}^2$ ) was higher ( $p<0.05$ ) in PEi ( $77\pm13$ ) and PEs/HC ( $81\pm17$ ) than NG ( $66\pm11$ ). **Conclusion:** Women with a history of isolated pre eclâmpsia present higher office and central blood pressure values and greater ventricular mass than those with a previous normal pregnancy. The highest office, ABPM, and central blood pressure values, as well as the most significant cardiac and vascular structural repercussions, were observed in women with superimposed pre eclâmpsia or chronic hypertension during the previous pregnancy.

**Keywords:** Hypertension. Pre eclâmpsia. Vascular stiffness. Hypertrophy, Left ventricular. Echocardiography. Hypertension, Pregnancy-induced.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Definição dos critérios para Pré-eclâmpsia.....	44
<b>Tabela 2</b> - Orientações para DMF.....	47
<b>Tabela 3</b> - Apresentação das variáveis clínicas e demográficas divididas de acordo com os grupos de três categorias normal (GN), pré-eclâmpsia/eclâmpsia/HELLP (PEi), sobreposta/hipertensão crônica (PEs/HC). ....	58
<b>Tabela 4</b> - Medidas de pressão arterial no consultório e na MAPA-24h e medida da PA central obtida pela tonometria de acordo com os grupos de três categorias normal (GN), pré-eclâmpsia/eclâmpsia/HELLP (PEi), PE sobreposta/hipertensão crônica (PEs/HC) considerando idade como covariável nos testes. ....	60
<b>Tabela 5</b> - Apresentação das medidas laboratoriais de acordo com os grupos divididos em três categorias normal, pré-eclâmpsia/eclâmpsia/HELLP isolada (PEi), PE sobreposta/hipertensão crônica (PEs/HC) considerando a idade como covariável. .	62
<b>Tabela 6</b> - Parâmetros de função e estrutura arterial de acordo com os grupos de três categorias normal (GN), pré-eclâmpsia/eclâmpsia/HELLP (PEi), superajuntada/hipertensão crônica (PEs/HC) considerando idade e PAS consultório como covariáveis nos testes. ....	63
<b>Tabela 7</b> - Apresentação de uso de anti-hipertensivos e as principais classes utilizadas de acordo com os grupos de três categorias normal (GN), pré-eclâmpsia/eclâmpsia/HELLP (PEi), sobreposta/hipertensão crônica (PEs/HC)...	64
<b>Tabela 8</b> - Correlações entre variáveis clínicas, parâmetros funcionais e estruturais arteriais.....	65
<b>Tabela 9</b> - Correlações entre os parâmetros estruturais e funcionais arteriais. ....	66
<b>Tabela 10</b> - Resultados do modelo de regressão linear para VOP considerando o agrupamento em três categorias.....	67
<b>Tabela 11</b> - Variáveis funcionais e estruturais do coração obtidas pelo ecocardiograma de acordo com os grupos de três categorias normal (GN), pré-eclâmpsia/eclâmpsia/HELLP (PEi), sobreposta/hipertensão crônica (PEs/HC)...	68

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** Fisiopatologia da HAC que decorre do aumento do DC e da RVP, e da PE que ocorre por alteração do remodelamento das artérias uterinas que culmina em estresse oxidativo exacerbado e consequentemente disfunção endotelial materna, e manifestações clínicas da PE como has, proteinúria, oligúria, disfunção renal e hepática, RCIU, morte materna e fetal em decorrência da eclâmpsia e HELLP. Apesar da gênese diferente entre HAC e PE, os FR para DCV são comuns e perduram pela vida toda. As consequências a longo prazo são DCV, AVE, HAS, IC, morte materna e ocorrem por disfunção endotelial e rigidez arterial. ....30
- Figura 2-** Ilustra as diferenças de ondas de pulso e o cálculo da velocidade de onda de pulso carótida-femoral. VOP: velocidade de onda de pulso;  $\Delta x$ : distância entre dois pontos do sistema arterial;  $\Delta t$ : tempo gasto pela onda de pulso para percorrer essa distância. ....33
- Figura 3-** Ilustra a pressão de augmentação (PAo), a onda refletida durante a sístole, P1: pico sistólico referente à onda ejetora. P2: segundo pico causado pela onda refletida. A incisura dicrótica referente à ejeção ventricular. ....35
- Figura 4-** Realização da tonometria de aplanção, com o dispositivo SphygmoCor®. Exemplo da aquisição da pressão central, do Augmentation Index (%) e corrigido para 75 batimentos por minutos. Foto obtida durante a realização do exame. ....49
- Figura 5-** Realização da velocidade de onda de pulso com o posicionamento de dois sensores mecânicos na artéria carótida e na artéria femoral. ....50
- Figura 6-** Fluxograma. HC – Mulheres selecionadas no prontuário da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. GN – Mulheres com gestação normal; PEi – mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia-HELLP; PEs/HC – mulheres com pre-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica; HC – hipertensão crônica. ....57

**Figura 7-** Representação gráfica do comportamento da pressão arterial em mulheres GN, PEi e PEs/HC. A, B - pressão arterial sistólica e diastólica de consultório. Como o gráfico demonstra os valores de PA foram mais elevados nas mulheres com PEi vs GN, e entre PES/Hc vs PEi vs GN. C, D – representa os valores da pressão arterial sistólica e diastólica central, também com valores mais elevados nos respectivos grupos citados acima. ....61

**Figura 8-** Em A comparação entre os grupos gestação normal (GN), pré-eclâmpsia, eclâmpsia, HELLP (PEi), pré-eclâmpsi sobreposta/hipertensão crônica (Pes/HC) da rigidez arterial avaliada pelo método VOP carótida-femoral em 30, 60 e 30 mulheres respectivamente. Em B comparou-se a % de dilatação nos respectivos grupos já citados para avaliação do tercil dos grupos gestação normal (GN), pré-eclâmpsia, eclâmpsia, HELLP (PEi), pré-eclâmpsi sobreposta/hipertensão crônica (Pes/HC). .63

**Figura 9-** Curva de dispersão da VOP em m/s em função da porcentagem de dilatação da artéria braquial avaliada pela DMF. Observa-se uma correlação negativa entre VOP versus porcentagem de dilatação.....66

**Figura 10-** Curva de dispersão entre PAS de consultório em função da porcentagem de dilatação da artéria braquial evidenciando uma correlação forte e positiva entre ambos. ....67

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Aix%	augmentation index
AP	augmentation pressure
AST	aspartato aminotransferase
AVE	acidente Vascular Encefálico
Cr	creatinina sérica
DAP	doença arterial periférica
DC	débito cardíaco
DCV	doenças cardiovasculares
DDVE	diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DHEG	doença hipertensiva específica da gestação
DHL	desidrogenase láctica
DIC	doença cardíaca isquêmica
DM	diabetes Melittus
DMF	dilatação mediada por fluxo
DRC	doença renal crônica
DSVE	diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
EDH	fator hiperpolarizante derivado do endotélio
EIMC	espessura das artérias carótidas
eNOS	óxido nítrico sintase
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FR	fator de risco

GN	gestação normal
H+	íons de hidrogênio
HA	hipertensão arterial
HAC	hipertensão arterial crônica
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets
HVE	hipertrofia do ventrículo esquerdo
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC	insuficiência cardíaca
IL-6	interleucina-6
IMC	índice de massa corporal
ImVE	índice de massa do ventrículo esquerdo
INF-gama	interferon-gama
LDL	low-Density Lipoprotein
MAPA	monitorização ambulatorial da pressão arterial
MHZ	megahearts
NO	óxido nítrico
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PADc	pressão arterial diastólica central
PAo	pressão de aumetação
PAS	pressão arterial sistólica
PASc	pressão arterial sistólica central
PE	pré-eclâmpsia

PEi	pré-eclâmpsia isolada
PEs/HC	pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão arterial crônica
PGI2	protaciclina
PPc	pressão de pulso
PP	pressão de pulso
RCIU	restrição de crescimento intra uterino
RFG	taxa de filtração glomerular
RVP	resistência vascular periférica
TCLE	termo de Consentimento Livre Esclarecido
TNF	fator de necrose tumoral
Tp	time to peak
VE	ventrículo esquerdo
VOP	velocidade de onda de pulso

## Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	23
1.1. Revisão da Literatura .....	25
1.1.1. Síndromes Hipertensivas da Gestação .....	25
1.1.2. Métodos não invasivos para avaliação das propriedades arteriais e cardíacas .....	30
2. HIPÓTESE DO ESTUDO .....	36
3. OBJETIVOS.....	40
3.1. Objetivo geral .....	40
3.2. Objetivos específicos .....	40
4. MÉTODOS.....	42
4.1. Ética .....	42
4.2. Casuística e delineamento do estudo .....	42
4.3. Critérios de inclusão.....	43
4.4. Critérios de exclusão.....	43
4.5. Avaliação clínica .....	44
4.5.1 Avaliação antropométrica .....	46
4.5.2. Medida da Pressão arterial .....	46
4.5.3. Avaliação vascular .....	46
4.6. Avaliação laboratorial.....	51
4.7. Monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA-24h) ...	51
4.8. Ecocardiograma .....	52
4.9. Estatística.....	54
4.9.1. Cálculo amostral .....	54
4.9.2. Testes estatísticos .....	54
5. RESULTADOS .....	56

5.1.	Fluxograma .....	56
5.2 .	Características Clínicas e Demográficas .....	57
5.3.	Comportamento da pressão arterial .....	59
5.4.	Exames laboratoriais.....	61
5.5.	Parâmetros estruturais e funcionais vasculares.....	62
5.6.	Fatores relacionados aos parâmetros vasculares.....	64
5.7.	Parametros de função e estrutura cardíaca pelo ecocardiograma.....	68
6.	DISCUSSÃO .....	71
7.	CONCLUSÕES .....	81
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	84
9.	ANEXOS .....	98
9.1.	Anexo A – Termo de Consetimento Livre Esclarecido .....	98
9.2.	Anexo B: Questionário de avaliação. ....	104
9.3.	Anexo C – Parecer Consubiastanciado do CEP .....	107

# *INTRODUÇÃO*

---

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte no Brasil sendo responsáveis por aproximadamente 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos (1). Em 2014, 10,1% das internações no Brasil foram causadas por doenças cardiovasculares, e, do total dessas internações, 57,2% foram entre indivíduos de 60 anos ou mais. (2)

Nesse contexto, a Hipertensão Arterial (HA) atinge 32,5% (36 milhões) de adultos, causando 50% das mortes por DCV. Além disso, ao lado do Diabetes Mellitus (DM), complicações cardíacas, renais e Acidente Vascular Encefálico – (AVE), a HA tem grande influência na perda da produtividade do trabalho e da renda familiar dos brasileiros. (3,4)

A HA é definida como uma condição clínica, multifatorial, caracterizada por elevação dos níveis pressóricos  $\geq 140$  e/ou  $90$  mmHg obtidos em consultório. Associa-se a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros de (FR), como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes mellitus (DM). (5) Está independentemente associada com eventos como morte súbita, AVE, infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica (DAP) e doença renal crônica (DRC), fatal e não fatal. (5-6). Portanto, a HA é um dos principais fatores de mortalidade total e de DCV (3) e, sua prevenção é importante para a redução das doenças cardiovasculares, renais e não cardiovasculares, incluindo a demência, câncer, entre outros. (7)

A HA pode ocorrer em qualquer fase da vida, sendo mais frequente em idosos, e nas mulheres tem maior prevalência após a menopausa (8). No entanto, em mulheres, pode aparecer em idades mais jovens durante a gestação, onde as síndromes hipertensivas são as complicações mais frequentes sendo responsáveis pelas altas taxas de morbimortalidade materna e fetal, principalmente quando se instala nas formas mais graves, como a pré-eclâmpsia (PE), eclâmpsia e Síndrome HELLP (9). Nos países desenvolvidos, acometem entre 2% e 8% das gestações,

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

representando a terceira causa de morte materna no mundo e a principal causa de morte materna no Brasil. A PE atinge até 10% das gestantes em sua primeira gestação (10-11-12) tendo como principais consequências para o feto, a prematuridade e a restrição de crescimento intra uterino (RCIU). (10,13)

A ocorrência da hipertensão na gestação pode ser resultante da soma das alterações adaptativas fisiológicas da gestação com predisposições herdadas ou adquiridas, como alterações vasculares prévias não manifestas ou hipertensão arterial prévia não diagnosticada. (10)

Durante a gestação, ocorrem adaptações no sistema circulatório, evidenciando-se aumento do volume plasmático em 50% até as 34 semanas de gestação, e mudanças na coagulação sanguínea que induzem a mulher a um estado de hipercoagulabilidade, como preparação ao trabalho parto. Além disso, observa-se também aumento no débito cardíaco (DC) ao redor de 20 % já nas primeiras semanas. Outra importante modificação vascular é a vasodilatação periférica, mediada pela produção de substâncias vasodilatadoras como o óxido nítrico (NO) e prostaglandinas. Como resultado, observa-se uma queda inicial da resistência vascular periférica (RVP) de 25 a 30% e, posteriormente para compensar o aumento do DC, a RVP aumenta em cerca de 40% durante o restante da gravidez. Apesar de haver ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, desenvolve-se uma resistência à angiotensina II, contrabalançando a produção de substâncias vasoconstritoras, permitindo um estado de maior vasodilatação. (14,15,16) Por esse motivo, pode-se inferir que a gestação é um estado de estresse cardiovascular e que mulheres que desenvolvem síndromes hipertensivas não respondem adequadamente a esse maior estresse, representando uma subpopulação em que a adaptação cardiovascular à gestação foi ineficiente. (17,18,19)

Assim, a gestação pode agravar a hipertensão previamente presente (hipertensão arterial crônica), ou induzi-la em mulheres previamente normotensas (hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia). Para o consenso do National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) é preciso diferenciar a HA que antecede a gravidez daquela HA que ocorre precipitada pelas alterações gestacionais, pois a fisiopatologia, assim como o impacto de ambas é diferente, bem como o seu controle.

Na primeira condição, a elevação da pressão arterial ocorre por fatores multicausais, e a última é resultado de má adaptação do organismo materno à gravidez, sendo a hipertensão apenas uma das consequências (16,17,20,21).

As mulheres que apresentam síndromes hipertensivas da gestação, como a PE, têm reconhecidamente maior chance de se tornarem hipertensas no futuro, e também apresentam maior risco de complicações cardiovasculares. (22) Os mecanismos que podem estar envolvidos nessa maior predisposição incluem principalmente as alterações vasculares, onde se destaca a disfunção endotelial e a rigidez arterial. (23,24) No entanto, as consequências cardiovasculares de médio e longo prazo da Síndrome Hipertensiva Específica da Gestação sobre mulheres previamente hipertensas ou normotensas ainda não são inteiramente conhecidas. Mais recentemente, algumas evidências tem demonstrado alterações estruturais vasculares e cardíacas de longo-prazo em mulheres com história prévia de síndrome hipertensiva na gestação, mas a maioria destes estudos não separa as diferentes situações clínicas que compõem as síndromes, de tal forma que o impacto isolado de médio e longo prazo da PE sobre as propriedades funcionais e estruturais do coração e das artérias ainda permanece desconhecido. Atualmente, métodos não invasivos disponíveis para avaliar estas propriedades, aliado a possibilidade de recrutamento de mulheres com internação por síndrome hipertensiva da gestação bem documentada, pode proporcionar estudos que possam elucidar estas lacunas relacionadas aos mecanismos de maior predisposição de risco cardiovascular nas mulheres com antecedente prévio de PE independente de apresentar ou não hipertensão antes da gestação.

## **1.1. Revisão da Literatura**

### **1.1.1. Síndromes Hipertensivas da Gestação**

As síndromes hipertensivas da gestação podem ser diferenciadas como doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) ou PE, que pode reverter após o parto ou como hipertensão crônica (HAC) cujo diagnóstico coincide com a gestação (25,26). A PE pode ocorrer também em uma gestante com hipertensão crônica prévia,

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

e desta forma a HA pode não reverter após o parto, o que caracteriza a pré-eclâmpsia superajuntada, ou pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica. (27) Complementando as definições acima, a classificação da American College of Obstetricians and Gynecologists- ACOG (28) enfoca diferentes formas de hipertensão arterial na gestação e o agravamento da DHEG, com o aparecimento da entidade clínica denominada Síndrome HELLP.

**A Pré-eclâmpsia** é a presença de hipertensão arterial sustentada (PAS  $\geq$ 140 e/ou PAD  $\geq$ 90 mmHg) após a 20ª semana de gestação, acompanhada de proteinúria ( $\geq$ 300 mg) em mulheres sem história de hipertensão arterial, e ou edema de mãos e faces. Na ausência de proteinúria também se considera PE, quando o aumento da pressão arterial é acompanhado de critérios de gravidade, como a presença de cefaleia, borramento da visão e dor abdominal, ou por valores anormais em testes laboratoriais, como a contagem baixa de plaquetas e o aumento de enzimas hepáticas. A **Eclâmpsia** é o aparecimento de convulsões em mulheres com pré-eclâmpsia, portanto um agravamento dessa condição. Por sua vez, a **Síndrome HELLP** é a entidade clínica de maior gravidade, caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas associados à hemólise micro angiopática, trombocitopenia e alterações nos testes hepáticos. Na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), onde esta tese foi realizada, considera-se também a hipertensão transitória (hipertensão gestacional), caracterizada por elevações dos níveis pressóricos no final da gestação ou início do puerpério, sem a presença de proteinúria e que retorna ao normal 10 dias após o parto, como HAC. Optou-se por considerar como hipertensão crônica porque pode ser uma fase anterior ao desenvolvimento de proteinúria ou então uma recorrência da hipertensão arterial que estava atenuada antes da gestação.

A **Hipertensão arterial crônica sobreposta por pré-eclâmpsia** acomete a gestante com HAC sem proteinúria, antes da 20ª semana de gestação, e que manifesta proteinúria na segunda metade da gestação, identifica-se aumento do valor da proteína ou da pressão arterial previamente controlada, e a presença de sinais de agravamento como trombocitopenia ou aumento de enzimas hepáticas (alanina aminotransferase e/ou aspartato aminotransferase). (21,28,29)

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

No Brasil, uma revisão sistemática identificou a incidência de 1,5% para PE e 0,6% para eclâmpsia. (30) Outro estudo brasileiro alerta que em lugares desenvolvidos, a prevalência de eclâmpsia é de 0,2%, com índice de morte materna de 0,8%, enquanto que em regiões mais pobres esta prevalência se eleve para 8,1% com razão de morte materna correspondente a 22,0%. (31) Além disso, a admissão na unidade de terapia intensiva e o monitoramento inadequado dessas gestantes estavam associados à morte materna, com um risco relativo de 2,31 a 3,61. (31)

A síndrome HELLP ocorre em até 20% das gestações complicadas por pré-eclâmpsia grave e sua apresentação varia: 12 a 18% das mulheres afetadas são normotensas e 13% não apresentam proteína na urina. (32,33) Por sua vez, a HAC acomete em torno de 5% das gestações, sendo considerada como fator de risco para a PE. A taxa de PE sobreposta em pacientes hipertensas crônicas é 15 a 25%. (34,35)

Sabe-se que 75% dos casos de PE acometem nulíparas. (36) No entanto, observa-se que os fatores de risco para PE e doenças cardiovasculares estão associados. São comuns para ambas, a idade avançada, obesidade, presença de hipertensão prévia, diabetes mellitus, doença renal, etnia, tabagismo, sedentarismo, estresse e perfil lipídico anormal. (36,37,19)

Apesar de ambas, HAC e PE terem fatores de risco comuns, a placenta é extremamente importante para o entendimento da PE, pois o fornecimento de sangue para o útero ocorre por meio de vasos que diminuem à medida que progridem através do miométrio e endométrio e, recebem o nome de artérias espiraladas, fornecendo sangue para a camada endometrial. Ao longo da gestação as artérias espiraladas da placenta deixam de apresentar alta resistência e baixo fluxo, passando a ter dilatação do diâmetro, com conseqüente incremento do fluxo sanguíneo e redução da pressão. Porém, na PE, ocorre um remodelamento inadequado dessas artérias devido à perda de células musculares lisas e da lâmina elástica da parede do vaso. (38,39) A PE acontece devido a um processo defeituoso de invasão trofoblástica nas artérias espiraladas uterinas, gerando assim, um ambiente hipoxêmico, onde o trofoblasto pouco perfundido gera liberação de substâncias que atuam no endotélio vascular sistêmico materno, levando-o a um desequilíbrio na produção e liberação de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras. A gestante passa a apresentar as

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

manifestações clínicas da PE, sendo a primeira delas a elevação da pressão arterial seguida por lesão endotelial renal, glomeruloendoteliose e proteinúria. (40,41,42)

Atualmente é aceito um modelo de dois estágios da PE, que explica o desenvolvimento, por etapas, dessa condição. Na literatura, fala-se até em 3 estágios para explicar essa condição. O primeiro estágio, má placentação, ocorre na primeira metade da gravidez, quando não há sinais clínicos da doença. O segundo estágio, surge a partir de fatores desencadeados pelo estresse oxidativo placentário, culminando no estágio final, as manifestações clínicas da PE, como a hipertensão arterial (40,43,44). Sargetment e Redmam (40) propõem uma hipótese de que anteriormente a esses 2 estágios, ocorreria uma tolerância materna pré-conceitual a antígenos paternos presentes no sêmen e o reconhecimento precoce de antígenos paternos expressos no trofoblasto por células uterinas do sistema imunológico. O reconhecimento parcial desses antígenos paternos levaria a uma placentação deficiente. Nesse modelo, os autores discutem também que a duração da relação sexual bem como a troca de parceiro poderiam estar relacionadas à falha ao reconhecimento dos antígenos paternos, podendo determinar um risco maior para o desenvolvimento da PE. (40) Ainda com base nessa teoria pode-se dizer que inicialmente esse desequilíbrio na placentação produza uma inadequada produção de citocinas e quimiocinas que dificultam o desenvolvimento normal da gravidez. (45) Com o estresse oxidativo, ocorre a liberação na circulação materna de moléculas que provocam ativação de leucócitos sistêmicos, geram estímulos para maior adesão plaquetária, vasoconstrição e resposta inflamatória generalizada. A inflamação acontece pela liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF (fator de necrose tumoral), INF-gama (interferon-gama) e IL-6 (interleucina-6). (46,47) Portanto, atualmente, considera-se que fatores imunológicos, genéticos, além da hipoperfusão placentária e disfunção endotelial levem ao desenvolvimento e agravamento da pré-eclâmpsia.

No caso da HAC, alguns fatores de risco estão diretamente relacionados ao seu desenvolvimento em mulheres em idade fértil, entre os quais a idade mais avançada, etnia, obesidade, resistência à insulina, consumo aumentado de sal, alcoolismo e sedentarismo. (14) Estes fatores podem contribuir para o agravamento

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

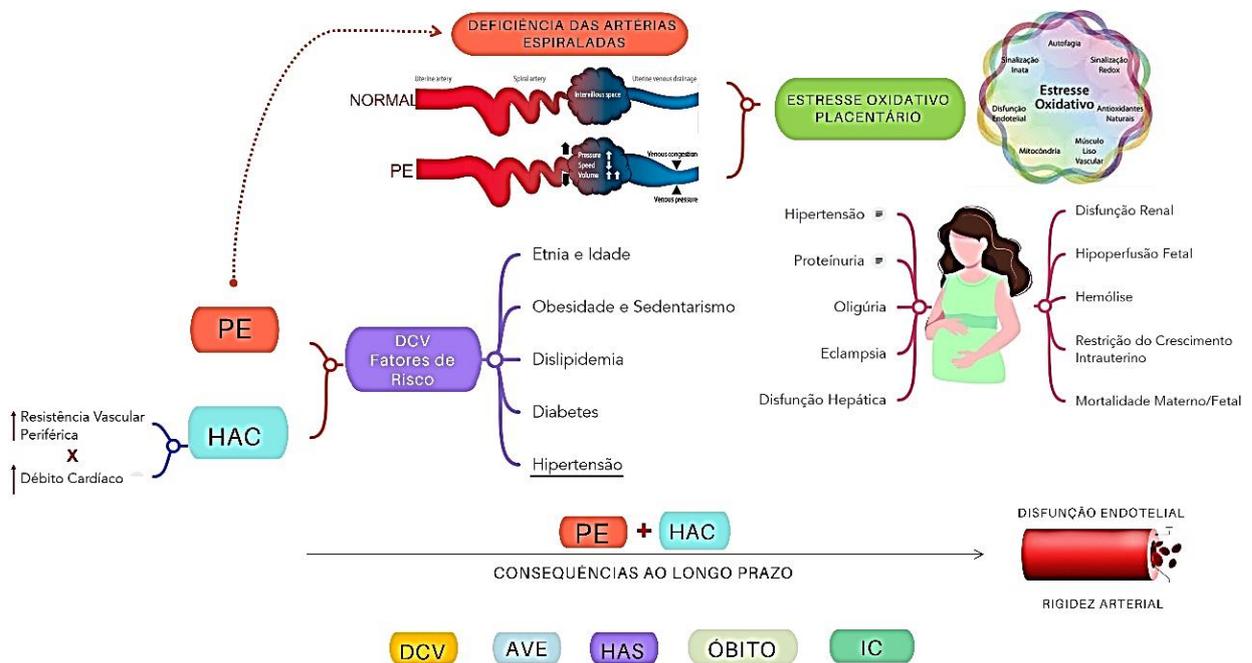
da condição crônica durante a gestação, e um dos fatores mais importantes envolvidos é a disfunção endotelial, visto que esta é presente na condição de HAC, com redução de substâncias vasodilatadoras como o óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e presença de substâncias vasoconstritoras. (14,48)

A hipertensão arterial sistêmica durante a gravidez, seja ela a HAC descontrolada ou desenvolvida pela PE pode gerar várias complicações maternas a curto e longo prazo. No sistema cardiovascular, a curto prazo, a PE pode se agravar levando a hipertensão grave, edema generalizado e pulmonar. Disfunção renal grave, eclâmpsia, disfunção hepática, hipoperfusão fetal são outras complicações que podem levar à mortalidade materna e fetal (44,49).

Por isso, os objetivos terapêuticos no tratamento da mulher com PE ou HAC na gestação consistem em garantir uma maior sobrevivência fetal e materna, peso fetal adequado ao nascimento, baixa incidência de complicações e prevenção de complicações, entre as quais a eclâmpsia.

Em longo prazo, as síndromes hipertensivas da gestação predispõem ao desenvolvimento futuro de hipertensão arterial e à ocorrência de eventos cardiovasculares. Evidências observacionais sugerem que mulheres que apresentaram distúrbios hipertensivos gestacionais têm um risco duas vezes maior a longo prazo de eventos cardiovasculares futuros em comparação com mulheres que tiveram uma gravidez com pressão arterial normal. (49,50) Além disso, dados recentes da coorte Nurses' Health Study II revelaram que as mulheres com hipertensão na gestação tiveram uma taxa significativamente maior de aterosclerose nos anos seguintes à gravidez. (51).

Assim, torna-se muito importante identificar precocemente as alterações vasculares e cardíacas que podem estar presentes nestas mulheres com história prévia de síndrome hipertensiva na gestação para prevenir as complicações cardiovasculares. A avaliação das propriedades vasculares e cardíacas por métodos não invasivos nestas mulheres pode ser uma importante estratégia para esta identificação.



Fonte: Verardino, RGS (2024)

**Figura 1-** Fisiopatologia da HAC que decorre do aumento do DC e da RVP, e da PE que ocorre por alteração do remodelamento das artérias uterinas que culmina em estresse oxidativo exacerbado e consequentemente disfunção endotelial materna, e manifestações clínicas da PE como has, proteinúria, oligúria, disfunção renal e hepática, RCIU, morte materna e fetal em decorrência da eclâmpsia e HELLP. Apesar da gênese diferente entre HAC e PE, os FR para DCV são comuns e perduram pela vida toda. As consequências a longo prazo são DCV, AVE, HAS, IC, morte materna e ocorrem por disfunção endotelial e rigidez arterial.

### 1.1.2. Métodos não invasivos para avaliação das propriedades arteriais e cardíacas

A disfunção endotelial é um evento que precede o processo aterosclerótico, e ocorre nas Síndromes Hipertensivas da gestação (52). Há vários testes invasivos e não invasivos para avaliação endotelial, incluindo pletismografia arterial com infusão de medicamentos e dilatação mediada por fluxo (DMF) por meio de ultrassonografia da artéria braquial. A pletismografia arterial ou venosa consiste de medida invasiva com administração de drogas vasoativas que atuam nos receptores das células endoteliais, como acetilcolina, bradicinina, e promovem dilatação da artéria ou veia que é avaliada por ultrassonografia. A DMF avalia a capacidade de dilatação arterial

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

dependente e independente do endotélio por hiperemia reativa (52). Desenvolvido em 1992, o teste é o método não invasivo mais utilizado atualmente para a avaliação da função endotelial vascular em humanos. Desde a sua criação, a análise e interpretação dessa medida foram refinadas tornando-o essencial em pesquisas clínicas. (53) Tem sido demonstrado que a DMF possui valor prognóstico independente para prever eventos cardiovasculares futuros. (53) Um estudo multicêntrico que objetivou avaliar os critérios diagnósticos da DMF em mais de 7000 indivíduos japoneses com idade média de 51 anos, evidenciou que valores ideais da DMF para discriminar indivíduos sem risco foi de 7,1% (54).

A principal explicação para associação entre a DMF e prognóstico cardiovascular é a suposição de que ela reflete indiretamente a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO). (55) O NO derivado do endotélio possui inúmeras propriedades antiaterogênicas, são estabilizadoras de placas e o cisalhamento, que acontece na técnica da hiperemia reativa atua como estímulo fisiológico para a produção de NO a partir do endotélio. No entanto, é importante observar que outras substâncias vasoativas também podem ser liberadas pelo endotélio. (55)

Quando um segmento arterial é ocluído, como acontece na DMF, os tecidos isquêmicos liberam adenosina, íons H<sup>+</sup>, EDHF para promover dilatação da micro circulação. Após a desobstrução, há o retorno do sangue, o que é chamado de hiperemia reativa. A velocidade e o fluxo do sangue na artéria provocam um incremento do *shear stress*, o que ativa os canais de potássio das células, promovendo o aumento do cálcio intracelular, e liberação do NO pela enzima óxido nítrico sintase (eNOS). O NO difunde-se no meio da túnica, onde ativa a guanilato ciclase solúvel que converte o trifosfato de guanossina em monofosfato de guanossina, induzindo assim o relaxamento do músculo liso e subsequente vasodilatação com aumento do diâmetro arterial. (53,56)

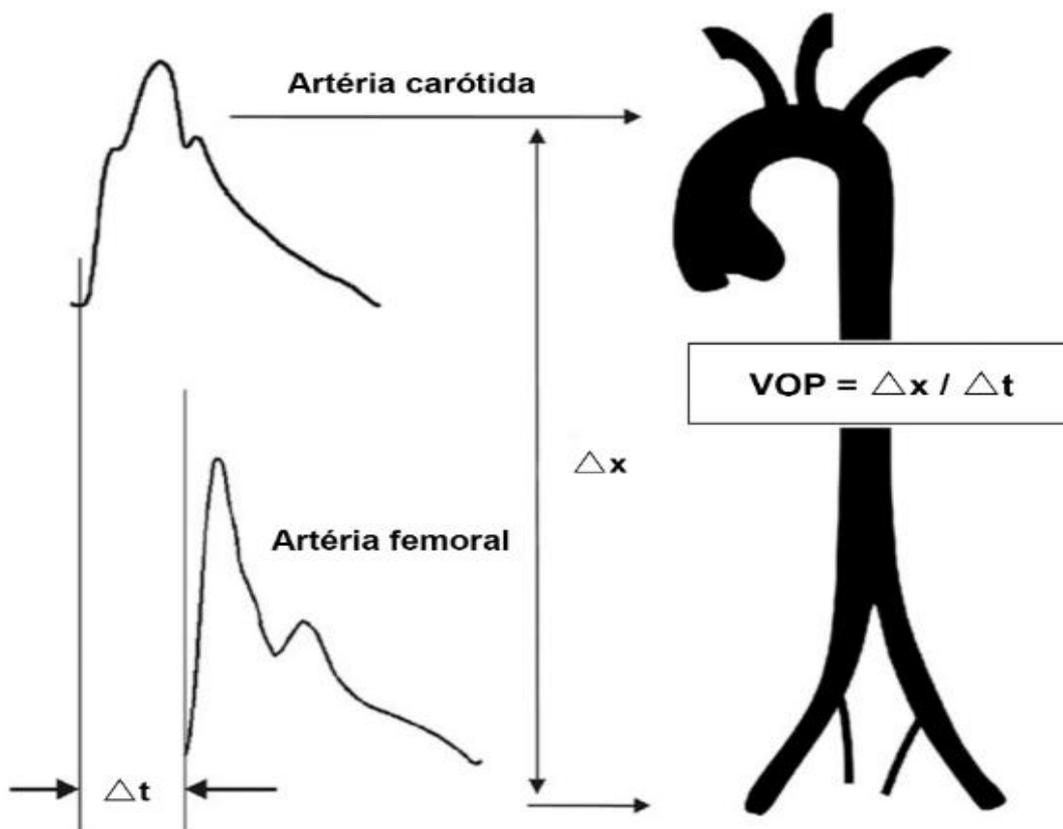
Outra propriedade arterial que pode ter papel importante na maior repercussão cardiovascular de mulheres com síndrome hipertensiva da gestação é a rigidez arterial, visto que a disfunção endotelial está relacionada no processo de envelhecimento arterial que ocorre através de um desbalanço entre a produção e a degradação de elastina e de colágeno (57). A perda ou a desorganização da elastina

e sua substituição por colágeno determinam o aumento da rigidez da parede arterial. (58, 59) Sabe-se que substâncias pró inflamatórias, alterações na inibição ou na ativação de metaloproteinases e sobrecarga de pressão podem induzir a superprodução de colágeno e/ou redução da elastina, levando ao enrijecimento arterial. (58) As evidências demonstram que a idade e a pressão arterial são os principais fatores relacionados à rigidez arterial, que também pode ser influenciada por diabetes, dislipidemias e obesidade. (58)

Por sua vez, o aumento da rigidez arterial leva ao desenvolvimento de aterosclerose e esta também tem implicações importantes para a estrutura e função do vaso. Os processos associados ao envelhecimento arterial são exemplificados pela redução da distensibilidade das grandes artérias e pelo aumento da reflexão de ondas no sistema arterial. (60)

Atualmente, alguns métodos não invasivos são usados para avaliar o grau de envelhecimento vascular, entre os quais a medida da velocidade de onda de pulso (VOP) que avalia a rigidez em segmentos arteriais, e avaliação do contorno da onda de pulso medida pela tonometria de aplanção. A medida da VOP carótida-femoral é considerada o método padrão-ouro da rigidez da aorta, e é realizada colocando-se um sensor mecânico na artéria carótida e outro na artéria femoral. Esses sensores captam as ondas de pulso em ambas as artérias, e calcula a distância percorrida pela onda de pulso entre os dois locais dividida pelo tempo necessário para percorrer a distância.

A VOP, assim como a DMF, é considerada métodos essenciais para avaliação do dano vascular, sendo os valores de VOP preditores independentes de mortalidade cardiovascular ou total em pacientes com hipertensão primária. (61) O estudo de Framingham evidenciou que alterações nos valores da VOP foram relacionadas a maior risco cardiovascular em um seguimento de 7,8 anos. (62,63) Devido à sua importância, um estudo realizado em 13 centros europeus estabeleceu valores de referência e de normalidade para essa medida. (64) Nesse estudo, a VOP variou de valores entre 6,2 m/s, em indivíduos abaixo de 30 anos de idade, até 10,9 em idosos acima de 70 anos. (64,62)



Fonte: Adaptado de Laurent, et al. (2006) (65)

**Figura 2-** Ilustra as diferenças de ondas de pulso e o cálculo da velocidade de onda de pulso carótida-femoral. VOP: velocidade de onda de pulso;  $\Delta x$ : distância entre dois pontos do sistema arterial;  $\Delta t$ : tempo gasto pela onda de pulso para percorrer essa distância.

O outro método para avaliação do envelhecimento vascular é o que analisa o contorno da onda de pulso central obtida não invasivamente pela tonometria de aplanação. Este método permite o registro da onda de pulso na artéria carótida a partir da curva obtida por um tonômetro posicionado na artéria radial. O dispositivo mais utilizado para realização dessa medida é o Sphygmocor®, e por meio dele, obtêm-se índices que indicam alterações das ondas de reflexão além de valores da pressão central, entre os quais: duração de ejeção do ventrículo esquerdo, pressão de incremento ou “augmentation pressure” (AP), índice de incremento ou “augmentation index” (AIx), pressão de pulso (PPc), pressão sistólica e diastólica centrais.

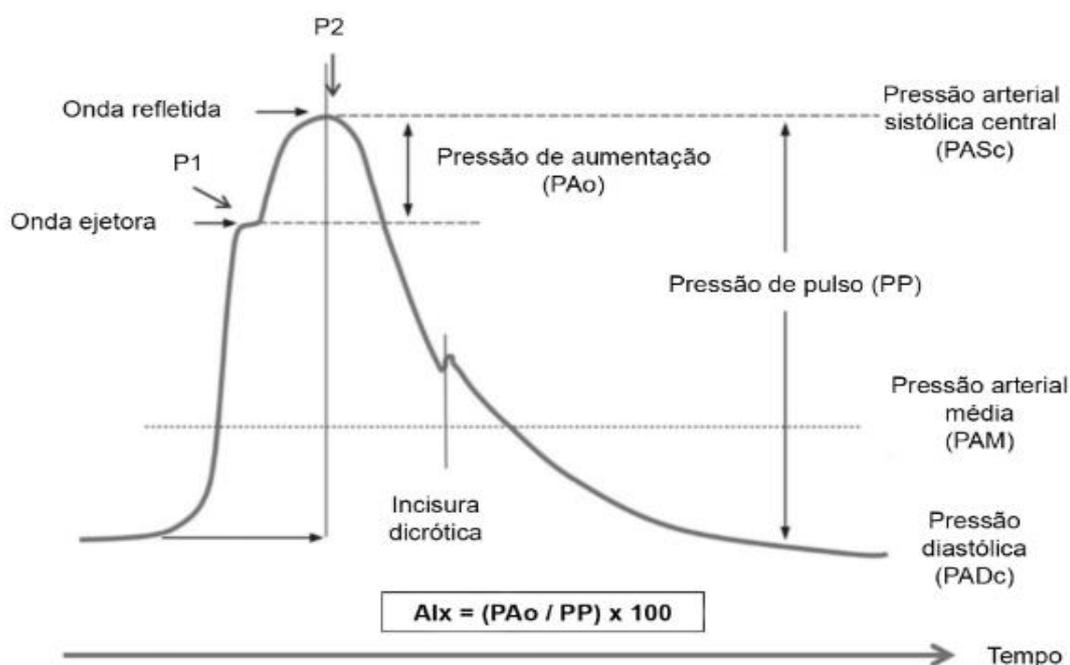
As curvas de PA diferem entre os pontos periféricos e centrais da árvore arterial, sendo que a pressão arterial sistólica (PAS) é muito mais alta na artéria braquial do que nas artérias centrais, enquanto a PA diastólica e a PA média diferem apenas discretamente. Uma elevação na PA central, sobretudo na PAS, está

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

relacionada ao aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo, e hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE). Em jovens, a PAS central é cerca de 20 mmHg mais baixa que a PAS periférica (braquial). Em indivíduos mais velhos (> 60 anos), a amplificação da pressão de pulso (PP) é diminuída em consequência de maior rigidez arterial e de retorno precoce das ondas de reflexão, de modo que a PA central se iguala à PAS periférica. (66,67)

Postula-se assim que um aumento na rigidez arterial ocasione um retorno prematuro das ondas refletidas na árvore arterial, ainda durante a sístole ventricular, aumentando a PAS e, portanto, a pressão de pulso central (PP). O aumento da PAS promove uma sobrecarga no ventrículo esquerdo, aumentando a demanda de oxigênio no miocárdio e, com a consequente HVE há um prejuízo maior do fluxo coronariano. Além disso, o aumento da PP central e a diminuição da PA diastólica podem causar isquemia subendocárdica. Assim, o aumento da rigidez arterial está relacionado, portanto, a eventos coronarianos, mas também há evidências de associação com doenças cardiovasculares em geral, eventos cardiovasculares fatais e não fatais, e AVE. (68)

O Augmentation index (Aix%), obtido pela tonometria de aplanção, é um marcador de rigidez arterial (59). Além do efeito da amplificação, mencionado acima, as artérias se ramificam e o diâmetro diminui à medida que atingem os locais periféricos, o que leva ao aumento da resistência periférica. A interação entre a onda de pulso incidente (do coração para a periferia) que ocorre durante a sístole e a onda de pulso refletida (da periferia para a região central) determinam o Aix%. As reflexões da onda de pulso ocorrem em pontos de bifurcação. Quando a onda refletida atinge mais precocemente a onda incidente, ocorre um incremento na pressão sistólica central e uma redução na amplificação da pressão de pulso. Este fenômeno pode ser avaliado pela análise do contorno da onda de pulso pela tonometria de aplanção. Estudos utilizando essa metodologia tem mostrado que as alterações da pressão central e do Aix% correlacionam-se com maior risco de eventos cardiovasculares, HVE e mortalidade. (60, 69)



Fonte: Adaptado de Husmann et al, (2015) (70) e extraído de Mendes-Pinto, Rodrigues-Machado MG, (2019) (71).

**Figura 3-** Ilustra a pressão de aumento (PAo), a onda refletida durante a sístole, P1: pico sistólico referente à onda ejetora. P2: segundo pico causado pela onda refletida. A incisura dicrótica referente à ejeção ventricular.

Outro método não invasivo para avaliação de alteração estrutural vascular, especificamente aterosclerose subclínica, é a medida da espessura das artérias carótidas (EIMC) por ultrassom. Observa-se associação independente entre, incidência de doenças cerebrovasculares e doença coronariana (72,73) Além de se correlacionar com dano em órgão-alvo em pacientes hipertensos, a medida auxilia na estratificação de risco cardiovascular. (74) Inúmeros estudos vêm mostrando a importância da realização do ultrassom de carótidas em hipertensos devido a associação da presença de placas com IAM, AVE, independente de outros fatores de risco. (62).

Em relação às alterações de função e estrutura cardíaca, o ecocardiograma bidimensional com Doppler é o exame de maior aplicação clínica. O método, utilizando técnicas adequadas, sobretudo as mais recentes para detecção de defeitos mais precoces da função diastólica, pode ser uma ferramenta útil para avaliar alterações mínimas na estrutura do músculo cardíaco. Corroborando essas evidências, estudos

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

vêm mostrando alterações cardíacas presentes no ecocardiograma em mulheres com história de pré-eclâmpsia (75,76,77). Já se sabe, por exemplo, que mulheres com pré-eclâmpsia pré-termo têm comprometimento cardíaco mais acentuado do que aquelas com pré-eclâmpsia a termo (78). Em estudo de Melchiorre et al, que incluiu 27 mulheres com PE pré-termo, 50 mulheres com PE a termo e 104 controles avaliadas por ecocardiografia convencional e imagem Doppler tecidual, a PE foi associada à disfunção diastólica biventricular, geometria alterada e comprometimento da função miocárdica. Entretanto, somente PE pré-termo, mas não a termo, apresentou disfunção sistólica biventricular (26% vs. 4%;  $p < 0,05$ ) e hipertrofia do ventrículo esquerda grave (19% vs. 2%;  $p < 0,05$ ), comparada ao grupo controle.(78) Esse achado pode explicar, em parte, o aumento do risco cardiovascular a longo prazo associado à PE.

A detecção precoce de lesões cardiovasculares nas mulheres que desenvolveram PE prévia, pode identificar aquelas com maior risco para doenças cardiovasculares proporcionando prevenção primária dos eventos e do desenvolvimento de doenças associadas, com consequente aumento da sobrevivência. Assim, os métodos descritos acima poderiam ser utilizados para a avaliação vascular e cardíaca destas mulheres no seguimento após o parto.

## **2. HIPÓTESE DO ESTUDO**

Ainda não se sabe se a PE é um fator de risco para doenças cardiovasculares futuras ou se é um marcador precoce em mulheres com alto risco para doenças cardíacas, isso porque tanto as doenças cardiovasculares como a PE apresentam fatores de risco comuns como a obesidade, o diabetes mellitus, anormalidades lipídicas. Além disso, a PE se origina de anormalidade pré metabólicas maternas, produtos derivados da placenta, e uma exagerada inflamação, com a liberação de estresse oxidativo que contribui para disfunção endotelial na PE e na doença cardiovascular. (79)

As mulheres afetadas pela pré-eclâmpsia que se recuperaram após a gravidez demonstraram ter um risco aumentado de eventos cardiovasculares mais tarde na vida. (10,11) De fato, uma história de pré-eclâmpsia está associada a um risco quatro

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

vezes maior de hipertensão e duas vezes o risco de futura doença cardíaca isquêmica fatal e não fatal (DIC), acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso. (80,81)

Por isso, nossa hipótese para este estudo é que as mulheres com pré-eclâmpsia isolada já apresentem alterações precoces no comportamento da pressão arterial (consultório, central e em 24 horas), e alterações vasculares e cardíacas resultantes da repercussão dos mecanismos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia. Além disso, é desconhecido qual o impacto da pré-eclâmpsia associada à hipertensão crônica nessas mulheres. Assim, por meio da metodologia de avaliação vascular e cardíaca descrita acima, postulamos que as mulheres com pré eclâmpsia associada a HAC ou não poderiam apresentar alterações vasculares e cardíacas de longo prazo após o parto.

Os estudos ainda não conseguiram diferenciar o impacto da PE isoladamente, porque a maioria destes não separam as diferentes síndromes hipertensivas, e não consideram separadamente os casos de PE sobreposta à HAC. Diante da crescente evidência de dados na literatura mas sem a compreensão exata ainda da repercursão cardiovascular a médio e longo prazo em mulheres com diferentes tipos de hipertensão na gestação, postulou-se o seguinte:

Qual o impacto da PE isoladamente em mulheres com PE e em mulheres com hipertensão crônica associada?

O alto risco de apresentar doenças cardiovasculares pode ser explicado pelas alterações vasculares e pelos valores anormais de PA que essas mulheres apresentam ao longo do tempo?

O alto risco estaria mais associado a lesão vascular causada pela hipertensão crônica e na pré eclâmpsia sobreposta?

Uma vez que cada uma dessas alterações pode ser diagnosticada precocemente, torna-se possível uma intervenção mais específica e capaz de reduzir as complicações associadas. Embora já existam estudos que avaliem o impacto vascular e cardíaco das síndromes hipertensivas da gestação, é necessário entender melhor o dano ao vaso causado por essa condição clínica, o comportamento da

pressão arterial após a gestação e as diferenças entre os vários tipos de síndromes hipertensivas, bem como sua gravidade.

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

# OBJETIVOS

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Comparar o comportamento da pressão arterial periférica e central, as alterações funcionais e estruturais de grandes artérias por meio de métodos não invasivos, e as repercussões cardíacas de longo-prazo em mulheres que desenvolveram síndromes hipertensivas graves da gestação com mulheres que apresentaram gestação normal sem complicações.

#### **3.2. Objetivos específicos**

Avaliar comparativamente nos subgrupos de mulheres que desenvolveram doença hipertensiva específica da gestação (PEi)- (pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP) isolada, PE sobreposta à hipertensão arterial crônica, ou hipertensão crônica (PEs/HC), e mulheres que apresentaram gestação normal (GN), as seguintes variáveis:

- A) comportamento circadiano de 24 horas da pressão arterial por meio de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas.
- B) pressão arterial central e ondas de reflexão de pulso avaliada por tonometria de aplanção.
- C) alterações estruturais e funcionais cardíacas avaliadas por ecocardiograma.
- D) alterações funcionais e estruturais de grandes artérias por meio de métodos não-invasivos.
- E) alterações metabólicas.

# MÉTODOS

---

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

## 4. MÉTODOS

### 4.1. Ética

As participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto do Coração do Hospital da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP) com o número de protocolo: 4553/17/053.

### 4.2. Casuística e delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, prospectivo, realizado no Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP) em colaboração com a Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

As participantes com síndromes hipertensivas da gestação foram selecionadas a partir do banco de dados dos registros de internação na Clínica Obstétrica do HCFMUSP entre os anos de 2013 a 2018. Após uma análise minuciosa dos registros em prontuários, as participantes foram selecionadas, respeitando-se os critérios de inclusão, descritos abaixo. Elas foram convidadas a participar do estudo por meio de uma ligação telefônica na qual a pesquisadora confirmou informações sobre o estado de saúde atual da participante, e se a mesma se adequava aos critérios estipulados.

Para compor o grupo controle, foram selecionadas a partir de uma lista de mulheres acompanhadas na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, no mesmo período, mulheres que tiveram gestação normal sem complicações.

Após análise dos prontuários, as pacientes selecionadas e convidadas para participar do estudo foram divididas em 3 grupos:

**-Grupo PEi:** - mulheres que apresentaram pré eclâmpsia, eclâmpsia ou síndrome HELLP sem hipertensão crônica associada.

**-Grupo PEs/HC:** mulheres que apresentaram hipertensão arterial crônica e desenvolveram pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou síndrome HELLP, condição denominada

de PE sobreposta e mulheres que tinham hipertensão crônica antes da gestação ou descobriram o diagnóstico antes da 20<sup>a</sup> semana de gestação.

**-Grupo Normal (GN):** mulheres sem história de eventos hipertensivos na gestação e/ou complicações.

Esta divisão foi realizada para separar as mulheres de acordo com a definição das Síndromes Hipertensivas da Gestação e também para permitir a comparação entre os grupos.

#### **4.3. Critérios de inclusão**

- a) ter feito acompanhamento da gestação na Clínica Obstétrica do HCFMUSP;
- b) ter apresentado eventos hipertensivos durante a gestação, classificados como Pré-eclâmpsia isolada; eclâmpsia, Síndrome de HELLP, em vigência ou não de hipertensão arterial pré-existente ou que apresentavam hipertensão crônica, conforme critérios descritos abaixo.
- c) ter apresentado o parto da gestação na qual ocorreu o distúrbio hipertensivo entre 2 a 5 anos antes do recrutamento;
- d) concordar em participar do estudo;

#### **4.4. Critérios de exclusão**

- a) Apresentar diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 ou 2 atual ou prévio, com o uso de hipoglicemiantes orais ou subcutâneos.
- b) doença renal crônica (RFG < 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>);
- c) insuficiência cardíaca congestiva;
- d) presença de doença degenerativa ou neoplasia;
- e) presença de trombofilia ou outras doenças reumatológicas associada ao evento obstétrico.

**Tabela 1 - Definição dos critérios para Pré-eclâmpsia**

<b>Pressão arterial</b>	PAS≥140 e/ou PAD≥90mmhg em duas ocasiões com 4hs de intervalo após a 20ª semana em pacientes normotensas ou aumento dos níveis pressóricos após 20 semanas de gestação para pacientes previamente hipertensas.
<b>Proteinúria</b>	≥300 mg em urina de 24hs Ou Relação proteína/creatinina≥0,3* Proteinúria de fita≥1+
<b>Na ausência de proteinúria considerar o surgimento de hipertensão associado ao surgimento dos seguintes itens:</b>	
<b>Plaquetopenia</b>	Contagem <100.000/mm <sup>3</sup>
<b>Insuficiência Renal</b>	Cr sérica≥1,1 mg/dl ou o dobro do basal na ausência de nefropatia de base
<b>Lesão hepática</b>	Enzimas hepáticas com concentração duas vezes maior que o basal
<b>Edema pulmonar</b>	
<b>Sintomas neurológicos ou visuais</b>	Iminência de eclâmpsia (cefaleia, dor epigástrica e alterações visuais) Eclâmpsia
<b>Pré eclâmpsia grave</b>	<b>Presença de um ou mais dos seguintes itens:</b> PAS ≥ 160 e/ou PAD ≥ 110 mmHg, confirmados em 2 medidas com intervalo de 6hs. Proteinúria ≥ 5,0 g/24 horas ou 3 ou 4+ em teste de tira Oligúria (diurese <400 ml em 24 horas) Iminência de eclâmpsia: cefaleia, dor epigástrica, transtornos visuais Dor no hipocôndrio direito Trombocitopenia ou plaquetas abaixo de 100.000/mm <sup>3</sup> Anemia hemolítica micro angiopática Icterícia ou elevação das enzimas hepáticas Restrição do crescimento fetal
<b>Síndrome HELLP</b>	<b>Presença das três alterações laboratoriais em conjunto:</b> Aspartato aminotransferase (AST) acima de 70 mg/dl, ou Alanina aminotransferase (AST) acima de 70 mg/d Plaquetas abaixo de 100.000/mm <sup>3</sup> Bilirrubinas Totais ≥ 1,2 mg% ou Desidrogenase Lática (DHL) acima de 600 mg/Dl
<b>Hipertensão arterial crônica</b>	PAS≥140 e PAD ≥90 mmhg anterior à gestação, ou com início antes da 20ª semana de gestação <sup>2</sup>

Fonte: Extraído e adaptado de Kahhale e Zugaib, (1995) (27, 29); ACOG. (2013) (28)

#### 4.5. Avaliação clínica

As avaliações foram realizadas no Laboratório de Investigação Clínica da Unidade de Hipertensão do InCor, no período da manhã, após jejum de 8 horas. A

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

pesquisadora realizou o contato com a participante, para convidá-la para participar do estudo e antes da vinda dela ao InCor, foi verificada a fase do ciclo menstrual em que ela se encontrava, a fim de que as avaliações vasculares fossem realizadas entre o 1º ao 7º dia do início do ciclo menstrual (fase folicular). Foi solicitado jejum de 8 hs e fornecidas orientações a respeito do ultrassom braquial (descrito abaixo). Os questionários e testes foram realizados em ambiente calmo, com temperatura entre 20°C a 25°C, sempre pela mesma avaliadora. Todos os testes foram realizados pela autora do trabalho e, para isso, um treinamento de acordo com as normas internacionais foi realizado. (82)

No dia da avaliação, a pesquisadora orientou a respeito da pesquisa e realizou a aplicação do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e o questionário de avaliação. Procedeu-se a realização das medidas antropométricas, como peso, altura, circunferência abdominal e a medida da PA. A seguir, foram feitas as avaliações vasculares (ultrassom da artéria braquial, ultrassom das carótidas, medidas da velocidade de onda de pulso (VOP) pelo método Complior®, avaliação da pressão central (PASC e PADc) e do Augmentation Index (AIx) pela tonometria de aplanção (Sphygmocor®), MAPA-24h, e ecocardiograma bidimensional. A coleta de sangue era realizada no dia seguinte, após a retirada da MAPA-24h pelo Laboratório de Análises Clínicas do InCor, no período da tarde. As pacientes com síndromes hipertensivas realizaram a matrícula na Unidade de Hipertensão do InCor para seguimento e tratamento das complicações advindas da PE e as mulheres do grupo controle recebiam orientações após o resultado dos exames.

Para a avaliação dos dados sociodemográficos e anamnese foi elaborado um instrumento (Anexo) com as seguintes informações:

- a) Nome, telefone, idade, raça, estado civil;
- b) Paridade, antecedentes ginecológicos e obstétricos, história da doença hipertensiva na gravidez;
- c) Fatores de risco para doenças cardiovasculares, antecedentes familiares, tratamento atual de hipertensão, eventos cardiovasculares ocorridos no período.

#### **4.5.1 Avaliação antropométrica**

Foi realizada a medida do peso, altura, por meio de balança digital Toledo®, com capacidade para 200 Kg, precisão de 100g e estadiômetro. A medida da circunferência abdominal foi obtida com fita métrica padronizada, flexível e inelástica, na menor curvatura localizada entre as costelas e a crista ilíaca e, em participantes obesas, 2 cm acima da cicatriz umbilical. (83) A Diretriz Brasileira de Hipertensão considera como valores de normalidade para a circunferência abdominal:  $\leq 90$  cm para homens e  $\leq 80$  cm para mulheres. (8) Para o cálculo do índice de Massa Corpórea – IMC foi realizado o cálculo do peso (kg) /altura (m<sup>2</sup>); e com o resultado foi possível identificar se a participante possuía: baixo peso (IMC  $<18,5$  kg/m<sup>2</sup>), eutrofia (IMC 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidade grau I (IMC 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidade grau II (IMC 35,0-39,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidade grau III (IMC  $\geq 40,0$  kg/m<sup>2</sup>). (84)

#### **4.5.2. Medida da Pressão arterial**

Para a avaliação da pressão arterial de consultório de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (8) utilizou-se o aparelho automático Omrom HBP 1100 ®. A participante foi posicionada em decúbito dorsal, em um ambiente calmo e foi respeitado o tempo de descanso de pelo menos 10 minutos. Foi utilizado manguito adequado à circunferência do braço e foram realizadas 3 medidas da pressão arterial, sendo utilizada a média dos 2 últimos valores (com no máximo até 5 mmHg de diferença entre as medidas).

#### **4.5.3. Avaliação vascular**

##### **4.5.3.1. Dilatação mediada por fluxo (DMF)**

A função endotelial foi avaliada pela dilatação mediada pelo fluxo (DMF) da artéria braquial, por meio do aparelho Vivid I – GE (Medical Systems, Germany). A aquisição da imagem foi realizada por transdutor linear multifrequencial (9 MHz) e

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

as imagens foram armazenadas para análise em software específico (FMD studio, Quipu, Pisa, Itália).

A participante foi posicionada em decúbito dorsal. O braço utilizado foi o direito, embora a literatura seja indiferente quanto à escolha do membro em que é realizado. Colocou-se o manguito de pressão no antebraço, e a aquisição da imagem foi realizada de forma longitudinal da artéria braquial, acima da prega do cotovelo. A dilatação mediada por fluxo (DMF) (dependente do endotélio) foi realizada de acordo com as diretrizes mais recentes. (86,89,90) A profundidade e o ganho da imagem foram otimizados para melhor visualização do vaso, e o Doppler foi posicionado à 60° em relação ao centro da artéria braquial.

Após a aquisição de uma imagem basal da artéria, procedeu-se a realização da manobra de hiperemia reativa. A DMF é expressa pela variação do diâmetro da artéria no momento basal e após a manobra de hiperemia reativa, a qual é provocada pela oclusão do *cuff* no antebraço por 5 minutos, sendo a pressão da oclusão de 50 mmHg acima da PA sistólica aferida. As imagens foram registradas a partir de 20 segundos antes da liberação do *cuff* até 3 minutos, com a finalidade de obtenção do diâmetro máximo (% da dilatação da artéria braquial), tempo em que a dilatação máxima foi atingida (time to peak - Tp) e área abaixo da curva. A DMF é expressa como a porcentagem de mudança do diâmetro da artéria braquial após estímulo em relação ao diâmetro basal:  $DMF (\%) = (\text{Diâmetro HR} - \text{Diâmetro basal}) / \text{Diâmetro basal} \times 100$ . (85,82,86)

De acordo com as diretrizes internacionais, foi solicitado o seguinte preparo antes da DMF:

### **Tabela 2 - Orientações para DMF**

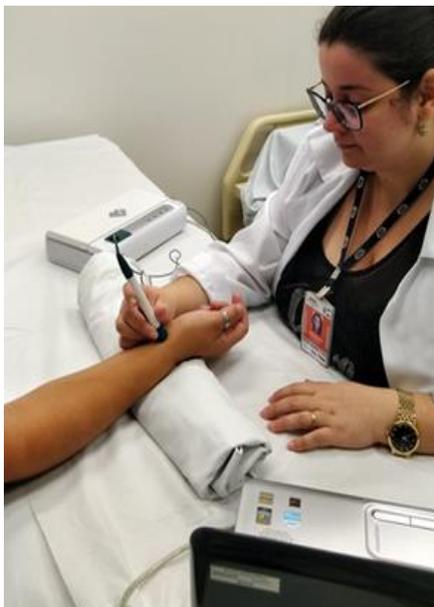
Não ingerir cafeína 24 hs antes do exame
Suspender suplementos vitamínicos 72 h antes da avaliação
Suspender o cigarro por 12 h antes do exame.
Realizar Jejum de 8h.
Suspender exercícios físicos 12 h antes do exame
Suspender medicamentos anti-inflamatórios 72 h antes do exame

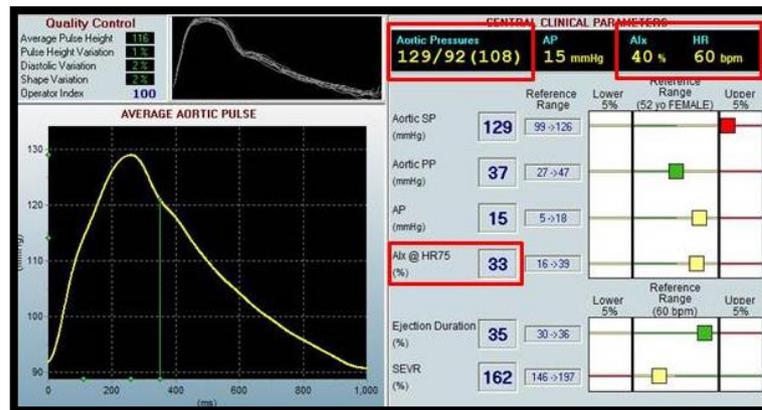
<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

Fonte: Extraído e adaptado de Costa-Hong V, et al. (2016) (53); Thijssen, DH. et al. (2011) (82)

#### **4.5.3.2. Pressão Central (PASC e PADc) e Augmentation índice (AIx) por tonometria de aplanção**

A avaliação da pressão central aórtica (PASC e PADc) e do *augmentaion índice* (AIx%), bem como as características da onda de pulso, foram realizadas pelo método de tonometria de aplanção da artéria radial pelo aparelho Sphygmocor® (AtCor Medical, Sydney, Australia). Posicionou-se a participante sentada, com o braço sob um apoio para melhor exposição da artéria radial. A onda de pulso foi obtida na artéria radial do braço direito por sensor de alta sensibilidade (Millar Instruments, Houston, Texas). Após o registro de 20 formas de onda de pulso foi gerada uma forma de onda periférica média e posteriormente a forma de onda central por meio da aplicação de uma função de transferência. Todas as formas de onda foram calibradas usando a pressão arterial braquial, obtida por meio de um aparelho oscilométrico, da marca Omrom HBP 1100 ®.





**Figura 4-** Realização da tonometria de aplanção, com o dispositivo SphygmoCor®. Exemplo da aquisição da pressão central, do Augmentation Index (%) e corrigido para 75 batimentos por minutos. Foto obtida durante a realização do exame.

Dessa forma, nessa pesquisa foram obtidos os seguintes parâmetros centrais: os valores da pressão central, *augmentation index* aórtico (Alx),  $Alx = \Delta P / PP$ , onde  $\Delta P = P2 - P1$  (P2: pico de pressão sistólica, P1: ponto de inflexão, correspondente a onda refletida) e o Alx% corrigido pela frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto (Alx75%). Só foram avaliadas as curvas com qualidade igual ou superior a 80% do índice de qualidade do próprio aparelho. (11,87)

#### 4.5.3.3. Velocidade de onda de Pulso pelo método Complior:

A Velocidade de Onda de Pulso (VOP) carotídeo-femoral é o método padrão-ouro para avaliar a rigidez arterial, portanto, nessa pesquisa, foi utilizado o sistema automático computadorizado Complior® (Complior, Colson, France – Createch Industrie) para esta medida.



<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.



**Figura 5-** Realização da velocidade de onda de pulso com o posicionamento de dois sensores mecânicos na artéria carótida e na artéria femoral.

A VOP pode ser medida entre duas regiões palpáveis por onda de pulso sendo calculado como a distância percorrida pela onda de pulso dividida pelo tempo necessário para percorrer a distância. A participante foi posicionada em decúbito dorsal e a aquisição da onda de pulso foi realizada por dois transdutores colocados sobre a artéria carótida comum direita e a femoral direita simultaneamente. Esses transdutores contêm membranas que são deformadas sucessivamente pelo choque da onda de pulso, e essa deformação é transformada e transmitida a um programa de cálculo informatizado. O sistema calcula o intervalo de tempo entre o início da onda carotídea e o início da onda femoral, e a velocidade de registro é de 150 mm/s. A medida da distância entre os transdutores é registrada externamente com o auxílio de um infantômetro, e usada para calcular a VOP aórtica. Multiplica-se a distância obtida entre os transdutores por 0,8 e assim obtém-se a distância corrigida. Esse valor é colocado no aparelho e o mesmo determina, assim, a medida da VOP. (88) Cada valor obtido da velocidade de onda de pulso representa a média de pelo menos dez curvas. A VOP é resultante da divisão do valor da distância medida pelo tempo que a onda de pulso leva para percorrer os dois pontos da árvore arterial, sendo a unidade em metros/ segundo. Em um adulto jovem essa velocidade é de 5-8 m/s e em um

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

idoso hipertenso é de 12-15 m/s. (89,90) O aumento da rigidez arterial está associado a um aumento da velocidade de propagação da onda de pulso na artéria.

#### **4.5.3.4. Avaliação funcional e anatômica da carótida:**

As medidas foram realizadas pelo aparelho ultrassonográfico modo B em escala de cinza e fluxo Doppler colorido -VividI – GE (Medical Systems, Germany) com um transdutor linear de 9 MHZ. As medidas foram realizadas na carótida esquerda e direita, 2 cm após o bulbo carotídeo, no ponto mais espesso, não incluindo placas (espessamento maior que 1,2mm). (91) A duração do exame foi entre 10 a 15 minutos. A participante foi posicionada na maca, e foi solicitado a extensão leve do pescoço, com a cabeça voltada para o lado oposto a ser examinada. A abordagem da carótida foi realizada com o transdutor posicionado anteriormente ao músculo esternocleidomastoideo. O exame foi realizado pela pesquisadora, em escala de cinza, no plano transversal, por meio da localização do bulbo carotídeo, em um ângulo de 60°, mantendo-se o transdutor paralelo à parede do vaso. A localização do bulbo e a bifurcação carotídea estabeleceram a orientação da carótida, bem como sua exata localização.

No plano longitudinal, observou-se a camada anterior do vaso (mais próxima do avaliador) e a posterior, mais afastada, dispostas como duas linhas brancas separadas por um espaço hipoeecóico. A posição da curva de ganho das imagens foi ajustada de acordo com características individuais. Foram obtidos a EMIC das carótidas direita e esquerda, em centímetros (cm).

#### **4.6. Avaliação laboratorial**

Foram coletadas amostras de sangue para avaliação de perfil bioquímico das participantes: hemograma (hemoglobina, hematócrito, leucócitos), colesterol total e frações, triglicérides, glicemia, creatinina, ácido úrico. A participante foi encaminhada ao Laboratório do InCor onde procedeu-se a coleta.

#### **4.7. Monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA-24h)**

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

A MAPA permite o registro intermitente da PA durante 24 horas, enquanto o paciente realiza suas atividades habituais. Foi utilizado o Aparelho Spacelabs®, que permite a gravação automática/manual da pressão arterial durante 24hs. O aparelho foi programado para obter as medidas a cada 10 minutos durante o dia e a cada 20 minutos durante a noite. Foram obtidas as seguintes variáveis: médias da pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD) nos períodos de 24 horas, vigília e sono. O aparelho foi posicionado no membro superior menos utilizado e a participante foi orientada a permanecer imóvel e com o membro relaxado durante as medidas, porém, manter as atividades com as quais estava habituada. Um diário foi fornecido para que ela pudesse registrar as atividades durante o dia. Por meio deste, foi considerado os valores de vigília e sono. No momento da retirada da MAPA os dados deveriam contabilizar o mínimo de 22 horas de exame, com o aproveitamento de 75 a 100% das medidas. A participante foi orientada a evitar banho enquanto estivesse com o aparelho, manter o braço relaxado e permanecer imóvel durante os registros, reajustar o manguito caso fosse necessário, manter as atividades habituais durante o dia e noite, não deitar sobre o braço em que foi colocado o manguito, anotar o horário em que acordou, dormiu e comeu, assim como os medicamentos anti-hipertensivos caso fizesse uso. São atualmente consideradas valores anormais da MAPA-24h as médias de PA de 24 horas  $\geq 130/80$  mmHg, vigília  $\geq 135/85$  mmHg e sono  $\geq 120/70$  mmHg. (8)

#### **4.8. Ecocardiograma**

Para a avaliação ecocardiográfica foi utilizado o aparelho VividI - GE (Medical Systems, Germany), probe 3S de 1,3/3,6 MHz. A paciente foi posicionada em decúbito lateral esquerdo, em uma sala específica para realização de exames de imagem. O ecocardiograma foi realizado por um médico, especialista em ecocardiografia que não tinha conhecimento a que grupo cada paciente estava incluída e seguiu as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (American Society of Echocardiography – ASE). Utilizou-se o modo-M, bidimensional, doppler em cores contínuo e doppler tecidual. O estudo no modo M foram guiados pela imagem bidimensional. As imagens foram armazenadas em *cine loop*, com três ciclos cardíacos. O ecocardiografista fez uma avaliação abrangente valvular, bidimensional

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

e coloridas com fluxo de doppler. Foram obtidos cortes para esternal, longitudinal e transverso, cortes apicais em duas, três, quatro e cinco câmaras. Também foram feitos cortes intermediários para avaliação da região apical do ventrículo esquerdo, quando necessário. Foi descrito também a morfologia das câmaras, textura miocárdica, contratilidade das paredes e presença de trombos ou aneurisma. A contratilidade segmentar foi avaliada pelo espessamento endocárdico e motilidade das paredes, sendo possível a avaliação de hipocinesia, acinesia, discinesia ou aneurisma. Obteve-se as medidas diastólicas e sistólicas do ventrículo esquerdo, e a fração de ejeção foi calculada pelo método Teichholz. A análise pelo doppler foi feita pelas modalidades pulsado e contínuo, colorido e tecidual. Os seguintes parâmetros foram obtidos:

Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE);

Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE);

Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE);

Diâmetro Anteroposterior do átrio esquerdo;

Espessura do septo e da parede posterior do ventrículo esquerdo;

Índice de massa do ventrículo esquerdo (ImVE);

Função diastólica global do VE, pressões de enchimento da câmara cardíaca esquerda, e geometria foram graduados e ajustados para a função sistólica e a idade. FEVE foram mensurados pelo método de Simpson e disfunção sistólica global do VE foi definida como FEVE < 55%. Disfunção longitudinal global sistólica foi definida como velocidade sistólica de pico média no nível dos locais esquerdo e septal do anel da valva mitral. Disfunção VE global sistólica-diaastólica foi definida como a presença de FEVE reduzida < 55%. A função e o remodelamento do coração direito foram integrados aos índices ecocardiográficos e de velocidade e deformação do doppler tecidual. Todos esses índices convencionais foram ajustados para a área de superfície corporal e velocidade do doppler tecidual. (92,93,94,95)

## **4.9. Estatística**

### **4.9.1. Cálculo amostral**

Para realização do cálculo amostral, 120 indivíduos válidos foram aplicados na simulação para obtenção da potência recomendada, a fim de obter um poder estatístico de 95% e com valor estimado para um I de 5% (alfa  $\leq 0,05$ ). O tamanho da amostra foi estipulado de acordo com outros estudos que estabelecem como número mínimo a inclusão de 30 pacientes por grupo. De acordo com o cálculo amostral, seria necessária a inclusão de 92 pacientes.

O tamanho da amostra foi determinado usando a fórmula:

$$n = \frac{Z^2 \cdot a / 2 \cdot 0,25}{E^2}$$

Com base no cálculo e na literatura, estipulamos um número mínimo de 30 pacientes por cada subgrupo, baseado no poder de detectar diferenças significativas nas medidas de VOP, conforme reprodutibilidade e sensibilidade do exame observada em estudos prévios do nosso serviço. O método tem coeficientes de reprodutibilidade intraobservador e Inter observador de 0.935 e 0.890, respectivamente. (86,96)

### **4.9.2. Testes estatísticos**

Os cálculos apresentados nesse relatório foram realizados com auxílio do software R 4.0.5 (R Core Team, 2021). As variáveis qualitativas são apresentadas como frequências absolutas/relativas e comparadas com teste qui-quadrado. Já as medidas quantitativas são, quando apresentam distribuição normal (pelo teste de Kolmogorov-Smirnov), descritas como média e desvio padrão e comparadas com base num modelo linear, ANOVA. As medidas que não apresentam distribuição normal são apresentadas com mediana e intervalo interquartil e comparadas com o teste de Kruskal-Wallis. Os coeficientes de Person e Spearman foram usados para avaliar as correlações clínicas e vasculares. Variáveis com  $p < 0,1$  no modelo univariado foram selecionadas para análise de modelos de análise de regressão multivariada. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Foi realizado o ajuste para as covariáveis como idade, PAS, porcentagem de dilatação (%).

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

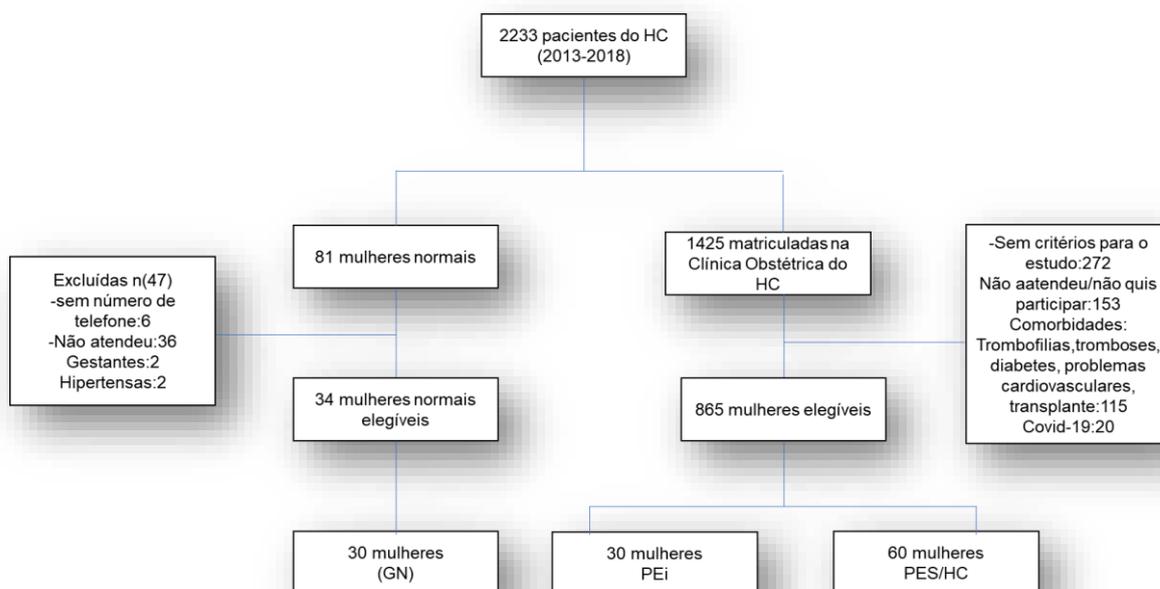
# **RESULTADOS**

---

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Fluxograma

Foi obtida uma lista com 2233 pacientes provenientes da Clínica Obstétrica – HCFMUSP, referentes aos anos de 2013 a 2018. Destas, 1425 eram gestantes de alto risco e realizaram o pré-natal na Clínica Obstétrica. Foram excluídas inicialmente 560 mulheres pelos seguintes critérios: não apresentar os critérios diagnósticos para DHEG (n=272); não atenderam a ligação ou não quiseram participar (n=153) ou apresentaram as comorbidades considerados critérios de exclusão (n=115) como trombofilias, trombose, diabetes confirmada, problemas cardiovasculares, ou que passaram por transplante renal. Vinte mulheres apresentaram covid-19 e também foram excluídas. Foram triadas 865 mulheres, das quais 60 foram convidadas para participar do estudo. Também foi avaliada uma lista de pré-natal de baixo risco na qual haviam 81 mulheres. Deste grupo, foram excluídas 47 pacientes devido à ausência do contato telefônico (n=42), estavam grávidas (n=2) ou tinham diagnóstico de hipertensão (n=2). Foram alocadas 30 mulheres no grupo normal, após a exclusão desses critérios.



**Figura 6-** Fluxograma. HC – Mulheres selecionadas no prontuário da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. GN – Mulheres com gestação normal; PEi – mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia-HELLP; PEs/HC – mulheres com pre-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica; HC – hipertensão crônica.

## 5.2. Características Clínicas e Demográficas

A tabela 3 mostra a frequência e porcentagem nos grupos de mulheres normais e nas que apresentaram as síndromes hipertensivas da gestação divididas em PEi ou PEs/HC, bem como a média ou mediana das variáveis numéricas com seus respectivos valores de “p”. Foram avaliadas 120 mulheres no total, alocadas em 3 grupos (normal, pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou HELLP (PEi), PE sobreposta/hipertensão crônica (PEs/HC) com 60 mulheres, 30 com hipertensão crônica e 30 com hipertensão crônica e pré eclâmpsia sobreposta. Optou-se por juntar esses 2 subgrupos pela semelhança de ambos em várias características, por não apresentarem diferença estatística em relação às variáveis analisadas e para uma melhor compreensão dos resultados.

Em relação à etnia observou-se que a raça negra foi mais prevalente nos grupos PEi e PEs/HC quando comparadas ao grupo normal. A idade foi maior nas mulheres com PEs/HC (38 anos) em comparação ao grupo das mulheres com PEi (31 anos) e normais (34,6 anos) ( $p < 0,001$ ). O intervalo de tempo entre a idade na qual

ocorreu a gestação e a idade na qual foi realizada a avaliação cardiovascular foi similar nos três grupos (mediana de 3 anos). Peso, circunferência abdominal e IMC foram maiores nos grupos PEs/HC comparado ao grupo normal e PEi (respectivamente, peso: 85,7 vs 71,9 vs 74,5 kg; circunferência abdominal: 103,1 vs 86,6 vs 91,7 cm; IMC: 32,6 vs 27,1 vs 28,4 kg/m<sup>2</sup>, p < 0,001). A presença de antecedente familiar de HAS, número de DHEG em gestações anteriores e semanas nas quais ocorreu o parto também foram estatisticamente diferentes entre os grupos. O antecedente familiar de HA foi mais prevalente nas mulheres do grupo PEs/HC do que nas mulheres com PEi (93,3% vs 76,7%, p < 0,024). Já em relação ao número de DHEG em gestações anteriores, tanto as mulheres com PEi (1,3 eventos prévios) quanto as mulheres com PEs/HC (1,9 eventos) apresentaram mais eventos do que as mulheres do grupo normal (p < 0,001), o que já era esperado, visto que para o grupo normal consideramos critério de exclusão a presença prévia de doenças hipertensivas na gestação. Em relação às semanas nas quais ocorreram o parto, observa-se que as mulheres com PEi e PEs/HC tiveram menos tempo de gestação (respectivamente 33 e 35,8 semanas) do que as mulheres normais (39,4 semanas) (p < 0,001), e a prematuridade foi maior no grupo com PEi. **(Tabela 3).**

**Tabela 3** - Apresentação das variáveis clínicas e demográficas divididas de acordo com os grupos de três categorias normal (GN), pré-eclâmpsia/eclâmpsia/HELLP (PEi), sobreposta/hipertensão crônica (PEs/HC).

	Normal (GN)	Pré, eclâmpsia ou HELLP (PEi)	PE sobreposta/ hipertensão crônica (PEs/HC)	p valor
<b>etnia</b>				
amarela	1/30 (3,3%)	1/30 (3,3%) *#	0/60 (0,0%) *	<b>0,007</b>
branca	17/30 (56,7%)	11/30(36,7%)	36/60 (60,0%)	
negra	2/30 (6,7%)	11/30(36,7%)	19/60 (31,7%)	
parda	10/30 (33,3%)	7/30 (23,3%)	5/60 (8,3%)	
<b>idade(anos)</b>	34,6 ± 6,2	31,5 ± 6,9	38,1 ± 5,4 *#	<b>&lt;0,001</b>
<b>idade_gest (anos)</b>	31,4 ± 6,3	28,1 ± 7,0	34,9 ± 5,6 *#	<b>&lt;0,001</b>
<b>delta_idade_idade_gest (anos)</b>	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [2,2; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,71
<b>peso (kg)</b>	71,9 ± 15,5	74,5 ± 15,1	85,7 ± 17,3 *#	<b>&lt;0,001</b>
<b>circ_abd (cm)</b>	86,6 ± 11,	91,7 ± 12,5	103,1 ± 14,3 *#	<b>&lt;0,001</b>
<b>IMC (kg/m2)</b>	27,1 ± 5,6	28,4 ± 5,2	32,6 ± 5,7 *#	<b>&lt;0,001</b>
<b>af_has</b>				
não	5/30 (16,7%)	7/30 (23,3%)	4/60 (6,7%)	<b>0,024</b>

sim	25/30 (83,3%)	23/30(76,7%)	56/60 (93,3%) #	
<b>af_dhg</b>				
não	19/30 (63,3%)	18/30(60,0%)	28/60 (46,7%)	0,198
Sim	11/30 (36,7%)	12/30(40,0%)	32/60 (53,3%)	
<b>n_dhg_gest</b>	0,1 ± 0,7	1,3 ± 0,7 *	1,9 ± 1,0 *	<b>&lt;0,001</b>
<b>semanas parto</b>	39,4 ± 1,1	33,9 ± 4,4 *	35,8 ± 4,6 *	<b>&lt;0,001</b>

Dados expressos em frequência e porcentagens, média±DP ou mediana (P25-P75) em três grupos: gestação normal (GN), pré-eclâmpsia, eclâmpsia, HELLP (PEi), pré-eclâmpsiassobreposta/hipertensão crônica (Pes/HC); p-valor representa a comparação dos grupos considerando-se a idade como covariável. Idade\_gest – idade durante a gestação; delta\_idade\_idade\_gest – tempo transcorrido do final da gestação até a avaliação. Circ\_abd- circunferência abdominal. IMC- índice de massa corpórea. Af\_has – antecedente familiar de hipertensão arterial sistêmica. Af\_dhg\_ antecedente familiar de doença hipertensiva na gestação. N\_dhg\_gest – quantidade de doença hipertensiva na gestação. Adotado nível de significância de 5%. Na comparação de grupos, considerou-se: \*vs GN; #vs PEi.

### 5.3. Comportamento da pressão arterial

Em relação aos valores de pressão arterial de consultório, a PAS foi maior entre os grupos PEi e PEs/HC comparado ao normal (respectivamente 124,8, 133,6 vs 114,6 mmHg,  $p < 0,001$ ), enquanto que a PAD foi maior ( $p < 0,001$ ) nos grupo PEs/HC (87,8 mmHg) que nos grupos GN (73,3 mmHg) e PEi (80,4 mmHg), sendo maior em PEi que o GN ( $p < 0,001$ ). Em relação aos valores obtidos pela MAPA-24h, as mulheres com PEs/HC apresentaram valores de PAS e PAD nos períodos vigília, sono e de 24h maiores do que GN (PAS vigília: 128,4 vs 117,5 mmHg,  $p < 0,004$ ; PAD vigília: 83,4 vs 75,5 mmHg,  $p < 0,009$ ); (PAS sono: 115 vs 104 mmHg,  $p < 0,008$ ; PAD sono: 69,7 vs 60,2 mmHg,  $p < 0,003$ ); (PAS 24 horas: 125,3 vs 114,9 mmHg,  $p < 0,006$ ; PAD 24 hs: 80,3 vs 72,8 mmHg,  $p < 0,014$ ). Cabe ressaltar que em 2 pacientes do grupo GN, 2 do grupo PEi e 4 do grupo PEs/HC não houve registro adequado da MAPA e os dados não foram incluídos.

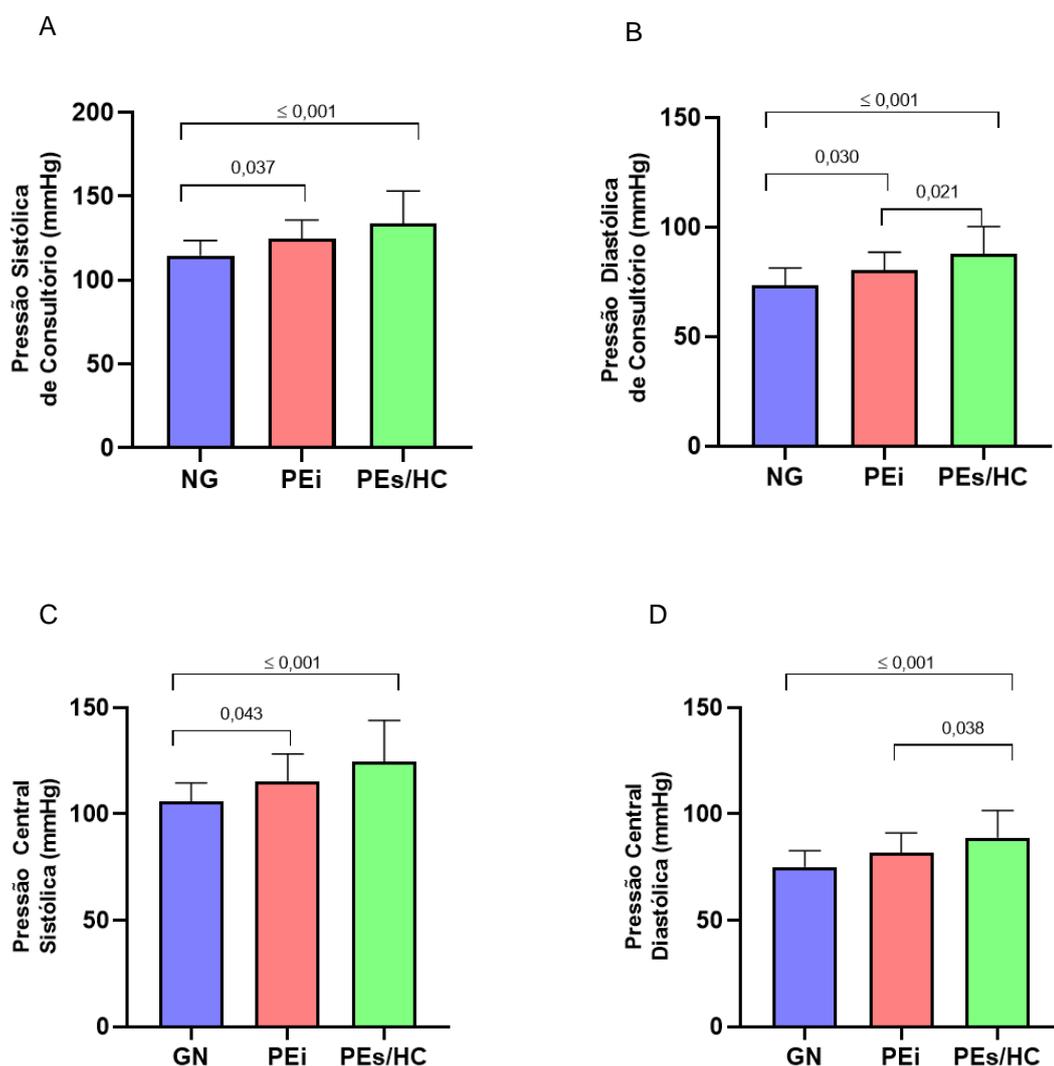
A PAS central pela tonometria foi maior ( $p < 0,001$ ) nos grupos PEs/HC (124,4 mmHg) que nos grupos GN (105,8 mmHg) e PEi (115,4 mmHg), sendo maior em PEi que o GN ( $p < 0,001$ ). Diferentemente, a PAD central, foi maior ( $p < 0,001$ ) no grupo PEs/HC (88,8 mmHg) que GN (75 mmHg) e que PEi (81,8 mmHg).

**Tabela 4-** Medidas de pressão arterial no consultório e na MAPA-24h e medida da PA central obtida pela tonometria de acordo com os grupos de três categorias normal (GN), pré-eclâmpsia/eclâmpsia/HELLP (PEi), PE sobreposta/hipertensão crônica (PEs/HC) considerando idade como covariável nos testes.

	Normal (GN)	Pré, eclâmpsia ou HELLP (PEi)	PE sobreposta/ hipertensão crônica (PEs/HC)	p valor
<b>pas_consult (mmHg)</b>	114,6 ± 8,9	124,8 ± 10,9 *	133,6 ± 19,5 *	<b>&lt;0,001</b>
<b>pad_consult (mmHg)</b>	73,3 ± 8,0	80,4 ± 8,2 *	87,8 ± 12,5 *#	<b>&lt;0,001</b>
<b>mapa_ps_vig (mmHg)</b>	117,5 ± 7,8	121,1 ± 10,4	128,4 ± 15,7 *	<b>0,004</b>
<b>mapa_pad_vig (mmHg)</b>	75,5 ± 7,2	78,1 ± 8,7	83,4 ± 12,1 *	<b>0,009</b>
<b>mapa_ps_sono (mmHg)</b>	104,0 ± 7,7	108,8 ± 10,3	115,0 ± 17,3 *	<b>0,008</b>
<b>mapa_pd_sono (mmHg)</b>	60,2 ± 7,6	64,0 ± 7,2	69,7 ± 13,3 *	<b>0,003</b>
<b>mapa_ps_24 (mmHg)</b>	114,9 ± 7,2	118,6 ± 9,8	125,3 ± 15,8 *	<b>0,006</b>
<b>mapa_pd_24 (mmHg)</b>	72,8 ± 6,9	75,4 ± 8,0	80,3 ± 12,1 *	<b>0,014</b>
<b>pas_cent (mmHg)</b>	105,8 ± 8,8	115,4 ± 12,8*	124,4 ± 19,5 *#	<b>&lt;0,001</b>
<b>pad_cent (mmHg)</b>	75,0 ± 7,7	81,8 ± 9,2	88,8 ± 12,9 *#	<b>&lt;0,001</b>

Dados expressos em média±DP divididos em três grupos: gestação normal (GN), pré-eclâmpsia, eclâmpsia, HELLP (PEi), pré-eclâmpsiaboutrepsta/hipertensão crônica (PEs/HC); p-valor representa a comparação dos grupos considerando-se a idade como covariável. Pas e pad \_consult – pressão arterial sistólica e pressão diastólica de consultório em milímetro por mercúrio. Mapa-ps-vig, mapa-pad-vig- monitorização ambulatorial da pressão arterial sistólica e diastólica em 24h durante a vigília, mapa\_ps-sono, mapa-pad-sono - monitorização ambulatorial da pressão arterial sistólica e diastólica durante o sono, mapa-ps-24, mapa-pd-24- monitorização ambulatorial da pressão arterial sistólica e diastólica em 24h e pas e pad cent- pressão arterial sistólica e diastólica central. Adotado nível de significância de 5%. Na comparação de grupos, considerou-se: \*vs GN; #vs PEi.

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.



**Figura 7-** Representação gráfica do comportamento da pressão arterial em mulheres GN, PEi e PEs/HC. A, B - pressão arterial sistólica e diastólica de consultório. Como o gráfico demonstra os valores de PA foram mais elevados nas mulheres com PEi vs GN, e entre PES/HC vs PEi vs GN. C, D – representa os valores da pressão arterial sistólica e diastólica central, também com valores mais elevados nos respectivos grupos citados acima.

#### 5.4. Exames laboratoriais

Em relação aos exames laboratoriais, notamos que houve diferença no grupo PEs/HC vs PEi em relação aos valores de hemoglobina e ldl (13,7 vs 12,8,  $p < 0,021$  g/dl; 126,8 vs. 102,9 mg/dl,  $p < 0,0277$ ). Os níveis de creatinina foram diferentes apenas no grupo PEs/HC comparado ao GN (0,8 vs 0,7 mg/dl,  $p < 0,008$ ).

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

**Tabela 5-** Apresentação das medidas laboratoriais de acordo com os grupos divididos em três categorias normal, pré-eclâmpsia/eclâmpsia/HELLP isolada (PEi), PE sobreposta/hipertensão crônica (PEs/HC) considerando a idade como covariável.

	Normal (GN)	Pré, eclâmpsia ou HELLP (PEi)	PEsobreposta/ hipertensão crônica (PEs/HC)	p valor
<b>hb (g/dl)</b>	13,4 ± 1,0	12,8 ± 1,8	13,7 ± 1,0 #	<b>0,021</b>
<b>ht (%)</b>	40,5 ± 3,1	38,7 ± 4,2	40,6 ± 2,	0,076
<b>hdl(mg/dl)</b>	59,5 ± 18,3	56,0 ± 17,2	51,3 ± 8,8	0,052
<b>ldl(mg/dl)</b>	114,4 ± 28,5	102,9 ± 28,1	126,8 ± 33,7 #	<b>0,027</b>
<b>tgl(mg/dl)</b>	75,8 ± 36,6	120,7 ± 218,0	104,3 ± 61,1	0,359
<b>glico(mg/dl)</b>	89,1 ± 6,8	88,5 ± 10,4	91,4 ± 10,1	0,242
<b>creat(mg/dl)</b>	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1 *	<b>0,008</b>
<b>au(mg/dl)</b>	3,7 ± 0,7	3,9 ± 1,0	4,2 ± 1,1	0,078

Dados expressos em média±DP divididos em três grupos: gestação normal (GN), pré-eclâmpsia, eclâmpsia, HELLP (PEi), pré-eclâmpsi sobreposta/hipertensão crônica (Pes/HC); p-valor representa a comparação dos grupos considerando-se a idade como covariável. Hb- hemoglobina em miligramas/decilímetros, ht-hematócrito, hdl- high density lipoproteins, ldl-low density lipoprotein, tgl-triglicérides, glico-glicose, creat-creatinina, au-ácido úrico. Adotado nível de significância de 5%. Na comparação de grupos, considerou-se: **\*vs GN; #vs PEi.**

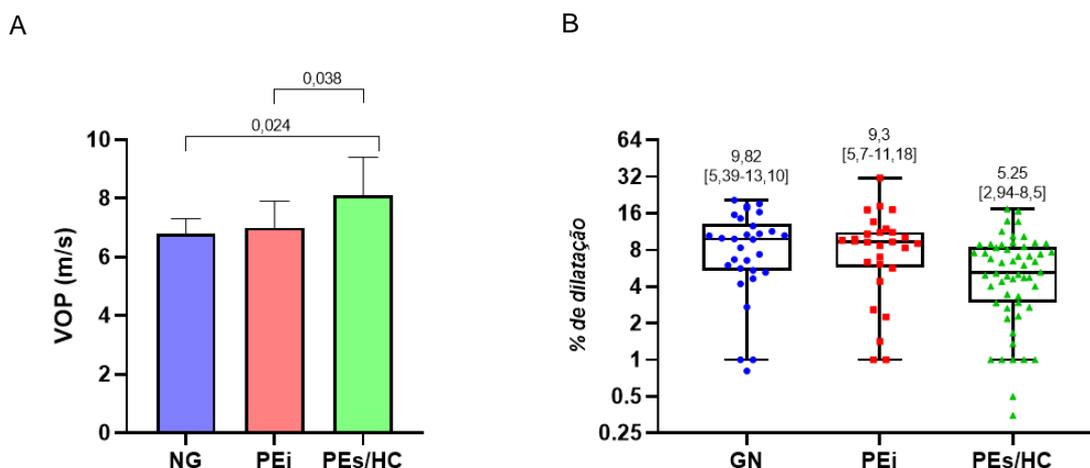
### 5.5. Parâmetros estruturais e funcionais vasculares

Para os parâmetros de função e estrutura arterial, obtidas por meio da medida da VOP carótida-femural, da DMF por ultrassonografia de artéria braquial, tonometria de aplanção e ultrassom de carótidas, encontrou-se diferença apenas na VOP que foi maior ( $p < 0,01$ ) no grupo PEs/HC (8,1 m/s) comparado ao GN (6,8 m/s) e PEi (7,0 m/s), e para a EIMC em que apenas as mulheres do grupo PEs/HC (0,6 mm) apresentaram valores maiores ( $p < 0,04$ ) que as do grupo GN (0,5 mm).

**Tabela 6-** Parâmetros de função e estrutura arterial de acordo com os grupos de três categorias normal (GN), pré-eclâmpsia/eclâmpsia/HELLP (PEi), superajuntada/hipertensão crônica (PEs/HC) considerando idade e PAS consultório como covariáveis nos testes.

	Normal (GN)	pré, eclâmpsia ou HELLP (PEi)	PEsuperajuntada/ hipertensão crônica (Pes/HC)	p valor
<b>vop(m/s)</b>	6,8 ± 0,5 (n = 30)	7,0 ± 0,9 (n = 29)	8,1 ± 1,3 (n = 56)*#	<b>0,012</b>
<b>dbasal</b>	4,1 ± 0,6 (n = 30)	4,0 ± 0,8 (n = 28)	4,3 ± 0,8 (n = 55)	0,315
<b>hreativa</b>	4,4 ± 0,7 (n = 30)	4,4 ± 0,9 (n = 28)	4,5 ± 0,8 (n = 55)	0,798
<b>porc_dilat (%)</b>	9,3 ± 5,9 (n = 30)	9,2 ± 6,7 (n = 28)	5,8 ± 4,5 (n = 55)	0,159
<b>tp</b>	62,0 ± 38,6 (n = 30)	49,4 ± 25,6 (n = 28)	57,9 ± 32,3 (n = 55)	0,479
<b>aix (%)</b>	24,5 ± 8,3 (n = 27)	23,5 ± 12,8 (n = 30)	27,5 ± 10,8 (n = 60)	0,487
<b>aix75 (%)</b>	22,7 ± 8,1 (n = 27)	21,7 ± 11,6 (n = 30)	25,5 ± 9,7 (n = 60)	0,364
<b>eimc (cm)</b>	0.5 ± 0.1 (n = 30)	0.5 ± 0.1 (n = 29)	0.6 ± 0.1 (n = 60)	<b>0,045</b>

Dados expressos em média±DP divididos em três grupos: gestação normal (GN), pré-eclâmpsia, eclâmpsia, HELLP (PEi), pré-eclâmpsi sobreposta/hipertensão crônica (Pes/HC); p-valor representa a comparação dos grupos considerando-se a idade e a pressão arterial sistólica como covariável. VOP-velocidade de onda de pulso por metros/segundos, dbasal-diâmetro basal da artéria braquial, hreativa-hiperemia reativa, porc\_dilat-porcentagem de dilatação da artéria braquial, tp-time ti peak da artéria braquial, aix%-augmentation índice, aix75%-augmentation índice corrigido para a frequência cardíaca, EIMC-espessura íntima da carótida direita e esquerda. Adotado nível de significância de 5%. Na comparação de grupos, considerou-se: \*vs GN; #vs PEi.



**Figura 8-** Em A comparação entre os grupos gestação normal (GN), pré-eclâmpsia, eclâmpsia, HELLP (PEi), pré-eclâmpsi sobreposta/hipertensão crônica (Pes/HC) da rigidez arterial avaliada pelo método VOP carótida-femoral em 30, 60 e 30 mulheres respectivamente. Em B comparou-se a % de dilatação

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

nos respectivos grupos já citados para avaliação do tercil dos grupos gestação normal (GN), pré-eclâmpsia, eclâmpsia, HELLP (PEi), pré-eclâmpsi sobrepota/hipertensão crônica (Pes/HC).

A tabela 7 compara o uso de medicamentos anti-hipertensivos nos grupos normal, PEi e PEs/HC. No grupo PEs/HC, 63% faziam uso de algum medicamento para a hipertensão, enquanto que apenas 13% no grupo PEi usavam anti-hipertensivos e nenhuma paciente do grupo GN usava medicamentos. As classes mais citadas de anti-hipertensivos foram: losartana (28,3%) e hidroclorotiazida (26,6%) seguido por anlodipino e enalapril (18,3%).

**Tabela 7-** Apresentação de uso de anti-hipertensivos e as principais classes utilizadas de acordo com os grupos de três categorias normal (GN), pré-eclâmpsia/eclâmpsia/HELLP (PEi), sobrepota/hipertensão crônica (PEs/HC).

	Normal (GN)	Pré, eclâmpsia ou HELLP (PEi)	PEsuperajuntada/ hipertensão crônica (PEs/HC)	p valor
<b>med_has</b>				
<b>Sim</b>	0/30 (0,0%)	4/30 (13,3%)	38/60 (63,3%)*#	<b>&lt;0,001</b>
<b>BCC</b>	0/30 (0,0%)	0/30 (0,0%)	11/60 (18,3%)	
<b>BRA</b>	0/30 (0,0%)	1/30 (3,3%)	15/60 (25,0%)	
<b>Diuréticos</b>	0/30 (0,0%)	1/30 (3,3%)	15/60 (25%)	
<b>IECA</b>	0/30 (0,0%)	0/30 (0,0%)	15/60 (25%)	
<b>BB</b>	0/30 (0,0%)	0/30 (0,0%)	3/60 (5,0%)	

Dados expressos em frequência e porcentagens. Med-Has=medicação para hipertensão arterial sistêmica. Classe dos principais anti-hipertensivos usados. BCC=bloqueadores de canais de cálcio; BRA=bloqueadores dos receptores da angiotensina II; IECA=inibidores da enzima conversora da angiotensina II; BB=betabloqueadores. Adotado nível de significância de 5%. Na comparação de grupos, considerou-se: \*vs normal; #vs PEi.

## 5.6. Fatores relacionados aos parâmetros vasculares

Foram realizadas análises de correlação para identificar os fatores relacionados aos parâmetros vasculares das mulheres submetidas aos procedimentos de avaliação, e as principais correlações estão expressas nas tabelas 8 e 9. Podemos observar que as variáveis correlacionadas a VOP foram: peso, IMC, idade, EIMC, PAS e PAD vigília na MAPA, de consultório e central.

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

**Tabela 8-** Correlações entre variáveis clínicas, parâmetros funcionais e estruturais arteriais.

	<b>aix75</b>	<b>EIMC</b>	<b>VOP</b>	<b>Porc_dilat (%)</b>	<b>tp</b>
<b>Idade(anos)</b>	0,41(<0,001)		0,40 (0,001)		
<b>IMC(kg/m2)</b>			0,40(<0,001)	-0,24 (0,011)	
<b>mapa_ps_vig(mmHg)</b>			0,43(<0,001)	0,32(<0,001)	
<b>mapa_pad_vig(mmHg)</b>			0,36 (<0,001)	-0,20(0,035)	
<b>pas_cent(mmHg)</b>			0,54(<0,001)	-0,34(<0,001)	
<b>pad_cent(mmHg)</b>			0,48(<0,001)	-0,25 (0,007)	
<b>pas_consult(mmHg)</b>			0,55(<0,001)	-0,34(<0,001)	
<b>pad_consult(mmHg)</b>			0,50 (<0,001)	-0,26 (0,005)	

Correlação das variáveis idade (anos), IMC (kg/m<sup>2</sup>), mapa – pressão arterial sistólica e diastólica de vigília em mmHg, pressão arterial sistólica e diastólica central e no consultório em mmHg.

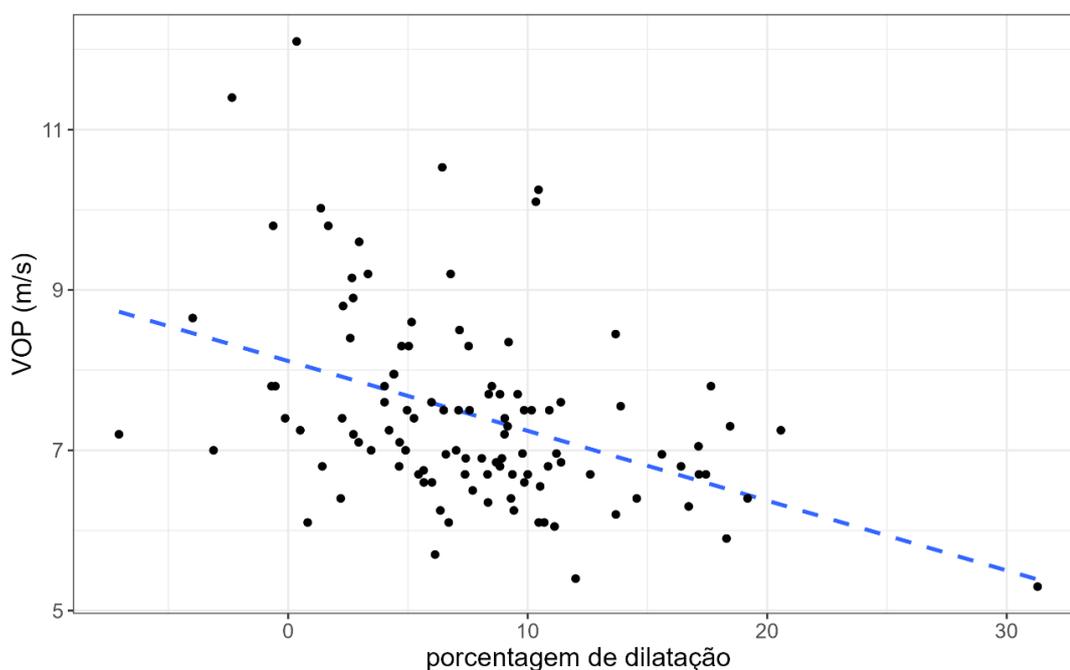
<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

**Tabela 9-** Correlações entre os parâmetros estruturais e funcionais arteriais.

	aix75	EIMC	VOP	Porc_dilat (%)	tp
<b>Aix75(%)</b>		0,26(0,004)	0,36(<0,001)	-0,19 (0,046)	
<b>EIMC(cm)</b>			0,30 (0,001)		
<b>VOP(m/s)</b>					
<b>Porc_dilat(%)</b>			-0,42(<0,001)		
<b>Tp(s)</b>					

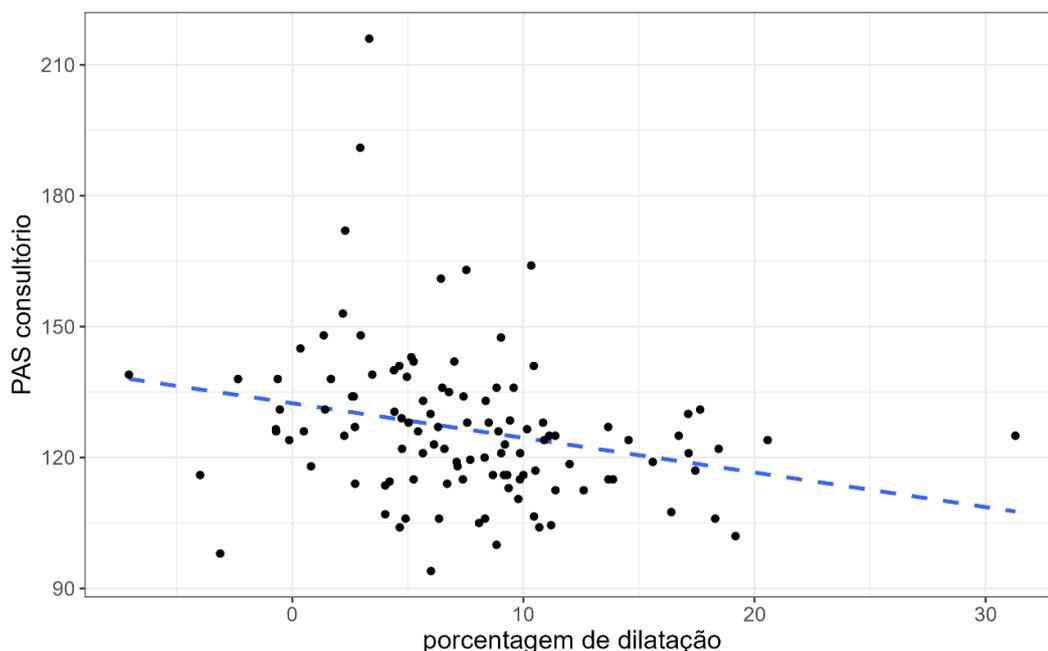
Correlação das variáveis AIX%75 – augmentation index corrigido para 75 batimentos por minutos, EIMC- espessura íntima média da carótida 9cm), VOP – velocidade de onda de pulso em m/s, porcentagem de dilatação da artéria braquial, Tp – time to peak em segundos.

Na figura 10 podemos ver uma correlação negativa entre VOP e porcentagem de dilatação, de tal forma que, quanto maior a VOP, menor é a porcentagem de dilatação na avaliação da DMF. Também observamos, conforme mostrado na figura uma correlação negativa entre PAS de consultório e a porcentagem de dilatação na DMF, sendo que quanto maior a PAS, menor é o valor da porcentagem da dilatação na DMF.



**Figura 9-** Curva de dispersão da VOP em m/s em função da porcentagem de dilatação da artéria braquial avaliada pela DMF. Observa-se uma correlação negativa entre VOP versus porcentagem de dilatação.

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.



**Figura 10-** Curva de dispersão entre PAS de consultório em função da porcentagem de dilatação da artéria braquial evidenciando uma correlação forte e positiva entre ambos.

Após análise multivariada, os fatores independentes determinantes da VOP carótida-femural foram idade, IMC, PAS de consultorio, e porcentagem de dilatação.

**Tabela 10-** Resultados do modelo de regressão linear para VOP considerando o agrupamento em três categorias.

	<b>Coefficiente</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>P valor</b>
<b>Intercepto</b>	2,060	1,010	0,045
<b>idade</b>	0,045	0,015	0,004
<b>imc</b>	0,035	0,016	0,030
<b>pas consult</b>	0,023	0,005	<0,001
<b>% dilatação</b>	-0,044	0,016	0,007
<b>PEi</b>	-0,008	0,248	0,973
<b>PEs/HC</b>	0,313	0,255	0,224

Coefficientes não padronizados do modelo indicam o quanto a variável dependente varia com uma variável independente quando todas as outras variáveis independentes são mantidas constantes. IMC- índice de massa corpórea, PAS consult- pressão arterial sistólica, porc dilat-porcentagem de dilatação, e os diagnóstico das doenças hipertensivas na gestação classificadas em PEi, Pes/HC.

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

## 5.7. Parametros de função e estrutura cardíaca pelo ecocardiograma

Dentre os parâmetros ecocardiográficos, destacamos as principais diferenças observadas entre os três grupos.

Comparado ao grupo GN, as mulheres do grupo PEs/HC apresentaram maior espessura do septo interventricular (9,7 mm vs 8,4 mm,  $p < 0,01$ ) e da parede posterior de VE (8,9 mm vs 8,4 mm,  $p < 0,001$ ), maior dimensão de átrio esquerdo (36 mm vs 34 mm,  $p < 0,001$ ) e maior espessura relativa da parede do VE (0,4 vs 0,3,  $p < 0,01$ ). Por outro lado, o IMVE indexado foi significativamente maior ( $p < 0,01$ ) no grupo PEs/HC (81 g/m<sup>2</sup>) e no grupo PEi (77 g/m<sup>2</sup>) que no grupo GN (66 g/m<sup>2</sup>), assim como o DDVE, também maior em PEs/HC (46 mm) e PEi (44,9 mm), que em GN (43,9 mm). No que se refere à função diastólica, a onda e/a foi menor ( $p < 0,014$ ) no grupo PEs/HC (1,3) que em PEi (1,7) e GN (1,6).

**Tabela 11-** Variáveis funcionais e estruturais do coração obtidas pelo ecocardiograma de acordo com os grupos de três categorias normal (GN), pré-eclâmpsia/eclâmpsia/HELLP (PEi), sobreposta/hipertensão crônica (PEs/HC).

Medida	Normal (GN)	pré, eclâmpsia ou HELLP (PEi)	PE sobreposta/ hipertensão crônica PEs/HC	P valor
ddve	43,9 ± 2,7	44,9 ± 3,3*	46,0 ± 3,4*	<b>0,034</b>
dsve	27,3 ± 2,6	27,4 ± 2,8	28,5 ± 2,6	0,106
septo	8,4 ± 1,0	9,2 ± 1,3	9,7 ± 1,4*	<b>0,001</b>
pp	8,3 ± 1,0	8,9 ± 1,3	9,5 ± 1,3*	<b>0,001</b>
ao	30,0 ± 4,1	29,2 ± 3,4	29,6 ± 2,6	0,671
ae	33,9 ± 3,7	35,6 ± 3,5	37,7 ± 4,1*	<b>0,001</b>
erp	0,38 ± 0,04	0,40 ± 0,06	0,41 ± 0,07*	<b>0,044</b>
im_ve_indexado	66,5 ± 11,0	76,9 ± 13,4*	81,3 ± 17,4*	<b>0,001</b>
vol_ae_indexado	22,1 ± 5,1	23,4 ± 4,9	23,5 ± 4,0	0,533
triv	98,9 ± 18,3	93,3 ± 14,2	100,7 ± 15,9	0,178
td	192,3 ± 52,8	206,2 ± 43,2	182,7 ± 51,7	0,165
e_mitral	0,7 [0,7; 0,8]	0,7 [0,7; 0,8]	0,7 [0,6; 0,8]	0,261
a_mitral	0,45 ± 0,12	0,47 ± 0,14#	0,54 ± 0,13*	<b>0,008</b>
duracao_a_mitral	163,0 ± 31,4	159,7 ± 27,7	151,4 ± 28,8	0,257
e_a	1,6 ± 0,4	1,7 ± 0,5#	1,3 ± 0,4*	<b>0,005</b>
e_septal	0,12 ± 0,03	0,11 ± 0,03#	0,09 ± 0,02*	<b>&lt;0,1</b>
e_lateral	0,14 ± 0,03	0,14 ± 0,04#	0,12 ± 0,03*	<b>0,003</b>
media_e_septal_e_lateral	0,13 ± 0,0	0,13 ± 0,0#	0,10 ± 0,0*	<b>0,001</b>
e_media_e	5,8 ± 1,3	6,2 ± 2,5	6,5 ± 1,3	0,354
s_pulmonar	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,819
d_pulmonar	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,624

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

Medida	Normal (GN)	pré, eclâmpsia ou HELLP (PEi)	PE sobreposta/ hipertensão crônica PEs/HC	P valor
<b>duracao_a_reversa</b>	136,5 ± 29,8	137,9 ± 28,1	126,8 ± 20,3	0,242
<b>disfuncao_diastolica grau 1</b>	2/23 (8,7%)	2/26 (7,7%)	8/43 (18,6%)	0,331
<b>Normal</b>	21/23 (91,3%)	24/26 (92,3%)	35/43 (81,4%)	
<b>p_enchimento_aumentada</b>	0/23 (0,0%)	1/27 (3,7%)	0/43 (0,0%)	0,623
<b>aumentada intermediária</b>	2/23 (8,7%)	3/27 (11,1%)	5/43 (11,6%)	
<b>Normal</b>	21/23 (91,3%)	23/27 (85,2%)	38/43 (88,4%)	
<b>feve_simpson</b>	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,966
<b>s_vd</b>	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,110
<b>Tapse</b>	20,0 [18,0; 20,5]	20,0 [19,0; 21,0]	19,5 [19,0; 20,0]	0,924
<b>anel_vd</b>	39,9 ± 5,3	39,1 ± 3,9	40,0 ± 3,6	0,651
<b>medio_vd</b>	29,7 ± 3,2	30,6 ± 3,9	30,3 ± 3,0	0,651
<b>logitudinal_vd</b>	57,6 ± 10,0	60,5 ± 5,7	59,8 ± 6,3	0,346
<b>Psap</b>	21,2 ± 1,9	22,8 ± 2,8	20,9 ± 3,4	0,149
<b>vel_regurg_tricuspid</b>	2,0 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,1 ± 0,2	0,219

Dados expressos em média±DP divididos em três grupos: gestação normal (GN), pré-eclâmpsia, eclâmpsia, HELLP (PEi), pré-eclâmpsi sobrepоста/hipertensão crônica (Pes/HC); p-valor representa a comparação dos grupos. DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo / unidade: mm. DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo/ unidade: mm. PP: parede posterior/ unidade: mm. Ao: aorta/unidade: mm. AE: átrio esquerdo/ unidade: mm. ERP: espessura relativa de parede. ImVE (indexado): índice de massa do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea/ unidade: g/m<sup>2</sup>. Vol AE (indexado): volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea/unidade: g/m<sup>2</sup>. TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo. TD: tempo de desaceleração. E: velocidade da onda E do influxo mitral/ unidade: cm/segundo. A: velocidade da onda A do influxo mitral/ unidade: cm/segundo; e': Doppler tecidual mitral septal e (velocidade de movimentação do miocárdio no início da diástole). S pulmonar: onda S da veia pulmonar/ unidade: cm/s. D pulmonar: onda D da veia pulmonar/ unidade: cm/s. S-VD: velocidade da onda s do Doppler tecidual do ventrículo direito/ unidade: m/s. TAPSE: tricúspide anular plane systolic excursion/unidade: cm. Pressão de enchimento: 0: normal / 1: intermediária/ 2: aumentada. Disfunção diastólica: 0: normal / 1: grau 1. PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar/unidade: mmHg. Anel/Médio/Longitudinal de VD: dimensões do VD/unidade: mm. \*vs normal; #vs PEi.

# *DISCUSSÃO*

---

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

## 6. DISCUSSÃO

Neste estudo evidenciamos que mulheres com história prévia de distúrbios hipertensivos da gestação, incluindo pré-eclâmpsia isolada ou sobreposta, ou a condição de hipertensão crônica na gestação apresentam, em avaliação de longo prazo, alterações do comportamento da pressão arterial no consultório e na monitorização ambulatorial de 24 horas e também na pressão central, além de modificações das propriedades funcionais e estruturais arteriais e cardíacas. A presença destas alterações pode ter impacto na ocorrência de eventos cardiovasculares de longo prazo destas pacientes, como evidenciado por diversos estudos clínicos.

Um dos pontos fortes de nosso estudo é a demonstração inédita de que as alterações descritas acima são diferentes de acordo com o tipo de distúrbio apresentado na gestação, visto que a maioria dos estudos que avaliam as repercussões cardiovasculares em mulheres com evento hipertensivo prévio na gestação não separam as condições de pré-eclâmpsia isolada ou sobreposta a condição crônica prévia. Além disso, tivemos a informação do diagnóstico clínico exato durante a gestação, pois estas mulheres foram internadas com complicações graves da doença em serviço de referência em gestação de alto risco, pertencentes ao mesmo complexo hospitalar onde foi desenvolvido o estudo em parceria.

Assim, podemos observar que as principais alterações do comportamento da pressão arterial, vasculares e cardíacas, foram encontradas nas pacientes com hipertensão crônica ou pré-eclâmpsia sobreposta a esta condição. Este grupo apresentou os maiores valores de pressão arterial no consultório, na MAPA e central, maior rigidez arterial e alterações de geometria e função diastólica, sobretudo quando comparado a mulheres com gestação prévia normal. No entanto, as pacientes com pré-eclâmpsia isolada prévia já apresentavam também maior pressão arterial de consultório e central, além de maior índice de massa de ventrículo esquerdo, embora sem modificações na estrutura e função vascular quando comparadas àquelas com gestação normal prévia. Esses achados reforçam o importante impacto de formas graves de distúrbios hipertensivos da gestação sobre repercussão cardiovascular futura destas pacientes.

Evidências semelhantes têm sido demonstradas na literatura. Polonia et al. avaliaram o comportamento da pressão arterial na MAPA e a função vascular por medidas de VOP e Alx% em 45 mulheres com história de PE e 55 com gestação normal aproximadamente 76 e 86 meses após a gestação. Os autores demonstraram que as mulheres com PE isolada possuíam maior risco de hipertensão, maior valor de PA durante o sono na MAPA e valores do Alx% superiores às com gestação prévia normal, embora não houvesse diferenças em relação à medida da VOP, como observado também entre nossas pacientes com PE isolada. O tempo de avaliação neste estudo foi superior ao da presente tese, o que pode justificar a alteração do Alx% e da pressão arterial durante o sono na MAPA não observada entre as pacientes avaliadas em nosso estudo. (97)

As pacientes com pré-eclâmpsia isolada ou sobreposta à hipertensão crônica já pré-existente, ou mesmo com hipertensão crônica, tinham pressão de consultório maior e também pressão central superior às com gestação prévia normal, corroborando os achados de estudos epidemiológicos que mostram relação entre a ocorrência de distúrbios hipertensivos da gestação e a maior chance de desenvolver hipertensão arterial futura. Neste sentido, Diehl et al mostrou uma prevalência de HAS de 48,5% entre mulheres com história prévia de pré-eclâmpsia, 20 anos após o parto, comparada a uma prevalência de 22% em mulheres com prévia gestação sem hipertensão. (98) Em metanálise com mais de 3 milhões de mulheres, em um seguimento médio de 14 anos, Bellamy et al encontraram um risco relativo de 3,7 de desenvolver hipertensão arterial, além de maior circunferência abdominal em mulheres que apresentaram pré-eclâmpsia, comparado ao grupo controle. (99)

Em nosso estudo, as mulheres com pré-eclâmpsia sobreposta ou hipertensão crônica tinham maior IMC, circunferência abdominal e nível de LDL colesterol que as dos outros dois grupos, atingindo valores compatíveis com obesidade, enfatizando a relação dos distúrbios hipertensivos mais graves com os componentes da síndrome metabólica. Corroborando nossos achados, estudo que avaliou o impacto da pré-eclâmpsia de início precoce e suas repercussões cardiovasculares na quinta década de vida evidenciou que as pacientes que apresentaram esta condição clínica tiveram ao longo dos anos subsequentes, pressão arterial significativamente maior, maior IMC, pior perfil lipídico e maiores níveis de hemoglobina glicada em comparação com

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

mulheres sem história de hipertensão na gestação. (100) A hipertensão crônica está intrinsicamente relacionada à obesidade abdominal e outros componentes da síndrome metabólica como resistência à insulina, dislipidemia, e há evidências que relacionam a síndrome metabólica com o desenvolvimento da pré-eclâmpsia, além de aumentar o risco de diabetes, doença coronária e acidente vascular cerebral, cujo risco é maior após o parto dessas mulheres que apresentaram pré-eclâmpsia. Assim, forma-se uma conexão entre fatores de risco presentes antes da gestação, que proporcionam maior risco de distúrbios hipertensivos durante a gestação, e por consequência aumenta ainda mais o impacto de longo-prazo destes fatores após a ocorrência destes distúrbios, como a pré-eclâmpsia (101). Essa associação pode contribuir com o grande impacto de saúde pública da síndrome metabólica, que ao lado das doenças cardiovasculares, são responsáveis pela alta morbidade e mortalidade no mundo, sobretudo em países subdesenvolvidos. (102)

Como vimos, os distúrbios hipertensivos da gestação, sobretudo as formas mais graves, compartilham fatores de risco em comum com as DCV, mas a ocorrência da pré-eclâmpsia, isoladamente e principalmente sobreposta a hipertensão crônica, confere maior dano vascular e cardíaco, como demonstrado em nosso estudo. Também a presença de hipertensão crônica na gestação tem repercussão cardiovascular maior de longo-prazo, conseqüentemente levando à maior risco. Os principais eventos vasculares que podem participar deste maior risco são aumento da rigidez arterial ou disfunção endotelial, que estão intrinsecamente relacionadas. As pacientes com hipertensão crônica e PE sobreposta apresentaram maiores valores de VOP e menores valores de porcentagem de DMF comparado aos demais grupos, embora não houvesse diferença estatística neste último parâmetro. O aumento da rigidez arterial neste grupo poderia ser devido a maior idade e maiores valores de pressão arterial, mas as diferenças na VOP se mantiveram mesmo após correção para estas variáveis. Assim poderíamos supor que a condição gestacional pode ter contribuído para este maior dano vascular. Essa hipótese tem respaldo no estudo de Torrado et al. que demonstrou maior pressão central aórtica, maior VOP e disfunção endotelial em 26 mulheres grávidas com hipertensão gestacional ou PE quando comparadas a 10 mulheres com gestação normal. (103) Assim, nossos dados refletem dano arterial mais avançado em mulheres com história de hipertensão na gestação,

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

dois a 5 anos após a gestação, reforçando o maior risco cardiovascular destas pacientes que merecem atenção redobrada. Vale ressaltar que o enrijecimento vascular pode ser utilizado como uma ferramenta preditiva na população em geral, em indivíduos hipertensos, com diabetes mellitus, com doença renal, para eventos cardiovasculares, e em nossa população mostrou-se alterado em hipertensão crônica ou PE sobreposta, mas não na PE isolada, mostrando que a carga isolada da pré-eclâmpsia pode demorar mais tempo para ter repercussão pelos métodos utilizados. O tratamento anti-hipertensivo adequado e a adoção de hábitos de vida saudável têm demonstrado benefício em melhora da rigidez arterial, mas não há evidências de redução de eventos associado a redução da VOP, um importante marcador do envelhecimento vascular. (104) De qualquer forma, intensificar o tratamento anti-hipertensivo e incentivar a adoção de hábitos saudáveis de vida para diminuir a obesidade e tratar a síndrome metabólica são recomendadas para estas mulheres com hipertensão crônica descoberta na gestação ou pré-eclâmpsia sobreposta.

Reforçando o já mencionado anteriormente encontramos uma correlação significativa e negativa entre a VOP carótida-femural e a porcentagem de dilatação fluxo mediada em toda a população estudada, incluindo as mulheres com gestação normal prévia. Assim, maior a rigidez arterial, maior a disfunção endotelial, mostrando que as duas lesões vasculares caminham juntas, e podem ter importante impacto nos eventos cardiovasculares destas pacientes com maior grau de dano vascular. Notamos também outros fatores que foram importantes determinantes da medida da rigidez arterial, incluindo a idade mais avançada, maior pressão arterial sistólica e maior IMC, independente da condição clínica apresentada na gestação. Esse dado está em ressonância com achados da literatura, onde, independente da condição clínica associada quanto mais idoso e quanto mais hipertenso, maiores as medidas de VOP, conseqüentemente, pior o enrijecimento vascular. Apesar de não apresentarem alteração vascular pelos métodos utilizados, as mulheres com história de PE isolada tiveram valores de PA mais elevados tanto na medida de consultório quanto na medida central, já demonstrando alterações hemodinâmicas resultantes da doença apresentada na gestação, não manifesta pelas alterações vasculares avaliadas pelos métodos de rigidez arterial ou função endotelial. Pode ser que marcadores mais precisos da função endotelial, tais como mediadores protéicos de disfunção endotelial (p-selectina, moléculas de adesão) seriam mais sensíveis para

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

detectar alteração da função endotelial nestas pacientes nesta fase após o parto. Podemos especular além da disfunção endotelial, outros mecanismos como inflamação crônica vascular ou lesão renal causada pela pré-eclâmpsia (glomeruloendoteliose) pode participar do desenvolvimento da hipertensão nesta condição de PE isolada (105).

Outro achado extremamente relevante em nosso estudo diz respeito às alterações da estrutura e função cardíacas observadas tanto no grupo das mulheres com PE isolada, quanto nas mulheres com PE sobreposta ou HA crônica. As principais modificações foram vistas no grupo PE sobreposta ou HA crônica, que mostraram maiores dimensões cardíacas (diâmetro, espessura septal e de parede posterior de VE, átrio esquerdo e índice de massa), além de piores parâmetros da função diastólica do VE. No entanto, diferentemente do observado para as propriedades vasculares, as mulheres com PE isolada prévia apresentaram maior dimensão de VE e maior índice de massa indexado do que as mulheres com prévia gestação normal, destacando o impacto cardíaco da pré-eclâmpsia per se. Estes achados corroboram dados publicados em diferentes estudos, que têm relatado também aumento da espessura do septo, da dimensão do átrio esquerdo, hipertrofia de ventrículo esquerdo, e disfunção diastólica e também disfunção sistólica. (75,94,106,107) Em uma revisão sistemática e meta-análise de estudos que investigaram o remodelamento cardíaco em mulheres com história de pré-eclâmpsia, observou-se que essas mulheres apresentam importantes alterações ecocardiográficas quando comparadas às que apresentaram prévia gestação normal, incluindo aumento da espessura do septo e do diâmetro do átrio esquerdo, comprometimento da função diastólica, como em nosso estudo, e redução da função sistólica não observada em nossa amostra. Em estudo de 2019, (107) os autores encontraram que as mulheres que tiveram distúrbios hipertensivos da gestação, incluindo pré-eclâmpsia apresentaram maior risco de desenvolver hipertrofia ventricular esquerda, dilatação do átrio esquerdo e disfunção diastólica em comparação com mulheres sem história de hipertensão na gravidez. Em outros estudos que avaliaram alterações funcionais e geométricas do coração na população com antecedente de pré-eclâmpsia (108,109), os autores observaram um padrão de remodelamento ventricular esquerdo concêntrico, e disfunção diastólica, com aumento do índice de E/A (relação entre velocidades de enchimento precoce e tardio) e redução da relação E/e' (relação entre velocidade de enchimento precoce e

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

velocidade da onda de anel mitral). A disfunção diastólica em nosso estudo foi encontrada apenas nas pacientes com HA crônica ou PE sobreposta, mas as pacientes com PE isolada já apresentavam maior massa ventricular, às custas de maior diâmetro do VE. O maior diâmetro de VE nessas pacientes pode refletir uma sobrecarga de estresse sistólico ou mesmo de volume nestas pacientes, que poderiam ser justificados pela maior pressão sistólica central e eventual hipervolemia secundária a alteração renal induzida pela pré-eclâmpsia já mencionada anteriormente.

O aumento do átrio esquerdo observado nestes estudos e também em nossa população de HA crônica ou PE sobreposta tem relação direta com a disfunção diastólica secundária ao aumento da massa do ventrículo esquerdo, caracterizando hipertrofia e remodelamento concêntrico. Estas modificações são consequências do aumento de pressão arterial mais acentuado que pode ser demonstrado neste grupo tanto em medidas de consultório, quanto na monitorização ambulatorial de 24 horas quanto na pressão central.

Note-se que nos estudos mencionados acima o tempo de avaliação médio após o parto foi de 4 - 12 meses há 14 anos nos estudos acima citados, e não houve distinção dos eventos hipertensivos da gestação como neste trabalho, apenas a comparação entre história de pré-eclâmpsia ou não, não ficando clara uma divisão dos diferentes distúrbios hipertensivos da gestação, considerando hipertensão prévia. (75,107,108)

Recentemente, uma grande coorte populacional de mulheres latinas e hispânicas nos EUA, avaliou por ecocardiograma as repercussões de distúrbios hipertensivos (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia) prévios sobre função e estrutura cardíacas décadas após o parto. Os autores mostraram, em 724 mulheres com distúrbios hipertensivos da gestação prévios dentre um total de 5168 mulheres avaliadas, que estes distúrbios foram associados com menor fração de ejeção de VE, com maior espessura relativa de parede, e mais alto risco de geometria anormal de VE após ajustes para pressão arterial e outros fatores interferentes. Estas alterações foram apenas parcialmente mediadas pela condição hipertensiva no momento da realização do ecocardiograma. Cabe ressaltar que a idade média das pacientes deste estudo populacional foi de 58 anos, muito superior à do nosso estudo,

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

que avaliou pacientes 2 a 5 anos após o parto, com uma média de idade ao redor de 35 anos, sendo maior no grupo com HA crônica ou PE sobreposta. Além disso, assim como em nossa população, foi possível comparar o impacto de diferentes subtipos dos distúrbios hipertensivos gestacionais sobre a geometria e função cardíaca. Assim, observou-se uma significativa tendência a menor fração de ejeção e maior espessura relativa de parede ventricular em mulheres com história de eclâmpsia, enquanto a proporção de HVE foi mais alta em mulheres com prévia hipertensão gestacional, e a proporção de geometria anormal de VE nas mulheres com eclâmpsia e hipertensão gestacional. Além disso na análise multivariada, a hipertensão gestacional foi associada com quase duas vezes mais chance de geometria anormal de VE, enquanto nenhuma associação foi vista entre pré-eclâmpsia e alterações da estrutura de VE. Em nosso estudo, não utilizamos o termo hipertensão gestacional pois a classificação adotada pela Clínica Obstétrica do HC FMUSP interpreta estes casos como hipertensão crônica. Sendo assim, nossos dados são compatíveis com esses achados de maior repercussão da estrutura do VE neste grupo de mulheres. Por outro lado, não avaliamos separadamente as pacientes com eclâmpsia devido ao número ser pequeno, mas todas as formas de distúrbios hipertensivos gestacionais eram graves que necessitaram internação, portanto com impacto importante na saúde vascular destas pacientes.

Tanto as alterações vasculares quanto as cardíacas descritas devem ter papel importante no maior risco cardiovascular relacionado aos distúrbios hipertensivos da gestação que tem sido evidenciado por estudos clínicos e metanálises. Em revisão sistemática de Wu et al. que incluiu 22 estudos com 6,4 milhões de mulheres, demonstrou-se uma associação da PE com doença coronária, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e mortes por doença coronária a longo prazo. O risco ajustado variou entre 1,8 e 2,5 vezes em comparação com aquelas sem história de PE, em todos os desfechos cardíacos, exceto para insuficiência cardíaca, onde foi encontrado um aumento de 4 vezes no risco relativo. (110)

A importância dessa associação está traduzida nas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão de 2020 (8), que considera como risco adicional a história prévia de eclâmpsia e pré-eclâmpsia em mulheres hipertensas, assim como as mais recentes diretrizes europeias que também destacam a importância da história de hipertensão

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

na gestação como um importante dado da história clínica a ser levado em conta na avaliação de risco da paciente hipertensa. Dessa forma, a avaliação de mulheres que apresentaram eventos hipertensivos possibilita a identificação precoce de casos mais graves, principalmente por meio da detecção de alterações vasculares e cardíacas, que precedem os eventos cardiovasculares. Essas avaliações poderiam proporcionar a intervenção mais precoce, e assim alterar o prognóstico materno e fetal em futuras gestações e também o prognóstico cardiovascular ao longo da vida.

A maioria dos estudos mencionados anteriormente sobre as repercussões cardiovasculares não mencionam a gravidade da pré-eclâmpsia durante a gestação, então não é possível distinguir entre as formas mais leves e mais graves. Em nosso estudo, todas as pacientes apresentaram formas graves dos distúrbios hipertensivos gestacionais com necessidade de internação hospitalar, e por este motivo, as alterações poderiam surgir mais precocemente do que evidenciado nos estudos com maior tempo de acompanhamento. Neste sentido, o estudo PREVFEM que avaliou dez anos após a gestação, 339 mulheres com história de PE, demonstrou que as mulheres que tiveram pré-eclâmpsia precoce, definida por PAD $\geq$ 90 mmHg com proteinúria antes de 32 semanas de gestação, apresentavam risco três vezes maior de apresentar hipertensão e apresentavam maior circunferência abdominal, que as pacientes com gestação normal prévia. (111)

Portanto, a importância de nosso estudo decorre do fato de que após o parto, as mulheres que apresentam estas formas graves de hipertensão, são encaminhadas após o parto para acompanhamento em unidades básicas de saúde, mas muitas não dão continuidade ao tratamento e, assim tem mais risco das complicações cardiovasculares relacionadas ao evento hipertensivo na gestação. Várias publicações enfatizam a importância do acompanhamento dessas pacientes desde a gestação com o adequado controle da pressão arterial e adoção de hábitos saudáveis de vida, com o intuito de prevenir a morbidade e mortalidade associadas a esta condição clínica.

Nosso estudo apresenta algumas limitações que merecem ser comentadas. Não foi possível o pareamento de idade inicialmente proposto entre os três grupos estudados, mas esse dado foi considerado na análise estatística, permitindo encontrar diferenças mesmo após a correção para a idade que foi maior no grupo de HA crônica

ou PE sobreposta. Optamos por agrupar a HA crônica com PE sobreposta pois ambas condições apresentavam um perfil muito semelhante, não sendo possível diferenciar o papel da PE sobreposta sobre a HA crônica já pré-existente. Como um dos principais focos era avaliar o papel da pré-eclâmpsia isolada sobre as repercussões cardiovasculares, agrupar a HA crônica e PE sobreposta não interferiu neste objetivo.

Uma outra limitação a ser considerada diz respeito ao recrutamento das pacientes, pois não foi possível contactar muitas pacientes que estavam registradas no banco de dados da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP. Além disso, a realização do estudo foi impactada pela pandemia de COVID-19, e optamos por excluir mulheres que relatassem ter apresentado covid-19 pelas possíveis alterações cardiovasculares associadas a esta doença.

# *CONCLUSÕES*

---

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

## 7.CONCLUSÕES

Mulheres que desenvolveram síndromes hipertensivas graves da gestação apresentam, dois a cinco anos após o parto, elevação da pressão arterial de consultório, na monitorização ambulatorial de 24 horas e central, além de maior rigidez arterial e alterações da geometria e função diastólica ventricular quando comparadas a mulheres com gestação prévia normal. O impacto destas alterações depende do tipo de distúrbio hipertensivo gestacional apresentado pelas mulheres, sendo mais significativo na hipertensão crônica ou pré-eclâmpsia sobreposta.

Em relação ao comportamento da pressão arterial:

- a) No consultório, mulheres do grupo PEs/HC apresentaram maiores valores de PAS que o grupo GN e maiores valores de PAD que os grupos GN e PEi, enquanto que as mulheres do grupo PEi apresentaram PAS e PAD superiores ao grupo GN.
- b) À tonometria de aplanção, mulheres do grupo PEs/HC apresentaram maiores valores de PAS e PAD que o grupo GN e PEi, enquanto que as mulheres do grupo PEi apresentaram PAS superiores ao grupo GN.
- c) Na MAPA, as mulheres do grupo PEs/HC apresentaram maiores valores de PAS na vigília, sono e 24 horas do que as mulheres do grupo GN.

Dentre as propriedades vasculares:

- a) As mulheres do grupo PEs/HC apresentaram maiores valores de VOP carótida-femural que os grupos PEi e GN, independentemente da idade e valores de PAS.
- b) Não houve diferenças na vasodilatação fluxo mediada entre os três grupos.
- c) A espessura íntima medial de carótida foi maior no grupo PEs/HC que nos grupos GN e PEi.

Dentre as variáveis ecocardiográficas:

- a) As mulheres do grupo PEs/HC apresentaram maior espessura de septo e parede posterior do VE, maior índice de massa de VE, maior diâmetro diastólico de VE, maior

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

diâmetro de átrio esquerdo e maior espessura relativa de parede que as do grupo GN, e menor relação e/a (disfunção diastólica) que as do grupo GN e PEi.

- b) As mulheres do grupo PEi apresentaram maior índice de massa de VE e maior diâmetro de VE do que as mulheres do grupo GN.

Em relação as alterações metabólicas, as mulheres do grupo PEs/HC apresentaram maior IMC, circunferência abdominal e níveis de LDL colesterol que as mulheres do grupo GN e PEi.

### **Perspectivas**

Baseado nestes achados, reiteremos a importância da avaliação regular e cuidadosa das mulheres com história de pré-eclâmpsia para monitorar e prevenir complicações cardiovasculares a longo prazo. Essa avaliação pode incluir a medida da VOP (rigidez arterial), análise da função endotelial e ecocardiograma. Com base nessas informações, medidas preventivas e tratamentos adequados podem ser implementados para reduzir o risco cardiovascular e melhorar a saúde dessas mulheres.

# **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Mansur A de P, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of São Paulo: A 2011 update. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):755–61.
- 2.Brasil. Ministério da Saúde (MS). Informações de Saúde. Estatísticas Vitais. Brasília: MS; 2016.
- 3.Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;373(9668):1009-15.
- 4.Malachias MVB, et al. **7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 107, n. 3, supl. 3, p. 1-104, set. 2016.
- 5.Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. (CKD). *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
- 6.Kirsztajn GM, Vieira Neto OM, Abreu PF, Woronick V, Sens YA. Investigação e tratamento das doenças glomerulares em adultos. *J Bras Nefrol.* 2005;27(2 supl 1):1-37.
- 7.Kokubo Y, Iwashima Y. Higher Blood Pressure as a Risk Factor for Diseases Other Than Stroke and Ischemic Heart Disease. *Hypertension.* 2015;66(2):254–9.
- 8.Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(3):516-658.
- 9.Alves EA. Emergências Hipertensivas na Gravidez. In: Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Revista Brasileira de Hipertensão.* São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia; 2013.

10.Canti ICT. Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares em gestantes com pré eclâmpsia há 10 anos ou mais. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Clínica Médica]-Universidade Federal do rio Grande do Sul; 2007.

11.Macedo MLS, Luminoso D, Magalhães CG, Peraçoli JC, CalderonIMP,Rudge MVC. Tonometria de aplanção – método não invasiva para avaliação da função endotelial. *Feminina*.2009;37(2):91-95.

12.Morais FM, Novaes JM,Silveira MCA, Araujo MJAR, Melo SM,Gontijo LS. Uma revisão do perfil clínico-epidemiológico e das repercussões perinatais em portadoras de síndrome hipertensiva gestacional. *Revista EIXO*.2013; 2(1):69-82.

13. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclâmpsia.*Am J Obstet Gynecol*.2006;195(1):40-9

14.Zugaib obstetrícia/organização Marcelo Zugaib, Rossana Pulcineli Vieira Francisco. – ed. – Barueri [SP]: Manole, 2020.

15.Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016 Mar-Apr;27(2):89-94.

16.Morris EA, Hale SA, Badger GJ, Magness RR, Bernstein IM. Pregnancy induces persistent changes in vascular compliance in primiparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 May;212(5):633.e1-6.

17.Chung E, Leinwand LA. Pregnancy as a cardiac stress model. *Cardiovasc Res*. 2014 Mar 15;101(4):561-70.

18.Paauw ND, Lely AT. Cardiovascular Sequels During and After Preeclâmpsia. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:455-470.

19.Perry H, Khalil A, Thilaganathan B. Preeclâmpsia and the cardiovascular system: An update. *Trends Cardiovasc Med*. 2018 Nov;28(8):505-513

20. Report of National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):S1-S2.

21. Lopes Ramos JG, Sass N, Hofmeister Martins Costa S. Série, orientações e recomendações FEBRASGO: Pré-eclâmpsia. 2017;56. Available from: [https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/12-PRE\\_ECLAYMPSIA.pdf](https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/12-PRE_ECLAYMPSIA.pdf).

22. Casey H, Dennehy N, Fraser A, Lees C, McEniery CM, Scott K, Wilkinson IB, Delles C. Placental syndromes and maternal cardiovascular health. *Clin Sci (Lond).* 2023 Aug 31;137(16):1211-1224.

23. Qu H, Khalil RA. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclâmpsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020 Sep 1;319(3):H661-H681.

24. Anthoulakis C, Mamopoulos A, Rousso D, Karagiannis A, Athanasiadis A, Grimbizis G, Athyros V. Arterial Stiffness as a Cardiovascular Risk Factor for the Development of Preeclâmpsia and Pharmacopreventive Options. *Curr Vasc Pharmacol.* 2022;20(1):52-61.

25. Araújo KLP de, Leite CL, Marques S, Sousa HR de, Queiroz P dos SS, Dutra MS, Barbosa MSN. Doença Hipertensiva Específica da Gravidez (DHEG): análise de ocorrência entre os anos de 2019 e 2020. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento.* 2021;14:e473101422234.

26. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, et al. Em nome da Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gravidez (ISSHP). Distúrbios Hipertensivos da Gravidez: Classificação ISSHP, Diagnóstico e Recomendações de Gestão para Prática Internacional. Publicado originalmente em 13 de junho de 2018. *Hypertension.* 2018;72:24–43.

27. Kahhale, S., Francisco, R., & Zugaib, M. Pré-eclâmpsia. *Revista De Medicina.* 2018;97(2):226-234.

28. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122–31.

29.Kahhale S, Zugaib M, editores. Síndromes hipertensivas na gravidez. São Paulo: Atheneu; 1995. p. 109-10.

30.Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclâmpsia and eclâmpsia: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Sep;170(1):1-7.

31.Giordano JC, Parpinelli MA, Cecatti JG, Haddad SM, Costa ML, Surita FG, et al, The burden of eclâmpsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil.PLoS One. 2014 May 13;9(5):e97401

32.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(4):1000-1006.

33.Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol. 2004;103(5 pt 1):981-991) .

34.Netto HC. Obstetrícia básica. In: Vasconcelos MJA, editor. Pré-eclâmpsia: doença hipertensiva vascular crônica. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 247-57, 365-70.

35.ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2001; 29: 177-85.)

36.Chaemsaihong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclâmpsia screening and prediction. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2 Suppl):S1071-S1097.e2.

37.Thilaganathan B, Kalafat E. Cardiovascular System in Preeclâmpsia and Beyond. Hypertension. 2019 Mar;73(3):522-531.

38. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009;30(6):473-82.
39. Alpoim PN, Pinheiro MB, Armond SC, Brandão AHF, Cabral ACV, Gomes KB, Dusse LMS. Pré-eclâmpsia: o que há de anômalo na placentação? *FEMINA*. 2013;41(2).
40. Redman CWG, Sargent IL. Immunology of Pre-eclâmpsia. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 534–543.
41. Roberts JM, Gammill HS. Preeclâmpsia: recent insights. *Hypertension*. 2005;46(6):1243-9.
42. Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclâmpsia. *J Thromb Haemost*. 2009;7(3):375-84.
43. Chaemsaihong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclâmpsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2 Suppl):S1071-S1097.e2.43
44. Melchiorre K, Giorgione V, Thilaganathan B. The placenta and preeclâmpsia: villain or victim? *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S954-S962.
45. Moffett A, Hiby SE. How does the maternal immune system contribute to the development of pre-eclâmpsia? *Placenta*. 2007;28 Suppl A:S51-6.
46. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclâmpsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(2 Pt 1):499-506.).
47. Cornelius DC. Preeclâmpsia: From Inflammation to Immunoregulation. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2018 Jan 10;11:1179545X17752325.
48. Sanjuliani, AF. Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica. *Rev. SOCERJ*;15(4):210-218.

49. Dall'Asta A, D'Antonio F, Saccone G, et al. Cardiovascular events following pregnancy complicated by pre-eclâmpsia with emphasis on comparison between early- and late-onset forms: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(5):698-709.

50. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ.* 2003;326(7394):845.

51. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, et al.. Cardiovascular risk factors mediate the long-term maternal risk associated with hypertensive disorders of pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(19):1901-1913.

52. Weissgerber TL, Milic NM, Milin-Lazovic JS, Garovic VD. Impaired Flow-Mediated Dilatation Before, During, and After Preeclâmpsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2016 Feb;67(2):415-23.

53. Costa-Hong V, Katayama KY, Consolim-Colombo FM. Métodos de Investigação da Função Endotelial em Humanos. In. *Endotélio e doenças cardiovasculares: biologia vascular e síndromes clínicas.* Rio de Janeiro: Atheneu; 2016.

54. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, et al. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jan 21;9(2):e013915.

55. Daniel J, Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-Mediated Dilatation and Cardiovascular Event Prediction. Does Nitric Oxide Matter? *Hypertension.* 2011; 57:363–369

56. Takase B, Goto T, Hamabe A, Uehata A, Kuroda K, Satomura K, Ohsuzu F and Kurita A. Flow-mediated dilatation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of pre-eclâmpsia. *Journal of Human Hypertension* (2003) 17, 697–704.

- 57.Oliveira AC, Cunha PMGM, Vitorino PVO, Souza ALL, Deus GD, Feitosa A, Barbosa ECD, Gomes MM, Jardim PCBV, Barroso WKS. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2022 Oct;119(4):604-615.
- 58.Alvim R de O, Santos PCJL, Bortolotto LA, Mill JG, Pereira A da C. Rigidez Arterial: Aspectos Fisiopatológicos e Genéticos. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2017;30(5)433-441.
- 59.Barroso WKSB, Barbosa ECD, Gomes MAM, editores. Rigidez Arterial e Hemodinâmica Central: Do endotélio à camada média. São Paulo: Atha Mais Editora; 2020.
- 60.Brandão A A, Amodeo C, Alcântara C,Barbosa E, Nobre F, Pinto F, et al. I Posicionamento Luso-brasileiro de Pressão Arterial Central. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(2):100-8.
- 61.Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1236-41.
- 62.Bortolotto LA, Sousa MG de, Costa-Hong VA. Comprometimento de órgãos alvos: vasos. In. *Hipertensão Arterial: Bases fisiopatológicas e Prática Clínica*. São Paulo: Atheneu; 2013.
- 63.Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):505-11.
- 64.Collaboration RVfAS. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2338-50.
- 65.Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* (2006) 27, 2588–2605.

66.Bortolotto LA. Pressão central: como interpretar na prática clínica. Rev Bras Hipertens vol.16(1):46-47, 2009.

67.Bortolotto LA, Safar ME.Perfil da pressão arterial ao longo da árvore arterial e genética da hipertensão. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2006 Mar [cited 2020 Feb 26]; 86( 3 ): 166-169.

68.Laurent S, Briet M, Boutouryrie P. Arterial Stiffness as Surrogate End Point. Hypertension. 2012; 60:518–522.

69.Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Düsing R, Illyes M, Cziraki A, Nickering G, Mengden T. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods.J Hypertens. 2008 Mar;26(3):523-8.

70.Husmann M, Jacomella V, Thalhammer C, Amann-Vesti BR. Markers of arterial stiffness in peripheral arterial disease. Vasa. 2015;44(5):341-8.

71.Mendes-Pinto D, Rodrigues-Machado MG. Aplicabilidade dos marcadores de rigidez arterial na doença arterial periférica. J. vasc. bras. [2019 [cited 2020 Feb 27] ;18: e20180093.

72.Awad IA, Abbas HY. Ultrasound evaluation of carotid artery intima-media thickness in patients with risk factors for cardiovascular disease. *Int J Diagn Imaging*. 2017;4(2):16-19.

73.Neto R, Ramos J, Medjedovic E, Begic E. Aumento da espessura da íntima média da carótida na pré-eclâmpsia. Revista de Medicina Perinatal. 2020;48(8): 787-791.

74.Torres FS, Moreira CM , Vianna FF, Gus M. Medida da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas para avaliação do risco cardiovascular. Rev Bras Hipertens vol.14(3): 167-171, 2007.

75.Quesada O, Kulandavelu S, Vladutiu CJ, DeFranco E, Minissian MB, Makarem N, Bello NA, et al. Cardiac Abnormalities in Hispanic/Latina Women With Prior De Novo Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension*. 2024;81:255–263.

76.Orabona R, Sciatti E, Prefumo F, Vizzardi E, Bonadei I, Valcamonico A, Metra M, Frusca T. Pre-eclâmpsia and heart failure: a close relationship. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Sep;52(3):297-301.

77.Valensise H, Lo Presti D, Gagliardi G, Tiralongo GM, Pisani I, Novelli GP, Vasapollo B. Persistent Maternal Cardiac Dysfunction After Preeclâmpsia Identifies Patients at Risk for Recurrent Preeclâmpsia. *Hypertension*. 2016; 67:748–753. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06674.

78.Melchiorre K, Sutherland GR, Watt-Coote I, Liberati M, Thilaganathan B. Severe myocardial impairment and chamber dysfunction in preterm preeclâmpsia. *Hypertens Pregnancy*. 2012;31(4):454-71.

79.Craici I, Wagner S, Garovic V. Preeclâmpsia and future cardiovascular risk: formal factor failed stress test? *TherAdvCardiovasc Dis*. 2008; 2(4): 249–259.

80.Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclâmpsia: Pathophysiology, Challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019; 124:1094–1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.

81.Havers-Borgersen E, Butt JH, Johansen M, Petersen OB, Ekelund CK, Rode L, Olesen JB, Køber L, Fosbøl EL. Preeclâmpsia and Long-Term Risk of Venous Thromboembolism. *JAMA Netw Open*. 2023 Nov 1;6(11):e2343804.

82.Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart CircPhysiol*. 2011 Jan;300(1):H2-12.

83.Rezende FAC, et al. Índice de massa corporal e circunferência abdominal: associação com fatores de risco cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2006 Dec;87(6):728-734.

84. Caltran P, et al. Utilização do Índice de Massa Corporal para estimativa do estado nutricional de funcionários de uma empresa do ramo químico. *Saúde em Foco*. 2012;57-64.

85. Filho EVC, Mohr C, Filho BJA, Gadonski G, Paula LG, Antonello ICF, Poli-de-Figueiredo CE, Pinheiro-da-Costa, BE. Dilatação Mediada por Fluxo no Diagnóstico Diferencial da Síndrome de Pré-Eclâmpsia. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(2) : 195-200.

86. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*. 2010 May;55(5):1075-85.

87. Gomes MAM, Feitosa AM, Brandão MCB, Chaves H. Augmentation Index – novo preditor de risco cardiovascular. Augmentation Index – a new predictor of cardiovascular risk. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(1): 63-64.

88. Bossuyt J, Van De Velde S, Azermai M, Vermeersch SJ, De Backer TLM, Devos DG, et al. Noninvasive assessment of carotid-femoral pulse wave velocity: The influence of body side and body contours. *J Hypertens*. 2013;31(5):946–51.

89. Pizzi O, Brandão AA, Magalhães MEC, Pozzan R, Brandão AP. Velocidade de onda de pulso – o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(1): 59-62.

90. Rocha E. Velocidade da onda de pulso arterial: um marcador da rigidez arterial e a sua aplicabilidade na prática clínica. *Rev Port Cardiol*. 2011;30(9):699-702.

91. Harmon RR, De Lima JJG, Drager LF, Portilho NP, Costa-Hong V, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Canziani MEF. Obstructive sleep apnea is associated with interdialytic weight gain and increased long-term cardiovascular events in hemodialysis patients. *Sleep Breath*. 2018 Sep;22(3):721-728.

92. Melchiorre K, Sharma R, Khalil A, Thilaganathan B. Maternal Cardiovascular Function in Normal Pregnancy: Evidence of Maladaptation to Chronic Volume Overload. *Hypertension*. 2016 Apr;67(4):754-62.

93. Shahul S, Rhee J, Hacker MR, Gulati G, Mitchell JD, Hess P, Mahmood F, Arany Z, Rana S, Talmor D. Subclinical left ventricular dysfunction in preeclamptic women with preserved left ventricular ejection fraction: a 2D speckle-tracking imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Nov;5(6):734-9.

94. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclâmpsia Is Associated With Persistent Postpartum Cardiovascular Impairment. *Hypertension*. October 2011;58:709-715.

95. Vidigal DF. Avaliação da função ventricular pela técnica do strain bidimensional, em indivíduos chagásicos sem cardiopatia aparente [Dissertação de Mestrado]. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de medicina, Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical; 2011.

96. Tolezani, EC, Costa-Hong, V, Correia G, Mansur AJ, Drager LF, Bortolotto, LA. Determinantes das Propriedades Funcionais e Estruturais de Grandes Artérias em Indivíduos Saudáveis. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103(5):426-432.

97. Polónia J, Olival C, Ribeiro S, Silva JA, Barbosa L. Assessment of central hemodynamic properties of the arterial wall in women with previous preeclâmpsia. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(6):345-351.

98. Diehl CL, Brost BC, Hogan MC, Elesber AA, Offord KP, Turner ST, Garovic VD. Preeclâmpsia as a risk factor for cardiovascular disease later in life: validation of a preeclâmpsia questionnaire. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 May;198(5):e11-3.

99. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclâmpsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007 Nov 10;335(7627):974.

100. Bokslag A, Teunissen PW, Franssen C, van Kesteren F, Kamp O, Ganzevoort W, Paulus WJ, de Groot CJM. Effect of early-onset preeclâmpsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):523.e1-523.e7.

101. Udenze IC. Association of pre-eclâmpsia with metabolic syndrome and increased risk of cardiovascular disease in women: A systemic review. *Niger J Clin Pract*. 2016 Jul-Aug;19(4):431-5.

102.Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Feb 26;20(2):12.

103.Torrado J, Farro I, Zócalo Y, Farro F, Sosa C, Scasso S, et al. Preeclâmpsia Is Associated with Increased Central Aortic Pressure, Elastic Arteries Stiffness and Wave Reflections, and Resting and Recrutable Endothelial Dysfunction. *Int J Hypertens.* 2015;2015.

104. Dimitris Tousoulis. Arterial stiffness: A clinical index or a research tool? *Hellenic Journal of Cardiology.* 2019;60(2):69-71.

105.Garovic VD, August P. Preeclâmpsia and the future risk of hypertension: the pregnant evidence. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(2):114-21.

106. Brandt Y, Ghossein-Doha C, Gerretsen SC, Spaanderman MEA, Kooi ME. Noninvasive Cardiac Imaging in Formerly Preeclamptic Women for Early Detection of Subclinical Myocardial Abnormalities: A 2022 Update. *Biomolecules.* 2022 Mar 7;12(3):415.

107.Reddy M, Wright L, Rolnik DL, Li W, Mol BW, La Gerche A, da Silva Costa F, Wallace EM, Palmer K. Evaluation of Cardiac Function in Women With a History of Preeclâmpsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019 Nov 19;8(22):e013545.

108.Levine LD, Lewey J, Koelper N, Downes KL, Arany Z, Elovitz MA, Sammel MD, Ky B. Persistent cardiac dysfunction on echocardiography in African American women with severe preeclâmpsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019 Jul; 17:127-132.

109.Melchiorre K, Sutherland GR, Watt-Coote I, Liberati M, Thilaganathan B. Severe Myocardial Impairment and Chamber Dysfunction in Preterm Preeclâmpsia. *Hypertension in Pregnancy.* 2012;31(4):454-471.

110.Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, Zaman A, Fryer AA, Kadam U, Chew-Graham CA, Mamas MA. Preeclâmpsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017 Feb;10(2). pii: e003497.

111.Drost JT, Arpaci G, Ottervanger JP, de Boer MJ, van Eyck J, van der Schouw YT, Maas AH. Cardiovascular risk factors in women 10 years post early preeclâmpsia: the Preeclâmpsia Risk EValuation in FEMales study (PREVFEM). Eur J Prev Cardiol. 2012 Oct;19(5):1138-44.

# ***ANEXOS***

---

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

## 9.ANEXOS

### 9.1. Anexo A – Termo de Consetimento Livre Esclarecido

#### DADOS DA PESQUISA

**Título da pesquisa:** Repercussão cardiovascular de longo prazo em mulheres com gravidez prévia complicada por doença hipertensiva grave.

**Pesquisador Principal:** Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto

**Departamento/Instituto:** Unidade Clínica de Hipertensão do Instituto do Coração HCFMUSP

**Duração da pesquisa:** 24 meses

---

A Sra está sendo convidada a participar em uma pesquisa e estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária.

Ainda que, por força de sua natureza, este documento contenha expressões comuns para pessoas ligadas à área médica, é fundamental que a senhora sinta-se esclarecida quanto aos riscos, benefícios, desconfortos e mediante as informações que lhe forem prestadas, possa optar livremente pela realização ou não dos procedimentos. É de extrema importância, que ao ler este documento, todas as dúvidas fiquem devidamente esclarecidas. Para tanto, sinta-se à vontade para fazer todas as suas perguntas diretamente aos profissionais responsáveis pela realização do estudo.

A Hipertensão Arterial está entre as causas mais frequentes de morte materna. Entre os tipos presentes na gravidez destacam-se as manifestações específicas, isto é, a Pré-Eclâmpsia (PE) e a hipertensão gestacional, definidas clinicamente por aumento dos níveis da pressão arterial após a 20ª semana de gestação, associado à proteinúria. Quando não tratada evolui como a eclâmpsia e a síndrome HELLP.

Os estudos mostram que mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia na gestação possuem um maior risco para hipertensão, doença coronariana, e acidente vascular cerebral após o evento obstétrico. Em estudos prévios, a pré-eclâmpsia tem se associado à disfunção endotelial que resulta em rigidez arterial. A rigidez arterial é

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

relacionada direta e independentemente com o risco cardiovascular. Uma das possibilidades para isso é a relação que há entre fatores de riscos comuns para doenças cardiovasculares (obesidade, diabetes Mellitus, e doença renal) ou alternativamente, a pré-eclâmpsia pode induzir anormalidades metabólicas e vasculares que aumentam o risco para DCV.

As consequências da pré eclâmpsia para a mãe e o feto já estão bem estabelecidos, elas incluem morte materna, deslocamento prematuro da placenta, coagulação intravascular disseminada, restrição do crescimento fetal. Entretanto, em longo prazo, as consequências para a mulher ainda não são bem conhecidas.

Por estes motivos, uma pesquisa médica está sendo feita neste hospital, o Instituto do Coração. A identificação precoce da mulher com alto risco para Doenças Cardiovasculares pode levar à prevenção primária, diagnóstico e tratamento precoce com um aumento da sobrevivência dessas mulheres. Assim, o objetivo desse trabalho é avaliar mulheres que desenvolveram eventos obstétricos hipertensivos graves para determinar o comportamento da pressão arterial, e as repercussões cardiovasculares, 2 a 5 anos após o evento.

Este documento que a Sra está lendo se chama Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Ele é uma solicitação formal para a Sra participar do estudo de forma voluntária. Caso participe deste estudo suas informações contidas em seu prontuário poderão ser utilizadas e outras informações necessárias para o estudo poderão ser solicitadas diretamente ao Sra.

No dia em que for convocado para participar do estudo serão feitos alguns exames como:

- **Mensuração da pressão arterial:** você será conduzido a um consultório, onde colocaremos o aparelho de pressão no braço e faremos o registro da pressão;
- **Mensuração da pressão arterial por meio da MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial):** que consiste no registro da pressão nas 24 horas; será colocado o aparelho de pressão no braço e a Sra. permanecerá com o mesmo por 24 horas. Nesse tempo o aparelho fará a medida da pressão arterial e os valores ficarão registrados no aparelho para que possam ser avaliados pelo pesquisador.

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

- **Exames de sangue:** será coletado sangue para os exames: hemograma, colesterol, triglicérides, glicemia (haverá um pequeno desconforto ao realizar a coleta de sangue e a sra poderá apresentar um hematoma no antebraço no local em que foi coletado o sangue, será necessário também a realização de jejum um dia antes para a coleta do sangue);
- **Ecocardiograma:** consiste na avaliação da dimensão do átrio esquerdo, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, fração de ejeção, todas essas são medidas de avaliação do coração. Para esse exame a Sra. será posicionada na maca, de lado, e um ultrassom será colocado no tórax para avaliar imagens do coração);
- **Avaliação vascular como a velocidade da onda de pulso (VOP):** é um exame que avalia a grau de rigidez das artérias. A Sra. será colocado deitado numa cama com a barriga para cima e serão colocados dois transdutores sensíveis à pressão sobre a pele das partes mais proeminentes das artérias carótida comum (no pescoço) e femoral (na virilha) do mesmo lado);
- **Espessura da íntima média das artérias carótidas:** é um exame que avalia o engrossamento dessas artérias do pescoço. A Sra será posicionada na maca e será feita uma ultrassonografia do seu pescoço com a utilização de um transdutor e gel para ajudar a captar as imagens;
- **Avaliação da pressão ao nível da aorta:** (também chamada de pressão central) pelo método de esfigmocar. Nesse exame, a Sra. será posicionada na maca, será colocado um transdutor na artéria radial ( artéria do braço) e serão analisadas as onda pelo computador.
- **Arteriograph:** você será posicionado na maca, e um aparelho de pressão será colocado no braço e fará a leitura e registro da pressão central;
- **Ultrassom da artéria braquial:** para avaliação da rigidez arterial (você será instruído a realizar um preparo 1 dia antes do exame (jejum, e restrição de alimentos como cafeína, chocolate). Durante o exame, você será colocado na maca, terá seu braço direito posicionado para a realização do ultrassom da arterial braquial do braço direito.).

Após realizar todos os exames sua participação no estudo será considerada numa primeira fase concluída, porém poderá ser chamado durante o período do estudo em caso de necessidade de alguma informação adicional. Seu seguimento nas

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

consultas na instituição continuará normalmente. Nenhuma mudança na sua prescrição médica será feita pelos pesquisadores.

Não haverá qualquer compensação financeira para a sua participação em qualquer fase deste estudo. No entanto, é importante dizer que as informações obtidas com esta pesquisa serão utilizadas para melhor compreendermos o comportamento da pressão arterial e as repercussões cardiovasculares após o evento obstétrico (Pré eclâmpsia, Eclâmpsia e Síndrome Hellp). Em caso de dano pessoal, diretamente causada pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem o direito de tratamento médico na instituição.

Para que esta pesquisa possa ser realizada foi preciso inicialmente que o Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo analisasse o conteúdo da pesquisa. Após verificar que nenhuma irregularidade ética existia e que todos os direitos do paciente estavam preservados, o Comitê aprovou a realização da pesquisa.

Caso a Sra concorde em participar deste estudo, deverá assinar este termo, autorizando a obtenção das informações e receberá uma via deste termo de consentimento assinada pelo responsável do estudo.

Em qualquer etapa do estudo, o Sra terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas. O Professor Dr. Luiz Aparecido Bortolotto pode ser encontrado no endereço: Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Bloco II – 2º andar – sala 08, ou por telefone: (11) 2661-5084. Se alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Prédio da Administração, telefone: 2661-7585 / 2661-1549 / 2661-1548 - E-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br).

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento do estudo. Uma cópia deste termo será entregue para você.

Sua participação neste estudo é voluntária. Sra poderá se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento durante o estudo. É garantida a sua liberdade de retirada deste termo de consentimento a qualquer momento e assim deixar de participar desde estudo, sem haver qualquer prejuízo à continuidade do seu tratamento nesta instituição.

Todas as informações obtidas serão mantidas confidencialmente. Os dados serão armazenados e analisados em conjunto com os de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de ninguém; seu nome não aparecerá em nenhuma publicação, revista, artigo ou aula, preservando assim a sua privacidade. Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais ou finais desta pesquisa.

Você será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo que possam influenciar o seu desejo de continuar ou não a participar do estudo.

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Repercussão cardiovascular de longo prazo em mulheres com gravidez prévia complicada por doença hipertensiva grave”**.

Eu discuti com o **Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto** ou a pessoa por ele delegada, **Enfermeira Renata Gomes Sanches Verardino**, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento e recebo uma via deste termo rubricada pelo pesquisador.

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL  
LEGAL**

**1. NOME:**

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO..... Nº..... APTO:

.....

BAIRRO:.....

CIDADE.....

CEP:..... TELEFONE:DDD(.....).....

.....

**2. RESPONSÁVEL**

**LEGAL:**.....

NATUREZA(grau de parentesco, tutor, cuidador, etc.):.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO:..... Nº..... APTO:..

.....

BAIRRO:..... CIDADE:

.....

CEP:..... TELEFONE:DDD(.....).....

.....

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

## 9.2. Anexo B: Questionário de avaliação.

### Questionário de avaliação de dados clínicos, demográficos e antropométricos

---

Nome:	
Idade atual:	Idade no parto:
Telefone:	
Estado civil:	Etnia:

*Data da primeira avaliação:*

#### **Dados antropométricos:**

Peso:                      Alt:                      Circ.cint:                      IMC:

Pratica atividade física?                      ( ) Sim      ( ) Não

Há quanto tempo pratica atividade física:

---

#### **Antecedentes familiares:**

Pré eclâmpsia/eclâmpsia/sindr.HELLP, hipertensão crônica ou superajuntada:

( ) Sim      ( ) Não

Se sim, quem? - \_\_\_\_\_

Diabetes Mellitus:                      ( ) Sim      ( ) Não

Hipertensão:                      ( ) Sim      ( ) Não

DCV                      ( ) Sim      ( ) Não

Insuficiência Cardíaca:                      ( ) Sim      ( ) Não

Doença renal:                      ( ) Sim      ( ) Não

Cirurgias cardíacas:                      ( ) Sim      ( ) Não

*Outra:*

---

***Antecedentes Pessoais:***

Diabetes Melittus:  Sim  Não

Hipertensão:  Sim  Não

DCV  Sim  Não

Insuficiência Cardíaca:  Sim  Não

Doença renal:  Sim  Não

Fuma:  Sim  Não

Se sim, quantos maços/dia:

Outra:

---

***Antecedentes Ginecológicos e obstétricos:***

Nº de gestações:

Nº de partos- nascidos após a 20º semana:

Tipo de parto:

Nº de abortos:

Gestação avaliada:

Data do parto:

Semanas do parto:

Apresentou qual evento hipertensivo na gravidez:

Início:

Em quantas gestações apresentou eventos hipertensivos:

---

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

Filhos de pais diferentes:

---

**Doenças atuais:**

Apresenta doenças atuais?

Sim  Não

Quais:

Medicações em uso?

Sim  Não

Quais:

---

### 9.3. Anexo C – Parecer Consubstanciado do CEP

*TAVOL*

*SDC - 4553/17/053*



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Repercussão cardiovascular de longo prazo em mulheres com gravidez prévia complicada por doença hipertensiva grave.

**Pesquisador:** Luiz Aparecido Bortolotto

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 80217517.0.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.487.174

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se do projeto intitulado "Repercussão cardiovascular de longo prazo em mulheres com gravidez prévia complicada por doença hipertensiva grave", número CAAE: 80217517.0.0000.0068.

##### Objetivo da Pesquisa:

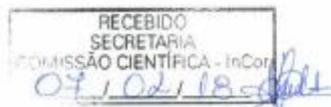
Os pesquisadores têm como objetivos primários e secundários, respectivamente: - Objetivos primários: Avaliar em mulheres que desenvolveram eventos obstétricos hipertensivos graves (pré-eclampsia, eclampsia e síndrome HELLP), o comportamento da pressão arterial e as repercussões cardiovasculares de longo-prazo comparados com mulheres que apresentaram gestação normal. - Objetivos secundários - Avaliar em mulheres que desenvolveram eventos obstétricos hipertensivos graves (pré-eclampsia, eclampsia e síndrome HELLP), comparado com mulheres que apresentaram gestação normal: comportamento circadiano de 24 horas da pressão arterial (pela MAPA 24 horas), pressão arterial central (por tonometria de aplanção), alterações estruturais e funcionais cardíacas (ecocardiograma), alterações funcionais e estruturais de grandes artérias (métodos não invasivos), alterações metabólicas e capacidade funcional.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos mínimos às participantes de pesquisa, relacionados apenas à coleta de exames laboratoriais para análise bioquímica. Benefícios indiretos, relativos à contribuição para o conhecimento.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira César **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Página 01 de 04



<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.



Continuação do Parecer: 2.487.174

científico na área, e diretos, relativos à avaliação criteriosa do comportamento pressórico e das possíveis repercussões cardiovasculares nestas pacientes que já sofreram algum evento hipertensivo durante a gestação. Tais avaliações poderão traçar condutas preventivas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo transversal e prospectivo, cujo racional está bem fundamentado pelos seguintes pontos: 1) As síndromes hipertensivas são as complicações mais frequentes na gestação; 2) As evidências sugerem que as mulheres com histórico de pré-eclâmpsia possuem risco aumentado de desenvolver hipertensão e/ou eventos; 3) A hipótese de que a identificação precoce de lesões cardiovasculares neste grupo de mulheres poderá identificar aquelas com maior risco para doenças cardiovasculares. Para responder aos objetivos propostos, os pesquisadores propõem o presente estudo transversal e prospectivo, envolvendo pacientes de um único centro que apresentaram evento hipertensivo grave durante a gestação e que se encontram no período de dois a cinco anos pós-parto. Estas pacientes serão inicialmente selecionadas a partir de um banco de dados da instituição (clínica obstétrica), e então convidadas a participar do estudo.

As pacientes incluídas realizarão avaliação antropométrica, aferição da pressão arterial ambulatorial e de 24 horas pela MAPA, análise bioquímica, avaliação das propriedades funcionais e estruturais de grandes artérias por métodos não invasivos. Tais exames praticamente não conferem riscos, exceto o risco mínimo quanto à complicação local após coleta de sangue para análise bioquímica. Todas as metodologias referentes aos exames estão detalhadamente descritas no projeto original. Não haverá retenção de amostras biológicas em biorrepositório.

Na descrição do projeto original, os pesquisadores estimam amostra de 30 pacientes por grupo. O cronograma condiz com o desenho do projeto.

Não há empencilhos éticos no presente projeto que impeçam sua aprovação.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos de apresentação obrigatória devidamente submetidos.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.



Continuação do Parecer: 2.487.174

solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1012559.pdf	22/11/2017 09:26:51		Aceito
Outros	SDC_4553_17_053_CAD_ONLINE_AS_SINADO.pdf	21/11/2017 08:19:50	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Folha de Rosto	SDC_4553_17_053_FR_PB.pdf	21/11/2017 08:19:25	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	ModeloParecerPartel.doc	24/10/2017 08:46:38	Luiz Aparecido Bortolotto	Aceito
Outros	cartapos.pdf	24/10/2017 08:46:00	Luiz Aparecido Bortolotto	Aceito
Outros	anuencia.pdf	24/10/2017 08:44:51	Luiz Aparecido Bortolotto	Aceito
Outros	AnexoA.pdf	24/10/2017 08:44:36	Luiz Aparecido Bortolotto	Aceito
Outros	orcamentodetalhado.pdf	24/10/2017 08:44:16	Luiz Aparecido Bortolotto	Aceito
Outros	orcamento.pdf	24/10/2017 08:43:24	Luiz Aparecido Bortolotto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLCorrigido.docx	24/10/2017 08:42:42	Luiz Aparecido Bortolotto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	24/10/2017 08:42:33	Luiz Aparecido Bortolotto	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira César **CEP:** 05.403-010

**UF:** SP **Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585

**Fax:** (11)2661-7585

**E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.487.174

SAO PAULO, 06 de Fevereiro de 2018

Assinado por:

**ALFREDO JOSE MANSUR**  
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Página 04 de 04