

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 07/12/2020.



**Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina**

Milena Miranda Vasconcelos

**Evolução da Hipertrofia Miocárdica
Associada à Gestação em Mulheres
Hipertensas Após Seis Meses do Parto**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan

Botucatu

2019

Milena Miranda Vasconcelos

EVOLUÇÃO DA HIPERTROFIA MIOCÁRDICA ASSOCIADA À GESTAÇÃO EM MULHERES HIPERTENSAS APÓS SEIS MESES DO PARTO

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. *Silméia Garcia Zanati Bazan*

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Vasconcelos, Milena Miranda.

Evolução da hipertrofia miocárdica associada à gestação em mulheres hipertensas após seis meses do parto / Milena Miranda Vasconcelos. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Silméia Garcia Zanati Bazan

Capes: 40101100

1. Remodelação ventricular. 2. Gravidez. 3. Função ventricular. 4. Ecocardiografia. 5. Hipertensão.

Palavras-chave: ecocardiografia; função ventricular; gestação; remodelação ventricular; sobrecarga de pressão.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“Na convivência, o tempo não importa. Se for um minuto, uma hora, uma vida. O que importa é o que ficou deste minuto, desta hora, desta vida. Lembra que o que importa é tudo que semeares, colherás. Por isso, marca a tua passagem. Deixa algo de ti, do teu minuto, da tua hora, do teu dia, da tua vida.”

Mário Quintana

DEDICATÓRIA

Existem pessoas que se tornam importantes na conquista de nossos sonhos. Existem aquelas que são especialmente ESSENCIAIS para que eles realmente aconteçam. Painho e Mainha eu dedico este trabalho à vocês. Muito obrigada por tudo.

AGRADECIMENTOS

À DEUS por tantas graças concedidas em minha vida.

A minha querida orientadora Profa. Dra. SILMÉIA GARCIA ZANATI BAZAN, por toda sua dedicação, empenho e disponibilidade no desenvolvimento deste trabalho. Minha eterna gratidão e admiração pelo seu exemplo de profissional.

À Profa. Dra. VERA THEREZINHA MEDEIROS BORGES, por toda dedicação e cuidado nas considerações em minha dissertação no exame de qualificação do mestrado.

Ao Prof. Dr. JOÃO CARLOS HUEB, pelas excelentes contribuições no exame de qualificação e por todos os ensinamentos durante a Residência Médica de Cardiologia.

A TODA EQUIPE DE CARDIOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Ao MÁRIO AUGUSTO DALLAQUA, por todo cuidado com a editoração da dissertação do mestrado.

À bibliotecária ROSANGELA APARECIDA LOBO da Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação do Campus de Botucatu - UNESP, pela elaboração da ficha catalográfica.

Aos FUNCIONÁRIOS DA SEÇÃO TÉCNICA DE PÓS-GRADUAÇÃO pela amabilidade e prestatividade com que sempre me atenderam.

As MULHERES, que gentilmente colaboraram com a pesquisa.

Aos meus sobrinhos: ALDO FILHO, MARIA CLARA e SOFIA, por me fazerem experimentar a doçura de ser criança outra vez. Por despertar o amor mais puro que um dia eu já pude sentir na vida.

Aos meus irmãos, LÍLIAN, SAMUEL, LÍVIA e LUCAS, por serem os meus melhores e fiéis amigos. Vocês me dão a certeza de que eu nunca estarei sozinha.

Às minhas preciosidades, vozinha VETÚRIA e HERMELINDA e meus queridos e amados tios e primos (as), por mesmo de longe torcerem sempre pelo meu sucesso.

Ao meu namorado HANIEL, por todo o companheirismo, amor e apoio na realização dos meus sonhos. Obrigada por me fazer tão feliz!

Aos meus AMIGOS por estarem sempre presentes, tornando a minha vida muito mais alegre.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	iii
Lista de Abreviaturas.....	v
Resumo	1
Abstract	4
1. Introdução	7
2. Hipótese.....	10
3. Objetivos	12
4. Metodologia	14
5. Resultados	20
6. Discussão	25
7. Conclusão	29
8. Perspectiva Clínica	31
9. Referências.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características demográficas e clínicas das mulheres hipertensas no final da gestação.....	21
Tabela 2.	Variáveis ecocardiográficas das mulheres hipertensas no final da gestação e seis meses após o parto.....	23
Tabela 3.	Associações univariadas entre fatores clínicodemográficos e manutenção da hipertrofia.....	24
Tabela 4.	Modelo de regressão logística para a chance de manutenção da hipertrofia em função das variáveis independentes estatisticamente significantes da análise bivariada.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS

AE: átrio esquerdo

AHA: American Heart Association

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

E: pico de velocidade de fluxo transvalvar mitral na fase de enchimento ventricular rápido

e' médio: velocidade de excursão diastólica do anel mitral ao Doppler tissular na fase de enchimento rápido (média das porções medial e lateral)

E/A: razão entre as ondas E e A

EDPP: espessura diastólica da parede posterior

EDSIV: espessura diastólica do septo interventricular

ERP: espessura relativa da parede ventricular

FC: frequência cardíaca

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

HAC: hipertensão arterial crônica

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HVE: hipertrofia miocárdica

IMC: índice de massa corporal

MVE: massa do ventrículo esquerdo

IMVE: índice de MVE

PAD: pressão arterial diastólica

PAS: pressão arterial sistólica

S médio: velocidade de excursão sistólica do anel mitral ao Doppler tissular (média das porções medial e lateral)

VAEi: volume do átrio esquerdo indexado

VE: ventrículo esquerdo

RESUMO

Evolução da hipertrofia miocárdica associada à gestação em mulheres hipertensas após seis meses do parto

Fundamento: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular. Quando a mulher hipertensa engravida, ocorre uma nova condição hemodinâmica, com adição da situação de sobrecarga crônica de pressão à situação de sobrecarga crônica de volume. Essa nova condição hemodinâmica pode propiciar maior hipertrofia miocárdica (HVE), sendo que sua evolução após o parto ainda é pouco estudada na literatura. Suspeita-se que as mulheres hipertensas que apresentaram HVE durante gestação mantenham essa alteração cardíaca após o parto. **Objetivos:** Avaliar a hipertrofia miocárdica em mulheres hipertensas no terceiro trimestre da gestação e após seis meses do parto e estabelecer quais variáveis clínicas estão associadas com risco aumentado de hipertrofia miocárdica. **Métodos:** Estudo prospectivo longitudinal incluindo 41 mulheres gestantes com idade gestacional acima de 35 semanas e com diagnóstico prévio de HAS, acompanhadas no Ambulatório de Pré-Natal de Hipertensão Arterial do Serviço de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Foram submetidas às avaliações clínica e ecocardiográfica em dois momentos, período gestacional e período de seis meses após o parto. A HVE foi definida para índice de massa do ventrículo esquerdo indexada pela altura (IMVE) $\geq 45\text{g}/\text{m}^{2,7}$. Análise estatística: regressão logística multivariada com as exposições mais fortemente associadas com a manutenção da HVE na análise univariada. Nível de significância $p < 0,05$. **Resultados:** A média de idade foi de $29 \pm 6,2$ anos; a idade gestacional média de $36,7 \pm 1,18$ semanas e com número médio de $1 \pm 1,3$ gestações. A maioria das mulheres era branca (85,4 %). Antes da gestação 23 (59%) mulheres utilizaram medicações anti-hipertensivas e 28 (71,8%) utilizaram durante a gestação. No final da gestação, todas as mulheres apresentaram HVE, e 79% mantiveram HVE após seis meses do parto. Na análise multivariada, as exposições significativamente associadas com a manutenção da HVE foram: aumento da pressão arterial sistólica (PAS) no final da gestação, com $\text{OR}=1,16$ (1,03-1,30); $p=0,013$ e aumento da PAS aos seis meses após o parto em relação ao momento final da gestação, com $\text{OR}=22,9$ (1,8-294); $p=0,016$.

Conclusões: Em gestantes hipertensas, a frequência de HVE no final da gestação é elevada, e a frequência de reversão desta hipertrofia após seis meses do parto, é muito baixa. O aumento da pressão arterial sistólica aos seis meses após o parto está associado com a manutenção da hipertrofia. Estes resultados justificam o seguimento destas mulheres jovens e assintomáticas com cardiologista, pois a hipertrofia miocárdica mantida impõe o diagnóstico de estágio B proposto pela classificação da American Heart Association (AHA) de insuficiência cardíaca, com risco de evolução para disfunção ventricular sintomática.

Palavras-chave: remodelação ventricular, gestação, função ventricular, sobrecarga de pressão, ecocardiografia

ABSTRACT

Evolution of myocardial hypertrophy associated with pregnancy in hypertensive women six months postpartum

Background: Systemic arterial hypertension (SAH) is one of the principal risk factors for developing cardiovascular disease. When a hypertensive woman becomes pregnant, a new hemodynamic condition is installed, with addition from chronic pressure overload to chronic volume overload. This new hemodynamic condition can provides greater myocardial hypertrophy (LVH), whose postpartum evolution has been little studied in the literature. It is suspected that hypertensive women who presented LVH during pregnancy maintain this cardiac alteration after delivery. **Objectives:** To evaluate myocardial hypertrophy in hypertensive women in the third trimester of pregnancy and six months after delivery and to establish which clinical variables are associated with elevated risk of myocardial hypertrophy. **Methods:** Prospective longitudinal study including 41 pregnant women beyond 35 gestational weeks and with previous SAH diagnosis, monitored at the Hypertension Clinic of the Obstetrics Unit of the Botucatu School of Medicine - UNESP. They were submitted to clinical and echocardiographic evaluation at two moments, the gestational period and six months postpartum. LVH was defined for the left ventricular mass index as (LVMI) $\geq 45\text{g/m}^2$. Statistical analysis: multivariate logistic regression with the exposures most strongly associated with maintenance of hypertrophy in univariate analysis. Significance level: $p < 0.05$. **Results:** The mean age was 29 ± 6.2 years; mean gestacional age was 36.7 ± 1.18 weeks; with mean number of 1 ± 1.3 pregnancies. The majority of the women were white (85.4%). Before pregnancy 23 (59%) women used anti-hypertensive drugs and 28 (71.8%) used during pregnancy. At the end of gestation, all the women presented myocardial hypertrophy, and 79% maintained hypertrophy six months postpartum. In multivariate analysis, the exposures significantly associated with hypertrophy maintenance were: systolic blood pressure (SBP) at the end of gestation, with OR=1.16 (1.03-1.30); $p=0.013$ and SBP increase at six months postpartum in relation to the end of gestation, with OR= 22.9 (1.8-294); $p=0.016$. **Conclusions:** In hypertensive pregnant, the LVH frequency is elevated at the end of pregnancy, and the recovery frequency of this hypertrophy, at six months follow-

up after delivery, is very low. The increase of systolic blood pressure six months postpartum was associated with the maintenance of hypertrophy. These results warrant follow-up of these young and asymptomatic women by a cardiologist, since maintained myocardial hypertrophy imposes a diagnosis of stage B proposed by the American Heart Association (AHA) classification of heart failure, with risk of progression to symptomatic ventricular dysfunction.

Key words: ventricular remodeling, pregnancy, ventricular function, pressure overload, echocardiography

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), independentemente do sexo, representa um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular, tendo especial importância devido a sua alta prevalência em diferentes populações, incluindo o Brasil¹⁻⁴.

Nas mulheres, a HAS pode estar associada à gestação. Nessa condição específica, o quadro hipertensivo pode ser decorrente da gravidez ou se tratar de doença prévia. Nesse último caso, recebe a denominação de hipertensão arterial crônica (HAC).

Quando o coração é submetido à sobrecarga crônica de pressão, ocorre hipertrofia miocárdica dita patológica, e representa um dos principais mecanismos de adaptação, pois o espessamento da parede muscular tem o efeito de normalizar o estresse sistólico ventricular, possibilitando a ejeção normal, apesar da sobrecarga hemodinâmica⁵. Porém, a hipertrofia miocárdica constitui-se em fator independente de risco de morte súbita, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e insuficiência renal crônica. Pacientes hipertensos e com hipertrofia miocárdica têm risco cardiovascular aumentado, independentemente do nível da pressão arterial⁶. Esse risco parece estar associado à ativação neuro-humoral.

Ao contrário das sobrecargas crônicas de pressão que apresentam hipertrofia miocárdica patológica, a gestação impõe ao organismo materno uma sobrecarga crônica de volume⁷. Durante a gravidez, ocorre aumento da volemia e do débito cardíaco, queda da resistência vascular periférica e da pressão arterial. Há ativação do sistema renina-angiotensina e aumento dos níveis plasmáticos de aldosterona⁸. Essas alterações hemodinâmicas e neuro-hormonais podem se acompanhar de hipertrofia, que embora seja fisiológica, e, teoricamente, sem impacto na função ventricular, existindo ainda controvérsia sobre essa questão⁹⁻¹².

Quando a mulher hipertensa engravida, instala-se uma nova condição hemodinâmica caracterizada pela adição da situação de sobrecarga crônica de pressão à situação de sobrecarga crônica de volume¹³. Portanto, o ventrículo adaptado à condição de maior pressão passa a modificar-se no sentido de acomodar maior volume. Essa nova condição hemodinâmica propicia desenvolvimento de maior hipertrofia miocárdica.

A gestação propicia alterações hemodinâmicas que reduzem a pressão arterial e facilitam a ejeção ventricular. Devido essas modificações, as gestantes previamente hipertensas apresentam redução dos níveis pressóricos durante a gestação. Provavelmente, essa seja a principal causa de haver poucas informações na literatura sobre a adaptação cardíaca nestas mulheres. Em geral, são mulheres oligossintomáticas, do ponto de vista cardiovascular ou, quando apresentam sintomas, estes são confundidos com as queixas habituais das gestantes normotensas.

Em nosso serviço, avaliamos 193 mulheres, sendo 48 normotensas não-gestantes, 47 normotensas gestantes, 41 hipertensas não-gestantes e 57 hipertensas gestantes e observamos que a hipertensão aumentou o risco de hipertrofia miocárdica em 25 vezes entre não-gestantes e 20 vezes entre gestantes. A gestação esteve associada com um aumento de 9 vezes no risco de hipertrofia entre normotensas. E as mulheres hipertensas tiveram um risco aumentado de hipertrofia em quatro vezes durante a gestação sem associação com maior risco de disfunção ventricular sistólica ou diastólica¹⁴.

Nesse estudo, as avaliações foram efetuadas no terceiro trimestre da gestação, sendo esse período de intensa ativação neuro-humoral, apresentando maior potencial para desenvolver hipertrofia concêntrica mais acentuada, apesar de estarem em condição clínica de sobrecarga fisiológica de volume¹⁴.

A literatura é escassa em informações sobre a evolução da hipertrofia cardíaca seis meses ou mais após o parto, quando as alterações hemodinâmicas próprias da gestação já foram revertidas¹⁵, permanecendo o padrão hemodinâmico próprio da hipertensão arterial sistêmica.

7. CONCLUSÕES

As mulheres hipertensas gestantes apresentam frequência elevada de hipertrofia miocárdica no final da gestação, e a frequência de reversão desta hipertrofia após seis meses do parto é muito baixa.

O aumento da pressão arterial sistólica aos seis meses após o parto está associado com a manutenção da hipertrofia.

9. REFERÊNCIAS

1. De Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB. Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension*. 1999;33(3):800-805.
2. Rizzo V, di Maio F, Petretto F, Marziali M, Bianco G, Barilla F, et al. Ambulatory pulse pressure, left ventricular hypertrophy and function in arterial hypertension. *Echocardiography*. 2004;21(1):11-16.
3. Avezum A, Piegas LS, Pereira JC. Risk factors associated with acute myocardial infarction in the São Paulo metropolitan region. A developed region in a developing country. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(3):206-213.
4. Conceição TV, Gomes F A, Tauil PL, Rosa TT. Blood pressure levels and their association with cardiovascular risk factors among employees of the University of Brasilia, a Brazilian public university. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(1):26-31.
5. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 2000;102(4):470-479.
6. Frohlich ED. The heart in hypertension: a 1991 overview. *Hypertension*. 1991; 18(5 Suppl):III62-68.
7. Oats JN, Broughton PF, Symonds EM, Craven DJ. A prospective study of plasma angiotensin-converting enzyme in normotensive primigravidae and their infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981;88(12):1204-1210.
8. Brown MA, Sinosich MJ, Saunders DM, Gallery ED. Potassium regulation and progesterone-aldosterone interrelationships in human pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynaecol*. 1986;155(2):349-353.
9. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(4):H1627-1633.
10. Geva T, Mauer MB, Striker L, Kirshon B, Pivarnik JM. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. *Am Heart J*. 1997;133(1):53-59.

11. Moran AM, Colan SD, Mauer MB, Geva T. Adaptive mechanisms of left ventricular diastolic function to the physiologic load of pregnancy. *Clin Cardiol* 2002;25(3):124-131.
12. Schannwell CM, Zimmermann T, Schneppenheim M, Plehn G, Marx R, Strauer BE. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in healthy pregnant women. *Cardiology* 2002;97(2):73-78.
13. Capeless EL, Clapp JF. Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6):1449-1453.
14. Zanati Bazan SG, Borges VTM, Martin LC, Magalhães CG, Hueb JC, de Arruda Silveira LV, et al. Disproportionate pregnancy-induced myocardial hypertrophy in women with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2013;26(6):816-821.
15. Tsiaras S, Poppas A. Cardiac disease in pregnancy: value of echocardiography. *Curr Cardiol Rep.* 2010;12(3):250-256.
16. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3Supl.3):1-83.
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-1463.
18. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9(5):736-760.
19. Quitete CMM, Salvany AM, de Andrade Martins W, Mesquita ET. Left ventricular remodeling and diastolic function in chronic hypertensive pregnant women. *Pregnancy Hypertension.* 2015;5(2):187-192.

20. De Mattia NC, Barbin RL, Borges VTM, Peraçoli JC, Matsubara BB. Doppler Echocardiographic Assessment of Pregnant Women with Chronic Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(6):579-584.
21. Ducas RA, Elliott JE, Melnyk SF, Premecz S, da Silva M, Cleverley K, et al. Cardiovascular magnetic resonance in pregnancy : insights from the cardiac hemodynamic imaging and remodeling in pregnancy (CHIRP) study. *J Cardiovascular Magn Reson.* 2014;16(1):1.
22. Melchiorre K, Sharma R, Khalil A, Thilaganathan B. Maternal cardiovascular function in normal pregnancy evidence of maladaptation to chronic volume overload. *Hypertension.* 2016;67(4):754-762.
23. Kim MJ, Seo J, Cho KI, Yoon SJ, Cjoi JH, Shin MS. Echocardiographic assessment of structural and hemodynamic changes in hypertension-related pregnancy. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2016;24(1):28-34.