

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 19/08/2017.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Ricardo Mattos Ferreira

**Fatores de risco cardiovascular em mulheres
com antecedente de pré-eclâmpsia e
sua associação com hipertrofia miocárdica e
espessamento médio-intimal de carótidas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan
Coorientador: Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin

Botucatu
2016

Ricardo Mattos Ferreira

Fatores de risco cardiovascular em mulheres com antecedente de pré-eclâmpsia e sua associação com hipertrofia miocárdica e espessamento médio-intimal de carótidas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan

Coorientador: Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin

Botucatu
2016

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

Ferreira, Ricardo Mattos.

Fatores de risco cardiovascular em mulheres com antecedente de pré-eclâmpsia e sua associação com hipertrofia miocárdica e espessamento médio-intimal de carótidas / Ricardo Mattos Ferreira. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Silméia Garcia Zanati Bazan
Coorientador: Luis Cuadrado Martin
Capes: 40101100

1. Artérias carótidas. 2. Miocárdio - Hipertrofia. 3. Pré-eclâmpsia. 4. Sistema cardiovascular - Fatores de risco. 5. Hipertensão.

Palavras-chave: Carótida; Hipertrofia miocárdica; Pré-eclâmpsia; Risco cardiovascular.

Dedicatória

Primeiramente a DEUS, que me permitiu chegar até aqui.
A TODOS OS PROFESSORES E MESTRES que de alguma forma participaram
da minha formação acadêmica e intelectual.
Aos MEUS PAIS, que sempre se esforçaram para que eu tivesse
uma boa educação.
À MINHA FAMÍLIA, em especial minha esposa e filhos. A minha esposa
ANA FLÁVIA, porque sempre me apoiou e soube compreender
os momentos de minha ausência; aos meus dois filhos, JOÃO PEDRO E ANA
LUÍSA, ainda muito jovens para entender, deixo minhas
desculpas pelas inúmeras vezes em que tive de trocar sua companhia pelo
Hospital e o teclado de computador.

*“Pouco conhecimento faz com que as pessoas se sintam orgulhosas.
Muito conhecimento, que se sintam humildes.
É assim que as espigas sem grãos erguem desdenhosamente a cabeça
para o Céu, enquanto as cheias as baixam para a terra, sua mãe.”*

Leonardo da Vinci

Agradecimentos

Aos meus orientadores Dra. SILMÉIA GARCIA ZANATI BAZAN e Dr. LUIS CUADRADO MARTIN, pela disponibilidade, paciência e didática inquestionáveis. Certamente sem sua expertise e conhecimentos teria sido impossível realizar essa tese de doutorado.

À Dra. BEATRIZ BOJIKIAN MATSUBARA, a quem deixo aqui um agradecimento muito especial. Por ter me incentivado a iniciar o trabalho e não me permitir desanimar para seguir em frente. Quem a conhece sabe que é impossível não se deixar contagiar por sua paixão pela pesquisa científica. Um exemplo de médica e pesquisadora que levarei para minha vida profissional e acadêmica.

Ao Dr. JOÃO CARLOS HUEB, que com sua paciência e destreza usuais realizou cordialmente todos os exames ecocardiográficos das pacientes. Sua serenidade e sabedoria, somadas ao seu eterno jeito de “paizão”, inspiram a todos nós da cardiologia do HC Unesp.

Ao Dr. KATASHI OKOSHI e Dra. VERA THEREZINHA MEDEIROS BORGES, pelas sugestões e colaborações dadas no exame de qualificação do doutorado. Dois mestres que me ensinaram muito durante a graduação e que, felizmente, tenho o privilégio de conviver até hoje.

À SIMONE DA SILVA FERREIRA, cuja ajuda foi fundamental para o sucesso dessa pesquisa. Um dos meus “braços direitos” na primeira etapa do trabalho.

À EQUIPE DO SETOR DE REGISTROS GRÁFICOS DO HC UNESP, que sempre estavam a disposição para me ajudar no que fosse preciso. Aliás como sempre! Sou muito grato por trabalhar em um lugar onde sou tratado não como funcionário, mas como membro da família.

À EQUIPE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA, por me ajudar na formatação da tese.

À EQUIPE DO GAP, por me ajudar a processar os dados e a destrinchar o complexo mundo da estatística.

À todas AS PACIENTES, por aceitarem participar desse protocolo de pesquisa e assim possibilitar a realização dessa tese.

E, finalmente, a todas as outras pessoas que direta ou indiretamente colaboraram para o sucesso desse trabalho.

Sumário

Resumo.....	1
Abstract.....	4
1. Introdução.....	7
2. Hipótese.....	12
3. Objetivos.....	14
4. Casuística e Métodos.....	16
5. Resultados.....	24
6. Discussão.....	43
7. Limitações.....	52
8. Conclusões.....	54
9. Perspectiva Clínica.....	56
10. Referências.....	58
11. Anexos.....	68

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais em toda a casuística e nas pacientes estratificadas quanto à presença ou ausência de hipertrofia miocárdica
- Tabela 2.** Associação entre os componentes da síndrome metabólica e a presença de hipertrofia miocárdica
- Tabela 3.** Associação entre os componentes da síndrome metabólica e a espessura médio-intimal de carótidas acima da normalidade
- Tabela 4.** Índice de massa do VE na amostra estratificada de acordo com a circunferência abdominal e pressão arterial sistólica
- Tabela 5.** Variáveis ecocardiográficas e espessura médio-intimal de carótidas obtidas em toda a casuística e nas pacientes estratificadas quanto à presença ou ausência de hipertrofia miocárdica
- Tabela 6.** Variáveis do teste ergométrico, em toda a casuística e nas pacientes estratificadas quanto à presença ou ausência de hipertrofia miocárdica .
- Tabela 7.** Coeficiente de Correlação de Spearman entre a variável EMIC e variáveis clínicas, do teste ergométrico e laboratoriais
- Tabela 8.** Coeficiente de Correlação de Spearman entre a variável EMIC e variáveis ecocardiográficas
- Tabela 9.** Associação entre EMIC e a presença de multiparidade, pré-eclâmpsia precoce, fatores de risco cardiovascular e HVE
- Tabela 10.** Tabela 10. Coeficiente de Correlação de Spearman entre o índice de capacidade funcional (MET) e as variáveis clínicas e ecocardiográficas .

Lista de Figuras

Figura 1.	Frequência de hipertrofia miocárdica em associação com a presença de fatores de risco cardiovascular	27
Figura 2.	Distribuição das pacientes quanto à geometria do ventrículo esquerdo	30
Figura 3.	Valores do índice de volume do átrio esquerdo e da circunferência abdominal nas pacientes separadas quanto à geometria do ventrículo esquerdo	31
Figura 4.	Associação entre índice de massa do ventrículo esquerdo e volume do átrio esquerdo	32
Figura 5.	Associação entre índice de massa do ventrículo esquerdo e dos percentis desse índice e o índice de função diastólica E'médio	33
Figura 6.	Associação entre o índice de massa do ventrículo esquerdo e a espessura médio-intimal de carótidas	34
Figura 7.	Associação entre idade e espessura médio-intimal de carótidas, na ausência e na presença de hipertrofia miocárdica	37
Figura 8.	Associação entre índice de massa corporal e o índice de capacidade funcional (MET)	41
Figura 9.	Associação entre o índice de função diastólica E'médio e o índice de capacidade funcional (MET), na ausência ou na presença de hipertrofia miocárdica	42

A	Velocidade máxima de enchimento ventricular na fase de contração atrial
A'	Velocidade máxima de excursão do anel mitral na fase de contração atrial
AE	Átrio esquerdo
CA	Circunferência abdominal
CT	Colesterol total
DCV	Doenças cardiovasculares
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes mellitus
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
E	Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido
E'	Velocidade máxima de excursão do anel mitral na fase de enchimento ventricular rápido
EMIC	Espessura médio-intimal de carótidas
ERP	Espessura relativa das paredes do ventrículo esquerdo
FC_rep	Frequência cardíaca de repouso
FE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GJA	Glicemia de jejum alterada
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
HG	Hipertensão gestacional
HVE	Hipertrofia miocárdica
IMC	Índice de massa corporal
IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo
IVAE	Índice de volume do átrio esquerdo
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade
MET	Equivalentes metabólicos
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PE	Pré-eclâmpsia
PP	Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo
RCVG	Escore de risco cardiovascular em 30 anos
SIV	Espessura diastólica do septo interventricular
SM	Síndrome metabólica
Sm	Velocidade máxima de excursão sistólica do anel mitral
Sob/obes	Sobrepeso ou obesidade
TBG	Tabagismo
TDE	Tempo de desaceleração da onda E
TG	Triglicérides
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
VAE	Volume do átrio esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo

Resumo

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES COM ANTECEDENTE DE PRÉ-ECLÂMPsia E SUA ASSOCIAÇÃO COM HIPERTROFIA MIOCÁRDICA E ESPESSAMENTO MÉDIO-INTIMAL DE CARÓTIDAS

Fundamento: A história de pré-eclâmpsia (PE) tem sido associada a doença cardiovascular em mulheres. Existem evidências de que alterações cardiovasculares decorrentes da PE podem permanecer mesmo após o término da gestação.

Objetivos: 1-avaliar a frequência de fatores de risco cardiovascular em mulheres com história de PE há 12 meses e sua associação com hipertrofia miocárdica e espessura médio-intimal de carótidas (EMIC); 2-avaliar o efeito da hipertrofia miocárdica na função do ventrículo esquerdo e na capacidade funcional.

Métodos: Estudo prospectivo transversal incluindo 118 pacientes consecutivas com história de PE há 12 meses. Foram efetuadas avaliações clínicas e laboratoriais, ecocardiograma, teste ergométrico e ultrassom de carótidas. A hipertrofia miocárdica (HVE) foi definida para massa miocárdica indexada $\geq 45 \text{ g/m}^{2,7}$. Foram consideradas como EMIC aumentadas quando as medidas estivessem acima do percentil 75 para a faixa etária. Foram considerados os fatores de risco clássicos para doença cardiovascular e calculado o escore de risco cardiovascular global em 30 anos (RCVG_30). Os dados foram analisados por meio de regressão logística ou linear e coeficiente de correlação de Spearman. Nível de significância $p < 0,05$.

Resultados: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi identificada em 52 pacientes (44%), sobrepeso/obesidade (Sob/obes) em 82 (69%), dislipidemia em 68 (57%) e síndrome metabólica em 47 pacientes (40%). Um total de 48 mulheres (41%) apresentaram RCVG_30 maior ou igual a 10%, estando essas pacientes com idade de $34 \pm 5,4$ anos. A HVE estava presente em 35 casos (29%) e associou-se com a presença de Sob/obes ($\text{OR}=4,51$; $\text{IC95\%}:1,18 - 17,17$, $p < 0,001$), no modelo corrigido para a idade e diagnóstico de HAS. Quando analisados somente os componentes da síndrome metabólica, no modelo de regressão logística múltipla, a circunferência abdominal foi a única variável clínica que mostrou associação com a presença de HVE ($\text{OR}=17,65$; $\text{IC95\%}:3,70 - 84,17$;

$p < 0,001$). A EMIC aumentada foi encontrada em 32 casos (27%) e foi observada associação entre EMIC e RCVG_30 ($R = 0,381$; $p < 0,001$) e presença de HVE (OR:0,123; IC95%:0,046 - 0,330; $p < 0,001$). Houve associação significativa entre índices da função diastólica e massa miocárdica e capacidade funcional.

Conclusões: Doze meses após o evento de PE é alta a prevalência de fatores de risco cardiovascular. Além disso, foi observada elevada frequência de HVE, que foi associada a alterações dos índices de função diastólica e ao prejuízo da capacidade funcional. Dentre os fatores de risco, o excesso de peso e aumento da circunferência abdominal têm papel de destaque em aumentar o risco de hipertrofia miocárdica 12 meses após episódio de PE. O RCVG_30 foi associado com maiores valores de EMIC. Dados obtidos de maneira simples, por meio de anamnese e exame físico, podem ser utilizados para estratificar risco de hipertrofia miocárdica, ajudando a identificar pacientes de maior risco cardiovascular nessa população.

Palavras-chave: risco cardiovascular, hipertrofia miocárdica, carótida, pré-eclâmpsia.

Abstract

Background: A history of preeclampsia (PE) has been associated with cardiovascular disease in women. There is substantial evidence that cardiovascular alterations resulting from PE can persist even after termination of pregnancy.

Objectives: 1-evaluate the frequency of cardiovascular risk factors in women with 12-month history of PE and their association with myocardial hypertrophy and carotid intima-media thickness (CIMT); 2-evaluate the effect of myocardial hypertrophy on left ventricular function and functional capacity.

Methods: Transversal prospective study including 118 consecutive patients with 12-month PE history. Clinical and laboratory evaluations, echocardiogram, ergometric and carotid ultrasound were performed. Myocardial hypertrophy (LVH) was defined as indexed myocardial mass $\geq 45 \text{ g/m}^{2.7}$. CMIT was considered elevated when the measures were above the 75th percentile for the age range. The classical risk factors for cardiovascular disease were considered, and the 30-year global cardiovascular risk score was calculated (GCVR_30). The data were analyzed by linear or logistic regression and Spearman's correlation coefficient. Significance level $p < 0.05$.

Results: Systemic arterial hypertension (SAH) was identified in 52 patients (44%), overweight/obesity (OOB) in 82 (69%), dyslipidemia in 68 (57%) and metabolic syndrome in 47 patients (40%). A total of 48 women (41%) presented GCVR _30 greater than or equal to 10%, with these patients aged 34 ± 5.4 years. LVH was present in 35 cases (29%) and associated with the presence of OOB (OR=4.51; CI95%:1.18 - 17.17, $p < 0.001$), in a model corrected for age and SAH diagnosis. When only the metabolic syndrome components were analyzed, in the multiple logistic regression model, the abdominal circumference was the only clinical variable that showed association with LVH presence (OR=17.65; CI95%:3.70 - 84.17; $p < 0.001$). Elevated CIMT was observed in 32 cases (27%), association was found between CIMT and GCVR _30 ($R=0.381$; $p < 0.001$) and LVH presence was

observed (OR:0.123; CI95%:0.046 - 0.330; $p<0.001$). Indices of diastolic function and myocardial mass were significantly associated with functional capacity.

Conclusions: Twelve months after the PE event there is a high prevalence of cardiovascular risk factors. Furthermore, elevated LVH frequency was observed, which was associated with alterations of diastolic function indices and with harm to functional capacity. Among the risk factors, overweight and increased abdominal circumference play a prominent role in elevating the risk of myocardial hypertrophy 12 months after a PE episode. The GCVR ≥ 30 was associated with higher CIMT values. Data obtained in a simple manner, via anamnesis and physical exam, can be utilized to stratify myocardial hypertrophy risk, helping to identify patients of greater cardiovascular risk in this population.

Key words: cardiovascular risk, myocardial hypertrophy, carotid, preeclampsia.

1. Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de óbito nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Dados nacionais indicam que esse grupo de doenças constitui causa importante de internação em hospitais, com alto custo para o sistema de saúde¹.

As particularidades epidemiológicas das DCV associadas ao gênero feminino ganharam relevância nos últimos anos. Isto decorre de que, nas últimas décadas, o declínio de mortalidade por DCV em homens não foi acompanhado pelo mesmo comportamento nas mulheres^{2,3}. O subdiagnóstico e subtratamento dos fatores de risco cardiovascular nas mulheres constitui possível explicação⁴. Além disso, estudos mostraram diferença expressiva entre homens e mulheres quanto ao conhecimento de que as DCV constituem uma ameaça a sua saúde⁵.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), independentemente do sexo, figura entre os principais fatores de risco para DCV, tendo especial importância devido a sua alta prevalência em diferentes populações, incluindo o Brasil⁶⁻¹⁰. Atualmente, são bastante contundentes as evidências de que a elevação da pressão arterial representa fator de risco independente para o desenvolvimento de doença aterosclerótica coronariana e insuficiência cardíaca¹¹⁻¹⁴. Além disso, a presença de hipertrofia miocárdica associada à hipertensão arterial, confere risco adicional de desfecho clínico desfavorável¹⁵⁻¹⁷.

Uma das situações específicas da mulher é a hipertensão gestacional (HG), definida como a hipertensão induzida pelo estado gravídico, com pressão sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg e que se inicia após a vigésima semana de gestação, em mulheres previamente normotensas¹⁸. As síndromes hipertensivas são as complicações mais frequentes na gestação e constituem, no Brasil, a primeira causa de morte materna, especialmente quando se instalam em suas formas mais graves, a saber a eclâmpsia e a síndrome HELLP¹⁹. A pré-eclâmpsia (PE), por sua vez, é caracterizada pela HG acompanhada por proteinúria maior ou igual a 300 mg em 24 horas ou, na ausência de proteinúria, quando um dos seguintes critérios estiver presente: plaquetopenia ($<100.000/\mu\text{L}$), alteração da função hepática (elevação das transaminases hepáticas maior que duas vezes o limite da normalidade), desenvolvimento de insuficiência renal (creatinina sérica $> 1,1$ mg/dL ou aumento maior que duas

vezes da creatinina sérica na ausência de outra doença renal), edema pulmonar ou aparecimento de sintomas neurológicos ou visuais¹⁸. A PE é considerada precoce quando ocorre antes de 34 semanas de gestação. É descrito que a PE é uma condição clínica que ocorre em 2-8% das mulheres gestantes²⁰.

A fisiopatologia da HG ainda não está bem esclarecida, porém, acredita-se que a má adaptação materna esteja associada a distúrbios da invasão trofoblástica nas artérias espiraladas, que ocorre ao redor da 20ª semana de gestação. Desencadeia-se então um desequilíbrio na ação das substâncias vasoativas produzidas pelo endotélio vascular, com diminuição dos níveis de prostaciclina (PGI₂) na circulação materna e aumento da ação do tromboxane A₂, resultando em aumento da reatividade vascular^{20,21}. Além disso, as alterações metabólicas, inflamatórias e de hipercoagulabilidade próprias da gestação estariam mais acentuadas. Como consequência, todo o organismo materno sofre os efeitos da disfunção endotelial induzida, caracterizando a HG como doença sistêmica²⁰.

Estudos clínicos indicaram que a deficiência relativa de óxido nítrico poderia estar envolvida na vasoconstrição generalizada que é observada na PE. Outros trabalhos mostraram que mulheres com PE desenvolvem autoanticorpos que estimulam receptores da angiotensina AT₁²²⁻²⁴. Também foram descritos outros potentes mediadores da disfunção endotelial como a fibronectina endotelial, fator de von Willebrand, moléculas de adesão celular e citocinas, como a interleucina 6 e o fator de necrose tumoral. Parece que uma vez estabelecida, a disfunção endotelial pode ser perpetuada e magnificada pelo estresse oxidativo, inflamação e hipercoagulabilidade, fechando o círculo vicioso que acentua a lesão vascular progressiva²⁵⁻²⁷.

O papel da pré-eclâmpsia no contexto das DCV foi sugerido por vários estudos internacionais que evidenciaram a associação independente entre o antecedente de PE e o aumento de fatores de risco cardiovascular, assim como desenvolvimento posterior de hipertensão arterial, doença aterosclerótica coronariana e acidente vascular encefálico²⁸. É sabido que até 60% das mulheres com antecedente de PE desenvolvem hipertensão arterial crônica precocemente²⁹.

Wikstrom et al.³⁰ estudaram mais de 400.000 mulheres primigestas entre 1973 e 1982. A razão de chance para o desenvolvimento de doença coronariana foi de 1,6 quando a gestação foi complicada com HG sem proteinúria, 1,9 (IC 95%, 1,6 a 2,2) para PE leve e 2,8 (IC 95%, 2,2 a 3,7) para PE grave.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessa associação entre HG e hipertensão arterial tardia ou risco cardiovascular aumentado não são totalmente conhecidos. Após o término da gestação, as alterações decorrentes da pré-eclâmpsia podem ser revertidas. No entanto, existem indicações de que várias das alterações metabólicas e funcionais dos vasos poderiam persistir e constituir-se em fatores de risco cardiovascular³⁰⁻³⁴. Além disso, a manutenção de um estado pró-inflamatório subclínico poderia constituir o elo entre a presença de fatores de risco cardiovascular e o desenvolvimento de alteração estrutural cardíaca, como a hipertrofia miocárdica, caracterizando a transição entre o estadio A para o estadio B da insuficiência cardíaca³⁵. As alterações metabólicas e vasculares poderiam, em associação com o estado pró-inflamatório, participar da fisiopatologia da aterosclerose dessas pacientes, contribuindo para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares.

Estudos mostraram ainda a associação independente entre a presença de resistência à insulina e risco aumentado de desenvolver PE³⁶⁻³⁹. Portanto, parece claro que muitos dos fatores de risco isolados que compõem a síndrome metabólica também são componentes da fisiopatologia da PE, o que leva a acreditar que essa síndrome possa ser a ligação entre DCV e pré-eclâmpsia⁴⁰.

Síndrome metabólica (SM) é a denominação que se dá ao conjunto de fatores de risco cardiovascular que têm em comum a associação à adiposidade central e/ou resistência a insulina dependendo da definição usada. Segundo a definição da American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)⁴¹, uma das últimas definições publicadas, em mulheres a SM é caracterizada pela presença de pelo menos três dos seguintes critérios: obesidade abdominal (circunferência abdominal ≥ 88 cm), triglicerídeos ≥ 150 mg/dl, HDL-c (lipoproteína de alta densidade) < 50 mg/dl (ou uso de fármacos para dislipidemia), pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg ou pressão

arterial diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg (ou uso de fármacos anti-hipertensivos) e glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl (ou uso de fármacos hipoglicemiantes)⁴¹. Grandes ensaios clínicos confirmaram que a presença dessa síndrome em mulheres é mais preditiva de doença cardiovascular do que em homens⁴². Uma das alterações fisiopatológicas mais marcantes da SM é a disfunção endotelial, que constitui o substrato para o desenvolvimento da hipertensão arterial⁴³.

Durante a gestação normal ocorrem respostas adaptativas ao aumento da pré-carga podendo resultar em remodelação cardíaca com função sistólica preservada em relação ao estado não-gravídico. Em mulheres com PE, ocorre uma remodelação exagerada resultando em hipertrofia miocárdica, mas a função sistólica permanece inalterada. Estas mudanças na geometria cardíaca são reversíveis com até três meses pós-parto em mulheres normotensas, porém em mulheres com PE essa resolução permanece incompleta^{44,45}. Também existem evidências de prejuízo da vasodilatação mediada por fluxo em território vascular periférico, até um ano após episódio de PE. Além disso, essas mulheres apresentavam valores maiores de pressão arterial monitorada ambulatorialmente nas 24 horas⁴⁶. Melchiorre et al.⁴⁵ mostraram que características como a gravidade e precocidade da pré-eclâmpsia estariam ligadas a maior risco de hipertrofia do ventrículo esquerdo até 12 meses após o parto. Outros fatores também podem ter papel na indução ou manutenção de alterações cardiovasculares após episódio de PE, mas ainda são desconhecidos.

8. Conclusões

Os resultados do presente estudo permitem concluir que mulheres com história de PE há doze meses apresentam frequência elevada de HAS, sobrepeso/obesidade, dislipidemia e síndrome metabólica. Dentre os fatores de risco cardiovascular, o excesso de peso e aumento da circunferência abdominal têm papel de destaque em aumentar o risco de hipertrofia miocárdica 12 meses após episódio de PE. Quando presente, a HVE está associada a maior espessura médio-intimal de carótidas.

A HVE está associada a índices de função diastólica que tendem à anormalidade e a capacidade funcional parece estar prejudicada em associação com o excesso de peso e hipertrofia miocárdica.

10. Referências

1. Ribeiro RA, Mello RG, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, et al. Annual cost of ischemic heart disease in Brazil: public and private perspective. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005;85(1):3-8.
2. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2006;27(8):994-1005.
3. Stock EO, Redberg R. Cardiovascular disease in women. *Current Problems in Cardiology*. 2012;37(11):450-526.
4. Goynumur G, Yucel N, Adali E, Tan T, Baskent E, Karadag C. Vascular risk in women with a history of severe preeclampsia. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2013;41(3):145-150.
5. Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, Robertson RM. Tracking women's awareness of heart disease an American Heart Association National Study. *Circulation*. 2004;109(5):573-579.
6. Rizzo V, Maio FD, 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.
7. Avezum A, Piegas LS, Pereira JCR. Risk factors associated with acute myocardial infarction in the Sao Paulo metropolitan region: a developed region in a developing country. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005;84(3):206-213.
8. Conceição TVD, Gomes FA, Tauil, PL, Rosa TT. Blood pressure levels and their association with cardiovascular risk factors among employees of the University of Brasília, a Brazilian public university. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2006;86(1):26-31.
9. Ordúñez P. Cardiovascular health in the Americas: facts, priorities and the UN high-level meeting on non-communicable diseases. *MEDICC review*. 2011;13(4):6-10.
10. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e48255.
11. Moraes RS, Fuchs FD, Moreira LB, Wiehe M, Pereira GM, Fuchs SC. Risk factors for cardiovascular disease in a Brazilian population-based cohort

- study. *International Journal of Cardiology*. 2003;90(2):205-211.
12. Piegas LS, Avezum A, Pereira JCR, Neto JMR, Hoepfner C, Farran JA, et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *American Heart Journal*. 2003;146(2):331-338.
 13. Slavin TP, Feng T, Schnell A, Zhu X, Elston, RC. Two-marker association tests yield new disease associations for coronary artery disease and hypertension. *Human Genetics*. 2011;130(6):725-733.
 14. Georgiopoulou W, Kalogeropoulos AP, Butler J. Heart failure in hypertension: prevention and treatment. *Drugs*. 2012;72(10):1373-1398.
 15. Frohlich ED, Gonzalez A, Diez J. Hypertensive left ventricular hypertrophy risk: beyond adaptive cardiomyocytic hypertrophy. *Journal of Hypertension*. 2011;29(1):17-26.
 16. Shiraishi J, Sawada T, Kimura S, Yamada H, Matsubara, H. Retraction: Enhanced cardiovascular protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Circulation Journal*. 2011;75(4):806-814.
 17. Gerds E, Okin PM, Boman K, Wachtell K, Nieminen MS, Dahlöf B, et al. Association of heart failure hospitalizations with combined electrocardiography and echocardiography criteria for left ventricular hypertrophy. *American Journal of Hypertension*. 2012;25(6):678-683.
 18. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;122(5):1122.
 19. Coelho TM, Martins MDG, Viana E, Mesquita MRDS, Camano L, Sass N. Proteinuria in hypertensive syndrome of pregnancy: maternal and perinatal outcome. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2004;50(2): 207-213.
 20. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. *Journal of Pregnancy*. 2012;2012:586578.
 21. Plaisier M, Streefland E, Koolwijk P, van Hinsbergh VWM, Helmerhorst F M, Erwich JJHM. Angiogenic growth factors and their receptors in first-trimester human decidua of pregnancies further complicated by preeclampsia or fetal growth restriction. *Reproductive Sciences*. 2008;15(7): 720-726.
 22. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jüpner A, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the

- angiotensin AT1 receptor. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;103(7):945-952.
23. Walther T, Wallukat G, Jank A, Bartel S, Schultheiss HP, Faber R, et al. Angiotensin II type 1 receptor agonistic antibodies reflect fundamental alterations in the uteroplacental vasculature. *Hypertension*. 2005;46(6):1275-1279.
24. Dechend R, Homuth V, Wallukat G, Müller DN, Krause M, Dudenhausen J, et al. Agonistic antibodies directed at the angiotensin II, AT1 receptor in preeclampsia. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2006;13(2):79-86.
25. de Boer K, Jan W, Sturk A, Borm JJ, Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1989;160(1):95-100.
26. Wang Y, Gu Y, Lucas MJ. Expression of thrombin receptors in endothelial cells and neutrophils from normal and preeclamptic pregnancies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(8):3728-3734.
27. Vuorela P, Lintula S, Stenman UH, Halmesmäki E. Expression of vascular endothelial growth factor in peripheral blood cells of preeclamptic women. *Hypertension in Pregnancy*. 2003;22(2):193-201.
28. Haukkamaa L, Salminen M, Laivuori H, Leinonen H, Hiilesmaa V, Kaaja R. Risk for subsequent coronary artery disease after preeclampsia. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(6):805-808.
29. Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2007;334(4):291-295.
30. Wikström AK, Haglund B, Olovsson M, Lindeberg SN. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;112(11):1486-1491.
31. He S, Silveira A, Hamsten A, Blombäck M, Bremme K. Haemostatic, endothelial and lipoprotein parameters and blood pressure levels in women with a history of preeclampsia. *Thrombosis and Haemostasis*. 1999;81(4):538-542.
32. Sattar N, Ramsay J, Crawford L, Cheyne H, Greer IA. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia. *Hypertension*. 2003;42(1):39-42.
33. Agatisa PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia:

- an indicator of cardiovascular risk. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2004;286(4):H1389-H1393.
34. Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis*. 2007;13(3):285-291
 35. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Butler J. From risk factors to structural heart disease: the role of inflammation. *Heart Failure Clinics*. 2012;8(1):113-123.
 36. Fuh MMT, Yin CS, Pei D, Sheu WHH, Jeng CY, ChenYDI, et al. Resistance to insulin-mediated glucose uptake and hyperinsulinemia in women who had preeclampsia during pregnancy. *American Journal of Hypertension*. 1995;8(7):768-771.
 37. Wolf M, Hubel CA, Lam C, Sampson M, Ecker JL, Ness RB, et al. Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(12):6239-6243.
 38. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(6):2393-2398.
 39. Thadhani R, Ecker JL, Mutter WP, Wolf M, Smirnakis KV, Sukhatme VP, et al. Insulin resistance and alterations in angiogenesis additive insults that may lead to preeclampsia. *Hypertension*. 2004;43(5):988-992.
 40. Mazar RM, Srinivas SK, Sammel MD, Andrela CM, Elovitz MA. Metabolic score as a novel approach to assessing preeclampsia risk. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;197(4):411.e1-e5.
 41. Balkau B, Valensi P, Eschwège E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolism*. 2007;33(6):405-413.
 42. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;110(4):380-385.
 43. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutrition Journal*. 2008;7(10):1-6.
 44. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *American Journal*

- of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2002;283(4):H1627-H1633.
45. Melchiorre, K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension*. 2011;58(4):709-715.
46. Hamad RR, Eriksson MJ, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Decreased flow-mediated dilation is present 1 year after a pre-eclamptic pregnancy. *Journal of Hypertension*. 2007;25(11):2301-2307.
47. Trivedi R, Sherwood A, Strauman TJ, Blumenthal JA. Laboratory-based blood pressure recovery is a predictor of ambulatory blood pressure. *Biological Psychology*. 2008;77(3):317-323.
48. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(24):3078-3084.
49. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440-1463.
50. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(2):107-133.
51. Freire CMV, Alcantara ML, Santos SN, Amaral SI, Veloso O, Porto CLL, et al. Recomendação para a quantificação pelo ultrassom da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais: grupo de trabalho do departamento de imagem cardiovascular da sociedade brasileira de cardiologia - DIC - SBC. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015;28:e1-e64.
52. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia on the exercise test. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;95(5 Suppl 1):1-26.
53. Savu O, Jurcut R, Giusca S, Van Mieghem T, Gussi I, Popescu BA, et al. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during

- pregnancy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(3):289-297.
54. Ramsay JE, Stewart F, Greer IA, Sattar N. Microvascular dysfunction: a link between pre-eclampsia and maternal coronary heart disease. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2003;110(11):1029-1031.
55. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. 2007;335(7627):974
56. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *American Heart Journal*. 2008;156(5):918-930.
57. Kvehaugen AS, Dechend R, Ramstad HB, Troisi R, Fugelseth D, Staff AC. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension*. 2011;58(1):63-69.
58. Craici I, Wagner S, Garovic VD. Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test?. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2008;2(4):249-259.
59. Freeman DJ, McManus F, Brown EA, Cherry L, Norrie J, Ramsay JE, et al. Short- and long-term changes in plasma inflammatory markers associated with preeclampsia. *Hypertension*. 2004;44(5):708-714.
60. Pina IL. Cardiovascular disease in women: challenge of the middle years. *Cardiology in Review*. 2011;19(2):71-75.
61. Hermes W, Van Kesteren F, De Groot CJM. Preeclampsia and cardiovascular risk. *Minerva Ginecologica*. 2012;64(4):281-92.
62. Valdiviezo C, Garovic VD, Ouyang P. Preeclampsia and hypertensive disease in pregnancy: their contributions to cardiovascular risk. *Clinical Cardiology*. 2012;35(3):160-165.
63. Milan A, Avenatti E, Puglisi E, Abram S, Magnino C, Naso D, et al. Echocardiographic abnormalities in the assessment of cardiac organ damage in never-treated hypertensive patients. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2012;34(7):463-469.
64. Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cerasola G, Rini GB. Prevalence and predictors of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension and

- normal electrocardiogram. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2013;20(5):854-861.
65. Garovic VD, August P. Preeclampsia and the future risk of hypertension: the pregnant evidence. *Current Hypertension Reports*. 2013;15(2):114-121.
66. Moura EC, Claro RM. Estimates of obesity trends in Brazil, 2006-2009. *International Journal of Public Health*. 2012 Feb;57(1):127-133.
67. Gaillard R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation R Study. *Journal of Hypertension*. 2011;29(5):937-944.
68. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension*. 1994;23(5):600-606.
69. Benmohammed K, Nguyen MT, Khensal S, Valensi P, Lezzar A. Arterial hypertension in overweight and obese algerian adolescents: Role of abdominal adiposity. *Diabetes & Metabolism*. 2011;37(4):291-297.
70. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 2008 Nov;52(5):873-880.
71. Nakazone MA, Pinheiro A, Braile MCVB, Pinhel MADS, Sousa GFD, Pinheiro S Jr, et al. Prevalence of metabolic syndrome using NCEP-ATPIII and IDF definitions in Brazilian individuals. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2007;53(5):407-413.
72. Galderisi M. Diagnosis and management of left ventricular diastolic dysfunction in the hypertensive patient. *American Journal of Hypertension*. 2011;24(5):507-17.
73. Lauer MS, Larson MG, Evans JC, Levy D. Association of left ventricular dilatation and hypertrophy with chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *American Heart Journal*. 1999;137(5):903-909.
74. Miyai N, Arita M, Miyashita K, Morioka I, Shiraishi T, Nishio I. Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future hypertension. *Hypertension*. 2002;39(3):761-766.
75. O'Leary DH, Polak JF, Krommal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study*

- Collaborative Research Group. The New England Journal of Medicine. 1999;340(1):14-22.
76. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieltyka L, Berenson GS. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). The American Journal of Cardiology. 2002;90(9):953-958.
77. Park HE, Youn TJ, Kim HK, Kim YJ, Sohn DW, Oh BH, et al. Different pattern of carotid and myocardial changes according to left ventricular geometry in hypertensive patients. Journal of Human Hypertension. 2013;27(1):7-12.
78. Arslanian-Engoren C. Women's risk factors and screening for coronary heart disease. Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing. 2011;40(3):337-346.
79. Ghossein-Doha C, Peeters L, van Heijster S, van Kuijk S, Spaan J, Delhaas T, et al. Hypertension after preeclampsia is preceded by changes in cardiac structure and function. Hypertension. 2013;62(2):382-390.