

**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.

2. Hipótese

As informações disponíveis na literatura permitiram elaborar a hipótese de que em mulheres com história prévia de pré-eclâmpsia, a hipertrofia miocárdica e o espessamento médio-intimal de carótidas, doze meses após o parto, estão associados com a presença de fatores de risco cardiovascular.

3. Objetivos

- 3.1 Avaliar a frequência de HAS e de outros fatores de risco cardiovascular em mulheres com história de PE há 12 meses e sua associação com hipertrofia miocárdica e espessamento médio-intimal de carótidas;
- 3.2 Avaliar o efeito da hipertrofia miocárdica na função do ventrículo esquerdo e na capacidade funcional em mulheres com história de PE há 12 meses.

4. Casuística e Métodos

4.1 Casuísticas

Este estudo obedece a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (Of 360/2008-CEP e Of. 195/2010-CEP). Todas as mulheres incluídas no estudo foram informadas sobre os procedimentos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.1.1 Desenho do estudo

Foi realizado estudo prospectivo, analítico e transversal.

4.1.2 Cálculo do tamanho amostral

De acordo com a fórmula de Fisher e Belle, a amostra de 118 pacientes no total populacional de 274 é capaz de determinar a frequência de hipertrofia miocárdica (HVE) com margem de erro de 6% e grau de confiabilidade de 95%, considerando a prevalência da literatura de 29% de HVE um ano após episódio de pré-eclâmpsia⁴⁵.

4.1.3 Seleção de indivíduos

No período de abril de 2009 a dezembro de 2011, 274 mulheres gestantes tiveram o diagnóstico de PE, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Dessas, 120 atenderam ao convite para participar do protocolo de estudo, 12 meses após o parto. Duas delas não completaram a avaliação ecocardiográfica e foram excluídas do estudo.

4.1.4 Critérios de inclusão

- Pacientes maiores de 18 anos com história prévia de PE há 12 meses.

4.1.5 Critérios de exclusão

- Pacientes com gestação gemelar na ocasião da PE;
- Pacientes em vigência de nova gestação;
- Presença de outras cardiopatias que não a cardiopatia hipertensiva;
- Presença de deficiência motora ou outras circunstâncias clínicas que impedissem a realização do teste ergométrico;
- Dificuldade técnica na obtenção de imagem ecocardiográfica.

4.2 Métodos

4.2.1 Avaliação clínica

As pacientes foram submetidas a exame clínico padrão, com especial enfoque a presença de sinais clínicos de doença cardiovascular.

A medida da pressão arterial (PA) de repouso foi aferida em posição sentada após repouso de 5 minutos, utilizando-se o aparelho digital automático de braço modelo HEM-705 da marca Omron®. Foram realizadas três medidas consecutivas e considerada como PA basal de repouso a média destas aferições⁴⁷. Foram consideradas como hipertensas as pacientes que apresentassem PAS $\geq$ 140 mmHg ou PAD $\geq$ 90 mmHg no momento da avaliação ou em uso de medicações anti-hipertensivas.

4.2.2 Avaliação laboratorial

Foram determinados a glicemia de jejum, o perfil lipídico e a proteína C reativa (PCR), por meio do método de química seca no equipamento de automação de modelo vitros 950, da marca Johnson & Johnson®, em amostra de sangue colhida no mesmo dia das demais avaliações.

4.2.3 Diagnóstico de síndrome metabólica

Foram utilizados critérios diagnósticos da AHA/NHLBI⁴¹ que definem síndrome metabólica em mulheres como presença de pelo menos três dos critérios: obesidade abdominal (circunferência abdominal ≥ 88 cm), triglicérides ≥ 150 mg/dl, HDL-c < 50 mg/dl (ou uso de fármacos para dislipidemia), PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg (ou uso de fármacos anti-hipertensivos) e glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl (ou uso de fármacos hipoglicemiantes).

4.2.4 Risco cardiovascular global em 30 anos

Foi calculado o escore de risco cardiovascular global em 30 anos (RCVG_30) utilizado para populações de indivíduos com 20 a 59 anos de idade, sem diagnóstico de DCV ou câncer no momento da avaliação⁴⁸. Esse modelo leva em conta o gênero, idade, pressão arterial em repouso, tabagismo, diagnóstico de diabetes mellitus, uso de medicação anti-hipertensiva e índice de massa corpórea. Essa última variável foi utilizada em substituição às dosagens de colesterol total e HDL- c, no modelo simplificado do cálculo do escore.

4.2.5 Avaliação Doppler-ecocardiográfica

Os exames Doppler-ecocardiográficos foram realizados por um único examinador, utilizando-se o equipamento Vivid S6 da GE®, dotado de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0-3,5 MHz e sistema de registro de imagens. Durante o procedimento, as pacientes permaneceram em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. Uma derivação eletrocardiográfica foi continuamente monitorada.

As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da American Society of Echocardiography^{49,50}.

Variáveis morfológicas

- Diâmetro máximo do átrio esquerdo (mm): AE;
- Volume do átrio esquerdo (VAE, mL), obtido pelo método de Simpson, em dois planos longitudinais, quatro e duas câmaras;
- Índice de volume do átrio esquerdo (IVAE, mL/m²): correspondente ao VAE normalizado para a superfície corporal;
- Diâmetros diastólico e sistólico do VE (mm): DDVE e DSVE, respectivamente;
- Espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE (mm): SIV e PP, respectivamente;
- Espessura relativa da parede ventricular (ERP) = $(2 \times PP) / DDVE$;
- Massa do VE (MVE, g) = $0,8 \times \{1,04 \times [(SIV + PP + DDVE)^3 - DDVE^3]\} + 0,6$;
- Índice de MVE (IMVE, g/m^{2,7}) = $MVE / \text{altura}^{2,7}$.

O diagnóstico de hipertrofia miocárdica foi efetuado utilizando-se o valor de $IMVE \geq 45 \text{ g/m}^{2,7}$, para mulheres.

A categorização da geometria do ventrículo esquerdo foi efetuada levando-se em consideração o padrão normal ($IMVE < 45 \text{ g/m}^{2,7}$ e $ERP \leq 0,42$); padrão de remodelação concêntrica ($IMVE < 45 \text{ g/m}^{2,7}$ e $ERP > 0,42$); hipertrofia concêntrica ($IMVE \geq 45 \text{ g/m}^{2,7}$ e $ERP > 0,42$) e hipertrofia excêntrica ($IMVE \geq 45 \text{ g/m}^{2,7}$ e $ERP \leq 0,42$).

Variáveis de função sistólica

- Fração de ejeção do VE (FE), obtida por meio do ecocardiograma modo M, aplicando-se a fórmula de Teichholz ou por meio do método de Simpson biplano (FE_{sp});
- Porcentagem de variação do diâmetro ventricular ($\% \Delta D$) = $(DDVE - DSVE) / DDVE \times 100$;
- Velocidade máxima de excursão sistólica do anel mitral: onda S, obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em suas porções medial e lateral.

Variáveis de função diastólica

- Volume do átrio esquerdo (VAE, mL), normalizado para a superfície corporal (IVAE, mL/m²)
- Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E, cm/s): obtida pelo registro espectral do Doppler do fluxo diastólico transmitral;
- Velocidade máxima de enchimento tardio, durante a contração atrial (pico da onda A, cm/s): obtida pelo mesmo registro;
- Razão E/A;
- Tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV, ms), correspondente ao período entre o final da ejeção ventricular e o início do fluxo diastólico transvalvar mitral;
- Tempo de desaceleração da onda E (TDE, ms), correspondente ao tempo entre o pico de velocidade inicial do fluxo transvalvar mitral e sua extrapolação para a linha de base;
- Velocidades máximas de excursão do anel mitral, na fase de enchimento ventricular rápido (E'médio, cm/s) e durante a contração atrial (A'médio, cm/s), obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em suas porções medial e lateral;
- Razão E/E' médio.

4.2.6 Avaliação da espessura médio-intimal de carótidas

Os exames ultrassonográficos das carótidas foram realizados por um único examinador, imediatamente após a realização do ecocardiograma, utilizando-se o equipamento Vivid S6 da GE®, dotado de transdutor ultrassônico linear de 7,0 MHz e sistema de registro de imagens. Os indivíduos permaneceram em decúbito dorsal horizontal com a cabeça ligeiramente inclinada para o lado contra-lateral à carótida estudada. O espessamento médio-intimal foi obtido pelo método automatizado, com determinação da espessura máxima e média, utilizando-se software desenvolvido pela GE®. As medidas foram realizadas na parede posterior das carótidas comuns, esquerda e direita. Foi considerada como

espessura médio-intimal aumentada quando uma das medidas estivesse acima do percentil 75 para a faixa etária. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações do consenso do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁵¹.

4.2.7 Avaliação ergométrica

Após o exame Doppler-ecocardiográfico, as mulheres realizaram o teste ergométrico máximo padrão, executado por um único examinador, utilizando esteira rolante Inbramed® e sistema Ergo PC Micromed® com 12 derivações clássicas e CM5. Foi utilizado o protocolo de Bruce, sendo a prova interrompida no limite da capacidade física referida pela paciente ou na presença de sintomas que obrigassem a interrupção do exame. A fase de recuperação pós-esforço foi de 4 a 6 minutos. A PAS e PAD foram aferidas por meio de esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e manguito apropriado, marca Takaoka®, estando a paciente deitada antes do início do esforço e em posição ortostática durante as fases de esforço e recuperação.

Os exames foram analisados seguindo-se as recomendações da III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o teste ergométrico⁵². Foram consideradas como incompetências cronotrópicas incapacidades de atingir 85% da frequência cardíaca prevista para idade. Foram consideradas como respostas hiperreativas da pressão, elevações da PAS acima de 220 mmHg ou incremento da PAD > 15 mmHg durante o esforço. A capacidade funcional das pacientes foi estimada considerando a quantidade de equivalentes metabólicos (METs) atingidos durante o exame.

4.3 Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e seus respectivos desvios padrão ou como medianas e seus respectivos intervalos interquartílicos. As variáveis qualitativas foram apresentadas em valores absolutos ou em proporções. As diferenças entre os subgrupos com hipertrofia miocárdica ou sem essa alteração foram analisadas pelo teste “t” de Student ou pelo teste de Mann-Whitney, para o caso de variáveis contínuas. As diferenças entre proporções foram avaliadas pelo teste do χ^2 . As associações entre variáveis clínicas e ecocardiográficas com a espessura médio-intimal de carótidas (EMIC) ou com a variável MET foram analisadas por meio do coeficiente de correlação de Spearman. As variáveis clínicas que apresentaram probabilidade $p < 0,05$ de associação com HVE foram introduzidas no modelo de regressão logística multivariada. Em todas as análises foi utilizado o nível de significância $p < 0,05$.

5. Resultados

A Tabela 1 mostra variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais das 118 pacientes, também estratificadas quanto à hipertrofia do ventrículo esquerdo, identificada por meio do ecocardiograma. Houve frequência elevada de mulheres que se apresentavam hipertensas no momento da avaliação, sendo identificadas em 44,0% da casuística. O uso de medicações anti-hipertensivas foi relatado por 29 pacientes (24,6%), sendo 22 em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina, nove em uso de diuréticos, cinco em uso de bloqueadores dos canais de cálcio, quatro em uso de betabloqueadores e dois em uso de alfametildopa. Entre as hipertensas, a frequência de HVE foi de 42,3% e entre as normotensas, essa frequência foi de 19,6%. Mais da metade das mulheres incluídas na casuística apresentou índice de massa corpórea (IMC) maior que 25 kg/m² e a média de circunferência abdominal foi elevada (93,6±12,5 cm). O diagnóstico laboratorial de dislipidemia foi também frequente (68 casos), principalmente as custas de níveis baixos de HDL-c (<50 mg/dL). Outros diagnósticos frequentes foram SM, em 47 casos, história familiar de HAS (76 casos) e outro episódio anterior de PE em 21 casos.

No subgrupo com HVE, a idade e a multiparidade foram maiores (idade: 31,8±6,4 vs 27,2±6,3; p<0,001; proporção de múltiparas: 27/8 vs 34/49; p<0,001). Entre as pacientes com HVE, o diagnóstico de HAS (22/13 vs 30/53; p=0,008) e de sobrepeso ou obesidade (32/3 vs 50/33; p=0,001) foram mais frequentes. Na casuística estudada, 14 mulheres referiram o diagnóstico de HAS, antes do evento da PE. Dessas 14 mulheres, 11 apresentaram hipertrofia do VE. Dentre as 104 mulheres que negaram HAS antecedendo a PE, 24 apresentaram hipertrofia miocárdica (p<0,001) ao ecocardiograma.

Tabela 1 - Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais em toda a casuística e nas pacientes estratificadas quanto à presença ou ausência de hipertrofia miocárdica

	Total N=118	HVE+ N=35	HVE- N=83	p
Idade (anos)	29,2±6,8	31,8±6,4	27,2±6,3	<0,001
Raça (B/NB/NI)	61/54/3	20/14/1	40/41/2	0,664
IMC (kg/m ²)	29,0±6,9	34,2±7,7	27,8±7,0	<0,001
CA (cm)	93,6±12,5	100,4±12,1	90,6±14,7	0,001
Sob/obes (n,%)	82(69)	32(91)	50(60)	0,001
Múltipara (n,%)	61(51)	27(77)	34(40)	<0,001
HAS (n,%)	52(44)	22(62)	30(36)	0,008
TBG (n,%)	18(15)	8(22)	10(12)	0,136
DM_GJA (n,%)	5(4)	3(8)	2(2)	0,117
DLP (n,%)	68(57)	20(57)	48(57)	0,894
CT (mg/dL)	182,4±40,2	186,5±53,4	174,1±38,8	0,178
LDL-c (mg/dL)	110,0±31,7	109,5±43,5	104,1±32,2	0,669
HDL-c (mg/dL)	48,8±13,8	51,8±15,2	50,3±11,6	0,570
TG (mg/dL)	120,3±89,9	122,5±57,1	101,5±66,1	0,022
PCR (mg/dL)	0,5 (0,5-0,8)	0,65 (0,5-1,0)	0,5 (0,5-0,9)	0,304
SM (n,%)	47(39)	17(48)	30(36)	0,154
PE precoce (n,%)	27(22)	7(20)	20(24)	0,589
PE_anterior (n,%)	21(17)	10(28)	11(13)	0,047
HAS_previa (n,%)	14(11)	11(31)	3(3)	<0,001
HAS_família (n,%)	76(64)	24(68)	52(44)	0,539
DM_família (n,%)	41(34)	13(37)	28(33)	0,723
PE_família (n,%)	9(7)	3(8)	6(7)	0,802
Acompanhamento (n,%)	41(34)	17(48)	24(28)	0,041
Droga_HAS (n,%)	29(25)	12(34)	17(20)	0,112
RCVG_30 (%)	11,2±7,9	16,7±10,5	8,5±8,2	<0,001

B/NB/NI: branca/não branca/não informado; CA: circunferência abdominal; Sob/obes: sobrepeso ou obesidade; HAS: hipertensão arterial sistêmica; TBG: tabagismo; DM_GJA: diabetes ou glicemia de jejum alterada; DLP: dislipidemia; CT: colesterol total; LDL-c e HDL-c: lipoproteína de baixa e de alta densidade, respectivamente; TG: triglicérides; PCR: proteína C reativa; SM: síndrome metabólica; PE precoce: PE com menos de 34 semanas de gestação; PE_anterior: outro episódio de PE, antes do evento-alvo há 12 meses; Droga_HAS: medicação anti-hipertensiva; RCVG_30: risco cardiovascular global em 30 anos; p: HVE+ vs HVE-.

A proporção de HVE também foi maior entre as pacientes que referiram outro episódio de PE anterior (Figura 1).

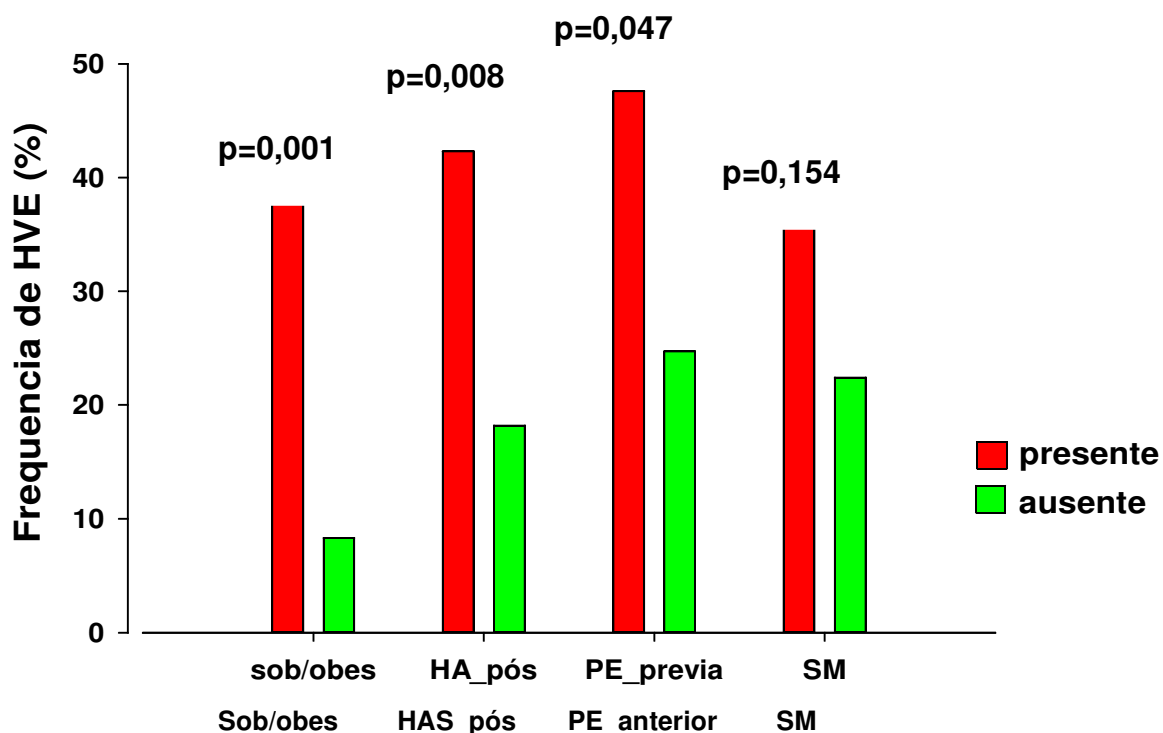


Figura 1. Frequência de hipertrofia miocárdica em associação com a presença dos fatores de risco cardiovascular mais frequentes.

Sob/obes: sobrepeso ou obesidade; HAS_pós: hipertensão arterial após a PE; SM: síndrome metabólica; PE_anterior: outro episódio de PE, antes do evento-alvo há 12 meses.

O escore de RCVG_30 (Tabela 1) foi significativamente maior no subgrupo de mulheres com HVE ($16,7 \pm 10,5$ vs $8,5 \pm 8,2$; $p < 0,001$). Foi observado que 48 mulheres (40,6%) apresentaram escore de risco maior ou igual a 10%, estando essas pacientes com idade de $34,3 \pm 5,4$ anos e 21 delas (17,8%) apresentaram escore de risco maior ou igual a 20%, estando com idade de $36,4 \pm 6,1$ anos.

Além disso, a análise de regressão logística univariada mostrou que a cada acréscimo de uma unidade no escore de risco cardiovascular global

estimado, houve aumento de 9% no risco de identificação de HVE ao ecocardiograma (OR: 1,09; IC95%:1,04 - 1,14; $p<0,001$), com *AUC* igual a 0,78.

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 hipertrofia miocárdica (OR:17,65; IC95%: 3,70 - 84,17; $p<0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Associação entre os componentes da síndrome metabólica e a presença de hipertrofia miocárdica

	OR	I.C. 95,0% para OR		p
		Inferior	Superior	
CA aumentada	17,652	3,702	84,177	0,000
HAS	0,832	0,322	2,148	0,704
GJA	1,548	0,087	27,414	0,766
HDL-c baixo	0,586	0,230	1,489	0,261
TG elevado	1,305	0,455	3,746	0,620

CA: circunferência abdominal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; GJA: glicemia de jejum alterada; HDL-c: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides

A espessura médio-intimal de carótidas, nesse modelo de análise, não teve associação significativa com os componentes da SM ($p=0,099$ para a associação entre circunferência abdominal e aumento da EMIC) (Tabela 3).

Tabela 3 - Associação entre os componentes da síndrome metabólica e a espessura médio-intimal de carótidas acima da normalidade

	OR	I.C. 95,0% para OR		p
		Inferior	Superior	
CA aumentada	2,368	0,849	6,604	0,099
HAS	0,996	0,993	0,409	2,428
GJA	1,322	0,204	8,580	0,770
HDL-c baixo	1,523	0,637	3,644	0,344
TG elevado	0,705	0,238	2,085	0,527

CA: circunferência abdominal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; GJA: glicemia de jejum alterada; HDL-c: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides

A análise da casuística estratificada de acordo com a circunferência abdominal e PAS mostrou que mulheres com maior circunferência abdominal

apresentaram maior massa do ventrículo esquerdo, independentemente dos níveis de pressão arterial sistólica (Tabela 4).

Tabela 4 - Índice de massa do VE na amostra estratificada de acordo com a circunferência abdominal e pressão arterial sistólica

	CA < mediana		CA > mediana		p
	PAS < mediana	PAS > mediana	PAS < mediana	PAS > mediana	
CA (cm)	81 ± 8,3 ^a	81 ± 8,4 ^a	104 ± 10,7 ^b	105 ± 11,1 ^b	<0,001
PAS (mmHg)	111 ± 6,2 ^a	126 ± 5,1 ^b	123 ± 7,9 ^b	144 ± 11,8 ^c	<0,001
IMVE (g/m ^{2,7})	38 ± 7,8 ^a	37 ± 9,5 ^a	46 ± 8,4 ^b	46 ± 8,3 ^b	<0,001

CA: circunferência abdominal; PAS: pressão arterial sistólica; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; ^{a,b,c}: letras diferentes indicam diferença estatística.

Os resultados das análises das variáveis ecocardiográficas e do ultrassom de carótidas, em função da presença ou ausência de HVE estão expressos na Tabela 5.

Tabela 5 - Variáveis ecocardiográficas e espessura médio-intimal de carótidas obtidas em toda a casuística nas pacientes estratificadas quanto à presença ou ausência de hipertrofia miocárdica

	Total (n=118)	HVE+ (n=35)	HVE- (n=83)	p
DDVE (mm)	45,8±4,0	47,6±3,4	44,7±3,6	<0,001
DSVE (mm)	27,7±2,8	29,0±2,3	27,0±2,6	<0,001
SIV (mm)	10,0 (9,0-11,0)	10,0 (10,0-11,0)	9,0 (8,0-10,0)	<0,001
PP (mm)	10,0 (9,0-11,0)	10,0 (10,0-11,0)	9,0 (8,0-10,0)	<0,001
ERP	0,43±0,07	0,44±0,06	0,41±0,05	0,011
MVE (g)	143,3±35,2	181,7±20,6	134,7±26,7	NA
IMVE (g/m ^{2,7})	38,6±9,0	52,6±6,7	37,2±6,1	NA
Geom conc (n,%)	50(42)	20(57)	30(36)	0,007
VAE (mL)	39,6±12,5	48,1±12,5	37,6±10,0	<0,001
IVAE (mL/m ²)	21,2±5,8	24,8±5,8	21,1±5,1	0,001
FE (%)	69,9±3,7	69,1±3,8	70,1±3,9	0,208
E (cm/s)	88,0±17,0	86,4±18,2	90,0±15,7	0,285
A (cm/s)	60,0 (53,5-67,5)	63 (55-76)	58 (50-61,5)	0,007
E/A	1,55±0,41	1,36±0,35	1,59±0,36	0,002
Sm (cm/s)	8,0 (7,0-9,5)	8,0 (7,0-9,0)	8,0 (7,5-9,0)	0,198
E'médio (cm/s)	13,0 (11,5-14,5)	13,5 (11,2-14,5)	14,5 (13,0-16,0)	0,004
A'médio (cm/s)	9,0 (7,0-10,0)	9,0 (8,0-10,0)	8,0 (7,0-9,0)	0,017
E/E'médio	6,14±1,27	7,02±2,06	6,30±1,21	0,021
EMIC (mm)	0,53 (0,48-0,64)	0,55 (0,53-0,64)	0,51 (0,48-0,55)	<0,001

DDVE e DSVE: diâmetros diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo (VE), respectivamente; SIV e PP: espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE, respectivamente; ERP: espessura

relativa da parede ventricular; IMVE: índice de massa do VE; geom conc: geometria concêntrica; VAE e IVAE: volume do átrio esquerdo e volume indexado do átrio esquerdo, respectivamente; FE: fração de ejeção; E e A: picos de velocidade de fluxo transvalvar mitral na fase de enchimento ventricular rápido e durante a contração atrial, respectivamente; Sm: pico de velocidade de excursão sistólica do anel mitral em sua porção medial, E'medio: pico de velocidade de excursão diastólica do anel mitral na fase de enchimento rápido (média das porções medial e lateral); A'médio: pico de velocidade de excursão diastólica do anel mitral na fase de contração atrial (média das porções medial e lateral); EMIC: espessura médio-intimal média das carótidas direita e esquerda; NA: não se aplica; p: HVE+ vs HVE-.

Nos casos onde foi constatada a HVE o padrão de hipertrofia mais frequentemente encontrado foi o tipo concêntrico. Porém, mesmo entre as mulheres sem hipertrofia miocárdica (83 casos), o padrão de remodelação concêntrica foi frequente, ocorrendo em 36,1% dessas pacientes (Figura 2).

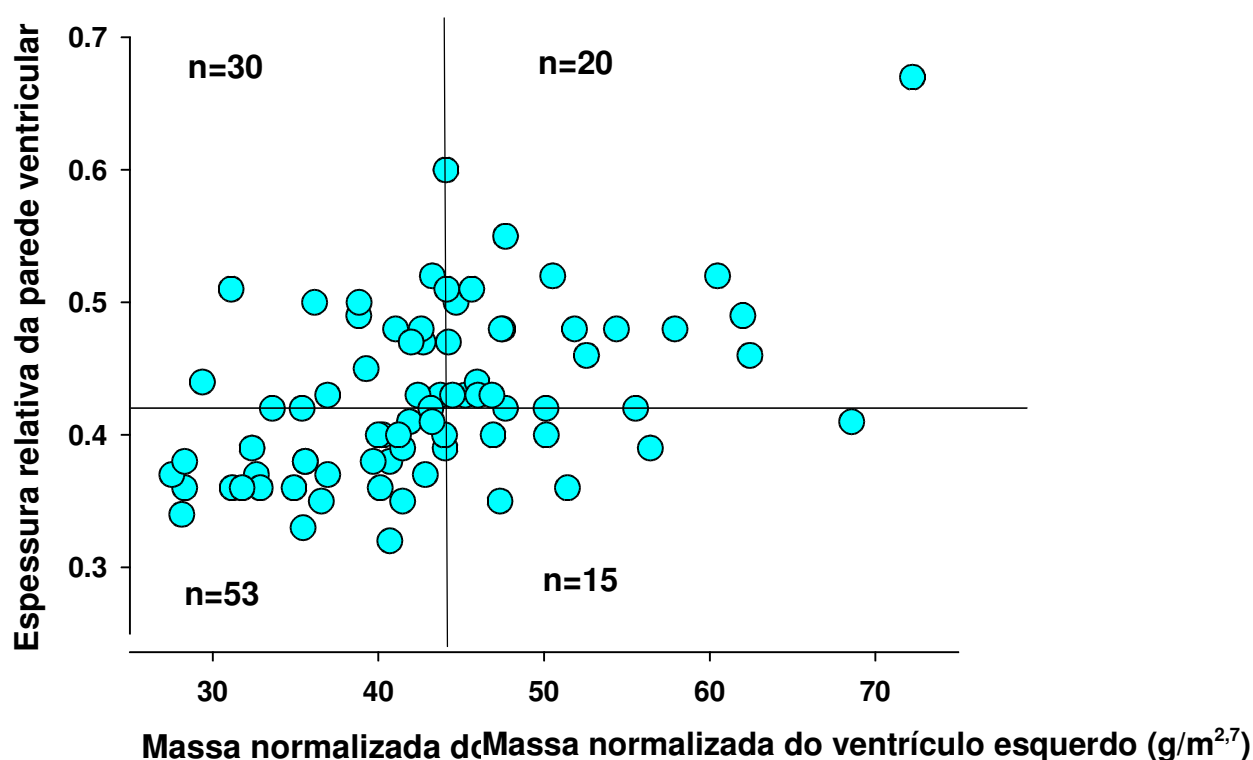
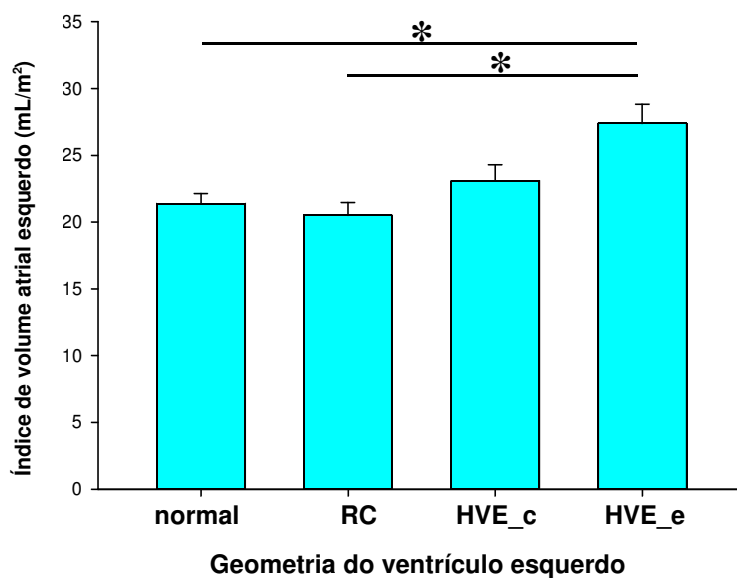


Figura 2. Distribuição das pacientes quanto à geometria do ventrículo esquerdo. As linhas vertical e horizontal separam os pontos em quatro padrões de geometria ventricular (normal, remodelação concêntrica, hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica).

Por outro lado, o padrão de geometria excêntrica foi associado ao aumento da circunferência abdominal e do volume do átrio esquerdo (Figura 3).

A



B

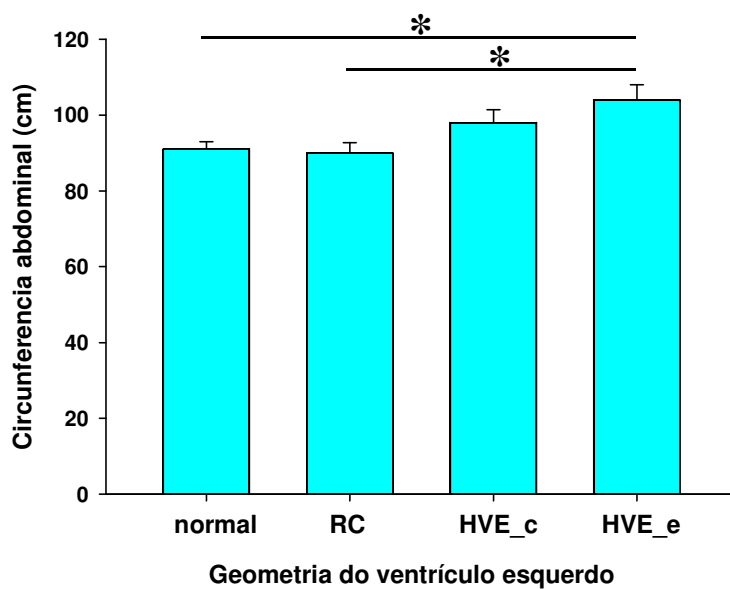


Figura 3. Valores do índice de volume do átrio esquerdo (painel A) e da circunferência abdominal (painel B) nas pacientes separadas quanto à geometria do ventrículo esquerdo (normal; RC: remodelação concêntrica; HVE_c: hipertrofia concêntrica; HVE_e: hipertrofia excêntrica).

O crescimento da massa miocárdica, independentemente do padrão de geometria ventricular, foi associado com o aumento do volume atrial esquerdo ($R=0,441$; $p<0,001$) (Figura 4).

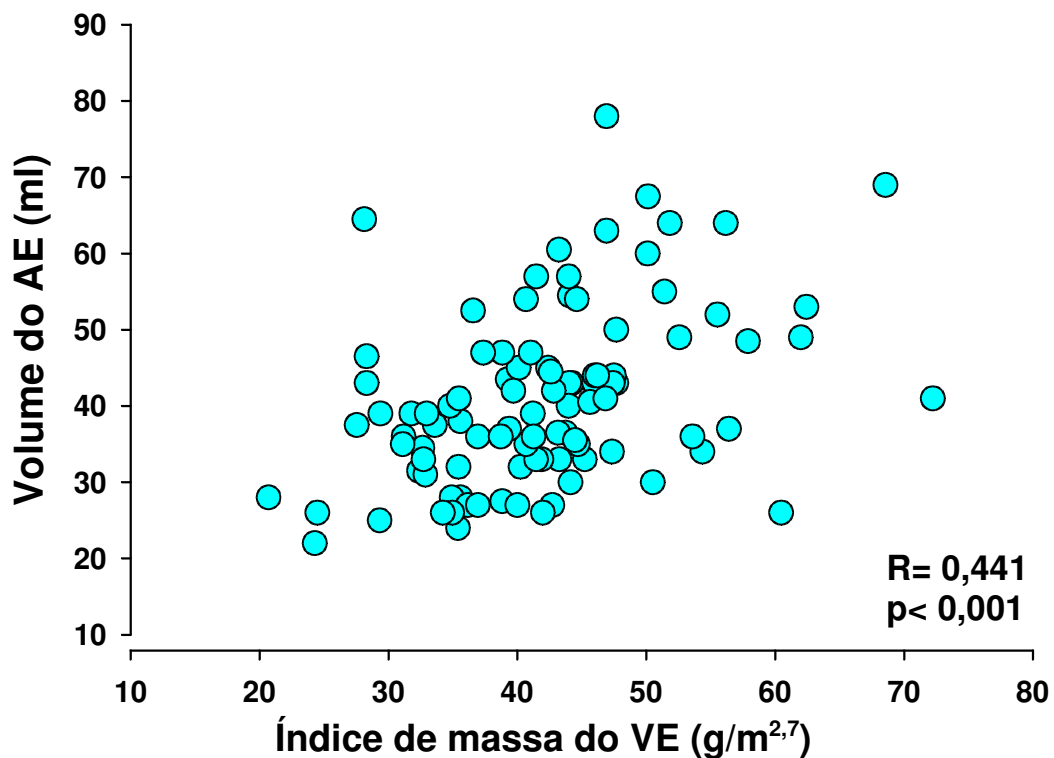


Figura 4. Associação entre índice de massa do ventrículo esquerdo e volume do átrio esquerdo.

Pacientes com hipertrofia miocárdica apresentaram menor valor de E' médio (13,5 [11,2-14,5] cm/s vs 14,5 [13,0-16,0] cm/s; $p=0,004$) embora sem caracterizar disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. A associação inversa ($R=-0,335$; $p<0,001$) entre E' médio e o IMVE é apresentada na Figura 5.

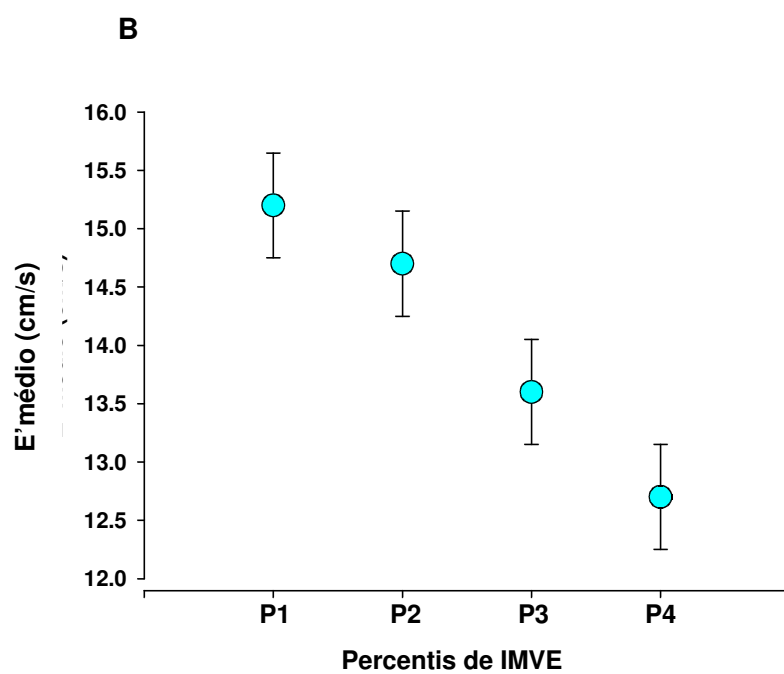
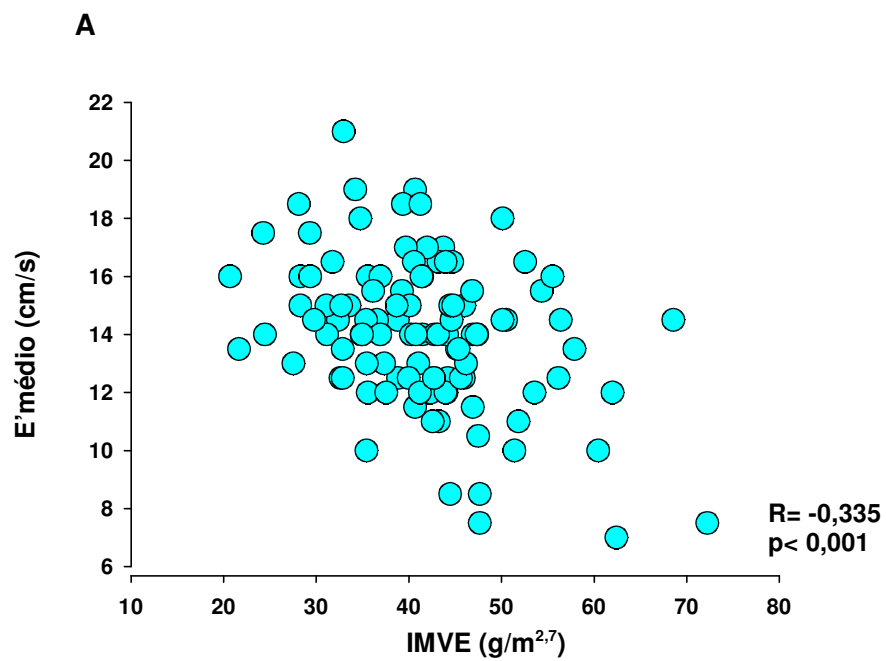


Figura 5. Associação entre o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE, painel A) e dos percentis desse índice (painel B) e o índice de função diastólica E'médio.

A espessura médio-intimal de carótidas (EMIC) aumentada foi encontrada em 32 mulheres (27%). A EMIC foi maior entre as pacientes com HVE (0,55 [0,53-0,64] mm vs 0,51 [0,48-0,55] mm; $p < 0,001$), apresentando associação direta e significativa com o IMVE (Tabela 5 e Figura 6).

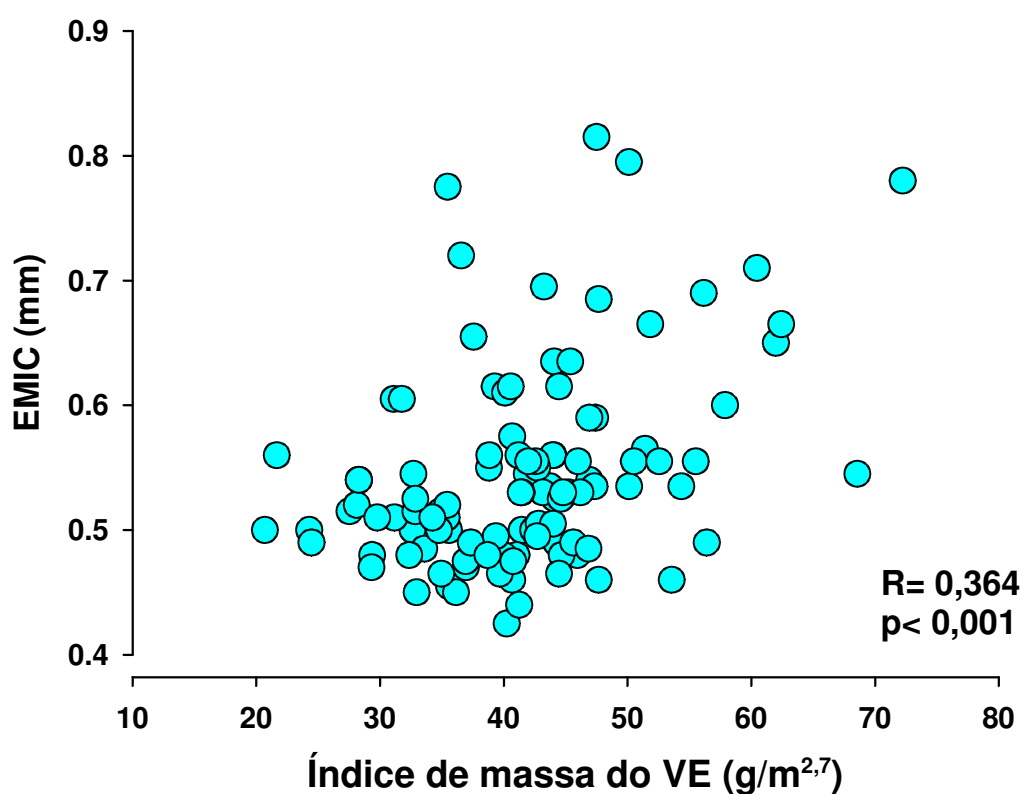


Figura 6. Associação entre o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) e a espessura médio-intimal de carótidas (EMIC).

Nenhum dos testes ergométricos realizados pelas pacientes mostrou alterações sugestivas de isquemia ou comportamento hiperreativo da pressão arterial. A Tabela 6 mostra que a presença de HVE foi associada a menor

capacidade funcional (MET: $7,3 \pm 2,2$ vs $8,4 \pm 1,6$; $p=0,006$) e maiores valores de pressão arterial sistólica no pico do esforço ($180,0 \pm 26,4$ mmHg vs $165,9 \pm 20,0$ mmHg; $p=0,002$). A pressão arterial sistólica em repouso foi de $129,8 \pm 13,8$ mmHg no grupo com HVE e $124,2 \pm 13,9$ mmHg no grupo sem HVE ($p=0,052$). A resposta cronotrópica foi menor nas pacientes com HVE ($87,9 \pm 7,7\%$ vs $90,9 \pm 7,0\%$; $p=0,043$), no entanto, o diagnóstico de incompetência cronotrópica, observado em 19 casos, não teve associação com a hipertrofia do ventrículo esquerdo ou com uso de betabloqueador.

Tabela 6 - Variáveis do teste ergométrico, em toda a casuística e nas pacientes estratificadas quanto a presença ou ausência de hipertrofia miocárdica

	Total (n=118)	HVE+ (n=35)	HVE- (n=83)	p
PAS_rep (mmHg)	$131,0 \pm 13,3$	$129,8 \pm 13,8$	$124,3 \pm 13,9$	0,052
PAD_rep (mmHg)	85,0 (80,0-95,0)	80 (72,5-90,0)	80,0 (71,2-90,0)	0,646
FC_rep (bpm)	$80,4 \pm 12,6$	$78,5 \pm 13,0$	$77,6 \pm 12,5$	0,731
PAS_pico (mmHg)	$179,1 \pm 26,8$	$180,0 \pm 26,4$	$165,9 \pm 20,0$	0,002
PAD_pico (mmHg)	80,0 (80,0-97,5)	80,0 (80,0-90,0)	80 (70,0-88,7)	0,308
FC_pico (bpm)	$173,4 \pm 17,6$	$166,3 \pm 15,8$	$175,9 \pm 14,8$	0,002
Resp_cron (%)	$90,8 \pm 8,1$	$87,9 \pm 7,7$	$90,9 \pm 7,0$	0,043
Recup_FC (bpm)	$25,8 \pm 8,0$	$24,4 \pm 8,0$	$27,7 \pm 9,2$	0,078
MET	$7,5 \pm 2,2$	$7,3 \pm 2,2$	$8,4 \pm 1,6$	0,006

PAS_rep, PAD_rep, PAS_pico, PAD_pico: pressões arteriais sistólicas e diastólicas em repouso e no pico do exercício; FC_rep e FC_pico: frequência cardíaca em repouso e no pico do exercício físico, respectivamente; Resp_cron: resposta cronotrópica; Recup_FC: recuperação da FC no primeiro minuto pós-esforço; MET: equivalente metabólico; p: HVE+ vs HVE-.

As associações entre a variável EMIC e as variáveis clínicas e bioquímicas, avaliadas por meio do Coeficiente de Correlação de Spearman, nas pacientes do estudo foram apresentadas na Tabela 7 e Figura 7. Foi observada a associação entre a EMIC e o escore de RCVG_30 ($R=0,381$; $p<0,001$) (Tabela 7).

Tabela 7 - Coeficiente de Correlação de Spearman entre a variável EMIC e variáveis clínicas, do teste ergométrico e laboratoriais

variável	coeficiente	p
idade	0,337	<0,001
IMC	0,197	0,032
CA	0,158	0,087
PAS	0,207	0,025
PAD	0,151	0,103
PAS_pico	0,280	0,002
PAD_pico	0,218	0,018
GJ	0,114	0,225
CT	0,015	0,874
LDL-c	0,021	0,827
HDL-c	-0,068	0,468
TG	-0,051	0,588
PCR	-0,087	0,377
RCVG_30	0,381	<0,001

EMIC: espessura médio-intimal de carótidas; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS, PAD, PAS_pico, PAD_pico: pressões arteriais sistólicas e diastólicas em repouso e no pico do exercício; GJ: glicemia de jejum; CT: colesterol total; LDL-c e HDL-c: lipoproteína de baixa e de alta densidade, respectivamente; TG: triglicérides; PCR: proteína C reativa; RCVG_30: risco cardiovascular global em 30 anos.

A associação direta da EMIC com a idade ($R=0,337$; $p<0,001$) era esperada, no entanto, tal associação somente se confirmou na presença de HVE ($R=0,505$; $p=0,002$), deixando de ser significativa entre as mulheres sem hipertrofia miocárdica ($R=0,195$; $p=0,075$) (Figura 7).

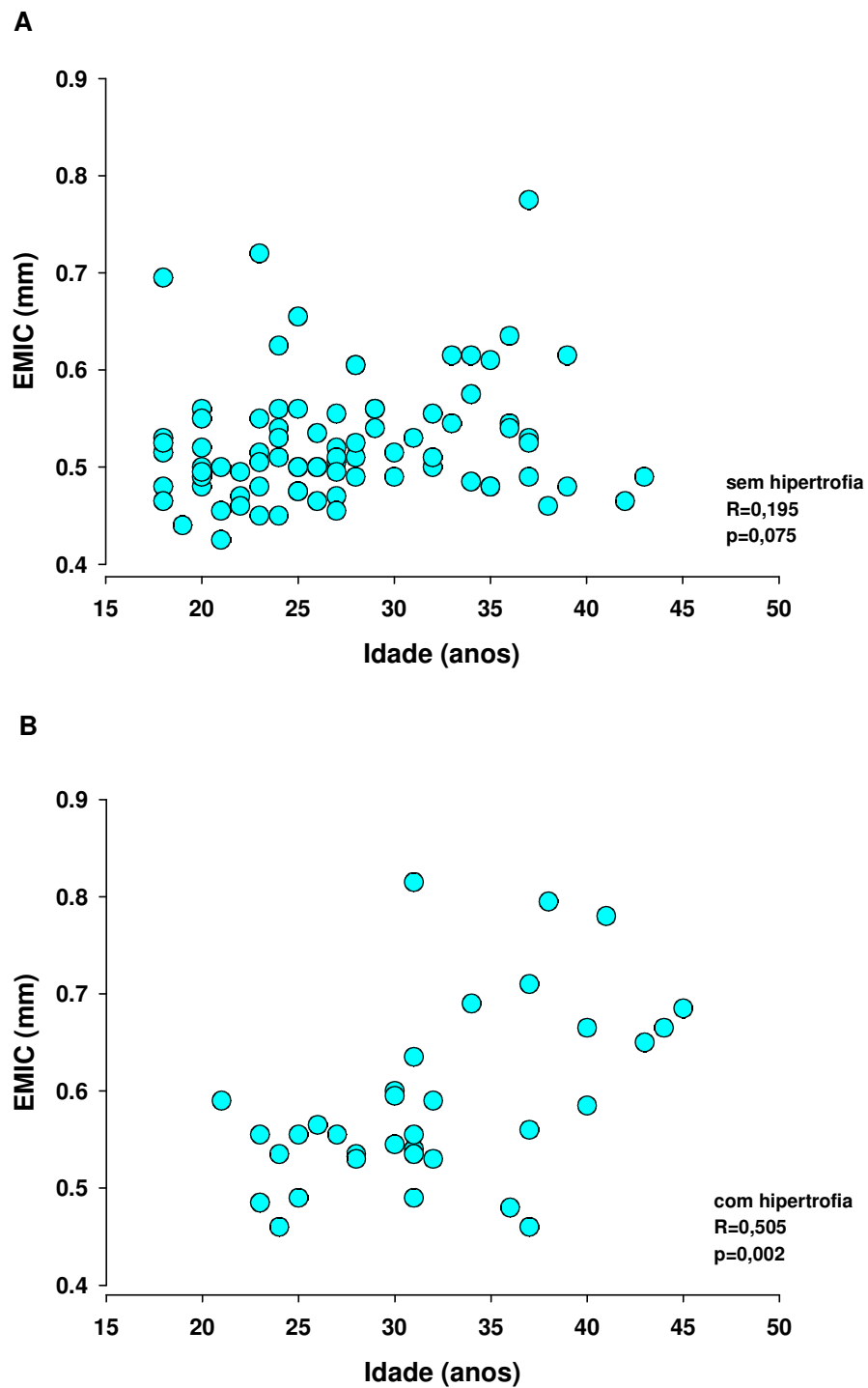


Figura 7. Associação entre idade e espessura médio-intimal de carótidas, na ausência (painel A) e na presença de hipertrofia miocárdica (painel B).

A tabela 8 mostra o resultado das associações entre variáveis ecocardiográficas e EMIC, avaliadas por meio do Coeficiente de Correlação de

Spearman. Houve associação positiva e significativa da EMIC com a massa do ventrículo esquerdo e com o volume atrial esquerdo. Outros índices da função diastólica como o E'médio e o E/E'médio também se associaram com a EMIC.

Tabela 8 - Coeficiente de Correlação de Spearman entre a variável EMIC e variáveis ecocardiográficas

variável	coeficiente	p
DDVE	0,099	0,283
DSVE	0,087	0,348
SIV	0,326	<0,001
PP	0,288	0,001
ERP	0,159	0,085
VAE	0,337	<0,001
IVAE	0,303	<0,001
MVE	0,316	<0,001
IMVE	0,355	<0,001
Sm	-0,074	0,426
E'médio	-0,372	<0,001
E/E'médio	0,236	0,011

EMIC: espessura médio-intimal de carótidas; DDVE e DSVE: diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (VE), respectivamente; SIV e PP: espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE, respectivamente; ERP: espessura relativa da parede ventricular; VAE e IVAE: volume do átrio esquerdo e volume indexado do átrio esquerdo, respectivamente; MVE e IMVE: massa do VE e índice de massa do VE, respectivamente; Sm: pico de velocidade de excursão sistólica do anel mitral em sua porção medial; E'médio: pico de velocidade de excursão diastólica do anel mitral (média das porções medial e lateral); E/E'médio: razão entre o pico de velocidade diastólica inicial do fluxo transvalvar mitral e o pico de velocidade diastólica inicial da excursão do anel mitral.

Adicionalmente, a variável EMIC foi analisada quanto a sua associação com variáveis clínicas categóricas, por meio de regressão logística (Tabela 9). Foi identificado que pacientes multíparas, hipertensas, com episódio de PE prévia, diagnóstico de síndrome metabólica ou com hipertrofia miocárdica ao ecocardiograma, apresentaram valores significativamente maiores de EMIC. A paridade, mesmo quando corrigida para a idade, manteve associação significativa com maiores valores de EMIC. Na casuística estudada não houve correlação significativa entre a EMIC e os níveis de glicemia ou perfil lipídico das pacientes.

Tabela 9 - Associação entre EMIC e a presença de multiparidade, pré-eclâmpsia precoce, fatores de risco cardiovascular e HVE

	OR	I.C. 95,0% para OR		p
		Inferior	Superior	
Multiparidade	3,524	1,651	7,521	0,001
PE precoce	0,664	0,278	1,584	0,356
Sob/obes	2,008	0,903	4,467	0,087
TBG	0,611	0,219	1,705	0,347
DM/GJA	4,226	0,458	39,041	0,204
DLP	1,157	0,547	2,447	0,703
PE_anterior	2,889	1,034	8,071	0,043
HAS_prévia	7,000	1,492	32,842	0,014
HAS_pós	2,509	1,188	5,300	0,016
HAS_família	0,784	0,368	1,669	0,528
SM	2,244	1,047	4,811	0,038
HVE_H	0,123	0,046	0,330	0,000

EMIC: espessura médio-intimal de carótidas; PE precoce: PE com idade gestacional inferior a 34 semanas; Sob/obes: sobrepeso ou obesidade; TBG: tabagismo; DM/GJA: diabetes ou glicemia de jejum alterada; DLP: dislipidemia; PE_anterior: outro episódio de PE, antes do evento-alvo há 12 meses; HAS_prévia: hipertensão arterial (HA) anterior à PE; HAS_pós: HAS posterior à PE; HAS_família: história familiar de HAS; SM: síndrome metabólica; HVE_H: diagnóstico ecocardiográfico de hipertrofia miocárdica, obtido pelo índice normalizado pelo altura^{2,7}.

A Tabela 10 mostra os resultados dos Coeficientes de Correlação de Spearman para a análise das associações entre o índice de capacidade funcional (MET) e algumas variáveis clínicas e ecocardiográficas.

Tabela 10 - Coeficiente de Correlação de Spearman entre o índice de capacidade funcional (MET) e as variáveis clínicas e ecocardiográficas

variável	coeficiente	p
idade	-0,207	0,024
IMC	-0,635	<0,001
CA	-0,582	<0,001
PAS repouso	-0,301	0,001
PAD repouso	-0,341	<0,001
FC repouso	-0,341	0,006
RCVG_30	-0,415	<0,001
IMVE	-0,261	0,004
ERP	-0,015	0,870
Sm	0,320	0,002
Emédio	0,277	0,002
E/E'médio	-0,232	0,011
EMIC	-0,079	0,394

MET: equivalente metabólico; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS e PAD: pressões arteriais sistólica e diastólica em repouso, respectivamente; FC repouso: frequência cardíaca em repouso; RCVG_30: risco cardiovascular global em 30 anos; IMVE: índice de massa do VE; ERP: espessura relativa da parede ventricular; Sm: pico de velocidade de excursão sistólica do anel mitral em sua porção medial; E'médio: pico de velocidade de excursão diastólica do anel mitral (média das porções medial e lateral); E/E' médio: razão entre o pico de velocidade diastólica inicial do fluxo transvalvar mitral e o pico de velocidade diastólica inicial da excursão do anel mitral; EMIC: espessura médio-intimal média das carótidas direita e esquerda.

O IMC ($R=-0,635$; $p<0,001$; Figura 8), pressão arterial sistólica em repouso (PAS: $R=-0,301$; $p=0,001$; PAD: $R=-0,341$; $p<0,001$), o RCVG_30 ($R=-0,415$; $p<0,001$), a massa miocárdica ($R=-0,261$; $p=0,004$) e os índices de função sistólica (Sm: $R=0,320$; $p=0,002$) e diastólica (E'médio: $R=0,277$; $p=0,002$; E/E'médio: $R=-0,232$; $p=0,011$) se associaram com o desempenho funcional das pacientes durante o teste ergométrico.

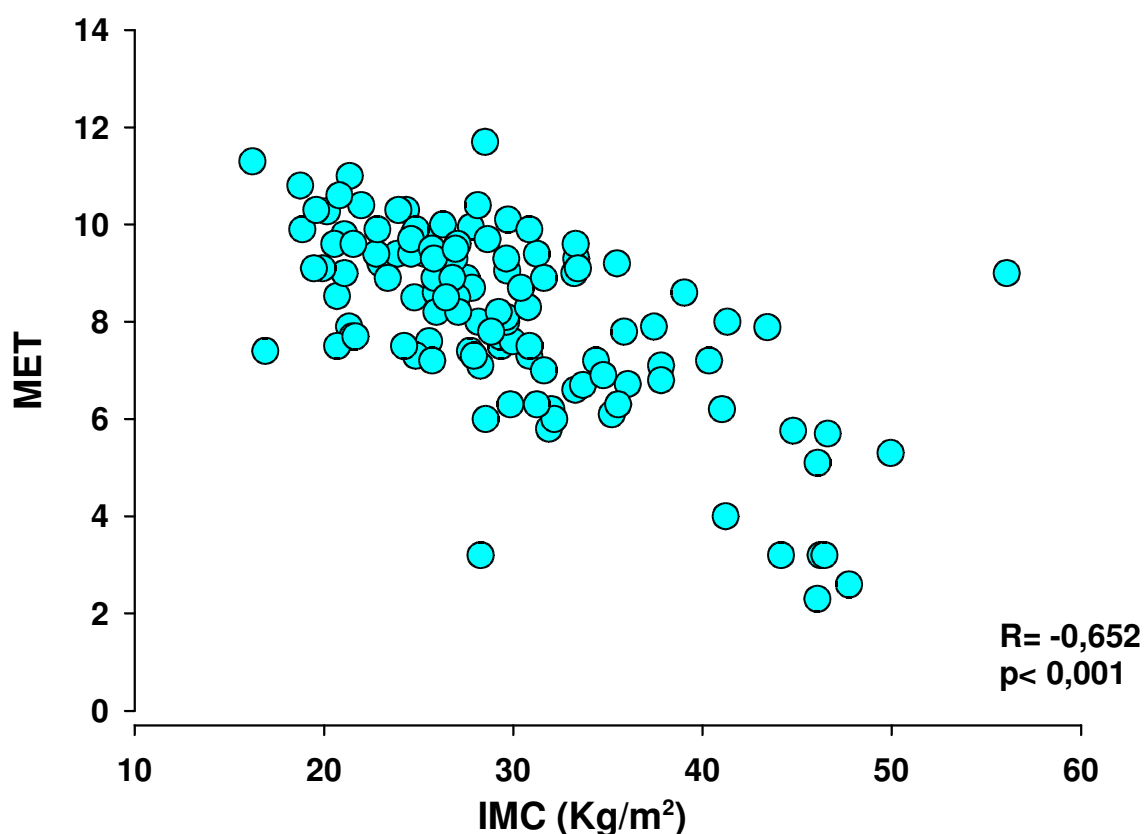


Figura 8. Associação entre o índice de massa corporal (IMC) e o índice de capacidade funcional (MET).

Com relação à influência da função diastólica na capacidade funcional, as análises indicaram que a associação entre o E'médio e o índice MET somente foi significativa no subgrupo de mulheres com HVE ($R=0,523$; $p<0,001$), sem associação no subgrupo de mulheres sem HVE ($R=0,152$; $p=0,313$) (Figura 9).

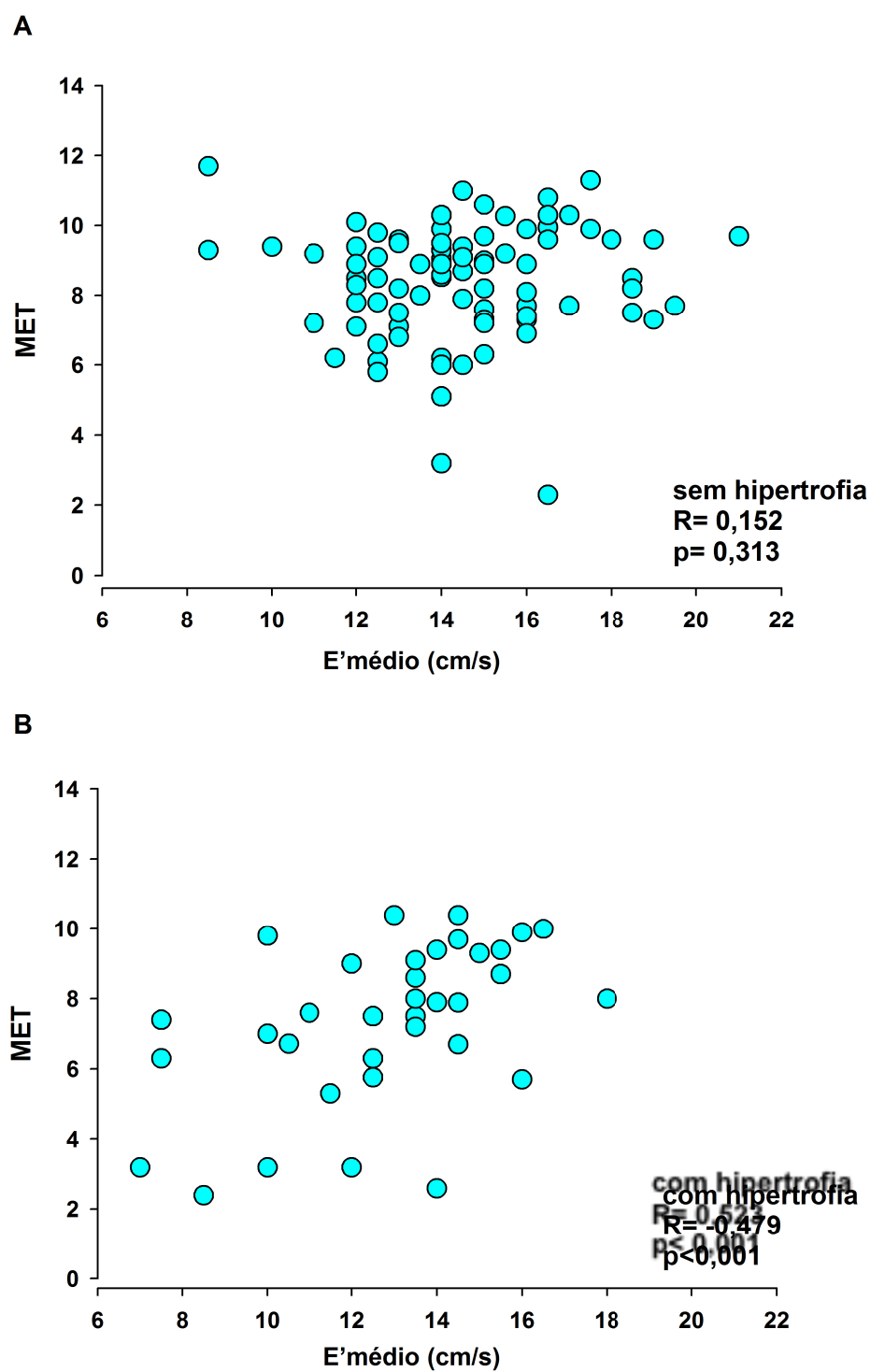


Figura 9. Associação entre o índice de função diastólica E' médio e o índice de capacidade funcional (MET), na ausência (painel A) ou na presença de hipertrofia miocárdica (painel B).

6. Discussão

No período do estudo, 44% de todos os casos de PE registrados no HC da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp atenderam à solicitação e concordaram em participar do estudo. Assumiu-se que essa porcentagem de casos foi expressiva e que, portanto, os resultados obtidos podem ser considerados representativos da população atendida por esta instituição.

É descrito na literatura que as alterações cardiovasculares relacionadas à gestação normal são revertidas meses após o parto⁵². No caso específico de PE, durante longo período acreditou-se que as agressões de órgãos e sistemas decorrentes dessa condição patológica seriam revertidas após a dequitação. No entanto, as evidências recentes sugerem que mulheres com história de PE, permanecem com alterações vasculares, principalmente disfunção endotelial, durante longo período após o parto⁵⁴⁻⁵⁷. Essas evidências têm se constituído em subsídio para postular a PE como fator de risco independente para doença cardiovascular futura, em mulheres.

Na casuística deste estudo, quase a metade das pacientes recebeu o diagnóstico de HAS, na avaliação realizada doze meses após o parto. Esse resultado está de acordo com os dados da literatura que apontam que até 60% das mulheres com história prévia de PE desenvolvem HAS²⁹. Craici et al⁵⁸ reportaram que mulheres com antecedente de PE têm uma prevalência de HAS em torno de 48% na faixa etária de 50 anos, 25 anos em média após o episódio de PE. O presente estudo encontrou uma prevalência de 44% de HAS já com 12 meses após o parto, em uma população com média de idade de apenas 30 anos.

A hipertensão arterial impõe ao sistema cardiovascular sobrecarga crônica de pressão, com efeitos danosos em órgãos alvo, como coração, rins e cérebro, estando associada com maior morbi-mortalidade ao longo da vida. Assim, a própria hipertensão arterial, em conjunto com a disfunção endotelial e o estado pró-inflamatório, poderiam justificar o desenvolvimento de DCV em mulheres com antecedente de PE^{28,29,59-62}.

Uma observação interessante de nosso estudo foi o fato de que quase a metade das pacientes hipertensas já apresentavam HVE e, aproximadamente, 19% das mulheres normotensas tiveram o diagnóstico ecocardiográfico de HVE. Embora essa alta frequência de HVE nessa casuística seja descrita por outros

autores⁴⁵, chama a atenção a presença dessa alteração numa população jovem e sem manifestações clínicas de cardiopatia. Em estudos que incluíram pacientes com hipertensão arterial não tratada, com eletrocardiograma normal, sem sinais de insuficiência cardíaca e na ausência de outros diagnósticos de cardiopatias, foi descrito que a prevalência de HVE seria em torno de 8% a 14%^{63,64}. Essa diferença de comportamento da HAS nas mulheres com PE prévia, quanto à frequência de HVE é de fundamental importância. A identificação da HVE em pacientes hipertensos caracteriza o estadiamento B da insuficiência cardíaca e aumenta substancialmente o risco de eventos cardiovasculares^{14,17}. Melchiorre et al⁴⁵ avaliaram mulheres normotensas, 12 meses após episódio de PE. Os autores descreveram que, nessa situação, a presença de alterações significativas da geometria ou da função do VE se associou ao risco de 50% de desenvolver hipertensão arterial ao longo do ano subsequente. Esses dados reforçam a idéia de que mulheres com PE prévia, em especial aquelas que permanecem com alterações estruturais ou funcionais cardíacas, necessitam de acompanhamento médico periódico.

A preocupação com a frequente perda de seguimento dessas pacientes, assim como o subdiagnóstico e subtratamento da hipertensão nessa população é relatada na literatura⁶⁵. Em nossa casuística, foi interessante notar que 65% das pacientes negaram estar fazendo qualquer tipo de acompanhamento médico. Isso chama a atenção para o fato de que em nosso sistema de saúde, a rotina de assistência médica ainda não prevê de forma ideal o acompanhamento de mulheres com história prévia de pré-eclâmpsia, com o enfoque específico no diagnóstico e tratamento precoce dos fatores de risco cardiovascular e na prevenção da doença aterosclerótica e da insuficiência cardíaca.

Durante a PE, a remodelação ventricular e a hipertrofia miocárdica podem ser interpretadas como uma resposta que visa minimizar o estresse de parede ocasionado pelo desenvolvimento súbito de hipertensão durante a gravidez. No entanto, as alterações da geometria do VE que permanecem no período pós-parto não parecem ser um fenômeno compensatório, tendo em vista a resolução da sobrecarga hemodinâmica. A persistência dessas alterações nessas mulheres tem causa desconhecida. Assim, a HVE tão prevalente nessa população

parece depender de múltiplos fatores que extrapolam as causas mecânicas como sobrecarga de pressão ou de volume e envolvem alterações humorais, hormonais e inflamatórias próprias da PE²⁰.

Uma característica marcante nessa população foi a obesidade/sobrepeso, estando presente em 69% da casuística. No Brasil, entre as mulheres, dados do VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) fornecidos pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) mostram presença de excesso de peso em 24,9%, 36% e 45,7% nas faixas etárias de 18-24, 25-34 e 35-44 anos, respectivamente⁶⁶. Essa condição é sabidamente fator comum de risco tanto para a PE tardia como para a HVE⁶⁷. Na literatura é descrito que indivíduos normotensos obesos apresentam índice de massa do VE significativamente maior do que indivíduos normotensos com peso normal. Os indivíduos obesos têm aumento do volume intravascular, do débito cardíaco e da ingestão de sal, além de alterações hormonais como a hiperinsulinemia que, em conjunto, podem causar HVE⁶⁸. Foi relevante o fato de que, em nossa casuística, a circunferência abdominal aumentada mostrou associação com a hipertrofia ventricular esquerda independentemente da própria pressão arterial. Após o ajuste para os demais componentes da síndrome metabólica e a idade, a circunferência abdominal foi a única que manteve associação com a presença de HVE. A associação da CA com o índice de massa do VE ocorreu independentemente dos níveis de pressão arterial sistólica. Autores já mostraram que a circunferência abdominal está diretamente relacionada com a hipertensão, independentemente da idade, do sexo e da magnitude do ganho de peso. O excesso de adiposidade visceral, que é representada pelo aumento da circunferência abdominal, está associado a resistência a insulina, liberação de mediadores inflamatórios, estresse oxidativo, disfunção endotelial, ativação do sistema renina-angiotensina, fatores esses que colaboram para a elevação da pressão arterial via ativação do sistema nervoso simpático, vasoconstrição e aumento da volemia⁶⁹. Os resultados do presente estudo são concordantes com Valensise et al que mostraram que, em mulheres com PE tardia, o aumento da massa miocárdica durante a gestação e após um ano de seguimento estariam relacionados ao IMC aumentado dessas pacientes⁷⁰.

Outros fatores de risco associados ao ganho de peso são a dislipidemia e a síndrome metabólica, que por sua vez também têm prevalência aumentada em mulheres com história de PE⁴⁰. Na presente casuística o diagnóstico de dislipidemia foi realizado em 57% das pacientes e ocorreu, principalmente, às custas de níveis baixos de HDL-c. A média dos valores obtidos para essa variável foi muito inferior a esperada para mulheres jovens saudáveis na mesma faixa etária⁷¹. Da mesma forma a síndrome metabólica teve prevalência significativa em nosso estudo, presente em 39% das pacientes. Muitos dos fatores de risco individuais e mecanismos fisiopatológicos que compõem a síndrome metabólica são comuns à PE. A síndrome por si só tem sido postulada como possível conexão entre a PE e o desenvolvimento futuro de doenças cardiovasculares⁴⁰.

A considerável prevalência dos fatores de risco HAS, obesidade/sobrepeso, dislipidemia e síndrome metabólica encontrada em nossa casuística já justificaria prever risco aumentado de DCV no futuro para essa população. De fato, o risco cardiovascular global em 30 anos, calculado de forma simplificada, mostrou que o risco era moderado ou elevado em mais de 40% dos casos.

Merece destaque ainda o resultado indicando a associação entre o RCVG_30 e a presença de HVE. Isto é, o RCVG_30, uma avaliação simples calculada a partir de dados de consultório, associada a outras informações como o passado obstétrico da paciente (episódios prévios de PE) podem estratificar o risco de HVE e priorizar a investigação de alterações estruturais cardíacas com o ecocardiograma, além de impor abordagem terapêutica mais agressiva, no sentido de tratar os fatores de risco cardiovascular.

Sabe-se que o controle e a diminuição do peso corporal em indivíduos obesos têm o potencial de reduzir a massa do VE mesmo naqueles com pressão arterial normal, além de ser fator importante no controle dos níveis de pressão arterial e outros fatores de risco⁶⁸. Portanto, parece razoável assumir que uma intervenção de baixo custo e alto impacto para essa população específica seria a orientação alimentar e de estilo de vida, no sentido de atingir o peso ideal.

Neste estudo, as análises ecocardiográficas da função do VE não indentificaram disfunção diastólica na quase totalidade dos casos. No entanto, foi interessante observar que houve associação positiva entre o índice de massa miocárdica e o volume do AE, independentemente do padrão de geometria ventricular. Da mesma forma houve associação do índice de massa miocárdica com outros índices de função diastólica (E' médio e E/E' médio). Esses resultados poderiam ser interpretados como uma indicação de aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, ainda que na ausência de critérios para o diagnóstico de disfunção diastólica^{63,72}. Acrescente-se que a ausência de critérios para o diagnóstico ecocardiográfico de disfunção diastólica em pacientes jovens e em repouso, não descarta a presença de disfunção durante a atividade física. Em nosso estudo foi observado que o subgrupo de pacientes com HVE apresentou menor capacidade funcional. Além disso, houve associação entre essa variável e alguns índices da função diastólica do VE. Esse fato sugere que essas pacientes com alteração estrutural cardíaca (HVE) tenham prejuízo da função diastólica que, apesar de não identificada no ecocardiograma de repouso, teria magnitude suficiente para limitar a capacidade física. Porém, deve-se considerar como possível fator de confusão o fato de que essas pacientes com HVE também apresentavam maior prevalência de obesidade/sobrepeso, o que poderia justificar a menor capacidade funcional neste subgrupo.

A presença de hipertrofia miocárdica em mulheres pode estar associada a maior prevalência de incompetência cronotrópica no teste ergométrico⁷³. Em nosso estudo a hipertrofia miocárdica não se associou ao diagnóstico de incompetência cronotrópica. Sabe-se que em indivíduos normotensos a elevação exagerada da PA durante o exercício é considerada preditor independente de desenvolvimento de HAS no futuro⁷⁴. Em nossa casuística nenhuma das pacientes normotensas apresentou comportamento hiperreativo da pressão arterial durante o teste de esforço, apesar de se tratar, sabidamente, de uma população com elevado risco de HAS.

O espessamento médio-intimal é considerado um marcador precoce de aterosclerose e tem sido utilizado para estratificação de risco cardiovascular em diferentes populações^{51,75}. Nesse estudo cerca de 27% das pacientes

apresentavam espessura médio-intimal de carótidas acima dos limites da normalidade, considerando a faixa etária. Em indivíduos jovens, dentre os principais fatores de risco cardiovascular, a pressão arterial sistólica parece ser o fator de maior relevância para explicar variações da EMIC. Porém, a associação significativa de outros fatores como a idade, circunferência abdominal, níveis de LDL-c e HDL-c também é descrita na literatura⁷⁶. Interessante notar que no presente estudo, a associação entre diagnósticos de HAS e síndrome metabólica à maiores valores de EMIC não se manteve quando realizada a correção para a idade. A circunferência abdominal, o diagnóstico de dislipidemia e os níveis de lípidos também não se associaram significativamente com esse marcador. Uma possível explicação pode ser o tamanho da amostra, que talvez tenha sido insuficiente para reproduzir tal correlação.

Na corrente casuística a idade esteve diretamente relacionada com a EMIC e esta associação é bem estabelecida na literatura. No entanto, foi de grande relevância a nossa observação de que, em nossa amostra, a correlação entre idade e a EMIC foi mais estreita nas mulheres com diagnóstico ecocardiográfico de hipertrofia miocárdica. Outros autores também observaram a associação entre EMIC e hipertrofia miocárdica em pacientes hipertensos⁷⁷. Esse resultado sugere a existência de mecanismos comuns indutores de crescimento miocárdico e de crescimento da camada íntima de grandes vasos. Um possível mecanismo seria a manutenção de estado pró-inflamatório dessas pacientes^{35,57,59,78}. O perfil de citocinas inflamatórias não foi avaliado no presente estudo, exceto a dosagem do PCR que não teve poder de discriminação entre os grupos de pacientes com ou sem hipertrofia miocárdica.

Em nossa casuística o diagnóstico de PE precoce não se associou a EMIC ou a prevalência de HAS e hipertrofia miocárdica. Outros autores associaram a PE pré-termo a maior risco de HAS e doenças cardiovasculares^{45,55}. Ghossein-Doha et al⁷⁹, a exemplo do corrente estudo, também não encontrou associação significativa entre a PE precoce e o desenvolvimento de HAS em mulheres inicialmente normotensas, sugerindo que talvez a PE precoce tivesse um papel maior na hipertensão iniciada logo no período pós-parto e não no desenvolvimento da hipertensão tardia. Isso mostra que esse aspecto ainda é

bastante controverso.

Os resultados do presente estudo oferecem subsídios que suportam as observações da literatura de que mulheres que relatam a PE em sua história obstétrica, apresentam maior risco de eventos cardiovasculares ao longo da vida.

7. Limitações

Algumas limitações do corrente estudo foram comentadas na discussão porém outras considerações ainda se fazem necessárias. O fato das medidas de pressão arterial terem sido coletadas em uma única consulta pode ser considerado como uma possível limitação, uma vez que dessa forma não foi possível descartar a presença de casos de hipertensão do avental branco ou hipertensão mascarada. Certamente a realização da monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) teria sido mais acurada na identificação das mulheres verdadeiramente hipertensas. No entanto a realização da MAPA não foi viável devido a recusa sistemática das pacientes em retornarem ao serviço em outra oportunidade para realização do exame.

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.

9. Perspectiva Clínica

Nas últimas décadas têm se tornado cada vez mais claro que mulheres com história de PE têm risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares ao longo da vida. As doenças hipertensivas da gestação têm, portanto, um impacto na saúde pública que vai muito além das complicações que acontecem durante a gravidez. Com 12 meses após o episódio de PE, já é possível identificar mulheres com alterações estruturais cardíacas e risco cardiovascular aumentado. Nosso estudo mostra que 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. Essas informações podem ser de grande valia na implementação de estratégias de prevenção precoce de doenças cardiovasculares nessa população específica, e reforçam a idéia de que essas mulheres necessitam de seguimento clínico diferenciado. Futuros estudos são necessários para determinar se essas estratégias de prevenção teriam impacto na redução de eventos cardiovasculares posteriores nessas mulheres.

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.

11. Anexos



Botucatu, 01 de setembro de 2008

Of. 360/08-CEP

Ilustríssima Senhora
Profª Drª Beatriz Bojikian Matsubara
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Drª Beatriz,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Risco cardiovascular em mulheres com história prévia de pré-eclâmpsia", a ser conduzido por Ricardo Mattos Ferreira, orientado por Vossa Senhoria recebeu do relator **parecer favorável**, aprovado em reunião de 01/09/2008.

Situação do Projeto: **APROVADO. Apresentar Relatório Final de Atividades ao final da execução deste projeto.**

Atenciosamente,



Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.

CEP: 18.618-970

Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143

e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br

e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 27 de abril de 2.010

OF. 195/2010-CEP

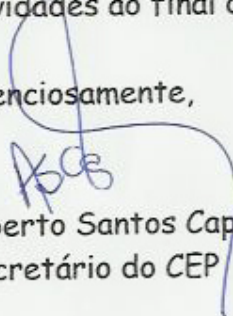
Ilustríssima Senhora
Prof^a. Dr^a. Beatriz Bojikian Matsubara
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Dr^a. Beatriz,

De ordem do senhor coordenador deste CEP informo que em 26/04/10 foi autorizada a **"Mudança do Desenho do Estudo de Casos e Controles para Estudo Analítico e Transversal de uma Coorte de Pacientes"** referente ao Protocolo CEP 2915-2008 - "Risco Cardiovascular em mulheres com história prévia de pré-eclâmpsia", aprovado em 01/09/08 através do ofício 360-08 CEP.

O CEP lembra aos pesquisadores da necessidade do envio de relatório final de atividades ao final do estudo ora citado já com a alteração autorizada.

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA*

Objetivo Acadêmico: Tese de Doutorado

Título constante no parecer inicial de aprovação:

"Risco cardiovascular em mulheres com história prévia de pré-eclâmpsia".

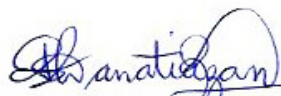
Título final:

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

Data da reunião do CEP que aprovou o parecer inicial: 01/09/2008.

Informo que em 26/04/2010 foi autorizada a "Mudança do Desenho do Estudo de Casos e Controles para Estudo Analítico e Transversal de uma Coorte de Pacientes" referente ao Protocolo CEP 2915-2008, através do ofício 195/2010.

Declaramos que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.



Profa Dra Silméia Garcia Zanati Bazan
Orientadora



Ricardo Mattos Ferreira
Orientado

09/07/15/01/2016 00000000 COMITE DE ETICA EM PESQUISA FMB - UNESP