



Maria Letícia Sperandéo de Macedo

**Avaliação vascular não invasiva
(NIVA) em gestantes com diabetes
gestacional e com hiperglicemia leve
utilizando o SphygmoCor®**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Área de Concentração em Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp, para obtenção do título de doutor.

Orientadora:
Professora Titular Marilza Vieira Cunha Rudge

**Botucatu
2007**

Maria Letícia Sperandéo de Macedo

Avaliação vascular não invasiva (NIVA) em gestantes com diabete gestacional e com hiperglicemia leve utilizando o SphygmoCor®

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Área de Concentração em Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp, para obtenção do título de doutor.

Orientadora:
Professora Titular Marilza Vieira Cunha Rudge

Botucatu
2007

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Macedo, Maria Leticia Sperandéo de.

Avaliação vascular não invasiva (NIVA) em gestantes com diabete gestacional e com hiperglicemia leve utilizando o SphygmoCor / Maria Leticia Sperandéo de Macedo. – Botucatu : [s.n.], 2007.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2007.

Orientadora: Marilza Vieira Cunha Rudge

Assunto CAPES: 40101150

1. Diabetes na gravidez

CDD 618.3

Palavras chave: Aplanação; diabete gestacional; Disfunção endotelial; Tonometria



Dedicatória

Aos meus pais Artur e Célia,

Pela presença que nos faz sentir sempre acompanhados.

Por nos ensinarem que as dificuldades devem ser enfrentadas com naturalidade e que nada é tão difícil assim...

Pelo apoio constante na busca dos nossos ideais.

A carreira acadêmica traz-me grande satisfação. Se não fora o exemplo dos senhores talvez tivesse escolhido outro caminho que, provavelmente, não me traria a mesma alegria.

To my dear Daniele,

One day, you told me;

_ I couldn't make it without you.

Today, is my turn to say;

_ It would have been impossible if you were not there with me.

Aos meus irmãos Arthur, Fernando e Caio,

Pelo apoio, pela alegria e pelo compartilhamento.

A convivência com vocês ajudou a lapidar minha personalidade e fez de mim uma pessoa melhor.

Às minhas cunhadas, Alessandra e Renata,

Pela torcida sincera e pela amizade.

*Aos meus sobrinhos; Marina, Sophia,
Rodrigo e Gustavo,*

*Al Sig Nucio e Sig.ra Susetta,
Mi avete accolto come una figlia,
anche se sono lontana di casa mi
sento in famiglia.*

A Ivana,

Per l' affetto e amicizia

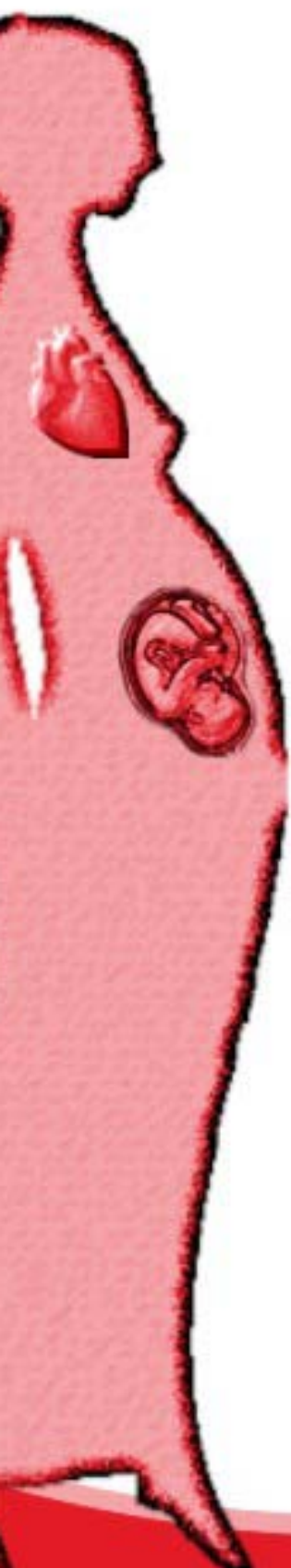


Homenagem

À Professora Marilza Vieira Cunha Rudge,

*Pelo seu espírito verdadeiramente acadêmico e empreendedor.
mas, sobretudo, por desejar e incentivar o progresso de seus
pares e tutelados. Isto é ser Professora Titular de verdade.*

*Eu agradeço por todo apoio e incentivo recebidos do início ao
fim deste trabalho de pesquisa.*



Agradecimientos

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, em especial à disciplina de Obstetrícia, à Faculdade de Medicina de Botucatu e, à UNESP pela minha formação como especialista e pela pós-graduação.

Ao Dr. Peraçoli e Dra. Iracema,

Pelos ensinamentos da residência e de sempre. Os senhores são exemplos de profissionais para todos nós que passamos pelo departamento. É uma honra poder ter convivido com os senhores.

À Profa. Dra. Maria Aparecida Mourão Brasil,

Pelo auxílio em todos os momentos da realização deste trabalho. Pela disponibilidade com que sempre me atendeu, pela amizade e pelo bom humor. Todos nós sabemos que uma tese de doutorado não se faz sozinho, tantas pessoas nos prestam auxílios inestimáveis para a sua realização.

A senhora é uma destas pessoas.

Aos amigos, Cláudia, Roberto, Vera e Joélcio por tantas palavras e gestos de amizade.

Ao setor de Pós-Graduação, em especial à Regina Spadin por todo auxílio prestado.

Às minhas queridas amigas de sempre e para sempre; Lillian, Daniela, Renata e Fabiana.

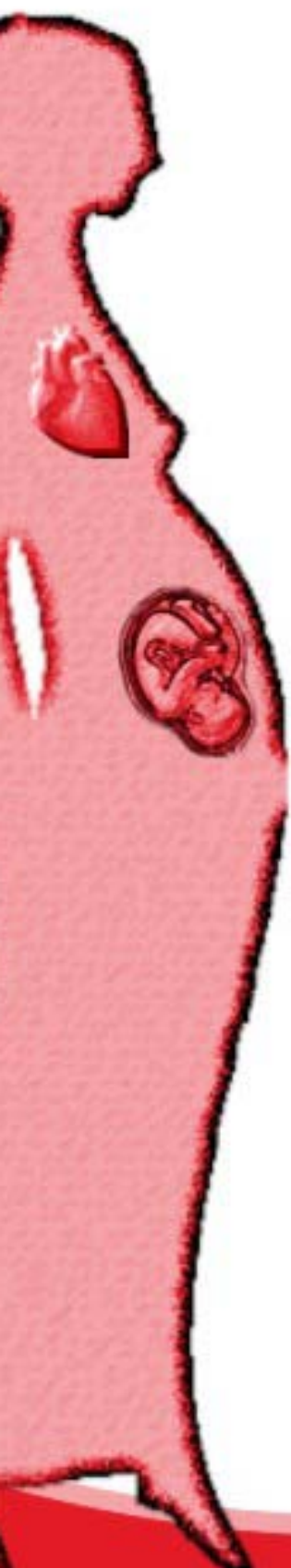
À Faculdade de Medicina de Jundiaí, em especial ao Departamento de Tocoginecologia, na pessoa do Dr. Nelson Maia, pela amizade e pela confiança no nosso trabalho.

Ao Curso de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo, na pessoa do Dr. José Lúcio Machado, diretor do Curso de Medicina, pelo apoio e amizade.

Ao Grupo de Apoio à Pesquisa - GAP da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

Ao Hélio Rúbens de Carvalho Nunes pela análise estatística.

Ao Marcos Aloise pelas ilustrações.



Agradecimento Especial
Special Thanks to

Ao Departamento Harris Birthright Centre for Fetal Medicine- King's College Hospital- London School of Medicine –University of London.

Ao Professor Kypros Nicolaides por nos receber em programa cooperativo para realização deste trabalho e também pelo treinamento em medicina fetal.

We are grateful to Prof. Nicolaides for having me in a co-operative program to develop the study here presented and for the training in fetal medicine.

À Dr. Makrina Savvidou pela co-orientação deste trabalho.

To Dr. Makrina Savvidou for being co-advisor in this work,

Aos companheiros de trabalho,

Daniele Luminoso, Christine Kayhura e James Anderson pelo trabalho em equipe, tabulação e organização do banco de dados.

To Daniele, Christine and James for the team work in organizing the data base.

Agradeço especialmente também,

À Universidade Cidade de São Paulo na pessoa do Prof. Rubens Lopes da Cruz, reitor da UNICID.

À UNICID e o Prof. Rubens foram a primeira instituição e representante a prestarem apoio para a realização deste trabalho.

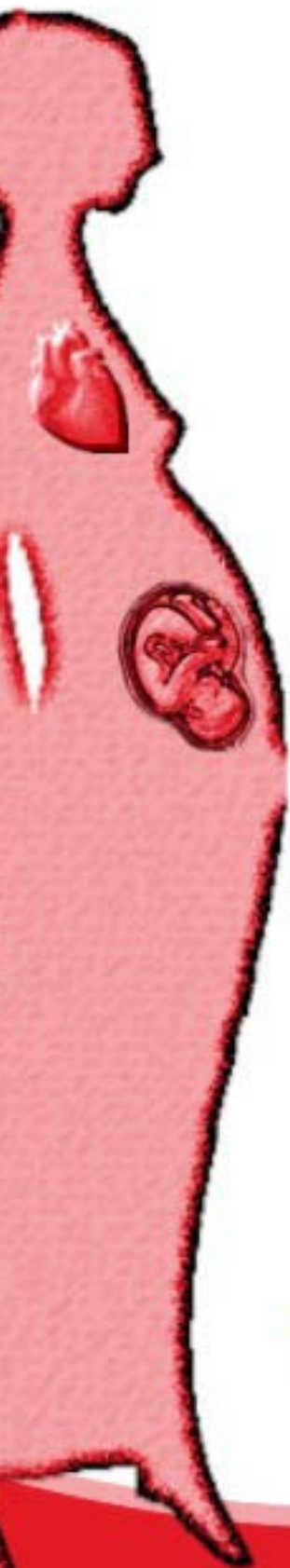
Agradeço ao Prof. Rubens pela generosidade e pela atenção que sempre me devota.

À CAPES pelo auxílio e apoio financeiro.



Sumário

Capítulo I _____	16
Resumo.....	18
Abstract.....	19
Introdução.....	20
Tonometria de aplanção.....	21
Referências Bibliográficas.....	35
Capítulo II _____	42
Abstract.....	48
Introduction.....	50
Methods.....	52
Results.....	58
Discussion.....	65
References.....	71
Capítulo III _____	76
Introdução.....	78
Revisão de Literatura.....	81
Objetivo.....	85
Material e Métodos.....	86
Referências Bibliográficas.....	89
Anexos.....	92



Capítulo I

Padronizado de acordo com as normas da Revista Femina

Tonometria de Aplanção – Método Promissor e não invasivo para avaliação da função endotelial na gravidez.

Applanation Tonometry - Non Invasive and Promising Method for Evaluation of Endothelial Function in Pregnancy.

Maria Letícia Sperandéo de Macedo^{*/}**

Daniele Luminoso^{*}**

Cláudia Garcia Magalhães*

José Carlos Peraçoli*

Iracema de Mattos Paranhos Calderon*

Marilza Vieira Cunha Rudge*

**Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.*

***Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí.*

****Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Università degli Studi di Cagliari-Sardegna Itália.*

RESUMO

A hipertensão gestacional está presente em cerca de 10% das gravidezes e ainda é a primeira causa de mortalidade materna no Brasil. O diabetes gestacional complica 7,6% das gestações no Brasil e está associado a resultados perinatais insatisfatórios. Estas complicações cursam com disfunção endotelial e alteração da elasticidade da parede vascular. A tonometria de aplanção é um método não invasivo, portátil e de fácil aprendizagem que avalia a função endotelial através do estudo da rigidez arterial (perda da elasticidade arterial). Além de avaliar a função endotelial este método oferece estudo indireto de vários parâmetros cardiovasculares centrais. O grande número de informações que este método obtém de maneira não invasiva, faz deste, um instrumento valioso em pesquisa. Apresenta grande potencial, especialmente, na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que cursam com comprometimento vascular na gravidez.

Palavras-Chave: Tonometria de Aplanção; Rigidez arterial; Disfunção Endotelial.

ABSTRACT

Gestational hypertension affects 10% of pregnancies and is still the first cause of maternal mortality in Brazil. Gestational diabetes affects 7,6% of pregnancies in Brazil and is associated with an unsatisfactory peri-natal outcome. These complications are associated to endothelial dysfunction and abnormal elasticity of the arterial wall. Applanation tonometry is a non-invasive, portable and easy learning method that evaluates endothelial function by the study of arterial stiffness (lost of arterial elasticity). Beyond the endothelial function evaluation, this method gives, indirectly, several central cardiovascular parameters. The great number of information obtained non invasively by this method, makes of this, a valuable instrument in research. It has special potential to help in the comprehension of the mechanisms of those diseases that presents with vascular commitment in pregnancy.

Keywords: Applanation tonometry; Arterial Stiffness; Endothelial Dysfunction.

INTRODUÇÃO

A função endotelial alterada está implicada nas duas complicações clínicas mais freqüentes da gestação: hipertensão e diabetes (Porta et al., 1987, Ramsay et al., 2003, Montenegro et al., 2004)

As gestações complicadas por estas entidades são consideradas de alto risco pela freqüência e pelas repercussões maternas e perinatais. A hipertensão gestacional está presente em cerca de 10% das gravidezes e ainda é a primeira causa de mortalidade materna no Brasil (Peraçoli & Parpinelli, 2005, Bezerra et al., 2005). O diabetes gestacional, está presente em 2% a 4 % das gestações nos Estados Unidos (Counstan et al., 1995, Katz et al., 2002), e em até 7,6% das gestações no Brasil (Ministério da saúde, 2001). Está associado a resultados perinatais insatisfatórios, óbito fetal inexplicável e desenvolvimento futuro de diabetes tipo II após a 4 década em 50% das mulheres que desenvolveram diabetes na gestação (Cunningham et al., 2001, Silva et al., 2003, Rudge et al., 2007).

O endotélio vascular é uma camada de células que reveste a parede interna dos vasos sanguíneos, é sensível às mudanças de forças hemodinâmicas e responde à esses fatores liberando substâncias vasoativas para garantir a homeostase (Verma et al., 2002). O óxido nítrico é uma das mais potentes substâncias vasodilatadoras produzidas pelo endotélio, relaxando a musculatura lisa dos vasos com a consequente

queda da resistência periférica. Quando sua produção é ineficiente ou sua biodisponibilidade é inadequada, estamos frente a uma das vertentes da chamada “disfunção endotelial” (Verma et al., 2002, Cerqueira et al., 2002).

A adequada adaptação do organismo materno à gestação cursa com aumento da produção de óxido nítrico e queda da resistência vascular periférica com conseqüente queda da pressão arterial (Williams et al., 1997, Savvidou et al., 2000). Nas gestações complicadas por hipertensão ou diabete, há disfunção da célula endotelial e diminuição da biodisponibilidade ou da produção de óxido nítrico (Garner et al., 1990, Wilkinson et al., 2000, Savvidou et al., 2002, Savvidou et al., 2003, Davidson et al., 2004,).

A disfunção endotelial está relacionada à rigidez arterial e pode ser estudada por método físico não invasivo denominado *tonometria de aplanção* (McEniery et al., 2006).

Tonometria de aplanção é o método no qual a morfologia da onda de pressão arterial de determinada artéria pode ser estudada de maneira não invasiva com o objetivo de obter o índice de rigidez (elasticidade) arterial (Hayward et al., 2002). Esta técnica é baseada nos princípios da tonometria ocular utilizada para medida da pressão intraocular pela “aplanção “da superfície do globo ocular (Hayward et al., 2002).

O'Rourke et al., 1996 desenvolveram equipamento eletrônico e portátil para realização de tonometria de aplanção arterial. É um sistema de análise da onda de pulso, que avalia, de maneira não invasiva, a rigidez do sistema arterial. Seu software é equipado com uma função de transferência na qual através da leitura da onda de pulso de vaso periférico são obtidos os parâmetros centrais (aorta) (Mackenzie et al., 2002).

O aparelho consta de um transdutor (tonômetro) com formato e dimensões de uma caneta, que apresenta na ponta um sensor - cristal piezzoelétrico - acoplado a um computador com o software específico. (Figura 1)



Figura 1- Fotografia do Equipamento SphygmoCor®.

A leitura da onda de pulso é feita pela colocação deste tonômetro sobre o ponto mais forte de pulsação arterial de determinada artéria; esta artéria é suavemente comprimida contra os tecidos mais profundos como osso ou cartilagem, resultando em uma superfície “aplanada” que possibilita ao sensor captar as variações da onda de pulso (figura 2,3 e 4). Este sinal é captado e interpretado pelo software que reproduz e analisa a onda de pulso (Hayward et al 2002, Salvi et al., 2004).

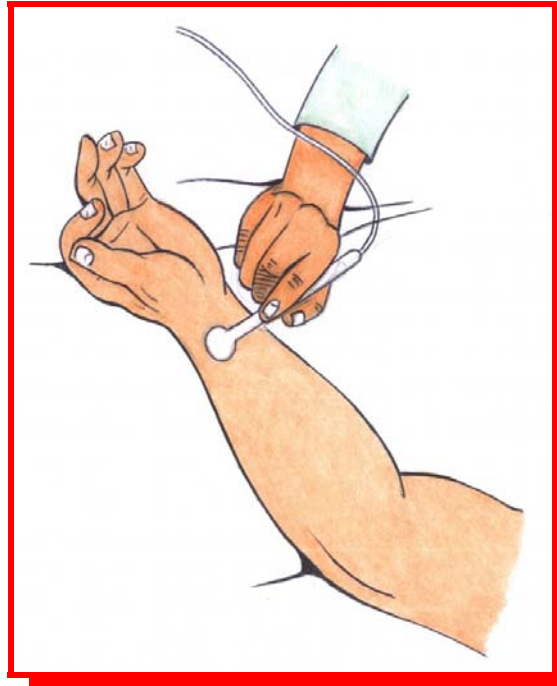


Figura 2- Ilustração representando a técnica para obtenção da onda de pulso. Colocação do transdutor sobre o ponto máximo de pulsação da artéria radial do paciente.

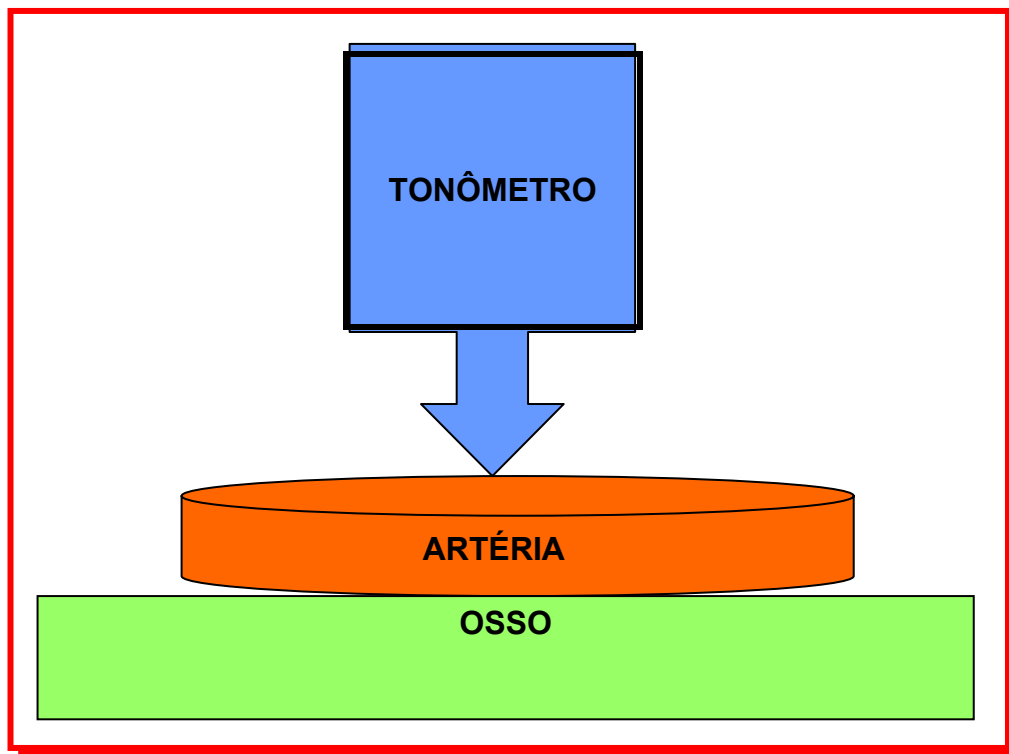


Figura 3 - Representação esquemática do tonômetro exercendo pressão sobre a artéria e osso.

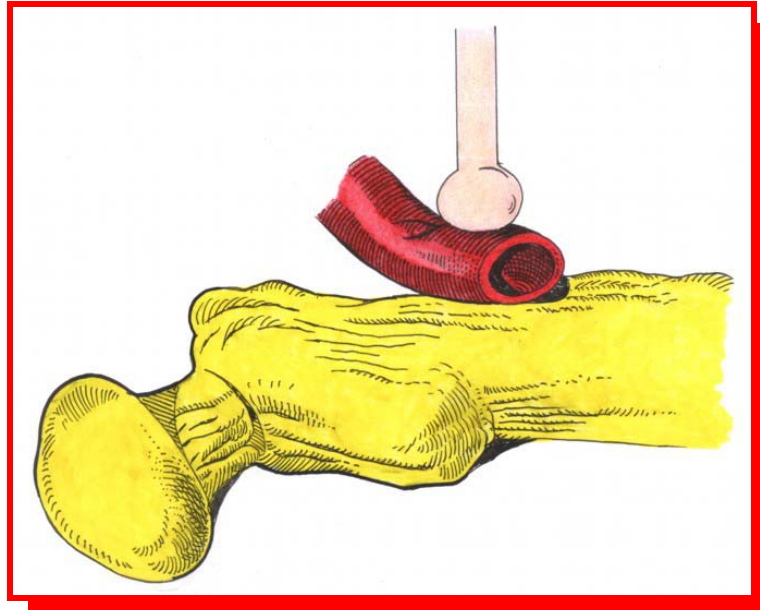


Figura 4 – Ilustração representando a aplanção da parede arterial quando comprimida entre tonômetro e o osso.

Este sistema foi clinicamente validado e demonstrou ser método reprodutível e com fácil aplicabilidade clínica (O'Rourke et al., 1996).

O estudo da rigidez arterial vem ganhando muito interesse nos últimos anos e sua importância está na relação existente entre os fatores de risco (idade avançada, hipertensão arterial, obesidade, hipercolesterolemia, diabetes e tabagismo) para doença cardiovascular e a rigidez do sistema arterial (McEniery et al., 2006).

A rigidez arterial é a manifestação mais precoce destas doenças, antes mesmo do aparecimento da placa de ateroma (Wilkinson et al., 2000).

A elasticidade da parede arterial depende de vários fatores,

entre eles estão: os elementos estruturais da parede do vaso como elastina e colágeno, a pressão de distensão vascular e o tônus do músculo liso vascular. Mudanças no tônus muscular e quebra da integridade do colágeno e elastina alteram a distribuição de forças na parede arterial promovendo remodelamento da parede do vaso, tornando-o mais rígido. Essas mudanças do tônus vascular estão diretamente relacionadas com a produção local de óxido nítrico pelo endotélio vascular.

Estudos recentes utilizando tonometria de aplanção demonstraram que existe relação direta entre rigidez da parede arterial e disfunção endotelial. Estes fatores foram avaliados pela análise da onda de pulso e pela velocidade da onda de pulso, duas técnicas obtidas pela tonometria de aplanção (Hayward et al., 2002, Wilkinson et al., 2002, Wilkinson et al., 2002, McEniery et al., 2006).

O sistema de tonometria de aplanção desenvolvido por O'Rourke e cols é denominado comercialmente de Sphygmocor e estuda a rigidez arterial por duas técnicas distintas; a velocidade da onda de pulso e a análise da onda de pulso. A **velocidade da onda de pulso (pulse wave velocity)** é o cálculo do tempo que a onda de pulso leva para percorrer uma distância conhecida. Para esta distância, o trecho mais utilizado é aquele entre a artéria carótida e a artéria femoral. Um eletrocardiograma, que monitora a paciente, é acoplado ao microcomputador e as ondas de pulso destas artérias (carótida e femoral) são obtidas separadamente pela técnica da tonometria de aplanção. O software utiliza a onda R do ECG e

a base (pé) da onda de pulso para calcular o tempo e a velocidade em metros por segundos que a onda de pulso leva para percorrer este trecho da aorta.

Esta técnica aplicada neste segmento do corpo em questão tem relação direta com a rigidez da aorta (figura 5 e 6).

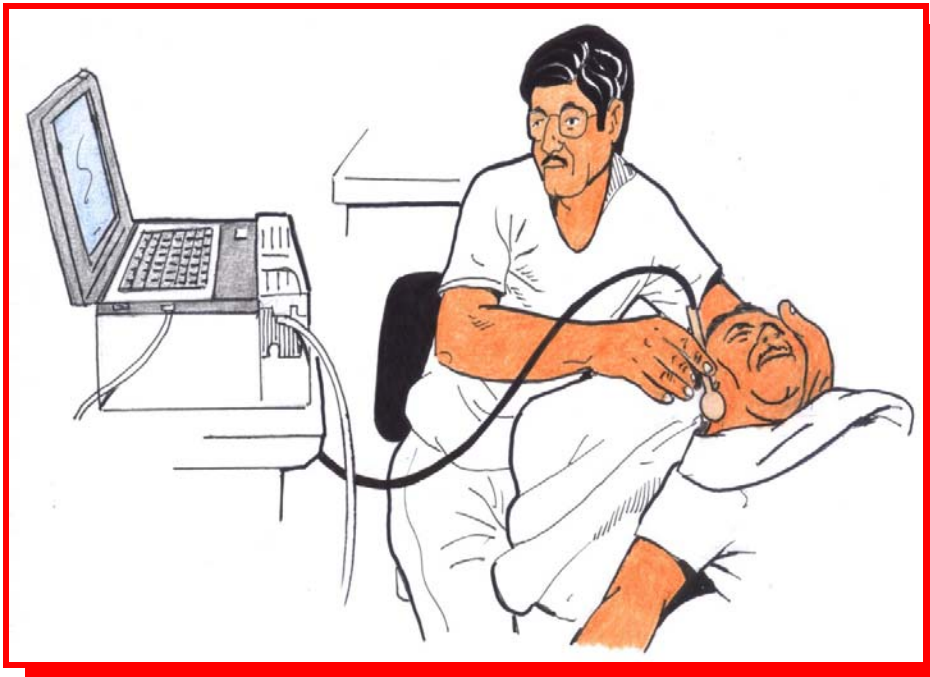


Figura 5 – Leitura da onda de pulso da artéria carótida

Velocidades mais baixas são uma das características de sistemas mais elásticos demonstrando que a artéria não perdeu a capacidade elástica de acomodar (distensão) o volume de sangue e nem a de absorver o impacto de pressão sobre a parede. Isso significa que a onda de pressão de pulso é transmitida mais lentamente. Velocidades altas

representam o mecanismo contrário; a parede da artéria apresenta remodelamento das fibras e aumento do tônus da musculatura lisa, tornando-se rígida. Isto resulta em pouca capacidade de absorver o impacto de pressão antes de transmitir a onda de pulso, fazendo com que este pulso de pressão seja propagado quase que imediatamente (Mackenzie et al., 2002, Wilkinson et al., 2003, Salvi et al., 2004).



Figura 6 – Laudo Velocidade da Onda de Pulso obtido Sphygmocor®.

A análise da onda de pulso (pulse wave analysis) estuda a morfologia da onda de pulso. A leitura da onda de pulso é feita da mesma maneira que a da velocidade da onda de pulso, porém neste caso os vasos a serem estudados são a artéria radial, que já foi validada e a artéria carótida. A morfologia da onda de pulso é obtida e registrada no microcomputador e a função de transferência do software produz a morfologia da onda de pulso da aorta ascendente derivada da onda de pulso da artéria radial. Esta técnica avalia a rigidez arterial sistêmica e a pressão arterial central de maneira indireta pela função de transferência.

A morfologia da onda de pressão é composta de uma onda de pressão progressiva gerada pela contração ventricular e uma onda de pressão retrógrada (refletida), gerada pela reflexão da onda de pressão ao encontrar obstáculos ao seu trajeto como a bifurcação dos vasos (figura 7).

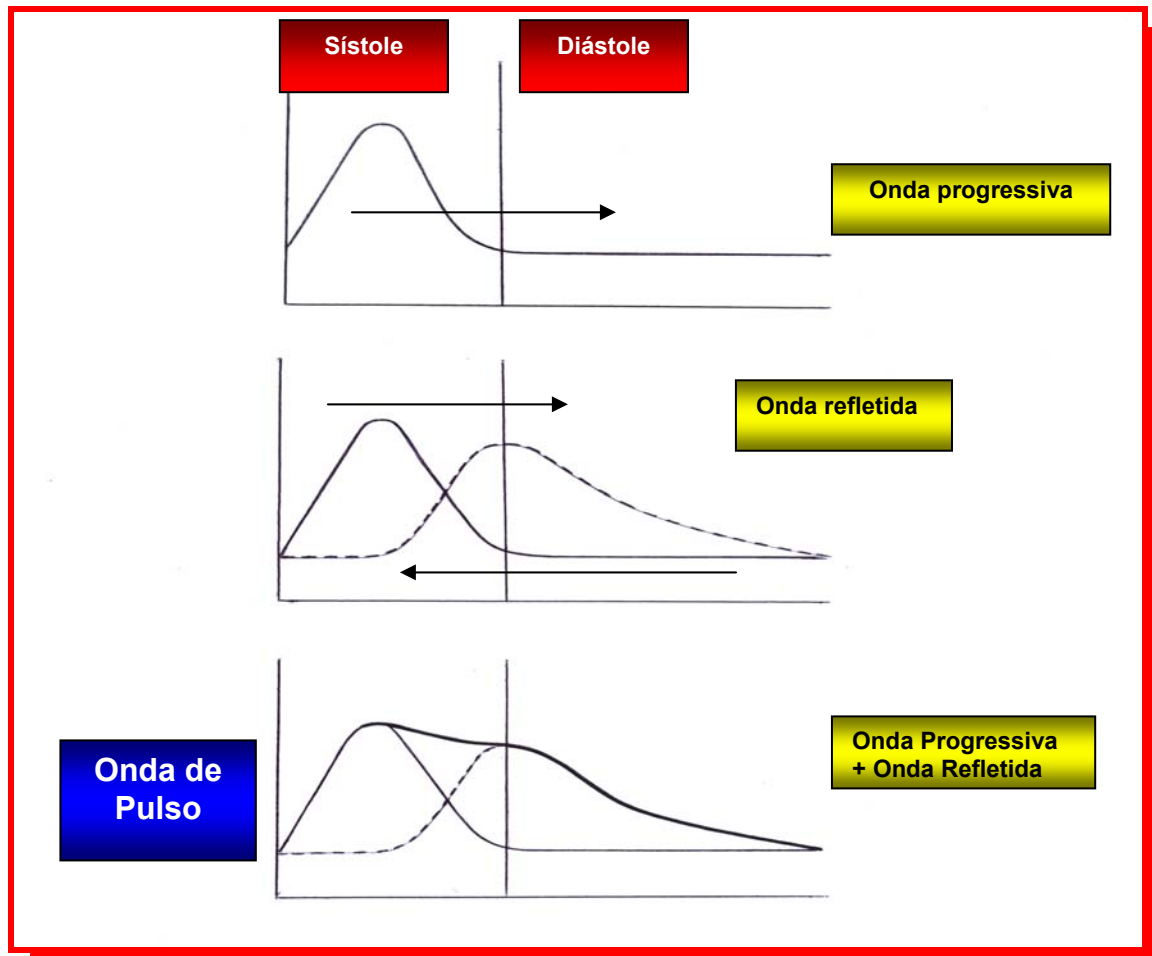


Figura 7 – Representação esquemática da formação da onda de pulso que é uma somatória entre a onda progressiva e onda refletida

O conceito da onda refletida é fundamental para compreensão e interpretação da morfologia da onda. Em sistemas elásticos, a onda de pressão do pulso percorre o trajeto em questão em baixa velocidade e a onda refletida retorna a raiz da aorta na diástole, aumentando a pressão do pulso nesta fase do ciclo cardíaco e melhorando a perfusão coronariana que ocorre na diástole. Em sistemas rígidos, a onda

refletida retorna ao coração ainda na sístole cardíaca, o que aumenta a resistência periférica intravascular a ser vencida neste período (sístole), aumentando a pressão de ejeção ventricular (trabalho cardíaco) o que resultará em má perfusão das artérias coronárias (isquemia miocárdica) e hipertrofia ventricular esquerda (HVE) (Figura 8). É importante ressaltar que a HVE é um dos principais fatores de risco de morbidade e mortalidade de causa vascular na população geral (Blacher et al., 1999, Mackenzie et al., 2002, Wilkinson et al., 2003).

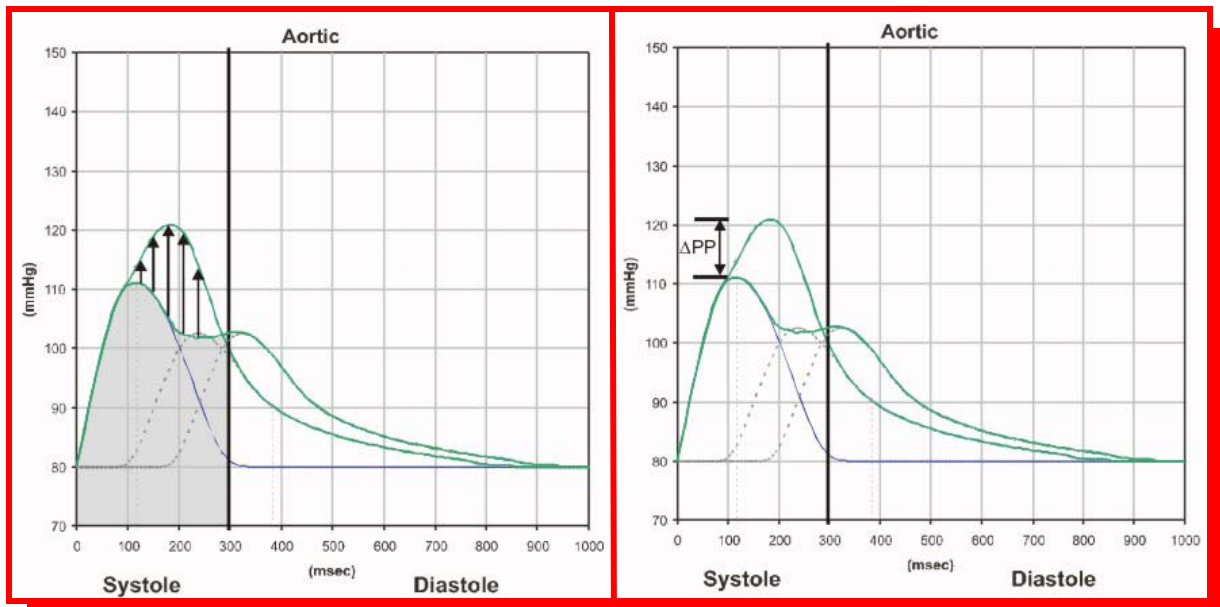


Figura 8 – Onda refletiva retorna ainda na sístole aumentando a pressão nesta fase do ciclo cardíaco.

O principal parâmetro da análise da onda de pulso é o índice de amplificação (aumento). Este é medido pela diferença entre os dois picos de pressão da onda progressiva e da onda refletida e é expresso como porcentagem da pressão do pulso. A pressão do pulso é a diferença de pressão entre o pico sistólico e a pressão diastólica final (Mackenzie et al., 2002, Wilkinson et al., 2002) (figura 9)



Figura 9 – Análise da Onda de Pulso obtido pelo SphygmoCor®, demonstrando a morfologia da onda na artéria radial e na artéria aorta. A onda da artéria aorta é obtida mediante função de transferência.

A tonometria de aplanção demonstrou ser método reproduzível e confiável, foi validado em animais e em humanos e tem a vantagem de utilizar técnica não invasiva, de fácil aprendizagem, é obtida com o uso de equipamento portátil e de fácil aplicabilidade clínica (Hayward et al., 2002).

Esta técnica foi explorada por vários grupos de pesquisa em animais e humanos. Além de estudos sobre a fisiologia do sistema vascular, foi demonstrada relação direta entre rigidez arterial e risco aumentado de hipertensão, rigidez arterial e disfunção endotelial, rigidez arterial e taxa de mortalidade por evento cardiovascular, e também de rigidez arterial e hipercolesterolemia, diabetes tipo I, tipo II, insulinemia pos prandial e estados hiperinsulinemicos (Blacher et al., 1999, Duanping et al., 1999, Brooks et al., 1999, Brooks et al., 2001, Wilkinson et al., 2002, Wilkinson et al., 2003, Westerbacka et al., 2005, Greenfield et al., 2006).

Na gravidez, foi estudada a relação entre a onda de pulso e as alterações fisiológicas cardiovasculares da gravidez (Smith et al., 2004), assim como, a relação entre o índice de amplificação e hipertensão induzida pela gravidez.

Os resultados apontaram significativo aumento da rigidez arterial na pré-eclampsia (Elvan- Taspinar et al., 2004, Spasojevic et al., 2005). Outros trabalhos evidenciaram a correlação inversa entre peso de nascimento fetal e rigidez arterial de grávidas normais (Elvan-

Taspinar et al., 2005).

Este método tem a vantagem de ser inócuo, não invasivo, e portátil e ainda de fácil aprendizagem. Seu uso em pesquisa trará um avanço no entendimento fisiopatológico da gestação e das patologias maternas que cursam com comprometimento vascular. A sua aplicabilidade clínica demanda mais investigações mas parece ser método promissor e de baixo custo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Porta M, La Selva M, Molinatti P, Molinatti GM. Endothelial cell function in diabetic microangiopathy. *Diabetologia* 1987;30:601-9.
 2. Ramsay JE, Simms RJ, Crawford Lynn, Greer IA, Lumsden MA, Sattar N. Enhancement of Endothelial Function by pregnancy. Inadequate response in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(2) 475-479.
 3. Montenegro CAB, Leite SP, Castro P, Regattieri N, Lima MLA, Filho JR. Predição e Prevenção da Toxemia Gravídica:2004. *Femina* 2004; 32 (6) 509-515.
 4. Peraçoli JC, Parpinelli MA. Síndromes Hipertensivas da Gestação: Identificação de Casos Graves. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(10): 627-34.
 5. Bezerra EHM, Alencar Júnior CA, Feitosa RFG, Carvalho AAA. Mortalidade Materna por Hipertensão: índice e análise de suas características em uma maternidade-escola. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005; 27(9):548-53.
-

-
6. Counstan DR. "Diabetes in America" 2nd edition. National Diabetes Data Group. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases. NIH Publications n° 95 – 1468/ 1995.
 7. Katz L, Amorin M, Coutinho I, Santos LC. Análise Comparativa de Testes Diagnósticos para Diabete Gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002; 24(8): 527-33.
 8. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus- Brasília: Ministério da Saúde- 2001.
 9. Rudge MVC, Calderon IMP. A Responsabilidade do Obstetra Sobre o Diagnóstico e o Tratamento do Diabete Melito Gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007; Editorial.
 10. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Diabetes. In *Williams Obstetrics*. McGraw-Hill: USA- 2001;1359-81.
 11. Silva MRG, Calderon IMP, Gonçalves LC, Aragon FF, Padovani CR, Pimenta WP. Ocorrência de Diabetes Melito em Mulheres com Hiperglicemia em Gestação prévia. *Rev Saúde Pública.* 2003;37(3): 345-50.
-

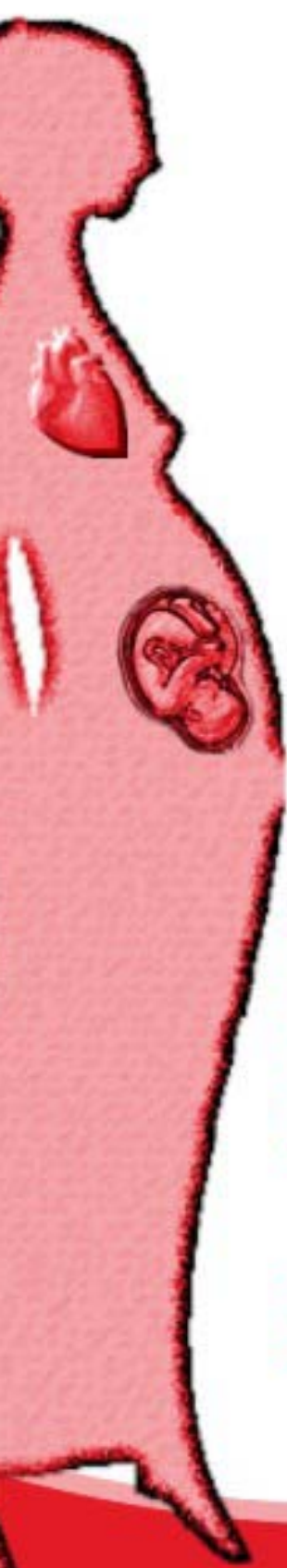
-
12. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation* 2002;105: 546-49.
 13. Cerqueira NF, Yoshida WB. Óxido Nítrico. Revisão. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2002: 17(6); 417-23.
 14. Savvidou MD, Kametas NA, Donald AE, Nicolaides KH. Non-Invasive Assessment of Endothelial Function in Normal Pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000: 15;502-507.
 15. Williams DJ, Vallance PJ, Neild GH, Spencer JAD, Imms FJ. Nitric Oxide-Mediated Vasodilation in Human Pregnancy. *AM J Physiol* 1997: 272 (41); H748-52.
 16. Davidson JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi A, Quaggin S, Dechend R, Luft FC. New Aspects in the Pathophysiology of Preeclampsia. *J AM Soc Nephrol* 2004: 15; 2440-48.
 17. Savvidou MD, Hingorani Ad, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *The Lancet* vol 361, May 3, 2003.
-

18. Savvidou MD, Geerts L, Nicolaides KH. Impaired vascular reactivity in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2002: volume 186, number 1.
 19. Garner PR, D'alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. Preeclampsia in Diabetic Pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(2): 505-08.
 20. Wilkinson IB, MacCallum H, Rooljmans DF, Murray GD, Cockcroft JR, McKnight JA, Webb DJ. Increased Augmentation Index and Systolic Stress in type 1 diabetes Mellitus. *QJ Med* 2000;93;441-48.
 21. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Newby DE, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Endothelial Function is Associated with Pulse Pressure, Pulse Wave Velocity, and Augmentation Index in Healthy Humans. *Hypertension* 2006. Published on line before print August 28, 2006.
 22. Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of Endothelial Function Using Peripheral Waveform Analysis. A Clinical Application. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:521-8.
 23. O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. *J Hypertens* 1996; 14:147-57.
-

-
24. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJ Med* 2002; 95: 67-74.
 25. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: The PulsePen device. *Journal of Hypertension* 2004; 22 (12) 2285-2293.
 26. Wilkinson IB, MacCallum H, Rooijmans DF, Murray GD et al. Increased augmentation index and systolic stress in type 1 diabetes mellitus. *Q J Med* 2000; 93:441-48.
 27. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ et al. Nitric Oxide regulates Local Arterial Distensibility In Vivo. *Circulation* 2002; 105:213-217.
 28. Wilkinson IB, MacCallum H, Cockcroft JR, Webb DJ. Inhibition of basal nitric oxide synthesis increases aortic augmentation index and pulse wave velocity in vivo. *Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol*, 2002; 53:189-192.
 29. Wilkinson IB. Arterial Stiffness, endothelial function and cardiovascular disease. Green College, Oxford. Submitted for the degree of Doctor of Medicine. Hilary term 2003.
-

-
30. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of Aortic Stiffness on Survival in End-Stage Renal Disease. *Circulation* 1999; 99:2434-39.
 31. Lian D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, et al. Arterial Stiffness and the Development of Hypertension. The ARIC Study. *Hypertension* 1999; 34:201-206.
 32. Wilkinson IB, McEniery CM. Arterial Stiffness, Endothelial Function and Novel Pharmacological Approaches. Annual Scientific Meeting of ASCEPT 2003. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2004; 31: 795-799.
 33. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A et al. Increased Central Pulse Pressure and Augmentation Index in Subjects With Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(6):1005-11.
 34. Greenfield JR, Samaras K, Chisholm DJ, Campbell LV. Effect of Postprandial Insulinemia and Insulin Resistance on Measurement of Arterial Stiffness (augmentation index). *Inter J Cardiol* xx 2006 xxx-xxx. Article In Press.
 35. Brooks B, Molyneaux L, Yue DK. Augmentation of Central Arterial Pressure in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(10): 1722-27.
-

-
36. Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK. Augmentation of Central Arterial Pressure in Type 2 Diabetes. *Diabetes UK. Diabetic Medicine* 2001; 18:374-380.
 37. Westerbacka J, Leinonen E, Salonen JT, Salonen R, et al. Increased Augmentation of Central Blood Pressure is Associated with Increases in Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetologia* 2005; 48:1654-1662.
 38. Smith SA, Morris JM, Gallery EDM. Methods of Assessment of the Arterial Pulse Wave in Normal Human Pregnancy. *AM J Obst Gynecol* 2004; 190: 472-6.
 39. Spasojevic M, Smith SA, Morris JM, Gallery EDM. Peripheral Arterial Pulse Wave Analysis in Women With Pre-Eclampsia and Gestational Hypertension. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 112:1475-1478.
 40. Elvan-Taspinar A, Franx A, Bots ML, Bruinse HW, Koomans HA. Central Hemodynamics of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Am J Hypertension* 2004; 17:941-46.
 41. Elvan-Taspinar A, Franx A, Bots ML, Koomans HA, Bruinse HW. Arterial Stiffness and Fetal Growth in Normotensive Pregnancy. *Am J Hypertension* 2005; 18:337-341.
-



Capítulo II

Esta pesquisa foi realizada em um programa cooperativo entre o Harris Birthright Centre for Fetal Medicine - King's College Hospital London - School of Medicine University of London e o Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - Disciplina de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP mediante bolsa sanduiche - PDEE - fornecida pela CAPES e apoio da Fetal Medicine Foundation - London.

Padronizado de acordo com as normas para publicação da Revista *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*

MINISTERIO da Educação - Anexos I e II - 2º Andar
Caixa Postal 365
70359-970 - Brasília, DF
Brasil



Ilmo(a). Sr(a).
MARIA LETÍCIA SPERANDÊO DE MACEDO
RUA MAGNÓLIA N° 60
VILA DOS MÉDICOS
BOTUCATU
SP
BRASIL
18603640

Brasília, 7 de abril de 2005.
N.Ref: CCE 0004/2005
Processo: BEX0506/05-2

Prezado(a) Senhor(a),

Informamos que a CAPES atendeu ao seu pedido de bolsa para estudos no exterior nos seguintes termos :

. 9 parcelas de L\$769,00 a partir de julho de 2005 (Observar o item 4.3.1 das orientações do programa, em anexo).

. Um auxílio instalação de L\$629,00, para o período da concessão da bolsa, cujo equivalente em reais será pago no Brasil antes da partida (observar o item 4.2 das orientações do programa, em anexo);

. Passagem aérea, trecho :
BOTUCATU-SP(BR)/LONDRES(GB)/BOTUCATU-SP(BR)

. Os valores pagos no Brasil serão convertidos em reais, no dia do pagamento, com base na taxa de câmbio adotada pela CAPES.



Em anexo, encaminhamos os documentos, discriminados abaixo, que devem ser lidos atentamente:

- Uma declaração referente à bolsa concedida na língua do país de destino ou em inglês;
- Duas vias do Termo de Compromisso, devendo uma delas ser assinada e devolvida à CAPES;
- Um formulário para informações necessárias à emissão de passagem;
- Um formulário para informações necessárias para pagamentos no Brasil (quando for o caso);
- Um informativo sobre o acompanhamento do processo na CAPES;
- Uma ficha para informações sobre o endereço residencial e bancário do bolsista no exterior;
- Um exemplar do roteiro para elaboração do relatório final;
- Um exemplar das orientações ao bolsista de Doutorado Sanduíche no Exterior;

O não recebimento de sua resposta por escrito, no prazo máximo de 60 (sessenta) dias a contar desta data, implicará o cancelamento da concessão da bolsa.

Alertamos que a questão do afastamento do país deverá ser resolvida por V.Sa. e pela instituição com a qual mantém vínculo empregatício, quando for o caso. A formalização do afastamento deverá ser encaminhada à CAPES.

Solicitamos que sejam fornecidos nome, endereço e telefone do procurador/representante que tratará de eventuais assuntos de seu interesse junto a esta coordenação. Informações sobre a bolsa concedida poderão ser prestadas a V. Sa. ou a seu procurador/representante, devendo a consulta ser feita preferencialmente por escrito (correio, fax ou e-mail), evitando ao máximo a utilização do telefone.

Esclarecemos que ficam automaticamente cancelados o auxílio-instalação e a passagem de ida, no caso em que o seu afastamento do País tenha se dado anteriormente à concessão da bolsa, sem o conhecimento prévio da CAPES.

Atenciosamente,

Zena Martins

Coordenadora de Candidaturas a Bolsas e Auxílios no Exterior

unesp  **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**
CAMPUS DE BOTUCATU
FACULDADE DE MEDICINA
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

BOTUCATU, SP - Rubião Jr. - Cep 18.618-970 - ☎ (14) 3811-6227/6090 - Cx Postal 530 - FAX (14)3882-1933 - e-mail:secretgo@fmb.unesp.br

Botucatu, 12 de junho de 2007.

À CAPES

Prezados senhores,

É com satisfação que comunico que Maria Letícia Sperandéo de Macedo, minha orientada no programa de Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP, retornou ao Brasil em 15 de março de 2007 e está em processo de finalização da tese que será defendida no dia 30 de julho nesta Faculdade.

A bolsista Maria Letícia S de Macedo atingiu todos os objetivos propostos para o estágio no Kings College Hospital - London School of Medicine onde realizou a coleta dos dados de seu trabalho, bem como aprendeu nova técnica (Tonometria de Aplanção) para padronização e aprimoramento do diagnóstico do Serviço de Obstetrícia dessa Faculdade na atenção às gestantes diabéticas e hipertensas.

Como consequência dos conhecimentos adquiridos neste intercâmbio tive, com a colaboração da bolsista, oportunidade de realizar um segundo projeto de pesquisa apresentado à CAPES para ser desenvolvido no Brasil, que foi aprovado e tem o recurso liberado para compra da aparelhagem necessária.

Finalmente, agradeço à CAPES pela concessão da bolsa "sanduíche" e reitero a importância do estágio e da liberação do recurso para o Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Acredito que estes estágios são de grande valia para o aprimoramento e atualização das linhas de pesquisa em desenvolvimento no Brasil.

Atenciosamente,



Dra Marilza Vieira Cunha Rudge

Professora Titular de Obstetrícia da FMB/UNESP

Director: Professor Kypros Nicolaides

Suite 9 Golden Jubilee Wing
King's College Hospital
Denmark Hill
London SE5 9RSTel: 020 - 7737 4000
ext: 8463 / 8464 / 8465
020 - 7346 3040
Fax: 020 - 7733 9534

TO WHOM IT MAY CONCERN

Dr. Maria Leticia Sperandeo de Macedo

The above named doctor was attached to our unit as a research fellow in Fetal Medicine under my supervision between 17th March 2005 until 9th March 2007. During this time she received extensive training and participated in the following procedures:

- Ultrasonography for the prenatal diagnosis of congenital abnormalities, including hydrocephalus, spina bifida, facial defects, pulmonary tumours and cysts, renal and gastrointestinal defects, skeletal dysplasia, and markers of chromosomal abnormalities
- Ultrasound screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks by measurement of fetal nuchal translucency thickness, assessment of the nasal bone, Doppler of the tricuspid flow and Doppler in the Ductus venosus.
- Fetal echocardiography
- Cervical assessment for the prediction of preterm delivery
- Doppler measurements of the uterine artery, umbilical artery, fetal middle cerebral artery and Ductus venosus for the assessment of placental perfusion and fetal circulation.

She also observed:

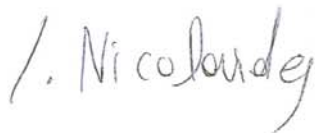
- Chorion villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping and the prenatal diagnosis of genetic disorders by DNA analysis.
- Cordocentesis for fetal blood transfusions in red blood cell isoimmunisation and platelet transfusions in alloimmune thrombocytopenia.
- Pleuro-amniotic shunting in cases of pleural effusions.
- Endoscopic laser coagulation in severe twin-to-twin transfusion.

Endoscopic endotracheal placement of a balloon in fetuses with diaphragmatic hernia.

Dr. Macedo is an extremely pleasant and hard working doctor who carried out with enthusiasm, responsibility and efficiency all her duties and demonstrated a great interest and competence in Fetal Medicine.

Should you require any further information please do not hesitate to contact me.

Kypros Nicolaides

March 10th 2007


Fetal Medicine: Anthony Abbas, Sarah Bower, Anna Cockell, Nicola Flack,
Jon Hyett, Chineze Otigbah, Leonie Penna, Nurit Zosmer
Fetal Cardiology: Ian Huggon, Lindsey Allan
Fetal Haematology: Aleksandar Mijovic, David Rees

Paediatric Surgery: Mark Davenport, Shaleish Patel
Paediatric Neurosurgery: Chris Chandler, Sarj Bassi
Perinatal Urology: Jeeta Dhillon

Maternal arterial stiffness by Pulse Wave Analysis and Pulse Wave Velocity: Ranges for Normal Pregnancies and Behavior During Gestation

MLS Macedo ^{1,2}, D Luminoso ^{1,3} Savvidou MD¹ and K Nicolaides¹

1-Harris Birthright Centre for Fetal Medicine-King's College London

2-Department of Gynecology and Obstetrics, Botucatu Medical School, Sao Paulo State University, Brazil.

3-Department of Obstetrics and Gynaecology, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari, Italy

ABSTRACT

Background: Normal pregnancies are the result of a good maternal adaptation to pregnancy. These changes in the maternal circulation are the natural mechanism to compensate the demands of the new condition in normal pregnancy. When the necessary changes fail to occur in pregnancy, there is a great chance of the development of pregnancy induced hypertension³. Maternal cardiovascular changes affect arterial stiffness and this can be demonstrated by applanation tonometry, a non-invasive method that provides useful information about maternal central hemodynamics parameters. **Objectives:** The purpose of this study was to build a curve of normal ranges for Augmentation Index in pregnancy and to demonstrate the maternal cardiovascular behavior assessed by applanation tonometry. **Methods:** Pulse wave analysis and pulse wave velocity were obtained by applanation tonometry of 195 pregnant women. Measurements were performed once in pregnancy and ranges were obtained through out pregnancy from 11 to 41 weeks of gestation. The same measurements were obtained from 25 nonpregnant healthy controls. **Results:** Augmentation Index was significantly lower in pregnancy ($p=0,000$). Central systolic ($p=0,001$), central diastolic ($p=0,008$) and central pulse pressures ($p=0,002$) were lower than controls. Heart rate was increased ($p=0,000$) and ejection duration ($p=0,0002$), heart cycle ($p= 0,000$), diastole and systole ($p=0,000$) time were shorter in pregnancy. Radial and femoral pulse wave velocity

showed no significant difference. **Conclusion:** Applanation tonometry is a good method to assess the cardiovascular function in pregnancy. Augmentation Index is lower and changes with gestation. Normal pregnancies presents with a drop in central systolic, diastolic and pulse pressures and an increase in heart rate. Our results also showed that are no differences in Pulse Wave Velocity between healthy controls and normal pregnancies.

INTRODUCTION

Normal pregnancies are the result of a good maternal adaptation to pregnancy. The most important haemodynamic changes in the maternal circulation for a successful outcome are the increase in the cardiac output and blood volume, and the decrease in the peripheral vascular resistance and consequently decrease in blood pressure^{1,2,3,4,5}. These events commence very early in normal pregnancies, about 6 to 8 weeks and become significant by 12 weeks. Cardiac output, which is the product of stroke volume and heart rate, increases 30 to 50% above non pregnant values and reaches maximum values around 25 to 30 weeks.

Heart rate increases until 32 weeks at 15 to 20 bpm above pre-gravid rate and stroke volume increases until 20 weeks of about 20 to 30 % of non-pregnant values.

Blood pressure (BP), which is the product of cardiac output and systemic vascular resistance, decreases 5 to 10 mmHg, reaches the nadir around 20 weeks and remains low until 30 -32 weeks, when it slowly starts to return to near non-pregnant values by term^{3,6}.

These changes in the maternal circulation are the natural mechanism to compensate the demands of the new condition in normal pregnancy. When these mechanisms fail to occur, there is a great chance of development of pregnancy induced hypertension³. Maternal cardiovascular changes affect arterial stiffness and this can be demonstrated by applanation tonometry, a non-invasive method that provides useful

information about maternal central hemodynamics parameters^{7,8}.

Previous studies demonstrated the relationship between the physiological changes in pregnancy and arterial stiffness as well as the abnormal maternal cardiovascular behavior in hypertensive disorders^{8,9,10}.

In the current study, we demonstrate the behavior of maternal cardiovascular system assessed by two main techniques of applanation tonometry: pulse wave analysis (PWA) and pulse wave velocity (PWV).

We used the SphygmoCor[®] (Atcor Medical, West Ryde, Australia), which is a validated device by O'Rourke and Col¹¹, that consists of an applanation tonometer and an electrocardiogram device (ECG) connected to a micro computer running a specific software. The tonometer is a pencil shaped probe containing, on its tip, a micromanometer (piezoelectric crystal of approximately 0,5mm x 1.0mm) that is placed, with light pressure, over a superficial artery at the highest point of pulsation in order to obtain and record the pressure within the arterial lumen.

The SphygmoCor[®] device is provided with a transfer function by which the central blood pressure and central pulse wave form is derived from the brachial blood pressure and the radial peripheral wave respectively. This is used for the PWA measurement while, for the PWV measurement, the ECG is simultaneous recorded and it is used to calculate the time delay between the foot of the pulse wave and the R wave of the ECG.

METHODS

Study Population

The study protocol was approved by the NHS Research Ethics Committee - King's College Hospital (KCH), and all the patients who participated in this study gave written informed consent form.

This is a cross sectional study in which 195 patients (singleton pregnancies) attending the Harris Birthright Centre for Fetal Medicine (KCH) or the antenatal care unit of King's College Hospital, and 25 nonpregnant women were enrolled. Women were studied once in pregnancy and measurements were performed since 11 weeks of gestation until 41 weeks while the non-pregnant women were studied during the first half of the menstrual cycle. All the patients involved in the study were between 15 and 44 years of age.

The data collection included age, current weight, height, blood pressure, life style, personal, obstetric and family history and pregnancy outcome. The patients who did not fulfill the criteria of healthy singleton pregnancy or that developed any complication during pregnancy were excluded from the study.

Arterial Stiffness Assessment

Initially, two measurements of the brachial blood pressure were obtained from the right arm in sitting position with the clinically validated device for blood pressure monitoring in pregnancy – *microlife*®. Secondly, after ten minutes rest in a 45° left lateral position, two new measurements of the brachial blood pressure were obtained from the right arm, and the mean recorded in the SphygmoCor® software.

The arterial stiffness measurements were performed by 4 different trained operators with no significant difference between and within them (inter and intra operator variability $p=0,912$). The SphygmoCor® quality control was respected for each measurement, as the software has incorporated this facility for each reading.

The intra operator and the inter operator variability were performed in 5 non pregnant women and in 15 pregnant women equally divided in the three trimesters of pregnancy.

Pulse Wave Velocity (PWV)

The pulse wave velocity is the speed at which the forward pressure wave is transmitted from the heart through the vascular tree^{1,2}. It is calculated by measuring the time taken for the arterial waveform to pass between two different points in the arterial tree and this provides a measure of stiffness of the arterial segment under investigation. We measured the PWV from carotid to radial and from carotid to femoral arteries using

applanation tonometry. In order to obtain velocity of the pulse wave, the distances between the above mentioned points were taken. We used a tape-meter to measure the distance between the carotid artery and a common land mark point (sternal notch) and between the radial artery and the sternal notch. For the distance between the femoral artery and the sternal notch, a wooden compass was specially designed and manufactured in order to obtain the actual distance between these two points without any over estimation due to increase size of the maternal abdomen during pregnancy. The carotid artery is the closest external reference point to the aorta.

PWV Carotid to Radial and Carotid to Femoral

With the patient lying in a 45° left lateral position the mean between two measurements of the right brachial blood pressure and the distances of the sites to be studied (sternal notch-right carotid artery and sternal notch-right radial artery) were recorded in the SphygmoCor[®] software. The patient was connected to the SphygmoCor ECG, and simultaneously a sequence of wave forms from the carotid and the radial artery were obtained separately. This measurement was obtained twice for each of the arterial sites studied and the mean value between the two readings was taken in account for the statistic analysis.

The pulse wave velocity is calculated in meters per second by the ratio of the distance traveled by the pulse wave and the foot-to-foot time delay between the pulse waves and a fixed point in the cardiac cycle, in this case the R wave of the ECG ^{7,12}. The same procedure was used to calculate the PWV from the right carotid artery to the right femoral artery.

Pulse Wave Analysis (PWA)

The pulse analysis is the study of the arterial pressure waveform, which is the result of the forward pressure wave created by left ventricular contraction and a reflected wave coming from the peripheral mainly branch points ¹². Therefore, the contour of the wave form of the arterial pulse is represented by two different pressure peaks: the first one is the maximum pressure of the forward wave produced by the left ventricle during systole and the second one is produced by the overlapping of the reflected wave (backwards wave). Depending how fast the reflected wave travels from the periphery, the second shoulder peak will enhance the pressure in the systole or in the diastole period. Arterial stiffening increases the pulse wave velocity, thus, in this case, the reflected wave arrives earlier and adds to the central systolic pressure while, in elastic systems, the reflected wave adds pressure to the diastole ¹³.

The waveforms are obtained by applanation tonometry on peripheral arteries (radial and carotid) and a transfer function within the software generates the central waveform. The shape of the arterial pressure waveforms provides a measure of systemic arterial stiffness ¹⁵.

PWA Radial and Carotid arteries

With the patient lying in a 45° left lateral position the mean between two measurements of the right brachial blood pressure was recorded in the SphygmoCor® software. With the right arm extended and supported laterally at the level of the heart, in a comfortable position, two successive quality readings of the right radial artery waveforms were obtained and recorded.

The software calculates the stiffness indices on the peripheral waveform directly obtained and also on the generated central waveform, as we have already mentioned.

The PWA of the carotid artery was obtained in a similar way but, in this case, we asked the patient to extend the neck backwards on a straight line and the waveforms of the right carotid artery was obtained from the strongest pulsating point.

Many parameters can be derived from the SphygmoCor® device for PWA. In this study, the main factors analyzed and commented are: central systolic (CSBP) and diastolic blood pressure (CDBP), central pulse pressure (PP), which is the difference between CSBP and CDBP, heart rate, augmentation pressure (AP), defined as the difference in pressure between the reflected wave peak (P2) and the left ventricle contraction peak (P1), primary wave pressure (P1H) defined as the peak pressure generated by the left ventricular contraction, augmentation index

(AI1), defined as the ratio in % between augmentation pressure and pulse pressure (AP/PP), augmentation index corrected by heart rate (AI @75), a second augmentation index (AI2), defined as the ratio in % between P2 and P1, the SEVR (Sub Endocardial Viability Ratio), which is an index of coronary perfusion, and finally ejection duration (ED%) defined as the ratio in % between systolic time and entire heart cycle time which is an index of heart work.

Statistical Analysis

The variables for pregnant and non-pregnant women were expressed as mean \pm sd (standard deviation) or median and quartis. The data were compared using *t* Student test and for non-parametric analysis the Mann-Whitney test. The minimum of significance level was set at $p \leq 0.05$.

RESULTS

All patients included in the study group of the 195 pregnant women maintained normal blood pressure during the whole pregnancy. The mean peripheral systolic BP obtained with the patient in left lateral position (LLP) was $112,3 \pm 9,8$ mmHg and the mean diastolic BP was $65.5 \pm 7,2$ mmHg for this group. The 25 non pregnant women who participated of the control group were all normotensive subjects and the mean peripheral systolic BP was $114,1 \pm 10,5$ and the mean peripheral diastolic BP was $70,6 \pm 9,1$. Measurements of pulse wave analysis and pulse wave velocity were taken from all patients successfully and it was well tolerated by all of them. A curve for Augmentation Index in pregnancy (11 to 41 weeks of gestation) with weekly ranges was obtained from the readings of the pulse wave analysis of the 195 participants. (Figure 1 and tables 1,2,3).

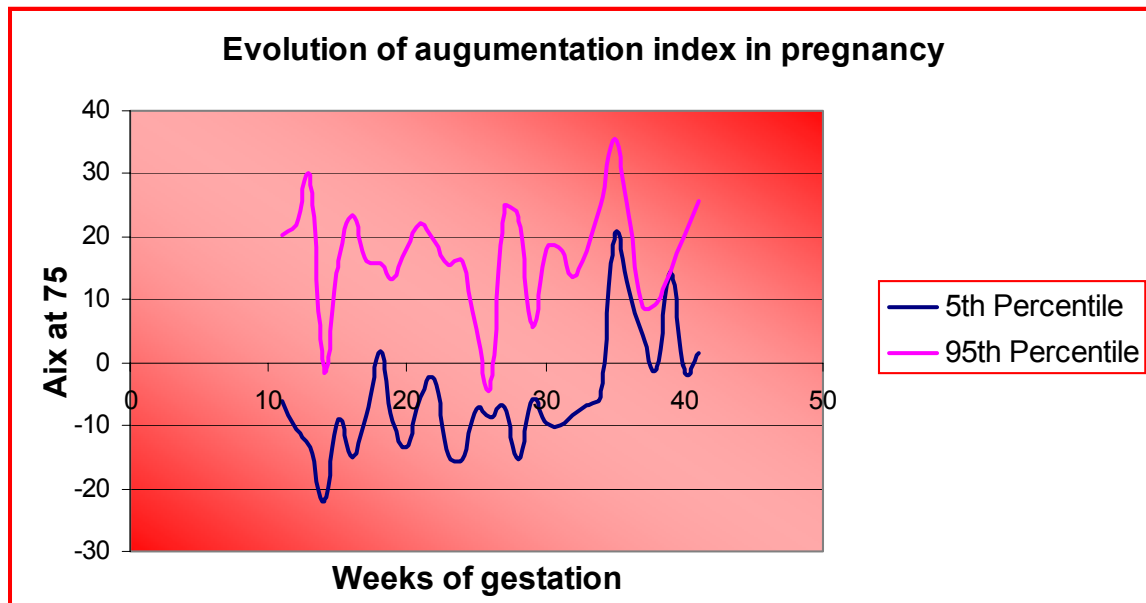


Figure 1 – Variation of Augmentation Index (correct for 75bpm) during pregnancy. Values expressed in mean (M) and side deviation (SD)

Table 1 - Comparison of parameters between non pregnant women and pregnant women in the first trimester of gestation.

Parameter	Non Pregnant	Pregnant	p
Aix_M	126,9 ± 16,5	109,5 ± 17,6	0,000 ⁽¹⁾
Aix_p75_M	19,5 (9,5 ; 22,0)	5,5 (-7,0 ; 14,0)	0,002 ⁽²⁾
Aix_perc_M	19,8 ± 11,1	6,9 ± 13,9	0,000 ⁽¹⁾
AP_M	6,7 ± 4,1	2,5 ± 4,6	0,001 ⁽¹⁾
CSBP_M	103,4 ± 11,4	95,8 ± 10,0	0,009 ⁽¹⁾
CDBP_M	71,4 ± 9,1	64,4 ± 8,2	0,003 ⁽¹⁾
CPP_M	32,0 ± 6,1	31,3 ± 5,7	0,684 ⁽¹⁾
HR_M	63,9 ± 8,6	69,8 ± 7,6	0,007 ⁽¹⁾

(1) † Student test $\alpha = 0,05$. Values expressed in mean and side deviation (SD)

(2) Mann-Whitney test $\alpha = 0,05$. Values expressed in mediana and quartile.

Table 2 - Comparison of parameters between non pregnant women and pregnant women in the second trimester of gestation.

Parameter	Non pregnant	pregnant	p
Aix_M	126,9 ± 16,5	105,8 ± 13,9	0,000 ⁽¹⁾
Aix_p75_M	19,5(9,5 ; 22,0)	6,7(-4,0 ; 13,7)	0,000 ⁽²⁾
Aix_perc_M	23,5(14,0 ; 28,0)	7,0(-6,2 ; 15,0)	0,000 ⁽²⁾
AP_M	6,7 ± 4,1	1,6 ± 3,8	0,000 ⁽¹⁾
CSBP_M	103,4 ± 11,4	95,9 ± 8,9	0,001 ⁽¹⁾
CDBP_M	71,4 ± 9,1	66,1 ± 7,1	0,004 ⁽¹⁾
CPP_M	32,0 ± 6,1	29,9 ± 5,7	0,126 ⁽¹⁾
HR_M	63,9 ± 8,6	76,3 ± 10,1	0,000 ⁽¹⁾

(1) t Student test $\alpha = 0,05$. Values expressed in mean and side deviation (SD)

(2) Mann-Whitney test $\alpha = 0,05$. Values expressed in mediana and quartile.

Table 3 - Comparison of parameters between non pregnant women and pregnant women in the third trimester of gestation.

Parameter	Non pregnant	pregnant	p
Aix_M	131,0(116,5 ; 138,5)	104,5 (93,5 ; 115,5)	0,000 ⁽²⁾
Aix_p75_M	19,5 (9,5 ; 22,0)	7,0 (-3,0 ; 14,5)	0,003 ⁽²⁾
Aix_perc_M	19,8 ± 11,1	4,2 ± 12,7	0,000 ⁽¹⁾
AP_M	6,7 ± 4,1	1,4 ± 3,7	0,000 ⁽¹⁾
CSBP_M	103,4 ± 11,4	96,9 ± 8,4	0,003 ⁽¹⁾
CDBP_M	71,4 ± 9,1	68,9 ± 7,0	0,166 ⁽¹⁾
CPP_M	32,0 ± 6,1	28,0 ± 5,0	0,002 ⁽¹⁾
HR_M	63,9 ± 8,6	81,1 ± 12,6	0,000 ⁽¹⁾

(1) t Student test $\alpha = 0,05$. Values expressed in mean and side deviation (SD)

(2) Mann-Whitney test $\alpha = 0,05$. Values expressed in mediana and quartile.

Augmentation Index changed with gestation and was significantly lower in mid-pregnancy when compared with controls. It started to increase in the third trimester and reached pre-pregnancy levels in the end of pregnancy ($p= 0,00$, figure 2 and tables 4 and 5).

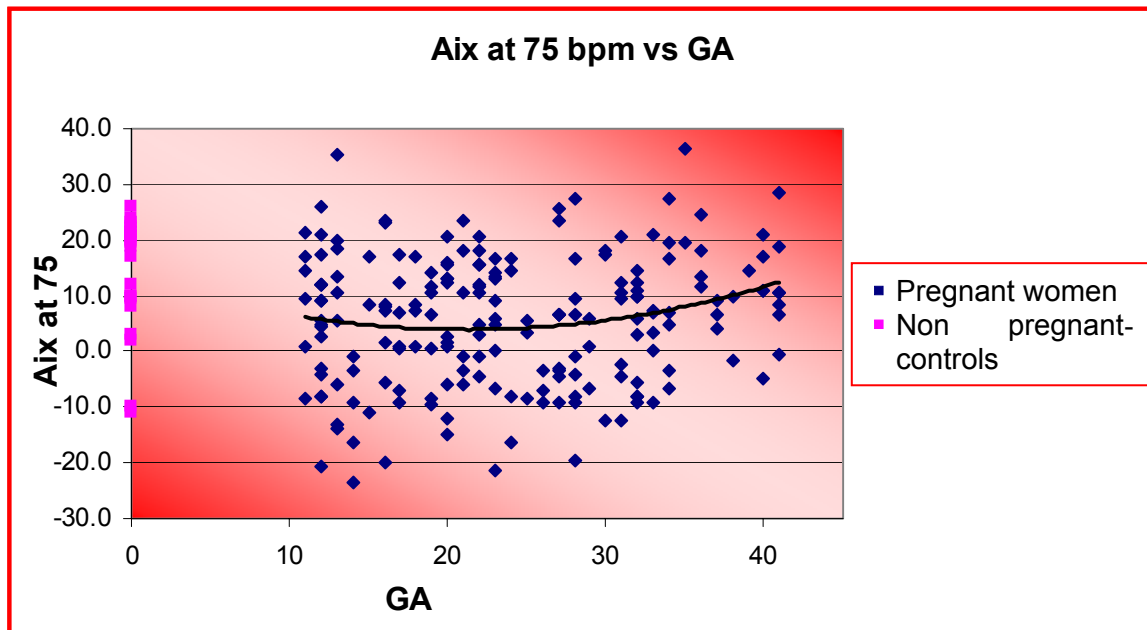


Figure 2 – Illustration of the distribution of pregnant women through out pregnancy and augmentation index values for pregnant and non pregnant women (controls).

Table 4 – Comparison of parameters between non pregnant women and pregnant women considering all gestational period.

Característica	Não Grávidas	Grávidas	p
Aix_M	131(116,5 ; 138,5)	107(93,75 ; 117)	0,000 ⁽²⁾
Aix_p75_M	19,5(9,5 ; 22,0)	6,75(-3,5 ; 14,0)	0,000 ⁽²⁾
Aix_perc_M	23,5(14 ; 28,0)	6,5(-6,2 ; 14,5)	0,000 ⁽²⁾
AP_M	7,0(4,0 ; 10,0)	1,75(-1,5 ; 4,5)	0,000 ⁽²⁾
CSBP_M	103,3 ± 11,3	96,3 ± 8,8	0,001 ⁽¹⁾
CDBP_M	71,4 ± 9,1	66,9 ± 7,4	0,008 ⁽¹⁾
CPP_M	32,5 (27,0 ; 36,5)	28,5 (25,0 ; 33,3)	0,055 ⁽²⁾
HR_M	64,0 (58,0 ; 68,5)	76,5 (69,0 ; 84,5)	0,000 ⁽²⁾

(1) t Student test $\alpha = 0,05$. Values expressed in mean and side deviation (SD)

(2) Mann-Whitney test $\alpha = 0,05$. Values expressed in mediana and quartile.

Table 5 – Augmentation Index (AI) corrected by 75bpm in percentile in non pregnant (controls) and in pregnant women through out gestation.

GA WEEKS	10th CENTILE	50th CENTILE	90th CENTILE
Controls	2.2	19.5	23.0
11-13	-8.5	9.0	20.9
14-16	-18.3	0.3	20.0
17-19	-8.7	6.8	14.9
20-22	-6.0	10.5	18.5
23-25	-11.7	5.5	15.3
26-28	-9.0	-3.0	23.5
29-31	-11.3	6.0	17.9
32-34	-8.0	6.5	18.6
35-37	6.0	13.5	26.9
38-41	-1.1	10.5	20.2

(3) Teste t de Student ao nível de significância $\alpha = 0,05$. Valores expressos em média e desvio-padrão

(4) Teste de Mann-Whitney ao nível de significância $\alpha = 0,05$. Valores expressos em mediana e quartís.

Central systolic ($p=0,001$) and central diastolic ($p=0,008$) blood pressures changed with gestation and it was lower than controls. Central pulse pressure also changed with gestation and it was significantly lower ($p= 0,002$) than controls in the third trimester. Heart rate was significantly increased ($p=0,000$) when compared to controls and this difference is evident since the first trimester of pregnancy, figure 3, 4 and 5 and tables 4 and 5). Ejection duration ($p=0,0002$), heart cycle ($p= 0,000$), diastole and systole ($p=0,000$) time were shorter in pregnancy when compared with controls (figure 5).

Radial and femoral pulse wave velocity in pregnant subjects were lower than controls but this result showed no significant difference.

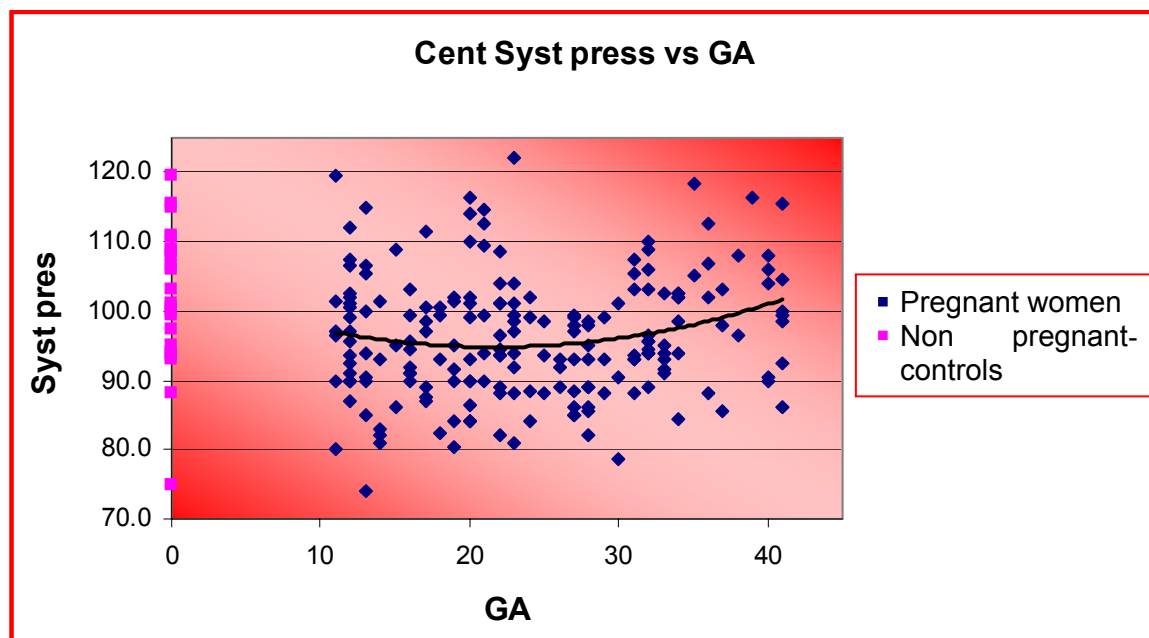


Figura 3 - Illustration of the distribution of pregnant women through out pregnancy and central **systolic** values for pregnant and non pregnant (controls) women

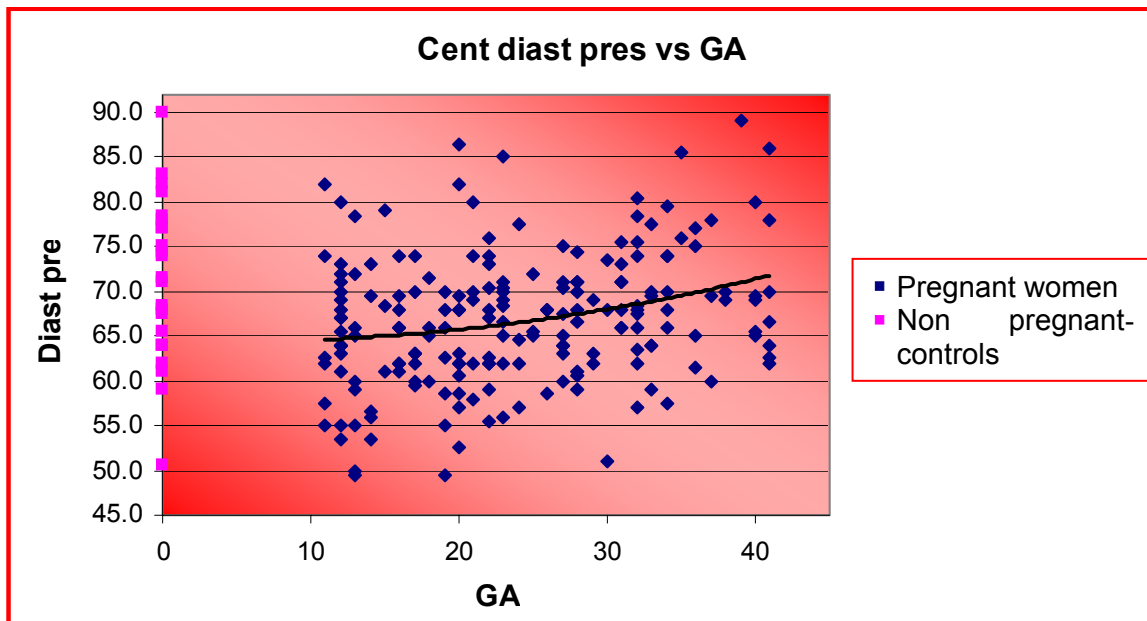


Figura 4 - Illustration of the distribution of pregnant women through out pregnancy and central **diastolic** values for pregnant and non pregnant (controls) women.

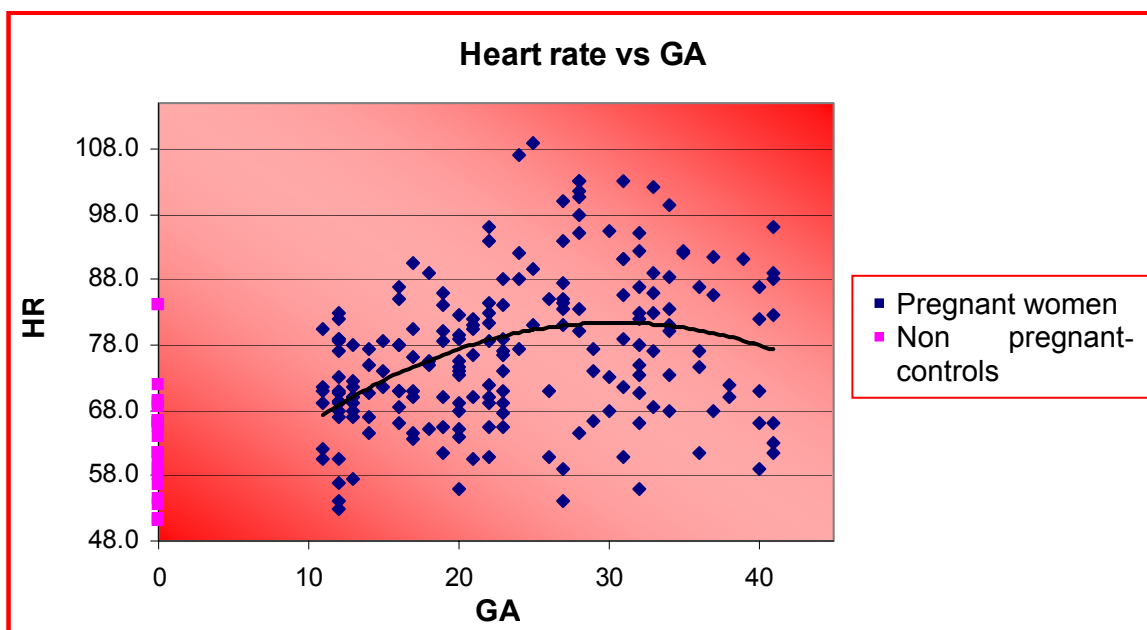


Figura 5 - Illustration of the distribution of pregnant women through out pregnancy and heart rate values for pregnant and non pregnant (controls) women.

DISCUSSION

In this study we used 2 techniques of applanation tonometry to assess the behavior of the cardiovascular system in pregnancy. First, we have established a curve for Augmentation Index (AI) in normal pregnancies with weekly ranges from 11 weeks of gestation until 41 weeks, including 195 pregnant women distributed through all pregnancy. Although ranges for Augmentation index in pregnancy have been established before⁸, this study differs from that one in the sample size and by the fact that the ranges were obtained weekly.

Our main findings show that AI changes with gestation and that is lower than controls in mid pregnancy and increases in the third trimester to reach pre-pregnancy levels at the end of gestation. These findings are similar to previous study⁸ and demonstrates that AI follows a similar curve of the blood pressure in pregnancy. The first systolic peak (P1H) is higher in the first trimester and higher than controls; this is the maximum pressure coming from the heart stroke and it is probably related to the extra effort of the heart in accommodating the increase in blood volume. This concept is also demonstrated by an increase in ejection duration (ED%) during gestation starting from the first trimester.

We also demonstrated that central systolic and diastolic pressures changes with gestation, being lower than controls and with greater fall in the first and second trimesters of gestation. Central pulse

pressure also changes with gestation with greater fall in the second trimesters. Heart rate increases in pregnancy and it is already evident in the first trimester, consequently, the heart cycle is shorter and changes with gestation, as diastole and systole time shorten, accompanying the changes of heart rate.

Regarding the peripheral parameters of blood pressure, only the brachial diastolic pressure showed changes with gestation being significantly lower in the second trimester of gestation. All of these findings demonstrated the known maternal cardiovascular adaptations to pregnancy and that the method used in our study seemed to be reliable to assess these changes and probably to assess the possible abnormalities of the maternal adaptations to pregnancy.

Augmentation Index is related to central pulse pressure, and this has been proved to be a better and more reliable parameter of hemodynamics than brachial blood pressure (BP), as BP varies throughout the arterial tree, due to vessel compliance, posture, exercise, age and the phenomenon of wave reflection¹⁶. It is known that blood pressure falls in pregnancy due to the fall in the peripheral resistance to accommodate the increase in blood volume and cardiac output^{1,2,3,4,5}. However, the mechanism of how these changes occur are not completely clarified.

Nitric Oxide (NO) liberated by the vascular endothelium is recognized to be a potent smooth muscle relaxant and plays a role in basal

arteriolar tone (vasodilatation) and consequently blood pressure^{14,17}. Recently, it was also demonstrated that NO also plays a role in the local regulation of large artery stiffness¹⁸.

Assessment of endothelial function in pregnancy has been done and it was demonstrated that normal pregnancies are associated with enhanced endothelial function^{19, 20}.

It was also demonstrated in pregnant rats and in human pregnancies that estrogen influences the bioavailability of endothelial derived nitric oxide and relaxation of vascular smooth muscle cells^{21,22}. Endothelial function was also proved to be associated, in healthy humans, with pulse pressure, pulse wave velocity and augmentation Index, and global endothelial function correlates more strongly to central pulse pressure than to peripheral pulse pressure²³.

It seems that endothelial function and the production of vasoactive substances plays an important role in the maternal vasodilatation. The fact that applanation tonometry is able to measure non invasively central pulse pressure and several indexes to assess endothelial function, makes of it an important tool for the evaluation of pregnancies affected by hypertension and diabetes, as these conditions are frequently associated and appear to share a common etiology: endothelial dysfunction^{24,25,26,27,28,29}.

Although the cardiovascular maternal adaptations to pregnancy are well known, its mechanism are still unclear. Applanation tonometry has proved to be a good method to assess this system during gestation and may help us understand how physiological changes take place in pregnancy, as well as to understand the mechanism of disease in cases in which the maternal organism fails to adaptate properly to pregnancy.

We have also performed Pulse Wave Velocity (PWV) from Carotid artery to Radial artery and PWV from Carotid artery to Femoral artery in both groups with no differences. Others⁹, have demonstrated differences in PWV between hypertensive, preeclamptic and normotensive pregnancies, however, it seams that between normotensive pregnancies and healthy controls there are no differences in the PWV. This could be due to the pregnant uterus compressing the vena Cava which alters the venous return and in some way, could affect the results. Although, we have performed the measurements with the patient in lateral position in order to avoid this phenomenon.

The limitations of our work are basically that our study group starts at 11 weeks of gestation and not at 6 or 8 weeks time in which the vascular adaptations begin in pregnancy. We found it difficult recruiting patients, as this work took place at a scanning department where the patient came for a routine scan, consequently, our sample is more concentrated in certain periods of gestation, although we tried as much as possible to have

an even sample.

We would like to add that, although it is described that the expertise in performing applanation tonometry comes with 20 scans, we realized that after 20 exams the operator may be ready to perform it, but there is still the need of more training to make it reproducible.

Applanation tonometry relies very much on the operator and this is a limitation of the method.

In Summary, we demonstrated that applanation tonometry is also a good method to assess the cardiovascular function in pregnancy. Augmentation Index is lower and changes with gestation following a curve that is similar to that one of the blood pressure in pregnancy; normal pregnancies presents with a drop in central systolic, diastolic and pulse pressures and this fall is more evident in the first and second trimesters of pregnancy; heart rate is increased in normal pregnancies, changes with gestation and is higher in the third trimester of pregnancy. Our results also showed that are no differences in Pulse Wave Velocity between healthy controls and normal pregnancies.

Acknowledgments:

This study was supported by the Fetal Medicine Foundation.

Maria Leticia S de Macedo had a scholarship from CAPES –

Brazilian Research Agency.

REFERENCES

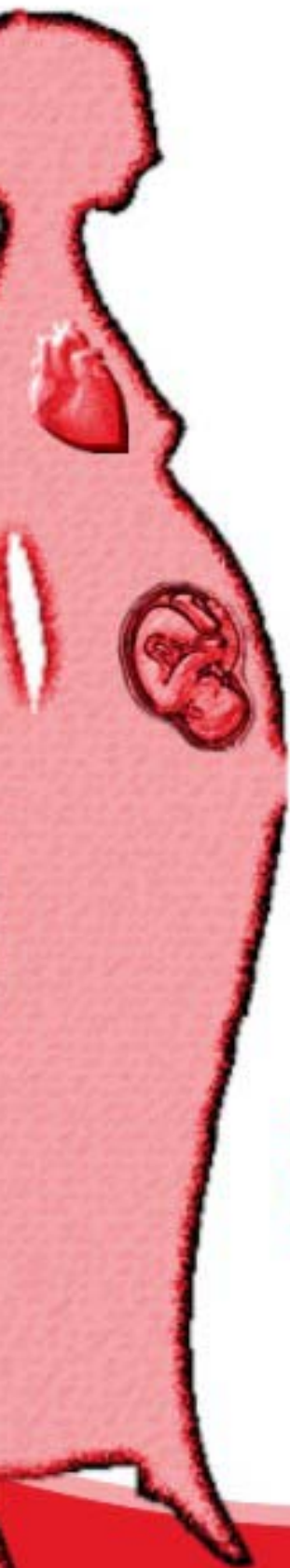
- 1- Duvekot JJ, Peeters LLH. Very early changes in cardiovascular physiology. In *Clinical Physiology in Obstetrics*, Chamberlain G, Pipkin FB. (eds), foreword by Hytten F. Blackwell Science Ltd: London - 3rd ed. 1998; 3-32.
 - 2- Swiet M. The cardiovascular system. In *Clinical Physiology in Obstetrics*, Chamberlain G, Pipkin FB. (eds), foreword by Hytten F. Blackwell Science Ltd: London - 3rd ed. 1998; 33-70.
 - 3- Magness RR, Gant NF. Normal vascular adaptations in pregnancy: potentials clues for understanding pregnancy-induced hypertension. In *Hypertension In Pregnancy*, Walker JJ, Gant NF. (eds). Chapman & Hall Medical: London-1997; 5-26.
 - 4- Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, Johnson A, Osorio F, Goldberg C, Moore L, Dahms T and Schrier R. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney International* 1998; 54: 2056-63.
 - 5- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Maternal adaptations to pregnancy. In *Williams Obstetrics*. McGraw-Hill: USA-2001; 167-200.
-

-
- 6- Gordon MC. Maternal physiology in pregnancy. In *Obstetrics- Normal and Problem Pregnancies*. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL.(eds). Churchill Livingstone: USA-2002; 63-91.
 - 7- Elvan-Taspinar A, Franx A, Bots ML, Koomans HA, Bruinse HW. Arterial stiffness and fetal growth in normotensive pregnancy. *Am J Hypertension* 2005; 18:337-341.
 - 8- Smith SA, Morris JM, Gallery EDM. Methods of assessment of the arterial pulse wave in normal human pregnancy. *AM J Obst Gynecol* 2004; 190:472-6.
 - 9- Elvan-Taspinar A, Franx A, Bots ML, Bruinse HW, Koomans HA. Central hemodynamics of hypertensive disorders in pregnancy. *Am J Hypertension* 2004; 17:941-46.
 - 10- Spasojevic M, Smith SA, Morris JM, Gallery EDM. Peripheral arterial pulse wave analysis in women with pre-eclampsia and gestational hypertension. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 112:1475-1478.
 - 11-O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. *J Hypertens* 1996;14:147-57.
-

-
- 12- Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJ Med* 2002; 95:67-74.
 - 13- Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen LM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, Webb DJ. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *Journal of Hypertension* 1998; 16:No 12(part2).
 - 14- Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis. A Clinical Application. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:521-8.
 - 15- Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, Mackenzie IS, McEniery CM, Arend BJ, Shu Y-E, MacKay LS, Webb DJ, Cockcroft JR. Pulse-wave analysis. Clinical Evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 1:147-152.
 - 16- Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, Levy T, Cockcroft JR. Heart Rate Dependency of Pulse Pressure Amplification and Arterial Stiffness. *A Journ Hyperten.* 2002;15: 24-30.
 - 17- Wilkinson IB, McEniery CM. Arterial Stiffness, Endothelial Function and Novel Pharmacological Approaches. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2004; 31: 795-99.
-

-
- 18- Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric Oxide Regulates Local Arterial Distensibility In Vivo. *Circulation*. 2002; 1: 213-17.
 - 19- Savvidou MD, Kametas NA, Donald AE, Nicolaides KH. Non-Invasive Assessment of Endothelial Function in Normal Pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000; 15: 502-07.
 - 20- Williams DJ, Vallance PJT, Neild GH, Spencer JAD, Imms FJ. Nitric Oxide-Mediated Vasodilation in Human Pregnancy. *Am J Physiol*. 1997; 2 :748-52.
 - 21- Mendelsohn ME, Karas RH. The Protective Effects of Estrogen on The Cardiovascular System. *N Engl J Med*. 1999; 340(23):1801-11.
 - 22- Zhang Y, Stewart KG, Davidge ST. Endogenous Estrogen Mediates Vascular Reactivity and Distensibility in Pregnant Rat Mesenteric Arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280: 956-61.
 - 23- McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, COckcroft JR, Wilkinson IB. Endothelial Function Is Associated With Pulse Pressure, Pulse Wave Velocity, and Augmentation Index in Healthy Humans. *Hypertension*. 2006;48(4):602-8.
-

-
- 24- Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of Hypertension During Preeclampsia Linking Placental Ischemia With Endothelial Dysfunction. *Hypertension*. 2001;38(3): 718-22.
- 25- Shah DM. Preeclampsia: New Insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16 (3): 213-20.
- 26- Savvidou MD, Hingorai AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial Dysfunction and Raised Plasma Concentration of Asymmetric Dimethylarginine in Pregnant Women Who Subsequently Developed Pre-Eclampsia. *Lancet*.2003;3 (361):1511-7.
- 27- Vambergue A, Nuttens MC, Goeusse P, Biaisque S, Lepeut M, Fontaine P. Pregnancy Induced Hypertension in Women with Gestational Carbohydrate Intolerance: The Diagest Study.
- 28- Roach VJ, Hin LY, Tam WH, Ng KB, Rogers MS. The Incidence of Pregnancy – Induced Hypertension among patients with Carbohydrate Intolerance. *Hypertens Pregnancy*. 2000;19(2):183-9.
- 29- Barden A, Singh R, Walters BN, Richie J, Roberman B, Beilin LJ. Factors Predisposing to Pre-eclampsia in Women with Gestational Diabetes. *J Hypertens* .2004;22 (12):2371-8.
-



Capítulo III

Este projeto foi apresentado à CAPES para solicitação de recurso para compra do equipamento ShyymoCor® com a finalidade de realizar futuras pesquisas no Brasil com a mesma metodologia utilizada no King's College Hospital - London, tendo sido aprovado.

Avaliação vascular não invasiva (NIVA) em gestantes com diabetes gestacional e com hiperglicemia leve utilizando o SphygmoCor®.

Maria Letícia Sperandéo de Macedo¹, Maria Aparecida Mourão Brasil², Marilza Viera Cunha Rudge³

- 1) *Aluna de doutorado do Programa de Pós Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP. Professora Assistente do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí.*
 - 2) *Superintendente técnica da FAMESP e Coordenadora Geral do Grupo de apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.*
 - 3) *Professora Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Pró-Reitora de Pós-Graduação da UNESP.*
-

INTRODUÇÃO

O Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, desde 1983, tem como uma de suas linhas de pesquisa o estudo da Hiperglicemia na Gestação (Rudge, 1983), que abrange aspectos clínicos e experimentais.

Atualmente a área clínica desenvolve maior número de pesquisas, em função da criação da Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital das Clínicas de Botucatu (*Upeclin*) ligada à Rede Nacional de Pesquisa Clínica do Ministério da Saúde, originário de Chamada Pública MCT/MS/FINEP no 04/2005.

No Brasil, 68% dos óbitos infantis ocorrem no primeiro mês de vida, sendo 49% na primeira semana. A evolução dos coeficientes de mortalidade infantil do Estado de São Paulo nas últimas décadas, mostra diminuição acentuada de cifras superiores a 80 por mil nascidos vivos no ano de 1975 para 14,25 em 2004. A diminuição da mortalidade ocorreu, principalmente, no período pós-neonatal (28 dias a 11 meses completos), com o controle das causas infecciosas e parasitárias responsáveis por 37,3% dos óbitos em 1975 e, por apenas, 4,8% em 2004. Os programas preventivos e educacionais relacionados às políticas de saúde pública, com grande impacto na sociedade foram fatores decisivos na redução dos

índices. Entretanto, neste mesmo período, houve aumento importante das causas perinatais de mortalidade, que passaram de 22,3% para 57,0%, entre as quais se incluem as gestações de alto risco.

A mortalidade perinatal associada ao diabetes materno continua elevada (Macintosh et al, 2006) não existindo evidências sobre o melhor método de avaliação fetal. O Doppler parece ser útil na prevenção da mortalidade perinatal (Neilson & Alfirevic, 2006), pois as modificações placentárias nas gestações complicadas pelo diabetes se correlacionam com alterações na dopplervelocimetria da artéria umbilical. Também, na prática clínica, o Doppler é exame de rotina em Serviços Especializados como os da FMB/UNESP. Para maior especialização deste serviço uma das pós-graduandas do Programa em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP está realizando, desde 2005, estágio no King's College em Londres, Inglaterra dentro do Programa “sanduiche” instituído pela CAPES. (Referência: Processo: BEX 0506/2005, N Ref CCE 0004/2005). Embora tenha delineado parte da pesquisa ainda em Botucatu para utilização de técnicas de Doppler, após sua chegada a Londres houve necessidade de acertos na metodologia, sendo proposta nova técnica, que é inédita no Brasil e que será utilizada para grupo especial de pacientes diabéticas na gestação (diabéticas gestacionais e clínicas, ou seja, os grupos IB, IIA e IIB de Rudge). A Técnica de Tonometria de Aplanção foi uma das modificações propostas pela co-orientadora de Londres, Professora Makrina Savvidou, responsável direta

pelo trabalho no King's College Hospital Medical School, U. London, sob a supervisão do Prof. Nicolaidis. Essa técnica é utilizada em clínica para pacientes não grávidas e baseia-se nos princípios da tonometria ocular que avalia a pressão intra-ocular da superfície do globo ocular. O valor estimado mede a rigidez arterial, parâmetro relacionado a grande número de fatores de risco para doença cardiovascular como idade, hipertensão arterial, obesidade, hipercolesterolemia, diabetes e tabagismo (McEniery et al, 2006). As discussões que levaram a alteração do plano original irão contribuir para a melhoria do projeto e para implantação da técnica no Serviço de Medicina Fetal da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP, pois será utilizada em todas as gestantes de alto risco do Serviço, diabéticas e hipertensas. O equipamento SphygmoCor[®] é um sistema integrado de análise de onda pulsante que retira informações adicionais da medida convencional de pressão arterial. O princípio tem como base as propriedades geométricas e elásticas das artérias que variam em pulso ao longo da árvore arterial (a clinical guide – pulse wave analysis, 2005). Esta avaliação vascular não invasiva (NIVA) usando SphygmoCor é uma inovação tecnológica que precisa ser incluída na rotina médica para previsão e diagnóstico de problemas de hipertensão e cardiovasculares na gestação.

REVISÃO DE LITERATURA

A associação entre diabetes gestacional (DMG) e hipertensão arterial (HA) é freqüente e está relacionada com a classificação do diabetes e com qualidade do controle glicêmico materno (Rudge et al, 1997). A hiperglicemia leve na gestação também está associada a risco de HA e obesidade (Rudge et al, 2000).

A síndrome X, hoje denominada Síndrome Metabólica (SM) foi descrita por Reaven (1988), reúne um espectro de anormalidades metabólicas associadas com resistência à insulina: hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertensão arterial, hiperinsulinemia e resistência à insulina.

Há vários critérios para definir SM (WHO, EGIR, NCEP ATP III e IDF) na população, mas não há definição para SM na gestação, porque vários dos seus componentes fazem parte da adaptação do organismo materno à gravidez. Bo et al, (2004) estabeleceram critérios para a gestação: a gestante deveria ter um dos dois critérios primários (hiperglicemia e/ou hiperinsulinemia) mais dois critérios considerados secundários: hipertensão arterial, triglicérides ≥ 2 sd da média do grupo controle, HDL < 39 mg/dl e obesidade (BMI ≥ 30 kg/m² e/ou cintura ≥ 2 SD da média das gestantes do grupo controle).

Clark et al, (1997), hipotetizaram que o DMG poderia manifestar muitas das características da SM. Comparando o perfil

metabólico de 52 mulheres com DMG e 127 controles verificaram que o grupo com DMG tinha maior peso antes da gestação, elevada BMI pré-gestação, altos níveis de peptídeo C no jejum e pós-prandial, altos níveis de insulina no jejum e duas horas pós-prandial, altos níveis de ácidos graxos livres e baixos de HDL colesterol. Assim, os investigadores sugerem que o DMG pode ser considerado como componente da SRI.

Dados recentes mostram que a prevalência de SM na gestação (0% no Grupo Controle; 20% no Grupo com Hiperglicemia Leve; 23,5% no Grupo com DMG e 36,4% no DMG Grave) e Hipertensão Arterial (6,5% no Grupo Controle; 17,5% no Grupo com Hiperglicemia Leve; 17,6% no DMG e 39,4% no DMG Grave) aumentam com a piora da tolerância à glicose e que o perfil glicêmico identifica gestantes com anormalidades metabólicas importantes mesmo na presença de TTG100g normal (Negrato e Rudge, 2006). Assim, o DMG e a Hiperglicemia Leve podem ser componentes da SM pois ambos apresentam resistência à insulina que permanece depois da gestação.

Os resultados obtidos na FMB/UNESP no acompanhamento de gestações complicadas por diabetes ou hiperglicemia materna por este método são promissores. A dopplervelocimetria é utilizada como marcador de alterações placentárias responsáveis pela disfunção do órgão e pelo comprometimento da nutrição e oxigenação fetais. O Serviço de Botucatu foi pioneiro em demonstrar alterações morfométricas placentárias entre grupos de gestantes portadoras de diabetes, clínico ou gestacional

(TTG100g alterado e Perfil Glicêmico – PG normal ou alterado), e de hiperglicemia diária (TTG100g normal e PG alterado) (Calderon et al, 2007).

Tonometria de aplanção: é um método no qual a morfologia da onda de pressão arterial de determinada artéria pode ser estudada de modo não invasivo com o objetivo de obter o índice de rigidez (elasticidade) arterial (Hayward et al, 2002). Essa técnica é baseada nos princípios da tonometria ocular usada para medida da pressão intra-ocular pela “aplanção” da superfície do globo ocular. O estudo da rigidez arterial vem ganhando muito interesse nos últimos anos pois esta condição está relacionada com grande número de fatores de risco para doença cardiovascular, como: idade, hipertensão arterial, obesidade, hipercolesterolemia, diabetes e tabagismo (McEniery et al, 2006). A rigidez arterial é uma das mais precoces manifestações dessas doenças antes do aparecimento da placa de ateroma (Wilkinson et al, 2002).

A elasticidade das artérias pode ser estudada por vários métodos. O sistema de análise da onda de pulso desenvolvido por O'Rourke é um aparelho eletrônico portátil, que avalia de modo não invasivo a rigidez do sistema arterial. Seu software é equipado com uma função de transferência que através da leitura da onda de pulso de vaso periférico permite a obtenção de parâmetro central (aorta) (Mackenzie et al, 2002).

Esse sistema foi clinicamente validado e demonstrou ser método reprodutivo e com fácil aplicabilidade clínica. Estudos recentes demonstraram a relação direta entre rigidez da parede arterial e disfunção endotelial avaliadas pela análise da onda de pulso e velocidade da onda de pulso obtidas pela tonometria de aplanção (Wilkinson et al, 2002; Hayward et al, 2002; McEniery et al, 2006).

Nos principais estudos na gravidez foram estudadas as relações entre a onda de pulso e as alterações fisiológicas cardiovasculares da gravidez (Smith, 2004), a relação entre o índice de amplificação e a pré-eclâmpsia (Taspinar et al, 2004; Spasojevic et al, 2005) e a correlação entre peso ao nascimento e rigidez arterial (Taspinar et al, 2005).

Considerando que a piora da intolerância à glicose está associada com o aumento da HA e da SM e que a literatura atual mostra que existe metodologia para determinar de modo não invasivo a morfologia da onda de pressão arterial, mas não foram estudadas as relações entre a alteração da elasticidade arterial e o diabetes na gestação e a hiperglicemia leve; propomos o estudo não invasivo da rigidez arterial neste grupo de pacientes.

Acreditamos que este estudo possa contribuir para melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do DMG e da Hiperglicemia Leve na Gestação e possivelmente definir mais um critério de gravidade e prognóstico da doença na expectativa de novas opções terapêuticas que diminuam as complicações maternas e perinatais.

OBJETIVO

Avaliar a rigidez/elasticidade arterial de gestantes com DMG e Hiperglicemia Leve por meio da técnica do SphygmoCor (Tonometria de Aplanção) quando feito o diagnóstico na gestação. Os objetivos específicos são: a) padronizar a técnica da Tonometria de Aplanção para gestantes do Serviço de Obstetrícia da FMB – Botucatu; b) determinar a rigidez/elasticidade arterial pela técnica do SphygmoCor (Tonometria de Aplanção) nas portadoras de DMG e Hiperglicemia Leve comparadas com gestantes normais; c) comparar a rigidez arterial com os níveis de insulina maternos.

MATERIAL E MÉTODOS

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Desenho do Estudo

Estudo prospectivo do tipo caso-controle no qual serão incluídas 24 gestantes com diagnóstico de DMG, 24 com Hiperglicemia Leve e 24 com SM e 24 normoglicêmicas entre 24-26 semanas de gestação.

O cálculo do tamanho amostral foi feito utilizando com base em estudo que demonstrou terem as mulheres insulino-dependentes diferença de 7,2 % na medida de AI (augmentation index: *marcador de rigidez arterial*) em relação ao grupo controle. Foi assumido que o comportamento das grávidas é similar ao das não grávidas do estudo e, com poder de 80% e 5% de significância, estimou-se 24 pacientes por grupo. Essas gestantes serão provenientes do Setor de Diabete e Gravidez do HC da FMB-UNESP e, após concordarem com a pesquisa, assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Variáveis

1) Controle: idade da paciente, idade gestacional no momento do exame, paridade, peso e altura atuais, IMC, medida da cintura e da relação cintura quadril, perfil lipídico, insulinemia e Homa IR e Homa β , pressão arterial sistólica e diastólica obtidas em dois momentos e posições diferentes, sendo as duas primeiras obtidas em posição sentada e as duas segundas obtidas na posição de estudo: decúbito 30° lateral esquerdo.

2) Independente: diagnóstico de DMG feito pelo TTG-100g (Carpenter & Coustan, 1982); diagnóstico de hiperglicemia leve feito pelo perfil glicêmico alterado (Rudge et al, 1988) e TTG-100g normal; diagnóstico de SM (Bo et al, 2004; Negrato e Rudge, 2006).

3) Dependente: é a média entre os dois valores obtidos das leituras da velocidade da onda de pulso entre as artérias carótida e femural e média entre os dois valores do índice de amplificação obtidos da análise da onda de pulso das leituras da arterial radial.

Coleta de Material

Todas as pacientes terão os dados de idade, altura, peso, cintura, cintura-quadril, IMC, pressão arterial e coleta de sangue para determinação de glicose, colesterol, triglicérides, HDL, LDL e insulina.

Para a realização do TTG100g as gestante com rastreamento positivo para diabete após uma noite de jejum de 8h

receberão 100g de dextrosol dissolvido em água e coleta de glicemia antes do dextrosol, 1h, 2h e 3h após. Na mesma semana farão o perfil glicêmico que consta da determinação de glicemia de 2h em 2h das 8h às 18h; os valores de normalidade são para jejum <90mg/dl e pós-prandiais <130mg/dl.

Após esses procedimentos as gestantes serão classificadas em 4 grupos (classificação de Rudge, 1983): Grupo IA: GTT e perfil normais – Grupo Controle; Grupo IB: GTT normal e perfil alterado – Hiperglicemia Leve; Grupo IIA: GTT alterado e perfil normal – DMG; Grupo IIB: GTT e perfil glicêmico alterados – DMG Grave.

Métodos

Todas as determinações de glicose serão feitas usando método de glicose oxidase (Glucose-analyzer II Beckman, Fullerton, CA, USA). O colesterol, LDL, HDL e triglicérides serão medidos por técnica colorimétrica enzimática (Vitros 250, Ortho-Clinical Diagnostics, Rochester, New York, USA). A determinação de insulina será feita pela técnica de radioimunoensaio e calculado o Homa IR e Homa β (Mathews et al, 1985; Bonora et al, 2000; Geloneze, 2005).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Macintosh MCM, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, Golightly S, Miller A. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study, Volume 333 (7560), 22 July 2006, pp 177-182.
 2. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies (Cochrane Review). In: *The Cochrane library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Softwares
 3. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Peraçoli JC, Pim A. Hypertensive Disorders in Pregnant Women with Diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Invest* 1997;44:11-15.
 4. Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of Endothelial Function Using Peripheral Waveform Analysis. A Clinical Application. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:521-8.
 5. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, et al. Endothelial Function is Associated With Pulse Pressure, Pulse Wave Velocity, and Augmentation Index in Healthy Humans. *Hypertension* 2006, on line.
-

-
6. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ et al. Nitric Oxide regulates Local Arterial Distensibility In Vivo. *Circulation* 2002; 105:213-217.
 7. Wilkinson IB, MacCallum H, Cockcroft JR, Webb DJ. Inhibition of basal nitric oxide synthesis increases aortic augmentation index and pulse wave velocity in vivo. Blackwell Science Ltd *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:189-192
 8. O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. *J Hypertens* 1996; 14:147-57.
 9. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Q J Med* 2002; 95:67-74.
 10. Smith SA, Methods of assessment of arterial pulsed wave in normal human pregnancy. *AmJOG* 2004; 190: 472-6.
 11. Spasojevic M et al. Peripheral arterial pulse wave analysis in women with pre-eclampsia and gestational hypertension. *BJOG* 2005; 112: 1475-8.
 12. Carpenter MW, Constan DR, Criteria for screening test for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 144:768-773, 1982
-

-
- 13.Rudge MVC, Lima GR, Melo E, Luca LA. Diagnóstico do diabetes na gestação : Perfil Glicêmico. Rev Bras Ginecol Obstet.10 (1): 47-50. 1988.
- 14.Bo S et al, Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. Acta Obstet Gynecol Scand 83: 335-340, 2004.
- 15.Negrato CA, Rudge MVC, Hiperglicemia gestacional leve como fator de risco para síndrome metabólica na gravidez e morbidade perinatal. Tese de Doutorado, Botucatu, 2006, p 100.
- 16.CalderonIM, Damasceno DC, Amorin RL, Costa RA, Brasil MA, Rudge MV.Morphometric study of placental villi and vessels in women with mild hyperglycemia or gestational overt diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2007 Mar 12; Epub ahead of print.PMIDÇ17360067- PubMed- as supplied by publisher.
- 17.Rudge MVC: Perfil glicêmico e teste de tolerância oral à glicose no diagnóstico do diabete na gestação; Tese de Livre-Docência, Botucatu, 1983, p 86.
-



Anexos



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



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: rhenry@ibb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

INFORMAÇÃO Nº 001/2007- CEP

Projeto: "Assessment of maternal arterial stiffness in normal and high pregnancy using applanation tonometry" (Avaliação da rigidez arterial em gestações normais e de alto risco usando tonometria de aplanção)

Autor: Maria Letícia Sperandeo

Orientador: Profª Drª Marilza Vieira Cunha Rudge

Relator: Profª Drª Maria Aparecida Coelho de Arruda Henry

Assunto: S/ Projeto de Pesquisa desenvolvido no exterior.

Tratam os autos da solicitação dos pesquisadores em dar ciência a este colegiado do sobre o Projeto "Avaliação da rigidez arterial em gestações normais e de alto risco usando tonometria de aplanção", desenvolvido com Bolsa PDE da CAPES no King's College Hospital em Londres na Inglaterra, que recebeu parecer favorável do CEP daquele País em 09 de junho de 2.006. Foi apresentada a referida aprovação em inglês, bem como sua tradução para o português (documentos em anexo).

Haja vista que todo a parte clínica deste projeto foi desenvolvida na Inglaterra, e será objeto de defesa de Tese de Doutorado da interessada no Brasil esta Coordenadoria opta por referendar o Parecer Emitido pelo Comitê Local de Ética em Pesquisa Bexley & Greenwich Ranken House, Hospital Rainha Elizabeth Stadium Road – Woolwich SE 184QH.

Foi dado ciência do teor deste documentos aos membros presentes na reunião do CEP de 07 de maio de 2.007, não havendo nenhuma objeção para a referida defesa de Tese.

O CEP solicita finalmente que assim que houver definição do nome definitivo do projeto nos seja informado.

Comitê de Ética em Pesquisa, aos 17 de abril de 2.007

maria A. C. A. Henry

*Profª Drª Maria Aparecida Coelho de Arruda Henry
Coordenadora do CEP.*

ANEXO I



CAPES – COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR

CGC 00.889.834/0001-08

Endereço: Esplanada dos Ministérios, Anexo I e II, do MEC 2º andar, CEP 70359-970, Brasília – DF

TERMO DE CONCESSÃO DE AUXÍLIO FINANCEIRO - SAUX					
TIPO DE AUXÍLIO	<input checked="" type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> ADITIVO			N.º PROJETO:	
	Missão Estrangeira <input checked="" type="checkbox"/> Apoio a cursos de pós-graduação			PAPES/PG Outros (especificar) _____	
TIPO:	<input type="checkbox"/> BRITISH COUNCIL <input type="checkbox"/> COFECUB	<input type="checkbox"/> ICCTI <input type="checkbox"/> MERCOSUL	<input type="checkbox"/> PAEP <input type="checkbox"/> PAPED	<input type="checkbox"/> PROBRAL <input type="checkbox"/> PROCAD	<input type="checkbox"/> PROEX <input checked="" type="checkbox"/> OUTROS: Projeto Especial
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: Ginecologia, Obstetria e Mastologia				CÓDIGO: 33004064077P2	
IES: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"				CÓDIGO: 33004064	
OBJETIVO DO PROJETO: A avaliação vascular não invasiva (NIVA) em gestantes com diabete gestacional e com hiperglicemia leve, utilizando o SphygmoCor, de forma a permitir: a) uma ampliação/atualização das técnicas em uso no desenvolvimento da linha de pesquisa "Hiperglicemia na Gestação" do Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetria e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP; b) uma padronização da técnica da Tonometria de Aplanção com vistas no aprimoramento do Serviço de Obstetria dessa Faculdade na atenção às gestantes, diabéticas e hipertensas.					
JUSTIFICATIVA PARA IMPLEMENTAÇÃO DO PROJETO: No Brasil, 68% dos óbitos infantis ocorrem no primeiro mês de vida, sendo 49% na primeira semana. Em São Paulo, a mortalidade perinatal é também elevada em termos relativos, não obstante a adoção de políticas de saúde, de caráter preventivo e de caráter educacional, que responderam por forte diminuição do Índice Global de Mortalidade Infantil, de 80 para 14,25 por mil nascidos vivos, no período 1975-2004. Na verdade tais políticas foram particularmente exitosas na redução da mortalidade pós-neonatal (28 dias a 11 meses). Tanto assim que a mortalidade perinatal associada ao diabete materno, por exemplo, continua expressiva. Ainda não se tem evidência sobre qual o melhor método de avaliação fetal. No entanto, o Doppler parece ser útil na prevenção da mortalidade perinatal, na medida que modificações placentárias nas gestações complicadas pelo diabete se correlacionam com alterações na dopplervelocimetria da artéria umbilical, e também, na prática clínica. Por isso mesmo, ele é exame de rotina em Serviços Especializados como os da FMB/UNESP. Tendo em vista o aprimoramento desses Serviços, uma das pós-graduandas do Programa em Ginecologia, Obstetria e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, desde 2005, realiza estágio no King's College, em Londres-Inglaterra, dentro do Programa "sanduíche" instituído pela CAPES (Processo: BEX 0506/2005, N Ref CCE 0004/2005). Nessa Instituição inglesa, ela, sob a orientação da professora Makrina Savvidou e a supervisão do professor Nicolaidis, habilita-se para o emprego da Técnica de Tonometria de Aplanção em pesquisa focada em grupo especial de pacientes diabéticas na gestação (diabéticas gestacionais e clínicas, ou seja, os grupos IB, IIA e IIB de Rudge). Destaque-se, por oportuno, que a Técnica de Tonometria de Aplanção tem sido utilizada em clínica para pacientes não grávidas e baseia-se nos princípios da tonometria ocular que avalia a pressão intra-ocular da superfície do globo ocular. O valor então estimado mede a rigidez arterial, parâmetro relacionado a um grande número de fatores de risco para doença cardiovascular como idade, hipertensão arterial, obesidade, hipercolesterolemia, diabetes e tabagismo. Sua aplicação em gestantes, como resultado da investigação científica em curso, deverá tornar-se rotina médica. Em março de 2007 a estagiária em questão retornará à Faculdade de Medicina de Botucatu, para, sob minha orientação, concluir seu trabalho de pesquisa. E, nessa oportunidade, será crucial que ela possa contar com um SphygmoCor, um sistema integrado de análise de onda pulsante que retira informações adicionais da medida convencional de pressão arterial e que tem como base as propriedades geométricas e elásticas das artérias que variam em pulso ao longo da árvore arterial (a clinical guide – pulse wave analysis, 2005). Uma última consideração: pesquisas como essa proposta deverão ganhar maior expressão na Faculdade de Medicina de Botucatu, com a Unidade de Pesquisa Clínica de Botucatu (Upeclin), ora em implantação, ligada à Rede Nacional de Pesquisa Clínica do Ministério da Saúde.					

I - SOLICITANTE – Dados Cadastrais							
CPF		NOME COMPLETO (sem abreviaturas)					
241.615.518-00		Marilza Vieira Cunha Rudge					
DATA DE NASCIMENTO	SEXO	IDENTIDADE (RG)	ÓRGÃO EMISSOR	UF	Data de Emissão		
06.08.1945	M <input checked="" type="checkbox"/> F	3.299.727	SSP	SP	08.05.1973		
NACIONALIDADE	PAÍS (se estrangeiro)		N.º DO PASSAPORTE (se estrangeiro)		VALIDADE		
<input checked="" type="checkbox"/> Brasileiro	Estrangeiro						
TIPO DE VISTO (se estrangeiro)	VALIDADE (se provisório)		ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA				
Provisório	Profissional		Residencial ou <input checked="" type="checkbox"/> Profissional				
ENDEREÇO RESIDENCIAL (logradouro)				BAIRRO			
Rua Bela Cintra, 524 – 12º andar – Apto. 124A				Consolação			
CEP	CIDADE	UF	DDD	FONE	FAX	E-MAIL	
01415-000	São Paulo	SP	011	9906-5678		mrudge@reitoria.unesp.br	
CARGO EFETIVO: Professor Titular				CARGO COMISSIONADO: Pró-Reitor de Pós-Graduação			
TIPO DE VÍNCULO: Servidor Efetivo				REGIME DE TRABALHO: RDIDP (40 horas)			
DADOS BANCÁRIOS DA CONTA ESPECÍFICA E VINCULADA NO BANCO DO BRASIL							
BANCO	N.º DA AGÊNCIA	NOME DA AGÊNCIA			N.º DA CONTA (específica e vinculada)		
BANCO DO BRASIL							

2- FORMAÇÃO ACADÊMICA/ TITULAÇÃO			
TÍTULO DE MAIS ALTO NÍVEL		OBTIDO	
Graduação	Especialização	Mestrado	X Doutorado
Residência Médica	X Livre Docência		
CÓDIGO DA SUBÁREA 40101150	PAIS Brasil	ANO INÍCIO 1971	ANO CONCLUSÃO 1976
INSTITUIÇÃO Universidade Estadual de Campinas			SIGLA UNICAMP


3- ATUAÇÃO PROFISSIONAL / LOCAL DE TRABALHO			
INSTITUIÇÃO (Universidade, Centro, Empresa, etc.) Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"		SIGLA UNESP	CGC ou UG/GESTÃO (se Federal) 48.031.918/0001-24
ÓRGÃO (Instituto, Faculdade, Escola, etc.) Administração Central - Reitoria			
UNIDADE (Departamento Laboratório, Núcleo, etc.) Pró-Reitoria de Pós-Graduação			
CARGO EFETIVO Professor Titular	CARGO COMISSIONADO Pró-Reitor de Pós-Graduação	TIPO DE VÍNCULO Servidor Efetivo	Regime de Trabalho: RDIDP (40 horas)
ENDEREÇO DA INSTITUIÇÃO (logradouro) R. Quirino de Andrade, 215 - 9º andar			E - MAIL propg@reitoria.unesp.br
BAIRRO Centro	CEP 01049-010	CIDADE São Paulo	UF SP
DDD 011	FONE 5627.0254	FAX 5627.0112	

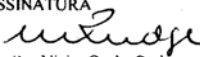
ANEXO I (Continuação)

4- INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO TRABALHO (caso não seja a mesma de atuação profissional)			
INSTITUIÇÃO (Universidade, Centro, Empresa, etc.)		SIGLA	CGC ou UG/GESTÃO (se Federal)
ÓRGÃO (Instituto, Faculdade, Escola, etc.)			
UNIDADE (Deptº, Laboratório, Núcleo, etc.)			
ENDEREÇO DA INSTITUIÇÃO (logradouro)			E - MAIL
BAIRRO	CEP	CIDADE	UF
DDD	FONE	FAX	

5 - PLANO DE TRABALHO / DE ESTUDO / PROJETO DE COOPERAÇÃO / PROFESSOR VISITANTE		
TIPO DE DESPESA	VALOR SOLICITADO	VALOR APROVADO PELA CAPES
DESPESAS DE CUSTEIO		
Material de Consumo		
Outros Serviços Pessoa Física		
Outros Serviços Pessoa Jurídica		
DESPESAS DE CAPITAL		
Equipamentos e Material Permanente: 1(um) Sphygmocor Vx Pulse Wave Velocity System and SphygmoCor Px Pulse Wave Analysis System including accessories and peripheral items. Valor em Reais = R\$ 16.725,00 x 4.19266 (data de referência da taxa 27.11.2006)	70.122,24	
TOTAL GERAL	70.122,24	

6. CRONOGRAMA DE DESEMBOLSO				
TIPO	1ª PARCELA	2ª PARCELA	3ª PARCELA	4ª PARCELA
CUSTEIO				
CAPITAL				
TOTAL				
TIPO	5ª PARCELA	6ª PARCELA	7ª PARCELA	8ª PARCELA
CUSTEIO				
CAPITAL				
TOTAL				
TIPO	9ª PARCELA	10ª PARCELA	11ª PARCELA	12ª PARCELA
CUSTEIO				
CAPITAL				
TOTAL				

7.-CONCORDÂNCIA DA INSTITUIÇÃO BENEFICIADA (Representante Legal)					
CPF 746.521.418-15		NOME COMPLETO DO DIRIGENTE MÁXIMO (sem abreviaturas) Marcos Macari			
DATA DE NASCIMENTO 08.03.1950	SEXO <input checked="" type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	IDENTIDADE (RG) 4.367.521-9	ÓRGÃO EMISSOR SSP	UF SP	DATA EMISSÃO 16.12.1995
CARGO QUE OCUPA O DIRIGENTE Reitor		Local e Data:		ASSINATURA/CARIMBO  Marcos Macari Reitor	

8. TERMO DE CONTRATO/COMPROMISSO DO SOLICITANTE		
<p>Assumo integral responsabilidade pela veracidade das informações por mim prestadas e declaro, para todos os fins de direito, conhecer as normas gerais fixadas pela CAPES pertinentes à concessão de apoio financeiro para participação em eventos e desenvolvimento de atividades relacionadas à pós-graduação, com o compromisso de dedicar-me integral e exclusivamente à(s) atividade (s) para a(s) qual (is) solicitei o apoio financeiro da CAPES, sujeitando-me, inclusive, às demais legislações pertinentes. Assumo, ainda, o compromisso de atender, sem qualquer contrapartida financeira, às solicitações que me forem feitas pela CAPES para participar de comissão de avaliação e emitir pareceres (atuação como consultor "ad hoc").</p>		
LOCAL	DATA _ / _ / _	ASSINATURA  Marilza Vieira Cunha Rudge

ANEXO I (Continuação)

Os campos a seguir serão preenchidos pela CAPES.

9 - CONCESSÃO DO BENEFÍCIO					
CLASSIFICAÇÃO ORÇAMENTÁRIA	PI	NAT. DESPESA	Fonte Recursos	N.º NE	VALOR
			3390.20		
		4490.90			
TOTAL					
Período para utilização do Auxílio / Vigência:			De / / a / /		
O Beneficiário poderá utilizar os recursos acima indicado, de acordo com o estabelecido no Plano de Trabalho/Metas Acadêmicas, admitindo-se remanejamento dentro do grupo de custeio, desde que atenda aos objetivos do presente Projeto. O remanejamento de recursos de custeio para capital ou vice versa, deverá ter aprovação EXPRESSA da CAPES.					
ÁREA TÉCNICA			ORDENADOR DE DESPESA		
Solicitamos a aprovação para concessão do Auxílio Financeiro ao Beneficiário a ser concedido nos valores descritos acima.			Autorizo a Concessão.		
Em			Em		
____/____/____			____/____/____		
Assinatura / Carimbo			Assinatura / Carimbo		



CAPES – COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR
CGC 00.889.834/0001-08

Endereço para correspondência: Caixa Postal 365, CEP 70 047-900, Brasília - DF

ANEXO I (Continuação)

TERMO DE CONCESSÃO DE AUXÍLIO FINANCEIRO
Condições Gerais

- 1 - Ao aceitar a concessão que ora lhe é feita, compromete-se o **BENEFICIÁRIO** a dedicar-se às atividades pertinentes ao auxílio financeiro concedido;
- 2 - Compromete-se, ainda, o **BENEFICIÁRIO** a:
 - a) autorizar a abertura de cartão de pagamento do Governo Federal ou abrir conta bancária do tipo "B", vinculada à CAPES, junto ao Banco do Brasil S/A, informando o seu número ao concedente;
 - b) apresentar, nos prazos que lhe forem assinalados, informações ou documentos referentes tanto ao desenvolvimento como à conclusão do programa ou plano aprovado;
 - c) não introduzir alterações ou quaisquer modificações nas especificações inicialmente proposta, sem a prévia anuência da CAPES;
 - d) atuar como consultor "ad hoc", sempre que lhe for solicitado pela CAPES;
 - e) utilizar os recursos financeiros nos termos deste instrumento e do Manual de Orientações sobre Concessão de Auxílio Financeiro, para desenvolvimento do projeto de pesquisa ou plano de trabalho aprovado e dentro do período previsto de sua vigência;
 - f) prover a contrapartida que lhe compete, quando for o caso;
 - g) permitir e facilitar à CAPES e aos órgãos de Controle Interno e Externo o acesso aos locais de execução da pesquisa, bem como o exame de toda a documentação produzida;
 - h) assumir todas as obrigações legais decorrentes de contratações necessárias à consecução do objeto;
 - i) apresentar relatórios físico-financeiro e técnico das atividades desenvolvidas até 30 (trinta) dias após o término da atividade;
 - j) apresentar prestações de contas, em conformidade com o Manual de Orientações sobre Concessão de Auxílio Financeiro da CAPES:
 - dos recursos totais recebidos para o cumprimento das obrigações pactuadas, até 30 (trinta) dias após o vencimento do auxílio; e
 - parciais, quando a liberação ocorrer em três ou mais parcelas.
 - anual, quando a vigência do auxílio for superior a 01 (um ano) e enviadas até 30 (trinta) dias após o aniversário do auxílio.
 - l) não transferir a terceiros as obrigações ora assumidas, sem anuência prévia, formal, da CAPES;
 - m) propor alterações, ajustes e aditivos com vista à continuidade e melhoria da execução do presente termo.
- 3 - O **BENEFICIÁRIO** deverá, formalmente, comunicar a CAPES qualquer fato que implique na descontinuidade do projeto de pesquisa, no plano de trabalho ou do programa de evento, acompanhada da devida prestação de contas.
- 4 - É vedado, sob pena de cancelamento imediato e aplicação de penalidades cabíveis:
 - a) a concessão de suplementação orçamentária para despesas não previstas na proposta inicial, salvo caso excepcional devidamente justificado;
 - b) efetuar pagamento a si próprio, exceto diárias por ocasião de deslocamento para outra localidade e no desempenho de atividades pertinentes ao projeto;
 - c) aplicar os recursos no mercado financeiro, de acordo com as normas da Secretaria do Tesouro Nacional, ou a sua utilização a título de empréstimo para reposição futura;
- 5 - A CAPES ao final do Projeto, poderá doar os bens adquiridos, à instituição Beneficiada no Termo de Auxílio, em conformidade ao que prevê o artigo 26 da Instrução Normativa da Secretaria do Tesouro Nacional N° 01/97 na forma estabelecida no Manual de Orientações sobre Concessão de Auxílio Financeiro.
- 6 - O descumprimento de qualquer condição constante deste termo e a inobservância de dispositivos legais aplicáveis a esta concessão, obrigará o **BENEFICIÁRIO** a ressarcir integralmente a CAPES de todas as despesas realizadas, atualizadas monetariamente;
- 6.1 - A recusa ou omissão do **BENEFICIÁRIO** quanto ao ressarcimento de que trata este item, ensejará a consequente inscrição do débito decorrente na **dívida ativa da União**.
- 7 - A CAPES se reserva o direito de, a qualquer momento, solicitar informações ou documentos adicionais julgados necessários à análise e instrução do citado processo.
- 7.1 - Os documentos necessários à instrução do processo de auxílio devem ser apresentados em seus originais, datados e assinados, ou por cópias autenticadas, ou quando apresentados diretamente à CAPES, mediante comparação com o original, realizada por servidor da CAPES.
- 8 - O **BENEFICIÁRIO** que não cumprir com as obrigações estipuladas para o auxílio ou cujos relatórios não forem aprovados, será considerado inadimplente e terá suspensa a concessão de novas modalidades de apoio, sem prejuízos de outras medidas julgadas necessárias pela CAPES;
- 9 - O presente termo somente se resolverá após aprovação do relatório técnico final, da prestação de contas e ausência de qualquer pendência financeira e, ainda, desde que cumpridas todas as condições previstas neste instrumento e nas normas aplicáveis.
- 10 - A concessão, objeto do presente instrumento, não gera vínculo de qualquer natureza ou relação de trabalho, constituindo doação, com encargos, feita ao **BENEFICIÁRIO**.
- 11 - O **BENEFICIÁRIO** manifesta sua integral e incondicional concordância com a concessão que ora lhe é feita, comprometendo-se a cumprir fielmente as estipulações deste instrumento e das normas contidas no Manual de Orientações sobre Concessão de Auxílio Financeiro que lhe são aplicáveis.
- 12 - Fica eleito o foro da Seção Judiciária de Brasília - DF, para dirimir qualquer divergência decorrente da execução deste instrumento.

13 - DO LOCAL E DATA DE ASSINATURA :

Brasília -DF, _____ de _____ de _____

VISTO DAS PARTES:

Pela CAPES

Pelo BENEFICIÁRIO

NOME: Marilza Vieira Cunha Rudge

CPF: 241.615.518-00



CAPES- FUNDAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR

AUTORIZAÇÃO PARA ABERTURA DE CONTA BANCÁRIA

Brasília-DF, 19 de janeiro de 2007.

Ao
Banco do Brasil S/A

Sr. Gerente

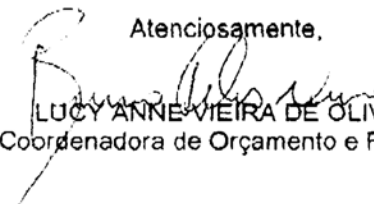
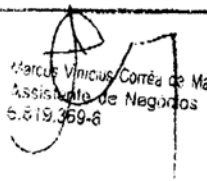
Na forma prevista no normativo desse Banco (LIC 15.5.101.1b), solicitamos efetuar abertura de conta tipo "B" para a CAPES, CGC 00.889.834/0001-08, tendo como nosso(a) representante autorizado o Sr(a) **Marilza Vieira Cunha Rudge, CPF N° 241.615.518-00**, que se identificará, visando movimentar recursos provenientes desta Unidade Gestora (UG), a título de Apoio Financeiro a Projetos e Pesquisas Científicas e Tecnológicas.

De forma a subsidiar a abertura da conta e evitar inconsistências, encaminhamos, em anexo, "**Roteiro para Abertura de Contas Tipo "B"**" da CAPES, elaborado pela Agência Setor Público- telefone (61) 3310-1585 Sr. Ronaldo Pierre Cauper, o qual elucida as dificuldades operacionais mais comuns. Em caso de dúvidas na interpretação do referido Roteiro, sugerimos fazer contato com a agência que o elaborou, no telefone acima.

Lembramos que, em função da modalidade da conta (Tipo "B"), a mesma não poderá receber créditos de outras fontes e, por determinação dos órgãos de Controle Interno, as contas mantidas sem saldo e/ou movimento por período superior a 90 (noventa) dias serão automaticamente encerradas pela STN, conforme IN/STN n° 04, de 13/08/2002.

A CAPES se reserva o direito de, a qualquer momento, executar todos os procedimentos inerentes ao acompanhamento e controle da movimentação bancária da conta em questão.

Atenciosamente,


LUCY ANNE VIEIRA DE OLIVEIRA
Coordenadora de Orçamento e FinançasBruno Teles Nunes
Coordenador de Orçamento e Finanças
Substituto
Port. N° 117 de 30/11/2006 D.O.U. 04/12/2006Endereço: Anexo II do MEC, 2º andar
CEP 70359-970, Brasília-DF
Fones: (061) 2104-8806/3225-3353
Fax: (061) 3322-9359
E-MAIL: cpe@capes.gov.br
Marcus Vinícius Corrêa de Macedo
Assistente de Negócios
5.819.369-8

ANEXO A SOLICITAÇÃO DE ABERTURA DE CONTA TIPO "B" DA CAPES.**==== ATUALIZADO EM MAIO/2005 =====**

- ✓ **NORMATIVO:** LIC 15.5.101.1B (editado pela Diretoria de Governo - DIGOV)
- ✓ **DOCUMENTAÇÃO:** carta-solicitação assinada pela CAPES, em papel original timbrado, e documentos pessoais da pessoa física autorizada a movimentar a conta.
- ✓ **APLICATIVO PARA ABERTURA DA CONTA:** SISBB/Clientes. Seqüência de opções: 21.02.04.
- ✓ **NUMERO DA CONTA:** dentro da faixa numérica: 333.300 a 334.999 // e ou 444.001 a 448.999.
- ✓ **ENQUADRAMENTO CONTÁBIL:** 31201.5200-7
- ✓ **CÓDIGO DO CLIENTE:** 303.891.946-8 (Não indicar CNPJ)
- ✓ **ENDEREÇO:** Selecione - Esplanada dos Ministérios Bl. L Anexos I e II, Brasília-DF. Obs. Não inclua novo endereço no aplicativo clientes.
- ✓ **ALTERE NOME PERSONALIZADO:** Clientes 21.35 Nome p/Extrato e Nome para Talão - "CAPES - Fulano de Tal".

Caso a conta já tenha sido aberta, mas NÃO esteja vinculada ao MCI (303.891.946-8), proceda da seguinte forma:

1. Através da FE-444, verifique se a conta foi aberta como pessoa 1-Física (citado) ou 2. Jurídica (correto).
2. Se tiver sido aberta como pessoa física, altere para 2. Jurídica (FE - 441), informando o CNPJ da CAPES (00.889.834/0001-08) e, em seguida, efetue a vinculação através do aplicativo clientes, seqüência de opções 21-39.
3. Se tiver sido aberta como pessoa jurídica (que é o correto), verifique se o CNPJ cadastrado é o da CAPES (00.889.834/0001-08). Se incorreto, corrija pela FE-441 e, em seguida efetue a vinculação através do aplicativo CLIENTES, seqüência de opções 21-36.

Observação: Seguir rigorosamente o enquadramento (título contábil) 31201.5200-7 Acima para evitar cobranças indevidas de tarifas, Extratos, CPMF, etc.

Banco do Brasil S.A. - Agência Setor Público Brasília-DF
00000000/4251-09

Emílio de Lelis Prado
Gerente de Agência

João Antônio Ribeiro Pires
Gerente de Contas Governo



Exeter & Greenwich Local Research Ethics Committee

1st Floor, 11th Avenue
Greenwich Hospital, SE13 6JF
London
United Kingdom

Telephone: 0203 611 0140
Facsimile: 0203 611 4882

08 June 2006

Professor Kypros Nicolaides
Professor of Fetal Medicine
Harris Birthright Research Centre
King's College Hospital
Denmark Hill
London
SE5 8RS

11 JUN 2006

Dear Professor Nicolaides

Full title of study: Assessment of maternal arterial stiffness in normal and high risk pregnancy using applanation tonometry
REC reference number: 06/Q0707/22

Thank you for your letter of 22 May 2006, responding to the Committee's request for further information on the above research and submitting revised documentation.

The further information has been considered on behalf of the Committee by the Chair.

Confirmation of ethical opinion

On behalf of the Committee, I am pleased to confirm a favourable ethical opinion for the above research on the basis described in the application form, protocol and supporting documentation as revised.

Ethical review of research sites

The favourable opinion applies to the research sites listed on the attached form.

Conditions of approval

The favourable opinion is given provided that you comply with the conditions set out in the attached document. You are advised to study the conditions carefully.

Approved documents

The final list of documents reviewed and approved by the Committee is as follows:

Document	Version	Date
Application		08 March 2006
Application	2	22 May 2006
Investigator CV		
Protocol		
Covering Letter		22 May 2006

Letter to the Society		01 March 2008
Participant Information Sheets	1	01 March 2008
Participant Information Sheet	2	01 May 2008
Participant Information Sheet	1	01 March 2008
Participant Consent Form		01 March 2008
Response to Request for Further Information		22 May 2008
Letter from sponsor		06 March 2008

Research governance approval

The study should not commence at any NHS site until the local Principal Investigator has obtained final research governance approval from the R&D Department for the relevant NHS care organisation.

Statement of compliance

The Committee is constituted in accordance with the Governance Arrangements for Research Ethics Committees (July 2001) and complies fully with the Standard Operating Procedures for Research Ethics Committees in the UK.

06/Q0707/22 Please quote this number on all correspondence

With the Committee's best wishes for the success of this project

Yours sincerely



PP Mr Karim Hussain
Chair

Email: s.balk@nhs.net

Enclosures: Standard approval conditions
Site approval form

Copy to: Research & Development Department, King's College Hospital

Bexley & Greenwich Local Research Ethics Committee
LIST OF SITES WITH A FAVOURABLE ETHICAL OPINION

For all studies requiring site-specific assessment, this form is issued by the main REC to the Chief Investigator and sponsor with the favourable opinion. For all studies requiring subsequent notifications from site assessors, all sites with a favourable opinion are listed, adding the name when appropriate.

REC reference number:	05/Q0707/22	Issue number:	1	Date of issue:	09 June 2006
Chief Investigator:	Professor Kypros Nicolaides				
Full title of study:	Assessment of maternal arterial stiffness in normal and high risk pregnancy using applanation tonometry.				
<p>This study was given a favourable ethical opinion by Bexley & Greenwich Local Research Ethics Committee on 09 June 2005. The favourable opinion is extended to each of the sites listed below. The research may commence at each NHS site when management approval from the relevant NHS care organisation has been confirmed.</p>					
Principal Investigator	Post	Research site	Site assessor	Date of favourable opinion for this site	Notes (if any)
Dr Makrina Sawidou	Sub-specialty trainee in Feto-maternal medicine	King's College Hospital	King's College Hospital Research Ethics Committee	09/06/2006	

Approved by the Chair on behalf of the REC:

M. P. Sawidou (Signature of Chair/Administrator)
 (delete as applicable)

MRS. SAVIDOU (Name)

(1) The notes column may be used by the main REC to record the early closure or withdrawal of a site (where notified by the Chief Investigator) or suspension of termination of the favourable opinion for an individual site, or any other relevant development. The date should be recorded.

Comitê local de Ética em Pesquisa Bexley & Greenwich
Ranken House, Hospital Rainha Elizabeth
Stadium Road – Woolwich SE184QH
Fone: 02088366740
Fax: 02088364863

9 de junho de 2006.

Prof. Kipros Nicolaidis
Prof. de Medicina Fetal
Centro de Pesquisa Harris Birthright
Hospital King's College
Denmark Hill – Londres – SE58RS

Caro Prof. Nicolaidis

Título completo do estudo: “Avaliação da rigidez arterial maternal na gestação normal e de alto risco usando a tonometria de aplanção.”

Número de referência: 06/Q0707/22.

Obrigada pela sua carta de 22 de maio de 2006 respondendo à questão do Comitê quanto a outras informações sobre a pesquisa acima e submetendo-a a revisada documentação. As informações adicionais têm sido consideradas em nome do Comitê pelo Presidente.

Confirmação do parecer quanto a Ética.

Em nome do Comitê, tenho a satisfação de confirmar uma opinião ética favorável para a pesquisa acima nas bases descritas no projeto, protocolo e documentação revisadas.

Revisão ética dos locais de realização da pesquisa

O parecer favorável se aplica aos locais da pesquisa listados nos anexos.

Condições da Aprovação

A opinião favorável é dada mediante o cumprimento das condições estabelecidas no documento anexo.

Documentos aprovados

- 1) projeto de pesquisa – 08/03/2006 e 22/05/2006
- 2) curriculum do pesquisador
- 3) protocolo de pesquisa
- 4) carta de encaminhamento – 22/05/2006
- 5) carta do responsável – 07/03/2006
- 6) folha de informação ao médico generalista e especialista – 01/03/2006
- 7) folha de informação do paciente – 01/03/2006
- 8) folha de consentimento informado – 01/03/2006
- 9) resposta às questões quanto à informações adicionais – 22/05/2006
- 10) carta do provedor – 06/03/2006

Aprovação da Pesquisa pelas Autoridades Locais

O estudo não deve ser iniciado em nenhum local do Sistema Público de Saúde antes que o Investigador principal obtenha aprovação final da pesquisa pelas autoridades locais para que a assistência ao paciente local não se desorganize em função da Pesquisa.

Ofício de aceitação

Este Comitê está de acordo com as Normas da Governança para Ética em Pesquisa (julho/2001) e cumpre plenamente os Procedimentos Padrões para Ética em Pesquisa vigentes no Reino Unido.

06/Q0707/22 – favor manter este nº.

Com os melhores votos de sucesso neste projeto do Comitê.

Sinceramente,

1

MR. Karin Hussain
(coordenador)

King's College Hospital
Denmark Hill
London SE5 9RS

Tel: 020 7737 4000
Fax: 020 7346 3445
www: kingsch.nhs.uk

Patient Information Sheet

Title of project: Maternal arterial stiffness in normal and high risk pregnancy

Part 1

You are being invited to take part in a research study. Before you decide it is important for you to understand why the research is being done and what it will involve. Please take time to read the following information carefully. Talk to others about the study if you wish.

- Part 1 tells you the purpose of this study and what will happen to you if you take part.
- Part 2 gives you more detailed information about the conduct of the study.

Ask us if there is anything that is not clear or if you would like more information. Take time to decide whether or not you wish to take part.

What is the purpose of the study? We are interested in finding the cause of pre-eclampsia. This disorder affects about 5% of mothers during the second half of the pregnancy, when it can lead to high blood pressure and swelling. Many of the symptoms of pre-eclampsia can be explained by generalised rigidity of the blood vessels of the mother, which can be detected non-invasively using a new method called applanation tonometry. It is this rigidity that we want to study and we would like to correlate it with markers in your blood known to cause dysfunction of the blood vessels such as glucose, lipids etc. In the blood samples, we would also like to measure particular cells called endothelial progenitor cells, the number of which has been associated with the degree of function or dysfunction of the lining of the blood vessels.

Why have you been chosen? You have been chosen either because your pregnancy has been normal, or because you are at risk of developing complications such as pre-eclampsia, or small baby. The doctor will inform you which group you fit in to if you are uncertain.

Do I have to take part? No. It is up to you to decide whether or not to take part. If you do, you will be given this information sheet to keep and be asked to sign a consent form. You are still free to withdraw at any time and without giving a reason. A decision to withdraw at any time, or a decision not to take part, will not affect the standard of care you receive. If you decide to withdraw your data/samples can be destroyed immediately.

What will happen to me if I take part? You will be asked to rest on a couch for a few minutes to allow your blood pressure to settle. Your blood pressure will be recorded. The test of applanation tonometry takes 10 minutes. In practice, a pencil-like probe with a pressure sensor at its tip is applied to the skin overlying your superficial blood vessels on your wrist (radial artery), neck (carotid artery) and upper thigh (femoral artery). Gentle downwards pressure is used to flatten the artery against the underlying tissues and pressure waveforms are recorded and stored directly to the computer. Following this a blood sample will be taken from your forearm. This will be an additional sample. You will not need to visit the Hospital more often than for your usual care.

What do I have to do? Apart from agreeing to have the applanation tonometry done and a blood test, there is nothing else that will be required of you.

What are the possible disadvantages and risks of taking part? The technique of applanation tonometry is completely painless and harmless to you and to your baby. As you may know from previous experience, having a blood sample taken from a vein in the arm may cause a little discomfort.

What are the potential benefits of taking part? There are no specific benefits to you from taking part in this study.

What if there is a problem? Any complaint about the way you have been dealt with during the study or any possible harm you might suffer will be addressed. The normal National Health Service complaints mechanisms should be available to you. Please contact Patient Advice and Liaison Service (ext 3983). Details can be obtained from the hospital.



Will my taking part in this study be kept confidential? Yes. All the information about your participation in this study will be kept confidential. The details are included in Part 2.

Contact for further information. If you require further information about this project please contact Dr M Savvidou (pager no:8052770) or Professor K Nicolaides (tel no:020 7346 3040)

This completes Part 1 of the Information Sheet.

If the information in Part 1 has interested you and you are considering participation, please continue to read the additional information in Part 2 before making any decision.

Complaints: If you have a concern about any aspect of this study, you should ask to speak with the researchers who will do their best to answer your questions (ext:3040). If you remain unhappy and wish to complain formally, you can do this through the NHS Complaints Procedure. Details can be obtained from the hospital.

Harm: In the event that something does go wrong and you are harmed during the research study there are no special compensation arrangements. If you are harmed and this is due to someone's negligence then you may have grounds for a legal action for compensation against King's College Hospital NHS Trust but you may have to pay your legal costs. The normal National Health Service complaints mechanisms will still be available to you (if appropriate).

Will my taking part in this study be kept confidential? All information which is collected about you during the course of the research will be kept strictly confidential. Any information about you which leaves the hospital/surgery will have your name and address removed so that you cannot be recognised from it. The blood samples will be anonymous and a coded number will identify them. Only the researchers will have access to these codes and will be able to view the identifiable data. The blood samples will be used for measurement of markers affecting the lining of your blood vessels. However, as new information emerges, some of these samples will be stored for future studies. If this were the case, further approval by the Research Ethics Committee will be sought. The blood samples will be stored for 5 years and will be disposed of securely. We also need your permission to allow access to your medical records and to the information collected about you in the course of the study.

Involvement of the General Practitioner/Family doctor (GP): Your GP and Obstetric Consultant may be notified of your participation in the study, with your consent.

What will happen to any samples I give? New blood samples in excess to a clinical procedure will be taken. All the blood samples will have a code number. Only the researchers will have access to the identifiable data. The blood samples will be used for measurement of markers of endothelial function. However, as new information emerges, some of these samples will be stored for future studies. If this were the case, further approval by the Research Ethics Committee will be sought. The blood samples will be stored in a freezer in a locked room at Harris Birthright Research Centre. The samples will be stored for 5 years and will be disposed of securely.

Will any genetic tests be done? No.

What will happen to the results of the research study? It is intended to publish the results of the study in peer review journals. The participants will not be identified in any report/publication.

Who is organising and funding the research? The research is funded by the Fetal Medicine Foundation, which is a charity organisation.

Who has reviewed the study? This study was given a favourable ethical opinion for conduct in the NHS by Besley and Greenwich REC.

If you agree to take part in the study you will be given a copy of the information sheet and a signed consent form to keep.

Thank you for considering taking part and taking time to read this sheet.

(Form to be on headed paper)

King's College Hospital
Denmark Hill
London SE5 9RS

Centre Number:
Study Number:
Patient Identification Number for this trial:

Tel: 020 7737 4000
Fax: 020 7346 3445
www.kingsch.nhs.uk

CONSENT FORM

Title of Project: Maternal arterial stiffness in normal and high risk pregnancy

Name of Researcher:

Please initial box

1. I confirm that I have read and understand the information sheet dated
(version) for the above study. I have had the opportunity to consider the
information, ask questions and have had these answered satisfactorily.
2. I understand that my participation is voluntary and that I am free to withdraw at any time,
without giving any reason, without my medical care or legal rights being affected.
3. I understand that relevant sections of any of my medical notes and data collected during
the study, may be looked at by responsible individuals from [company name],
from regulatory authorities or from the NHS Trust, where it is relevant to my taking
part in this research. I give permission for these individuals to have access to my records.
4. I agree to my GP being informed of my participation in the study.
5. I agree to take part in the above study.
6. I agree for part of my blood sample to be stored for future studies. Relevant approval
by the Local Research Ethics Committee will be sought.

Name of Patient

Date

Signature

Name of Person taking consent
(if different from researcher)

Date

Signature

Researcher

Date

Signature

When completed, 1 for patient, 1 for researcher and file, 1 (original) to be kept in medical notes
March 2006, version 1



King's College Hospital 
NHS Trust

King's College Hospital
Denmark Hill
London SE5 8RS

Tel: 020 7717 4000
Fax: 020 7346 3445
www.kingcol.nhs.uk

Date:

GP:

Dear Dr

Re: (Name, DOB, Hospital no):

Study title: Maternal arterial stiffness in normal and high risk pregnancy

The above named patient has kindly agreed to participate in our research project, which is taking place at King's College Hospital. Details of the study are provided in the enclosed patient information sheet.

The patient has been given a copy of the information leaflet and has signed a consent form.

If there are any queries regarding this study, please do not hesitate to contact one of the researchers by telephone on 0202 7346 3040.

Professor Kypros Nicolaides

Director, Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine