



**Juliane Rosa Poiati**

**Avaliação hemodinâmica por  
tonometria de aplanção de gestantes  
com pré-eclâmpsia precoce e tardia**

**Professor Titular José Carlos Peraçoli  
Professora Dra. Vera T. M. Borges**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em  
Ginecologia e Obstetrícia, área de concentração em  
Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP,  
para obtenção do título de mestre

**FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**  
Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho"  
UNESP  
Ano 2011

*Juliane Rosa Poiati*

*Avaliação hemodinâmica por tonometria de  
aplanação em gestantes com pre-eclâmpsia  
precoce e tardia*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em  
Ginecologia e Obstetrícia, área de concentração em Obstetrícia,  
da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção  
do título de mestre

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Peraçoli

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vera Therezinha Medeiros Borges

*Botucatu*

*2011*

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação

Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação - Campus De Botucatu -  
UNESP

Bibliotecária responsável: *Sulamita Selma Clemente Colnago* – CRB 8/4716

Poiati, Juliane Rosa.

Avaliação hemodinâmica por tonometria de aplanção de gestantes com pré-eclâmpsia precoce e tardia / Juliane Rosa Poiati. - Botucatu, 2011

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu,

Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientador: José Carlos Peraçoli

Co-Orientador: Vera Therezinha Medeiro Borges

Capes: 40101150

1. Pré-eclâmpsia.

Palavras-chave:; Morfologia da onda de pulso; Pré-eclâmpsia; Rigidez arterial; Tonometria

# *Dedicatória*

## ***Aos meus pais***

*“O coração do homem é como a mó do moinho, se jogardes trigo, tereis farinha, se jogardes pedra, tereis cascalho”*

*(Fulton Sheen)*

Se não fosse o incentivo do meu pai e o colo da minha mãe... não sei o que teria me tornado.

## ***Às minhas irmãs Clarinha e Jaqueline***

*“A amizade é uma alma com dois corpos”*

*(Aristóteles)*

Impossível explicar tanto amor, tanta afinidade...

## ***Ao meu amor Marcelo***

*"Fácil falar sobre o amor  
Todos falam  
Agora eu vou falar por mim  
É tão gigante  
Não pede, não cabe  
Não decide aonde ir  
Ele não se transforma de hora em hora  
Ele se firma pela eternidade!"*

*(Pedro Pondé)*

## ***Ao meu filho Rafael***

*Como é possível sentir tanto amor por alguém que  
nunca vi, nunca abracei...?*

## *Agradecimentos especiais*

### ***Ao Professor José Carlos Peraçoli***

*Acredito, de fato, que o aprendizado se inicia pelo exemplo do educador.*

*Agradeço a oportunidade que tive de vivenciar o seu exemplo de médico, professor e ser humano.*

### ***À Professora Vera T. M. Borges***

*Uma vez, em busca de respostas, fui ler a minha sorte. Disseram-me, que haveria alguém, que seria muito importante em minha vida, que auxílio jamais me negaria...Como eu poderia, hoje, duvidar da “cigana”se a vida me provou que ela estava certa?*

# *Agradecimentos*

Agradeço a todos que de alguma maneira contribuíram para o desenvolvimento desta dissertação de mestrado.

**Às pacientes,** pela colaboração no desenvolvimento da pesquisa.

**Aos funcionários do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia** pela atenção, paciência e disponibilidade.

**Aos médicos residentes,** pelo auxílio na realização dos exames.

**Aos colegas da disciplina de Obstetrícia,** por se colocarem sempre à disposição.

**Ao Prof. Dr. Joélcio Francisco Abbade,** pelo esclarecimento de tantas dúvidas e realização da análise estatística deste trabalho.

**À Dra. Cláudia Garcia Magalhães,** pela amizade sincera, extremo auxílio, colaboração na editoração e revisão final do texto.

**Ao Prof. Dr. Roberto Antônio A. Costa,** pelos conselhos e sugestões pertinentes.

**À Prof. Dra. Beatriz B. Matsubara,** por toda dedicação, paciência e carinho ao transmitir tantos conhecimentos.

## Sumário

	Página
Lista de abreviaturas.....	01
Resumo.....	03
Abstract.....	06
Introdução.....	09
Objetivo.....	14
Sujeitos e Método.....	16
Resultados.....	30
Discussão.....	35
Conclusão.....	45
Referências bibliográficas.....	47
Anexos.....	54

## Lista de abreviaturas

PAS <sub>c</sub> (mmHg)	Pressão arterial sistólica central
PAD <sub>c</sub> (mmHg)	Pressão arterial diastólica central
PAS <sub>p</sub> (mmHg)	Pressão arterial sistólica periférica
PAD <sub>p</sub> (mmHg)	Pressão arterial diastólica periférica
FC (bpm)	Frequência cardíaca
PP <sub>c</sub> (mmHg)	Pressão pulso central
PP <sub>p</sub> (mmHg)	Pressão de pulso periférica
PA (mmHg)	Pressão de aumento
IA (%)	Índice de amplificação
IA-75 (%)	Índice de amplificação (75 bpm)
IVSE (%)	Índice de viabilidade subendocárdica
DE (%)	Duração de ejeção

## Resumo

**Introdução:** O novo conceito de pré-eclâmpsia precoce e tardia estabeleceu a hipótese de que essas duas entidades possam estar associadas a diferentes modelos de adaptação vascular. A tonometria de aplanção é capaz de avaliar, de forma não invasiva, diversas características vasculares e pode ser utilizada para estudar a fisiopatologia das diferentes formas de pré-eclâmpsia.

**Objetivo:** Comparar as características vasculares de gestantes portadoras de pré-eclâmpsia precoce e tardia, determinadas por meio da tonometria de aplanção.

**Sujeitos e Métodos:** Estudo transversal e analítico realizado em 85 gestantes portadoras de pré-eclâmpsia (PE) que, no momento do diagnóstico, foram estratificadas em PE precoce e tardia, de acordo com a idade gestacional da manifestação clínica da doença. O cálculo do tamanho amostral foi baseado no estudo de Khalil et al. (2009) e estimado em 33 pacientes por grupo. Considerou-se o nível de significância de 5% ( $\alpha = 0,05$ ) e o poder de 80% ( $\beta = 0,20$ ). Foram avaliadas a pressão arterial periférica e central, a pressão de pulso periférica e central, o índice de amplificação, a pressão de aumento, o índice de viabilidade subendocárdica e a duração de ejeção. Todos os índices foram determinados por meio da tonometria de aplanção (SphygmoCor®). A análise estatística foi feita no programa SPSS 10.5. As variáveis foram representadas por média e desvio padrão, mediana e porcentagem. A média foi utilizada para variáveis com distribuição

normal e a mediana para variáveis que não apresentaram distribuição normal.

Para a comparação das médias dos grupos pré-eclâmpsia precoce e tardia foi utilizado o teste t de Student e, quando necessário, o teste de Mann-Whitney. Para comparação das proporções foi utilizado o teste de qui-quadrado. Foi considerado nível de significância de 5%.

**Resultados:** Considerando-se as características da população estudada verificou-se que índice de massa corpórea, proteinúria e idade gestacional foram significativamente diferentes entre os grupos. Quanto às características vasculares determinadas pela tonometria de aplanção, somente a variável índice de amplificação apresentou diferença significativa, mostrando-se mais elevada no grupo pré-eclâmpsia precoce.

**Conclusão:** Ao comparar gestantes que desenvolvem pré-eclâmpsia precoce ou tardia, o presente estudo, por meio da técnica de tonometria de aplanção, verificou que o parâmetro índice de amplificação foi significativamente maior e a pressão de aumento mostrou tendência em ser maior no grupo pré-eclâmpsia precoce. Portanto, gestantes que desenvolvem o estado de pré-eclâmpsia antes da 34ª semana apresentam maior rigidez arterial.

## **Abstract**

**Introduction:** The new concept of early and late preeclampsia established the hypothesis that these two entities may be associated with different models of vascular adaptation. The applanation tonometry is able to evaluate, noninvasively, several vascular features and can be used to study the pathophysiology of different forms of preeclampsia.

**Objective:** To compare vascular characteristics of pregnant women with early and late preeclampsia, determined by applanation tonometry.

**Subjects and Methods:** Cross sectional and analytical study conducted in 85 pregnant women with preeclampsia (PE) that, at the time of diagnosis, were stratified into early and late PE, according to the gestational age of the clinical manifestation of the disease. The calculation of the sample size was based on the study of Khalil et al. (2009) and estimated at 33 patients per group. It was considered the significance level of 5% ( $\alpha = 0.05$ ) and 80% power ( $\beta = 0.20$ ). It was also evaluated the peripheral and central blood pressure, peripheral and central pulse pressure, augmentation index, the augmentation pressure, subendocardial viability ratio and the ejection duration.

All indexes were determined by applanation tonometry (SphygmoCor<sup>®</sup>). Statistical analysis were done using SPSS 10.5. Variables were presented as mean and standard deviation, median and percentage. The mean was used for variables with normal distribution and median for variables that did not show normal distribution.

For the comparison of the mean in the group with early and late preeclampsia it was used a student t test and, when necessary, the Mann-Whitney test. To compare proportions it was used the qui-quadrado test. It was considered a significance level of 5%.

**Results:** Considering the characteristics of the population studied it was verified that body mass index, proteinuria and gestational age were significantly different between the groups. As for the vascular features determined by applanation tonometry only the variable of the augmentation index showed a significant difference, being higher in the early preeclampsia group.

**Conclusion:** When comparing pregnant woman who develop early and late preeclampsia, the present study, using the technique of applanation tonometry, it was verified that the augmentation index parameter was significantly higher and augmentation pressure tended to be higher in early preeclampsia. Therefore, pregnant women who develop the condition of preeclampsia before 34 weeks have increased arterial stiffness.

# *Introdução*

## **Avaliação hemodinâmica por tonometria de aplanção em gestantes com pré-eclâmpsia precoce e tardia.**

### **I. Introdução**

A pré-eclâmpsia (PE) está presente em 5% a 7% de todas as gestações e frequentemente lidera as causas de morbimortalidade materna e perinatal (Walker, 2002; Murphy et al., 2000). Devido à natureza heterogênea desta síndrome sua etiologia permanece

desconhecida e sua fisiopatologia é complexa, tornando impossível prever o início do quadro clínico.

Mulheres com PE podem apresentar manifestações clínicas e laboratoriais distintas. Assim, a literatura relata a possibilidade de diferentes etiologias estarem implicadas nas diversas formas clínicas da doença (Von Dadelszen et al., 2003; Huppertz, 2008).

Recentemente, uma nova classificação da PE em precoce (início das manifestações clínicas antes de 34 semanas de gestação) e tardia (início das manifestações clínicas a partir da 34ª semana de gestação) estabeleceu a hipótese de que essas duas entidades seriam distintas em relação à fisiopatologia, e propõe modelos diferentes de adaptação vascular na fase latente da doença (Huppertz, 2008).

Valensise et al. (2008) identificaram diferentes estados hemodinâmicos na 24ª semana de gestação, precedendo o início das manifestações clínicas da PE. Mulheres, que desenvolvem PE precoce, apresentam aumento da resistência vascular total, baixo débito cardíaco, restrição de crescimento intrauterino e alteração na morfologia do ventrículo esquerdo (hipertrofia concêntrica). Estes achados decorrem de anomalia na remodelação vascular placentária, sem alterações primárias do sistema vascular materno. Correspondem a um defeito da invasão das células citotrofoblásticas nas arteríolas espiraladas. Seu componente familiar é mais acentuado e seu prognóstico mais sombrio (Baulanger & Flamant, 2007).

Geralmente a PE precoce está associada a piores prognósticos maternos e neonatais, bem como alterações no Doppler de artérias uterinas (Walker, 2000; Crispi et al., 2006). Segundo MacKay et al.

(2001), a mortalidade materna é 20 vezes maior quando a doença acontece antes de 32 semanas de gestação. Há também evidência epidemiológica de que quanto mais precoce (<28 sem), maior risco de recorrência em gestações posteriores, bem como ocorrência de doença cardiovascular e morte ao longo dos anos (Sibai et al., 1986, 1991, 1992; Smith et al., 2001; Irgens et al., 2001).

Em contraste, nas gestantes que desenvolvem PE tardia é raro o achado de alterações no Doppler das artérias uterinas e seus resultados perinatais são mais favoráveis (Sibai et al., 2005; Ness & Sibai, 2006). Estudos realizados por Easterling et al. (1990) e Bosio et al. (1999), durante a fase pré-clínica da PE tardia, verificaram parâmetros hemodinâmicos opostos aos encontrados na PE precoce, observando-se baixa resistência vascular e aumento do débito cardíaco. Para Boulanger & Flamant (2007), ao contrário do que acontece com a precoce, a PE tardia resulta de alteração vascular materna primária, sem comprometimento placentário. Esta vasculopatia materna é favorecida por fatores de risco vascular não específicos como idade, índice de massa corpórea elevado, diabete e hipertensão. Representa um prejuízo ao desenvolvimento da vascularização, observado fisiologicamente no final da gestação, em resposta a importantes necessidades hemodinâmicas fetoplacentárias.

A manifestação da doença e seu prognóstico estão associados à rigidez arterial materna. Esta característica hemodinâmica pode ser avaliada de forma não invasiva, por diferentes métodos como ecocardiograma, ultrassonografia, ressonância magnética e tonometria de aplanção.

A tonometria de aplanção é um método não invasivo, de fácil aplicabilidade, capaz de registrar a morfologia da onda de pressão de determinada artéria, revelando, com alta fidelidade informações sobre os índices de rigidez arterial e padrão hemodinâmico (Hayward et al., 2002). Estudos utilizando esta técnica demonstraram que existe relação direta entre rigidez da parede arterial e disfunção endotelial (Hayward et al., 2002; Wilkinson et al., 2002; McEniery et al., 2006).

Em relação à fisiologia vascular na gestação, esse método indica que a gestação normal promove aumento da elasticidade dos vasos (Smith et al., 2004; Macedo et al., 2008) e que a velocidade da onda de pulso diminui significativamente no segundo trimestre, isto é, ocorre redução da rigidez vascular (Oyama-Kato et al., 2006).

Por outro lado, estudos confirmam aumento da rigidez arterial em mulheres com pré-eclâmpsia clinicamente estabelecida (Elvan-Taspinar et al., 2004; Spasojevic et al., 2005; Rönnback et al., 2005; Tihtonen et al., 2006) e sugerem que possa ser fator de predição precoce da doença (Khalil et al., 2009; Avni et al., 2010).

Na literatura, apenas Kaihura et al. (2009) estudou a rigidez vascular pela tonometria, comparando gestantes com PE precoce e tardia, não sendo observado nenhuma diferença entre os grupos. Porém esse trabalho não tinha como objetivo principal este tipo de comparação, logo a casuística não permite essa conclusão. Considerando-se que a fisiopatologia da pré-eclâmpsia continua indeterminada e que não há trabalhos na literatura comparando pré-eclâmpsia precoce e tardia através da tonometria o presente estudo visa contribuir com uma melhor compreensão da doença.

# *Objetivo*

## **II. Objetivo**

Comparar as características vasculares, em gestantes portadoras de pré-eclâmpsia precoce e tardia, por meio da tonometria de aplanção.

# *Sujeitos e Métodos*

## **III. Sujeitos e Métodos**

### **1. Tipo de estudo**

Foi realizado um estudo transversal e analítico em população de gestantes portadoras de pré-eclâmpsia.

### **2. Tamanho amostral**

O cálculo do tamanho amostral foi baseado nos resultados do estudo de Khalil et al. (2009), considerando-se a média da pressão

aórtica central (PAC), do índice de amplificação (IA) e do índice de viabilidade subendocárdica (IVSE) que foram, respectivamente,  $96,1 \pm 11,3$ ,  $15,6 \pm 11,4$  e  $3,4 \pm 3,7$ . A diferença de média, entre as variáveis de pacientes com pré-eclâmpsia precoce e tardia, foi estimada em 70% do desvio padrão das variáveis descritas anteriormente. Considerou-se um nível de significância de 5% ( $\alpha = 0,05$ ) e o poder de 80% ( $\beta = 0,20$ ). Com estes dados foi calculado tamanho amostral de 33 pacientes em cada grupo.

### **3. População**

A população do estudo compreendeu gestantes, com diagnóstico de PE, internadas no Serviço de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, entre junho de 2009 a agosto de 2010. As gestantes foram estratificadas, de acordo com a idade gestacional no momento do diagnóstico de pré-eclâmpsia, em dois grupos: pré-eclâmpsia precoce e tardia.

### **4. Critérios de inclusão e exclusão**

Foram considerados critérios de inclusão ter gestação única e diagnóstico de pré-eclâmpsia e de exclusão ser tabagista, portadora de hipertensão arterial crônica, doença cardiovascular, diabete e utilizar medicação anti-hipertensiva.

## 5. Variáveis independentes

- PE precoce.
- PE tardia.

## 6. Variáveis dependentes

- Pressão arterial sistólica periférica ( $PAS_p$ ) – expressa em mmHg.
- Pressão arterial diastólica periférica ( $PAD_p$ ) – expressa em mmHg.
- Pressão arterial sistólica central ( $PAS_c$ ) – expressa em mmHg.
- Pressão arterial diastólica central ( $PAD_c$ ) – expressa em mmHg.
- Frequência cardíaca (FC) – expressa em bpm.
- Pressão de pulso central ( $PP_c$ ) – correspondente a pressão de pulso na aorta, determinada pela fórmula:  $PAS_c - PAD_c$  e expressa em mmHg.
- Pressão de pulso periférica ( $PP_p$ ) – determinada pela fórmula:  $PAS_p - PAD_p$  e expressa em mmHg.
- Pressão de aumento (PA) – correspondente à diferença dos picos sistólicos na aorta, determinada pela fórmula:  $P_2 - P_1$  e expressa em mmHg.
- Índice de amplificação (IA) – determinado pela fórmula  $PA/PP_c$  e expresso em %.
- Índice de amplificação corrigida para frequência cardíaca de 75 bpm ( $IA-75$ ) – expresso em %.
- Índice de viabilidade subendocárdica (IVSE) – determinado pela fórmula  $IPD/ITT \times 100$ , sendo que o IPD corresponde ao índice de pressão diastólica e o ITT o índice de tensão e tempo – representa a taxa de perfusão miocárdica, expresso em %.

- Duração de ejeção (DE) – corresponde à fração de tempo a partir do aparecimento da onda de pulso até o fechamento da válvula aórtica em relação ao tempo de um ciclo cardíaco total, expressa em %.

## **7. Variáveis de controle**

- Idade materna: em anos.
- Paridade: número de partos.
- Raça: estratificadas em branca e não branca.
- Índice de massa corporal atual (IMC) – calculado pela fórmula:  $\text{peso/altura}^2$  e expresso em  $\text{Kg/m}^2$ .
- Idade gestacional (IG): em semanas, determinada pela data da última menstruação e/ou exame ultrassonográfico precoce ( $\leq 20$  semanas de gestação).
- Proteinúria de 24 horas : determinada pelo método colorimétrico, no sistema de automação Technicon RAXT, do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP e expressa em g por 24 horas.

## **8. Conceitos**

- Pré-eclâmpsia(PE): associação de hipertensão arterial (pressão sistólica  $\geq 140\text{mmHg}$  e/ou pressão diastólica  $\geq 90\text{mmHg}$  em 2 medidas com intervalo  $\geq 6$  horas) com proteinúria ( $\geq 300\text{mg}$  em

urina de 24 horas) (NHBPEP, 2000) após a 20ª semana de gestação, em gestantes previamente normotensa.

- PE precoce: diagnóstico de pré-eclâmpsia antes da 34ª semana de gestação (Huppertz, 2008).
- PE tardia: diagnóstico de pré-eclâmpsia a partir da 34ª semana de gestação (Huppertz, 2008).

## **9. Coleta de dados:**

### **9.1 Antropométricos:**

Os dados antropométricos (peso em Kg e altura em cm) foram obtidos no dia em que a gestante foi submetida a tonometria de aplanção.

#### **9.2. Pressão arterial:**

A pressão arterial foi aferida após período de repouso, com a paciente sentada, no braço esquerdo, por meio de esfigmomanômetro de coluna de mercúrio. Os valores das pressões sistólica e diastólica foram expressos em mmHg e corresponderam, respectivamente, ao 1º e 5º sons de Korotkoff. Foram efetuadas duas aferições, adotando-se a média aritmética como resultado final.

#### **9.3. Tonometria de aplanção:**

Para a realização dos exames foi utilizado o aparelho desenvolvido por O'Rourke e Gallagher (1996), denominado comercialmente como Sphygmocor®. O aparelho consta de um transdutor (tonômetro) com formato e dimensões de uma caneta, que apresenta na ponta um sensor – cristal piezoelétrico – acoplado a um computador com o software específico (Figura 1). Este software possui uma função de transferência pela qual através da leitura da onda de pulso de vaso periférico obtêm-se parâmetros hemodinâmicos centrais (PASC, PADC, PPC, PA, IA, IA-75, IVSE, DE.) (Mackenzie et al., 2002).



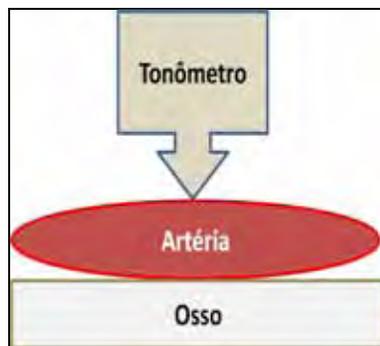
**Figura 1-** SphygmoCor®

A leitura da onda de pulso é feita pelo contato do tonômetro sobre o ponto mais forte de pulsação de determinada artéria. Esta artéria é suavemente comprimida contra tecidos mais profundos (osso ou cartilagem) formando uma superfície “aplanada” que possibilita ao sensor captar as variações da onda de pulso (Figura 2 e 3). Este sinal é captado pelo software que registra graficamente e analisa esta onda.



**Figura 2-** Técnica para obtenção da onda de pulso

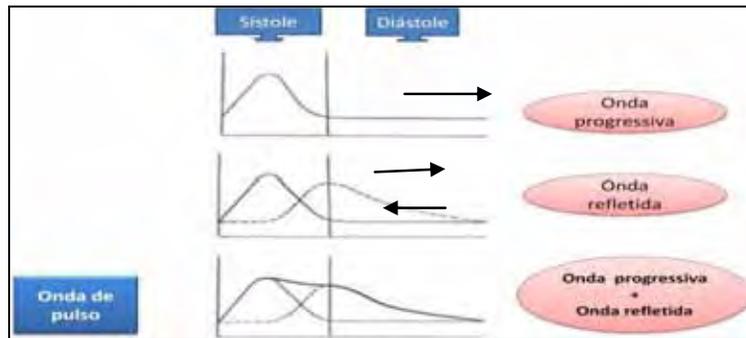
O sphygmoCor pode avaliar através da morfologia da onda de pulso periférico a morfologia da onda de pulso central. A onda de pulso periférica é registrada no microcomputador e a função de transferência do software produz a morfologia da onda de pulso da aorta ascendente, derivada da onda de pulso da artéria radial. Esta técnica avalia, de maneira indireta, a rigidez arterial sistêmica e a pressão arterial central.



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

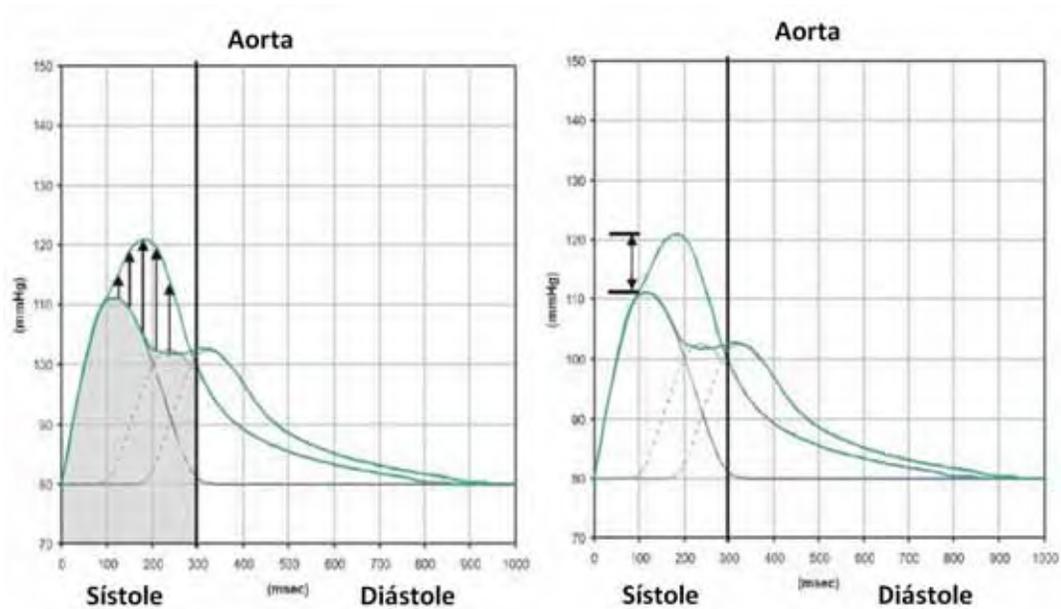
A morfologia da onda de pressão é o resultado da somatória da onda de pressão positiva (gerada pela contração ventricular) e da

onda de pressão retrógrada (refletida) gerada pela reflexão da onda ao colidir com obstáculos em seu trajeto, como a bifurcação dos vasos (Figura 4).



**Figura 4** - Representação esquemática da formação da onda de pulso resultante da somatória entre a onda progressiva e 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 um determinado trajeto em baixa velocidade e a onda refletida retorna à 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 vascular periférica 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 do ventrículo esquerdo (HVE) (Figura 5).



**Figura 5** - Onda refletida retorna ainda na sístole aumentando a pressão nesta fase do ciclo cardíaco

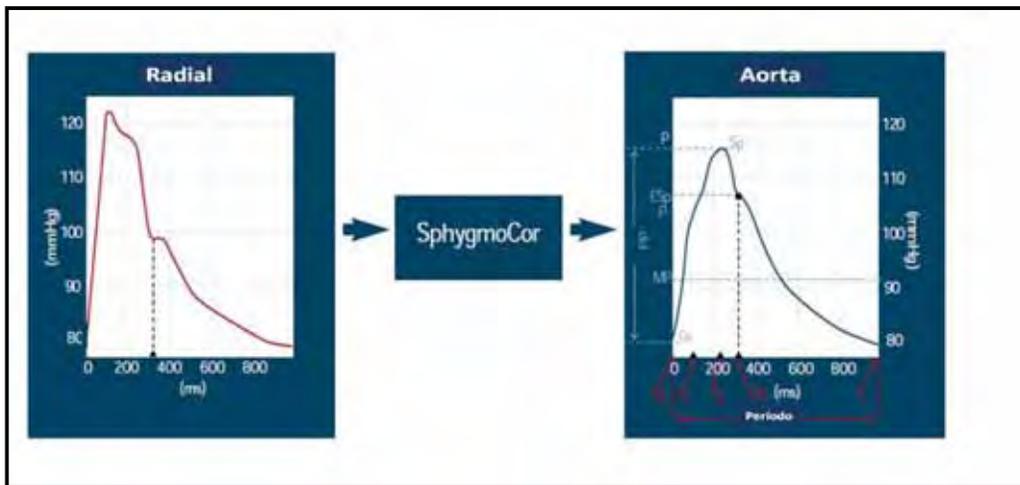
As medidas foram realizadas logo após a internação, em ambiente calmo e com temperatura controlada (22º C). As gestantes não ingeriram substâncias contendo cafeína no dia do exame. Todas tiveram período de repouso de pelo menos 10 minutos antes da aferição das medidas, permanecendo imóveis e sem falar durante o exame.

Para calibrar o aparelho, inicialmente foi aferida a pressão arterial e mensurados o peso e altura. Estes dados foram registrados no microcomputador e interpretados pelo software durante o exame.

O equipamento utilizado foi o aparelho Sphygmocor®. A leitura da onda de pulso foi efetuada com a colocação do transdutor na região de maior amplitude de pulso da artéria radial com a gestante em decúbito lateral esquerdo e com a cabeça elevada a 45°. A medida foi realizada pelo menos duas vezes, por um único

examinador. O equipamento é dotado de um dispositivo capaz de avaliar a qualidade dos registros obtidos, oferecendo um índice de reprodutibilidade das curvas (índice do operador). Registros com reprodutibilidade menor que 80% foram descartados.

Através da função de transferência, o SphygmoCor é capaz de fornecer indicadores hemodinâmicos centrais por meio da análise da onda de pulso aórtico derivada da onda de pulso radial (Figura 6).

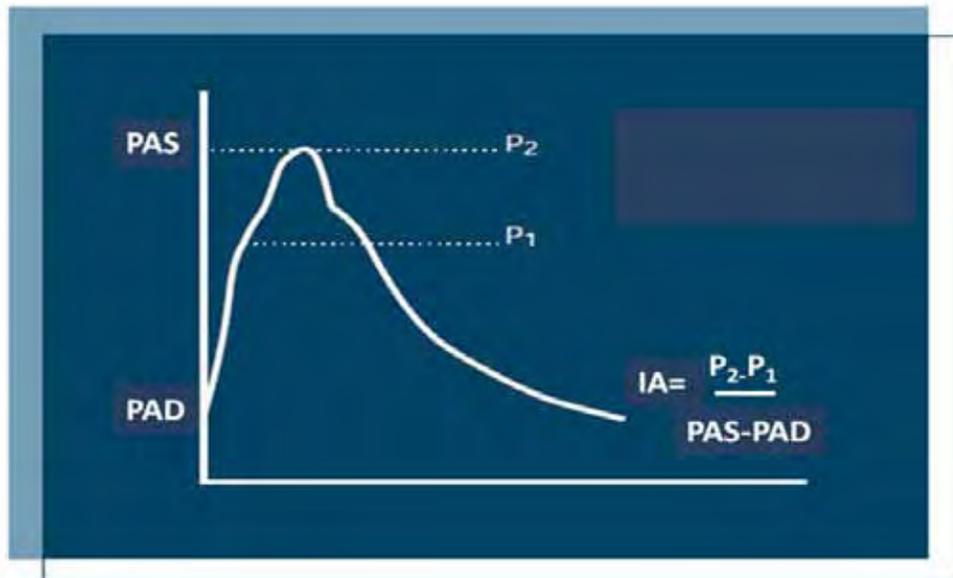


**Figura 6** – Onda de pulso central derivada da onda de pulso da artéria radial.

A pressão de aumento (PA) foi calculada pela diferença da altura do pico sistólico (P2) e o ponto de deflexão (P1). A pressão de pulso central foi fornecida pelo aparelho e obtida pela diferença da pressão sistólica máxima na aorta e pressão diastólica mínima no mesmo vaso.

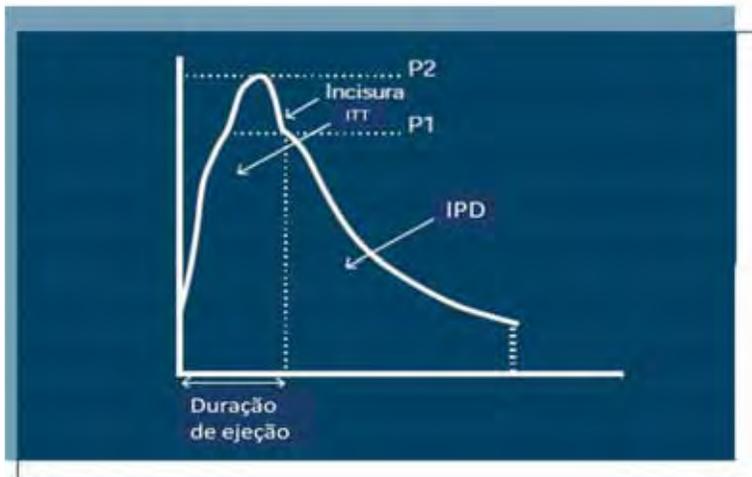
O índice de amplificação (IA) também foi calculado diretamente pelo aparelho através da razão entre a PA e o PPc (Figura 7). Como há estreita relação entre o IA e a frequência cardíaca esse indicador

foi corrigido para uma frequência de 75 batimentos por minuto (IA-75).



**Figura 7** – Onda de pulso aórtica: Índice de Amplificação (IA)

A duração da ejeção (DE) foi expressa em porcentagem e representa a fração de tempo de duração da sístole em relação a um ciclo cardíaco total. O índice de viabilidade subendocárdica (IVSE) foi obtido pela divisão da área sob a curva de pressão arterial, após o fechamento da valva aórtica (índice de pressão diastólica- IPD), pela área sob a curva de pressão central, em seu seguimento determinado pela ejeção (índice de tensão-tempo – ITT) (Figura 8).



**Figura 8** – Onda de pulso aórtica: Índice de viabilidade subendocárdica.

## 10. Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS 10.5. As variáveis foram apresentadas por média e desvio padrão, mediana e porcentagem. A média foi utilizada para variáveis com distribuição normal e a mediana para variáveis que não apresentaram distribuição normal.

Para a comparação das médias estudadas, de acordo com os grupos, pré-eclâmpsia precoce e tardia, foi utilizado o teste *t* de Student e, quando necessário, o teste de Mann-Whitney. Para comparação das proporções foi utilizado o teste de qui-quadrado. Foi considerado nível de significância de 5%.

## 11. Aspectos éticos

O presente projeto de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP (anexo 1). Todas as gestantes que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2).

# *Resultados*

## **IV. Resultados**

No presente estudo foram avaliadas 85 gestantes portadoras de pré-eclâmpsia (PE), que foram estratificadas em PE precoce (n=34) e PE tardia (n=51). Analisando as características da população estudada

verifica-se que os dois grupos foram estatisticamente semelhantes com relação a idade materna, paridade e raça. A idade gestacional foi critério de diferenciação entre os grupos. O índice de massa corpórea foi significativamente maior no grupo PE tardia e o valor da proteinúria foi significativamente maior no grupo PE precoce (tabela 1).

**Tabela 1.** Características da população estudada.

	<b>PE precoce</b> (n=34)	<b>PE tardia</b> (n=51)	valor <i>p</i>
Idade (anos)*	29,2 ± 8,0	25,3 ± 6,5	0,67
Nulíparas (%)**	19 (56)	32 (63)	0,35
Branças (%)**	28 (82)	40 (78)	0,44
Índice Massa Corpórea (kg/m <sup>2</sup> )*	29,5 ± 4,9	33,6 ± 6,1	0,00
Idade gestacional (semanas)*	30,2 ± 2,5	37,3 ± 1,9	0,00
Proteinúria (g/24hs)***	1(0,3 - 37,3)	0,5(0,3 - 10,4)	0,04

\* dados expressos por média ± desvio padrão

\*\* dados expressos por n (%)

\*\*\* dados expressos por mediana (valores mínimo e máximo)

*p* indica a diferença entre os grupos

Entre as características vasculares, identificadas pela morfologia da onda, o índice de amplificação (IA) apresentou diferença estatisticamente significativa, quando comparadas gestantes portadoras de PE precoce e tardia, sendo maior no grupo de gestantes portadoras de PE precoce (tabela 2). A Figura 9 mostra associação negativa significante entre a idade gestacional e o índice de amplificação (*p*: 0,031; *R*: 0,231), corroborando o achado de que, em gestantes portadoras de PE, quanto menor a idade gestacional maior o valor do índice de amplificação. A pressão de aumento (PA) não

diferenciou os casos de PE precoce e tardia, porém mostra tendência em ser maior nos casos de PE precoce (tabela 2).

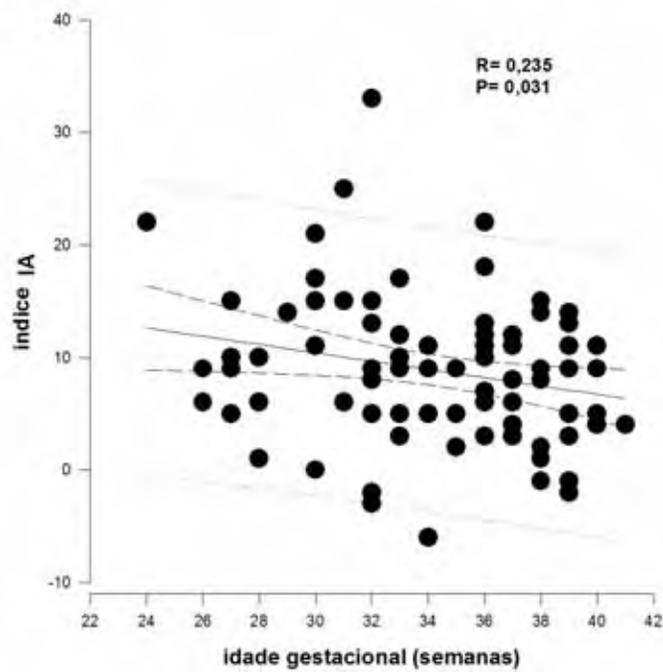
**Tabela 2.** Média e desvio padrão das características vasculares da população estudada.

	<b>PE precoce</b> (n=34)	<b>PE tardia</b> (n=51)	<i>valor p</i>
PAS <sub>c</sub> (mmHg)	149,7 ± 18,3	147,1 ± 17,6	0,51

PAD <sub>c</sub> (mmHg)	98,3 ± 15,2	95,3 ± 16,3	0,40
PAS <sub>p</sub> (mmHg)	138,1 ± 19,4	132,9 ± 17,0	0,20
PAD <sub>p</sub> (mmHg)	95,9 ± 15,0	94,0 ± 13,8	0,55
FC (bpm)	83,2 ± 16,0	86,6 ± 12,9	0,28
PP <sub>c</sub> (mmHg)	39,8 ± 12,5	36,7 ± 9,1	0,19
PP <sub>p</sub> (mmHg)	53,1 ± 13,1	52,6 ± 12,6	0,74
PA (mmHg)	10,6 ± 7,6	7,6 ± 5,3	0,06
IA (%)	24,2 ± 13,1	18,8 ± 12,5	0,03
IA-75 (%)	28,7 ± 9,8	25,0 ± 10,3	0,11
IVSE (%)	125,4 ± 28,4	119,8 ± 22,5	0,32
DE (%)	41,8 ± 5,6	42,8 ± 4,8	0,39

---

PAS<sub>c</sub>= pressão arterial sistólica central; PAD<sub>c</sub>= pressão arterial diastólica central; PAS<sub>p</sub> = pressão arterial sistólica periférica; PAD<sub>p</sub>= pressão arterial diastólica periférica; FC= frequência cardíaca; PP<sub>c</sub>= pressão de pulso central; PP<sub>p</sub>= pressão de pulso periférica; PA= pressão de aumento; IA= índice de amplificação; IA-75= índice de amplificação corrigido para frequência cardíaca de 75 bpm; IVSE= índice de viabilidade subendocárdica; DE= duração da ejeção; valor de *p* indica a diferença entre os grupos.



**Figura 9.** Regressão linear simples entre a idade gestacional e o índice de amplificação.

## V. Discussão

Embora exista grande número de estudos sobre a adaptação hemodinâmica materna durante a PE, são poucas as informações sobre a hemodinâmica central, a reflexão de onda e a rigidez arterial (Kaihura et al., 2009).

A avaliação da literatura mostra que este é o primeiro estudo delineado para comparar, pela tonometria de aplanção, características vasculares de gestantes portadoras de pré-eclâmpsia precoce e tardia.

O conceito de PE precoce e tardia é recente, acreditando-se que essas duas entidades diferem quanto suas etiologias e quanto às formas de manifestação da doença (Von Dadelszen et al., 2003; Huppertz, 2008). A PE de início precoce está geralmente associada com Doppler anormal da artéria uterina, fetos com restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) e resultados maternos e neonatais ruins (Murphy & Stirrat, 2000; Ness & Sibai, 2006). Por outro lado, a PE de início tardio está associada com índice de resistência uterina normal ou discretamente aumentado, baixa taxa de comprometimento fetal e resultados perinatais favoráveis (Sibai et al., 2005; Ness & Sibai, 2006). Considerando-se que a PE de início precoce e tardia resultam de diferentes etiologias, entende-se que devem refletir diferentes modelos de adaptação cardiovascular durante a fase latente da doença e no pós-parto. O estudo de Valensise et al. (2008) identifica dois estados hemodinâmicos significativamente diferentes na 24ª semana de gestação, precedendo o início precoce e tardio das manifestações clínicas da PE. Em sua forma de manifestação precoce parece estar relacionada principalmente com a falha da remodelação vascular da placenta, que se

expressa por alta resistência vascular materna total e débito cardíaco baixo, enquanto a PE tardia associa-se a fatores constitucionais maternos (IMC pré-gestacional elevado), caracterizando-se por baixa resistência vascular materna total e débito cardíaco alto.

No presente estudo, entre as características determinadas pela tonometria aplanção, apenas o índice de amplificação (IA) foi significativamente diferente, revelando-se maior nas gestantes com PE precoce. Os resultados indicam maior rigidez arterial na PE precoce em relação a tardia e reforça a hipótese de que os mecanismos vasculares envolvidos na fisiopatologia da PE devem ser diferentes, e dependentes da idade gestacional em que se iniciam as manifestações clínicas da doença. Esse achado também esteve presente na análise de regressão linear simples, que mostrou associação inversa entre a idade gestacional e o índice de amplificação, quando as gestantes foram estratificadas segundo a idade gestacional. Kaihura et al. (2009), em estudo comparativo entre gestantes portadoras de PE e gestantes normais, também fizeram estratificação do grupo portador de PE em precoce e tardia, verificando entre estes diferença significativa nos valores absolutos da pressão sistólica central e do primeiro pico sistólico (P1). Contudo, quando essas variáveis foram corrigidas para seus fatores confundidores não foram confirmadas essas alterações.

Segundo o Clinical guide – pulse wave analysis (Skinner et al.,2001), a rigidez arterial pode ser determinada por três mecanismos principais: quebra da estrutura elástica (fibras de elastina) na parede dos vasos com o avançar da idade; lesão endotelial – dano ao mecanismo que controla a rigidez das artérias e aumento da pressão arterial média – que influencia

passivamente todo sistema arterial. Destes, os dois últimos fazem parte da fisiopatologia da PE, cujas características principais são o vasoespasmó da musculatura lisa dos vasos e o aumento da pressão arterial, influenciada pela resistência das pequenas artérias e da rede microvascular (Safar & Boudier, 2005; Reslan & Khalil, 2010).

A rigidez arterial pode ser identificada por diferentes parâmetros como reflexão de onda de pulso (ROP), pressão de pulso (PP), velocidade de onda de pulso (VOP), índice de amplificação (IA) e tempo de reflexão (Tr), que primeiramente foram determinados em populações não-gestantes (Amar et al., 2001; Fagard et al., 2001; Gasowski et al., 2002) e depois em populações de gestantes (Elvan-Taspinar et al., 2004; Rönnback et al., 2005; Oyama-Kato et al., 2006; Tihtonen et al., 2006; Macedo et al., 2008; Kaihura et al., 2009; Avni et al., 2010).

Na gestação normal, a velocidade de onda de pulso diminui significativamente no segundo trimestre (Saki et al., 1994; Mccausland et al., 1996; Oyama-Kato et al., 2006), o índice de amplificação (IA) apresenta alterações evidentes no primeiro trimestre, atingindo seu menor valor na metade da gestação e retornando aos valores próximos daqueles pré-gestacionais no termo (Macedo et al., 2008), sugerindo que a rigidez vascular diminui durante a gestação. Em gestantes com hipertensão gestacional a velocidade da onda de pulso se eleva durante a gestação, indicando que há um aumento na rigidez vascular em relação à gestação normal (Oyama-Kato et al. 2006).

Analisando a onda de pulso, estudos confirmaram haver redução da complacência arterial, isto é, aumento da rigidez arterial, em mulheres com PE clinicamente estabelecida (Elvan-Taspinar et al., 2004; Rönnback

et al., 2005; Spajosevic et al., 2005). Elvan-Taspinar et al. (2004), pela tonometria de aplanção, descreveram a forma da onda da pressão central e a rigidez aórtica em gestantes normais, portadoras de HAC/HG e PE, pela determinação da onda de pulso e VOP. Verificaram que, a rigidez aórtica e a pressão central estiveram significativamente aumentadas em gestações complicadas por distúrbios hipertensivos, principalmente a PE. A amplificação da pressão de pulso central esteve significativamente reduzida em gestantes hipertensas, mostrando aumento desproporcional na pressão de pulso central. Por outro lado, a razão de suprimento e demanda cardíacos não se alterou. A rigidez aórtica esteve significativamente relacionada com a pressão sanguínea nos três grupos estudados, o que confirma que a pressão sanguínea é um determinante importante da rigidez aórtica (Benetos et al., 1997; Nurnberger e al., 2003). O grupo portador de PE apresentou a maior relação entre rigidez aórtica e pressão sanguínea e a maior inclinação da linha de regressão.

Rönnback et al. (2005) verificaram, por meio da reflexão da onda de pulso, que a rigidez arterial sistêmica é maior em gestantes que desenvolveram pré-eclâmpsia quando comparadas com gestantes normais e que a diferença entre estes grupos não pode ser explicada pela idade, idade gestacional, pressão arterial ou pelas características antropométricas.

Kaihura et al. (2009) verificaram que a PE está associada com aumento da pressão central materna e da velocidade da onda de pulso, porém sem alteração da reflexão da onda, sugerindo que a rigidez de grandes artérias maternas está aumentada quando comparada com gestantes normais. Avni et al. (2010), usando tonometria de aplanção,

avaliaram parâmetros hemodinâmicos centrais como pressão sistólica e diastólica centrais, índice de amplificação (IA), IA-75 e tempo de reflexão (Tr). Todas as medidas de rigidez da aorta foram significativamente maiores em mulheres com HG e PE, quando comparadas com gestantes normais e portadoras de HAC. Não houve diferença significativa entre estas últimas. O tempo de reflexão foi significativamente menor em mulheres com PE e HG, comparadas com gestantes normais. A rigidez aórtica (avaliada pela onda de pulso) esteve significativamente aumentada em mulheres com PE e HG, mas não em mulheres com HAC. Assim, os autores acreditam que a análise da onda de pulso tem potencial de atuar como uma ferramenta de rastreamento de mulheres com alto risco para PE.

Segundo Rönnback et al. (2005), o mecanismo fisiopatológico responsável pelo aumento da rigidez arterial sistêmica encontrada na PE não está esclarecido. Considerando-se que, na PE as principais alterações das propriedades elásticas da parede da aorta não devem estar relacionadas com a pequena duração da doença, pode-se especular que a disfunção endotelial desencadeada pelo estímulo placentário determina redução da liberação de óxido nítrico com consequente alteração do tônus da musculatura das artérias. Isto poderia resultar em redução da complacência arterial como consequência do aumento da tensão na musculatura lisa vascular. Entretanto, Bowyer et al. (2003) sugerem um mecanismo fisiopatológico alternativo para a disfunção vascular da PE, que seria o aumento da reflexão da onda de pulso por um mecanismo independente de óxido nítrico.

Segundo Rönneck et al. (2005), as consequências hemodinâmicas da PE não estão limitadas à hipertensão, devendo-se considerar essa doença como um estado de disfunção vascular generalizada, inclusive o aumento da rigidez arterial sistêmica.

Gestações complicadas por hipertensão estão associadas com aumento da vasoconstrição periférica, porém a hemodinâmica das grandes artérias é pouco conhecida (Tihonen et al., 2006).

O estudo de Tihonen et al. (2006) confirma que a PE é um estado de vasoconstrição de vasos periféricos (Visser & Wallenburg, 1991), porém os achados de menor complacência arterial, de alta velocidade de onda de pulso e de pressão de pulso sugerem que as grandes artérias também estão envolvidas na adaptação hemodinâmica anômala da PE. Comparadas com gestantes portadoras de PE, gestantes com HAC compartilham o achado comum de alta resistência vascular sistêmica, mas não apresentam rigidez arterial tão evidente como as gestantes com PE. Segundo esses autores, a diferença da rigidez arterial entre mulheres com PE e com HAC pode ser explicada pela propriedade excepcional da parede arterial em aumentar pela disfunção endotelial da PE. Como o endotélio tem papel ativo sobre a elasticidade arterial em indivíduos saudáveis (Kinlay et al., 2001), distúrbios na liberação de fatores endoteliais vasoativos presentes na PE podem prejudicar o relaxamento da musculatura lisa vascular, aumentando a rigidez arterial (Schiff et al., 1992; Seligman et al., 1994).

Na PE, a rigidez arterial pode aumentar mais ainda a carga ao coração junto com o aumento da resistência periférica e predispor alterações estruturais como a hipertrofia do VE. A literatura (Borghetti et al.,

2000, Magalhães et al., 2008) mostra que o coração de mulheres com PE apresenta alterações estruturais e funcionais como um processo de adaptação ao aumento da pré-carga, da massa ventricular esquerda e dos volumes diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo.

A pressão de aumento das gestantes que desenvolveram PE precoce foi maior que o das que desenvolveram PE tardia, embora com significado estatístico apenas marginal. Esse índice indica a dimensão do aumento ou a queda da altura da onda de pressão de pulso como resultado da onda refletida, sugerindo o aumento da rigidez arterial, também observado pelo índice de amplificação.

Segundo Kaihura et al. (2009), três estudos avaliaram a reflexão da onda materna e verificaram aumento significativo do índice de amplificação (IA) em mulheres com PE, porém sem ajuste de importantes confundidores como idade, pressão arterial, frequência cardíaca e tempo de reflexão aórtico (Rönnback et al., 2005; Spasojevic et al., 2005; Khalil et al., 2009). Por outro lado, Elvan-Taspinar et al. (2004) não encontraram diferença no IA ao compararem gestantes normotensas e com PE, após os devidos ajustes. Estes mesmos autores avaliaram a velocidade de onda de fluxo (carótida-femoral) e não encontraram diferença entre gestantes com PE e normais.

Em gestantes com PE grave, Kaihura et al. (2009) verificaram que essa doença se caracteriza por aumento da velocidade de onda de pulso, mas não do IA, quando comparadas com gestantes normotensas. A velocidade de onda de pulso foi 18% maior que no grupo controle (gestantes normotensas), o que é uma diferença importante, uma vez que

a velocidade de onda de pulso da aorta aumenta apenas 6% a cada década em indivíduos sadios (Avolio et al., 1983).

Ao comparar gestantes que desenvolvem pré-eclâmpsia precoce ou tardiamente, o presente estudo, verificou que o índice de amplificação, bem como a pressão de aumento, diferenciaram os dois grupos de modo significativo ou mostrando tendência, respectivamente. Portanto, gestantes que desenvolvem o estado de pré-eclâmpsia antes da 34ª semana apresentam maior rigidez arterial, que pode estar relacionada com o achado de aumento da resistência no Doppler das artérias uterinas, maior incidência de fetos com restrição de crescimento e pior desfecho materno e perinatal.

## **VI. Conclusão**

O índice de amplificação, bem como a pressão de aumento, diferenciaram os dois grupos de modo significativo ou mostrando tendência, respectivamente.

## VII. Referências Bibliográficas

1. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrières J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens*. 2001; 19:381-7.
2. Avni B, Frenkel G, Shahar L, Golik A, Sherman D, Dishy V. Aortic stiffness in normal and hypertensive pregnancy. *Blood Press*. 2010; 19:11-5.
3. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983; 68:50-8.
4. Benetos A, Laurent S, Asmar RG, Lacolley P. Large artery stiffness in hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1997; 15:S89-97.
5. Borghi C, Esposti DD, Immordino V, Cassani A, Boschi S, Bovicelli L, Ambrosioni E. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183:140-7.
6. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999; 94:978–984.
7. Boulanger H, Flamant M. New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications. *Néphrologie & Thérapeutique* 2007; 3:437-48.
8. Bowyer L, Brown MA, Jones M. Forearm blood flow in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol*. 2003; 110:383-91.
9. Crispi F, Domínguez C, Llurba E, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195:201–207.
10. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol*. 1990; 76:1061–1069.

11. Elvan-Taşpınar A, Franx A, Bots ML, Bruinse HW, Koomans HA. Central hemodynamics of hypertensive disorders in pregnancy. *Am J Hypertens*. 2004; 17:941-6.
12. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. The pulse pressure-to-stroke index ratio predicts cardiovascular events and death in uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:227-31.
13. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens*. 2002; 20:145-51.
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. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008; 51: 970-5.
16. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *Br Med J*. 2001; 323:1213-7.
17. Kaihura C, Savvidou MD, Anderson JM, McEniery CM, Nicolaides KH. Maternal arterial stiffness in pregnancies affected by preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297:H759-64.
18. Khalil AA, Cooper DJ, Harrington KF. Pulse wave analysis: a preliminary study of a novel technique for the prediction of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol*. 2009; 116:268-76.
19. Khalil A, Jauniaux E, Cooper D, Harrington K. Pulse wave analysis in normal pregnancy: a prospective longitudinal study. *PLoS One*. 2009; 4:e6134.
20. Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M, Hikita H, Fang JC, Selwyn AP, Ganz P. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension*. 2001; 38:1049-53.
21. Macedo ML, Luminoso D, Savvidou MD, McEniery CM, Nicolaides KH. Maternal wave reflections and arterial stiffness in normal pregnancy as assessed by applanation tonometry. *Hypertension*. 2008; 51:1047-51.

22. 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; 48:602-8.
23. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2001; 97:533-8.
24. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM*. 2002; 95:67-74.
25. Magalhães CG, Borges VTM, Zanati S, Matsubara BB, Abbade JF, Peraçoli JC. The heart as a target organ in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2008; 27:528.
26. McCausland AM, Hyman C, Winsor T, Trotter AD Jr. Venous distensibility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1961; 81:472-9.
27. Murphy DJ, Stirrat GM. Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2000; 19:221-31.
28. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195:40-49.
29. Novelli GP, Valensise H, Vasapollo B, Larciprete G, Altomare F, Di Pierro G, Casalino B, Galante A, Arduini D. Left ventricular concentric geometry as a risk factor in gestational hypertension. *Hypertension*. 2003; 41:469-475.
30. Nürnberger J, Dammer S, Opazo Saez A, Philipp T, Schäfers RF. Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males. *J Hum Hypertens*. 2003; 17:153-8.
31. O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. *J Hypertens*. 1996; 14:S147-57.
32. Oyama-Kato M, Ohmichi M, Takahashi K, Suzuki S, Henmi N, Yokoyama Y et al. Change in pulse wave velocity throughout normal pregnancy and its value in predicting pregnancy-induced hypertension: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195:464-9.
33. Report of National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183:S1-S22.

34. Reslan OM, Khalil RA. Molecular and vascular targets in the pathogenesis and management of the hypertension associated with preeclampsia. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2010; 8:204-26.
35. Rönnback M, Lampinen K, Groop PH, Kaaja R. Pulse wave reflection in currently and previously preeclamptic women. *Hypertens Pregnancy*. 2005; 24:171-80.
36. Safar ME, Boudier HS. Vascular development, pulse pressure, and the mechanisms of hypertension. *Hypertension*. 2005; 46:205-9.
37. Sakai K, Imaizumi T, Maeda H, Nagata H, Tsukimori K, Takeshita A, Nakano H. Venous distensibility during pregnancy. Comparisons between normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertension*. 1994; 24:461-6.
38. Schiff E, Ben-Baruch G, Peleg E, Rosenthal T, Alcalay M, Devir M, Mashiach S. Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166:624-8.
39. Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171:944-8.
40. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1986; 155:1011-6.
41. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165:1408-12.
42. Sibai BM, Sarinoglu C, Mercer BM. Eclampsia. VII. Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166:1757-61;
43. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005; 365:785-99.
44. Skinner S, Gallery E DM, Avolio A, Barin E, Beattie J, Kamem P. *A Clinical Guide: Pulse wave analysis*. 2001, 28p.
45. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet*. 2001; 357:2002-6.
46. Smith SA, Morris JM, Gallery ED. Methods of assessment of the arterial pulse wave in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190:472-6.

47. Spasojevic M, Smith SA, Morris JM, Gallery ED. Peripheral arterial pulse wave analysis in women with pre-eclampsia and gestational hypertension. *Br J Obstet Gynecol.* 2005; 112:1475-8.
48. Tihtonen KM, Kööbi T, Uotila JT. Arterial stiffness in preeclamptic and chronic hypertensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 128:180-6.
49. Valensise H, Vasapollo B, Gagliard G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 2008; 52:1-8.
50. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Pasqualetti P, Galante A, Arduini D. Maternal total vascular resistance and concentric geometry: a key to identify uncomplicated gestational hypertension. *Br J Obstet Gynecol.* 2006; 113:1044–52.
51. Vasapollo B, Novelli GP, Valensise H. Total vascular resistance and left ventricular morphology as screening tools for complications in pregnancy. *Hypertension.* 2008; 51:1020–1026.
52. Visser W, Wallenburg HC. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. *Hypertension.* 1991; 17:1072-7.
53. Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22:143-8.
54. Walker JJ. Preeclampsia. *Lancet.* 2000; 356:1260–1265.
55. Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, Mackenzie IS, McEniery CM, van der Arend BJ, Shu YE, 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; 22:147-52.