

*Silméia Garcia Zanati*

**ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E  
FUNCIONAIS CARDÍACAS EM GESTANTES  
COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação "Fisiopatologia em Clínica Médica", Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista - UNESP - para obtenção do título de Doutor.

**Orientadora:** *Profa. Dra. Beatriz B. Matsubara*

**Botucatu - SP  
2007**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO  
DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP

**Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus**

Zanati, Silméia Garcia.

Alterações estruturais e funcionais cardíacas em gestantes com hipertensão arterial sistêmica / Silméia Garcia Zanati. - Botucatu : [s.n.], 2007.

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

Orientador: Beatriz B. Matsubara

Assunto CAPES: 40101002

1. Gravidez - Complicações e seqüelas 2. Hipertensão na gravidez

CDD 616.132

CDD 618.32

Palavras chave: Doppler-ecocardiograma; Função ventricular esquerda; Gestação; Hipertensão arterial; Hipertrofia miocárdica.

# **DEDICATÓRIA**

## **DEDICATÓRIA ESPECIAL**

Dedico especialmente esta tese aos meus queridos pais, ANTONIO e SILVIA, que me deram a vida, sendo sempre fontes inesgotáveis de amor, carinho, estímulo, apoio e participação.

A vocês dedico esta conquista, assim como todas as conquistas na minha jornada, com muito amor e gratidão.

Às minhas irmãs, SILMARA e  
SILMEYRE, pelo carinho, apoio e  
incentivo.

Ao meu noivo, RODRIGO, pelo amor,  
dedicação, apoio e compreensão em  
todos os momentos.

# **AGRADECIMENTOS**

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

À DEUS, pela vida, pelas oportunidades concedidas e pela proteção permanente.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> BEATRIZ B. MATSUBARA, que incentiva e promove evolução profissional e científica a todas as pessoas de seu convívio. Torna-se quase impossível expressar em poucas palavras todo seu profissionalismo, sabedoria, competência, generosidade, paciência e dedicação. Muito obrigada, Dr<sup>a</sup> Beatriz, por ter convivido esses anos compartilhando da sua sabedoria e pela oportunidade de ter me tornado uma pesquisadora. Obrigada por seu exemplo, tanto profissional como pessoal.

Aos meus pais ANTONIO e SILVIA,  
às minhas irmãs Silmara e  
SILMEYRE, ao meu sobrinho  
William por fazerem parte da  
minha história.

Ao meu noivo, RODRIGO, que me  
acompanha trazendo alegrias.



Aos professores da disciplina de Cardiología da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP: Prof. Dr. ANTONIO CARLOS CICOGNA, Prof. Dr. JOEL SPADARO, Prof. Dr. EDER TREZZA, Prof. Dr. EDSON ANTONIO BREGAGNOLLO, Prof. Dr. KATASHI OKOSHI, Prof. Dr. JOÃO CARLOS HUEB, pela minha formação profissional.

Aos professores da disciplina de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP: Prof. Dr. JOSÉ CARLOS PERAÇOLI, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. VERA THEREZINHA MEDEIROS BORGES e Prof<sup>a</sup>. CLÁUDIA GARCIA MAGALHÃES, pela ajuda inestimável na realização desse trabalho.

Ao Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, especialmente à Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. CÉLIA REGINA NOGUEIRA, coordenadora da pós-graduação

Aos médicos da Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu: Dr. RENATO, Dr<sup>a</sup>. ROBERTA, Dr<sup>a</sup>. ELAINE, Dr<sup>a</sup>. ANA, Dr. FÁBIO, Dr. RICARDO e Dra. FERNANDA, pelo incentivo e amizade.

Ao Prof. CARLOS ROBERTO PADOVANI e à Prof<sup>a</sup>. LICIANA VAZ ARRUDA SILVEIRA, pela ajuda na análise estatística.

Às funcionárias da Unidade de Registros Gráficos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP: SIBELE, VANDA, CIDA, TERESINHA, pela simpatia e auxílios prestados.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da UNESP- Botucatu: NATHANAEL e REGINA, pela eficiência e dedicação em suas atividades profissionais e por nos tratar com respeito e consideração.

À secretária da Pós-Graduação da Clínica Médica, ANA MARIA MENGUE, pela eficiência, atenção e dedicação.

Ao MARIO AUGUSTO DALLAQUA, pela editoração da tese.

Aos COLEGAS do Programa de Pós-Graduação Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pelo convívio agradável.

À bibliotecária da Biblioteca da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP: SELMA MARIA DE JESUS, pela elaboração da ficha catalográfica.

As MULHERES, que gentilmente colaboraram com a pesquisa, constituindo os grupos de estudo.

A TODOS aqueles que de uma forma ou de outra participaram de minha formação e deste trabalho, e se seus nomes não constam desta lista estão, com certeza, nos meus pensamentos.

A TODOS, os meus sinceros agradecimentos.

Auxílio Financeiro: FAPESP, processo nº 2004/09460-5

# SUMÁRIO

1. Introdução .....	1
2. Hipótese .....	8
3. Objetivos .....	10
4. Casuística e Métodos .....	12
4.1 Casuística .....	13
4.1.1 Desenho do estudo .....	13
4.1.2 Cálculo do tamanho amostral .....	13
4.1.3 Seleção de indivíduos .....	14
4.1.4 Critérios de inclusão .....	14
4.1.5 Critérios de exclusão .....	15
4.2 Métodos .....	16
4.2.1 Avaliação clínica .....	16
4.2.2 Avaliação laboratorial .....	16
4.2.3 Avaliação Doppler-ecocardiográfica .....	16
4.2.4 Análise estatística .....	20
5. Resultados .....	21
5.1. Variáveis demográficas dos grupos estudados .....	22
5.2. Variáveis morfométricas cardíacas .....	23
5.3. Variáveis funcionais cardíacas .....	30
6. Discussão .....	37
7. Conclusões .....	48
8. Resumo .....	50
9. Abstract .....	53
10. Referências Bibliográficas .....	56
11. Anexos .....	67

# **LISTA DE TABELAS E FIGURAS**

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Valores médios e desvios padrão das variáveis demográficas das pacientes, nos quatro grupos estudados .....	23
<b>Tabela 2.</b> Valores médios e desvios padrão das variáveis morfométricas cardíacas, obtidas por meio de ecocardiografia convencional, nos quatro grupos estudados .....	25
<b>Tabela 3.</b> Valores médios e desvios padrão dos índices de função sistólica do ventrículo esquerdo, obtidos por meio de Doppler-ecocardiografia convencional, nos quatro grupos estudados .....	31
<b>Tabela 4.</b> Valores médios e desvios padrão dos índices de função diastólica do ventrículo esquerdo, obtidos por meio de Doppler-ecocardiografia convencional, nos quatro grupos estudados .....	34

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Diâmetro diastólico médio do ventrículo esquerdo, obtido nos diferentes grupos, por meio do ecocardiograma .....	26
<b>Figura 2.</b> Índice de massa do ventrículo esquerdo nos quatro grupos estudados .....	28
<b>Figura 3.</b> Medianas do IMVE, nos diferentes grupos estudados.	29
<b>Figura 4.</b> Freqüência de hipertrofia do ventrículo esquerdo, nos quatro grupos estudados .....	29
<b>Figura 5.</b> Coeficiente de correlação de Spearman .....	30
<b>Figura 6.</b> Volume ejetado pelo ventrículo esquerdo, obtido nos diferentes grupos, por meio do Doppler-ecocardiograma .....	32
<b>Figura 7.</b> Freqüência de disfunção diastólica nos quatro grupos estudados (Painel A) e freqüência acumulada de função diastólica preservada ou prejudicada, na presença ou ausência de hipertrofia miocárdica (Painel B) .....	36



# **LISTA DE ABREVIATURAS**

**%AD** – Porcentagem de Encurtamento Sistólico do Diâmetro VE  
**AE** – Átrio Esquerdo  
**Ao** – Aorta  
**cm/s** – Centímetro por Segundo  
**DC** – Débito Cardíaco  
**DDVE** – Diâmetro Diastólico Ventricular Esquerdo  
**DSVE** – Diâmetro Sistólico Ventricular Esquerdo  
**ECG** – Eletrocardiograma  
**ERP** – Espessura Relativa da Parede Ventricular  
**FEVE** – Fração de ejeção do Ventrículo Esquerdo  
**g/m<sup>2,7</sup>** – Gramas por Metro elevado a 2,7  
**GHT** – Gestante Hipertensa  
**GNT** – Gestante Normotensa  
**HA** – Hipertensão Arterial  
**HVE** – Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo  
**IMVE** – Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo  
**ms** – Milissegundo  
**MVE** – Massa do Ventrículo Esquerdo  
**NGHT** – Não–Gestante Hipertensa  
**NGNT** – Não–Gestante Normotensa  
**PGI<sub>2</sub>** – Prostaciclina  
**PP** – Parede Posterior  
**SIV** – Septo Interventricular  
**TDE** – Tempo de Desaceleração da onda E  
**TxA<sub>2</sub>** – Tromboxane  
**VE** – Ventrículo Esquerdo  
**VS** – Volume Sistólico (Ejetado)  
**χ<sup>2</sup>** – Qui-Quadrado

# 1. INTRODUÇÃO

O cardiomiócito adulto é terminalmente diferenciado, havendo poucas evidências de capacidade de divisão celular, em condições normais, logo após o nascimento<sup>1</sup>. Assim, o crescimento miocárdico depende, fundamentalmente, da hipertrofia, isto é, do aumento do tamanho celular. Uma vez que os cardiomiócitos ocupam 70% do volume do miocárdio, esse processo é efetivo para o crescimento do órgão como um todo<sup>2</sup>. A hipertrofia miocárdica pode ocorrer de forma fisiológica ou patológica. A hipertrofia fisiológica é aquela observada durante o crescimento miocárdico no período embrionário, durante a fase de crescimento e corresponde também ao crescimento associado com o treinamento físico do atleta<sup>3, 4</sup>.

Quando o coração é submetido à sobrecarga crônica de pressão, a hipertrofia miocárdica é denominada patológica e representa um dos principais mecanismos de adaptação, na medida em que o espessamento da parede muscular tem o efeito de normalizar o estresse sistólico ventricular, possibilitando a ejeção normal, apesar da sobrecarga hemodinâmica<sup>4</sup>. Entretanto, a hipertrofia do ventrículo esquerdo não representa apenas um mecanismo de compensação para o aumento da pós-carga imposto ao coração. Kannel<sup>5</sup>, em sua revisão sobre o papel da hipertrofia cardíaca na evolução das doenças cardiovasculares com dados originários dos estudos de Framingham, escreve: “A hipertrofia é um sinistro anunciador de catástrofes cardiovasculares no paciente hipertenso”. Essa afirmação resulta da demonstração de que a hipertrofia

miocárdica constitui-se em fator independente de risco de morte súbita, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral e insuficiência renal crônica. Pacientes hipertensos e com hipertrofia miocárdica, indentificada no eletrocardiograma (ECG) ou no ecocardiograma, quando comparados com indivíduos com os mesmos níveis de pressão arterial, mas sem hipertrofia, têm risco cardiovascular aumentado<sup>6</sup>.

A sobrecarga de pressão imposta ao coração foi considerada por muito tempo como o único estímulo à hipertrofia. Entretanto, vários fatores que não os níveis de pressão arterial, porém freqüentemente associados a ela, podem contribuir significativamente para o desenvolvimento e manutenção da hipertrofia do ventrículo esquerdo. Idade<sup>7</sup>, sexo e raça<sup>8</sup>, associados ou não com obesidade<sup>9</sup>, ingestão abusiva de bebida alcoólica<sup>10</sup>, dieta rica em sódio<sup>11</sup>, diabetes mellitus<sup>12</sup>, fatores humorais (catecolaminas, insulina, renina, angiotensina II)<sup>13</sup>, viscosidade sanguínea<sup>14</sup>, algumas cardiopatias (estenoses ou insuficiências valvares)<sup>15</sup> e fatores genéticos<sup>16-18</sup>.

O processo de crescimento muscular ocorre às custas de modificações de expressão gênica, além de modificações celulares e intersticiais, que levam a alterações no tamanho, na forma e na função do órgão. Esse processo complexo é denominado de remodelação cardíaca e envolve os miócitos e as demais células do tecido, além de outros componentes do interstício e os vasos coronarianos<sup>19</sup>. Esse conjunto de

modificações está associado com isquemia, hipóxia, necrose celular, apoptose e fibrose progressivos<sup>20</sup>. Atualmente, existem evidências bem estabelecidas que a remodelação miocárdica está intimamente associada à disfunção ventricular progressiva e à insuficiência cardíaca<sup>21, 22</sup>.

Ao contrário das sobrecargas crônicas de pressão que se acompanham de hipertrofia miocárdica patológica, a gestação impõe ao organismo materno sobrecarga crônica de volume<sup>23</sup>. Durante a gravidez, ocorre aumento da volemia e do débito cardíaco, queda da resistência vascular periférica e da pressão arterial. Há ativação do sistema renina-angiotensina e aumento dos níveis plasmáticos de aldosterona<sup>24</sup>. Essas alterações hemodinâmicas e neuro-hormonais têm efeito trófico sobre o miocárdio e causam hipertrofia, teoricamente, fisiológica. Portanto, se a hipertrofia é fisiológica, a contratilidade miocárdica e a função ventricular devem estar preservadas, não se justificando, nessa condição, o uso do termo remodelação miocárdica. Apesar do processo de remodelação ocorrer em situações fisiológicas, como, por exemplo, o desenvolvimento normal do coração até a vida adulta, usualmente esse termo descreve alterações cardíacas patológicas que ocorrem como consequência de diversos estímulos<sup>25</sup>. De fato, estudos analisando a evolução de gestantes normotensas, observaram hipertrofia miocárdica associada à contratilidade miocárdica preservada<sup>26</sup>. Ao contrário, Geva e colaboradores<sup>27</sup> descreveram índice de contratilidade diminuído em gestantes normais, avaliadas de forma sequencial por meio de Doppler-

ecocardiografia. Os autores observaram que, durante a gestação ocorreu redução do indicador de pós-carga e aumento da relação espessura/diâmetro ventricular. Essas modificações propiciaram a manutenção dos índices de ejeção, apesar do prejuízo do índice de contratilidade. Também não existe consenso na literatura com relação ao efeito das modificações cardíacas durante a gestação na função diastólica ventricular. Moran e colaboradores descreveram fluxo diastólico transmitral com padrão de disfunção ventricular, durante a gestação, reversível após o parto<sup>28</sup>. Schannwell e colaboradores<sup>29</sup> observaram redução dos índices de ejeção ventricular associada à disfunção diastólica, avaliada por meio de Doppler-ecocardiografia. Assim, parece razoável suspeitar que, embora a gestação seja uma situação de sobrecarga hemodinâmica fisiológica, pode haver modificações estruturais e funcionais cardíacas compatíveis com o diagnóstico de remodelação miocárdica, cujas conseqüências não estão bem definidas.

Outro aspecto relevante que deve ser ponderado é o fato de a gestação propiciar alterações hemodinâmicas que reduzem a pressão arterial e, portanto, facilitam a ejeção ventricular. Por causa dessas modificações, gestantes hipertensas crônicas, freqüentemente, apresentam redução dos níveis pressóricos durante a gestação<sup>30</sup>. Provavelmente, essa é a principal causa da escassez de informações na literatura a respeito das alterações cardíacas neste grupo de pacientes. Em geral, são mulheres oligossintomáticas, do ponto de vista cardiovascular ou, quando

apresentam sintomas, estes são facilmente confundidos com as queixas habituais de gestantes normotensas. Assim, suspeita-se que um número não desprezível de casos de disfunção ventricular durante a gestação permaneça sem diagnóstico.

Quando a mulher hipertensa engravida, instala-se uma nova condição hemodinâmica caracterizada pela transição da situação de sobrecarga crônica de pressão para a situação de sobrecarga crônica de volume. Portanto, o ventrículo adaptado para desenvolver maior pressão passa a modificar-se no sentido de acomodar maior volume. Essa nova condição hemodinâmica associadas às alterações neuro-humorais fisiológicas poderiam se constituir em situação propícia para o desenvolvimento de maior hipertrofia miocárdica e disfunção ventricular. Apesar da peculiaridade e da relevância dessa circunstância clínica, poucas informações são disponíveis na literatura sobre a adaptação cardíaca nesses casos. Muitos estudos avaliam gestantes com hipertensão induzida pela gestação, cujo mecanismo fisiopatológico é bastante distinto. A pré-eclâmpsia é uma síndrome clínica complexa que envolve todos os sistemas orgânicos, com a hipertensão representando apenas uma manifestação<sup>31</sup>. Contrariamente ao que ocorre na gravidez normal, na pré-eclâmpsia há decréscimo da produção de prostaciclina ( $PGI_2$ ), promovendo desequilíbrio na relação tromboxane ( $TXA_2$ ) /  $PGI_2$ , uma situação que resulta em vasoconstrição e agregação plaquetária<sup>32</sup>. As alterações no sistema cardiovascular estão na dependência da intensidade do vasoespasmo, da



duração do quadro hipertensivo e do volume intravascular que na pré-eclâmpsia é baixo, resultado da lesão endotelial que aumenta a permeabilidade capilar permitindo a saída de líquido dos vasos com conseqüente redução da pressão coloidosmótica no intravascular<sup>33</sup>. Além disso, nessa condição, não existe a adaptação cardíaca à sobrecarga crônica de pressão já instalada. Assim, a pré-eclâmpsia representa um estado de aumento agudo na pós-carga, secundário a um processo vasoespástico primário que exige adaptações compensadoras para manter o fluxo sangüíneo adequado capaz de fornecer oxigênio para os órgãos vitais. Nesses casos de hipertensão gestacional, são descritas intensificação da hipertrofia miocárdica e alta prevalência de disfunção sistólica e diastólica<sup>34,35</sup>. Essa condição específica não é objetivo do presente estudo. Em estudo prévio realizado em nosso serviço, 100 mulheres em diferentes idades gestacionais e com diagnóstico de hipertensão arterial crônica, foram avaliadas por meio de Doppler-ecocardiografia. Os resultados mostraram hipertrofia concêntrica, quando comparadas com grupo de gestantes normotensas. Além disso, foram detectados sinais de disfunção diastólica em 22 das gestantes hipertensas, sem que houvesse suspeita clínica dessa alteração<sup>36</sup>.

## **2. HIPÓTESE**

O conjunto de informações disponíveis na literatura permitiu elaborar a hipótese de que as pacientes com hipertensão arterial essencial apresentam hipertrofia miocárdica desproporcional durante a gravidez e que essa hipertrofia se acompanha de disfunção ventricular, caracterizando lesão de órgão-alvo.

## **3. OBJETIVOS**

1. Avaliar o padrão de hipertrofia miocárdica e de função ventricular esquerda de mulheres com hipertensão arterial sistêmica durante a gestação.
2. Avaliar a interação dos efeitos da hipertensão e da gestação em variáveis morfométricas e funcionais cardíacas.

## **4. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

Todos os procedimentos foram submetidos à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (OF.38/2004-CEP). Todas as mulheres incluídas no estudo foram informadas sobre os procedimentos e assinaram o termo de consentimento pós-informado.

## **4.1 Casuística**

### **4.1.1 Desenho do estudo**

Foi realizado estudo transversal e prospectivo.

### **4.1.2 Cálculo do tamanho amostral**

Foi considerada clinicamente relevante a diferença de 35% na proporção de mulheres com hipertrofia miocárdica, entre os grupos de mulheres hipertensas não grávidas e hipertensas grávidas. O poder do teste foi fixado em 0,80 com  $\alpha < 0,05$ . Com essas características, cada grupo deveria ser constituído de, pelo menos, 40 pacientes.

### 4.1.3 Seleção de indivíduos

No período de dezembro de 2003 a dezembro de 2005 foram selecionadas 193 mulheres.

As gestantes hipertensas e normotensas foram selecionadas da população de gestantes acompanhadas no Serviço de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

As não gestantes hipertensas foram selecionadas da população de mulheres hipertensas acompanhadas no Ambulatório de Hipertensão Arterial Essencial do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

As não gestantes normotensas foram mulheres voluntárias que se apresentaram para o estudo.

Para compor a casuística do estudo foi considerada elegível, a mulher que preencheu os critérios de inclusão relacionados a seguir.

### 4.1.4 Critérios de inclusão

- **Grupo gestante hipertensa (GHT, n= 57):** composto por gestantes com idade gestacional acima de 35 semanas e com diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica, segundo os critérios estabelecidos pelas IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>37</sup>.



- **Grupo gestante normotensa (GNT, n= 47):** composto por gestantes com idade gestacional acima de 35 semanas e normotensas.
- **Grupo não gestante hipertensa (NGHT, n= 41):** composto por mulheres com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, segundo os mesmo critérios anteriormente definidos.
- **Grupo não gestante e normotensa (NGNT, n= 48):** composto por mulheres saudáveis.

#### **4.1.5 Critérios de exclusão**

1. doenças cardiovasculares de outra natureza que não a hipertensão arterial nos grupos GHT e NGHT ou de qualquer natureza nos demais grupos;
2. hipertensão gestacional associada à hipertensão arterial crônica, no grupo GHT;
3. janela ecocardiográfica imprópria para a avaliação adequada
4. diabetes mellitus clínico ou gestacional
5. anemia
6. gestação gemelar, nos grupos GHT e GNT.

## **4.2 Métodos**

### **4.2.1 Avaliação clínica**

Todos as avaliações clínicas foram realizadas pelo cardiologista. Após anamnese completa, foram consideradas as seguintes variáveis: idade, raça, antecedentes clínicos, medicação em uso, peso, altura, pressão arterial e frequência cardíaca.

Todas as gestantes foram acompanhadas no Serviço de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

### **4.2.2 Avaliação laboratorial**

Foram solicitados glicemia de jejum e hemograma completo para todas as gestantes e mulheres hipertensas. No caso das voluntárias normais, esses exames não foram solicitados, tendo em vista a ausência de suspeita clínica de anemia ou diabetes mellitus em todos os casos.

### **4.2.3 Avaliação Doppler-ecocardiográfica**

Os exames Doppler-ecocardiográficos foram realizados por um único examinador, utilizando os equipamentos Sonos 2000, da Hewlett Packard ou HDI® 5000 SONOCT, da Philips, ambos dotados de transdutor

ultrassônico multifrequencial de 2,0-3,5 MHz e sistema de registro de imagens. Durante o procedimento, a paciente permaneceu em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. Uma derivação eletrocardiográfica foi continuamente monitorada.

As imagens foram obtidas seguindo-se as recomendações da American Society of Echocardiography<sup>38</sup>, a partir de cortes ecocardiográficos convencionais e posicionando-se o transdutor conforme a descrição abaixo:

- a) na borda paraesternal esquerda, para obter-se o plano paraesternal eixo longo, onde foi medida, na imagem bidimensional, a dimensão sistólica final da via de saída do VE (VSVE), logo abaixo das cúspides aórticas, no final da sístole.
- b) na mesma posição descrita e após rotação de 90°, foi obtido o plano de eixo curto. Com o cursor posicionado no centro da cavidade do VE, no plano dos músculos papilares, perpendicularmente à superfície endocárdica do septo interventricular (SIV), foi registrada a imagem unidimensional da cavidade ventricular. Nessa posição foram obtidas as seguintes medidas: diâmetro diastólico final (DDVE), diâmetro sistólico final (DSVE), espessuras diastólicas do SIV e da parede posterior do VE (PP). Em seguida o transdutor foi angulado levemente no sentido cefálico para se obter o plano dos vasos da base. O cursor foi

posicionado no centro e perpendicular às paredes do átrio esquerdo (AE) e raiz da aorta (Ao) para obtenção da imagem unidimensional, foram obtidas as medidas do diâmetro do AE e da Ao. Essas dimensões serão utilizadas para o cálculo de <sup>39</sup>:

- ♦ massa do VE (MVE, g) =  $\{[(SIV + PP + DDVE)^3 - DDVE^3] \times 1,04\} - 13,6$
- ♦ Índice de MVE<sup>40</sup> (IMVE, g/m<sup>2,7</sup>) =  $MVE / \text{altura}^{2,7}$
- ♦ fração de ejeção do VE (FEVE) =  $[(DDVE^3 - DSVE^3) / DDVE^3] \times 100$
- ♦ porcentagem de encurtamento sistólico do diâmetro ventricular esquerdo(% $\Delta D$ ) =  $[(DDVE - DSVE) / DDVE] \times 100$
- ♦ espessura relativa da parede ventricular (ERP) =  $2 \times PP / DDVE$

c) na região do impulso apical, para obter-se o plano apical quatro câmaras, utilizado para a análise dos fluxos intracardíacos. O indicador da amostra de volume do Doppler pulsado foi posicionado ao nível dos folhetos da valva mitral, durante a diástole, com a linha do cursor colocado na direção ápex do VE-valva mitral, com ângulo mais próximo possível de zero grau, em relação ao fluxo transmitral. As avaliações dos fluxos seguiram as orientações do Consenso Canadense para as medidas Doppler-ecocardiográficas<sup>41</sup>, obtendo-se as seguintes variáveis:

- ♦ velocidade máxima do fluxo de enchimento ventricular rápido (pico da onda E em cm/s);

- ◆ velocidade máxima do fluxo de enchimento tardio, após a contração atrial (pico da onda A em cm/s);
- ◆ tempo de desaceleração da onda E (TDE) em milissegundos (ms), correspondente ao intervalo de tempo entre o pico da onda E e a sua extrapolação para a linha de base.

d) colocando-se o indicador da amostra de volume mais medialmente, logo abaixo da valva aórtica e ainda com o Doppler pulsado, foram obtidas as curvas simultâneas de fluxo nas vias de saída e de entrada do VE. O intervalo de tempo entre o final do fluxo sistólico (fechamento da valva aórtica) e o início do fluxo transmitral (abertura da valva mitral) corresponde ao tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV) em ms.

e) variáveis categóricas: utilizando-se o valor de  $51 \text{ g/m}^{2,7}$  como limiar de hipertrofia miocárdica<sup>40</sup>, os casos estudados foram categorizados como “sem hipertrofia” ou “com hipertrofia”. A partir da análise das variáveis Doppler-ecocardiográficas: razão E/A (valor normal  $\geq 1$ ), TRIV (valor normal até 100ms) e TDE (valor normal entre 150 e 220ms), os casos foram categorizados como “sem disfunção diastólica” ou “com disfunção diastólica”.

#### 4.2.4 Análise Estatística

As variáveis foram expressas pelas médias e seus respectivos desvios padrão e comparadas por meio da ANOVA de duas vias, para variáveis contínuas e com distribuição normal para estudar interação entre efeito da hipertensão e da gestação em variáveis morfométricas e funcionais cardíacas. A variável IMVE, com distribuição não normal, foi submetida à análise não paramétrica univariada, seguida do teste de Dunn. A variável IMVE, com distribuição não normal, foi submetida à análise do coeficiente de correlação de Spearman. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para comparação entre proporções de mulheres com hipertrofia do ventrículo esquerdo ou com disfunção diastólica do VE nos diferentes grupos, seguido pelo teste de Goodman. Utilizou-se a análise de regressão logística multivariada para avaliar a influência da hipertensão e da gestação na hipertrofia miocárdica e disfunção diastólica do VE. Em todas as análises utilizou-se o nível de significância  $p < 0,05$ .

## **5. RESULTADOS**

## 5.1 Variáveis demográficas dos grupos estudados

Na Tabela 1 são apresentadas as variáveis demográficas dos quatro grupos estudados. A análise de duas vias mostrou que a faixa etária das pacientes hipertensas era maior (média  $\pm$  erro padrão:  $33\pm 0,6$  anos vs.  $30\pm 0,6$  anos;  $p < 0,001$ ), independente do estado gravídico (gestantes =  $31\pm 0,6$  anos e não gestantes =  $32\pm 0,6$  anos;  $p = 0,059$ ) e sem interação entre os dois fatores (gestação e hipertensão). Esses dois fatores estiveram associados, de forma independente, com maior peso corporal ( $p < 0,001$ ), mas, sem interação entre ambos ( $p = 0,481$ ). Isto é, as pacientes hipertensas tinham maior peso que as normotensas (média  $\pm$  erro padrão:  $79,4\pm 1,7$  vs.  $65,8\pm 1,7$ ;  $p < 0,001$ ) e as gestantes tinham maior peso que as não gestantes (média  $\pm$  erro padrão:  $77,5\pm 1,6$  vs.  $67,7\pm 1,8$ ;  $p < 0,001$ ). As mulheres hipertensas apresentaram maior nível de pressão arterial sistólica e diastólica, sem efeito de interação com o estado gestacional. Também não houve interação entre os dois fatores na variável frequência cardíaca ( $p = 0,247$ ), cujo valor foi maior na presença de gestação ( $p < 0,001$ ), mas sem associação com o fator hipertensão ( $p = 0,745$ ).

Entre as 57 pacientes do grupo GHT, 14 encontravam-se sem medicação, 11 utilizavam somente hidroclorotiazida, duas usavam betabloqueador e 26 recebiam alfa-metil-dopa isoladamente ou em



combinação com diurético. No grupo NGHT, duas pacientes encontravam-se sem medicação e as demais utilizavam duas ou mais classes de drogas.

**Tabela 1** - Valores médios e desvios padrão das variáveis demográficas das pacientes, nos quatro grupos estudados.

	NGNT	GNT	NGHT	GHT
Idade (anos)	30,5±5,5	29,3±5,7	34,2±5,9*	32,1±5,3*
Peso (Kg)	61,7±11,3	69,8±10,2†	73,6±17,8*	85,2±22,4*†
Altura (m)	1,62±0,06	1,55±0,06	1,60±0,06	1,58±0,06
PAS (mmHg)	112±6,4	112±8,6	139±20,9*	139±20,0*
PAD (mmHg)	75±6,3	74±8,0	93±12,7*	91±14,0*
FC (bpm)	72±9,3	86±10,5†	73±12,9	83±12,0†

PAS e PAD: pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente; FC: frequência cardíaca; \*: p<0,05 - efeito da hipertensão; †: p<0,05 - efeito da gestação (ANOVA, duas vias, seguida do teste de Tukey para as comparações múltiplas).

NG; G; NT; HT: não gestante; gestante; NT e HT: normotensa e hipertensa, respectivamente.

## 5.2 Variáveis morfométricas cardíacas

Na gestação houve aumento significativo (p<0,001) das câmaras cardíacas esquerdas e da espessura diastólica do SIV e da PP (Tabela 2). A espessura relativa da parede ventricular não variou de forma significativa, sugerindo que o crescimento cardíaco ocorreu sem mudança da forma ventricular e com o padrão de hipertrofia excêntrica compensada.

Comparando-se as pacientes hipertensas com as normotensas (média  $\pm$  erro padrão), independente do estado gravídico, observou-se aumento do AE ( $3,9\pm 0,04$  cm vs.  $3,5\pm 0,04$  cm;  $p<0,001$ ), do DDVE ( $4,9\pm 0,04$  cm vs.  $4,6\pm 0,04$  cm;  $p<0,001$ ), do SIV ( $0,93\pm 0,012$  cm vs.  $0,75\pm 0,12$  cm;  $p<0,001$ ) e da PP ( $0,93\pm 0,012$  cm vs.  $0,74\pm 0,012$  cm;  $p<0,001$ ). As hipertensas também apresentaram crescimento da espessura relativa da parede miocárdica, compatível com hipertrofia concêntrica, sem interação entre os fatores gestação e hipertensão. Esse resultado indicou que a gestação não modificou o padrão de hipertrofia concêntrica entre as hipertensas.

Não houve interação dos fatores no crescimento do AE ou da espessura da parede ventricular. O coeficiente de correlação de Spearman mostrou correlação significativa entre aumento do IMVE e aumento do diâmetro do AE ( $R=0,716$ ;  $p<0,001$ ) (Figura 1). Houve interação entre hipertensão e gestação no comportamento da variável DDVE. As mulheres hipertensas grávidas apresentaram maior DDVE ( $5,08\pm 0,45$  cm) que as hipertensas não grávidas ( $4,66\pm 0,42$  cm) ou que as gestantes normotensas ( $4,72\pm 0,36$  cm). Entre as mulheres normotensas, a gestação também causou aumento do diâmetro diastólico ventricular ( $4,54\pm 0,26$  cm vs  $4,72\pm 0,36$  cm,  $p<0,05$ ). Ao contrário, entre as mulheres não grávidas, a presença de hipertensão, por si só, não esteve associada com crescimento significativo da cavidade ventricular ( $4,54\pm 0,26$  cm vs.  $4,66\pm 0,42$  cm,

p>0,05). Esses resultados sugerem que o aumento da câmara ventricular induzido pela gestação foi amplificado na mulher hipertensa.

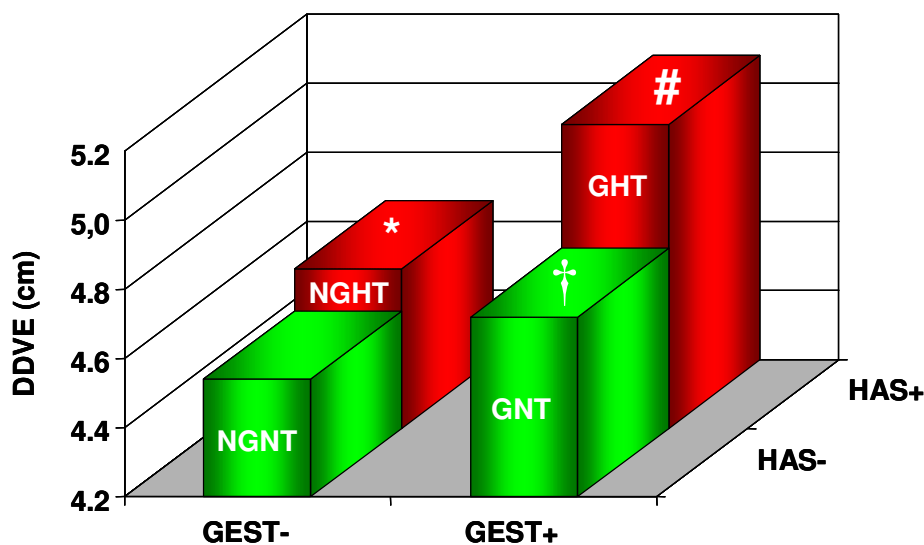
**Tabela 2** - Valores médios e desvios padrão das variáveis morfométricas cardíacas, obtidas por meio de ecocardiografia convencional, nos quatro grupos estudados.

	NGNT	GNT	NGHT	GHT
AE (cm)	3,28±0,24	3,62±0,40†	3,70±0,44*	4,11±0,40*†
DDVE (cm)	4,54±0,26	4,72±0,36†	4,66±0,42*	5,08±0,45*†#
DSVE (cm)	2,76±0,26	2,91±0,30†	2,82±0,41*	3,15±0,47*†
SIV (cm)	0,72±0,10	0,78±0,08†	0,89±0,16*	0,98±0,13*†
PP (cm)	0,71±0,08	0,78±0,07†	0,90±0,17*	0,95±0,12*†
HD/DDVE	0,31±0,04	0,33±0,04	0,39±0,07*	0,38±0,06*

AE: átrio esquerdo; DDVE e DSVE: diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (VE), respectivamente; SIV e PP: espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE; HD/DDVE: espessura relativa da parede ventricular; \*: p<0,05 - efeito da hipertensão; †: p<0,05 - efeito da gestação; #: interação significativa entre os dois fatores (ANOVA, duas vias, seguida do teste de Tukey para as comparações múltiplas).

NG; G; NT; HT: não gestante; gestante; normotensa; hipertensa, respectivamente.

O aumento do DDVE foi potencializado pela associação dos fatores hipertensão e gestação (Figura 1)



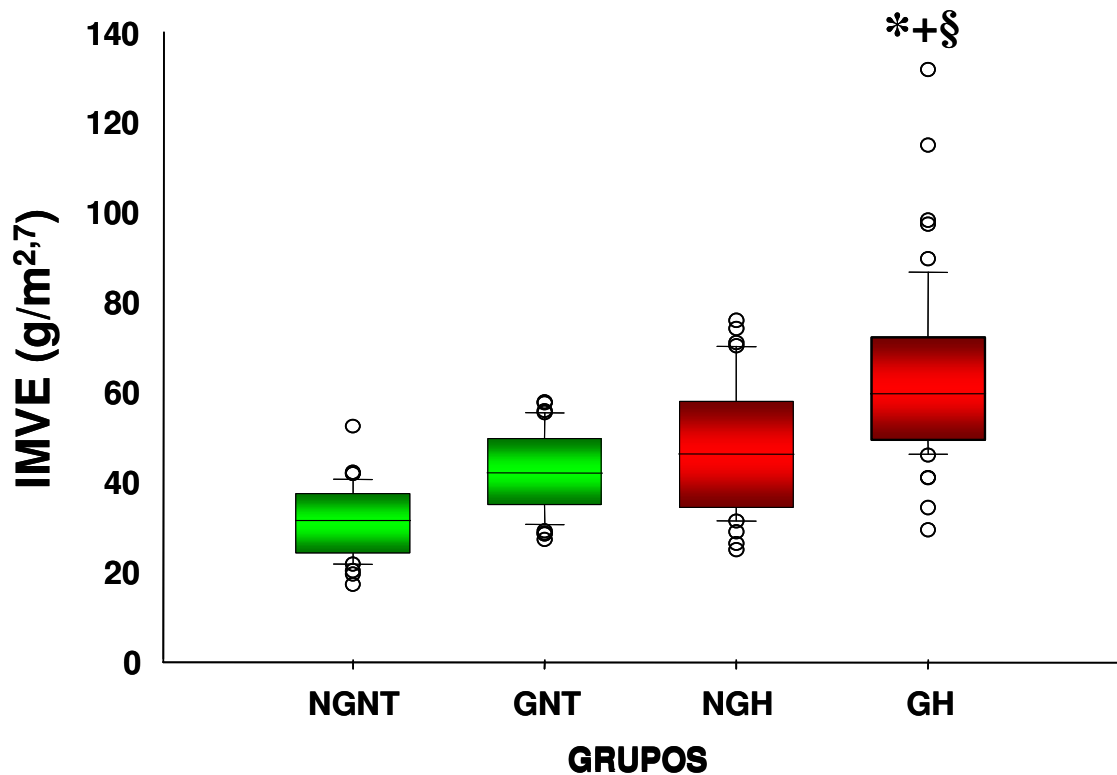
**Figura 1** - Diâmetro diastólico médio do ventrículo esquerdo, obtido nos diferentes grupos, por meio do ecocardiograma

GEST-/+ : fator gestação ausente/presente; HAS -/+ : fator hipertensão arterial ausente/presente.

\*: efeito da hipertensão, †: efeito da gestação; #: interação entre os fatores (ANOVA, duas vias;  $p < 0,05$ )

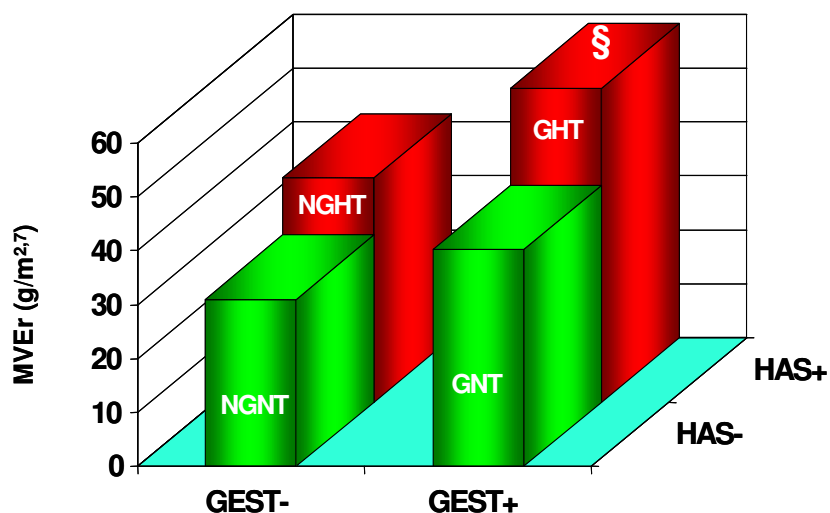
Os resultados relativos à massa miocárdica são apresentados nas Figuras 2, 3 e 4. Gestação e hipertensão, como fatores isolados, causaram aumentos significantes e equivalentes da massa do VE, em relação ao grupo de pacientes normotensas e não gestantes. Os valores ( $g/m^{2,7}$ ) das medianas e das respectivas semi-amplitudes interquartílicas foram: GNT=  $40,2 \pm 7,5$ ; NGHT=  $41,6 \pm 11,8$  e NGNT=  $31,0 \pm 6,6$ ,  $p < 0,05$ ). Interessante o achado de incremento adicional e significante da massa

miocárdica nas pacientes hipertensas e grávidas (GHT=  $58,3 \pm 11,3 \text{ g/m}^{2,7}$ ,  $p < 0,05$  vs. NGNT, GHT e NGHT). Outro aspecto relevante foi a frequência de hipertrofia ventricular esquerda, nos grupos estudados, caracterizada por massa miocárdica  $\geq 51 \text{ g/m}^{2,7}$ . No grupo de mulheres normais e não grávidas houve somente um caso de hipertrofia (frequência de 2%), esse índice aumentou para 17% entre as gestantes normotensas, para 34% entre as mulheres hipertensas e não gestantes e atingiu o valor de 71% entre as pacientes hipertensas e gestantes (Figura 4). Todos os acréscimos foram estatisticamente significantes. Houve associação significativa entre diâmetro sistólico do AE e IMVE, observada por meio do coeficiente de correlação de Spearman ( $R=0,716$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 5). A análise por meio da regressão logística multivariada mostrou que as mulheres normotensas apresentaram maior risco de desenvolver HVE associada à gestação (OR: 9,64; IC<sub>95</sub>: 1,16-80,44;  $p < 0,05$ ). A hipertensão arterial sistêmica também foi associada a risco elevado de HVE em mulheres não gestantes (OR: 25,30; IC<sub>95</sub>: 3,15-203,50;  $p < 0,05$ ). Entre as grávidas, a presença de HAS foi associado a risco 12,28 vezes maior de HVE (OR: 12,18, IC<sub>95</sub>: 4,68-31,71;  $p < 0,05$ ) e entre hipertensas, a presença de gestação quadruplicou risco de HVE (OR: 4,64; IC<sub>95</sub>: 1,94-11,09;  $p < 0,05$ ).

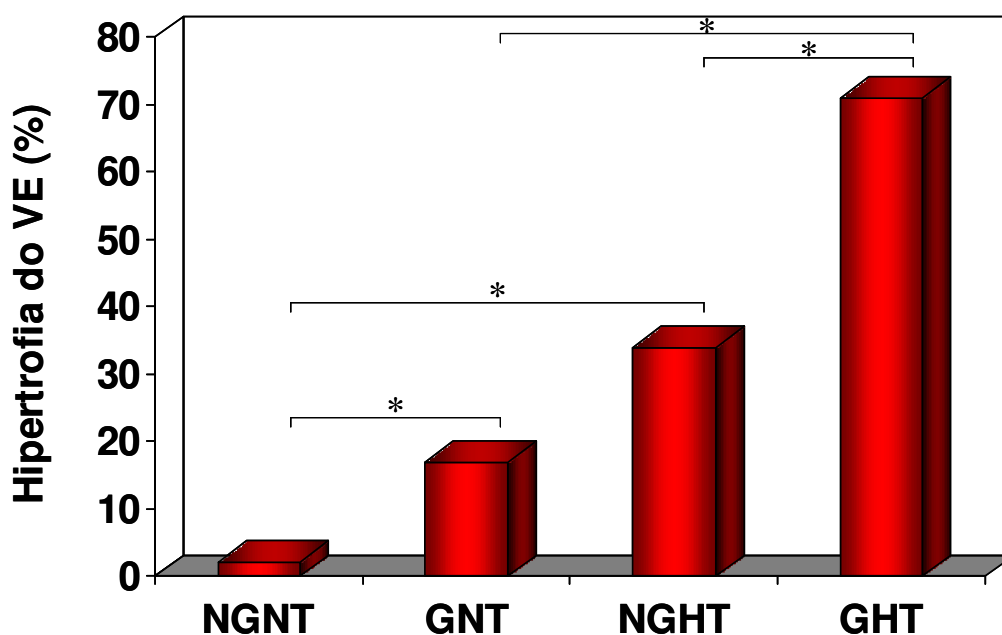


**Figura 2** - Índice de massa do ventrículo esquerdo nos quatro grupos estudados.

\*,+, §:  $p < 0,05$  vs. NGNT, GNT e NGH, respectivamente. NGNT: não gestante normotensa, GNT: gestante normotensa, NGH: não gestante hipertensa, GH: gestante hipertensa (análise univariada não paramétrica e teste de Dunn).

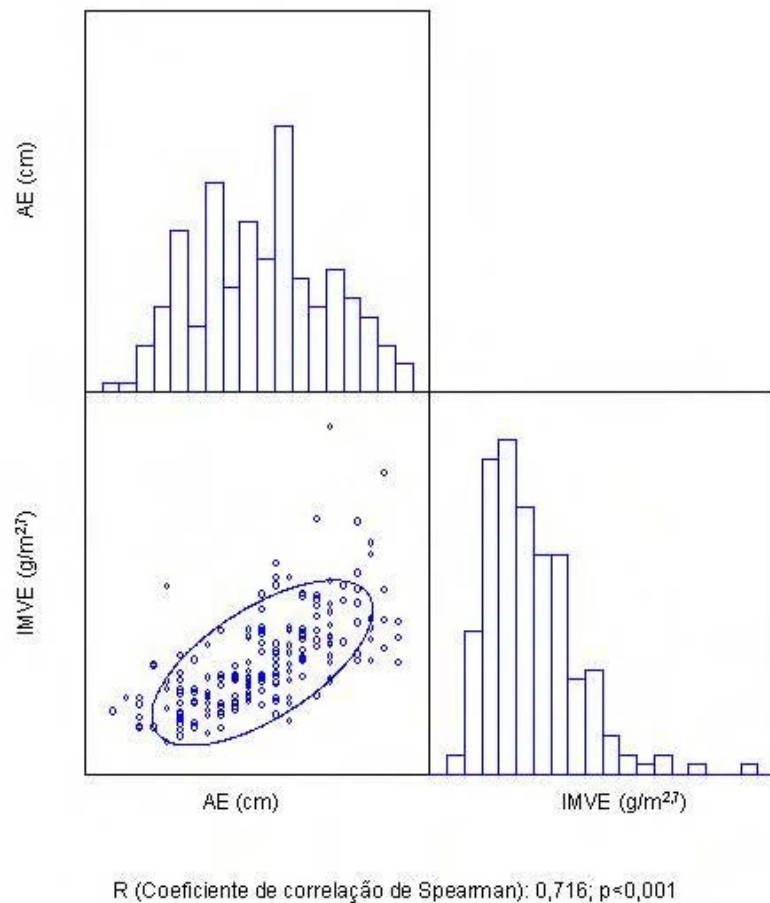


**Figura 3** - Medianas do IMVE, nos diferentes grupos; GEST-/+ : fator gestação ausente/presente; HAS -/+ : fator hipertensão arterial ausente/presente. §:  $p < 0,05$  vs. NGNT, GNT e NGHT



**Figura 4** - Frequência de hipertrofia do ventrículo esquerdo, nos quatro grupos estudados.

\*:  $p < 0,01$ . NGNT: não gestante normotensa, GNT: gestante normotensa, NGHT: não gestante hipertensa, GHT: gestante hipertensa (teste do  $\chi^2$  e Goodman).



**Figura 5** - Coeficiente de correlação de Spearman

### 5.3 Variáveis funcionais cardíacas

Os indicadores de função sistólica são apresentados na Tabela 3. Não houve efeito da gestação ou da hipertensão e nem interação desses dois fatores nos valores da FE e  $\% \Delta D$ . Considerando-se todas as pacientes hipertensas, independente do estado gravídico, houve aumento do DC ( $p=0,006$ ). Esta variável também foi maior ( $p < 0,001$ ) entre as gestantes, mas não houve interação entre os dois fatores ( $p= 0,087$ ), indicando que o crescimento do DC não foi potencializado pela associação hipertensão



arterial crônica e gestação. Ao contrário, a variável VS, volume ejetado pelo ventrículo esquerdo durante a sístole, sofreu influência significativa da interação entre os dois fatores ( $p=0,026$ ). A gestação causou aumento significativo do VS entre as hipertensas ( $60,7\pm 9,5$  mL vs.  $69,5\pm 17,5$  mL,  $p<0,05$ ), mas não entre as normotensas ( $60,2\pm 13,1$  mL vs  $59,8\pm 9,5$  mL,  $p>0,05$ ). Por causa dessa interação, a análise estatística mostrou efeito significativo da gestação ( $p=0,014$ ) e da hipertensão ( $p=0,007$ ).

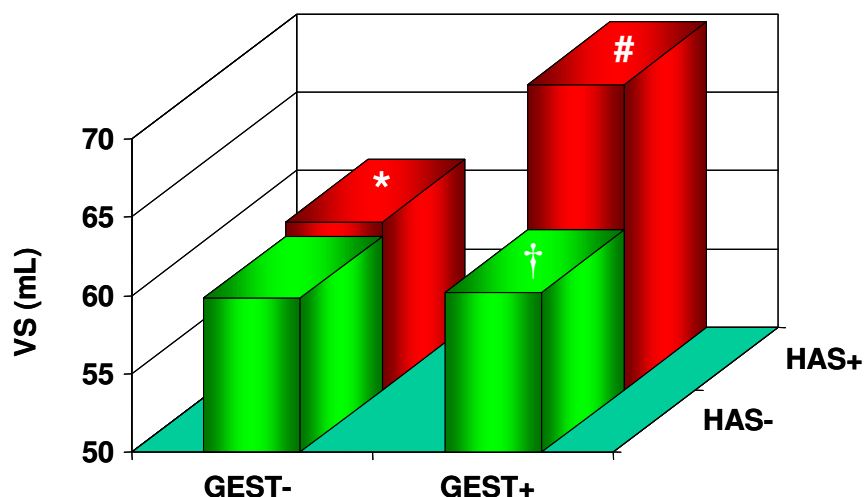
**Tabela 3** - Valores médios e desvios padrão dos índices de função sistólica do ventrículo esquerdo, obtidos por meio de Doppler-ecocardiografia convencional, nos quatro grupos estudados.

	NGNT	GNT	NGHT	GHT
FE	$0,77\pm 0,04$	$0,76\pm 0,05$	$0,77\pm 0,07$	$0,76\pm 0,06$
% $\Delta$ D	$39\pm 3,8$	$38\pm 4,0$	$40\pm 6,1$	$38\pm 5,5$
DC (L/min)	$4,24\pm 0,54$	$5,08\pm 0,95$ †	$4,39\pm 0,79$ *	$5,70\pm 1,25$ *†
VS (mL)	$59,8\pm 9,5$	$60,2\pm 13,1$ †	$60,7\pm 9,5$ *	$69,5\pm 17,0$ *†#

DC: débito cardíaco; VS: volume ejetado; % $\Delta$ D e FE : porcentagem de variação do diâmetro e fração de ejeção do ventrículo esquerdo, respectivamente; \*:  $p<0,05$  - efeito da hipertensão; †:  $p<0,05$  - efeito da gestação; #: interação significativa entre os dois fatores (ANOVA, duas vias, seguida do teste de Tukey para as comparações múltiplas).

NG; G; NT; HT: não gestante; gestante; normotensa; hipertensa, respectivamente.

O Figura 6 mostra que o aumento do VS foi potencializado pela associação dos fatores hipertensão e gestação.



**Figura 6** - Volume ejetado pelo ventrículo esquerdo, obtido nos diferentes grupos, por meio do Doppler-ecocardiograma

GEST-/+ : fator gestação ausente/ presente; HAS -/+ : fator hipertensão arterial ausente/ presente

\*: efeito da hipertensão, †: efeito da gestação; #: interação entre os fatores (ANOVA, duas vias;  $p < 0,05$ )

A Tabela 4 e a Figura 7, painéis A e B, apresentam os resultados relativos à análise da função diastólica do ventrículo esquerdo. Não houve efeito da gestação ou da hipertensão, nem interação entre esses dois fatores, nos valores do pico de velocidade de fluxo transmitral, durante a fase de enchimento ventricular rápido. No entanto, houve aumento da velocidade de fluxo durante a contração atrial, devido à interação significativa entre os dois fatores. A hipertensão foi associada a

maior velocidade de fluxo entre as gestantes ( $55 \pm 10,8$  cm/s vs.  $63 \pm 18,4$  cm/s;  $p < 0,05$ ) e não gestantes ( $43 \pm 10,0$  cm/s vs.  $63 \pm 15,3$  cm/s;  $p < 0,05$ ). A gestação causou aumento de fluxo nas normotensas ( $43 \pm 10,0$  vs  $55 \pm 10,8$  cm/s;  $p < 0,05$ ), mas não entre as hipertensas ( $63 \pm 15,3$  cm/s vs.  $63 \pm 18,4$  cm/s;  $p > 0,05$ ). Como consequência dessas alterações, houve redução da razão E/A, associada à gestação e à hipertensão, com interação entre os dois fatores. A hipertensão arterial esteve associada à redução desse índice entre as gestantes ( $1,42 \pm 0,28$  vs.  $1,30 \pm 0,50$ ;  $p < 0,05$ ) e não gestantes ( $1,96 \pm 0,42$  vs.  $1,28 \pm 0,47$ ;  $p < 0,05$ ). A gestação causou redução da razão E/A entre as normotensas ( $1,96 \pm 0,42$  vs.  $1,42 \pm 0,28$ ;  $p < 0,05$ ), mas não modificou seu valor entre as hipertensas ( $1,28 \pm 0,47$  vs.  $1,30 \pm 0,50$ ;  $p > 0,05$ ). Houve associação significativa entre diâmetro do AE e velocidade do pico da onda A ( $R = 0,416$ ;  $p < 0,001$ ).

O tempo de relaxamento isovolumétrico sofreu influência somente da hipertensão, sem interação com o estado gravídico. Assim, pacientes hipertensas apresentaram valores mais elevados que as normotensas (média  $\pm$  erro padrão:  $100 \pm 2,1$  ms vs.  $86 \pm 2,2$  ms;  $p < 0,05$ ). Gestação e hipertensão, consideradas de forma isolada, não afetaram os valores do tempo de desaceleração da onda E, mas houve interação entre esses dois fatores. Portanto, a gestação causou prolongamento do TDE nas mulheres hipertensas ( $182 \pm 47$  ms vs.  $207 \pm 75$  ms;  $p < 0,05$ ). Considerando-se apenas mulheres não grávidas, a presença de hipertensão arterial não

esteve associada a aumento significativo do índice ( $196 \pm 14$  ms vs.  $182 \pm 47$  ms;  $p > 0,05$ ).

**Tabela 4** - Valores médios e desvios padrão dos índices de função diastólica do ventrículo esquerdo, obtidos por meio de Doppler-ecocardiografia convencional, nos quatro grupos estudados.

	NGNT	GNT	NGHT	GHT
E (cm/s)	$81 \pm 12,4$	$81 \pm 15,7$	$76 \pm 18,7$	$76 \pm 21,8$
A (cm/s)	$43 \pm 10,0$	$55 \pm 10,8 \dagger$	$63 \pm 15,3^*$	$63 \pm 18,4^* \dagger \#$
E/A	$1,96 \pm 0,42$	$1,42 \pm 0,28 \dagger$	$1,28 \pm 0,47^*$	$1,30 \pm 0,50^* \dagger \#$
TRIV (ms)	$84 \pm 11$	$88 \pm 13$	$98 \pm 18^*$	$101 \pm 25^*$
TDE (ms)	$196 \pm 14$	$171 \pm 31$	$182 \pm 47$	$207 \pm 75 \#$

E e A: pico de velocidade de fluxo na fase de enchimento ventricular rápido e durante a contração atrial, respectivamente; E/A: razão entre E e A; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; TDE: tempo de desaceleração da onda E; \*:  $p < 0,05$  - efeito da hipertensão; †:  $p < 0,05$  - efeito da gestação; #: interação significativa entre os dois fatores (ANOVA, duas vias, seguida do teste de Tukey para as comparações múltiplas).

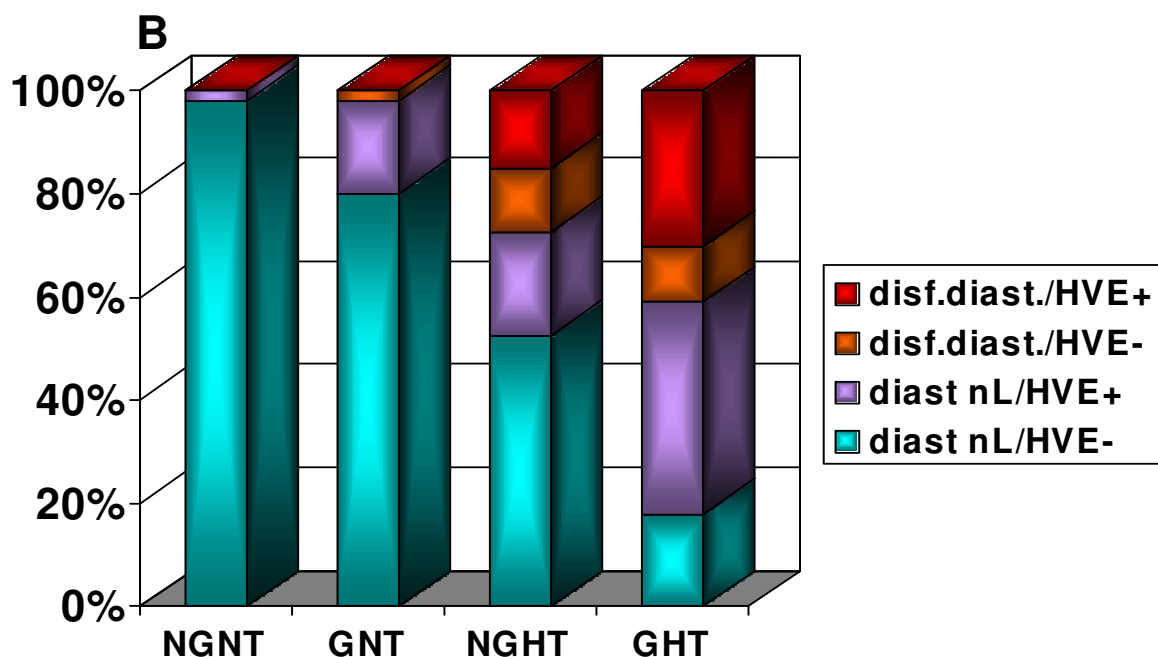
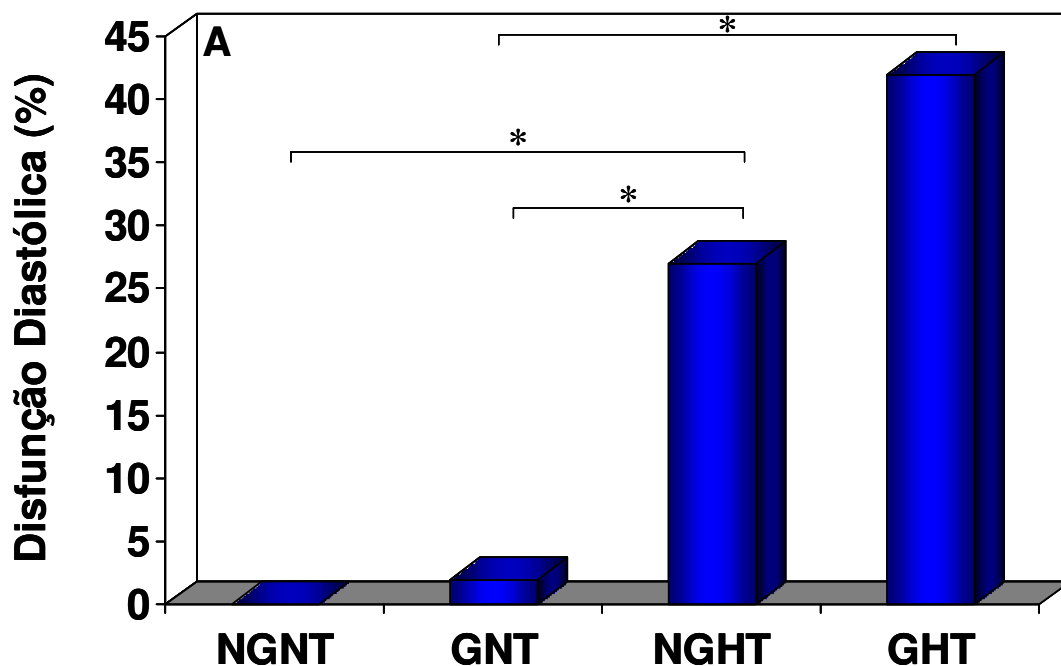
NG, G, NT; HT: não gestante; gestante; normotensa; hipertensa, respectivamente.

Analisando o conjunto de resultados referentes aos índices de função diastólica foi possível categorizar as pacientes em função alterada ou preservada. Desta forma, a análise de regressão logística tendo como variável-resposta a presença de disfunção diastólica mostrou que somente a HAS esteve associada de forma significativa.

Em mulheres jovens, na idade fértil, a presença de HAS aumenta o risco de disfunção diastólica em 54,6 vezes ( $IC_{95\%}$ : 7,3-408,5).

A análise exploratória desses resultados são apresentados na Figura 7, painéis A e B. A frequência de disfunção diastólica (painel A), aumentou de forma significativa nos grupos de mulheres hipertensas, mas

não houve diferença estatística entre os grupos NGHT e GHT (29% vs 42%,  $p>0,05$ ). No painel B são apresentadas as frequências acumuladas de função diastólica preservada ou prejudicada, na presença ou ausência de hipertrofia miocárdica. Nota-se que a proporção de disfunção diastólica foi numericamente maior no grupo GHT, mas sem diferença estatística em relação ao grupo NGHT. Ou seja, a gestação não impôs risco adicional de disfunção diastólica às mulheres hipertensas.



**Figura 7** - Frequência de disfunção diastólica nos quatro grupos estudados (painel A) e frequência acumulada de função diastólica preservada ou prejudicada, na presença ou ausência de hipertrofia miocárdica (painel B)

## **6. DISCUSSÃO**

O presente estudo mostra que a gestação e a hipertensão arterial sistêmica estão associadas com modificações estruturais e funcionais cardíacas e que a co-existência desses dois fatores causa intensificação da remodelação ventricular, com reflexo na função ventricular.

O achado de maior faixa etária entre as mulheres hipertensas não surpreendeu, uma vez que a prevalência de hipertensão arterial essencial aumenta com a idade, em ambos os sexos. Apesar dessa limitação na casuística avaliada, considerou-se que a diferença média de três anos entre mulheres hipertensas e normotensas não teve de relevância clínica e assumiu-se que não houve influência desse fator nos resultados observados.

As gestantes tinham maior peso corporal que as não gestantes, independente do fato de serem ou não hipertensas. Durante a gestação, o ganho de peso decorre de uma série de fatores relacionados com o crescimento fetal e modificações no organismo materno. Não encontramos na literatura qualquer estudo que avaliasse esse ganho de peso transitório a risco cardiovascular aumentado. No entanto, parece que, após a primeira gestação, mulheres adquirem adiposidade adversa e persistente, caracterizada por aumento da razão circunferência cintura/quadril<sup>42</sup>. As mulheres hipertensas apresentaram maior peso corporal, independente da gestação. A obesidade e o sobrepeso estão associados com várias doenças



cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial e hipertrofia miocárdica<sup>43-45</sup>. Os mecanismos envolvidos nessa associação não estão bem definidos e devem ser multifatoriais. Por exemplo, sabe-se que indivíduos com sobrepeso ou obesos apresentam maior resistência à insulina e hiperinsulinemia, ativando o sistema nervoso simpático. Levantamento populacional de um milhão de pessoas, nos Estados Unidos da América, realizado há quase 30 anos, mostrou que a frequência de hipertensão arterial dobrou entre os indivíduos com sobrepeso e na faixa etária de 20 a 39 anos<sup>43</sup>. Estudo populacional brasileiro, envolvendo mais de mil indivíduos de ambos os sexos, com baixa renda e com idade maior que 30 anos, mostrou que a prevalência de excesso de peso era 55% entre as mulheres, significativamente maior do que a observada entre os homens (47%). O mesmo estudo mostrou que a prevalência de hipertensão arterial cresceu com o excesso de peso, sem diferença entre os sexos. Na população estudada, aproximadamente 12% dos indivíduos com idade entre 30 e 39 anos eram hipertensos<sup>46</sup>. Chama atenção no presente estudo que as pacientes hipertensas grávidas não apresentaram ganho peso adicional, em magnitude suficiente para atingir significância estatística, provavelmente, devido à maior variabilidade desse atributo na população estudada.

Em se tratando de pressão arterial sistêmica, durante a gestação normal, apesar da elevação dos níveis plasmáticos de renina, angiotensina II e aldosterona, não há aumento do tônus vascular. Essa

ausência de efeito pressor se deve à refratariedade dos vasos à ação da angiotensina. Isto é, a gestante requer maior concentração do neuro-hormônio para desenvolver o mesmo efeito observado na mulher não grávida<sup>47</sup>. Um dos mecanismos propostos para explicar esse fato seria o efeito da progesterona e da prostaglandina<sup>48</sup>. Além disso, durante a gestação, a abertura de fístulas arterio-venosas placentárias promove efeito hemodinâmico sistêmico secundário<sup>49</sup>. O resultado final dessas modificações é a redução da resistência arterial periférica e da pressão arterial. No presente estudo, não foi observada variação dos níveis de pressão arterial em função do estado gestacional. Outros autores, que avaliaram as adaptações hemodinâmicas funcionais durante esse período, também não observaram variações significantes dessa variável<sup>26</sup>. Entre os fatores que podem estar associados a esse achado, como a avaliação tardia no período gestacional, quando a hipervolemia é máxima. Outro fator pode ser a avaliação realizada com a paciente deitada em decúbito lateral esquerdo, prevenindo dificuldades de retorno venoso devido ao crescimento uterino.

A observação de pressão mais elevada, independente do estado gestacional, embora esperada, permite algumas considerações. A primeira delas foi a constatação da falta de controle ideal em um número expressivo de pacientes, apesar do acompanhamento médico e da presumida aderência ao tratamento. Ainda que haja a limitação de se ter considerado,

apenas, o nível registrado durante o exame ecocardiográfico, chamou atenção o fato de quase a metade das pacientes estarem com níveis de pressão sistólica e/ou diastólica acima daqueles recomendados<sup>37</sup>. A dificuldade de controle ideal na população de pacientes hipertensos é característica mundial e deve ser analisado com cuidado e interesse. Estudo norte-americano recente avaliou o impacto do controle da hipertensão no risco de doença aterosclerótica coronariana, em 10 anos de seguimento. Os autores concluíram que o controle da pressão arterial para o nível normal-alto poderia prevenir um terço dos casos de doença coronária em mulheres e o controle ótimo poderia prevenir até 56% de todos os casos<sup>50</sup>. Publicação envolvendo o estudo longitudinal de Framingham observou que somente 32% dos pacientes hipertensos e não tratados no primeiro exame, encontravam-se com medicação anti-hipertensiva, após quatro anos de seguimento. O mesmo estudo mostrou que somente 40% dos indivíduos não controlados, no momento da inclusão no protocolo, estavam com a pressão arterial controlada após quatro anos<sup>51</sup>. No entanto, parece que o controle adequado da pressão arterial é mais complexo e extrapola a simples aderência ao tratamento. Em recente revisão sistemática focalizando esta questão, Wetzels e colaboradores analisaram 20 estudos clínicos que incluíram a adesão ao tratamento anti-hipertensivo em suas avaliações. Concluíram que não existe associação definitiva entre aderência ao tratamento e controle adequado da hipertensão arterial<sup>52</sup>.

Estudo retrospectivo brasileiro, envolvendo 245 pacientes hipertensos, avaliou a associação entre assiduidade às consultas ambulatoriais e o controle da pressão arterial. Dentre os indivíduos categorizados como assíduos, 91% relatavam aderência ao tratamento anti-hipertensivo prescrito. Ainda assim, foi observado controle da pressão arterial em, apenas, 30% dos casos <sup>53</sup>.

A segunda consideração a ser pontuada é o fato de gestantes hipertensas fazerem uso menos freqüente ou de menor dosagem de drogas anti-hipertensivas e manterem valores de pressão comparáveis aos das mulheres hipertensas não grávidas. Esses resultados estão em acordo com outros estudos da literatura que mostram melhora da hipertensão arterial, durante a gestação<sup>30</sup>. É razoável suspeitar que essas pacientes estivessem sob o efeito vasodilatador do estado gravídico. No entanto, não é possível concluir sobre esse aspecto, tendo em vista que não se sabe se os dois grupos eram comparáveis quanto a vários aspectos relacionados à doença, como tempo de evolução, refratariedade e aderência ao tratamento.

Comparando o aumento das câmaras cardíacas esquerdas e da espessura da parede ventricular na gestação e na hipertensão observa-se a adaptação cardíaca ao estímulo fisiológico e ao estímulo patológico. A ausência de interação entre os dois fatores no comportamento dessas variáveis, indica que a mulher hipertensa que engravida não apresenta aumento adicional relevante das dimensões cardíacas.

No entanto, a análise da variável massa miocárdica normalizada, MVE, permite interpretação interessante. Os acréscimos da MVE na gestação e na hipertensão foram semelhantes. Mas, na primeira condição, quando a hipertrofia se deu por meio de estímulo fisiológico, houve manutenção da espessura relativa da parede, sugerindo hipertrofia do tipo excêntrica e geometria da câmara preservada. Na segunda condição, patológica, houve crescimento miocárdico com mudança da geometria da câmara ventricular esquerda para o padrão concêntrico. A co-existência das duas condições resultou em intensificação da hipertrofia e manutenção da concentricidade do ventrículo esquerdo. A interpretação mais importante desses resultados seria a evidência de remodelação ventricular mais acentuada nessas pacientes, com implicações clínicas potencialmente desfavoráveis. Sabe-se que a hipertrofia ventricular é um marcador independente de mortalidade, mesmo na ausência de doença aterosclerótica coronariana<sup>6,54-56</sup>. Além disso, essa alteração parece ter maior impacto negativo em mulheres que em homens<sup>57</sup>.

Em pacientes com hipertensão gestacional, a hipertrofia concêntrica foi marcador independente de desfecho desfavorável materno ou fetal<sup>58</sup>. No entanto, é preciso destacar que as duas situações clínicas, hipertensão gestacional e hipertensão arterial crônica na mulher grávida, são distintas e suas implicações cardiovasculares não são superponíveis. A hipertensão associada à gestação é mais estudada na literatura e,

freqüentemente, está associada com alterações morfofuncionais cardíacas<sup>34,35,58</sup>.

Na população estudada houve poucas alterações de desempenho sistólico. A ausência de variações nos índices funcionais mais utilizados, fração de ejeção e porcentagem de variação do diâmetro ventricular, associada à gestação já foi descrita por outros autores que avaliaram gestantes normais<sup>26</sup>. Trata-se de comportamento interessante, tendo em vista a hipervolemia fisiológica da gestação. Uma das explicações para esse fato seria a mudança de posição do coração no tórax, nas fases mais avançadas da gravidez, diminuindo a acurácia dos índices de ejeção, calculados por meio do ecocardiograma modo M, em detectar modificações. Por outro lado, foi possível mostrar em nossa casuística que as mulheres hipertensas e gestantes apresentaram aumento do débito cardíaco e do volume ejetado. Vários fatores poderiam estar associados ao melhor desempenho sistólico, como a maior freqüência cardíaca, aumento da volemia, a redução da resistência periférica e o próprio aumento de massa miocárdica, que favoreceria a ejeção<sup>59</sup>. Entretanto, é impossível concluir quanto à contratilidade miocárdica, tendo em vista que sua avaliação na prática clínica é bastante complexa e não foi o foco do estudo. No entanto, é descrito que a hipertrofia secundária à sobrecarga crônica de pressão é acompanhada de alterações estruturais miocárdicas que prejudicam a contração do músculo, ainda que na ausência de sinais de

disfunção ventricular<sup>20</sup>. É descrita a associação entre a hipertrofia fisiológica da gestação e redução da contratilidade miocárdica, mas esse é um aspecto que ainda permanece em debate<sup>26,27,60</sup>. A observação de aumento do VS como resultado da interação entre hipertensão e gestação foi interessante. Uma interpretação plausível para esse achado seria de natureza mecânica. Isto é, o ventrículo adaptado à sobrecarga crônica de pressão apresentaria melhor desempenho sistólico na condição de hipervolemia e baixa resistência periférica, característica da gravidez. Nenhum outro autor abordou esse aspecto do desempenho ventricular, nessa condição específica, impedindo comparação com nossos resultados.

Ao contrário do observado na função sistólica do VE, as pacientes hipertensas apresentaram alta frequência de disfunção diastólica, detectada pelo Doppler-ecocardiograma, independente do estado gestacional. Vários estudos documentaram resultados semelhantes, sendo a associação hipertensão arterial, hipertrofia miocárdica e a disfunção diastólica um fenômeno bastante discutido na literatura<sup>61-63</sup>. Tendo a função diastólica como foco, o resultado mais relevante do presente estudo foi a ausência de interação estatisticamente significativa entre hipertensão e gestação. Isto é, a gestação não impôs risco adicional de disfunção ventricular na mulher hipertensa. Esse resultado contrariou a expectativa inicial do estudo e não se descarta a possibilidade de inclusão de número insuficiente de indivíduos para evidenciar esse aspecto.

Os mecanismos da disfunção diastólica são complexos e multifatoriais. A própria geometria da câmara, com a parede mais espessa, dificultaria o enchimento diastólico tardio. Outro fator seria a redução da reserva coronariana<sup>64</sup>, que poderia retardar o relaxamento miocárdico, na fase inicial da diástole, em função da menor disponibilidade de energia em situações de estresse físico ou metabólico, como é o caso da gestação. Além disso, a remodelação miocárdica intensificada pode se acompanhar de modificações estruturais e bioquímicas do músculo, prejudicando sua função, notadamente, a função diastólica, na fase em que a insuficiência cardíaca não está instalada<sup>65,66</sup>. Embora a análise histológica e bioquímica do miocárdio não tenham sido o foco do presente estudo, cabe ressaltar a importância da ativação neuro-humoral nas modificações celulares e intersticiais do miocárdio hipertrofiado. Esse mecanismo de remodelação não guarda, necessariamente, relação de proporcionalidade com o nível de pressão arterial e parece ter modulação das características individuais do paciente hipertenso. Assim, indivíduos com maior ativação neuro-hormonal ou com resposta mais intensa à ativação desses sistemas, apresentariam potencial para desenvolver maior hipertrofia e alterações tissulares mais acentuadas, na sobrecarga crônica de pressão<sup>67-69</sup>. No presente estudo foram avaliadas mulheres hipertensas no terceiro trimestre da gestação. Sendo esse período de intensa ativação neuro-hormonal, cabe a sugestão de que essas pacientes apresentariam maior potencial para desenvolver



hipertrofia concêntrica mais acentuada, apesar de se encontrarem em condição clínica de sobrecarga fisiológica de volume. Aceitando-se essa premissa como verdadeira, cabe a suspeita de que a gestação representaria um risco adicional para a mulher hipertensa, no sentido de desenvolvimento de desfechos tardios desfavoráveis. Esse aspecto é de extrema relevância e deveria chamar a atenção de cardiologistas e obstetras. Essas pacientes deveriam ser mantidas em seguimento médico regular, ainda que assintomáticas. Se estudos futuros mostrarem que a remodelação cardíaca mais acentuada não é completamente reversível após o parto, seria procedente avaliar a necessidade de planejamento familiar e/ou tratamento mais agressivo da hipertensão arterial da mulher em idade fértil.

## **7. CONCLUSÕES**

- 1) Pacientes hipertensas, independente do estado gestacional, apresentam hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo com função sistólica preservada e disfunção diastólica.
  
- 2) Hipertensão arterial e gestação apresentam efeito sinérgico na remodelação miocárdica, com aumento do risco de hipertrofia, mas sem acréscimo no risco de disfunção diastólica.

## **8. RESUMO**

**Zanati SG.** ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS CARDÍACAS EM GESTANTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA. Botucatu, 2007. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

**Fundamento:** A gestação é um estado fisiológico e a hipertensão arterial (HA) é patológica, mas ambas têm efeito pró hipertrófico no coração. Suspeita-se que a associação das duas condições seja acompanhada de hipertrofia miocárdica desproporcional.

**Objetivo:** Avaliar o padrão de hipertrofia miocárdica e de função ventricular de gestantes portadoras de HA sistêmica e a interação dos efeitos da hipertensão e da gestação em variáveis morfométricas e funcionais cardíacas.

**Casuística E Métodos:** Estudo transversal e prospectivo, incluindo 193 mulheres separadas em quatro grupos: GHT (n=57, gestantes hipertensas), GNT (n=47, gestantes normotensas), NGHT (n=41, não-gestantes hipertensas) e NGNT (n=48, não-gestantes normotensas). Todas foram submetidas à avaliação Doppler-ecocardiográfica entre a 35<sup>a</sup> e a 37<sup>a</sup> semana de gestação. As variáveis foram analisadas por meio da ANOVA de dupla via; teste do qui-quadrado e modelo de regressão logística multivariada, para identificar risco de hipertrofia miocárdica (nível de significância  $p < 0,05$ ).

**Resultados:** Houve interação entre os fatores gestação e hipertensão ( $p=0,026$ ) nas variáveis: volume ejetado (VS) e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE). A gestação causou aumento significativo do VS entre as hipertensas ( $60,7\pm 9,5$  vs  $69,5\pm 17,5$  ml,  $p<0,05$ ), mas não entre as normotensas. Tanto a gestação como a hipertensão causaram aumento do DDVE (cm), quando comparadas aos controles (NGHT:  $4,66 \pm 0,42$ ; GNT:  $4,72 \pm 0,36$ ; NGHT:  $4,54 \pm 0,26$ ). A associação hipertensão-gestação intensificou esse efeito de forma significativa (GHT:  $5,08 \pm 0,45$ ). A frequência de disfunção diastólica foi nula no grupo NGNT, 2% no grupo GNT, 29% no grupo NGHT e 42% no grupo GHT ( $p<0,05$ ). A regressão logística multivariada indicou que em mulheres não-grávidas o risco de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é maior na presença de HA (OR: 25,30; IC<sub>95</sub>: 3,15-203,50,  $p<0,05$ ). Em mulheres hipertensas o risco de hipertrofia na gestação tem aumento adicional (OR: 4,64; IC<sub>95</sub>: 1,94-11,09,  $p<0,05$ ).

**Conclusões:** 1. Pacientes hipertensas, independente do estado gestacional, apresentam hipertrofia concêntrica do VE com função sistólica preservada e disfunção diastólica do VE; 2. A associação HA-gestação tem efeito sinérgico na remodelação ventricular, com risco aumentado de hipertrofia miocárdica.

**Palavras chave:** hipertensão arterial, gestação, hipertrofia miocárdica, função ventricular esquerda, Doppler-ecocardiograma.

## **9. ABSTRACT**

**Zanati SG.** STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CARDIAC CHANGES IN WOMEN WITH CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION DURING PREGNANCY. Botucatu, 2007. Thesis (Doctor) - Botucatu Medical School, São Paulo State University.

**Background:** Pregnancy is a physiological condition while arterial hypertension (AH) is pathological. However, both conditions exert a prohypertrophic effect on the heart. The association of both these conditions is suspected to cause a disproportional left ventricular hypertrophy (LVH).

**Objective:** to assess myocardial hypertrophy and LV function in pregnant women with chronic AH, as well as the interaction of hypertension and pregnancy on morphometric and cardiac function parameters.

**Cases and Methods:** Cross-sectional, prospective study including 193 women allocated into 04 groups: HP (n=57, hypertensive pregnant women), NTP (n=47, normotensive pregnant women), HNP (n=41, hypertensive non-pregnant women), and NTNP (n=48, normotensive non-pregnant women). All women were submitted to Doppler-echocardiography at 35-37-week of gestation. Analyses were performed using two-way ANOVA, Chi-square test, and multivariate logistic regression model (significance at  $p < 0,05$ ).



**Results:** Interaction of the factors ( $p=0,026$ ) was observed in the ejected left ventricular volume (SV) and left ventricular diastolic diameter (LVDD). Gestation significantly increased SV among hypertensive women ( $60,7\pm 9,5$  vs  $69,5\pm 17,5$  mL,  $p<0,05$ ), but not among those who were normotensive. Pregnancy as well as hypertension induced increased LVDD (cm), compared to controls (NTNP:  $4,66 \pm 0,42$ ; NTP:  $4,72 \pm 0,36$ ; NTNP:  $4,54 \pm 0,26$ ). Hypertension-pregnancy association intensified this effect (HP:  $5,08 \pm 0,45$  cm;  $p<0,05$  vs other groups). The frequency of diastolic dysfunction was null in the NTNP group; 2% in NTP; 29% in HNP and 42% in HP ( $p<0,05$ ). Multivariate logistic regression showed that among non-pregnant women the risk of LVH is higher in the presence of AH (OR: 25,30; IC<sub>95</sub>: 3,15-203,50,  $p<0,05$ ). In hypertensive women, the risk of hypertrophy during pregnancy is even higher (OR: 4,64; IC<sub>95</sub>: 1,94-11,09,  $p<0,05$ ).

**Conclusions:** 1. Hypertension induces concentric left ventricular hypertrophy with preserved systolic function and left ventricular diastolic dysfunction; 2. The association AH-gestation exert a synergic effect on ventricular remodeling with a higher risk of myocardial hypertrophy.

**Key words:** arterial hypertension, pregnancy, myocardial hypertrophy, left ventricular function, Doppler-echocardiogram.

## **10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- \* International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1997; 126 : 36-47.

1. Anversa P, Leri A, Kajstura J, Nadal-Ginard B. Myocyte growth and cardiac repair. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34:91-105.
2. Weber KT. Cardioreparation in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2001; 38:588-591.
3. George KP, Batterham AM, Jones B. Echocardiographic evidence of concentric left ventricular enlargement in female weight lifters. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998; 79:88-92.
4. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102:470-479.
5. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as an risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992;13 suppl D:82-8.
6. Frohlich ED. The heart in hypertension - a 1991 overview. *Hypertension* 1991; 18 suppl 5: III 62-68.
7. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* 1980; 62:1054-61.
8. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield. Gender differences and the electrocardiogram in the left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1995; 25:242-9.
9. Giovanni S, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994; 23:600-6.

10. Manolio A, Levy D, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB. Relation of alcohol intake to left ventricular mass: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:717-21.
11. Schmieder, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78:951-6.
12. Hoeven Van KH, Stephen MF. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive - diabetic heart disease. *Circulation* 1990; 82:848-55.
13. Braunwald, Zippes, Libby, eds. 6<sup>th</sup> ed. A text-book of cardiovascular disease. 2001. p.503-33.
14. Devereux RB, Drayer JI, Chien S, et al. Whole blood viscosity as a determinant of cardiac hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 54:592-5.
15. Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1989; 64:1066-8.
16. Nadruz JrW, Franchini K. Influência de fatores ambientais e genéticos na hipertrofia e remodelamento cardíacos na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* 2001; 8:414-24.
17. Sheridan DJ. Pathophysiology of left ventricular hypertrophy. *Medicographia* 2000; 22(4):215-23.

18. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation* 2000; 102:470-9.
19. Cooper G. Basic determinants of myocardial hypertrophy: A review of molecular mechanisms. *Annu Rev Med* 1997; 48:13-23.
20. Olivetti G, Cigola E, Maestri R, Lagrasta C, Corradi D, Quaini F. Recent advances in cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2000; 45:68-75.
21. Morgan HE. Cellular aspects of cardiac failure. *Circulation* 1993; 87suppl5:IV4-6.
22. Devereux RB. Therapeutic options in minimizing left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2000; 139:S9-S14.
23. Oats JN, Broughton PF, Symonds EM. A prospective study of plasma angiotensin-converting enzyme in normotensive primigravidae and their infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:1204-1210.
24. Brown MA, Sinosich MJ, Saunders DM, Gallery EP. Potassium regulation and progesterone-aldosterone interrelationship in human pregnancy. A prospective study. *Am J Obstet Gynaecol* 1986; 155:349-353.
25. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodelling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodelling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:569-82.
26. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2002; 283:H1627-H1633.

27. Geva T, Mauer MB, Striker L, Kirshon B, Pivarnik JM. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. *Am Heart J* 1997; 133:53-59.
28. Moran AM, Colan SD, Mauer MB, Geva T. Adaptive mechanisms of left ventricular diastolic function to the physiologic load of pregnancy. *Clin Cardiol* 2002; 25:124-131.
29. Schannwell CM, Zimmermann T, Schneppenheim M, Plehn G, Marx R, Strauer BE. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in healthy pregnant women. *Cardiology* 2002; 97:73-78.
30. Capeless EL, Clapp JF. Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1449-1453.
31. Friedman SA, Taylor RN, Robert JM. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol* 1991; 18:661-682.
32. Friedman AS. Preeclampsia. A review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynaecol* 1988; 71:122-137.
33. Oian P, Maltan JM, Noddeland H, Fadnes HO. Transcapillary fluid balance in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:235-239.
34. Blanco MV, Roisinblit J, Grosso O, et al. Left ventricular function impairment in pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:271-275.
35. Valensise H, Novelli GP, Vasapollo B, Di Ruzza G, Romanini ME, Marchei M, Larciprete G, Manfellotto D, Romanini C, Galante A. Maternal

- diastolic dysfunction and left ventricular geometry in gestational hypertension. *Hypertension* 2001; 37:1209-1215.
36. de Mattia NC, Barbin RL, Borges VTM, Peraçoli JC, Matsubara BB. Avaliação Doppler-ecocardiográfica de gestantes portadoras de hipertensão arterial crônica. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79:573-578.
37. Mion DJr, Machado CA, Gomes MAM, Nobre F, Kohlmann Ojr e cols. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Brás Cardiol* 2004; 82 supl IV: 1-14.
38. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1083.
39. Devereux RB, Rerche N. Echocardiography determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-617.
40. DeSimone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 1995; 25:1056-1062.
41. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction of echocardiography: from the investigators of consensus of diastolic dysfunction by

- echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:736-60.
42. Smith DE, Lewis CE, Caveny JL, Perkins LL, Burke GL, Bild DE. Longitudinal changes in adiposity associated with pregnancy. The CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *JAMA* 1994; 271:1747-1751.
43. Stamler R, Stamler J, Riedlinges WF, Algera A, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978;240:1607-1610.
44. Wilson PWF, D'Agostinho RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. The Framingham Experience. *Arch Intern Med* 2002; 162:1867-1872.
45. Simone G, Wachtell K, Palmieri V, Hille DA, Beevers G, Dahlöf U, Fyhrquist F, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminem MS, Omvik P, Oparil S, Devereux RB. Body build and risk of cardiovascular events in hypertension and left ventricular hypertrophy. The LIFE (Losartan intervention for Endpoint reduction in hypertension) Study. *Circulation* 2005;111:1924-1931.
46. Feijão AMM, Gadelha FV, Bezerra AA, Oliveira AM, Silva MSS, Lima JWO. Prevalência de excesso de peso e hipertensão arterial em população urbana de baixa renda. *Arq Bras Cardiol* 2005;84:29-37.
47. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, McDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J*



Clin Invest 1973;52:3682-3689.

48. Gant NF, Worley RJ, Everett RB and Mac Donald PC. Control of vascular responsiveness during human pregnancy. *Kidney Int* 1980;18:253-258.
49. Curran-Everett D, Morris Jr KG, Moore LG. Regional circulatory contributions to increased systemic vascular conductance in pregnancy. *Am J Physiol* 1991;261:H1842-H1847.
50. Wong ND, Thakral G, Franklin SS, Litalien GJ, Jacobs MI, Whyte JL, Lapuerta P. Preventing heart disease by controlling hypertension: impact of hypertensive subtype, stage, age, and sex. *Am Heart J* 2003;145:888-895.
51. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Treatment and control of hypertension in the community: a prospective analysis. *Hypertension* 2002;40:640-646.
52. Wetzels GEC, Nelemans P, Schouten JS, Prins MH. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertension* 2004;22:1849-1855.
53. Coelho EB, Moysés-Neto M, Palhares R, Cardoso MCM, Geleilate TJM, Nobre F. Relação entre a assiduidade às consultas ambulatoriais e o controle da pressão arterial em pacientes hipertensos. *Arq Bras Cardiol* 2005;85:157-161.
54. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Liao Y. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary

- artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1277-1282.
55. Schmieder RE, Messerli FH. Is the decrease in arterial pressure the sole factor for reduction of left ventricular hypertrophy? *Am J Med* 1992;92:S28-S34.
56. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Rodeheffer R, Fabsitz RR, Howard BV. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: The Strong Heart Study. *Am J Cardiol* 2000;86:1090-1096.
57. Liao Y, Cooper RS, Mensah GA, McGee DL. Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in woman than in man. *Circulation* 1995;92:805-810.
58. Novelli GP, Valensise H, Vasapollo B, Larciprete G, Altomare F, Di Pierro G, Casaleno B, Galante A, Arduini D. Left ventricular concentric geometry as a risk factor in gestational hypertension. *Hypertension* 2003;41:469-475.
59. Anversa P, Ricci C, Olivetti G. Quantitative analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: a review. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1140-1149.
60. Eghbali M, Deva R, Alioua A, Minosyan TY, Ruan H, Wang Y, Toro L, Stefani E. Molecular and functional signature of heart hypertrophy during pregnancy. *Circ Res* 2005;96:1208-1216.
61. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left

- ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-327.
62. Zile MR, Balcu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure - abnormalities in active relaxation and passive stiffness on the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350:1953-1959.
63. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:320-332.
64. Sasaki O, Hamada M, Hiwada K. Effects of coronary blood flow on left ventricular function in essential hypertensive patients. *Hypert Res* 2000;23:239-245.
65. Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Cicogna AC, Janicki JS. Alterations in myocardial collagen content affect rat papillary muscle function. *Am J Physiol* 2000;279:H1534-1539.
66. Pierson LM, Bacon SL, Sherwood A, Hinderliter AL, Babyak M, Gullette E, Waugh R, Blumenthal JA. Association between exercise capacity and left ventricular geometry in overweight patients with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2004;94:1322-1325.
67. Schunkert H, Hense H, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell B, Riegger GAJ. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1994;330:1634-1638.
68. Yamasaki T, Komuro I, Yazaki Y. Signaling pathway for cardiac

hypertrophy. *Cell Signal* 1998;10:693-698.

69. Diez J, Querejeta R, Lopez B, González A, Larman M, Ubago JLM. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002;105:2512-2517.

## **11. ANEXOS**



Botucatu, 01 de março de 2.004

OF.38/2004-CEP  
MACAH/asc

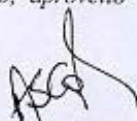
*Ilustríssima Senhora  
Prof.ª Dr.ª Beatriz Bojikian Matsubara  
Departamento de Clínica Médica da  
Faculdade de Medicina de Botucatu*

*Prezada Prof.ª Beatriz,*

*De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP., informo que o Projeto de Pesquisa intitulado: "Remodulação miocárdica secundária e sobrecarga filosófica da gravidez associada a hipertensão arterial", de sua autoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 01/03/2004*

*Situação do Projeto: Aprovado com a recomendação de que seja informado a este CEP quem é o órgão financiador desta pesquisa.*

*Sendo só para o momento, aproveito o ensejo para renovar os protestos de elevada estima e distinta consideração.*



*Alberto Santos Capelluppi  
Secretário do CEP*



Botucatu, 01 de novembro de 2.007

OF. 460/2007-CEP

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

Prezada Drª Beatriz,

Informo que autorizei nesta data (01/11/2007) a inclusão da Drª Silméia Garcia Zanati, como autora principal do Projeto de Pesquisa **“Remodelação miocárdica secundária à sobrecarga fisiológica da gravidez associada à hipertensão arterial”** orientada por Vossa Senhoria .

O referido projeto foi aprovado por este CEP em 01/03/2004, através do ofício nº 38/2004.

Em 01/11/2007, autorizei também, a mudança do título do referido projeto passando a denominar-se: **“Alterações estruturais e funcionais cardíacas em gestantes com hipertensão arterial sistêmica”** que foi conduzido pela Drª Silméia Garcia Zanati, orientada pela Profª Drª Beatriz Bojkian Matsubara.

Atenciosamente,



Profª Drª Maria Aparecida Coelho de A. Henry  
Coordenadora do CEP