



Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA MATERNA, NO ANTEPARTO
DE GESTANTES COM PRÉ-ECLÂMPسيا E EM GESTANTES NORMOTENSAS, E
A SUA CORRELAÇÃO COM OS DESFECHOS MATERNOS E PERINATAIS**

REGINA COELI MARQUES DE CARVALHO

PORTOALEGRE, 2012

REGINA COELI MARQUES DE CARVALHO

A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA MATERNA NO ANTEPARTO DE
GESTANTES, COM PRÉ-ECLÂMPSIA E EM GESTANTES NORMOTENSAS, E A
SUA CORRELAÇÃO COM OS DESFECHOS MATERNOS E PERINATAIS

Tese apresentada como requisito parcial
para a obtenção do título de doutora em
Cardiologia, à Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Programa em Pós-
Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Orientador: Jorge Pinto Ribeiro

Co-orientador: Ruy Silveira Moraes Filho

Porto Alegre, 2012

“Eu tenho uma espécie de dever, de dever de sonhar, de sonhar sempre, pois sendo mais do que uma espectadora de mim mesma, eu tenho que ter o melhor espetáculo que posso. E assim, me construo a ouro e sedas, em salas supostas, invento palco, cenário, para viver o meu sonho entre luzes brandas e músicas invisíveis.”

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que, direta e indiretamente, colaboraram para a realização desta tese, e, em especial:

Ao Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro, por ter sido o meu orientador, emprestando a mim, a sua visão diferenciada de ver, em tudo, ciência e a geração de conhecimento.

Ao Prof. Dr. Ruy Silveira Moraes Filho, pela sua dedicação, em repassar seus conhecimentos, que me habilitaram a realização, deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Cortez e ao Departamento de Engenharia e Teleinformática, da Universidade Federal do Ceará, pela sua colaboração, no processamento de sinais e dos dados dos registros eletrocardiográficos, deste trabalho.

Ao Prof. João Paulo do Vale Madeiro, pelo apoio no desenvolvimento do processamento de sinais, do Departamento de Engenharia e Teleinformática, da Universidade Federal do Ceará

A Prof. Dra. Zenilda Bruno Vieira, pela suas orientações e colaboração para a realização da pesquisa, na Maternidade Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Cardiologia e da Faculdade de Medicina da UFRGS.

A Silrley Ferreira Reis, por seu apoio na secretaria do curso de Pós-graduação em Ciências Médicas da UFRGS;

Ao Serviço de Obstetrícia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand da UFC.

A Fundação Cearense de Ensino e Pesquisa (Funcap).

A Micromed por participar tecnicamente na realização deste trabalho.

A todas as gestantes que participaram deste estudo.

A todos os meus familiares e amigos que me apoiaram durante este trabalho.

SUMÁRIO

Lista da Abreviaturas	06
Lista de Tabelas e gráficos	08
Resumo em Portugues	09
Introdução.....	10
Objetivo geral.....	12
Revisão da literatura	13
1.Variabilidade da Frequencia Cardíaca.....	13
1.1 Modulação autonômica na gestação	14
1.2 Modulação autonômica na pré-eclampsia.....	16
2. Complicações maternas e neonatais na pré-eclampsia.....	18
Referências da Revisão da Literatura.....	19
Artigo em inglês.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

AIG: Adequado para a idade Gestacional

A II: Angiotensina II

AF: Alta Frequencia

AT1-AA: Auto-anticorpo de receptores AT1

BF: Baixa Frequencia

DBP: *Diastolic blood pressure*, Pressão Arterial Diastólica

DP: Desvio Padrão

FNT- α : Fator de Necrose tumoral α

g: Gramas

HF: *High frequency*; Alta Frequencia

HELLP: *Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*

HRV: *Heart rate variability*, Variabilidade da Frequencia Cardíaca

ICU: *Intensive Care Unit*, Unidade de Terapia Intensiva

LF: *Low Frequency*, Baixa Frequencia

LF/HF: *Low Frequency/High Frequency ratio*

mmHg: Milímetros de Mercúrio

nu: *normalized units*, unidade normalizada

NICU: *Neonatal Intensive Care Unit*, Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

NTS: núcleo do Trato Solitário

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PE: Pré-eclampsia

PIGF : *Placental Growth Factor* , Fator de Crescimento placentário

pNN50 : Percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50 milisegundos

PVN: *Paraventricular Nucleus*, Nucleo Paraventricular

RI: Resistencia à insulina

RN: Récem-nascido

RMM: razão de mortalidade materna

rMSSD: *root mean square of successive differences of RR intervals*, Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes

RR mean: *Mean RR interval*, média dos intervalos RR

SDANN: *standard deviation of the 5-minute mean NN intervals*; desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos

SDNN: *standard deviation off all NN (normal-normal) intervals*, Desvio Padrão dos intervalos RR

SBP: *Systolic blood pressure*, Pressão Arterial Sistólica

Sflt-1: *Soluble fms-like tyrosine kinase-1*

SRA : Sistem renina angiotensina

STBM: *Syncytiotrophoblast microparticles*

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor* , Fator de Crescimento Vascular

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Table 1. Maternal characteristics

Table 2. Newborn perinatal characteristics

Table 3. Indices of heart rate variability during antepartum

Figure 1. Flow Diagram of Pregnancy

RESUMO

Introdução: A pré-eclâmpsia (PE) está associada a complicações materno-fetais e pode estar acompanhada de redução da modulação autonômica cardíaca. A Variabilidade da Frequência cardíaca (VFC) é uma ferramenta não invasiva que permite avaliar a modulação autonômica durante a gestação.

Métodos: Este estudo transversal prospectivo avaliou a VFC de 17 gestantes com PE e 19 gestantes saudáveis, no pré-parto, através da média dos intervalos RR, do desvio padrão dos intervalos RR (SDNN), da raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR (RMSSD), dos componentes espectrais de baixa (LF) e alta frequência (HF) e da relação LF/HF, e a sua associação com desfechos materno-fetais.

Resultados: As mulheres com PE, em comparação às saudáveis, apresentaram maior pressão arterial sistólica (164,71 mm Hg vs. 104,74 mmHg, $P < .001$) e diastólica (109,41 mmHg vs. 67,89 mmHg, $P < .001$) e maior internamento em unidade de terapia intensiva. Ao nascer, os recém-nascidos de mães com PE apresentaram menor peso (2422,82 g vs 2937,89 g, $p < 0,05$) e idade gestacional, avaliada pelo método de Capurro (37 semanas vs 39 semanas, $p < 0,05$) e de mais internamentos em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal (UTIN). Após transformação logarítmica, as gestantes com PE, comparadas às saudáveis, apresentaram redução do \ln SDNN (25,93 ms VS 41,72 ms, $P < ,05$) e do \ln RMSSD (13,25 ms VS 24,76 ms, $P < 0,05$). O \ln SDNN apresentou correlação inversa com as pressões arterial sistólica ($r = -0,36$ $P < .029$) e diastólica ($r = -0,36$ $P = .028$). O \ln SDNN, o \ln RMSSD e HF apresentaram correlação direta com a idade gestacional avaliada pelo Método de Capurro (respectivamente; $r = 0,38$ $P < .021$; $r = 0,39$ $P < .016$; $r = 0,34$; $P < ,042$).

Conclusão: As gestantes com PE têm menor modulação autonômica avaliada pela VFC, em comparação, com as mulheres grávidas normotensas. Esta redução está associada ao aumento da pressão arterial materna, a menor idade gestacional estimada, no momento da admissão, e pelas características somáticas e morfológicas, pelo Método de Capurro.

INTRODUÇÃO

Os índices de mortalidade materna em 141 países, representando 78,1% dos nascimentos em todo o mundo, evidenciaram que nos países desenvolvidos a razão de mortalidade materna (RMM) é, em média, de sete mortes maternas para cada 100.000 nascidos vivos. A análise das causas das mortes maternas em revisão sistemática realizada pela Organização Mundial da Saúde demonstrou que na África e Ásia a principal razão de morte materna foram os quadros hemorrágicos e na América Latina e Caribe, as doenças hipertensivas específicas da gestação (1)

A pré-eclampsia (PE) e a eclampsia representam 25% e 10%, respectivamente, das mortes maternas na América Latina e no Caribe (2). No Brasil, os dados disponíveis no DATASUS de 2005 indicam a RMM de 74,68 mortes maternas por 100.000 nascidos vivos. (3,4). A morte neonatal corresponde a 70% da mortalidade infantil, refletindo o nascimento de recém nascidos (RNs) prematuros e de baixo peso, e relaciona-se diretamente, no Brasil, com as doenças hipertensivas gestacionais (5,6).

A PE está associada a eventos adversos neonatais como a restrição do crescimento intra-uterino, a prematuridade, com o baixo peso e menores índices do score de APGAR (7,8). A prematuridade continua sendo a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal e, nos últimos anos, sua incidência está aumentando em todo o mundo o que representa um grave problema de saúde pública (9,10).

O diagnóstico de pré-eclampsia é definido após a 20ª semana de gestação com a elevação da pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmhg e da pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmhg acompanhado de proteinúria (11). A PE é uma doença sistêmica que pode acometer o fígado, os rins, o cérebro e o sistema de coagulação (12,13). Apesar da fisiopatologia da PE ainda não ser totalmente esclarecida, existem evidências do envolvimento do sistema imunológico, da genética, e da disfunção endotelial materna (14-16). A inadequada invasão do trofoblasto, na decídua materna, e o não remodelamento das artérias espiraladas são os mecanismos fisiopatológicos mais relevantes para o desenvolvimento da PE (17). A má perfusão da unidade útero-placentar resulta em hipóxia tissular (18) e a deflagração de uma resposta inflamatória aguda local (19), com estresse oxidativo e a liberação de

subprodutos placentários, como as micropartículas e de fatores anti-angiogênicos (20,21) favorecem a perpetuação do comprometimento do desenvolvimento normal da placenta. Essas micropartículas ao serem transferidas para o organismo materno promovem a reação inflamatória aguda endotelial (22), comprometendo a liberação de substâncias vasodilatadoras endotélio-dependente, e conseqüentemente, à instalação de um estado de intensa vasoconstrição sistêmica (23) com repercussões maternas e fetais (24-27). Nas gestantes com PE ocorre o aumento da ativação nervosa simpática periférica (28) e mudanças na modulação do sistema nervoso autônomo (29). Schobel *et al* (28), utilizando microneurografia, relataram que mulheres com PE apresentam 3 vezes mais atividade simpática periférica do que gestantes normotensas e que este padrão normalizava após o parto. Yang *et al* (29), compararam a modulação autonômica cardíaca de gestantes normotensas e com PE, através da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), demonstrou que nas gestantes com PE ocorria redução total da VFC, com menor participação do componente de alta frequência (AF) e aumento do de baixa frequência (BF) e, conseqüentemente, da relação BF/AF, sugerindo haver redução da modulação vagal e o aumento da ativação simpática (29-31).

Na PE, a capacidade de prever as complicações maternas e suas conseqüências neonatais ainda é muito limitada (32), assim como a associação entre alterações na modulação autonômica e suas implicações nos desfechos maternos e neonatais. O objetivo do presente estudo é avaliar a modulação autonômica cardíaca, no anteparto, de gestantes normotensas e com pré-eclâmpsia, com > 28^a semanas de gestação e a sua associação com desfechos maternos e neonatais.

OBJETIVO GERAL

Avaliar a VFC, no anteparto, de gestantes com PE e em gestantes saudáveis com idade gestacional > 28^a semanas de gestação e sua correlação com os desfechos maternos e neonatais.

Objetivos Específicos

1. Avaliar a VFC materna no anteparto de gestantes com PE e gestantes normotensas
2. Avaliar a associação dos índices da VFC materna com a pressão arterial materna no anteparto e a necessidade de internamento em unidade de terapia intensiva.
3. Avaliar a associação entre os índices da VFC materna com o peso dos RNs, a idade gestacional, o índice de APGAR, a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva neonatal e a ocorrência de morte perinatal

REVISÃO DA LITERATURA

1. Variabilidade da Frequência Cardíaca

A VFC descreve as oscilações dos intervalos R-R em função da modulação do sistema nervoso autônomo sobre o nó sinusal, refletindo o balanço do sistema nervoso simpático e do parassimpático (33,34). Ela pode ser avaliada durante curtos períodos de tempo, de 2-5 minutos, ou por longa duração, em 24 a 48 horas. Os índices de VFC no domínio do tempo se dividem em duas categorias: os índices baseados na medida dos intervalos RR individualmente (SDNN, SDANN e SDNN index) e os de comparação entre dois intervalos RR adjacentes (pNN50 e rMSSD). O pNN50 (percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos) e a rMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes expressa em milissegundos) refletem, predominantemente, o tônus vagal. A VFC pode também ser avaliada também no domínio da frequência, pela análise espectral que decompõe uma série temporal (tacograma) em diferentes bandas de frequências. As medidas da VFC nos dois domínios são expressões de um mesmo fenômeno, havendo correlação entre os índices do domínio do tempo e o da frequência. Assim, o SDNN (desvio padrão dos intervalos RR), ao avaliar a variabilidade total, apresenta uma boa correlação com a potência total da análise espectral; o pNN50 e o rMSSD, por considerarem diferenças entre intervalos RR adjacentes, quantificando variações rápidas da cardíaca, correlacionam-se com o componente de alta frequência do espectro de potência.

A análise do domínio da frequência, independente do método utilizado para o cálculo da densidade espectral, delimita-se normalmente em quatro faixas de distintas: baixa (BF), entre 0,04 Hz e 0,15 Hz, ou 2,4 a 9 ciclos/minuto, modulada tanto pelo simpático quanto pelo parassimpático, e reflete as oscilações do sistema regulador do barorreflexo; alta (AF), 0,15 a 0,40 Hz, ou seja, 9-24 ciclos/minutos, correspondendo às variações da frequência cardíaca relacionadas com o ciclo respiratório (arritmia sinusal respiratória), com a modulação do parassimpático; muito baixa frequência, 0,003 a 0,04 Hz, ou 0,2 a 2,4 ciclos/minuto, dependente de

mecanismos termorreguladores e do sistema renina-angiotensina; e a ultra baixa frequência, $< 0,003$ Hz ou $< 0,2$ ciclos/minutos, correspondendo à maior parte da variância total da VFC.

A medida dos componentes espectrais é, habitualmente, mensurada em valores absolutos de potência (ms^2/Hz) ou expressa em unidades normalizadas (nu), representando o valor de cada um destes componentes em relação à potência total menos o componente de MBF. Em virtude dos valores absolutos apresentarem uma grande variabilidade e assimetria de distribuição, a sua transformação logarítmica, geralmente, se faz necessária. A relação BF/AF é considerada como um índice não invasivo do balanço simpático – vagal (35).

A importância da regulação do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular decorre, principalmente, da associação entre o aumento da mortalidade cardíaca e baixos índices na VFC (36,37).

1.1 Modulação autonômica na gestação

O período gestacional é marcado, por profundas modificações, no organismo materno, decorrente da ação hormonal da progesterona, dos derivados estrogênicos, do cortisol, da prolactina e do lactogênio placentário (38).

A principal alteração metabólica, na gestação, é a diminuição da sensibilidade a insulina, ou a resistência a insulina (RI), no organismo materno, o que favorece a oferta de glicose ao feto, em desenvolvimento (39). A RI está, diretamente, correlacionada com a idade gestacional e se deve, em parte, pela alta concentração do 17β -estradiol (40), que estimula as células β -pancreáticas, para a síntese de insulina e da secreção de insulina estimulada pela glicose.

A não adaptação fisiológica da RI na gestação implica em hiperinsulinemia materna, no desenvolvimento do diabetes gestacional (41), na doença hipertensiva gestacional (42) e com eventos adversos maternos e fetais.

No sistema cardiovascular, a gestação impõe ao organismo materno uma nova hemodinâmica circulatória (43,44), com aumento progressivo da volemia sanguínea, queda na resistência vascular sistêmica, maior capacitância venosa, e, conseqüentemente, aumentando a pré-carga e o débito cardíaco materno.

No sistema periférico vascular, logo nas primeiras semanas, depois da concepção, os elevados níveis de estrógenos, promovem o aumento da síntese hepática do angiotensinogênio, e, conseqüentemente, a ativação do sistema renina angiotensina (SRA) (45), aumentando os níveis séricos da renina plasmática e da angiotensina II (All). Apesar da ativação do SRA, o período gestacional é caracterizado como uma significativa queda da resistência vascular sistêmica (RVS), devido a liberação de várias substâncias vasodilatadores (44,46-49) como as prostaglandinas, o óxido nítrico, pelas células endoteliais, a relaxina, pelo útero gravídico, o sistema caliceína-cinina e o aumento da angiotensina 1-7, um potente vasodilatador do SRA.

A partir da 26ª semana de gestação, o aumento da volemia sanguínea atinge o limiar máximo, com um acréscimo aproximado de quase 50% de seu valor prévio a gestação, que se mantêm até o final do período gestacional (39).

Na gestação, a ativação da All e a liberação do óxido nítrico, pelo óxido nítrico-sintase neuronal, no núcleo paraventricular (PVN) leva à inibição da ativação do sistema nervoso simpático e a atenuação da sensibilidade dos barorreceptores (50-51).

A ação da 3 α -hidroxi- dihidroprogesterona e o estado de hiperinsulinemia, que ocorre fisiologicamente na gestação, também estão envolvidos na atenuação da sensibilidade dos barorreceptores (52-54).

Os barorreceptores são mecanorreceptores localizados na parede vascular da aorta e das artérias carótídeas e são os maiores reguladores de momento a momento da pressão arterial (55,56). As vias aferentes do baroreflexo, o nervo vago e o glossofaríngeo, aderidos na parede da aorta e das carótidas, respectivamente, são formados por fibras pré-mielinizantes e amielinizantes, e funcionam como verdadeiros mecanorreceptores, sinalizando qualquer alteração na distensibilidade do vaso. As alterações na pressão intravascular que ultrapassem o limite de sua normalidade levam a geração de potenciais de ação que são transmitidos, por via neural, para o sistema nervoso central, mais especificamente ao núcleo do trato solitário (NTS). Os neurônios secundários do NTS excitam neurônios parassimpáticos, pré-ganglionares, localizado no núcleo dorsal motor do vago e no núcleo ambíguo, e enviam, por suas vias eferentes, a resposta inibitória vagal aos neurônios pós-ganglionares localizados no coração, determinando a diminuição da

freqüência cardíaca. A via simpato-inibitória, por sua vez, é feita pela estimulação do bulbo ventrolateral caudal, do bulbo ventrolateral rostral e da cadeia ganglionar simpática, finalizando nos neurônios pós-ganglionares cardíacos, reduzindo a freqüência cardíaca, a força de contratilidade miocárdica e a vasodilatação arterial periférica. A avaliação da integridade do arco reflexo dos barorreceptores é estabelecida pela resposta reflexa às alterações hemodinâmicas (56).

Vários testes autonômicos cardiovasculares não invasivos (57) podem ser avaliados na gestação, como o estresse ortostático, a Manobra de Valsalva, testes isométricos e a VFC.

A VFC na gestação, em relação ao estado não gestacional, apresenta diminuição da potência de todos os seus componentes e, dependendo da idade gestacional, pode haver maior predominância vagal ou simpática (57-59). No primeiro trimestre da gestação há a predominância da modulação parassimpática, mas, com a evolução da gestação, com a compressão da aorta abdominal e da veia cava inferior pelo útero gravídico ocorre à diminuição do retorno venoso ao coração, que leva a diminuição do débito cardíaco e de vasoconstrição sistêmica com ativação do sistema nervoso simpático (60-62).

A predominância da modulação simpática no final da gestação acarreta um grande potencial para as complicações clínicas obstétricas, como a instabilidade hemodinâmica na vigência de hemorragias graves e durante a anestesia raquidiana (63-65).

1.2 Modulação autonômica na pré-eclampsia

A pré-eclampsia (11) é uma síndrome hipertensiva específica do período gestacional que se manifesta clinicamente após a 20ª semana de gestação, com a elevação da pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, e de proteinúria ≥ 300 mg/dia.

Os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da PE são, principalmente, a predisposição genética (66), aspectos imunológicos (67) e a disfunção endotelial materna (68,69), desencadeado, no momento da implantação da placenta na decídua materna, por redução da invasão trofoblástica e isquemia

tissular (70,71). Fisiologicamente (39), o processo de formação na vascularização do leito placentar, a chamada pseudovasculogênese, requer a substituição da camada muscular lisa das artérias espiraladas por células endoteliais para assegurar o fluxo placentário. Na PE, ocorre uma deficiência na invasão endovascular trofoblástica (72), resultando no comprometimento da perfusão placentária com isquemia tissular e a deflagração de uma resposta inflamatória aguda, com a liberação de citocinas pró-inflamatórias, do fator de necrose tumoral (TNF- α), a ativação leucocitária e de macrófagos, aumentando a expressão das moléculas de adesão e a ativação do sistema de coagulação.

A isquemia placentária na PE leva ao estresse oxidativo com a formação de espécies reativas de oxigênio, especialmente, os íons superóxidos, da peroxidação lipídica e a produção de uma grande quantidade de fatores antiangiogênicos como o sFlt-1 (*Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1*) e das endoglinas(73-74). O sFlt-1 é um receptor solúvel que se liga às moléculas dos fatores de crescimento vascular endotelial, o VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) e o de crescimento placentário, o PlGF (*Placental Growth Factor*), impedindo que estes se liguem aos seus receptores na membrana celular, comprometendo o desenvolvimento normal do leito placentário (75).

Na PE, os subprodutos do processo inflamatório e da hipóxia tissular na placenta como as micropartículas, particularmente, o STBM (*syncytiotrophoblast microvillous membrane particles*) são transferidos para a circulação materna que, em contato com o endotélio materno, desencadeia, uma reação inflamatória aguda, com a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6, o TNF- α , culminando em dano celular e em disfunção endotelial (76)

A disfunção endotelial na PE também está relacionada com a inibição da síntese de vasodilatadores como a prostaciclina e o óxido nítrico, e o aumento na produção de vasoconstritores como o tromboxane A2 e a endotelina, e da desregulação do sistema renina angiotensina (77-79). A atividade da enzima de conversão da angiotensina no tecido placentar é significativamente maior nas gestantes com PE, demonstrando que a hipóxia tissular na placenta promove a exacerbação da expressão de todos os componentes do SRA (80,81). Recentemente, foi demonstrada a presença de auto-anticorpo agonista dos receptores AT-1 (ATI-AA) na PE (82,83). A redução da perfusão placentária pode

ser o fator preponderante para estimular a produção dos AT1-AA. A presença desses auto-anticorpos ativa os receptores AT-1 na placenta e na circulação materna potencializando a resposta vasoconstritora da AII e a ativação da endotelina, outro potente vasoconstrictor sistêmico (84) e, portanto, estaria correlacionado com a gravidade da apresentação clínica da PE (85).

A PE vem sendo correlacionada com a exacerbação da modulação simpática (86) em detrimento da modulação parassimpática e com a diminuição da sensibilidade dos barorreceptores (87). O predomínio da modulação simpática na PE, apesar de ter sido evidenciada por testes autonômicos cardiovasculares apresenta, porém, controvérsos. A VFC na PE demonstra, em alguns trabalhos (29-31,59,88), menor variabilidade da frequência cardíaca, menor participação do componente de alta frequência (AF) e a razão BF/AF, mais elevada, do que em relação a gestantes normotensas ou em mulheres não grávidas.

Os marcadores de predição para a PE, assim como o doppler das artérias uterinas (89,90) são investigados nas gestantes de alto risco para a detecção precoce da doença, e assim prever e prevenir as possíveis complicações clínicas, maternas e/ou fetais (91). A VFC, portanto, pode servir como uma ferramenta útil para o diagnóstico precoce da PE, em avaliar o grau de desbalanço simpato-vagal e de sua correlação com os eventos adversos maternos e/ou fetais.

2. Complicações Neonatais Na Pré-Eclampsia

A PE está associada a eventos adversos neonatais como a restrição do crescimento intra-uterino (RCI), oligodrâmnio, RNs com baixo peso, prematuros e com baixos índices de APGAR (7,8) ao nascimento que requerem internamentos em unidades de terapia intensiva neonatal (92,93).

A prematuridade (9,10) continua sendo a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal. As complicações (93,94) mais frequentes com a prematuridade são a morte neonatal precoce, as infecções respiratórias e a insuficiência respiratória grave, com necessidade de ventilação mecânica prolongada. Os RN prematuros e com o baixo peso ao nascer (<2500gr) representam, dentre a população dos neonatos, o grupo mais vulnerável ao óbito perinatal (94).

Referências bibliográficas

1. Betrán AP, Wojdyla D, Posner SF, Gülmezoglu AM. National estimates for maternal mortality: an analysis based on the WHO systematic review of maternal mortality and morbidity. *BMC Public Health*. 2005; 5:131-42
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al: WHO systematic review of causes of maternal deaths. *Lancet*. 2006, 367:1066-10
3. Brasil Ministério da Saúde. Indicadores de Mortalidade. C3. Razão de mortalidade materna. [acesso em 2012 nov 2]; Disponível: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2006/c03.htm>>
4. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Mortalidade materna no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2012
5. França E, Lansky S. Mortalidade infantil neonatal no Brasil: situação, tendências e perspectivas. Rede Interagencial de Informação para a Saúde Demografia e saúde: contribuição para análise de situação e tendências. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2009
6. Brasil Ministério da Saúde. Indicadores de Mortalidade. C1.1 Razão de mortalidade neonatal precoce [acesso em 2012 nov 2]; Disponível <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2011/c0101.htm>.
7. Villar J, Carroli G, Wojdyla D *et al*. World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. Preeclampsia, gestational hypertensive and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194:921- 31
8. Grisaru-Granovsky S, Halevy T, Eidelman A. Hypertensive disorders of pregnancy and the small for gestational age neonate: not a simple relationship. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196:335.e1-5
9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012; 379:2162-72

10. Liu L, Johnson HL, Cousens S et al. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379:2151-61
11. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183:S1-22.
12. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005; 365: 785-99
13. Lindheimer MD, Davison JM, Katz AI. The kidney and hypertension in pregnancy: twenty exciting years. *Semin Nephrol*. 2001; 21:173-89
14. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001; 357:53-6
15. Moffett A, Hiby SE. How Does the maternal immune system contribute to the development of pre-eclampsia? *Placenta*. 2007; 28:S51-6
16. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005; 46:1243-9
17. Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol*. 2009; 29:576-82
18. Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, et al. Molecular evidence of placenta hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:4299-308
19. Redman CW, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response--a review. *Placenta*. 2003; 2:S21-7
20. Rani N, Dhingra R, Arya DS, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36:1189-94
21. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006; 355:992-1005
22. van der Post JA, Lok CA, Boer K, Sturk A, Sargent IL, Nieuwland R. The functions of microparticles in pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37:146-52

23. Khalil RA, Granger JP. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283:29-45.
24. Yücesoy G, Ozkan S, Bodur H, *et al.* Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 273:43-9.
25. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2001; 97:533-8
26. Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, *et al.* Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. *Am J Epidemiol.* 2002; 155:203-9.
27. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, *et al.*; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:66-71
28. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, *et al.* Preeclampsia -- a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med.* 1996; 335:1480-5.
29. Yang CC, Chao TC, Kuo TB, *et al.* Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic of HR. *Am J Physiol.* 2000; 278:1269-1273
30. Pal GK, Shyma P, Habeebullah S, *et al.* Spectral analysis of heart rate variability for early prediction of pregnancy-induced hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2009; 31:330-41
31. Pal GK, Shyma P, Habeebullah S, *et al.* Vagal withdrawal and sympathetic overactivity contribute to the genesis of early-onset pregnancy-induced hypertension. *Int J Hypertens.* 2011; 2011:361417
32. Ganzevoort W, Rep A, de Vries JI, *et al.* PETRA-investigators. Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:495-503

33. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 93:1043-65
34. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, *et al*. Short- and long-term reproducibility of time and frequency domain heart rate variability measurements in normal subjects. *Cardiovasc Res*. 1996; 32:226-33
35. Bootsma M, Swenne CA, Van Bolhuis HH, *et al*. Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance. *Am J Physiol*. 1994; 266:1565-71
36. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, *et al*. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000; 21: 475–482
37. Vaishnav S, Stevenson R, Marchant B, *et al*. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. *Am J Cardiol*. 1994; 73:653-7
38. Chang K, Lubo Zhang. Steroid Hormones and Uterine Vascular Adaptation to Pregnancy. *Reprod Sci*. 2008; 15:336-48
39. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL. In: Section III. Physiology of Pregnancy. *Williams Obstetrics: 23rd Edition*, 2009
40. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, *et al*. The role of oestrogens in the adaptation of islets to insulin resistance. *J Physiol*. 2009; 587:5031-37
41. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, *et al*. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Eng J Med*. 2008; 358:1991-2002
42. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:2393-8
43. Carbillion L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. *Obstet Gynecol Surv*. 2000; 55:574-81

44. Valdes G, Kaufmann P, Corthorn J, *et al.* Vasodilator factors in the systemic and local adaptations to pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;7:79
45. Irani RA, Xia Y. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta.* 2008; 29:763-71
46. Valdés G, Espinoza P, Moore R, *et al.* Urinary kallikrein and plasma renin activity in normal human pregnancy. *Hypertension.* 1981; 3:55-8
47. Chen DB, Bird IM, Zheng J, *et al.* Membrane estrogen receptor-dependent extracellular signal-regulated kinase pathway mediates acute activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen in uterine artery endothelial cells. *Endocrinol.* 2004; 145:113-25
48. Conrad KP. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 301:267-75
49. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC: A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest.* 1973; 52:2682-89
50. Daubert DL, Liu D, Zucker IH, *et al.* Roles of nitric oxide and angiotensin II in the impaired baroreflex gain of pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292:2179-87
51. Brooks VL, Dampney RA, Heesch CM. Pregnancy and the endocrine regulation of the baroreceptor reflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 299:R439-51
52. Page MC, Cassaglia PA, Brooks VL. GABA in the paraventricular nucleus tonically suppresses baroreflex function: alterations during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 300:1452-58
53. Brooks VL, Mulvaney JM, Azar AS, *et al.* Pregnancy impairs baroreflex control of heart rate in rats: role of insulin sensitivity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 298:R419-26
54. Azar AS, Brooks VL. Impaired baroreflex gain during pregnancy in conscious rats: role of brain insulin. *Hypertension.* 2011; 57:283-8
55. Stauss HM. Baroreceptor reflex function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283:284-86

56. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Eletrocardiol.* 2008;13:191-207
57. Rang S, Wolf H, Montfrans GA, *et al.* Non-invasive assessment of autonomic cardiovascular control in normal human pregnancy and pregnancy-associated hypertensive disorders: a review. *J Hypertens.* 2002; 20:2111-19
58. Voss A, Malberg H, Schumann A, *et al.* Baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in normal pregnancy. *Am J Hypertens.* 2000; 13:1218–25
59. Ekholm EM, Hartiala J, Huikuri HV. Circadian rhythm of frequency-domains measures of heart rate variability in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104:825-28
60. Kuo CD, Chen GY, Yang MJ, *et al.* Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy. *Br J Anaesth.* 2000; 84:323-29
61. Bamber JH, Dresner M. Aortocaval Compression in Pregnancy: The effect of Changing the Degree and Direction of Lateral Tilt on Maternal Cardiac Output. *Anesth Analg.* 2003; 97:256-8
62. Fu Q, Levine BD. Autonomic circulatory control during pregnancy in humans. *Semin Reprod Med.* 2009; 27:330-37
63. Chamchad D, Arkoosh VA, Horrow JC, *et al.* Using heart rate variability to stratify risk of obstetric patients undergoing spinal anesthesia. *Anesth Analg.* 2004; 99:1818-21
64. Knight M, Callaghan WM, Berg C, *et al.* Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009; 9:55
65. Reynolds F, Seed PT. Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis *Anaesthesia.* 2005; 60:636-53
66. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001; 357:53-6
67. Moffett A, Hiby SE. How Does the maternal immune system contribute to the development of pre-eclampsia? *Placenta.* 2007; 28:S51-6

68. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005; 46:1243-9
69. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005; 365:785-99
70. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*. 2003; 69:1-7
71. Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, *et al*. Molecular evidence of placenta hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:4299-308
72. Redman CW, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response--a review. *Placenta*. 2003; 24: S21-7
73. Rani N, Dhingra R, Arya DS, *et al*. Role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36:1189-94
74. Levine RJ, Lam C, Qian C, *et al*. CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006; 355:992-1005
75. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, *et al*. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012; 125:911-9
76. van der Post JA, Lok CA, Boer K, *et al*. The functions of microparticles in pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37:146-52
77. LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Hypertension*. 2008; 51:982-8
78. Khalil RA, Granger JP. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002; 283:29-45
79. Herse F, Dechend R, Harsem NK, *et al*. Dysregulation of the circulating and tissue-based renin-angiotensin system in preeclampsia. *Hypertension*. 2007; 49:604-11
80. Ito M, Itakura A, Ohno Y, *et al*. Possible activation of the renin-angiotensin system in the feto-placental unit in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:1871-78

81. Anton L, Merrill DC, Neves LA, *et al.* The uterine placental bed Renin-Angiotensin system in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrinology*. 2009; 150:4316-25
82. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, *et al.* Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *Journal of Clinical Investigation*. 1999; 103:945–952
83. LaMarca B, Wallace K, Granger J. Role of angiotensin II type I receptor agonistic autoantibodies (AT1-AA) in preeclampsia. *Curr Opin Pharmacol*. 2011; 11:175-9
84. LaMarca B, Parrish M, Ray LF, *et al.* Hypertension in response to autoantibodies to the angiotensin II type I receptor (AT1-AA) in pregnant rats: role of endothelin-1. *Hypertension*. 2009; 54:905–909
85. Siddiqui AH, Irani RA, Blackwell SC, *et al.* Angiotensin receptor agonistic autoantibody is highly prevalent in preeclampsia: correlation with disease severity. *Hypertension*. 2010; 55:386–393
86. Eneroth-Grimfors E, Westgren M, Ericson M, *et al.* Autonomic cardiovascular control in normal and pre-eclamptic pregnancy. *Acta Obstet Gynaecol Scand*. 1994; 73:680-684
87. Silver HM, Tahvanainen KU, Kuusela TA, *et al.* Comparisons of vagal baroreflex function in nonpregnant women and in women with normal pregnancy, preeclampsia, or gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184:1189–1195
88. Eneroth E, Westgren M, Ericsson M, *et al.* 24-hour ECG frequency-domain measures in preeclamptic and healthy pregnant women during and after pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 1999; 18:1-9
89. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, *et al.* Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2011; 66:225-39
90. Pedrosa AC, Matias A. Screening for pre-eclampsia: a systematic review of tests combining uterine artery Doppler with other markers. *J Perinatol Med*. 2011; 39:619-35

91. Ronsmans C, Campbell O. Quantifying the fall in mortality associated with interventions related to hypertensive diseases of pregnancy. *BMC Public Health*. 2011; 11:S8
92. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, *et al*; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186:66-71
93. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL. In: Section VII. Common Complications of Pregnancy. 27 cp. Preterm Birth. *Williams Obstetrics: 23rd Edition*, 2009
94. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, *et al*. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002; 110:285-91

Artigo em Inglês

Heart rate variability and low gestational age in preeclampsia

Regina Coeli M. de CARVALHO, MSc¹. Ana Paula dos Santos CORRÊA, MSc². João Paulo do Vale MADEIRO, PhD³. Jorge Pinto RIBEIRO, ScD^{2,4}. Ruy Silveira MORAES, ScD^{2,4}.

¹Assis Chateaubriand School Maternity, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.

²Exercise Pathophysiology Research Laboratory and Cardiovascular Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

³ Department of Teleinformatics Engineering, Federal University of Ceará, Fortaleza Brazil.

⁴Department of Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Location of the study: Fortaleza, Ceará, Brazil.

Institution of the study: Assis Chateaubriand School Maternity, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil.

The authors report no conflict of interest.

Address for correspondence:

Regina Coeli M. De Carvalho, MSc.

Rua Vicente Linhares, 1300, Apt. 601/B,

Zip code: 60135-270, Fortaleza, Ceará, Brazil

Phone:

+55 85 99098638

E-mail:

coelicarvalho@uol.com.br

ABSTRACT

Objective: Evaluate the association between heart rate variability (HRV), during antepartum, in preeclamptic and normotensive pregnant women with maternal and neonatal outcomes.

Study design: This prospective cross-sectional study evaluated heart rate variability (HRV) from 17 pregnant women presenting preeclampsia (PE) and 19 normotensive pregnant women, with >28th weeks of gestation, through the RR mean intervals, the standard deviation of RR intervals (SDNN), the root mean square of successive differences of RR intervals (RMSSD), low (LF) and high (HF) frequency spectral components and the LF/HF ratio, and their association with maternal-fetal outcome.

Results: Preeclamptic women compared to normotensive pregnant women presented higher systolic (164.71 mm Hg vs. 104.74 mmHg, $p<.001$) and diastolic blood pressure (109.41 mmHg vs. 67.89 mmHg, $p<.001$) and needed more intensive care unit (ICU). At birth, newborns from mothers with PE presented lower weight (2422.82 g vs 2937.89 g, $p<0.05$) and gestational age evaluated by Capurro Method (37 weeks vs 39 weeks, $p<.05$) and needed more neonatal intensive care unit (NICU). After logarithmic transformation, preeclamptic women compared to normotensive healthy pregnant women presented reduction of lnSDNN (25.93 ms vs 41.72 ms, $p<.05$) and lnRMSSD (13.25 ms vs 24.76 ms, $p<0.05$). lnSDNN presented inverse correlation with systolic ($r=-0.36$ $p<.05$) and diastolic blood pressure ($r=-0.3$ $p<.05$). lnSDNN, lnRMSSD and HF presented direct correlation with gestational age evaluated by Capurro Method (respectively; $r=0,38$ $P<.021$; $r=0,39$ $P<.016$; $r=0,34$; $P<.042$).

Conclusion: Preeclamptic women have lower autonomic modulation evaluated by HRV compared to pregnant normotensive women. This reduction is associated to higher maternal blood pressure, and estimated lower gestational age at admission and by somatic and morphologic characteristics using Capurro Method.

Keywords: Preeclampsia, Heart Rate Variability, Gestational Age.

Introduction

Hypertensive diseases are the main cause of maternal death in Latin America and the Caribbean's (1), with 25% of preeclampsia (PE) and 10% of eclampsia. (2). PE is associated to adverse perinatal outcome such as intra-uterine growth restriction, newborn with low weight, prematurity and low APGAR score (3, 4). With increasing incidence in the last years, prematurity still remains as the main cause of newborn morbidity and mortality around the world, representing a serious public healthcare problem. (5,6).

Preeclampsia diagnosis is defined after the 20th week of gestation with an increase of systolic blood pressure (SBP) \geq 140mmhg and of diastolic blood pressure (DBP) \geq 90 mmhg, and proteinuria. (7). It is a systemic disease that can affect the liver, kidneys, the brain, and the coagulation system (8 - 10). Although PE pathophysiology is not yet fully understood, there is evidence involving the immune system, genetics and maternal endothelial dysfunction (11 – 13). The inadequate invasion of trophoblast in maternal decidua and the non remodeling of spiral arteries are the more relevant pathophysiological mechanisms to PE development (14). The poor perfusion of the uterus-placenta unit results in tissue hypoxia (15) and the deflagration of an acute local inflammatory response (16), oxidative stress, and liberation of placental subproducts such as microparticles, and of antiangiogenic factors (17, 18) perpetuating the compromise of placenta development. In the mother's endothelium, these micro particles promote an acute inflammatory reaction, culminating in cell damage and endothelial dysfunction (19) that consequently lead to the occurrence of intense systemic vasoconstriction (20) causing repercussion both on the mother and the fetus (3, 20-23).

Preeclamptic women presented an increase in peripheral sympathetic nervous activity (24) and changes in cardiac autonomic modulation, evaluated through heart rate variability (HRV) (25). Schobel et al (24), employing microneurography, reported that women with PE presented three times more peripheral sympathetic nervous activity when compared to normotensive pregnant women and that this pattern goes back to normal after childbirth. Yang *et al* (25) compared cardiac autonomic modulation of normotensive pregnant women and preeclamptic women in the frequency domain. Both groups displayed a reduction in High Frequency (HF) and an increase in Low frequency (LF), and LF/HF ratio, suggesting a reduction in vagal

modulation and an increase in sympathetic modulation. In preeclamptic women, the ability to predict maternal complications and fetus outcome is still very limited. There are various factors related to postpartum maternal complications in PE (8, 10). Estimated fetal weight and the consequences to the fetus seem to be predominantly influenced by gestational age (26). The association of autonomic modulation during PE with maternal complications and fetal outcomes is yet to be known.

The present study evaluated maternal HRV in preeclamptic and normotensive women and its association with maternal complications and fetal outcomes.

Materials and Methods

This is a cross-sectional prospective study undertaken with 36 pregnant women, with gestational age over 28th weeks of gestation, during hospital admission for pregnancy interruption. Seventeen presented hypertensive crisis with imminent eclampsia, and 19 were normotensive, healthy pregnant women, in antepartum or with gestational ages \geq 39th weeks.

All women had only one fetus and did not present any systemic disease prior pregnancy. Pregnant women in use of anti-hypertensive drugs, with obstetric pathologies such as placenta praevia, premature rupture of membranes, or premature dislocation of placenta were excluded from the study. All subjects gave their informed consent to participate in the study, which was approved by the Hospital ethics committee board for clinical studies. Underage women had their consent given by their legal representatives.

Once at the hospital, after a 30 minutes period of rest in left lateral decubitus position, maternal blood pressure was evaluated. Preeclampsia diagnosis was made according to the Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy published elsewhere (7). The estimate of maternal gestational age at admission was undertaken based in the last menstrual period date and through the uterus height measure (27). Pregnant women with PE were maintained in absolute rest in left lateral decubitus position and submitted to eclampsia prophylaxis with 6g of Magnesium sulphate at 50%, followed by continuous infusion of 2g/hour. In case of SBP \geq 160mmHg and/or DBP \geq 105mmhg, an intravenous infusion with 5mg of hidralazine was administered to keep blood pressure at 140/90 mmHg. If necessary, this dose was repeated at intervals of

20 minutes with a maximal dose up to 20mg. Pregnancy was interrupted and to opt for delivery by elective cesarean section when it was impossible to control blood pressure with antihypertensive drugs, at imminence of eclampsia, consumption coagulopathy, HELLP syndrome (*hemolysis, elevated liver enzyme levels and a low platelet count*), oliguria after crystalloid infusion or creatinine increase $> 1,4$ mg% (7-9). Normotensive women were not medicated and were maintained in relative bed rest. While at rest, in left lateral decubitus position, and in the absence of uterine contractions or pain, all women were submitted to 20 minutes of electrocardiographic monitoring with 12 leads (*Wincardio, Micromed, Goiânia, Brazil*) and data was digitized for HRV calculation. Time and frequency domain indices were calculated using 5 minute intervals free from artifacts and arrhythmias. In time-domain, it was calculated the mean RR interval (RRmean), the standard deviation of RR intervals (SDNN), and the root mean square of successive differences of RR intervals (rMSSD). In the frequency domain, were calculated LF (between 0,04 Hz and 0,15 Hz), HF (between 0,15 and 0,50 Hz) and L/H (ratio). Results were expressed in normalized units. A fetal heart rate (FHR) recording was monitored and elective cesarean section is indicated in the presence of fetal distress (7, 29).

After birth, women with sensorial alterations, breathing failure, pulmonary acute edema or those remaining with high blood pressure were admitted to the maternal intensive care unit (ICU). After birth, newborns weight, APGAR scores at 1 and 5 minutes, gestational age neonatal and and to admitted to neonatal intensive care unit (NICU) were evaluated. Gestational age was calculated according to somatic and neurological characteristics using the Capurro Method. Newbornes were referred to the neonatal Intensive Care Unit in the occurrence of clinical complications, extreme prematurity and breathing problems.

Data were analyzed on the Statistical Package for Social Sciences (version 16.0 for Windows; SPSS, Inc., Chicago, IL). Descriptive data are presented as mean, SD and medians. Student t test, Mann-Whitney and Chi Square test were used where appropriate. HRV frequency domain indices and meanRR data were compared by ANOVA One Way, and post hoc comparisons were performed with the Tukey test. P values $< 0,05$ were considered to be statistically significant. When necessary, natural logarithm (ln) transformation was applied to HRV and data presented as antilogarithm.

Results

Table 1 summarizes maternal characteristics in the presence of PE and in healthy pregnancies. There was no difference in age, number of parities, pregnancies and abortions between groups. Women with PE had lower gestational age at admission, increased systolic and diastolic blood pressure, significantly greater rate of cesarean delivery for fetal distress and required more intensive care treatment.

Newborn perinatal characteristics are presented in Table 2. Neonates of mothers with PE had significantly lower gestational age at delivery (35.7 versus 36.6, $P < 0.05$), lower birth weight (2422.8 g versus 2937.8 g, $P < 0.05$), lower Apgar score at 1 and 5 minute ($p < 0.05$) and greater risk of admission to NICU. Newborns from healthy mothers did not have respiratory discomfort and perinatal death.

Heart rate variability data are presented in Table 3. Women with preeclampsia presented significantly lower SDNN (25.9ms vs 41.7ms, $p < 0.05$) and RMSSD (13.2 vs 24.76, $p < 0.05$). No difference was observed in InMean NN, LFnu, HFnu and LF/HF. The InSDNN was inversely correlated with the SPB ($r = -0.36$ $P < .05$), DPB ($r = -0.36$ $P < .05$), and positively correlated with gestational age at admission ($r = 0.36$ $P < .05$) and gestational age calculated by Capurro method ($r = 0.38$ $P < .05$). The InRMSSD presented a positive correlation with gestational age at admission ($r = 0.41$ $P < .05$) and gestational age calculated by Capurro Method ($r = 0.39$ $P < .05$).

Comment

In the present study, the association of autonomic modulation with maternal and fetal outcomes was evaluated in pregnant normotensive and preeclamptic women with $> 28^{\text{th}}$ weeks of gestation, using HRV indices. We demonstrated that women with preeclampsia had lower HRV and it was inversely associated with higher maternal blood pressure and directly associated with estimated gestational age, at hospital admission, and after birth, according to newborn's somatic and neurologic characteristics using the Capurro method. Except for the presence of preeclampsia, both groups were healthy, were not taking antihypertensive drugs, had no obstetric pathologies, or differences in age, parity, and number of abortions. Autonomic data was collected at the end of pregnancy, before delivery was carried over.

In preeclampsia, prediction of maternal and infant outcomes is still limited. Maternal complications in PE are correlated to severe clinical presentation and estimated fetal weight, and infant outcome is mainly correlated to gestational age (26). Autonomic nervous system evaluation has been used, during pregnancy, to early identify preeclampsia or women at more risk of developing it. There is strong evidence that autonomic modulation is compromised in preeclampsia secondary to premature sympathetic overactivity evaluated by peripheral muscle sympathetic activity (24). In recent years, HRV have been used during pregnancy as a noninvasive tool to study autonomic modulation to sinus node, but it still shows some controversy (30). Eklholm, *et al* (31) evaluated heart rate spectral analysis of preeclamptic and normotensive women at 37 weeks of pregnancy, but away from labor. They could not demonstrate any evidence of increased sympathetic modulation in preeclampsia, but reported higher vagal modulation expressed by an increase in HF component. Lewinsky, *et al* (32) evaluated 11 nonpregnant women and 25 normotensive and 15 preeclamptic women at term, at rest in the left-lateral position, and after shifting to the supine position. At rest, there was no difference in heart rate spectral components between the 3 groups, and the pressoric stress after assuming supine position promoted an increase only in the very low frequency component (0.00 – 0.05 Hz) in normotensive pregnant and preeclamptic women. Although in this frequency band there is little autonomic information, authors considered this behavior secondary to an increase in sympathetic modulation reflecting the enhanced activation of the renin-angiotensin system. Metsaars, *et al* (33) evaluated HRV of women from 24 to 34 weeks of gestational age, who developed preeclampsia or remained normotensive. They reported an increase in sympathetic modulation, manifested by higher LF component, in women who developed preeclampsia, independently if it was in early or late pregnancy, suggesting sympathetic activity gradually increases during the development of the disease. Pal, *et al* (34) evaluated time and frequency domain indices of HRV of pregnant women at risk for developing preeclampsia, those who actually developed preeclampsia, and normotensive controls, at 12th, 24th and 31th weeks of pregnancy. According to the authors, preeclamptic women presented a clear reduction in vagal modulation to the sinus node (lower HF, SDNN and RMSSD), and increase in sympathetic modulation (higher LF and L/H) since the 12th week. They suggested the main component of the autonomic behavior during pregnancy

was vagal withdrawal, and not necessarily sympathetic overactivity. Yang, *et al* (25) evaluated HRV in 17 nonpregnant, 17 normotensive pregnant and 11 preeclamptic women. Women with preeclampsia had lower vagal modulation (lower HF), and higher sympathetic modulation (higher LF/HF) compared to normal pregnant or nonpregnant group.

In the present study, as described by other authors, heart rate spectral analysis could not detect any differences in autonomic modulation between groups (32), but SDNN and RMSSD were significantly reduced in preeclampsia. When spectral analysis is used during periods of intense sympathetic stimulation, there is a marked reduction in all spectral components that precludes heart rate spectral analysis use, as demonstrated during moderate to intense physical exercise (35) Labor, even in periods between uterine contractions, is capable of promoting sympathetic stimulation with reduction in power spectral components. In healthy normal individuals, during rest, L/H tends to be lower than 1. In our data, L/H ratio was clearly elevated in both groups (preeclamptic 7,5; normotensive 2,97), indicating increased sympathetic activation at rest. Although SDNN and RMSSD exclusively reflect vagal modulation, the reduction observed in preeclampsia should not be interpreted primarily as diminished vagal activity, but a reduction in vagal modulation secondary to the sympathetic overactivity described for this disease.

The new information of this study is that neonates from preeclamptic women and reduced HRV are at greater risk to have lower gestational age at hospital admission and after birth, estimated by somatic and morphologic characteristics using Capurro Method. There is no solid evidence that autonomic dysfunction is directly responsible for the low gestational age or it is just a marker of the disease, nonetheless, impaired HRV has been considered a possible risk factor for the development of diseases. In the ARIC cohort, the association of HRV and the development of diabetes were evaluated in 8185 healthy adults during 8.3 years. Participants with reduced HRV were at increased risk for developing type 2 Diabetes Mellitus in the future. Authors suggested that autonomic dysfunction could be responsible for the development of the disease (36). In congenital generalized lipodystrophy, a rare disorder of lipid and carbohydrate metabolism that results in metabolic and hemodynamic disturbances, reduced HRV was already present during childhood, before the presence of more severe manifestations. Authors suggested that this early autonomic dysfunction could

be one of the genetic manifestations of the disease, and could be responsible for the development or aggravation of the metabolic and hemodynamic disturbances (37). If confirmed that changes in autonomic modulation during preeclampsia are associated to neonate's outcome, early safe preventive measures could be implemented when autonomic dysfunction is detected, before blood pressure is increased. Recent data has suggested that physical exercise training can safely prevent preeclampsia by reducing oxidative stress, placental alterations, level of inflammation and endothelial dysfunction (38) Besides that, exercise can reduce sympathetic overactivity and increase cardiac vagal modulation in other disease states like heart failure (39) and diabetic autonomic neuropathy (40).

In conclusion, during labor, preeclamptic women have lower autonomic modulation evaluated by HRV compared to pregnant normotensive women. This reduction is associated to higher maternal blood pressure, and estimated lower gestational age at admission and by somatic and morphologic characteristics using Capurro Method.

References

1. Betrán AP, Wojdyla D, Posner SF, Gülmezoglu AM. National estimates for maternal mortality: an analysis based on the WHO systematic review of maternal mortality and morbidity. *BMC Public Health*. 2005; 5:131-42
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO systematic review of causes of maternal deaths. *Lancet*. 2006, 367:1066-10
3. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H. World Health Organization Antenatal Care Trial *et al.* World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. Preeclampsia, gestational hypertensive and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:921- 31
4. S. Grisaru-Granovsky, T. Halevy, A. Eidelman, D. Elstein, A. Samueloff. Hypertensive disorders of pregnancy and the small for gestational age neonate: not a simple relationship. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196:335. e1-335.e5
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in

the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012; 379:2162-72

6. Liu L, Johnson HL, Cousens S J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Child Health et al. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379:2151-61
7. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* .2000;183:S1-22
8. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005; 365: 785-99
9. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. *BMC Pregnancy Childbirth* .2009; 9:8
10. Lindheimer MD, Davison JM, Katz AI. The kidney and hypertension in pregnancy: twenty exciting years. *Semin Nephrol*. 2001 ;21:173-89
11. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001; 357:53-6
12. Moffett A, Hiby SE. How Does the maternal immune system contribute to the development of pre-eclampsia? *Placenta*. 2007; 28 (Suppl A):S51-6
13. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005; 46(6): 1243-9.
14. Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol*. 2009; 29: 576-82
15. Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, et al. Molecular evidence of placenta hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4299-308.
16. Redman CW, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response--a review. *Placenta*. 2003; 24 Suppl A:S21-7
17. Rani N, Dhingra R, Arya DS, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36 :1189-94

18. Levine RJ, Lam C, Qian C, *et al.* CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006; 355:992-1005
19. van der Post JA, Lok CA, Boer K, *et al.* The functions of microparticles in pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37:146-52
20. Khalil RA, Granger JP. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283:R29-R45
21. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97:533-8
22. Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, *et al.* Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. *Am J Epidemiol.* 2002;155:203-9
23. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, *et al.* National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186:66-71
24. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, *et al.* Preeclampsia--a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med.* 1996; 335:1480-5
25. Yang CC, Chao TC, Kuo TB, *et al.* Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of HR. *Am J Physiol.* 2000; 278:1269-1273
26. Ganzevoort W, Rep A, de Vries JI, *et al.* PETRA-investigators. Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195:495-503.
27. Engstrom JL; Sittler CP. Fundal height measurement: part 1- Techniques for measuring fundal height. *J Nurse-Midwifery* 1993; 38:5-16
28. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* .2004; 103 (5 Pt 1):981-91.

29. Macones GA, Hankins GD, Spong CY, *et al.* The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol.* 2008; 112:661–6
30. Rang S, Wolf H, Montfrans GA, Karemaker JM. Non–invasive assessment of autonomic cardiovascular control in normal human pregnancy and pregnancy associated hypertensive disorders: a review. *J Hypertens.* 2002; 20:2111-9
31. Ekholm EM, Tahvanainen KU, Metsala T. Heart rate and blood pressure variabilities are increased in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:1208–1212
32. Lewinsky RM, Riskin-Mashiah S. Autonomic imbalance in preeclampsia: evidence for increased sympathetic tone in response to the supine-pressor test. *Obstet Gynecol.* 1998; 91:935-9.
33. Metsaars WP, Ganzevoort W, Karemaker JM, *et al.* Increased sympathetic activity present in early hypertensive pregnancy is not lowered by plasma volume expansion. *Hypertension in Pregnancy.* 2006; 25:1–22
34. Pal GK, Shyma P, Habeebullah S, *et al.* Vagal withdrawal and sympathetic overactivity contribute to the genesis of early-onset pregnancy-induced hypertension. *Int J Hypertens.* 2011; 2011:361417
35. Polanzcyk, CA, Rohde LPE, Moraes RS, *et al.* Sympathetic representation in time and frequency domain indices of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol* 1998; 79:69-73
36. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, *et al.* Haskell W, Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study, 1987–1998. *Circulation.* 2003; 107:2190–5
37. Faria CA, Moraes RS, Sobral-Filho DC, *et al.* Autonomic modulation in patients with congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome). *Europace.* 2009; 11:763-9
38. Genest DS, Falcao S, Gutkowska J, Lavoie JL. Impact of exercise training on preeclampsia: potential preventive mechanisms. *Hypertension.* 2012; 60:1104-9

39. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, *et al.* The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:854-60
40. Howorka K, Pumplra J, Haber P, *et al.* Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res.* 1997; 34:206-214

Table 1. Maternal characteristics

Characteristic	Preeclampsia (n = 17)	Normotensive (n = 19)
Maternal age (years) [#]	22,53 ± 3,31	22,53 ± 6,23
Parity [†]	1 (1 – 1,5)	1 (1 – 2)
Pregnancy [†]	1 (1 – 1,5)	1 (1 – 2)
Abortion (n,%) [†]	1 (5,9)	4 (21,1)
PE mild (n,%) ^a	6 (35,30)	0 (0)
PE severe (n,%) ^a	11 (64,70)	0 (0)
Hemodynamics		
SBP (mmHg) [#]	164,71 ± 22,13	104,74 ± 7,72**
DBP (mmHg) [#]	109,41 ± 10,29	67,89 ± 7,87**
Medications (n,%)		
Magnesium Sulfate	17 (100)	0 (0)
Hidralazine	9 (52,94)	0 (0)
Indications for delivery in preeclampsia (n, %)		
Maternal Indications		
Persistent severe headaches or visual changes (n,%) ^a	16 (94,12)	0 (0)
Progressive deterioration in renal function (n,%) ^a	1 (5,88)	0 (0)
Progressive deterioration in liver function (n,%) ^a	4 (23,53)	0 (0)
Low platelets count (n,%) ^a	2 (11,76)	0 (0)
Fetal Indications		
Oligohydramnios (n,%) ^a	3 (17,65)	0 (0)

[#]Student t test, [†]Mann-Whitney and ^aChi Square test. Values expressed in mean, standard deviation, medians, interquartile ranges or numbers and percentages. **P<0,001 e *P<0, 05. PE: Preeclampsia. SBP: Systolic blood pressure. DBP: Diastolic blood pressure.

Table 2. Newborn perinatal characteristics

Variables	Preeclampsia (n = 17)	Normotensive (n = 19)	P
Fetal outcome			
Birth weight (g) ^a	2422,82 ± 781,30	2937,89 ± 538,01	0,026*
Preterm delivery (≤37 wk) (n,%) [#]	13 (72,2)	5 (27,8)	0,009*
Preterm delivery (>37 wk) (n,%) [#]	4 (22,2)	14 (77,8)	0,009*
Capurro Method [†]	37 (34 - 37)	39 (37 - 40)	0,005*
Perinatal mortality (n,%) [#]	1 (5,88)	0 (0)	
Neonatal intensive care unit (n,%) [#]	9 (52,94)	0 (0)	
Apgar score			
1 min [†]	8 (5,50 - 8,50)	9 (8 - 9)	0,015*
5 min [†]	9 (8 - 9)	10 (9 - 10)	0,003*

^a Student t test and [†] Mann-Whitney. [#]Chi-square test. **P<0,001 e *P<0,05. Values expressed in mean, standard deviation, medians, interquartile ranges or numbers and percentages.

Table 3. Indices of heart rate variability during antepartum

Variable	Preeclampsia (n = 17)	Normotensive controls (n = 19)	P
Time domain indices			
InMeanRR (ms) *	653,38 ± 93,20	717,90 ± 163,99	NS
InSDNN (ms) †	25,93 (17,72 – 39,79)	41,72 (34,43 – 75,99)	0,019
InRMSSD (ms) †	13,25 (4,68 – 29,45)	24,76 (15,60 – 39,48)	0,019
Spectral analysis			
InLF potencia (nu) *	0,47 ± 0,20	0,46 ± 0,13	NS
InHF potencia (nu) *	0,24 ± 0,16	0,30 ± 0,14	NS
LF/HF (ratio) *	7,50 ± 9,8	2,97 ± 2,3	NS

*Student t test and ANOVA OneWay. † Mann-Whitney. Values expressed in mean, standard deviation, median, percentiles or numbers and percentages. Mean RR interval = mean of all RR intervals; SDNN = standard deviation of all normal RR intervals; RMSSD = root mean square of successive RR interval differences; LF = low frequency; HF = high frequency; LF/HF = low frequency/high frequency ratio; nu = normalized units; ms = milliseconds

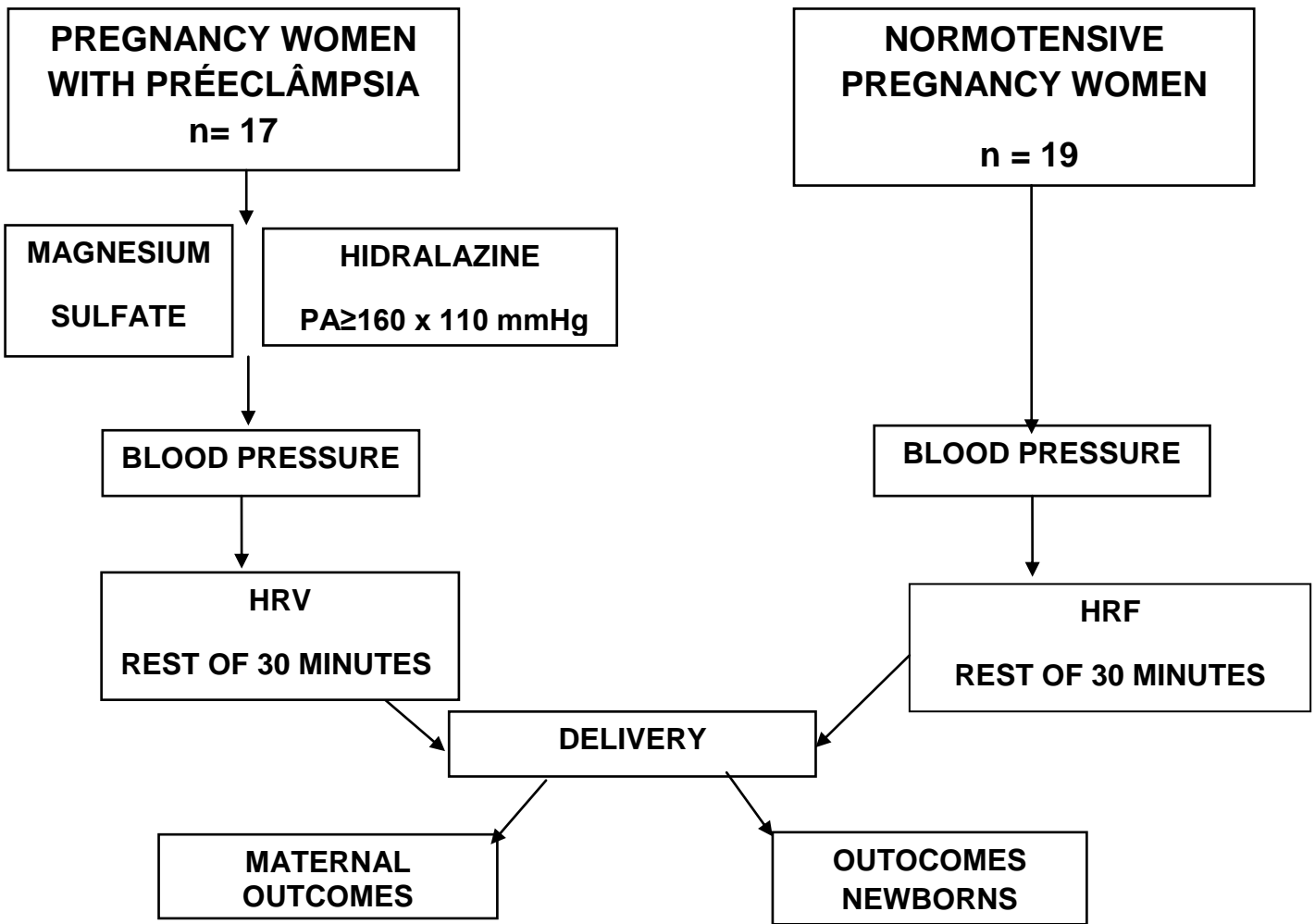


Figure 1. Flow Diagram of Pregnancy