

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS
MÉDICAS

IVETE CRISTINA TEIXEIRA CANTI

FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR EM
GESTANTES COM PRÉ-ECLAMPSIA HÁ 10 ANOS OU MAIS

Porto Alegre, 2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS
MÉDICAS

IVETE CRISTINA TEIXEIRA CANTI

FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR EM
GESTANTES COM PRÉ-ECLAMPSIA HÁ 10 ANOS OU MAIS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, UFRGS, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Profa. Dra. Helena von Eye Corleta

Co-orientador: Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Porto Alegre, dezembro de 2007.

C231f Canti, Ivete Cristina Teixeira

Fatores de risco para doença cardiovascular em gestantes com pré-eclampsia há 10 anos ou mais / Ivete Cristina Teixeira Canti ; orient. Helena von Eye Corleta ; co-orient. José Geraldo Lopes Ramos. – 2007.

66 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Doenças cardiovasculares 2. Fatores de risco 3. Gravidez 4. Pré-eclampsia I. Corleta, Helena von Eye II. Ramos, José Geraldo Lopes III. Título.

NLM: WQ 215

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Agradecimentos

À Professora Helena Corleta pelo exemplo de persistência, dinamismo, conhecimento, ajuda, ensinamentos.

Ao Professor José Geraldo Ramos pelo apoio, sugestões e ensinamentos.

Aos colegas Márcia Komlós, Sergio Martins Costa e Edison Capp pelas idéias e inestimável auxílio.

Às colegas Ivana Varella e Maria Francisca Ayres pela ajuda nas horas necessárias.

Aos meus pais pelo exemplo de honestidade, dignidade e superação.

Ao José Carlos pela paciência, carinho e auxílio constante.

Aos meus queridos filhos Daniel e Laura pela compreensão e incentivo, para quem dedico este trabalho.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS	6
LISTA DE FIGURAS DO TEXTO	7
LISTA DE TABELAS DO TEXTO.....	8
LISTA DE TABELAS DO ARTIGO.....	9
LISTA DE ANEXOS.....	10
1. INTRODUÇÃO	11
2. DOENÇA HIPERTENSIVA DA GESTAÇÃO - CLASSIFICAÇÃO	13
2.1. HIPERTENSÃO GESTACIONAL	15
2.2. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA CRÔNICA (HAS)	15
2.3. PRÉ-ECLAMPSIA SOBREPOSTA À HAS	16
2.4. PRÉ-ECLAMPSIA (PE) -	16
3. PATOGÊNESE DA PRÉ-ECLAMPSIA -	17
3.1. TROFOBLASTO.....	17
3.2. DISFUNÇÃO ENDOTELIAL	19
3.3. ISQUEMIA PLACENTÁRIA.....	21
3.4. FATORES IMUNOLÓGICOS	22
3.5. FATORES GENÉTICOS	22
3.6. RESISTÊNCIA À INSULINA.....	24
3.6.1. OBESIDADE	26
4. FATORES DE RISCO PARA PRÉ-ECLAMPSIA.....	27
4.1. IDADE	27
4.2. PARIDADE	27
4.3. PRÉ – ECLAMPSIA PRÉVIA.....	28
4.4. HISTÓRIA FAMILIAR DE PRÉ - ECLAMPSIA	29
4.5. GRAVIDEZ MÚLTIPLA	29
4.6. CONDIÇÕES MÉDICAS PRÉVIAS.....	29
4.7. INTERVALO ENTRE GESTAÇÕES.....	29
4.8. ÍNDICE DE MASSA CORPORAL.....	30
5. CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DA PRÉ-ECLAMPSIA.....	30
5.1. PRÉ-ECLAMPSIA LEVE	30
5.3. SÍNDROME DE HELLP	31
5.4. ECLAMPSIA.....	32
5.5. PRÉ-ECLAMPSIA - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	32
5.5.1. HIPERTENSÃO	32
5.5.2. PROTEINÚRIA	33
5.5.3. ALTERAÇÕES RENAIIS	33
5.5.4. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS	34
5.5.5. ALTERAÇÕES HEPÁTICAS	34
5.5.6. ALTERAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) E OLHO	35
6. COMPLICAÇÕES MATERNO-FETAIS DA PRÉ- ECLAMPSIA	35
7. PRÉ-ECLAMPSIA E RISCOS CARDIOVASCULARES	37
8. PRÉ-ECLAMPSIA E DOENÇA CARDIOVASCULAR: FATORES DE RISCO COMPARTILHADOS	42
9. OBJETIVOS.....	46
10. REFERÊNCIAS.....	47

11. ARTIGO EM INGLÊS.....	53
11.1 ABSTRACT.....	54
11.2 INTRODUCTION.....	55
11.2 MATERIAL AND METHODS.....	56
11.3 RESULTS.....	58
11.4 DISCUSSION.....	59
11.5 CONCLUSIONS.....	60
11.6 REFERENCES.....	61
12. ANEXOS.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS

CIUR – crescimento intra-uterino restrito

CIVD – coagulação intra – vascular disseminada

DCV – doença cardiovascular

dl – decilitro

DPP – descolamento prematuro de placenta

E – eclampsia

HAS – hipertensão arterial sistêmica

IC – Intervalo de Confiança

IMC – índice de massa corporal

l -litro

mg – miligrama

kg – kilograma

mmHg – milímetros de Mercúrio

PE – pré-eclampsia

ON – óxido nítrico

Pg – prostaglandina

PIGF - Fator de crescimento placentário

RR – risco relativo

sFlt-1 fms-like tirosinoquinase

TP – Tempo de Protrombina

KTTP – Tempo de Protrombina Parcial Ativado

VEGF - fator de crescimento endotelial vascular

LISTA DE FIGURAS DO TEXTO

Figura 1: Interações materno-feto-placentárias na pré-eclampsia.....	20
Figura 2: Patogênese da Pré-eclampsia.....	24

LISTA DE TABELAS DO TEXTO

Tabela 1: Classificação de Distúrbios Hipertensivos na Gestação.....	14
Tabela 2: Complicações da Pré-Eclampsia.....	37

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Table 1 - Clinical and metabolic characteristics.....	63
Table 2 - Correlation between BMI and systolic and diastolic pressures (Spearman's correlation coefficient).....	64

LISTA DE ANEXOS

Questionário de Aplicação na consulta.....	65
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	66

1. INTRODUÇÃO

A gestação é um período onde ocorrem muitas alterações adaptativas fisiológicas. Estas alterações permitem que a mulher tolere a incompatibilidade genética da unidade feto-placentária, tendo como consequência, relativa imunossupressão, insulino-resistência, trombofilia e hipervolemia. A maioria das mulheres evolui bem apesar destas adaptações, levando a gestação até o termo. Entretanto, mesmo alterações fisiológicas podem somar-se às predisposições herdadas ou adquiridas gerando complicações próprias da gestação. É interessante que muitas destas complicações têm os mesmos antecedentes de várias doenças crônicas que se manifestam mais tarde ao longo da vida(1).

A pré-eclampsia (PE) permanece sendo uma das principais causas de morbi-mortalidade materno-fetal, atingindo até 10% das gestantes em sua primeira gestação e sendo responsável por até 40% de prematuridade por agravamento da doença(2).

Embora a hipertensão e proteinúria associadas com a pré-eclampsia se resolvam logo após a gestação, mulheres com história de pré-eclampsia parecem ter um risco aumentado de desenvolver doença cardiovascular (DCV). A pré-eclampsia e a DCV tem em comum vários fatores de risco como a resistência à insulina, obesidade, diabete. Todos parecem contribuir para a disfunção endotelial da pré-eclampsia e também são marcadores para a DCV precoce(3-6).

Estudos epidemiológicos recentes têm mostrado relação entre a pré-eclampsia (PE) e o aumento de risco para doença cardiovascular (DCV).

As disfunções da PE são semelhantes àsquelas da aterosclerose: bioquímicas (resistência à insulina, hipertrigliceridemia, trombóticas e pró-inflamatórias) e biológicas (disfunção endotelial). Em sendo assim podemos ter os mesmos fatores de risco tanto para pré-eclampsia como para DCV. (7)

A Doença cardiovascular (DCV), é de longe, a principal causa de morte entre mulheres com mais de 50 anos, sendo responsável por um terço de todas as mortes(8, 9). Apesar de medidas preventivas e melhores tratamentos determinarem redução da mortalidade por DCV nos países onde foram implementadas, a mulher tem se beneficiado menos destas medidas do que o homem. Embora a maioria dos fatores de risco para DCV (idade, fumo, hipertensão, diabete e dislipidemia) seja similar entre homens e mulheres, existem diferenças de gênero bem documentadas, particularmente, na diabete e nas dislipidemias. A mortalidade por infarto agudo do miocárdio ou intervenção coronariana é mais alta em mulheres do que em homens. Isto porque os escores de risco tradicionais talvez subestimem o risco de DCV em algumas mulheres (10). A fisiopatologia da doença arterial coronariana pode ser diferente nas mulheres e os métodos tradicionais de detecção de doença obstrutiva aterosclerótica, frequentemente não diagnosticam lesões comuns levando mulheres com síndrome coronariana aguda a um diagnóstico errôneo de dor torácica atípica(11) (12) .

Alguns fatores de risco são específicos da mulher, como gestação e exposição ou ausência de estrogênio(8). O início da doença coronariana tem

sido postergado nas mulheres, em mais ou menos 10 anos, em relação ao homem, provavelmente devido ao efeito protetor dos estrogênios.

Na tentativa de diminuir o sub-diagnóstico e sub - tratamento da DCV em mulheres, tem sido proposto que fatores de risco não tradicionais, como a pré-eclampsia, sejam levados em conta no acompanhamento e manejo destas mulheres.

A identificação precoce da mulher com alto risco para DCV pode levar à prevenção primária, diagnóstico e tratamentos mais agressivos com maior sobrevida.

2. DOENÇA HIPERTENSIVA DA GESTAÇÃO - Classificação

Diferentes classificações da doença hipertensiva da gestação tem por objetivo identificar e agrupar diferentes distúrbios segundo características epidemiológicas, fisiopatológicas e de risco materno-fetal comuns. (13) A mais recente e atualmente utilizada foi definida pelo National High Blood Pressure Education Program 12 (Tabela 1)

Tabela 1: **Classificação de Distúrbios Hipertensivos Na Gestação**

Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. Bmj. 2006.

	CLASSIFICAÇÃO DE DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS NA GESTAÇÃO
1	HIPERTENSÃO GESTACIONAL (HIPERTENSÃO INDUZIDA PELA GESTAÇÃO)
	Hipertensão detectada pela 1ª vez após 20 semanas de gestação, sem proteinúria
	Hipertensão definida como sistólica ≥ 140 mmHg e diastólica ≥ 90 mmHg
	Resolução até 3 meses após o nascimento
2	PRÉ-ECLAMPSIA E ECLÂMPSIA
	Hipertensão e proteinúria detectada pela 1ª vez após 20 semanas de gestação
	Hipertensão definida como acima
	Proteinúria definida como ≥ 300 mg / dia ou $\geq 1+$ em amostra
	Eclampsia é a ocorrência de convulsões sobrepostas à síndrome e PE
3	HIPERTENSÃO CRÔNICA – HAS
	Hipertensão sabidamente prévia à gestação ou detectada pela 1ª vez antes de 20 semanas de gestação
	“Hipertensão essencial” se não existir outra causa
	“Hipertensão secundária” se existir outra causa subjacente
4	PRÉ-ECLAMPSIA SOBREPOSTA À HIPERTENSÃO CRÔNICA
	Início de novos sinais ou sintomas detectados após 20 semanas de gestação em mulher com hipertensão crônica

2.1. HIPERTENSÃO GESTACIONAL

A Hipertensão Gestacional é definida como hipertensão com início após a 20ª semana de gestação mas sem aparecimento de proteinúria, o que a diferencia da pré-eclampsia. (1ª). Seu curso geralmente é benigno e a pressão arterial normaliza até 12 semanas após o parto. A hipertensão gestacional geralmente inclui dois subgrupos. No primeiro, a hipertensão transitória, inicialmente diagnosticada durante a gravidez sem proteinúria, após 20 semanas e se resolve 12 semanas pós-parto. A hipertensão transitória é geralmente leve e, na maioria das vezes, ocorre na fase final da gravidez, incluindo puerpério imediato. Esta forma de hipertensão normalmente não afeta a gravidez ou a mãe e não é acompanhada por alterações laboratoriais da pré-eclampsia ou eclampsia. O segundo subgrupo é o das pacientes em que o aumento da pressão ocorre longe do termo (< 30 semanas) e até 50% se associará à pré-eclampsia com todos os sinais e sintomas de gravidade da doença.(14, 15).

2.2. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA CRÔNICA (HAS)

A Hipertensão arterial sistêmica refere-se a aumento de pressão prévio à gestação. Pode ser inferido quando a elevação da pressão arterial é detectada antes das 20 semanas de gestação, e também este diagnóstico pode ser feito retrospectivamente quando a pressão não volta ao normal após 12 semanas pós-parto.(1ª). Por definição a pressão deve ser +ou > 140/90 mmHg. Esta gestante tem um risco de aproximadamente 25% de desenvolver pré-eclampsia sobreposta à gestação.

A hipertensão crônica, mais prevalente na raça negra, complica até 5% das gestações, mas essa taxa pode se elevar na medida em que as mulheres engravidem mais tarde. Das mulheres grávidas com hipertensão preexistente, estima-se que 95% a 98% têm hipertensão essencial e apenas 2% a 5% hipertensão secundária (doença renal, reno-vascular, aldosteronismo, síndrome de Cushing, alteração do tecido conjuntivo e feocromocitoma).

Devido à redução fisiológica da pressão arterial durante a gravidez, até um terço das mulheres grávidas com hipertensão crônica, tornam-se normotensas no primeiro semestre da gravidez. Mulheres com hipertensão crônica não diagnosticada, podem se apresentar no início da gravidez com pressão arterial normal e mais tarde desenvolver hipertensão na gestação, levando a diagnóstico errôneo de pré-eclampsia (16).

2.3. PRÉ-ECLAMPSIA SOBREPOSTA À HAS

Este diagnóstico nem sempre é fácil e depende da experiência do examinador.

Suspeita-se de pré-eclampsia sobreposta a HAS quando gestantes hipertensas sem proteinúria antes de 20 semanas, apresentam proteinúria após as 20 semanas de gestação; quando existe súbito aumento de proteinúria pré-existente ou quando ocorre aumento de pressão arterial, previamente bem controlada na segunda metade da gestação especialmente se acompanhada de sintomas (3, 17).

2.4. PRÉ-ECLAMPSIA (PE) -

A pré-eclampsia é definida pelo aparecimento de hipertensão arterial associada à proteinúria, após a 20ª semana de gestação. Sua prevalência é

variável: 5 a 10% de todas as gestações, dependendo da população estudada(18, 19).

Em primigestas a prevalência da pré-eclampsia varia de 2-7% segundo Sibai e geralmente ocorre na forma leve, próxima ao termo ou intra - parto (75%). Em contraste, a pré-eclampsia ocorre muito mais frequentemente e de forma mais grave em mulheres com gestação multifetal, hipertensão crônica, pré-eclampsia prévia, diabetes pré-gestacional e trombofilias pré-existentes.

A Pré-eclampsia é das principais causas de mortalidade materna nos países em desenvolvimento, determinando grande número de internações. Além disto, determina considerável morbi-mortalidade fetal relacionada tanto aos efeitos deletérios sobre o feto, quanto à prematuridade provocada por interrupção da gravidez para prevenir a progressão da doença materna. (20) (21) (22)

Uma vez estabelecida clinicamente, a pré-eclampsia só poderá ser curada através do nascimento. A pré-eclampsia ocorre apenas quando há tecido placentário e, com mais freqüência, quando há excesso deste tecido, mesmo sem a presença de um feto. Mulheres com gestações múltiplas (gêmeos e trigêmeos) são mais susceptíveis de desenvolver pré-eclampsia, assim como as mulheres com mola parcial ou completa.

3. PATOGÊNESE DA PRÉ-ECLAMPSIA -

A etiologia da pré-eclampsia permanece desconhecida e existem várias teorias para explicar sua fisiopatologia(23).

3.1. Trofoblasto

A hipótese atual implica a placenta como fonte da patologia materna, tanto sua presença quanto a resposta materna à placentação. A isto deve somar-se uma resposta inflamatória a qual depende da genética fetal.

Segundo Roberts et al, poderíamos dividir a fisiopatologia da pré-eclampsia em dois estágios: alterações na perfusão placentária (estágio1) e a síndrome materna de PE (estágio2) a qual nem todas as mulheres com inadequada perfusão placentária irão desenvolver(6). Também parece que a reduzida perfusão placentária é principalmente devida às anomalias na implantação e remodelação vascular. (24)

Na gravidez normal, as artérias espiraladas que perfundem a placenta sofrem notável remodelação, distendendo-se significativamente e penetrando no interior do miométrio. Este processo começa provavelmente no primeiro trimestre da gravidez, e se completa em torno de 18 a 20 semanas de gestação. Esta extensa modificação não ocorre na pré-eclampsia onde o citotrofoblasto, apesar de infiltrar parte da decídua das artérias espiraladas, não consegue penetrar na porção miometrial. Assim, os vasos permanecem estreitos levando à hipoperfusão(25, 26).

A inadequada invasão trofoblástica pelas artérias uterinas espiraladas, resultando em relativa isquemia placentária, seria seguida por liberação placentária de proteínas angiogênicas que levariam à disfunção endotelial generalizada(17, 27, 28).

Outra alteração das artérias espiraladas na pré-eclampsia, a aterosclerose, resulta em oclusão dos vasos deciduais que é semelhante a achados de rejeição alográfica, apoiando um componente imunológico da pré-eclampsia.

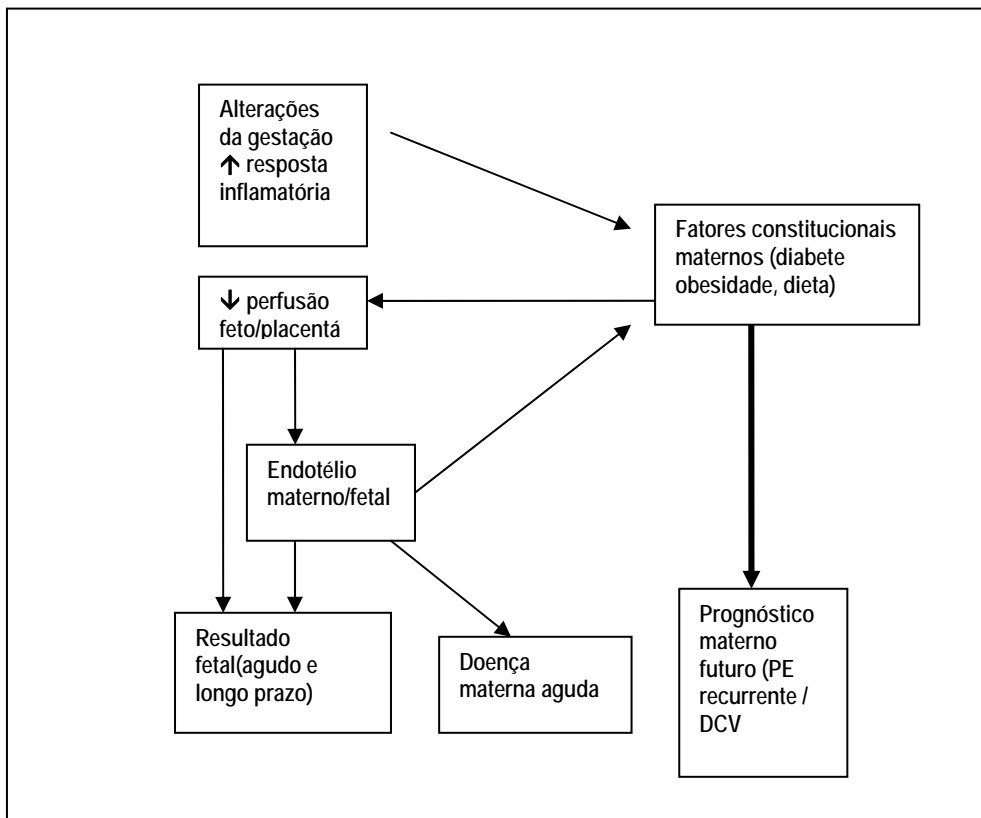


Figura 1: Interações materno-feto-placentárias na pré-eclampsia

Roberts J M, Gammill HS. Preeclampsia: Recent Insights. *Hypertension* 2005;

3.2. Disfunção endotelial

A alteração endotelial do tônus vascular provoca hipertensão, o aumento da permeabilidade vascular resulta em edema e proteinúria, e a expressão endotelial anormal de pró-coagulantes leva à coagulopatia. Estas mudanças também causam isquemia de órgãos alvo, tais como o cérebro, fígado, rim e placenta(27).

Os efeitos das proteínas angiogênicas afetam o mecanismo de filtração renal e são responsáveis pela proteinúria. Alterações nos níveis circulantes de

proteínas angiogênicas, implicadas na patogênese da pré-eclampsia, tem sido encontradas no sangue materno antes do início da doença(27).

As evidências laboratoriais que corroboram a disfunção endotelial sistêmica são as seguintes: aumento da concentração circulante de fibronectina, antígeno fator VIII e trombosmodulina (17, 29-31); diminuição da vaso-dilatação mediada por fluxo e diminuição do vaso-relaxamento mediado por acetilcolina; (32-34); diminuição da produção de vasodilatadores como óxido nítrico e prostaciclina; aumento da produção de vasoconstritores como endotelinas e tromboxano e aumento da reatividade vascular à angiotensina II (17, 35).

Na etiologia da disfunção endotelial parecem ter importante papel as seguintes proteínas angiogênicas placentárias que se encontram aumentadas: fms-like tirosinoquinase (sFlt-1) que é o antagonista do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e do fator de crescimento placentário (PIGF)(36).

A placentação dos mamíferos exige extensa angiogênese para o estabelecimento de uma adequada rede vascular de abastecimento de oxigênio e nutrientes para o feto. Uma grande variedade de fatores pró-angiogênicos (VEGF, PIGF) e anti-angiogênicos (sFlt - 1) são elaborados pela placenta em desenvolvimento, e o equilíbrio entre esses fatores é importante para o adequado desenvolvimento placentário. Na pré-eclampsia o balanço inclina-se mais para o lado dos fatores anti-angiogênicos (sFlt-1) os quais parecem ter seu aumento desencadeado pela isquemia placentária(26, 37, 38).

3.3. Isquemia Placentária

A isquemia placentária parece ser um fator importante na patogênese da pré-eclampsia. Isto é consistente com a observação de que fatores de risco materno para pré-eclampsia incluem condições médicas que predisponham a insuficiência vascular, como hipertensão, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico e trombofilias (39, 40).

As alterações placentárias tardias compatíveis com isquemia incluem aterosose, necrose fibrinóide, trombose, estreitamento das arteríolas, e infarto placentário. Apesar de todas estas lesões não serem uniformemente encontradas em pacientes com pré-eclampsia, parece haver uma correlação entre a gravidade da doença e a extensão das lesões (41, 42).

O conceito atual de que fatores maternos interagem com a reduzida perfusão placentária para produzir a síndrome pré-eclampsia, talvez possa explicar as diversas manifestações fetais da mesma. A pré-eclampsia está associada com crescimento intra-uterino restrito (CIUR), no entanto isto ocorre em apenas 30% dos casos. Em gestações com pré-eclampsia que terminam após as 37 semanas, existe realmente um excesso de fetos grandes (18, 43).

Para tentar explicar estas diferentes manifestações clínicas da doença, o modelo interativo propõe que a contribuição dos fatores maternos, fetais e placentários pode variar na sua proporção (figura 1).

3.4. Fatores Imunológicos

A hipótese de fatores imunológicos contribuindo para anormalidades placentárias, baseia-se, em parte, na observação de que a exposição prévia a antígenos paternos / fetais parece proteger contra pré-eclampsia.

A Pré-eclampsia também é caracterizada por anormalidades nos auto-anticorpos, semelhantes às observadas na rejeição pós-transplante de órgãos. Uma revisão sistemática concluiu que a interação entre os tipos de antígeno HLA materno, paterno e fetal era o fator mais importante a considerar no estudo da imunogenética da pré-eclampsia(44).

Além disso, a produção de auto-anticorpos maternos, que ativam os receptores de angiotensina II, pode contribuir para o aumento da produção do ativador de plasminogênio 1 e impedir a invasão do trofoblasto.

A vasoconstrição existente tem sido relacionada a alterações na relação da prostaciclina e tromboxano e no potencial de vasoconstrição da endotelina e angiotensina.

3.5. Fatores Genéticos –

Embora a maioria dos casos de pré-eclampsia seja esporádica, observações sugerem que fatores genéticos desempenham um papel na susceptibilidade à doença. Primigestas com história familiar de pré-eclampsia (mãe ou irmã) têm de dois a cinco vezes maior risco da doença do que primigestas sem essa história (26, 45, 46).

Estes dados sugerem que tanto a contribuição materna quanto a paterna para genes fetais, pode ter seu papel na placentação defeituosa e posterior pré-eclampsia.

Outras teorias envolvidas na gênese da pré-eclampsia incluem disfunção da regulação do volume sanguíneo na gestação, aumento exagerado do débito cardíaco, auto-anticorpos ao receptor de angiotensina, deficiências nutricionais, alterações do balanço anti-oxidante e aumento da resposta sistêmica. inflamatória(24).

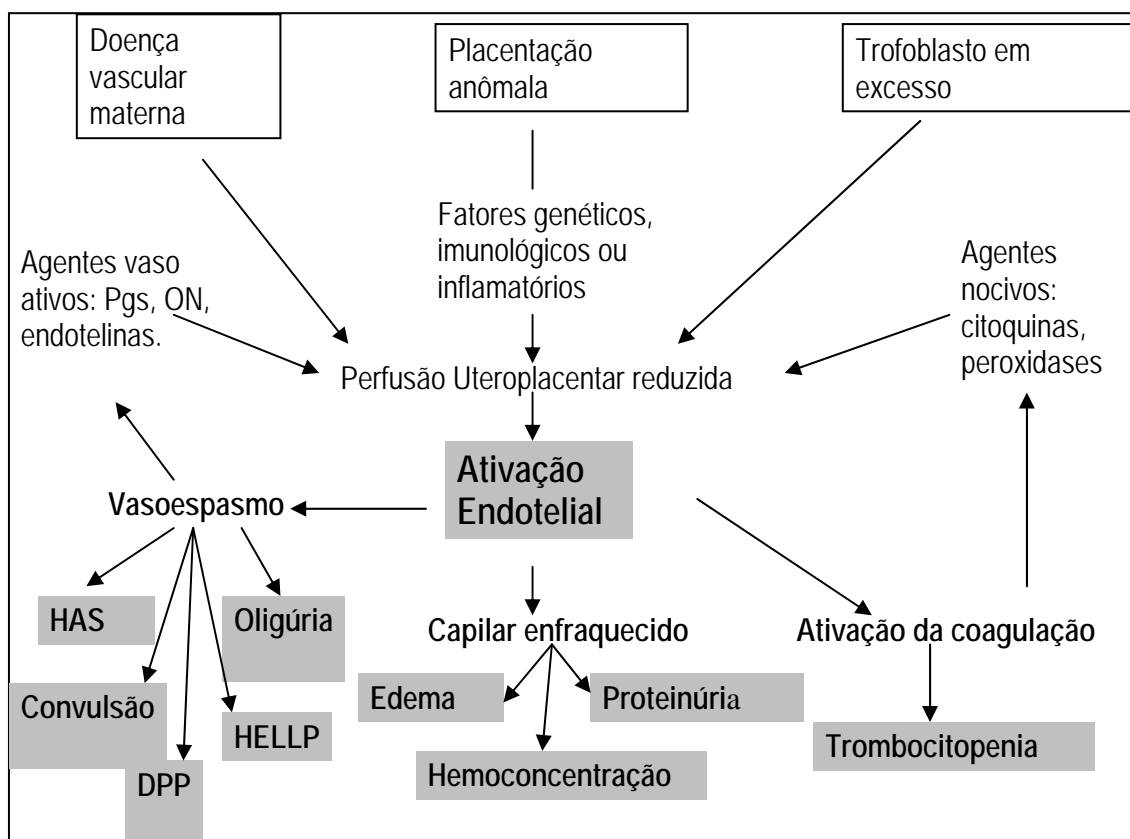


Figura 2: Patogênese da Pré-Eclampsia

Adaptado de Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. Lancet. 2005.

3.6. Resistência à Insulina

A Resistência à insulina endógena é definida pela alta concentração sérica de insulina em associação com concentração de glicose no sangue normal ou elevada. Quando a resistência à insulina se associa com diabetes tipo 2, hipertensão, perfil lipídico aterogênico que inclui hipertrigliceridemia, baixo HDL-colesterol, alto LDL-colesterol, é então chamada Síndrome Metabólica (ou síndrome de resistência à insulina ou síndrome X).

A resistência à insulina e conseqüente hiperinsulinemia são características da gravidez normal e atingem seu máximo no terceiro trimestre. Esta alteração é mediada por várias alterações hormonais incluindo aumentos nos níveis do lactogênio placentário humano (HPL), progesterona, cortisol e estradiol. Também os marcadores de resistência à insulina aumentam ao longo da gestação normal, tais como triglicerídeos, LDL-colesterol, ácidos graxos livres, inibidor da ativação do plasminogênio (PAI-1), antígeno do ativador do plasminogênio tissular (TPA Ag), molécula de adesão celular vascular (VCAM), leptina e fator de necrose tumoral (TNF). Na pré-eclampsia, parece haver um exagero de resistência à insulina e destas alterações metabólicas. Os estudos disponíveis são consistentes com a hipótese de que a resistência à insulina tem um papel na patogênese da pré-eclampsia.

A resistência à insulina pode predispor à hipertensão por aumento da reabsorção renal de sódio e estimulação do sistema nervoso simpático, e/ou associada à hiperglicemia, pode afetar a função endotelial.

Marcadas alterações metabólicas caracterizam também a pré-eclampsia: dislipidemia com elevação de triglicerídeos, ácidos graxos livres e LDL colesterol, redução de HDL colesterol, resistência à Insulina, aumento de ácido úrico. Muitas destas alterações, incluindo elevação de ácidos graxos livres e ácido úrico, podem ser demonstradas já a partir do início da gestação. Se já estão presentes antes da gestação ainda não está estabelecido. (5, 47)

Obesidade e sedentarismo, dois fatores fortemente ligados à resistência à insulina, também são preditivos de hipertensão na gravidez. Um alto índice de massa corporal (IMC) pré-gravídico ou no início da gravidez, está associado com um risco aumentado tanto de pré-eclampsia como de hipertensão gestacional. Além disso, um maior ganho de peso na gestação bem como circunferência abdominal aumentada (medida de adiposidade central), entre 6 e 16 semanas, também são fatores de risco para pré-eclampsia ou hipertensão gestacional (5, 48) (49).

Mulheres com de síndrome de ovário policístico ou diabetes mérito gestacional, transtornos caracterizados por resistência à insulina, estão em maior risco de desenvolverem pré-eclampsia. Além da hipertensão, várias características da síndrome de resistência à insulina, como obesidade, dislipidemia, doenças cardiovasculares, inflamação sistêmica também estão associados com a pré-eclampsia. Em conjunto, estes dados sugerem que a resistência à insulina pode contribuir para a patogênese da pré-eclampsia, acrescentando considerável risco de diabetes e doenças cardiovasculares graves (50-54).

3.6.1. Obesidade

A obesidade está associada com significativo aumento na mortalidade e é fator de risco para várias patologias, que incluem diabetes mérito, hipertensão, dislipidemias, doença coronariana, acidente vascular cerebral, apnéia do sono e neoplasias.

Na triagem do sobrepeso e da obesidade são incluídos a medida do Índice de massa corporal (IMC), a medida da cintura e o índice cintura/quadril. O **IMC**, que relaciona a altura com o peso, é de fácil realização, confiável e com alta correlação com o percentual de massa gorda, determinando a quantidade de adiposidade do corpo. Seu valor é obtido dividindo-se o peso pela altura ao quadrado. A classificação adotada pela OMS é a seguinte: $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ é baixo peso; $IMC \geq 18,5$ até 25 kg/m^2 é peso normal; $IMC \geq 25$ até $29,9 \text{ kg/m}^2$ é sobrepeso; $IMC \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ é obesidade. (55)

Cuidados devem ser tomados para não superestimar o grau de obesidade em indivíduos com muita massa muscular.

Circunferência abdominal - Cintura: A adiposidade central aumentada está associada ao aumento do risco de morbidade e mortalidade. Por isso, além de medida do IMC, a cintura deve ser medida para avaliar obesidade abdominal. Pacientes com obesidade abdominal (também chamada de adiposidade central, visceral, andróide, ou tipo masculina) têm um risco acrescido de doenças cardíacas, diabetes, hipertensão e dislipidemia.

A Circunferência abdominal é medida com uma fita flexível colocado sobre um plano horizontal entre a crista ilíaca e a última costela. Seus pontos de corte são até 102 cm para homens e até 88 cm para mulheres.

Segundo Menke e cols, a medida da cintura está mais fortemente associada com fatores de risco para DCV, principalmente em mulheres, do que as outras medidas de adiposidade. Mesmo mulheres com IMC < que 25, mas com cintura maior que 88 têm maior risco de DCV (56-58).

A medida da relação cintura/quadril – não parece fornecer maiores vantagens em relação á medida somente da cintura.

4. FATORES DE RISCO PARA PRÉ-ECLAMPSIA

4.1. Idade

A idade materna avançada é fator de risco independente para PE (idade materna ≥ 40 anos RR 1,96, 95% IC 1.34-2.87 for multíparas). Estas mulheres têm ainda maior prevalência de outros fatores de risco para pré-eclampsia como diabete mérito e hipertensão crônica (59).

Quanto às adolescentes, há controvérsias se são mais suscetíveis à pré-eclampsia. Saftlas e cols. verificaram que mulheres brancas e afro-americanas entre 15 e 17 anos tiveram respectivamente 2,6 vezes e 2,4 vezes mais probabilidade, de desenvolver pré-eclampsia do que os seus controles entre 25 e 34 anos. (60) Em revisão sistemática, Duckitt e col, não encontraram associação entre gestantes adolescentes e pré-eclampsia (59) (17).

4.2. Paridade

A pré-eclampsia é considerada uma doença de primigestas. A nuliparidade quase triplica o risco (2,91, 95%IC 1,28 - 6,61) (59).

O risco aumenta principalmente para mulheres com limitada exposição a espermatozoides do parceiro, antes da concepção. Geralmente, a pré-eclampsia em gestação anterior, o aborto (espontâneo ou induzido) ou gravidez sem PE com o mesmo parceiro, estão associados com redução do risco de PE, embora este efeito protetor seja perdido com uma mudança de parceiro (61-63).

4.3. Pré-eclampsia prévia

História obstétrica passada de pré-eclampsia é um forte fator de risco para pré-eclampsia em uma futura gravidez. Em revisão sistemática foi encontrado que as mulheres que tiveram pré-eclampsia numa primeira gravidez têm um risco sete vezes maior de pré-eclampsia em uma segunda gravidez (7,19 95% IC 5,85- 8,83). Mulheres com pré-eclampsia na segunda gravidez também têm risco sete vezes maior de ter tido pré-eclampsia na primeira gestação do que as normotensas na segunda gravidez (59).

Mulheres com pré-eclampsia grave de início precoce na gestação (2 % dos casos em nulíparas) têm risco de recidiva variando de 25 a 65%. [(59, 64, 65)]. Ter tido pré-eclampsia leve na primeira gravidez determinou incidência de 5 a 7% de pré-eclampsia em segunda gravidez, em comparação com menos de 1 % em mulheres que tinham tido primeira gravidez normotensa (não se aplica aos abortos)(66).

4.4. História familiar de pré-eclampsia

A história familiar de pré-eclampsia quase triplica o risco de ter PE incluindo os genes paternos, sugerindo um mecanismo hereditário em alguns

casos (2, 90, IC 95% 1,70 a 4,93). A contribuição paterna nos genes fetais pode aumentar o risco de PE atuando na placentação defeituosa (59). Mulheres com pré- eclampsia grave tem mais probabilidade de ter a mãe com PE do que a sogra (17).

4.5.Gravidez múltipla

Gestação múltipla aumenta o risco de PE (para gêmeos o risco é de 2.93, IC 95% 2,04 – 4,21) e o risco aumenta com o número de fetos não sendo influenciado pela corionicidade. (17 Um estudo constatou que a gravidez de trigêmeos quase triplicou o risco de pré – eclampsia quando comparado com gravidez de gêmeos (2,83, IC 1,25 a 6,40) . {Duckitt, 2005 #19, 59}.

4.6.Condições médicas prévias

Diabete melito: aumenta o risco de pré-eclampsia tendo efeito provavelmente relacionado à doença reno-vascular, hiperinsulinemia, metabolismo lipídico anormal (3, 56, IC 95% 2,54-4,99).

Hipertensão Prévia: tem sido vista como mais prevalente em mulheres que desenvolveram pré-eclampsia sobreposta quando comparada com as que não desenvolveram pré-eclampsia (12,1% contra 0,3) (67).

Síndrome do anticorpo anti-fosfolipídio: - Esta síndrome tem sido associada a múltiplas complicações na gravidez incluindo pré-eclampsia, perdas fetais e trombose materna, mas as evidências atuais não indicam associação com pré-eclampsia (17).

4.7. Intervalo entre gestações

O tempo prolongado entre gestações parece aumentar o risco de pré-eclampsia. Num estudo de base populacional, Skjaerven et al encontraram que

a associação entre o risco de pré-eclampsia e o intervalo entre as gestações, foi mais significativo do que a associação entre o risco e a mudança de parceiro. O risco de uma segunda ou terceira gravidez foi diretamente relacionado ao tempo decorrido desde o último parto. Quando o intervalo era maior que 10 anos, o risco de pré-eclampsia era o mesmo das nulíparas (17, 59).

4.8.Índice de massa corporal

Em revisão sistemática que incluiu 13 estudos de coorte, O'Brien observou um aumento consistente e linear do risco de pré-eclampsia com o aumento do IMC pré-gravídico.

Estudos que ajustaram para fatores de confusão, ainda assim sugeriram um risco aumentado de pré-eclampsia com um elevado IMC. A obesidade tem forte ligação com a resistência à insulina que por sua vez é fator de risco para pré-eclampsia (17) (68, 69).

5. CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DA PRÉ-ECLAMPSIA

5.1.Pré-eclampsia Leve

O diagnóstico é feito quando hipertensão e proteinúria ($\geq 300\text{mg}/24\text{h}$) estão presentes, após as 20 semanas de gestação, mas não há evidência de disfunção em outros órgãos.

5.2.Pré-eclampsia Grave (PEG)

Com o agravamento do quadro podem ocorrer algumas das seguintes alterações: hemoconcentração, hipoalbuminemia, e aumento dos níveis de uratos ($\Rightarrow 6\text{mg/dl}$).

Os sinais e sintomas de pré-eclampsia grave são os seguintes: Pressão sistólica ≥ 160 mmHg; pressão diastólica ≥ 110 mmHg; proteinúria ocorrendo pela primeira vez na gestação, principalmente se ≥ 5 g / 24h ou teste qualitativo $\geq 3+$ de proteína em amostra de urina; creatinina sérica $\geq 1,2$ mg/dL; plaquetas $< 100\ 000 / \text{mm}^3$; evidência de anemia hemolítica microangiopática através do aumento de DHL; elevação de enzimas hepáticas; cefaléia persistente, distúrbios visuais, confusão, dor no quadrante superior direito ou epigástrio, insuficiência hepática, oligodrâmnio e crescimento intra-uterino restrito. (3)

5.3. Síndrome de HELLP

A síndrome de Hellp ocorre em 15% das pré-eclampsias graves colocando-as em maior risco ainda de complicações materno-fetais. (70)

Acrônimo que denomina o quadro de PE grave quando a ele agregam-se a hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia.

O diagnóstico de Síndrome HELLP inclui provas de hemólise intravascular, envolvimento hepático e trombocitopenia. Mais especificamente a presença de anemia hemolítica microangiopática que é diagnosticada por presença de esquizócitos em esfregaço de sangue periférico, e desidrogenase láctica (LDH) superior a 600U/ litro devido tanto à hemólise quanto às alterações hepáticas. Além disso, a síndrome Hellp geralmente cursa com bilirrubina superior a 1,2 mg / dl, aspartato aminotransferase (AST) superior a 70 U/l e a contagem de plaquetas abaixo de $< 100\ 000 / \text{mm}^3$ (16).

5.4. Eclampsia

É definida como a ocorrência de convulsões generalizadas após a 20ª semana de gestação, trabalho de parto ou no pós-parto de mulheres com PE, excluídas outras causas de convulsões como a epilepsia. Até 1/3 das convulsões ocorrerem nas primeiras 48 horas de puerpério. (3)

A incidência de eclampsia é de cerca de 1/2000 a 3000 gravidezes (157). Embora a eclampsia seja mais freqüente em mulheres com pré-eclampsia grave, pode ocorrer em pré-eclampsia leve. Os sintomas que antecedem a eclampsia são cefaléia persistente e alterações visuais. (16)

5.5. Pré-Eclampsia - Manifestações Clínicas –

O desenvolvimento gradual de hipertensão, proteinúria e edema durante a gravidez é geralmente devido à pré-eclampsia, principalmente em primigestas. Estes sinais e sintomas geralmente se manifestam no fim do terceiro trimestre progredindo até o parto. Em algumas mulheres, no entanto, os sintomas começam já na segunda metade do segundo trimestre, enquanto outras apresentam o quadro no nascimento ou puerpério imediato. A ocorrência de sinais e sintomas de pré-eclampsia antes de 20 semanas de gestação é incomum. Quando presentes, eles são sugestivos de gestação molar, embora a possibilidade de uso de drogas ilícitas ou sua retirada e aneuploidias cromossômicas no feto também devem ser consideradas. (17).

5.5.1.Hipertensão

O aumento da pressão arterial, definido como pressão sistólica ≥ 140 mmHg e diastólica ≥ 90 mmHg), deve ser confirmado em pelo menos duas ocasiões com no mínimo 4 - 6 horas de intervalo.

A pressão arterial deve ser medida com a paciente sentada, após 15 min de descanso com o esfigmomanômetro na altura do coração (ângulo de 45°). A Sociedade para o estudo da Hipertensão na gestação recomenda que seja usado o quinto som de Korotkov (quando o som desaparece), o qual é a mais próxima correspondência à pressão intra-arterial para determinar a pressão diastólica. Devem ser usados manguitos apropriados ao diâmetro do braço.

A Hipertensão é geralmente o achado mais precoce da pré-eclampsia. A pressão arterial (PA) pode aumentar no segundo trimestre, mas normalmente não chega a 140/90 mm Hg até 37ª semana de gestação. Em alguns casos, no entanto, a pré-eclampsia se desenvolve subitamente.

5.5.2. Proteinúria

A proteinúria é definida como excreção urinária de no mínimo 300 mg de proteína em 24 horas (padrão – ouro). Quando for medida em amostra de urina, é definida como 1+ na fita – “*dipstick*” (equivalente a 300 mg) ou relação proteinúria / creatinúria > 0,5 mg/mg (71). Ao utilizar a fita “*dipstick*”, devemos lembrar a possibilidade de falso - positivo relacionada à pequena amostra de urina.

A excreção urinária de proteína aumenta gradualmente, mas poderá ser um achado tardio, e é de dimensão variável na pré-eclampsia, frequentemente atingindo o intervalo nefrótico (> 5 g /dia). A proteinúria é devido, em parte, à insuficiência da integridade da barreira glomerular e hipofiltração tubular renal, levando ao aumento da excreção de proteína. (13, 72).

5.5.3. Alterações renais

O rim é o órgão que mais manifesta a lesão endotelial da pré-eclampsia/ eclampsia. Esta lesão é uma variante da microangiopatia trombótica chamada

endoteliose glomerular. Devidos a estas lesões há diminuição de 30 a 40% da taxa de filtração glomerular (TFG) em pré-eclampticas comparado com gestantes normotensas; o fluxo plasmático renal também diminui, mas em menor grau. A creatinina plasmática está normal ou apenas pouco elevada (1,0 a 1,5 mg / dl).

A hiperuricemia talvez ocorra pela reabsorção dos uratos induzida por isquemia renal. O aumento do ácido úrico correlaciona-se com a gravidade da doença, embora os mecanismos dessa alteração não estejam claros (72).

5.5.4. Alterações Hematológicas –

A alteração da coagulação mais comum na pré-eclampsia é a trombocitopenia, devido à formação de microtrombos. O tempo de protrombina (TP), tempo parcial de tromboplastina (KTTP) e o fibrinogênio não se alteram a menos que haja complicações, como descolamento prematuro de placenta ou alteração hepática grave.

Hemólise microangiopática pode ocorrer e é detectada através da presença de esquisócitos no esfregaço sanguíneo ou elevação de DHL sérica.

5.5.5. Alterações Hepáticas –

As lesões hepáticas mais importantes na pré-eclampsia são o vasoespasmo e a precipitação de fibrina. Também pode ocorrer hemorragia periportal, lesões isquêmicas e deposição de gordura. As manifestações clínicas do fígado incluem dor no quadrante superior direito ou epigástrico e

aumento das transaminases. Em alguns casos graves como na síndrome HELLP, podemos ter além da hemólise, elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia, também o aparecimento de hemorragia subcapsular ou ruptura hepática.(17)

5.5.6. Alterações do Sistema nervoso central (SNC) e olho –

As manifestações de PE do SNC são cefaléia, visão turva, escotomas e, raramente, cegueira cortical. Convulsões agregadas ao quadro mudam o diagnóstico para eclampsia. A incidência de eclampsia é de 1/400 na PE leve e de 2% na PE grave.

O acidente vascular cerebral (AVC) levando à morte ou invalidez é a complicação mais grave da PE/eclampsia, mas é raro. Na histopatologia encontram-se hemorragia, petéquias, vasculopatia, danos cerebrais isquêmico, microinfartos e necrose fibrinóide.

A cegueira por edema cortical é transitória. Já a cegueira relacionada com patologias da retina, como a trombose venosa ou arterial da retina, descolamento da retina, danos nervo óptico, espasmo da artéria retiniana, pode ser permanente. (17)

6. COMPLICAÇÕES MATERNO-FETAIS DA PRÉ- ECLAMPSIA

Os resultados maternos e perinatais da pré-eclampsia dependem de vários fatores: idade gestacional em que a doença tem início, severidade do quadro, qualidade do manejo, presença de co-fatores pré-existentes. Geralmente os resultados são bons em gestantes com pré-eclampsia leve

iniciada após 36 semanas de gestação. Já em pacientes que desenvolvem a doença antes de 33 semanas de gestação, nas com doenças pré-existentes e nas gestantes de países em desenvolvimento, há grande aumento na morbimortalidade materna e perinatal. (23)

As complicações maternas são relacionadas aos efeitos da pré-eclampsia nos vários órgãos, aos efeitos do aumento da pressão arterial e aos problemas associados com o nascimento que podem incluir hemorragia, DPP, CIV, edema pulmonar e sangramento pós-operatório. As complicações serão maiores se a pré-eclampsia for grave ou se ocorrer eclampsia.

As complicações fetais na pré-eclampsia são decorrentes do DPP, inadequada perfusão placentária ou parto pré-termo.

A Tabela II mostra as complicações mais freqüentes da PE.

Tabela 2: Complicações da Pré-Eclampsia

Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet. 2005.

MATERNAS	FETAIS
Descolamento prematuro de placenta (1 – 4%)	Prematuridade (15-67%)
CIVD* / Síndrome HELLP** (10 – 20%)	CIUR*** (10-25%)
Edema Pulmonar / Aspiração (2 -5%)	Hipóxia-dano neurológico (<1%)
Insuficiência renal aguda (1-5%)	Morte perinatal (1-2%)
Eclampsia (<1%)	Morbidade cardiovascular futura associada ao CIUR
Insuficiência hepática/hemorragia (<1%)	
Acidente vascular Cerebral (raro)	
Morte (rara)	
Morbidade cardiovascular futura	

* CIVD: coagulação intravascular disseminada

** HELLP (hemólise, elevação enzimas hepáticas e diminuição de plaquetas)

***CIUR: crescimento intra-uterino restrito

7. PRÉ-ECLAMPSIA E RISCOS CARDIOVASCULARES

A pré-eclampsia partilha muitos fatores de risco e processos fisiopatológicos com a doença cardiovascular. Não é de surpreender que os estudos epidemiológicos mostrem um aumento do risco de doença cardiovascular em fases mais tardias da vida em mulheres com história de pré

eclampsia. O risco é maior quando a pré-eclampsia e o parto pré-termo estão associados, situação onde a pré-eclampsia é mais grave (1).

Estudar os efeitos a longo prazo da pré-eclampsia sobre a DCV tem sido o objetivo de vários trabalhos. Apesar dos primeiros trabalhos de Leon Chesley sugerirem que as mulheres com pré-eclampsia/eclampsia não desenvolveriam hipertensão crônica, estes achados não tem se confirmado ao longo dos anos. (73, 74).

Dados de múltiplos estudos observacionais sugerem que a PE é um fator preditor de eventos cardiovasculares no futuro como hipertensão arterial sistêmica, doença coronariana isquêmica e acidente vascular cerebral (AVC) sendo que aquelas com PE grave de início precoce (antes da 30^a semana de gestação), PE recorrente, hipertensão gestacional, estarão em maior risco de DCV no futuro. (4, 35, 75-77)

Há concordância de que as mulheres com pré-eclampsia leve, após 37^a semana, têm menor incidência de hipertensão subsequente do que a população feminina geral, pareada por idade e raça. Estudos recentes têm mostrado que mulheres com história de pré-eclampsia têm concentrações séricas mais elevadas insulina de jejum, lipídios e fatores de coagulação no pós-parto do que os controles pareados por IMC. (78)

Fischer et al. estudando 53 pacientes negras, 68 meses após terem tido pré-eclampsia, documentada com biópsia renal, encontraram incidência de hipertensão crônica de 9,5%, a qual foi significativamente mais alta que no grupo controle após pareamento por idade e raça. (79)

Sibai et al fizeram seguimento de 223 mulheres pós eclampsia por 7,2 anos. Treze delas eram hipertensas prévias e 210 eram normotensas. (31 eram

multíparas e 179 eram nulíparas). Seus resultados foram: no grupo das nulíparas, as mulheres com eclampsia antes da 37ª semana de gestação, tiveram significativamente maior incidência de pré-eclampsia e maus resultados perinatais em gestações posteriores, do que as mulheres que tiveram eclampsia após a 37ª semana de gestação; sendo que a maior incidência de complicações obstétricas ocorreu naquelas com eclampsia antes de 30 semanas de gestação. Dentre as normotensas, 9,5% apresentou HAS no seguimento, sendo que a maior incidência de HAS foi no grupo com eclampsia antes de 30 semanas de gestação(17,9%). Mulheres com eclampsia que tiveram pré-eclampsia em gestações posteriores apresentaram maior incidência de HAS quando comparada com as normotensas em gestações posteriores. (25% x 2%,com $P<0,0001$) (80)

Sibai et al realizaram seguimento de dois grupos. O grupo 1 incluiu 406 mulheres, que tiveram pré-eclampsia grave/ eclampsia quando primigestas. Grupo 2 incluiu 409 normotensas na primeira gravidez. O seguimento variou de 2 a 24 anos. Observaram que o grupo 1 teve incidência mais elevada de pré-eclampsia na segunda gravidez (46,8% contra 7,6%; $p<0,0001$) e em subsequentes gravidezes (20,7% versus 7,7%; $p <0,001$), quando comparado com o grupo de normotensas. A incidência global de HAS foi significativamente superior no grupo 1 (14,8% vs 5,6%; $p <0,001$). A maior parte da diferença ocorreu em doentes seguidas >10 anos. Dentro do grupo 1, as pacientes com pré-eclampsia - eclampsia com < 30 semanas de gestação, e as que tiveram pré-eclampsia recorrente em sua segunda gravidez, tiveram um significativo aumento da incidência de HAS posterior quando comparadas com as outras pacientes. (64)

Sibai et al. (10) avaliando 406 primigestas com PE/E e 409 normotensas, em período maior que 10 anos após o parto, observaram que incidência de HAS foi maior no grupo PE/E (14,8% x 7,6% com $P < 0,001$) comparada com as normotensas. Entre as PE/E, a HAS foi maior quando a PE iniciou antes de 30 semanas de gestação com $P < 0,001$ □.

Irgens et al. em estudo de coorte de base populacional avaliaram 626.272 mães primigestas e seus parceiros, na Noruega entre 1967-1992, para avaliar risco de Doença cardiovascular e câncer. Os casais foram separados em duas coortes baseado no fato da mãe ter tido pré-eclampsia. Também foram estratificados quanto ao fato do parto ter sido a termo ou não. Compararam o grupo de PE e grupo controle, a termo ou pré-termo e encontraram o seguinte resultado: mulheres com PE pré-termo na primeira gestação tiveram maior risco de morte por DCV numa média de 14 anos após a primeira gestação. O mesmo não aconteceu com as que tiveram PE a termo na 1ª gestação.

O risco de morte a longo prazo para pacientes com pré-eclampsia foi 1,2 (IC 95% 1,02-1,37) comparado com quem não teve pré-eclampsia. O risco de morte a longo prazo para pacientes com PE e parto pré-termo foi 2,71 (IC95% 1,99-3,68) comparado com quem não teve PE e teve parto a termo. Em particular, o risco de morte por DCV para pacientes com pré-eclampsia e parto pré-termo foi 8,12 (IC95% 4,31-15,33). Estas mulheres tiveram, entretanto, um decréscimo não significativo no risco de câncer.

Comparando o grupo de parceiros das mulheres com pré-eclampsia com o grupo de parceiros das mulheres sem pré-eclampsia, não houve aumento do

risco de morte a longo prazo. Concluíram que a possível contribuição genética dos parceiros para o risco de PE não se refletiu em maior risco de DCV como o que ocorreu com as mulheres. (76)

Wilson et al. em estudo de coorte de primigestas, examinaram a associação de pré-eclampsia/eclampsia (PE/E) e hipertensão gestacional (HG) com a ocorrência de DCV no futuro. Encontraram associação positiva em todas as medidas: RR ajustado 1,13 - 3,72 para HG e RR 1,4 - 3,9 para PE/E. Também encontraram associação positiva de PE/E com AVC e em menor intensidade com doença isquêmica. O risco de DCV a longo prazo foi maior em PE/E do que em hipertensão gestacional. (81)

Mais recentemente Funai et al. em estudo de coorte, que acompanhou mulheres com pré-eclampsia e gestação subsequente normal, encontrou um risco relativo de morte por DCV de 3,1 (IC 95% 1,8-2,5), comparado com mulheres sem pré-eclampsia (82 {Funai, 2005 #52).

Segundo relato do “*Grupo de trabalho para o estudo dos distúrbios hipertensivos na gestação*” atualizado em 2000 (3), as mulheres com pré-eclampsia são mais suscetíveis a complicações hipertensivas em gestações subsequentes, sendo este risco maior em nulíparas com pré-eclampsia iniciando antes da 30ª semana de gestação (até 40% de risco). (3, 13)

Em relação a riscos cardiovasculares a longo prazo, os trabalhos mostram uma prevalência aumentada de hipertensão entre nulíparas com pré-eclampsia/eclampsia, que apresentaram hipertensão em gestação subsequente, nas multíparas com pré-eclampsia e nas mulheres de qualquer paridade com PE grave de início precoce.

Outros fatores de risco cardiovascular, além da hipertensão arterial sistêmica, têm sido associados com pré-eclampsia, como obesidade e resistência à insulina.

8. PRÉ-ECLAMPSIA E DOENÇA CARDIOVASCULARES: FATORES DE RISCO COMPARTILHADOS

Os fatores de risco clássicos para DCV são: história familiar de DCV, idade > 55 anos, dislipidemia (alto LDL-Colesterol e / ou baixo HDL-Colesterol, triglicerídeos elevados), história de familiar em 1º grau com DCV precoce), diabetes melito, fumo, hipertensão, doença vascular periférica, obesidade e sedentarismo (8, 83).

As semelhanças entre os fatores de risco e alterações fisiopatológicas da pré-eclampsia e de doença cardiovascular, nos obrigam a considerar esta relação. Os riscos parecem ser maiores para as mulheres com pré-eclampsia pré-termo. ou pré-eclampsia recorrente.

Ness et al. em estudo de coorte que arrolou 2211 mulheres, as quais, com 10 semanas de gestação, eram questionadas sobre fatores de risco para DCV presentes em seus familiares em 1º grau. Concluíram que tendo 2 ou mais familiares com risco cardiovascular versus nenhum familiar, o risco de pré-eclampsia foi 1,9 (IC 95% 1.1 – 3.2) e de hipertensão gestacional foi 1,7 (95% IC 1.1, 2.6); com 2 ou mais familiares com doença coronariana ou AVC, o risco de pré-eclampsia aumentava para 3,2 (IC 95% 1.4– 7.7). (84)

A correlação entre pré-eclampsia e algumas trombofilias tem sido demonstrada em vários estudos embora a força desta associação seja variável. (85) (86-89)

A disfunção endotelial tem sido implicada tanto na fisiopatologia da pré-eclampsia como da DCV na mulher embora seu mecanismo específico não esteja claro. Tem sido demonstrado que a disfunção endotelial persiste após a gestação com pré-eclampsia. (2) (90)

A Síndrome Metabólica tem sido implicada na patogênese da DCV, diabetes, esteatose hepática não alcoólica, doença renal e apnéia do sono. (91, 92)

Kaaja et al. dosou insulina, ácido úrico, colesterol total, triglicerídeos, apolipoproteínas A-I e B em 31 gestantes com hipertensão gestacional (8 com proteinúria) e comparou com grupo controle de 21 gestantes normotensas. Também dosaram metabólitos da prostaciclina e do tromboxano em 17 gestantes com hipertensão gestacional e 8 controles. “Após análise concluiu que as características metabólicas (hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, hiperuricemia, baixo HDL-colesterol) das gestantes com hipertensão gestacional, eram semelhantes à Síndrome de resistência à Insulina.” E que isto poderia resultar em disfunção edotelial. (93)

Laivuori et al. compararam o metabolismo de lipídios e carboidratos de 22 mulheres que tiveram pré-eclampsia na primeira gravidez e de 22 controles normotensas na primeira gravidez, durante um período de 17 anos. Mulheres com pré-eclampsia no passado, mostraram significativa hiperinsulinemia.. Este estudo concluiu que talvez a hiperinsulinemia leve, que pode ser causa ou consequência da pré-eclampsia, possa contribuir para o aumento do risco para DCV no futuro, havendo maior probabilidade de desenvolver doenças como diabetes melito (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e coronariopatia isquêmica (DCI). (94)

Outra característica da pré-eclampsia é a resistência à insulina também relacionada com obesidade. Em revisão sistemática, O'Brien e cols. encontraram que na maioria dos estudos houve forte associação positiva entre Índice de massa corporal (IMC) pré-gravídico e risco de pré-eclampsia. Entre 13 estudos de coorte, o risco de pré-eclampsia dobrou a cada aumento de 5-7 kg/m² no IMC mesmo após isolar fatores confundidores (hipertensão crônica, diabetes melito). (68)

Recentemente Bellamy e cols. realizaram revisão sistemática e meta-análise para quantificar o risco de DCV, câncer e mortalidade após pré-eclampsia. Foram incluídas 198.252 mulheres com história de pré-eclampsia e 29.495 episódios de DCV e câncer. O risco relativo (RR) para hipertensão arterial sistêmica foi 3,70 (2,70 - 5,05) após 14,1 anos de seguimento; para doença isquêmica coronariana o RR foi 2,16 (1,86-2,52) após 11,7 anos; para acidente vascular cerebral o RR foi 1,81 (1,45 - 2,27) após 10,4 anos e para tromboembolismo venoso o RR foi 1,79 (1,37 - 2,33) após 4,7 anos de seguimento. Não houve aumento de risco para nenhum câncer após 17 anos da pré-eclampsia. A mortalidade total após pré-eclampsia foi aumentada 1,49 (1,05 - 2,14) após 14,5 anos. Também ficou demonstrado que a pré-eclampsia com menos de 37 semanas de gestação, está associada a maiores riscos de DCV no futuro. Também a PE recorrente está mais associada a estes riscos quando comparada com a doença somente na primeira gestação. A conclusão desta revisão foi que a história de pré-eclampsia deve ser considerada quando se avalia o risco de doença cardiovascular em mulheres. Esta associação pode representar uma causa comum entre pré-eclampsia e DCV, um efeito da pré-eclampsia no desenvolvimento da DCV, ou ambos. (95)

O risco de DCV atribuído à síndrome metabólica parece ser particularmente elevado em mulheres, e isto poderia ser a causa da maior prevalência de doença arterial coronária de pequenos vasos e diminuída função endotelial em mulheres em comparação com os homens. Isso também poderia explicar a relativamente elevada prevalência de insuficiência cardíaca após enfarte do miocárdio, apesar de provas angiográficas com pequenas alterações, e menores taxas de sucesso após a angioplastia coronária do que nos homens.(1, 96).

Tendo em vista as evidências atuais da associação pré-eclampsia e risco de doença cardiovascular no futuro, impõe-se a realização de trabalhos prospectivos de longo prazo, para que possamos descobrir os mecanismos subjacentes a esta associação bem como identificar quaisquer outros fatores de risco e oportunidades de prevenção primária.

9. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi determinar a prevalência de fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) através da avaliação de mulheres com Pre-eclampsia e/ou eclampsia em gestações ocorridas há 10 anos ou mais.

10. REFERÊNCIAS

1. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *Jama*. 2005 Dec 7;294(21):2751-7.
2. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of Maternal Endothelial Dysfunction With Preeclampsia. *Am Med Assoc*; 2001. p. 1607-12.
3. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul;183(1):S1-S22.
4. Smith GCS, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 290 births. *The Lancet*. 2001;357(9273):2002-6.
5. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2393-8.
6. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001 Jan 6;357(9249):53-6.
7. Sattar N RJ, Crawford L, Cheyne H, Greer I Classic and Novel Risk Factor Parameters in Women With a History of Preeclampsia. *Hypertension*. 2003;42:39-42.
8. Mosca LB, CL; Benjamin, EJ. . Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation*. 2007.
9. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Best LG, Welty TK, et al. Risk Factors for Arterial Hypertension in Adults With Initial Optimal Blood Pressure: The Strong Heart Study. *Hypertension*. 2006 February 1, 2006;47(2):162-7.
10. Michos ED, Vasamreddy CR, Becker DM, Yanek LR, Moy TF, Fishman EK, et al. Women with a low Framingham risk score and a family history of premature coronary heart disease have a high prevalence of subclinical coronary atherosclerosis. *American Heart Journal*. 2005;150(6):1276-81.
11. Pramparo PF, AF; Finizola; Gebara, O; Granero, R; Hill ,M; Mola, R; Champagne, BM; Melo, NR; Schargrotsky, HE; Urthiague, ME; Wielgosz, AT; Wilson,E; Winston, M; Barret-Connor, E; Wenger, N; . Women and Cardiovascular Diseases in Latin America and the Caribbean. In: Argentina V, Brazil, USA, Canada. Epidemiology and Prevention Council, Argentine Society of Cardiology,Buenos Aires, Argentina and the InterAmerican Heart Foundation, Dallas, Texas, USA, editor.
12. Sharaf BL eaPC, Kerensky RA, Reis SE, Reichek N, Rogers WJ, Sopko G, Kelsey SF, Holubkov R, Olson M, Miele NJ, Williams DO, Merz CN; WISE Study Group. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). *Am J Cardiol* 2001;87:937-41.
13. Gifford RW, August PA, Cunningham G. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1ÁS22.
14. Barton JR, O'Brien J M, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Apr;184(5):979-83.
15. Saudan P, Brown M, Buddle M, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia?. *Br J Obstet Gynaecol* 1998.

16. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv.* 2002 Sep;57(9):598-618.
17. Sibai B, August P. Clinical features, diagnosis, and long-term prognosis of preeclampsia.; 2007 [updated 2007 April 28; cited]; Available from.
18. Forest JC, Girouard J, Masse J, Moutquin JM, Kharfi A, Ness RB, et al. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005 Jun;105(6):1373-80.
19. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol.* 2002 Jan;99(1):159-67.
20. Tang LC, Kwok AC, Wong AY, Lee YY, Sun KO, So AP. Critical care in obstetrical patients: an eight-year review. *Chin Med J (Engl).* 1997;110(12):936-41.
21. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of Premature Birth. *New England Journal of Medicine.* 1998;339(5):313.
22. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1992;99:547-53.
23. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99.
24. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension.* 2003 Mar;41(3):437-45.
25. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Assche (1994) A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 101:669-74.
26. Karumanchi S A , Lim K-H , Sukhatme V P , August P Pathogenesis of preeclampsia. 2007 [updated 2007; cited]; Available from.
27. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Feb;180(2 Pt 1):499-506.
28. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens.* 1991 Aug;4(8):700-8.
29. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jan;172(1 Pt 1):202-3.
30. Hsu CD, Iriye B, Johnson TR, Witter FR, Hong SF, Chan DW. Elevated circulating thrombomodulin in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Jul;169(1):148-9.
31. Taylor RN, Crombleholme WR, Friedman SA, Jones LA, Casal DC, Roberts JM. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Oct;165(4 Pt 1):895-901.
32. McCarthy AL, Woolfson RG, Raju SK, Poston L. Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Apr;168(4):1323-30.
33. Cockell AP, Poston L. Flow-mediated vasodilatation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. *Hypertension.* 1997 Aug;30(2 Pt 1):247-51.
34. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG. Preeclampsia Selectively Impairs Endothelium-dependent Relaxation and Leads to Oscillatory

- Activity in Small Omental Arteries. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;101(2):464-70.
35. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 Pt 2):178S-85S.
36. Kendall RL, Wang G, Thomas KA. Identification of a Natural Soluble Form of the Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, FLT-1, and Its Heterodimerization with KDR. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1996;226(2):324-8.
37. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T, Osuga Y, et al. Cytotrophoblasts Up-Regulate Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 Expression under Reduced Oxygen: An Implication for the Placental Vascular Development and the Pathophysiology of Preeclampsia. *Endocrinology*. 2004;145(11):4838-45.
38. Rajakumar A, Doty K, Daftary A, Harger G, Conrad KP. Impaired Oxygen-dependent Reduction of HIF-1a and-2a Proteins in Pre-eclamptic Placentae. *Placenta*. 2003;24(2-3):199-208.
39. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42(3):422-35.
40. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. 2002 [updated 2002 Jan; cited 99 1]; 159-67]. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16175681
41. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, Lopèz-Zeno JA, Whittington SS. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta*. 1998;19(1):67-72.
42. Walker JJ. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2000;356(9237):1260-5.
43. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, Olson DM, Davidge ST, Newburn-Cook C, et al. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Jan;180(1 Pt 1):207-13.
44. Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic Determinants of Preeclampsia and Related Pregnancy Disorders A Systematic Review. *acogjnl*. 2005;106(1):162-72.
45. Skjærven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *British Medical Journal*. 2005;38555:8Fv1.
46. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: Family history as a predictor of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193(3S):965-72.
47. Solomon CG.
48. Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC. High Body Mass Index and Hypercholesterolemia: Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *acogjnl*. 1999;94(4):543-50.
49. Sattar N, Clark P, Holmes ANN, Lean MEJ, Walker I, Greer I. Antenatal Waist Circumference and Hypertension Risk. *acogjnl*. 2001;97(2):268-71.
50. de Vries MJ, Dekker GA, Schoemaker J. Higher risk of preeclampsia in the polycystic ovary syndrome A case control study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998;76(1):91-5.
51. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens Pregnancy*. 2001;20(3):269-81.

52. Thadhani R, Ecker JL, Kettle E, Sandler L, Frigoletto FD. Pulse Pressure and Risk of Preeclampsia: A Prospective Study. *acogjn*. 2001;97(4):515-20.
53. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalano PM, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:1003.
54. Parretti E, Lapolla A, Dalfrà MG, Pacini G, Mari A, Cioni R, et al. Preeclampsia in Lean Normotensive Normotolerant Pregnant Women Can Be Predicted by Simple Insulin Sensitivity Indexes. *Am Heart Assoc*; 2006. p. 449-53.
55. Bray G A Screening for and clinical evaluation of obesity in adults

Journal [serial on the Internet]. 2007 Date; version 15.3 is current through August 2007;.

56. Menke A, Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, He J. Measures of Adiposity and Cardiovascular Disease Risk Factors. *Obesity Research*. 2007;15(3):785.
57. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body Mass Index, Waist Circumference, and Health Risk: Evidence in Support of Current National Institutes of Health Guidelines. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(18):2074.
58. Douketis JD, Paradis G, Keller H, Martineau C. Canadian guidelines for body weight classification in adults: application in clinical practice to screen for overweight and obesity and to assess disease risk. *Can Med Assoc*; 2005. p. 995-8.
59. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330(565).
60. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(2):460-5.
61. Dekker G. The partner's role in the etiology of preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2002 Oct-Nov;57(1-2):203-15.
62. Dekker G, Robillard PY. The birth interval hypothesis—does it really indicate the end of the primipaternity hypothesis. *Journal of Reproductive Immunology*. 2003;59(2):245-51.
63. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, Martz KL, Ewell MG, Morris CD, et al. Abortion, Changed Paternity, and Risk of Preeclampsia in Nulliparous Women. *American Journal of Epidemiology*. 2003;157(12):1108-14.
64. Sibai BM, El-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1986;155(5):1011-6.
65. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;165(5):1408-12.
66. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985;92(2):131-40.
67. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Nov;179(5):1359-75.
68. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*. 2003 May;14(3):368-74.
69. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr;87(4):1563-8.
70. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver

- enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Oct;169(4):1000-6.
71. Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy.* 1999;18(3):209-18.
72. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2004 Nov;24(6):588-95.
73. Chesley LC, Annitto JE, Cosgrove RA. Long-term follow-up study of eclamptic women. Fifth periodic report. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;101(7):886-98.
74. Chesley LC. The remote prognosis of eclamptic women. *Am Heart J.* 1977;93(3):407.
75. van Walraven C. Research pointers: Risk of subsequent thromboembolism for patients with pre-eclampsia. *BMJ.* 2003;326(7393):791-2.
76. Irgens HU, Reisater L, Irgens LM, Lie RT, Roberts JM. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study Pre-eclampsia and cardiovascular disease later in life: who is at risk? *British Medical Journal.* 2001;323(7323):1213.
77. Funai EF, Friedlander Y, Paltiel O, Tiram E, Xue X, Deutsch L, et al. Long-term mortality after preeclampsia. *Epidemiology.* 2005;16(2):206-15.
78. Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *British Medical Journal.* 2002;325:966.
79. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine (Baltimore).* 1981;60(4):267-76.
80. Sibai BM, Sarinoglu C, Mercer BM, Gant NF, Niebyl JR, Martin JN, et al. Eclampsia. VII: Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis. Discussion. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1992;166(6):1757-63.
81. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *British Medical Journal.* 2003;326(7394):845.
82. Funai EF, Paltiel OB, Malaspina D, Friedlander Y, Deutsch L, Harlap S. Risk factors for pre-eclampsia in nulliparous and parous women: the Jerusalem Perinatal Study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2005;19(1):59-68.
83. (NCEP). NCEP. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002. p. 3143.
84. Ness RB, Markovic N, Bass D, Harger G, Roberts JM. Family History of Hypertension, Heart Disease, and Stroke Among Women Who Develop Hypertension in Pregnancy. *acogjnl.* 2003;102(6):1366-71.
85. Segev A, Ellis MH, Segev F, Friedman Z, Reshef T, Sparkes JD, et al. High prevalence of thrombophilia among young patients with myocardial infarction and few conventional risk factors. *International Journal of Cardiology.* 2005;98(3):421-4.
86. Jarvenpaa J, Pakkila M, Savolainen ER, Perheentupa A, Jarvela I, Ryyananen M. Evaluation of Factor V Leiden, Prothrombin and Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Mutations in Patients with Severe Pregnancy Complications in Northern Finland. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;62(1):28-32.
87. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, et al. Thrombophilia Is Significantly Associated With Severe Preeclampsia Results of a Large-Scale, Case-Controlled Study. *Am Heart Assoc;* 2005. p. 1270-4.
88. Lin J, August P. Genetic Thrombophilias and Preeclampsia: A Meta-Analysis. *acogjnl.* 2005;105(1):182-92.

89. Ogunyemi D, Ku W, Arkel Y. The Association Between Inherited Thrombophilia, Antiphospholipid Antibodies and Lipoprotein A Levels with Obstetrical Complications in Pregnancy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2002;14(2):157-62.
90. Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP. Kuller luteinizing hormone (LH), McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:389-93.
91. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Feature of the Metabolic Syndrome. *Diabetes*. 2001;50(8):1844.
92. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Fatigue: Relation to Visceral Obesity, Insulin Resistance, and Hypercytokinemia. *Endocrine Soc*; 2000. p. 1151-8.
93. Kaaja R, Tikkanen MJ, Viinikka L, Ylikorkala O. Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *acogjnl*. 1995;85(3):353-6.
94. Laivuori H. Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(8):2908-11.
95. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. 2007.
96. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial Function Predicts Future Development of Coronary Artery Disease A Study of Women With Chest Pain and Normal Coronary Angiograms. *Am Heart Assoc*; 2004. p. 2518-23.

11. ARTIGO EM INGLÊS

Risk factors for cardiovascular disease ten years after preeclampsia

Ivete Cristina Teixeira Canti¹, Márcia Komlós², Sérgio Hofmeister Martins-Costa^{1,2,3}, José Geraldo Lopes Ramos^{1,2,3}, Edison Capp^{1,2,3,4}, Helena von Eye Corleta^{1,2,3,4}

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, ² Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ³Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ⁴Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia Molecular, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil.

Running title: Risk factors for cardiovascular disease ten years after preeclampsia

This project was supported by the Fundo de Incentivo à Pesquisa of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq.

Dr. Edison Capp

Rua Dr. Barros Cassal, 411/22

900350 030 Porto Alegre, RS - Brasil

Tel. +55 51 3311 56 99

Fax +55 51 3311 65 88

E-mail: edcapp@ufrgs.br

Key words: Preeclampsia, eclampsia, cardiovascular disease, hypertension.

Risk factors for cardiovascular disease ten years after preeclampsia

11.1 Abstract

Objectives: To determine the prevalence of risk factors for cardiovascular disease in women with preeclampsia. **Methods:** 40 women with preeclampsia and 14 normotensive pregnant women treated 10 or more years before at Hospital de Clínicas de Porto Alegre were submitted to clinical and laboratorial exams. **Results:** Patients with preeclampsia for 10 or more years had significantly higher diastolic blood pressure ($p=0.047$), BMI ($p=0,019$) and abdominal circumference ($p=0.026$) than the control group. The group of patients with preeclampsia presented positive correlations between BMI and diastolic BP (0.341, $P = 0.031$) and systolic BP (0.407, $P = 0.009$) . **Conclusion:** The patients with PE for 10 or more years presented significantly higher diastolic BP, BMI and abdominal circumference measurements than those in the control group. This emphasizes the importance of long-term follow-up assessment for cardiovascular risk factors in patients with previous preeclampsia.

Key words:

Preeclampsia, eclampsia, cardiovascular disease, hypertension.

11.2 INTRODUCTION

Preeclampsia (PE) is a gestational disease, which occurs mainly in nulliparous women, particularly after the 20th week of gestation, and more frequently near birth. It is diagnosed when the patient presents blood pressure of 140/90 mm Hg or more, in two separate readings at least 4 to 6 hours apart, and proteinuria (> 0.3 g/24 h) (1, 2). The PE incidence is approximately 3 - 5% (1, 3, 4), but in some populations it may reach up to 10% (5). The preeclampsia prevalence is also variable: 10 to 20% (6).

Preeclampsia effects on maternal blood pressure are still controversial (7). Women with preeclampsia seem to present higher risk of hypertension in subsequent gestations, with this risk being higher in nulliparous women with PE, starting before the 30th week of gestation (up to 40% of risk) (8, 9). After 33 years of age, the incidence of high systemic arterial pressure (SAP, diastolic arterial pressure \geq 100 mm Hg) was 21.8% in women who had hypertension in a previous gestation, and only 10% (expected for the population) in women who remained normotensive during pregnancy (10). Women who had had serious PE and those who had had eclampsia in their 1st gestation presented a significantly higher incidence of SAP than the general population, mainly when the studied period was longer than 10 years. Patients with recurring preeclampsia and those in the beginning of the disease in early phases of gestation presented higher risk for hypertension in the future (9).

Primiparas with preeclampsia who were evaluated 17 years after the gestation presented a positive association with resistance to insulin and elevated pressure levels (11). Mild hyperinsulinemia, which may be the cause

or consequence of PE, possibly contributes to increased risk of CVD in the future, with higher probability of developing diseases such as diabetes mellitus (DM), high systemic arterial pressure (SAP) and ischemic coronary disease (ICD) (11, 12).

The purpose of this study was to determine the prevalence of risk factors for cardiovascular disease (CVD) by evaluating women with preeclampsia and/or eclampsia in gestations that occurred 10 or more years before.

11.2 MATERIAL AND METHODS

Study design

A cohort study was performed.

Population and sample

Patients who presented preeclampsia (PE) and normal pregnant women (control group) treated 10 or more years before at the Gynecology and Obstetrics Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre were selected for the study, according to their medical history. The study excluded patients who, at delivery (10 or more years before) presented signs or diagnosis of active or past cardiovascular disease, diabetes or hypertension. The control group was composed of normotensive pregnant women who gave birth on the same day as those in the studied samples.

After reviewing their medical histories, invitation letters were sent to the selected patients. Those who came to the hospital were instructed about the study objectives and signed an informed consent. Anamnesis data were collected (age, race, parity, smoking habits, medications, current pathologies, physical activity; previous gynecological and obstetrical history: PE, hypertension or diabetes mellitus in previous gestations, other previous obstetrical pathologies; family history: risk factors for CVD in the family), a physical exam was performed with measurements of arterial pressure (2 readings), weight, height, abdominal circumference and hip. Laboratory exams were also requested (fasting glucose and 2 h after 75 mg of glucose), total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL cholesterol. After the results were obtained, the patients were reevaluated and instructed on the presence of risk factors and the need for specific medical investigation.

This study was submitted to and approved by the Research Ethics Committee of the Research and Post-Graduation Group of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG 01-106).

Statistical analysis

Data processing and analysis employed SPSS 10 system. The tested variables presented normal distribution and control x PE groups were compared using the Student's t test system. The correlation between BMI and systolic and diastolic pressures employed Spearman's correlation coefficient. The calculation of hypertension development risk employed the chi-square test. Statistical differences with a value of $p < 0.05$ were considered as significant.

11.3 RESULTS

In total, 54 patients who gave birth at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre 10 or more years before were reexamined. The patients gave birth 14.6 ± 3.1 years before in the control group, and 15.9 ± 3.6 years before in the preeclampsia group. The patients' mean age was similar when this study was elaborated, both in the control group (37.2 ± 3.8) and in the preeclampsia group (39.2 ± 7.7 , $p = 0.356$).

The patients' clinical and metabolic characteristics are shown in Table 1. Women in the PE group had significantly higher BMI, waist circumference and diastolic blood pressure than the control group. Other clinical and metabolic parameters were similar in both groups. Table 2 shows the correlation between BMI and systolic and diastolic pressures (Spearman's correlation coefficient). Patients in the PE group presented a positive and statistically positive correlation between BMI and diastolic BP (0.341, $P = 0.031$) and systolic BP (0.407, $P = 0.009$). The relative risk of developing arterial hypertension presented by patients who had had preeclampsia was 2.43 (0.641 – 9.27).

The groups were not different with regard to smoking habits ($P = 0.793$). When analyzing the metabolic and clinical variables of smokers versus non-smokers, only the HDL variable was different between the groups (43.9 ± 9.8 and 56.7 ± 10.3 , $p < 0.001$, respectively). The abdominal circumference measurement did not show correlation with the metabolic parameters.

11.4 DISCUSSION

The consequences of preeclampsia/eclampsia (PE/E) to both the mother and the fetus are relatively well-known; however, the consequences to the woman's health in the long run have not been explained adequately. Although some studies have not demonstrated higher risk of SAP among patients with PE/E (10, 13), other authors, when recognizing PE as a manifestation of resistance to insulin, assume that it involves a higher cardiovascular risk (12, 14). Irgens et al. have demonstrated that mortality caused by cardiovascular disease in the long term is 1.2 times higher in patients with PE if compared to patients without PE, this difference being even greater (8.2 times) in cases of acute PE (with pre-term birth) (15). In another retrospective study, women who had had PE 15 to 19 years before, presented 2 times more chances of admission and death caused by ischemic heart disease than those pregnant women without PE (16). More recently, a Canadian retrospective study of 1.03 million women identified a risk of cardiovascular disease (coronary revascularization, cerebral vascular accident, peripheral arterial disease) that was 2 times more frequent in pregnant women with any placental syndrome (hypertensive gestational disease, placental abruption, PE) than in pregnant women without placental syndromes. Other authors associate PE with more frequent cardiovascular disease (11, 12, 15, 17-19).

The significantly higher diastolic pressure presented in the group of women with PE/E compared with the control group has been described by Wilson et al. (20), and Forest et al. (21). The BMI and the abdominal

circumference measurements were significantly higher in women with PE/E in the past, indicating a centripetal distribution of fat since the waist/hip ratio was not different. The fat abdominal distribution is also an early risk factor for cardiovascular disease, hypertension (22) and resistance to insulin (23) in this group of patients.

There was a positive correlation between BMI and systolic blood pressure (0.341, P 0.031) and diastolic blood pressure (0.407, P 0.009) in the group of patients with PE, in findings described also by Forest et al. (21).

There was no difference in the prevalence of diabetes mellitus, SAP in the group of patients with PE, which can be explained by the age group of the studied women (women with PE: 39.2 ± 7.7 years old and control group: 37.2 ± 3.8 years old).

11.5 CONCLUSIONS

In this study, patients with PE for 10 or more years presented significantly higher diastolic BP, BMI and abdominal circumference measurement than those in the control group. These simple and low-cost anthropometric measurements can identify which women with PE may benefit from a more rigorous clinical tracking and maybe an early intervention regarding cardiovascular diseases. Therefore, we believe that the abdominal circumference and BMI measurements should be part of the clinical control of patients with preeclampsia or eclampsia history in order to enable the early identification of those women who will benefit from preventive and/or therapeutic interventions concerning cardiovascular diseases.

11.6 REFERENCES:

1. Pregnancy. National High Blood Pressure Education Program: Working Group report on high blood pressure in pregnancy. Bethesda (MD). In: National Heart LaBIN, editor.; 2000 Jul. p. 38 p. [201 references].
2. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99.
3. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001 Jan 6;357(9249):53-6.
4. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens Pregnancy*. 2001;20(3):269-81.
5. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*. 2003 May;14(3):368-74.
6. Clausen T, Slott M, Solvoll K, Drevon CA, Vollset SE, Henriksen T. High intake of energy, sucrose, and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Aug;185(2):451-8.
7. Haukkamaa L, Salminen M, Laivuori H, Leinonen H, Hiilesmaa V, Kaaja R. Risk for subsequent coronary artery disease after preeclampsia. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(6):805-8.
8. Sibai BM, Sarinoglu C, Mercer BM, Gant NF, Niebyl JR, Martin JN, et al. Eclampsia. VII: Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis. Discussion. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;166(6):1757-63.
9. Sibai BM, El-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1986;155(5):1011-6.
10. Chesley LC, Annitto JE, Cosgrove RA. The remote prognosis of eclamptic women. Sixth periodic report. *Am J Obstet Gynecol*. 1976 Jan;124(5):446-59.
11. Laivuori H. Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(8):2908-11.
12. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr;87(4):1563-8.
13. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60(4):267-76.
14. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2393-8.
15. Irgens HU, Reisater L, Irgens LM, Lie RT, Roberts JM. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study Pre-eclampsia and cardiovascular disease later in life: who is at risk? *British Medical Journal*. 2001;323(7323):1213.

16. Smith GCS, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129? 290 births. *The Lancet*. 2001;357(9273):2002-6.
17. Funai EF, Friedlander Y, Paltiel O, Tiram E, Xue X, Deutsch L, et al. Long-term mortality after preeclampsia. *Epidemiology*. 2005 Mar;16(2):206-15.
18. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *The Lancet*. 2005;366(9499):1797-803.
19. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis*. 2004;175(2):189-202.
20. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *British Medical Journal*. 2003;326(7394):845.
21. Forest JC, Girouard J, Masse J, Moutquin JM, Kharfi A, Ness RB, et al. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005 Jun;105(6):1373-80.
22. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Best LG, Welty TK, et al. Risk Factors for Arterial Hypertension in Adults With Initial Optimal Blood Pressure: The Strong Heart Study. *Hypertension*. 2006 February 1, 2006;47(2):162-7.
23. Racette SB, Evans EM, Weiss EP, Hagberg JM, Holloszy JO. Abdominal adiposity is a stronger predictor of insulin resistance than fitness among 50-95 year olds. *Diabetes Care*. 2006 Mar;29(3):673-8.

Table 1 - Clinical and metabolic characteristics

	Control	Preeclampsia	P
	n = 14	n = 40	
Number of gestations	3.29 ± 1.44	2.98 ± 1.46	0.495
Number of deliveries	3.00 ± 1.18	2.60 ± 1.22	0.289
Fasting glycemia (mg/dL)	93.27 ± 6.52	91.15 ± 10.83	0.430
TTG 75 g (mg/dL)	112.09 ± 22.87	115.23 ± 31.68	0.718
Triglycerides (mg/dL)	105.18 ± 36.14	111.00 ± 82.19	0.739
Total cholesterol (mg/dL)	200.54 ± 32.32	196.00 ± 34.24	0.691
HDL (mg/dL)	52.72 ± 10.24	53.78 ± 12.03	0.776
LDL (mg/dL)	126.81 ± 10.24	120.66 ± 33.15	0.557
BMI (kg/m ²)	26.12 ± 4.53	29.96 ± 6.13	0.019
Waist/Hip ratio	0.827 ± 0.060	0.856 ± 0.077	0.157
Waist (cm)	84.92 ± 7.86	93.15 ± 12.31	0.026
PASIST (mm Hg)	112.30 ± 15.89	121.00 ± 17.65	0.110
PADIAST (mm Hg)	71.53 ± 16.25	82.00 ± 11.86	0.047

Table 2 - Correlation between BMI and systolic and diastolic pressures
(Spearman's correlation coefficient)

BMI vs.	R	P
Controls (n = 14)		
PASIST	0.030	0.923
PADIAST	0.020	0.948
Preeclampsia (n = 40)		
PASIST	0.341	0.031
PADIAST	0.407	0.009

12. ANEXOS

ANEXO 1

QUESTIONÁRIO DE APLICAÇÃO NA CONSULTA

1.Nome: 2..Prontuário:
 3.Data de nascimento: 4.Idade atual; 5.Idade no parto índice:
 6.Gesta: 7.Para 8. Cesárea 9.aborto

HISTÓRIA PESSOAL:

10. HAS: () sim () não Início:
 11. Diabete melito: () sim () não Início:
 12. Tabagismo: () sim () não Nº cigarros/dia:
 13. Obesidade: (IMC>30) () sim () não Início:
 14. Sedentarismo () sim () não Início:
 15. Hipertrigliceridemia () sim () não () não sabe
 16. Hipercolesterolemia () sim () não () não sabe
 17. Consumo álcool () sim () não Início:
 18. Dieta hipocalórica () sim () não
 19. Evento coronariano prévio () sim () não

HISTÓRIA GINECO-OBSTÉTRICA:

20. Pré-Eclampsia: () sim () não Qual Gestação? Idade:
 21. Eclampsia: () sim () não Qual Gestação? Idade:
 22. DMG: () sim () não Qual Gestação? Idade:
 23. Outras patologias obstétricas:

HISTÓRIA FAMILIAR:

17. IAM () sim () não Parentesco? Idade:
 18. HAS () sim () não Parentesco? Idade:
 19. DM () sim () não Parentesco? Idade:
 20. Outra

EXAME

PA 1: PA 2: PESO: ALTURA: IMC:
 CINTURA: QUADRIL: RELAÇÃO CINTURA/QUADRIL:
 GLICEMIA DE JEJUM: TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE: (75g)
 TRIGLICERÍDIOS: COLESTEROL TOTAL
 HDL COLESTEROL: LDL COLESTEROL:

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Pesquisadores Responsáveis: Helena Corleta, José Geraldo Ramos e Ivete C Teixeira Canti

Estudo: Fatores de risco para doença cardiovascular avaliados em período = ou > há 10 anos após gestação com pré-eclampsia e/ou eclampsia

Gostaríamos de convidá-la a participar de um estudo que será feito com pacientes que tiveram aumento de pressão arterial acompanhado ou não de convulsões em alguma gestação há 10 anos ou mais , e cujo parto e/ou cesárea tenha sido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Todas as participantes deste estudo terão sua Pressão Arterial, Altura, peso e exames laboratoriais (colesterol, glicemia de jejum, triglicerídeos) medidos .

Caso seja detectada alguma doença ou necessidade de orientação preventiva quanto a doenças cardiovasculares, as pacientes serão encaminhadas ao setor correspondente do HCPA ou a outras Unidades Sanitárias.

A participação neste estudo é voluntária, não implicando em qualquer cobertura financeira

O objetivo deste estudo é poder orientar quanto a chances de Doença Cardiovascular (DCV) no futuro, detectar e atuar preventivamente sobre outros fatores de risco associados e melhorar o prognóstico das pacientes com pré-eclampsia/eclampsia

A participante poderá desistir do estudo a qualquer momento sendo que esta decisão não afetará qualquer atendimento médico posterior.

Será mantido o sigilo pessoal quanto às informações obtidas deste estudo, bem como do prontuário hospitalar, ou seja, os nomes das pessoas envolvidas não serão divulgados em qualquer momento.

Declaro ter lido as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte voluntariamente do presente estudo

Assinatura da paciente

Assinatura do médico responsável

Data

Ivete Cristina Teixeira Canti

Fone0xx51