

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PPG EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: GINECOLOGIA E
OBSTETRÍCIA

AUMENTO DO COMPLEXO MIOINTIMAL DA CARÓTIDA NA
PRÉ-ECLÂMPسيا

RAUL MOREIRA NETO

PORTO ALEGRE

2020

RAUL MOREIRA NETO

**AUMENTO DO COMPLEXO MIOINTIMAL DA CARÓTIDA NA
PRÉ-ECLÂMPسيا**

Tese apresentada para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador:

Prof.Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Porto Alegre

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Moreira Neto, Raul
AUMENTO DO COMPLEXO MIOINTIMAL DA CAROTIDA NA
PRÉ-ECLÂMPSIA / Raul Moreira Neto. -- 2020.
60 f.
Orientador: JOSE GERALDO LOPES RAMOS.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. COMPLEXO MIOINTIMAL DA CARÓTIDA. 2.
PRÉ-ECLÂMPSIA. 3. ULTRASSONOGRAFIA. 4. GESTAÇÃO. I.
LOPES RAMOS, JOSE GERALDO, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho ao meus pais, Raul e Carla, por terem acompanhado meus estudos desde o jardim de infância e hoje terem a oportunidade de me ver alcançar o mais alto grau que o estudo pode levar. Mais importante do que corrigir meus erros, eles me ensinaram a pensar.

Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer.

(Albert Einstein)

RESUMO

Introdução: O objetivo do estudo foi determinar os valores da espessura do complexo miointimal da carótida (CMIC) em pacientes que desenvolveram e não desenvolveram pré-eclâmpsia (PE) e determinar se os valores do CMIC poderiam ser preditores do desenvolvimento de PE.

Métodos: O estudo incluiu gestantes examinadas por exame de ultrassonografia de rotina no Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas (HMIPV) em Porto Alegre, Brasil, de abril de 2016 a setembro de 2017. As pacientes foram divididas em dois grupos. O primeiro grupo incluiu pacientes diagnosticadas com pré-eclâmpsia (n = 21) e o segundo grupo incluiu pacientes sem pré-eclâmpsia (n = 199). Um aparelho de ultrassom com transdutor de alta frequência (12 MHz) com método semiautomático foi utilizado para estimar o CMIC.

Resultados: O CMIC foi significativamente maior em gestantes com PE do que em gestantes sem PE ($0,55 \pm 0,11$ vs. $0,44 \pm 0,06$, respectivamente; $p < 0,001$). Utilizando um valor de corte de 0,51 mm, o CMIC apresentou especificidade de 77,9% e sensibilidade de 81% no diagnóstico de PE. Com CMIC $\geq 0,6$ mm, a probabilidade de um paciente desenvolver a doença foi de 44,4%; e CMIC $< 0,42$ mm, a probabilidade foi de apenas 4,2%.

Conclusões: Os valores do CMIC foram significativamente maiores nos pacientes que desenvolvem PE. O aumento no CMIC foi associado ao aparecimento de PE.

Palavras-chave: espessura íntima-média da carótida; pré-eclâmpsia; risco cardiovascular; gravidez

ABSTRACT

Background: The aim of the study was to determine *carotid* intima-media thickness (CIMT) values in patients who developed and did not develop preeclampsia (PE), and to determine whether CIMT values could be predictors of PE development.

Methods: The study included pregnant women who were examined by regular ultrasound examination at the Materno-Infantil Presidente Vargas Hospital (HMIPV) in Porto Alegre, Brazil, from April 2016 to September 2017. Patients were divided into two groups. The first group included patients diagnosed with preeclampsia (n = 21) and second group included patients who did not have preeclampsia (n = 199). A high frequency ultrasound device (12 MHz) with a semi-automatic method was used to estimate CIMT.

Results: CIMT was significantly higher in pregnant women with PE than in women without PE ($0,55\pm 0.11$ vs. 0.44 ± 0.06 , respectively; $p < 0.001$). Using a cut-off value of 0.51 mm, CIMT had a specificity of 77.9% and sensitivity of 81% in the diagnosis of PE. With CIMT ≥ 0.6 mm, the probability of a patient developing PE was 44.4%; with CIMT < 0.42 mm, the probability was only 4.2%.

Conclusions: CIMT values were significantly higher in patients who develop PE. An increase in CIMT was associated with the onset of PE.

Keywords: carotid intima-media thickness; preeclampsia; cardiovascular risk; pregnancy

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Marco conceitual esquemático.....	12
Figura 2-Camadas do Complexo Miointimal Da Carotida	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Estratégia de busca de referências bibliográficas.	1
---	---

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	–	Acidente vascular cerebral
CMIC	–	Complexo miointimal da carótida
DAC	–	Doença arterial coronária
DM	–	Diabete mellitus
HMIPV	–	Hospital Materno Infantil Presidente Vargas
PA	–	Pressão arterial
PE	–	Pré-eclâmpsia
RCV	–	Risco cardiovascular
TCLE	–	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1	ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	11
2.2	MARCO CONCEITUAL	12
2.3	PRÉ-ECLÂMPsia	13
2.3.1	Aspectos gerais (epidemiologia, fatores de risco, sintomas)	13
2.3.2	Fisiopatologia da pré-eclâmpsia	14
2.3.3	Pré-eclâmpsia e risco cardiovascular	14
2.4	COMPLEXO MIOINTIMAL DA CARÓTIDA	16
2.4.1	Complexo miointimal da carótida e risco cardiovascular	16
2.4.2	Complexo miointimal da carótida e pré-eclâmpsia	17
3	JUSTIFICATIVA	20
4	HIPÓTESE	21
5	OBJETIVOS	22
5.1	GERAL	22
5.2	ESPECÍFICOS	22
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
6	ARTIGO EM INGLES	32
	ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	49
	ANEXO 2 – FICHA DE DADOS DA PACIENTE	51
	ANEXO 3 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	52

1 INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome específica da gravidez, e que afeta de 3% a 5% de todas gestantes (1). A doença é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna (15-20% nos países desenvolvidos), parto pré-termo, restrição de crescimento intrauterino e morte perinatal (2,3).

A fisiopatologia da PE permanece incompletamente compreendida e a antecipação e gestão adequada deste transtorno são frequentemente insuficientes. Sabe-se que a PE se caracteriza por uma disfunção endotelial, que também é um dos mecanismos patogênicos da doença arterial coronária (DAC) e outras doenças vasculares ateroscleróticas, tais como acidente vascular cerebral (AVC). A PE é um fator de risco independente para hipertensão e a DAC subsequente (4,5), sendo que a disfunção endotelial é uma característica comum entre PE e aterosclerose (6).

Foi previamente demonstrado que a espessura do complexo miointimal das artérias carótidas (CMIC), que corresponde as duas camadas mais internas da parede de uma artéria (camadas íntima e média) é correlacionado com aterosclerose pré-clínica e risco de DAC futura (7), assim como a PE. Essa medida é feita através da ultrassonografia com transdutor de alta frequência, sendo relativamente fácil de executar, não invasivo e de baixo custo.

Assim, medir o CMIC de gestantes abre a possibilidade de identificar a disfunção endotelial subclínica precoce, bem como alterações arteriais estruturais e funcionais durante a gravidez, podendo ser de valor em reconhecer precocemente uma possível doença hipertensiva gestacional subsequente.

Acreditamos que este estudo possa ter um impacto positivo no entendimento desta síndrome, bem como sobre a possibilidade de diagnosticar de forma adequada e precoce essas pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

A revisão da literatura centrou-se nas seguintes palavras-chave: 1) *preeclampsia*; 2) *carotid intima media thickness*; 3) *cardiovascular risk*; 4) *pregnancy*. Foi feita busca cruzada entre as palavras-chave: *carotid intima media thickness* and *pregnancy*, *preeclampsia* and *cardiovascular risk* e *carotid intima media thickness* and *cardiovascular risk*.

A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: COCHRANE, SciELO, MEDLINE E LILACS. As buscas cruzadas totalizaram 3047 artigos, dos quais foram selecionados 82, que foram revisados de maneira complementar.

Os resultados das buscas são sumarizados na tabela 1.

Tabela 1 – Estratégia de busca de referências bibliográficas

Palavras-chave	Cochrane	SciELO	PubMed	LILACS
“pregnancy” and “CIMT”	32	1	136	3
“PE” and “CIMT”	2	0	26	0
“PE” and “CVR”	27	11	264	12
“CIMT” and “CVR”	247	48	2187	51

CIMT – Carotid intima-media thickness; **PE** - preeclampsia; **CVR** – Cardiovascular risk

Fonte: do autor

2.2 MARCO CONCEITUAL

A escolha do tema surge da necessidade de buscar uma forma de diagnóstico precoce da PE usando a medida do CMIC para este fim. (Figura 1).

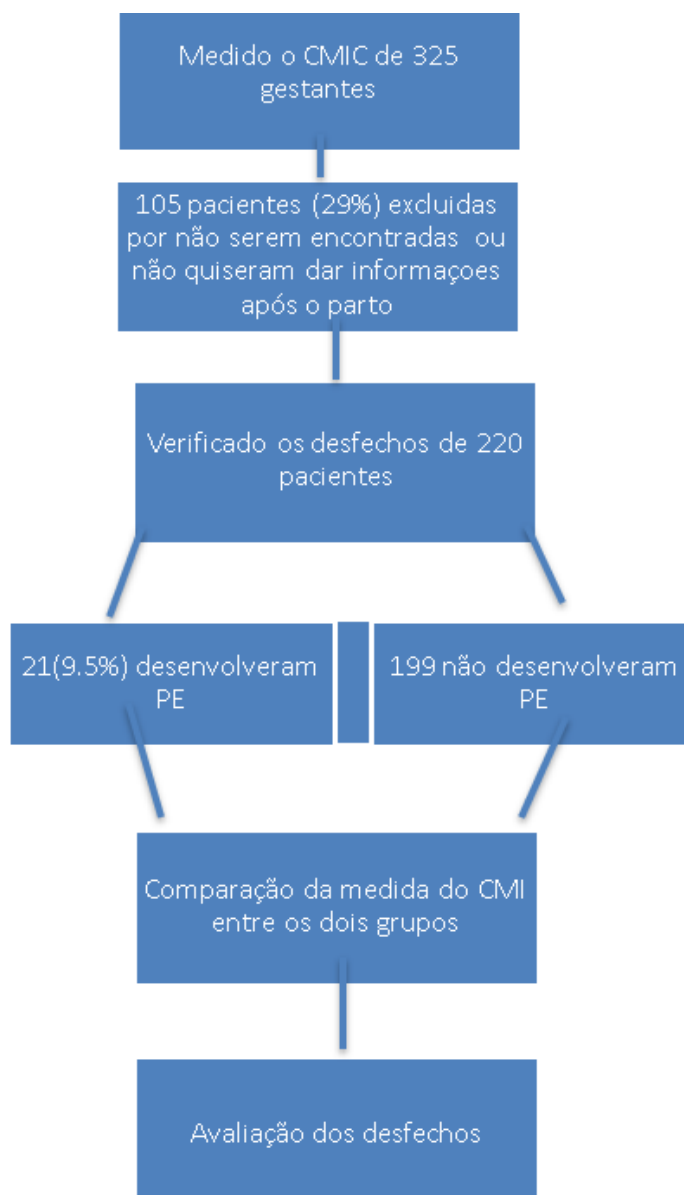


Figura 1- Marco conceitual esquemático

Fonte:do autor

Entre as 325 pacientes que iniciaram o estudo, 105 (29%) foram excluídas por não serem encontradas após o parto. Foi verificado o desfecho das 220 pacientes que foram acompanhadas até o fim da gestação. Destas, 21 (9,5%) desenvolveram pré-eclâmpsia. Foi feita comparação da medida do complexo miointimal entre os dois grupos (pré-eclâmpsia x normotensas) e avaliados os desfechos.

2.3 PRÉ-ECLÂMPSIA

2.3.1 Aspectos gerais (epidemiologia, fatores de risco, sinais)

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome específica da gravidez, e que afeta de 3% a 5% de todas gestantes. (1). Mais de meio milhão de mulheres morrem a cada ano por causas relacionadas à gravidez, 99% em países de baixa e média renda. No geral, 10% a 15% das mortes maternas diretas estão associadas a PE e eclâmpsia. (2). A doença é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna, parto pré-termo, restrição de crescimento intrauterino e morte perinatal (já citados). (2,3). No Brasil, o PE é a principal causa de prematuridade eletiva. (8).

Diabetes gestacional, obesidade, ausência de partos prévios ou múltiplos, idade materna menor que 20 anos ou maior que 35 anos e trombofilia podem ser alguns dos possíveis fatores relacionados ao aumento do risco de hipertensão na gravidez. (9). A PE deve ser interpretada como uma doença crônica com potencial para falência múltipla progressiva de órgãos. (8).

A definição de PE ainda segue as recomendações da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), revisada em 2018: (10). aparecimento e manutenção de hipertensão após 20 semanas de gestação em associação com proteinúria significativa. Para considerarmos hipertensão, a pressão arterial (PA) sistólica deve ser maior ou igual a 140 mmHg ou PA diastólica maior ou igual a 90 mmHg. Para a proteinúria ser considerada significativa necessita ser igual ou maior a 300mg em urina de 24 horas ou uma relação proteinúria/creatininúria igual

ou maior do que 0,3 em uma amostra de urina. Nos casos em que a proteinúria não é significativa, recebe a denominação de hipertensão arterial gestacional. (10).

2.3.2 Fisiopatologia da pré-eclâmpsia

Após mais de um século de pesquisas intensivas, a PE e a eclâmpsia permanecem um conjunto enigmático de condições (1). A fisiopatologia da PE permanece incompletamente compreendida, e antecipação e gestão adequada deste transtorno são frequentemente insuficientes (11).

A teoria patogênica predominante de PE inclui a manifestação de dois processos característicos e sequenciais considerados de suma importância. O primeiro corresponde a uma placentação insuficiente, o que conduz a um aumento na resistência da circulação uteroplacentária, e a segunda envolve a reação materna por ativação de uma resposta inflamatória inadequada com uma função endotelial deficiente globalmente (12).

O desequilíbrio entre os fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos na placenta pode levar à disfunção endotelial, vasoconstrição, ativação do sistema de coagulação e hemólise (13). Algumas evidências também apoiam a hipótese de envolvimento do sistema imunológico materno na doença, como proposto por Lopes Ramos et al (8) também foram relatados que as alterações estruturais e funcionais em grandes artérias acompanham síndrome de PE (14,15).

2.3.3 Pré-eclâmpsia e risco cardiovascular

Função endotelial prejudicada e danos arteriais podem ocorrer durante um certo tempo antes da proteinúria significativa e manifestações clínicas da PE se tornarem evidentes (12,16,17).

Assim, PE em curso ou anterior poderia estar associado com sinais de aterosclerose pré-clínica e mesmo podendo ser um fator de risco independente para desenvolvimento de placas ateroscleróticas no futuro (18).

Estudos epidemiológicos associam PE com aumento do risco de DAC futuro. (19-24). Mulheres com distúrbios hipertensivos prévios da gravidez (HDP) têm o dobro do risco de DAC em comparação com mulheres com gravidez normotensa anterior, possivelmente por causa da disfunção vascular sustentada após o parto. (25). Em estudo realizado em 2009 comparando 69 gestantes normotensas e 54 com PE foi evidenciado que a o segundo grupo está associado com enrijecimento arterial (14).

Em metanálise realizada em 2017, foram selecionados 22 artigos sobre o risco de DAC em quem teve PE, reunindo mais de 6 milhões de gestantes e 258.000 com a doença. Foi constatado que a PE está associada a um aumento de 4 vezes na insuficiência cardíaca incidente no futuro e a um risco 2 vezes maior de DAC, AVC e morte por causa de doença coronariana ou cardiovascular (4, 26, 30).

Em estudo realizado por Avkas et al, foi visto que ácido úrico e microalbuminúria, assim como distúrbio da função endotelial na PE, podem também ser mecanismos mediadores de aumento do risco para DAC futura. (27).

Aterosclerose e PE se caracterizam por uma disfunção endotelial e dividem fatores de risco em comuns, tais como hipertensão, obesidade, resistência à insulina, DM, síndrome metabólica, trombofilia e doenças vasculares ateroscleróticas, tais como AVC. (6,28,29)

Importante salientar que a PE é um fator de risco independente para a DAC subsequente e hipertensão (5,31). Isto é especialmente verdadeiro para as mulheres que desenvolvem PE precoce, sobretudo se a PE for considerada grave (4).

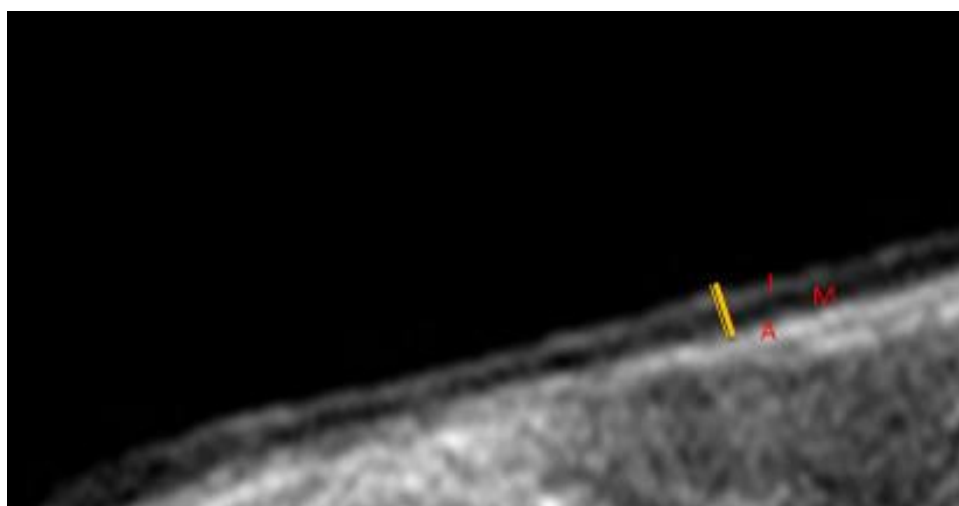
2.4 COMPLEXO MIOINTIMAL DA CARÓTIDA

2.4.1 Complexo miointimal da carótida e risco cardiovascular

As alterações progressivas subclínicas da parede arterial precedem os eventos clínicos cardiovasculares, que refletem a doença aterosclerótica avançada. As primeiras anormalidades morfológicas das paredes arteriais podem ser visualizadas pela ultrassonografia de modo B. (32)

A espessura íntima-média carotídea, ou complexo miointimal das carótidas (CMIC), medida de forma não invasiva utilizando a ultrassonografia modo B, é um marcador estabelecido para a aterosclerose subclínica. (7)

A espessura do CMIC foi definida como a distância entre as interfaces lúmen-íntima e média-adventícia observadas nas imagens ultrassonográficas da parede da artéria carótida comum (ACC) (33). (figura 2)



I: camada íntima; M: camada média; A: camada adventícia

Fonte: do autor

Figura 2-Camadas do complexo miointimal da carótida

A primeira mudança estrutural que pode ser detectada na aterosclerose é um aumento no CMIC. Múltiplos estudos epidemiológicos, desde a introdução da técnica na década de 80, demonstraram que os estágios de aterosclerose e progressão da doença aterosclerótica, bem como os fatores de RCV emergentes, estão associados com aumento do CMIC. (28, 33,36-57) Sabe-se inclusive que elevação da pressão arterial é um dos mais importantes determinantes do aumento da espessura CMIC (18,59-62).

Essa técnica não invasiva e de alta resolução fornece um dos melhores métodos para a detecção de estágios iniciais da doença aterosclerótica, com base em sua natureza simples, ampla disponibilidade e capacidade demonstrada para descrever a estrutura da parede arterial com melhor resolução do que qualquer outra técnica similar (ressonância magnética ou técnicas radiográficas). (34,35)

Também se sabe que o aumento da espessura do CMIC pode ser usado para a previsão de AVC e DAC. (57,58). Realizar as medidas do CMIC em contextos clínicos são recomendadas pelas sociedades de cardiologia e hipertensão do Brasil, EUA e Europa, seguindo suas diretrizes. (63-67).

2.4.2 Complexo miointimal da carótida e pré-eclâmpsia

Sabendo que disfunção endotelial é um mecanismo patogênico comum na PE e no processo aterosclerótico, foi necessário comparar o CMIC de mulheres que tiveram a doença a controles que não tiveram. Estudos demonstram que mulheres com história de PE tem o CMIC mais espesso do que mulheres com gravidez anterior normal. (67-72).

Uma meta-análise de dez estudos realizados dez ou mais anos após o parto incluiu 813 mulheres com e 2874 sem histórico de PE, demonstrando que o CMIC foi maior no primeiro grupo (73).

Magnusson et al. (74) verificaram que os fatores de que RCV estão presentes anos antes da gravidez estão associados com um risco maior de PE. Esta descoberta

sugere que os perfis cardiovasculares e metabólicas desfavoráveis podem representar causas primárias de PE e que estes fatores predispõem tanto para esta doença quanto, subsequentemente, para DAC.

Milic et al fizeram uma revisão sistemática e metanálise de dez artigos que avaliaram o CMIC durante a gestação em mulheres com e sem PE até março de 2016. Concluíram que as mulheres que tiveram PE tiveram CIMC significativamente maior do que aquelas que não tiveram PE (75). Esta associação entre o aumento do CMIC e PE leva à questão de o que vem primeiro.

A aterosclerose (pré-clínica) também pode preceder a PE. Magnussen et al. constataram que os fatores de risco cardiovascular presentes anos antes da gravidez estão associados ao risco de PE. (74). Esse achado sugere que perfis cardiovasculares e metabólicos desfavoráveis podem representar causas primárias de PE e que esses fatores predispõem tanto à PE quanto à DAC subsequente.

Alguns estudos demonstraram que a espessura da íntima-média carotídea era significativamente maior em mulheres com PE durante a gestação em comparação com mulheres grávidas normotensas. (9, 73, 76-81)

Em metanálise que incluiu 14 estudos, foi visto que as mulheres que tiveram PE o CMIC das carótidas foram significativamente maiores do que aquelas que não tiveram PE, tanto no momento do diagnóstico durante a gestação quanto 10 anos após o parto (75)

Bruckmann et al compararam o CMIC de 82 gestantes com PE e 618 gestantes normotensas entre o primeiro e segundo trimestres da gestação, verificando que houve um aumento significativo de espessura entre as que desenvolveram PE (81)

Estes mesmos autores realizaram um estudo prospectivo com 674 pacientes (56 desenvolveram PE) com o objetivo de avaliar as diferenças da espessura do CMIC antes do início da doença e pós-parto. Este estudo documentou um aumento da espessura do CMIC, em mulheres que mais tarde desenvolveram PE, sendo que essa diferença precedeu os sinais clínicos de PE e persistiu no pós-parto. (82)

Então existe a possibilidade de que os sinais pré-clínicos de aterosclerose, como por exemplo, o aumento do CMIC, pode ser observado antes do quadro clínico de PE.

3 JUSTIFICATIVA

A possibilidade de identificar a disfunção endotelial subclínica precoce, bem como alterações arteriais estruturais e / ou funcionais durante a gravidez, pode ser de valor em reconhecer precocemente uma possível doença hipertensiva gestacional subsequente. Acreditamos que esse estudo possa ter um impacto positivo no entendimento desta síndrome, bem como sobre a possibilidade de tratar de forma adequada e precoce essas pacientes.

4 HIPÓTESE

Hipótese alternativa: mulheres com PE têm um CMIC mais espesso em comparação com as gestantes normais e que estas diferenças devem surgir antes mesmo do estabelecimento do quadro clínico.

Hipótese nula: mulheres com PE não têm um CMIC mais espesso em comparação com as gestantes normais e que estas diferenças não devem surgir antes mesmo do estabelecimento do quadro clínico.

5 OBJETIVOS

5.1 GERAL

Testar a hipótese de que mulheres com PE têm um CMIC mais espesso em comparação com as gestantes normais antes mesmo do estabelecimento do quadro clínico.

5.2 ESPECÍFICOS

- Comparar as medidas do CMIC entre a idade das gestantes.
- Comparar as medidas do CMIC entre a paridade das gestantes
- Comparar as medidas do CMIC com o trimestre em que foi realizado o exame
- Determinar um ponto de corte do CMIC (com a melhor sensibilidade e especificidade) para diagnóstico de pré-eclâmpsia

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet*.2001;357:53–56.
- 2 Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*.2009;33:130–137
- 3 Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; (365):785-99
- 4 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. *BMJ*. 2007;335:974
- 5 Mc Donald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008; 156:918-930
- 6 Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. 2004. Preeclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* 174: 189-202
- 7 Eikendal AL, Groenewegen KA, Anderson TJ, Britton AR, Engstrom G, Evans GW, et al. Common carotid intima-media thickness relates to cardiovascular events in adults aged <45 years. *Hypertension*. 2015;65(4):707-13.
8. Ramos JGL., Sass N., Costa SHM. (2017). Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017; 39 (09): 496-512)
- 9 Antza C, Cifkova R, Kotsis V. Hypertensive complications of pregnancy: A clinical overview. *Metabolism*. 2018 Sep;86:102-111
- 10 Brown, M.A., Magee, L.A., Kenny, L. et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice 2018. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 13: 291–310. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.01.005>
- 11 Scazzocchio E, Figueras F, “Contemporary prediction of preeclampsia,” *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, vol. 23, no. 2, pp. 65–71, 2011

12 Roberts JM, Hubel CA, "The two stage model of preeclampsia: variations on the theme," *Placenta*, vol. 30, supplement A, pp. 532–537, 2009

13 Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA*. 2005;294:275g pregnancy. *JAMA*. 2005 Dec 7;294(21):2751-7

14 Kaihura C, Savvidou MD, Anderson JM, McEniery CM, Nicolaidis KH. Maternal arterial stiffness in pregnancies affected by preeclampsia. *Am J Physiol*. 2009; 297:H759–H764

15 Papageorgiou AT, Yu CKH, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaidis KH, "Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler," *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, vol. 112, no. 6, pp. 703–709, 2005

16 Khan F, Belch JF, MacLeod M, Mires G, "Changes in endothelial function precede the clinical disease in women in whom preeclampsia develops," *Hypertension*, vol. 46, no. 5, pp. 1123–1128, 2005.

17 Kaaja R, Tikkanen MJ, Viinikka L, Ylikorkala O. 1995. Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gynecol* 85: 353-56

18 Haukkamaa L, Moilanen L, Kattainen A, Luoto R, Kahonen M, Leinonen M, et al. Pre-eclampsia is a risk factor of carotid artery atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(6): 599–607.

19 Christensen M, Kronborg CS, Carlsen RK, Eldrup N, Knudsen UB (2017) Early gestational age at preeclampsia onset is associated with subclinical atherosclerosis 12 years after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 96: 1084–1092.

20 Christensen M, Kronborg CS, Eldrup N, Rossen NB, Knudsen UB. Preeclampsia and cardiovascular disease risk assessment - Do arterial stiffness and atherosclerosis uncover increased risk ten years after delivery? *Pregnancy Hypertens*. 2016 Apr;6(2):11 0-4.

21 Brown CE, Flynn J, Carty DM, Scotland G, Delles C. "Vascular Consequences of Preeclampsia. *J Hypertens*. 2015 Jun;33 Suppl 1:e46.

22 Bokslag A, Teunissen PW, Franssen C, et al. Effect of early-onset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:523.e1-7.,

23 Ying W, Catov JM, Ouyang P, Hopkins J. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal cardiovascular risk classification and epidemiology of HDP. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7:9382.

24 Tooher J, Thornton C, Makris A, Ogle R, Korda A, Hennessy A. All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease. *Hypertension.* 2017; 70:798–803

25 Grand'Maison S., Pilote L., Landry T., Okano M., Dayan N. Markers of vascular dysfunction after hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2016 dec; 68:1447–1458..

26 Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al.. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual.* 2017

27 Aykas F, Solak Y, Erden A, Bulut K, Dogan S, Sarli B, Acmaz G, Afsar B, Siriopol D, Covic A, Sharma S, Johnson RJ, Kanbay M. Persistence of cardiovascular risk factors in women with previous preeclampsia: a long-term follow-up study. *J Investig Med.* 2015 Apr;63(4):641-5.

28 De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al.. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III-33–III-38

29 Naessen T, Rodriguez-Macias K. Menopausal estrogen therapy counteracts normal aging effects on intima thickness, media thickness and intima/media ratio in carotid and femoral arteries. An investigation using noninvasive high-frequency ultrasound. *Atherosclerosis.* 2006;189:387–392.

30 Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ* 2002 325: 157-60.

31 Canti IC, Komlos M, Martins-Costa SH, Geraldo Lopes Ramos J, Capp E, Corleta HE. Risk factors for cardiovascular disease ten years after preeclampsia. *Sao Paulo Med J.* 2010;128:10–3.

32 Rundek T, Gardener H, Della-Morte D, Dong C, Cabral D, Tiozzo E, Roberts E, Crisby M, Cheung K, Demmer R, Elkind M, Sacco R, Desvarieux M The relationship between carotid intima-media thickness and carotid plaque in the Northern Manhattan Study- *Atherosclerosis* Volume 241, Issue 2, August 2015, Pages 364-370

33 Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74:1399–1406.

34 Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, et al: Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37: 87–92.

35 Van der Meer IM, Iglesias del Sol A, Hak AE, et al: Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: The Rotterdam Study. *Stroke* 2003; 34: 2374–2379.

36 Ibrahim A. Awad, Hanan Y. Abbas - Ultrasound evaluation of carotid artery intima-media thickness in patients with risk factors for cardiovascular disease - *International Journal of Diagnostic Imaging* 2017, Vol. 4, No. 2

37 Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42(2):517-84.

38 Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006; 98(2A):2H-15H.

39 Silvestrini M, Cagnetti C, Pasqualetti P, et al. Carotid wall thickness and stroke risk in patients with asymptomatic internal carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2010;210:452-7

40 Johnsen SH, Mathiesen EB, et al. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2009;11:21-7

41 Bots ML, Sutton-Tyrrell K. Lessons from the past and promises for the future for carotid intima-media thickness. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(17):1599-604.

42 Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2426-30.

43 Baldassarre D, Amato M, Pustina L, et al. Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2007; 191: 403-8.

44 Baldassarre D, Veglia F, Hamsten A, et al. Progression of carotid intima-media thickness as predictor of vascular events: results from the IMPROVE study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2273-9.

45 Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2008; 168: 1333-9.

46 Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, et al. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 880-90.

47 Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999; 22: 149-57.

48 Gepner AD, Korcarz CE, Aeschlimann SE, et al. Validation of a carotid intima-media thickness border detection program for use in an office setting. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 223-8.

49 Juonala M, Viikari JS, Laitinen T et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima media thickness in young adults the cardiovascular risk in young Finns study. *Circ* 2004;110(18):2918-2923.

50 Durga J, Verhoef P, Bots ML, Schouten E. Homocysteine and carotid intima-media thickness: a critical appraisal of the evidence. *Atherosclerosis* 2004;176(1)

51 Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction. *Circ* 2004;109(9):1089-1094.

52 Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, et al: Earlyonset carotid atherosclerosis associated with increased intima media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke* 2003; 34: 58–63.

53 Luedemann J, Schminke U, Berger K, et al: Association between behavior-dependent cardiovascular risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 2002; 33: 2929–2935.

54 Touboul PJ, Elbaz A, Koller C, Lucas C, Adrai V, Chedru F, Amarengo P: Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: The 'Etude du Profil Génétique de l'Infarctus Cérébral' (GENIC) casecontrol study. The GENIC Investigators. *Circulation* 2000; 102: 313–318.

55 Lorenz MW, Markus S, Bots M-L, et al: A systematic review and meta-analysis: prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. *Circulation* 2007; 115: 459–467.

56 Carpenter M, Sinclair H, Kunadian, V - Carotid Intima Media Thickness and Its Utility as a Predictor of Cardiovascular Disease: A Review of Evidence *Cardiology in Review: March/April 2016 - Volume 24 - Issue 2 - p 70–75*

57 Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakamura F, Miyamoto Y - Impact of Intima–Media Thickness Progression in the Common Carotid Arteries on the Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Suita Study - *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 5; 7(11):

58 Lorenz MW, Gao L, Ziegelbauer K, Norata GD, Empana JP, Schmidtman I, Lin HJ, McLachlan S, Bokemark L, Ronkainen K, Amato M, Schminke U, Srinivasan SR, Lind L, Okazaki S, Stehouwer CDA, Willeit P, Polak JF, Steinmetz H, Sander D, Poppert H, Desvarieux M, Ikram MA, Johnsen SH, Staub D, Sirtori CR, Iglseder B, Beloqui O, Engström G, Frieria A, Rozza F, Xie W, Parraga G, Grigore L, Plichart M, Blankenberg S, Su TC, Schmidt C, Tuomainen TP, Veglia F, Völzke H, Nijpels G, Willeit J, Sacco RL, Franco OH, Uthoff H, Hedblad B, Suarez C, Izzo R, Zhao D, Wannarong T, Catapano A, Ducimetiere P, Espinola-Klein C, Chien KL, Price JF, Bergström G, Kauhanen J, Tremoli E, Dörr M, Berenson G, Kitagawa K, Dekker JM, Kiechl S, Sitzer M, Bickel H, Rundek T, Hofman A, Mathiesen EB, Castelnovo S, Landecho MF, Rosvall M, Gabriel R, de Luca N, Liu J, Baldassarre D, Kavousi M, de Groot E, Bots ML, Yanez DN, Thompson SG PROG-IMT study group. Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk - Results from the PROG-IMT collaboration. *PLoS One.* 2018

59 Rodilla ES; Sempere E; Carreras B; De Berardinis B; Costa Muñoz J; Pascual J; Determinantes of Intima-Media Thickness in Incident Hypertension - *Journal of Hypertension: July 2019 - Volume 37 - Issue - p e208*

60 Ribeiro A, Lotufo P, Fujita A, Goulart A, Chor D, Mill J, Bensenor I, Santos I Association Between Short-Term Systolic Blood Pressure Variability and Carotid Intima-Media Thickness in ELSA-Brasil Baseline *American Journal of Hypertension, Volume 30, Issue 10, October 2017, Pages 954–960,*

61 Shi M, Wu Y, Ni J, Bai L, Lu H, Tu J, Wang J, Ning X Correlation between hypertension and common carotid artery intima-media thickness in rural China: a

population-based study *Journal of Human Hypertension* volume 32, pages 548–554 (2018)

62 Magnussen CG Carotid artery intima-media thickness and hypertensive heart disease: a short review *Clin Hypertens.* 2017 Apr 2;23:7.

63 Williams B, Giuseppe M, Wilko M, Enrico S, Rosei A, Aziz M, Burnier M, Clement D, Coca A, Simone G, Dominiczak A, Felix T, Redon T, Zanchetti L, Sverre MK, Kreutz KR, Laurent S, Lip, McManus R, Narkiewicz M, Ruschitzka F, Schmieder R, Costas E, Aboyans TV, Desormais I- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104,

64 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) *Eur Heart J.* 2016;37:2315–2381.

65 Michael J. Wolk, Steven R. Bailey, John U. Doherty, Pamela S. Douglas, Robert C. Hendel, Christopher M. Kramer, James K. Min, Manesh R. Patel, Lisa Rosenbaum, Leslee J. Shaw, Raymond F. Stainback and Joseph M. Allen ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease *Journal of the American College of Cardiology* Volume 63, Issue 4, February 2014

66 Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, Bortolotto LA, Franco RJS, Poli-de-Figueiredo CE, Jardim PCBV, Amodeo C, Barbosa ECD, Koch V, Gomes MAM, Paula RB, Póvoa RMS, Colombo FC, Ferreira Filho S, Miranda RD, Machado CA, Nobre F, Nogueira AR, Mion Júnior D, Kaiser S, Forjaz CLM, Almeida FA, Martim JFV, Sass N, Drager LF, Muxfeldt E, Bodanese LC, Feitosa AD, Malta D, Fuchs S, Magalhães ME, Oigman W, Moreira Filho O. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107(supl. 3):1-82

67 Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 supl. 1):1-20.

68 Akhter T, Larsson M, Wikström AK, Naessen T. Thicknesses of individual layers of artery wall indicate increased cardiovascular risk in severe pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Jun;43(6):675-80.

69 Ciftci FC, Caliskan M, Ciftci O, Gullu H, Uckuyu A, Toprak E, Yanik F. - Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in preeclampsia. *J Am Soc Hypertens.* 2014 Nov;8(11):820-6.

70 Akhter T, Wikström AK, Larsson M, Naessen T. Individual common carotid artery wall layer dimensions, but not carotid intima-media thickness, indicate increased cardiovascular risk in women with preeclampsia: an investigation using noninvasive high-frequency ultrasound. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013 Sep;6(5):762-64

71 Sharashkina N, Runikhina N, Tkacheva O, Novikova I. Preeclampsia and pregnancy induced hypertension and carotid artery atherosclerosis. *Pregnancy Hypertens.* 2012 Jul;2(3):294-5.

72 Blaauw J, van Pampus MG, Van Doormaal JJ, Fokkema MR, Fidler V, Smit AJ, Aarnoudse JG. Increased intima-media-thickness after early onset of preeclampsia. *Obstet Gynecol,* 2006 Jun; 107(6): 1345-51.

73 Garovic VD, Milic NM, Weissgerber TL, Mielke MM, Bailey KR, Lahr B5, Jayachandran M, White WM, Hodis HN, Miller VM. Carotid Artery Intima-Media Thickness and Subclinical Atherosclerosis in Women With Remote Histories of Preeclampsia: Results From a Rochester Epidemiology Project-Based Study and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2017 Sep;92(9):1328-134

74 Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Smith GD, Romundstad PR. 2007. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 335:978

75 Milic NM, Milin-Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jan;49(1):110-115.

76 Memari B, Moghiseh N, Mohammadian F, Ghajarzadeh M, Ghoreishian H - Association of Pre-Eclampsia with Carotid Artery Intima-Media Thickness and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - *J. Clin. Med.* 2018, 7(9), 275;

77 Maliheh A, Ehsan E, Lida J, Leila P, Golnaz I, Navid D, Parvaneh I
Comparison of carotid artery intima media thickness in preeclamptic patients with healthy normotensive pregnant women - Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility august 2017 , volume 20 , number 6; Page(s) 1 To 7.

78 Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijmens B, Gratacos E.
Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early- versus late-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2013 Dec;209(6):558.e1-558.e14.

79 Yuan LJ, Xue D, Duan YY, Cao TS, Yang HG, Zhou N. Carotid arterial intima-media thickness and arterial stiffness in pre-eclampsia: analysis with a radiofrequency ultrasound technique. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Dec;42(6):644-52.

80 Verissimo C - Intima-media thickness and hypertensive disorders of pregnancy: a prospective study]. Rev Port Cir Cardiorac Vasc. 2010 Apr-Jun;17(2):123-8. 2010

81 . Brueckmann A, Seeliger C, Schlembach D, Schlußner E. Carotid intima-media-thickness in the first trimester as a predictor of preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2013 Apr;3(2):84.

82 Brückmann A, Seeliger C, Schlembach D, Schlußner E Carotid intima-media-thickness precedes the clinical onset of preeclampsia and persists postpartum: A longitudinal study - Ultraschall in Med 2016; 37 - SL9_1

6 ARTIGO EM INGLÊS

INCREASE OF THE CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS IN PREECLAMPSIA

R. Moreira Neto, J. G. L. Ramos

Affiliations: Graduate Program in Gynecology and Obstetrics (PPGGO), Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Running title: CIMT as preeclampsia predictor

Corresponding author: Raul Moreira Neto, MD. Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Phone: x55-51-99910-5500; E-mail: raul_m_net@hotmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-376>

Raul Moreira Neto - <https://orcid.org/0000-0001-7308-376>

Jose Geraldo Lopes Ramos - <https://orcid.org/0000-0002-3789-885X>

ABSTRACT

Background: The aim of the study was to determine *carotid* intima-media thickness (CIMT) values in patients who developed and did not develop preeclampsia (PE), and to determine whether CIMT values could be predictors of PE development.

Methods: The study included pregnant women who were examined by regular ultrasound examination at the Materno-Infantil Presidente Vargas Hospital (HMIPV) in Porto Alegre, Brazil, from April 2016 to September 2017. The examinations were performed every three months. Patients were divided into two groups. The first group included patients diagnosed with preeclampsia (n = 21) and second group included patients who did not have preeclampsia (n = 199). A high frequency ultrasound device (12 MHz) with a semi-automatic method was used to estimate CIMT.

Results: CIMT was significantly higher in pregnant women with PE than in women without PE (0.55 ± 0.11 vs. 0.44 ± 0.06 , respectively; $p < 0.001$). Using a cut-off value of 0.51 mm, CIMT had a specificity of 77.9% and sensitivity of 81% in the diagnosis of PE. With CIMT ≥ 0.6 mm, the probability of a patient developing PE was 44.4%; with CIMT < 0.42 mm, the probability was only 4.2%.

Conclusions: An increase in CIMT was associated with the onset of PE. CIMT values were significantly higher in patients who develop PE.

Keywords: preeclampsia, pregnancy, screening, carotid intima media thickness

INTRODUCTION

Atherosclerosis is the primary cause of cardiovascular diseases (1). The complication of atherosclerosis is atherothrombosis which can have fatal consequences (cerebrovascular and cardiovascular incidents). Given the high percentage of potentially fatal complications of atherothrombosis (the process progresses through life, before finally manifesting as an acute ischemic event), a proper understanding of the pathogenesis of this disease is of great importance for determining the optimal modalities of prophylaxis and therapy (2,3). Atherosclerosis is a chronic inflammatory process in the arterial intima and is characterized by thickness of the blood vessel intima, with lipids and macrophage accumulation (2,3). Preeclampsia (PE) is a multisystemic disease, complicating 3-8% of pregnancies, and is one of the largest causes of maternal mortality (4,5). It is defined as new onset hypertension after 20 weeks of gestation with systolic blood pressure > 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg and significant proteinuria (300 mg of protein in 24 hours) (6,7). Pathophysiological consequences are impaired placental perfusion and consequent involvement of the whole organism including renal, hematologic, hepatological and neurological complications and fetal growth restriction (6,7). Risk factors for atherosclerosis are also risk factors for preeclampsia (8,9). The first step in the process of atherosclerosis is increase in *carotid* intima-media thickness (CIMT) (2,3). CIMT is associated with the onset of incident hypertension in a population without already verified hypertension (10). Endothelial dysfunction, the basis of the onset of atherothrombosis, is the process underlying the preeclampsia (11,12). Endothelial

dysfunction contributes to the degree of preeclampsia (13). Dysfunctional endothelium is characterized by reduced nitric oxide bioavailability and overproduction of endothelin (1), which impairs vascular hemostasis; increased expression of adhesion molecules and increased blood thrombogenicity through excretion of locally active substances (2,3). Prediction of preeclampsia onset for optimal therapeutic modality and prevention of the effects of preeclampsia on the mother and fetus is a goal in the daily work of the clinician. The use of non-invasive, high-resolution ultrasound-based imaging has enabled the detection of atherosclerosis, and the question is whether CIMT can be a predictor of preeclampsia in an asymptomatic population. The aim of the study was to evaluate CIMT values in patients who developed and did not develop preeclampsia, and to determine whether CIMT values could be predictors of preeclampsia development.

PATIENTS AND METHODS

The research was prospective cohort study that included 220 pregnant women who undergone ultrasound examinations at the Materno-Infantil Presidente Vargas Hospital (HMIPV) in Porto Alegre, Brazil, from April 2016 to September 2017. Research compared a Gaussian continuous variable (CIMT) among pregnant women who developed PE and controls without PE, maintaining a ratio (m) of approximately 13 controls per event according to the expected rate of 7% of preeclampsia in Brazilian population (14). A total of 325 pregnant women were screened for the study leading to the expectation of approximately 25 (7.7%) PE and 300 controls, assuming $m = 13$,

statistical power of 90% ($\beta = 0.10$), type I error of 5% ($\alpha = 0.05$), standard deviation of 0.14 mm and effect size of 0,10 mm.

The examinations were performed every three months. Patients were divided into two groups. The first group included patients diagnosed with preeclampsia ($n = 21$) and second group included patients who did not have preeclampsia ($n = 199$). Each patient signed an informed consent and the study was approved by the National Ethics Committee, Brazilian Ministry of Health. All patients were monitored during pregnancy. The criterion for inclusion in the study was pregnant women who monitor their pregnancy in HMIPV. Exclusion criteria were as follows: multiple pregnancy, fetal abnormalities, previously verified hypertension, diabetes mellitus, thrombophilia, chronic renal disease, previous pregnancy with PE and molar pregnancy. Demographic and anamnestic data on each patient were processed.

The CIMT evaluation was performed in accordance with the statement From the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force as well as in accordance with the 2013 ESH / ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) (15,16). Ultrasound was performed while the patients were in a supine position. High-resolution B-mode images of the right and left common carotid arteries were collected using a Samsung HM70A, a device (Samsung, Seoul, South Korea), equipped with a linear, high- resolution transducer set to 12 MHz CIMT was defined as mean distance between intima and media double-line pattern expressed in millimeters, measured on both sides of common carotid artery, considering mean values for

analysis, as recommended in previous studies (15,16,17). The detection was performed by semi-automated method, since it is less operator dependent, more reproducible, has lower inter-observer variation, and provides the average and maximum value of >100 points in a single evaluation compared to the manual method (Figure 1) (14,18).

Figure 1 – Carotid intima media thickness measured by semi-automated method



Patients were followed up until the end of their pregnancy to check whether they developed PE, as defined by the recommendations of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy revised in 2018. Proteinuria is not mandatory for a diagnosis of pre-eclampsia. Rather, this is diagnosed by the presence of de novo hypertension after 20 weeks of gestation (SBP ≥ 140 and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg) accompanied by proteinuria and/or evidence of maternal acute kidney injury, liver

dysfunction, neurological features, hemolysis or thrombocytopenia, and/or fetal growth restriction (18).

Quantitative data were described by mean, standard deviation, minimum, and maximum values. When distributional assumptions were in doubt, results were presented in median and interquartile range. Comparisons between quantitative data were performed by Student's t-test or rank tests when needed. Comparisons between categorical data were performed by chi-square test or Fisher's exact test. The relationships between the variables were tested using the parametric Pearson or Spearman correlation. The results were presented by number of cases, percentage, arithmetic mean, standard deviation, median with interquartile range, area under the curve (AUC), while ROC (receiver operating curve) analysis was used to determine sensitivity and specificity. All tests were performed with an accuracy level of 95% ($p < 0.05$). Data were analyzed using IBM-SPSS version 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) and R version 3.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

RESULTS

The mean age of pregnant women was 33.6 ± 14 years for patients with PE and 30.3 ± 9 years for those without PE. Patients with PE had, on average, more children than those without PE (2.38 vs 1.84). No significant difference in age or number of pregnancies was found between those with PE or without PE ($P < 0.001$). The general characteristics of the study population are given in Table 1.

Table 1. Characteristics of the patients

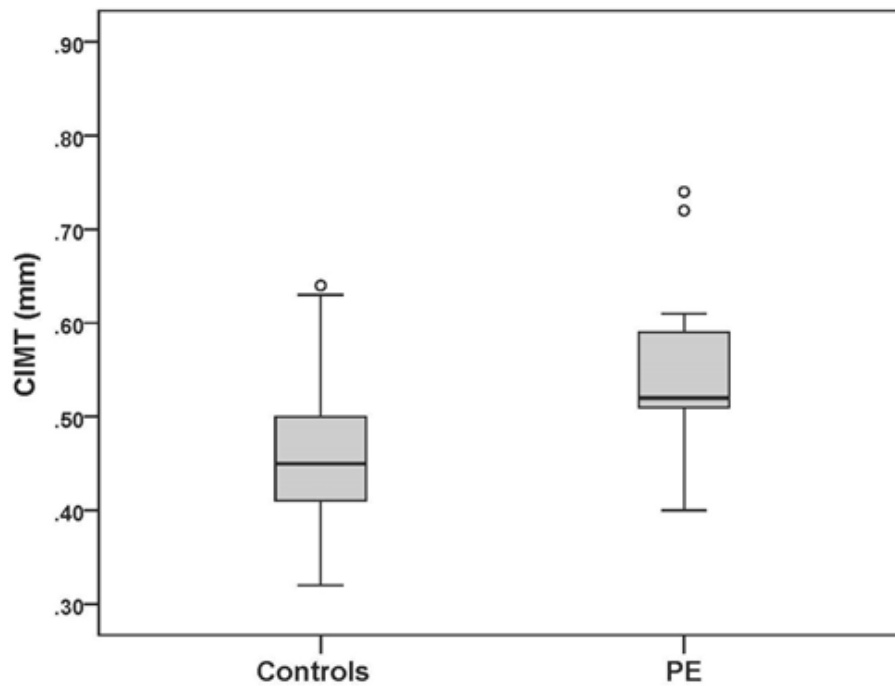
	Control group n = 199	Group with preeclampsia n = 21	p
Age			0,012 ^[a]
mean ± SD	30,3±5,9	33,6±4,6	
mínimum – maximum	16 – 43	25 – 42	
Number of pregnancies - n			0,059 ^[b]
mean	1,84	2,38	
P50	2	2	
P25-P75	1 – 2	1 – 3	
mínimum – maximum	1 – 6	1 – 6	
Evaluation moment - n (%)			0,019 ^[c]
first trimester	102 (51,3)	11 (52,4)	
second trimester	50 (25,1)	5 (23,8)	
third trimester	47 (23,6)	5 (23,8)	

SD - standard deviation; p -statistical significance; p50 -median; p25 -25th percentile; P75 -75th percentile; [a] Student's t-test; [b] U test Mann-Whitney; [c] Fisher's exact test;

Regarding the evaluation period of the CMIT, more than half of the pregnant women, both in the control group (51.3%) and PE group (52.4%), underwent CMIT measurement in the first trimester of pregnancy. No significant correlations were observed between CIMT and patient's age ($r = 0.22$), number of pregnancies ($r = 0.08$), and gestational period in which the measurement was taken ($r = 0.02$). Pregnant

women with PE had higher CIMT than normotensive pregnant women (0.55 ± 0.07 vs 0.45 ± 0.12 , respectively; $p < 0.001$) (Figure 2).

Fig. 2. Distribution of carotid intima media thickness (CIMT) values between control and preeclamptic patients (PE)

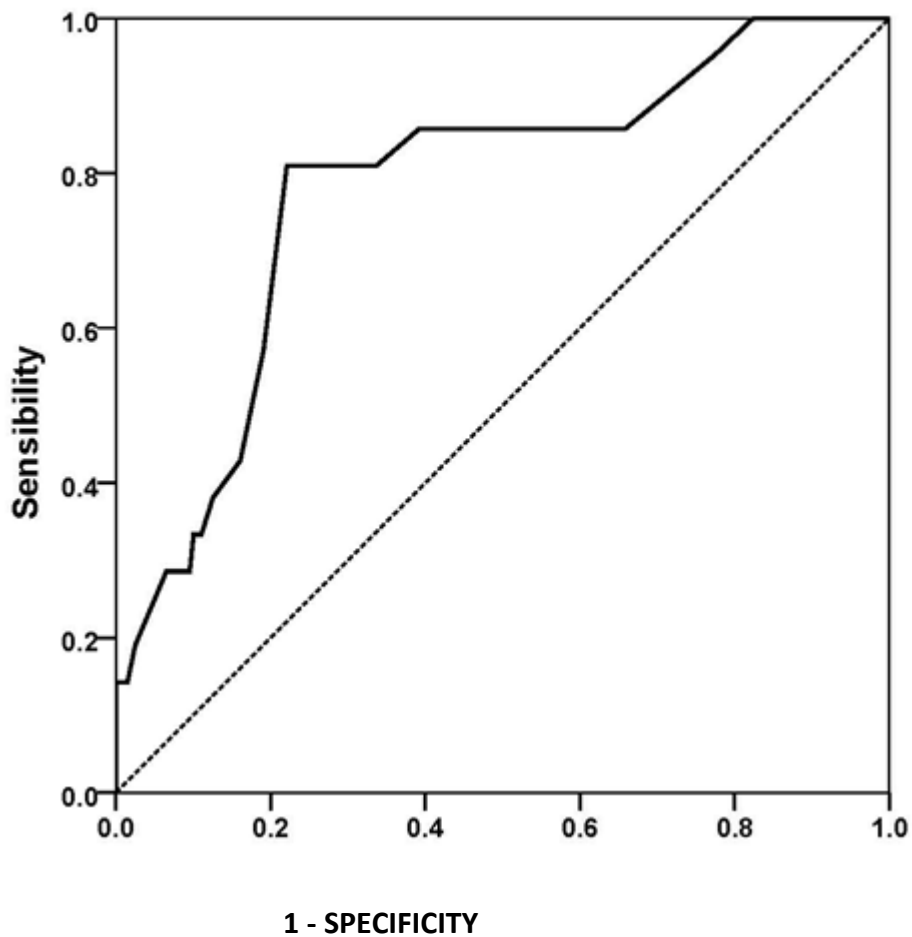


Mean±SD	0,45±0,06		0,55±0,11
Median	0,45		0,52
P25 – P75	0,41 – 0,50		0,51 – 0,60
Minimum-maximum	0,32 – 0,64		0,40 – 0,89

After verifying the significant difference in CIMT between patients with and without PE, a ROC curve was constructed to verify if this test has good accuracy in the diagnosis of PE (Figure 3).

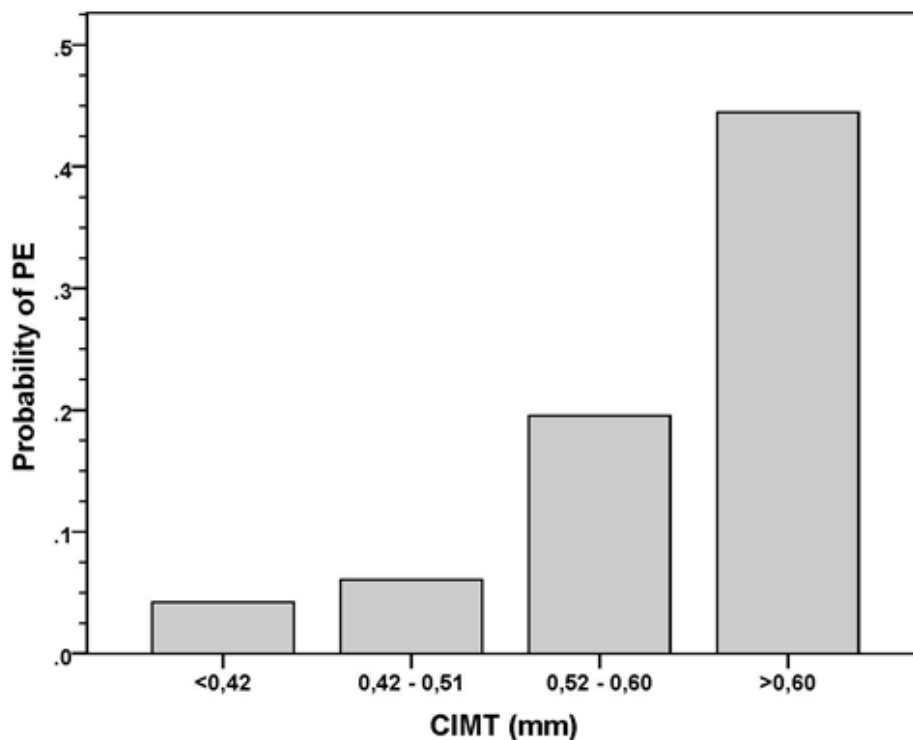
Fig. 3. Receiver operating characteristic (ROC) graph illustrating CIMT diagnostic ability for preeclampsia detection

AUC=0.78 - IC95%: (0.67 – 0.88)



The area under the ROC curves (AUC) was 0.78 and considered acceptable in the diagnosis of PE. With a CIMT cutoff point of 0.58 mm, the sensitivity of CIMT to diagnose PE is very low (28.6%), but the specificity is high (91%). However, if we choose a CIMT cutoff point of 0.51 mm, the sensitivity increases to 81%, and the specificity decreases at 77.9%. When CIMT value was ≥ 0.6 mm, the probability of the patient to develop PE was 44.4%; with CIMT < 0.5 mm, the probability was 6.1%, decreasing to 4.2% with CIMT < 0.42 mm (Figure 4).

Fig. 4. Bar graph representing the probability of the patient developing preeclampsia (PE) according to CIMT values.



DISCUSSION

Increased CIMT is an independent predictor of stroke and cardiovascular events (20-25). Eikendal et al. have concluded in 3067 adult patients younger than 45 years of age without symptomatic cardiovascular disease that CIMT may be a marker for cardiovascular risk (20). Awad et al. in 89 patients between 20 and 80 years of age, 88% of patients with hypertension reported an increase in CIMT (21). Baldassarre et al. showed on sample of 4482 patients that CIMT was associated with increased cardiovascular risk (22), which was also confirmed by Kokubo et al. in a study on 4724 patients (24). Utility of CIMT can predict vascular incident in asymptomatic patients (26). In PE, the placental helix arteries fail to lose their musculoelastic layers, leading exclusively to decreased placental perfusion (27). Milic et al. found that women who had PE had significantly higher CIMT than those who did not have PE, at the time of diagnosis and also in the first ten years after giving birth (28). The findings of our study showed that CIMT in pregnant women with PE was significantly higher than that in normotensive pregnant women, as has been similarly demonstrated in studies by other researchers (28–34). Memari et al. were comparing 21 pregnant women with preeclampsia and 21 pregnant women without PE. They indicated that CIMT was significantly higher in carotid arteries (29). Stergiotou et al. stated that early PE was characterized by increased carotid CIMT diameters, and arterial stiffness (30). Yuan et al. have concluded that changes in arterial internal diameter of carotids, wall thickness and arterial stiffening occur in PE, but this may reverse after giving birth (31). Mori et al. have shown that pre-existing hypertension is a factor leading to an increase in CIMT, and concluded that endothelial dysfunction induced by enhanced oxidative

stress is reversible in women with preeclampsia, and that vascular reactivity itself may be associated with earlier changes in hypertension (33). In our study, sensitivity of PE predicting was 81% with a cutoff point of CIMT of 0.51 mm, while if $\text{CIMT} \geq 0.6$ mm, the sensitivity was 44.4%. Magnussen et al. stated that estimated cardiovascular risk before pregnancy was associated with the onset of PE, and stated that already existing risk factors for cardiovascular disease may lead to the onset of PE and cardiovascular disease (25). This led to the conclusion that optimal treatment of cardiovascular pathology was also of particular importance in women who plan their pregnancy (25). Milic et al. concluded that atherosclerotic load is present in preeclamptic pregnancies and that it may be one of the mechanisms leading to this disease (28). CIMT measurements should be considered as supportive method in addition to biochemical and ultrasound parameters, which could assist the obstetricians in screening and preventing PE. Our research limits the number of patients with preeclampsia enrolled, but nonetheless, the research offers useful information that CIMT could be a predictor of preeclampsia in a previously asymptomatic population, and indicates that atherosclerosis is also one of the etiologic factors for preeclampsia. Continued follow-up of these patients after delivery may be the basis for a new study in which the occurrence of PE could be associated with the onset of a cardiovascular incident.

CONCLUSION

CIMT values were significantly higher in patients who develop PE. Early identification of high-risk patients in prevention of PE is imperative and CIMT may be additional marker, which will be with other biochemical and ultrasound parameters, a part of the mosaic that could predict the occurrence of PE.

Author contributions: All the authors have accepted responsibility for the entire content of this submitted manuscript and approved submission.

Research funding: None declared.

Employment or leadership: JGRL is a CNPq researcher.

Honorarium: None declared.

Competing interests: The funding organization(s) played no role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the report for publication.

References:

1. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407:233-241.
2. Kumar A, Cannon, CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clinic proceedings* 2009; 84: 917-38.
3. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradara A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med* 2014; 5: 927-46.
4. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Preeclampsia and future maternal health. *J Hypertens* 2010;28:1349–55.
5. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785–799.
6. Gupte S, Wagh G. Preeclampsia-eclampsia. *J Obstet Gynaecol India* 2014;64:4–13.
7. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7:467–74.
8. Duley L The global impact of pre-eclampsia and eclampsia, *Semin Perinatol* 2009; 33:130–7.
9. Naessen T, Rodriguez-Macias K. Menopausal estrogen therapy counteracts normal aging effects on intima thickness, media thickness and intima/media ratio in carotid and femoral arteries. An investigation using noninvasive high-frequency ultrasound, *Atherosclerosis* 2006; 189: 387–92.
10. Zhang L, Fan F, Qi L, Jia J, Yang Y, Li J, et al. The association between carotid intima-media thickness and new-onset hypertension in a Chinese community-based population. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19:269.
11. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol* 2014;5:372.
12. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:5–15.
13. Adu-Bonsaffoh K, Antwi DA, Gyan B, Obed SA. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women. *BMC Physiol* 2017; 17:5.
14. Ramos JGL, Martins-Costa S, Vettorazzi-Stuczynski J, Brietzke E. Morte materna em hospital terciário do Rio Grande do Sul - Brasil: um estudo de 20 anos. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003;25:431-436.
15. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, [Lonn E](#), [Kendall CB](#), [Mohler ER](#), et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate

- cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine [published correction appears in *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Apr;21(4):376]. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93–190.
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, [Redón J](#), [Zanchetti A](#), [Böhm M](#), et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–357.
 17. Ring M, Eriksson MJ, Jogestrand T, Caidahl K. Ultrasound measurements of carotid intima-media thickness by two semi-automated analysis systems. *Clin Physiol Funct Imaging* 2016; 36:389–95.
 18. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:291-310. doi:10.1016/j.preghy.2018.05.004
 19. Christler A, Felföldi E, Mosor M, Sauer D, Walch N, Dürauer A, et al. Semi-automation of process analytics reduces operator effect. *Bioprocess Biosyst Eng* 2020;43:753-764.
 20. Eikendal AL, Groenewegen KA, Anderson TJ, Britton AR, Engstrom G, Evans GW, et al. Common carotid intima-media thickness relates to cardiovascular events in adults aged <45 years. *Hypertension* 2015;65:707–13.
 21. Awad A, Abbas HY. Ultrasound evaluation of carotid artery intima-media thickness in patients with risk factors for cardiovascular disease, *Int J Diag Imaging* 2017; 4(2): 16-19.
 22. Baldassarre D, Veglia F, Hamsten A, Humphries SE, Rauramaa R, de Faire R, et al. Progression of carotid intima-media thickness as predictor of vascular events: results from the IMPROVE study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2273-2279.
 23. Carpenter M, Sinclair H, Kunadian V. Carotid Intima Media Thickness and Its Utility as a Predictor of Cardiovascular Disease: A Review of Evidence. *Cardiol Rev* 2016;24:70–5.
 24. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakamura F, Miyamoto Y. Impact of Intima-Media Thickness Progression in the Common Carotid Arteries on the Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Suita Study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007720.
 25. Magnussen CG. Carotid artery intima-media thickness and hypertensive heart disease: a short review. *Clin Hypertens* 2017;23:7.

26. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. *Circulation* 2007;115:459–67.
27. Van der Meer IM, Iglesias del Sol A, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JC. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: The Rotterdam Study. *Stroke* 2003;34:2374–9.
28. Milic NM, Milin-Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:110–5.
29. Memari B, Moghiseh N, Mohammadian F, Ghajarzadeh M, Ghoreishian H. Association of Pre-Eclampsia with Carotid Artery Intima Media Thickness and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Med* 2018;7:275.
30. Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijmens B, Gratacos E. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early- versus late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:558.e1–e14.
31. Yuan LJ, Xue D, Duan YY, Cao TS, Yang HG, Zhou N. Carotid arterial intima-media thickness and arterial stiffness in pre-eclampsia: analysis with a radiofrequency ultrasound technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:644–52.
32. Altin C, Yilmaz M, Ozsoy HM, [Gezmis E](#), [Balci S](#), Tekindal MA, et al. Assessment of epicardial fat and carotid intima media thickness in gestational hypertension. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44:1072–9.
33. Mori T, Watanabe K, Iwasaki A, Kimura C, Matsushita H, Shinohara K, et al. Differences in vascular reactivity between pregnant women with chronic hypertension and preeclampsia. *Hypertens Res* 2014;37(2):145–150.
34. Torrado J, Farro I, Zócalo Y, Farro F, Sosa C, Scasso S, et al. Preeclampsia Is Associated with Increased Central Aortic Pressure, Elastic Arteries Stiffness and Wave Reflections, and Resting and Recrutable Endothelial Dysfunction. *Int J Hypertens* 2015;2015:720683.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos convidando você para participar do estudo: “*Complexo Miointimal da Artéria Carótida e Pré-eclâmpsia*”. Esta pesquisa pretende avaliar gestantes com aumento da pressão arterial, desenvolvendo uma doença conhecida como pré-eclâmpsia, o que leva a riscos para a saúde da gestante e do bebê. Nestes casos, medidas especiais são tomadas para diminuir os riscos para a mãe e o bebê. Acreditamos que este estudo seja importante, pois procura identificar esta doença ainda no início da gestação e, possivelmente, possa tratá-la melhor. Como ainda não se sabe se há benefício deste novo método para prever a pré-eclâmpsia, este estudo não servirá para a sua gestação atual, mas poderá servir para o conhecimento da ciência e em futuras gestações, suas ou de outras pacientes.

Caso aceite participar, você precisará fazer um exame de ecografia durante sua gestação para avaliar a sua artéria carótida, situada no pescoço. Este exame será realizado durante sua consulta de pré-natal de rotina. Além disso, será realizada uma entrevista para coletar alguns dados seus. Serão verificados seu peso e altura. Se houver alguma alteração clínica importante, seu médico assistente será avisado. Não são conhecidos riscos para você ou para seu bebê na realização deste exame.

Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de pedir qualquer esclarecimento, bastando para isso entrar em contato com o pesquisador Raul Moreira Neto, na Assessoria de Ensino e Pesquisa do Hospital Presidente Vargas, situado no 8º andar do Bloco A, ou através do telefone (51) 3389-3377. Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo em seu atendimento assistencial.

As informações desta pesquisa serão confidenciais, sendo utilizadas apenas para fins científicos. Os dados publicados sobre esta pesquisa não serão associados ao seu nome. Os pesquisadores necessitarão dos dados do prontuário da gestante após o parto (e antes da sua alta) para complemento do estudo. Os custos do exame de ultrassonografia serão assumidos pelos pesquisadores. A senhora terá direito a

uma via assinada deste documento.

Local da realização dos exames: Hospital Materno Infantil Presidente Vargas –
Setor de Medicina fetal: Avenida Independência 661, Bloco C, 6º andar.

Assinando este documento, você está concordando em participar da pesquisa
e autorizando o uso dos dados do seu prontuário hospitalar.

Porto Alegre, _____ de _____ de _____ .

Nome da participante

Assinatura da participante

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

ANEXO 2**FICHA DE DADOS DA PACIENTE**

(PRÉ-NATAL)

Número:

Data:

Prontuário:

Idade materna:

Idade gestacional:

Peso:

Altura:

IMC:

Pressão arterial:

Paridade: GESTA: PARA: CESÁREAS: ABORTOS:

(PÓS-NATAL)

IG ao nascimento:

Peso ao nascimento:

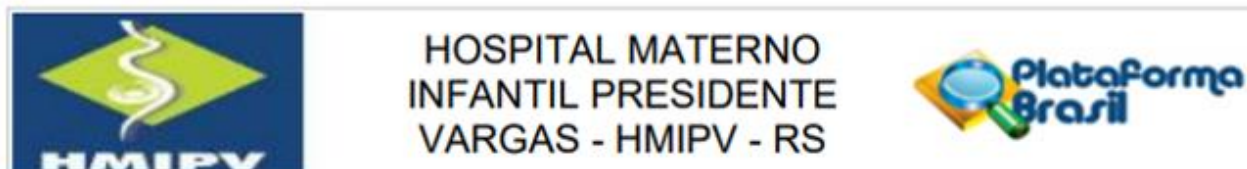
Parto normal ou cesariana:

Complicações durante a gravidez ou parto? Quais?

Medidas do complexo miointimal:

	MÉDIA	MÁXIMA
CAROTIDA DIR		
CARÓTIDA ESQ		

ANEXO 3

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Complexo Miointimal da Carótida e Pré-Eclâmpsia

Pesquisador: Raul Moreira Neto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54923516.9.0000.5329

Instituição Proponente: Hospital Materno Infantil Presidente Vargas - HMIPV - RS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.637.886

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não