

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher

Renata Felício Braga Paulino

**COMPARAÇÃO DO *STRAIN* GLOBAL LONGITUDINAL PELO
ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL EM
GESTANTES COM DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE PRÉ-ECLÂMPسيا E EM
GESTANTES SEM PRÉ-ECLÂMPسيا**

Belo Horizonte

2023

Renata Felício Braga Paulino

**COMPARAÇÃO DO *STRAIN* GLOBAL LONGITUDINAL DO VENTRÍCULO
ESQUERDO PELO ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL EM GESTANTES
COM PRÉ-ECLÂMPسيا E EM GESTANTES SEM PRÉ-ECLÂMPسيا**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre Saúde da Mulher.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Vitor Leite.

Coorientadora: Cláudia Maria Vilas Freire.

Belo Horizonte

2023

Paulino, Renata Felício Braga.

P328c Comparação do Strain Global Longitudinal pelo Ecocardiograma Bidimensional em gestantes com diagnóstico clínico de Pré-Eclâmpsia e em gestantes sem Pré-Eclâmpsia [recursos eletrônicos]. / Renata Felício Braga Paulino. - - Belo Horizonte: Ano de Publicação.

80f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Henrique Vítor Leite.

Coorientador (a): Cláudia Maria Vilas Freire.

Área de concentração: Saúde da Mulher.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Pré-Eclâmpsia. 2. Deformação Longitudinal Global. 3. Ecocardiografia. 4. Gestantes. 5. Dissertação Acadêmica. I. Leite, Henrique Vítor. II. Freire, Cláudia Maria Vilas. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WQ 215



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
CENTRO DE PÓS GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER
ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA/RENATA FELICIO BRAGA PAULINO

Realizou-se, no dia 24 de maio de 2023, às 14:00 horas, modo remoto, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *Comparação do strain global longitudinal do ventrículo esquerdo através do ecocardiograma bidimensional em gestantes com pré-eclâmpsia e em gestantes sem pré-eclâmpsia.*, apresentada por RENATA FELICIO BRAGA PAULINO, número de registro 2021653832, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Henrique Vitor Leite - Orientador (UFMG), Prof(a). Jacqueline Braga Pereira (UFMG), Prof(a). Marcia de Melo Barbosa (SOCOR).

A Comissão considerou a dissertação:

(X) Aprovada

() Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 24 de maio de 2023.

Prof(a). Henrique Vitor Leite (Doutor)

Prof(a). Jacqueline Braga Pereira (Doutora)

Prof(a). Marcia de Melo Barbosa (Doutora)



Documento assinado eletronicamente por **Jacqueline Braga Pereira, Professora do Magistério Superior**, em 24/05/2023, às 16:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Henrique Vitor Leite, Professor do Magistério Superior**, em 18/09/2023, às 14:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Marcia de Melo Barbosa, Usuária Externa**, em 07/11/2023, às 09:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2316018** e o código CRC **24AADD7C**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Alessandro Fernandes Moreira.

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Fernando Marcos dos Reis

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

Coordenador: Prof^a. Zilma Silveira Nogueira Reis

Subcoordenador: Prof^a. Ana Luiza Lunardi Rocha Baroni

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

Prof. Fernando Marcos do Reis

Prof. Henrique Vitor Leite

Prof. Eduardo Batista Candido

A Deus,
por me guiar em Minha caminhada.

Ao Ivan,
meu marido e companheiro de vida.

Aos meus filhos, Gabriel e Sofia,
por serem a luz dos meus dias, minha alegria.

Aos meus, pais Renato e Míriam,
por serem minha inspiração e meu exemplo.

A minha irmã, Raquel,
pelo incentivo e apoio.

Aos amigos e familiares,
por fazerem parte dessa grande conquista.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Henrique Vitor Leite, pela orientação e conhecimentos compartilhados.

À Professora Cláudia Maria Vilas Freire, por quem sinto profunda admiração e respeito. Minha professora desde a residência em Ecocardiografia.

Às colegas da equipe da Cardio-obstetrícia, Patrícia Tavares Felipe Marcatti e Juliana Rodrigues Soares Oliveira, pelo incentivo, ensinamentos e parceria.

A toda a equipe do Hospital Mater Dei Santo Agostinho e Betim, em especial aos colegas da equipe de Ginecologia e Obstetrícia e às secretárias do Setor de Ecocardiograma, pela disponibilidade.

Aos brilhantes acadêmicos Úrsula, Vitor, Sarah, Victória e Gabriel, pela dedicação e ajuda.

Às queridas pacientes, mães fortes e lutadoras. Muitos ensinamentos de vida. Gratidão.

RESUMO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença grave, multifatorial que acomete gestantes em todo o mundo. Sabe-se hoje que, além de ser responsável por grande morbimortalidade materno-fetal, está também associada ao aumento de risco cardiovascular materno futuro. A identificação das possíveis causas associadas a esse aumento de risco, porém, ainda é um desafio. A análise do *strain* global longitudinal (SGL) do ventrículo esquerdo (VE) pela técnica do *speckle tracking* ao ecocardiograma transtorácico (STE) tem sido considerada capaz de identificar disfunção ventricular precoce com potencial para estratificação de risco e possivelmente para acompanhamento dessas mulheres. Dados preliminares acerca da utilidade da técnica do SGL como marcador de disfunção miocárdica precoce em pacientes com pré-eclâmpsia mostraram-se promissores. A hipótese do presente estudo foi de que o SGL do VE realizado pela técnica do *speckle tracking* ao ecocardiograma bidimensional é reduzido em mulheres com pré-eclâmpsia. Assim, o objetivo desta pesquisa foi avaliar o SGL em pacientes com pré-eclâmpsia, comparando os valores do *strain* em gestantes sem comorbidade. Para tal, um estudo de coorte, transversal, observacional foi realizado com pacientes do Hospital Mater Dei Santo Agostinho e Mater Dei Betim. Foram incluídas gestantes (idade ≥ 18 anos) sem cardiopatia prévia e com imagens adequadas para análise. As pacientes incluídas foram submetidas à coleta de dados clínicos e estudo ecocardiográfico até 14 dias após diagnóstico de pré-eclâmpsia, segundo critério proposto pelo Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras. Foram selecionadas, inicialmente, 32 gestantes, porém 26 foram incluídas na análise final e comparadas com 26 sem comorbidades segundo idade e idade gestacional. A mediana da idade foi de 33,5 [30,8-36,3] anos para o grupo-caso e 30,0 [30-35] anos para o grupo-controle; $p=0,399$. A mediana da idade gestacional na realização do primeiro ecocardiograma foi de 33 [28,8-34,3] semanas no grupo-caso e 31,5 [27,8-35] semanas no grupo-controle; $p=0,217$. Todas as pacientes possuíam fração de ejeção do VE preservada à inclusão, tanto pelo método de Teichholz (68,5% (64,8–73,0) para caso e 67,0% (63,0–71,0) para controle; $p=0,648$ quanto pelo método de Simpson (64,0% (60,0–67,0) para caso e 65,0% (62,0–7,0) para controle) $p=0,211$ e não ocorreram alterações significativas desse parâmetro durante o acompanhamento. Apesar da fração de ejeção do VE preservada, a mediana do valor do SGL ventricular esquerdo foi menor para o grupo caso [19,0% (16,5–21,0)] em relação ao grupo-controle [21,4% (20,5–23,8); $p<0,001$], sendo mais reduzido em paciente com pré-eclâmpsia precoce [18,5% (16,4-20,8)]. Na comparação entre o grupo caso e o seguimento após três meses, houve significativa melhora do SGL do VE no subgrupo das pacientes com PE precoce ($<34s$), com mediana do valor do *strain* de 18,5% (16,4-20,8) ao diagnóstico de PE e 20,9% (18,3-22,4) no grupo puerpério com $p=0,013$. Em conclusão, os resultados demonstraram que o SGL do VE está significativamente reduzido em gestantes com pré-eclâmpsia em relação ao grupo gestantes sem comorbidades, com melhora dos valores no pós-parto no subgrupo de PE precoce (<34 semanas). Esses achados demonstram alterações no miocárdio das pacientes com PE, mesmo quando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ainda está normal.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia. Risco cardiovascular. *Speckle tracking strain*. *Strain* global longitudinal.

ABSTRACT

Preeclampsia is a serious condition that affects pregnant women worldwide and causes increased maternal and fetal morbidity and mortality as well as increased future cardiovascular risk. The pathophysiology is multifactorial and the identification of causes associated with increased cardiovascular risk is still a challenge. The Analysis of left ventricular longitudinal global strain (LVGLS) by speckle tracking transthoracic echocardiography (STE) has been considered capable of identifying early ventricular dysfunction with potential for risk stratification and possibly follow-up of these women. Preliminary data on the usefulness of the LVGLS technique as a marker of early myocardial dysfunction in patients with preeclampsia have shown promise. The hypothesis of the present study was that LVGLS performed by STE is reduced in women with preeclampsia. Thus, the aim of this study was to evaluate LVGLS in patients with preeclampsia, comparing the *strain* values in pregnant women without comorbidities. For this purpose, a cohort, cross-sectional, observational study was performed with patients from the tertiary Hospitals. Pregnant women, age ≥ 18 years, without previous heart disease and with images suitable for strain analysis were included. The patients underwent clinical data collection and echocardiographic study up to 14 days after diagnosis of preeclampsia. A total of 32 patients were initially selected, and 26 patients were included in the final analysis of this study. The median age was 33.5 [30.8-36.3] years for the case group and 30.0 [30-35] years for the control group. The median gestational age at the first echocardiogram was 33 [28.8- 34.3] weeks in the case group and 31.5 [27.8-35] weeks in the control group. All patients had preserved LV ejection fraction at inclusion, both by the Teichholz method in case group [68,5% (64,8 – 73,0)] vs control [67,0% (63,0–71,0)] and by the Simpson method in case group [64,0% (60,0–67,0) vs control 65,0% (62,0–67,0 64.5 \pm 4.4) and there were no significant changes in this parameter during follow-up. Despite the preserved LV ejection fraction, the value of the LVGLS was reduced for the case group 19,0% (16,5–21,0)] and preserved for the control group 21,4% (20,5–23,8); $p < 0,001$ being further reduced in patients with early preeclampsia [18,5% (16,4-20,8)]. Regarding the strain of the case patients and strain after delivery, there was a significant improvement in this value in early PE subgroup ($< 34s$), with a median of 18.5% (16.4-20.8) at PE diagnosis and 20.9% (18.3-22.4) in the puerperium group; $p = 0.013$). In conclusion, the results demonstrated a significant difference between the LVGLS values of PE patients compared to pregnant women without comorbidities with improvement after delivery, in patients with early preeclampsia ($< 34s$), showing alterations in the myocardium, even when the left ejection fraction is still normal.

Keywords: Preeclampsia. Cardiovascular risk. Speckle tracking strain. Global longitudinal strain.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
APO	Desfecho adverso da gestação
AVC	Acidente vascular cerebral
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
CV	Cardiovascular
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GLS	<i>Strain global longitudinal</i>
HELLP	Síndrome de plaquetas baixas
HLA-G	<i>Human leukocyte antigen G</i>
IC	Intervalo de confiança
ICEFEp	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
IgM	Imunoglobulina M
Kg	Quilograma
L	Longitudinal
LLN	Limite inferior da normalidade
LVGLS	<i>Strain global longitudinal do ventrículo esquerdo</i>
MACE	Evento cardiovascular adverso importante
mg/dL	Miligramas por decilitro
mm	Milímetro
mm ³	Milímetro cúbico
mmHg	Milímetro de mercúrio
ms	Milissegundos
OR	<i>Odds Ratio</i>
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PE	Pré-eclâmpsia
PIGF	Fator de crescimento placentário
Q	Quartil

RR	Risco relativo
SAF	Síndrome do anticorpo antifosfolípido
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
sEng	Endoglina solúvel
sFlt-1	Tirosina kinase-1 solúvel tipo fms
SGL	<i>Strain global longitudinal</i>
SHEG	Síndromes hipertensivas exclusivas da gravidez
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
SR	<i>Strain Rate</i>
STE	<i>Speckle Tracking Echocardiography</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDI	Doppler tecidual colorido
TGF- β	Fator de crescimento beta
VE	Ventrículo esquerdo
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
2.1 Definição de pré-eclâmpsia.....	14
2.2 Fisiopatologia.....	14
2.2.1 Fatores placentários.....	16
2.2.1.1 Remodelamento anormal das artérias espiraladas.....	16
2.2.1.2 Desenvolvimento anormal da placenta.....	17
2.2.1.3 Diferenciação defeituosa do trofoblasto e alteração decidual.....	18
2.2.1.4 Hipoperfusão e isquemia placentária.....	18
2.2.2 Fatores predisponentes maternos.....	19
2.2.2.1 Fatores imunológicos.....	19
2.2.2.2 Fatores genéticos.....	20
2.2.2.3 Inflamação.....	21
2.2.2.4 Disfunção endotelial.....	21
2.2.2.5 Endoglina solúvel.....	22
2.3 Fatores de risco para pré-eclâmpsia.....	23
2.4 Diagnóstico.....	24
2.5 Classificação da PE.....	24
2.6 Manifestações cardiovasculares na pré-eclâmpsia.....	26
2.7 O ecocardiograma e avaliação do <i>strain</i>	28
2.8.1 A ecocardiografia na gravidez.....	35
2.8.1.1 Tamanho da câmara.....	36
2.8.1.2 Válvulas.....	37
2.8.1.3 Função sistólica e diastólica.....	38
2.8.1.4 <i>Strain</i> na gravidez normal.....	39
2.8.1.5 A avaliação do <i>strain</i> na pré-eclâmpsia.....	41
2.9 Pré-eclâmpsia e risco cardiovascular futuro.....	43

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E baseou-se em Normas Nacionais da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para formato e texto e em Normas Internacionais do *International Committee of Medical Journals Editors* (ICMJE), estilo Vancouver, para as referências do artigo.

3 OBJETIVOS.....	46
3.1 Objetivo geral.....	46
3.2 Objetivos específicos.....	46
4 METODOLOGIA.....	47
4.1 Desenho e local do estudo.....	47
4.2 População/amostra.....	47
4.2.1 Critérios de inclusão.....	47
4.2.2 Critérios de exclusão.....	48
4.3 Protocolo do estudo.....	48
4.3.1 Dados clínicos.....	48
4.3.2 Dados ecocardiográficos.....	48
4.4 Cálculo amostral.....	50
4.5 Análise estatística.....	50
4.6 Aspectos éticos.....	50
5 RESULTADOS.....	51
5.1 Comparison of longitudinal global strain by two-dimensional echocardiography between pregnant women with preeclampsia and in pregnant women without preeclampsia – original article.....	51
6 CONCLUSÕES.....	67
REFERÊNCIAS.....	68

1 INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas exclusivas da gravidez (SHEG), que incluem hipertensão arterial crônica, hipertensão gestacional, eclâmpsia, pré-eclâmpsia (PE) e hipertensão arterial crônica com pré-eclâmpsia sobreposta, estão entre as complicações mais comuns durante a gestação, afetando cerca de 5-10% das grávidas em todo o mundo. São de grande importância, pois estão associadas ao aumento de morbimortalidade materna, fetal e neonatal (PAUDEL *et al.*, 2020). A pré-eclâmpsia, especificamente, acomete 2-4% das gestações, sendo uma doença grave, progressiva e que está associada a aproximadamente 46.000 mortes maternas e 500.000 mortes fetais e neonatais (MAGEE; NICOLAIDES; VON DADELSZEN, 2022).

No Brasil, os dados do Sistema Único de Saúde (SUS) mostram que cerca de três gestantes morrem por dia vítimas das complicações causadas pela pré-eclâmpsia (PE), sendo a incidência de 1,5% para pré-eclâmpsia e 0,6% para eclâmpsia (ABALOS *et al.*, 2013), com diferentes prevalências de acordo com o desenvolvimento regional. Em áreas mais desenvolvidas a prevalência de PE/eclâmpsia foi estimada em 0,2%, com índice de morte materna de 0,8%, enquanto em regiões menos favorecidas essa prevalência se eleva para 8,1%, com razão de morte materna correspondente a 22,0% (GIORDANO *et al.*, 2014).

A gestação ocasiona muitas mudanças adaptativas no organismo materno, entre elas alterações no sistema cardiovascular, que incluem o aumento da frequência e do débito cardíaco, redução da resistência vascular sistêmica, aumento das concentrações plasmáticas de catecolaminas e ativação simpática (CHAPMAN *et al.*, 1998; JARVIS *et al.*, 2012). O débito cardíaco (DC) aumenta ao longo da gestação pelo aumento do volume sistólico como mecanismo primário no primeiro trimestre, e o aumento da frequência cardíaca (FC) no final da gestação. O volume plasmático começa a aumentar desde a sexta semana de gravidez e no segundo trimestre atinge 50% dos níveis pré-gestacionais, onde alcança um *plateau* até o final da gestação. A FC aumenta cerca de 20 a 24 % acima dos níveis basais até o final do terceiro trimestre (em média 16 batimentos por minuto).

Essas alterações hemodinâmicas são necessárias para garantir suprimento e oxigenação adequados ao feto (MEAH *et al.*, 2016).

Nas gestantes com diagnóstico de PE existe um desbalanço entre suprimento e demanda uterofetoplacentária, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias e desequilíbrio nos níveis de fator de crescimento placentário pró-angiogênico e antiangiogênicos. O resultado é uma desregulação endotelial, inflamação sistêmica excessiva e manifestações materno-fetais da pré-eclâmpsia. A lesão endotelial sistêmica causa edema generalizado e manifestações cardiovasculares relacionadas a aumento da resistência vascular periférica, apesar da queda do volume intravascular, levando a alterações miocárdicas e constituindo uma das causas da manifestação de hipertensão arterial (DENNIS *et al.*, 2012; MELCHIORRE *et al.*, 2011)

A ecocardiografia e a análise do Doppler foram por muito tempo as principais ferramentas na avaliação da função ventricular, inclusive durante a gestação, pela sua segurança e capacidade de avaliação estrutural e mecânica miocárdica (ELKAYAM *et al.*, 2016). São, porém, métodos que apresentam algumas limitações, incluindo variabilidade interobservador, angulações e alterações, a despeito de variações de pré e pós-carga. Nesse contexto, novas técnicas menos dependentes das variações citadas vêm surgindo, sendo a avaliação do *strain* pelo *speckle tracking* (STE) uma delas.

O *strain* corresponde à medida da deformação do miocárdico, avaliado a partir da imagem ecocardiográfica. É uma medida independente do ângulo de incidência do ultrassom, permitindo, assim, a avaliação da mecânica cardíaca nos três planos espaciais: longitudinal, circunferencial e radial (D'HOOGHE *et al.*, 2002; KALUZYNSKI *et al.*, 2001; LEITMAN *et al.*, 2004; REISNER *et al.*, 2004). O *strain* global longitudinal (SGL) avaliado pelo STE tem sido cada vez mais utilizado para avaliação cardíaca em várias doenças (SHAHUL *et al.*, 2012; VALENSISE *et al.*, 2016), identificando alterações cardíacas mesmo antes de alterações da FEVE (VAUGHT *et al.*, 2018). No âmbito da PE essa avaliação é mais recente.

A associação entre PE e doenças cardiovasculares há muito tempo tem sido reconhecida a partir de observações empíricas. Em 1927, Corwin e Herrick relataram associação entre "toxemia hipertensiva da gravidez" e doença cardiovascular crônica (DAVIS *et al.*, 2012). Apesar de ainda não ser conhecido quando a PE causa dano cardiovascular permanente, seu desenvolvimento leva à identificação daquelas mulheres com maior risco de doença cardiovascular antes mesmo de fatores de risco serem aparentes (ORABONA *et al.*, 2017).

Atualmente, a PE é considerada fator de risco para doença cardiovascular, incluindo doença isquêmica cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC) ou diabetes *mellitus* (DM) (MOSCA *et al.*, 2011). O risco é particularmente maior nas pacientes com mais de duas gestações afetadas (FUNAI *et al.*, 2005) ou quando a PE tem apresentação precoce (<34s) (BELLAMY *et al.*, 2007).

Tendo em vista a importância da PE, a grande morbimortalidade materno-fetal e sua relação com o aumento de risco cardiovascular materno, fazem-se necessárias ferramentas que possam identificar alterações cardíacas precoces mesmo naquelas pacientes assintomáticas.

O presente estudo foi proposto para avaliar o *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo (SGLVE) pelo método de *speckle tracking* (STE) em gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia e em gestantes sem comorbidades com o objetivo de detectar possíveis alterações cardíacas subclínicas em pacientes com PE.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

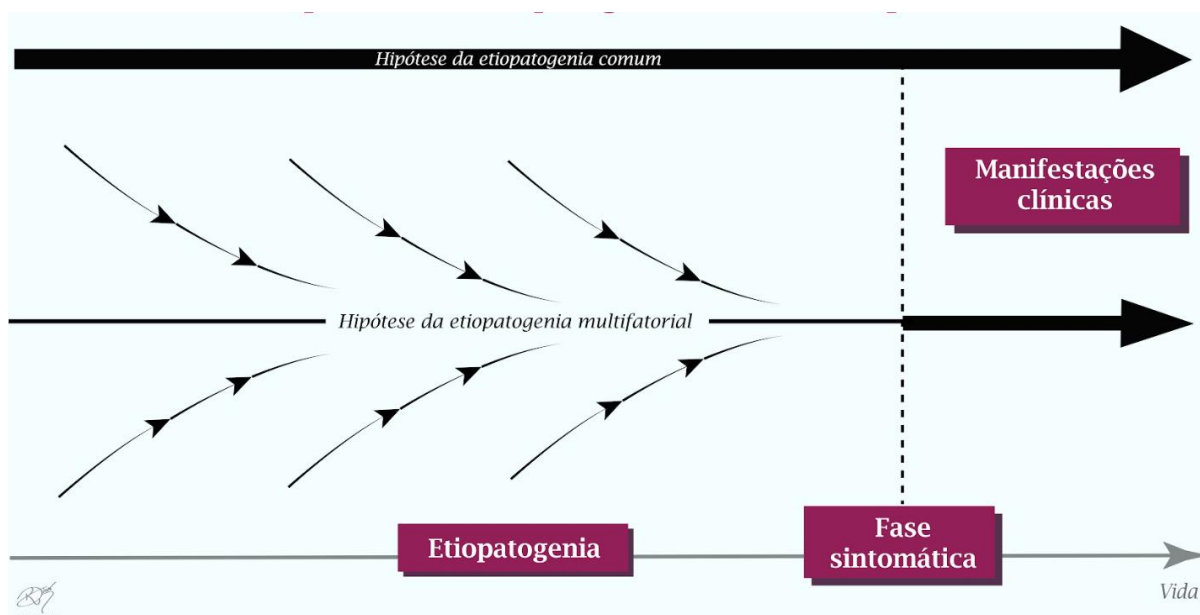
2.1 Definição de pré-ecâmpsia

A pré-eclâmpsia é uma doença sistêmica caracterizada por intensa resposta inflamatória, lesão endotelial, agregação plaquetária, ativação do sistema de coagulação e aumento da resistência vascular generalizada. Apesar de sua importância, a pré-eclâmpsia ainda não tem causas bem estabelecidas. No entanto, sabe-se que a presença da placenta é fundamental para sua ocorrência (MAGEE; NICOLAIDES; VON DADELSZEN, 2022).

2.2 Fisiopatologia

A pré-eclâmpsia é considerada uma síndrome multissistêmica e pode ocorrer a partir de diferentes vias fisiopatológicas, ou seja, subtipos de pré-eclâmpsia, levando a um desfecho comum (ROBERTS *et al.*, 2021).

Figura 1 – Hipóteses da etiopatogenia da pré-ecâmpsia



Fonte: Roberts *et al.*, 2021.

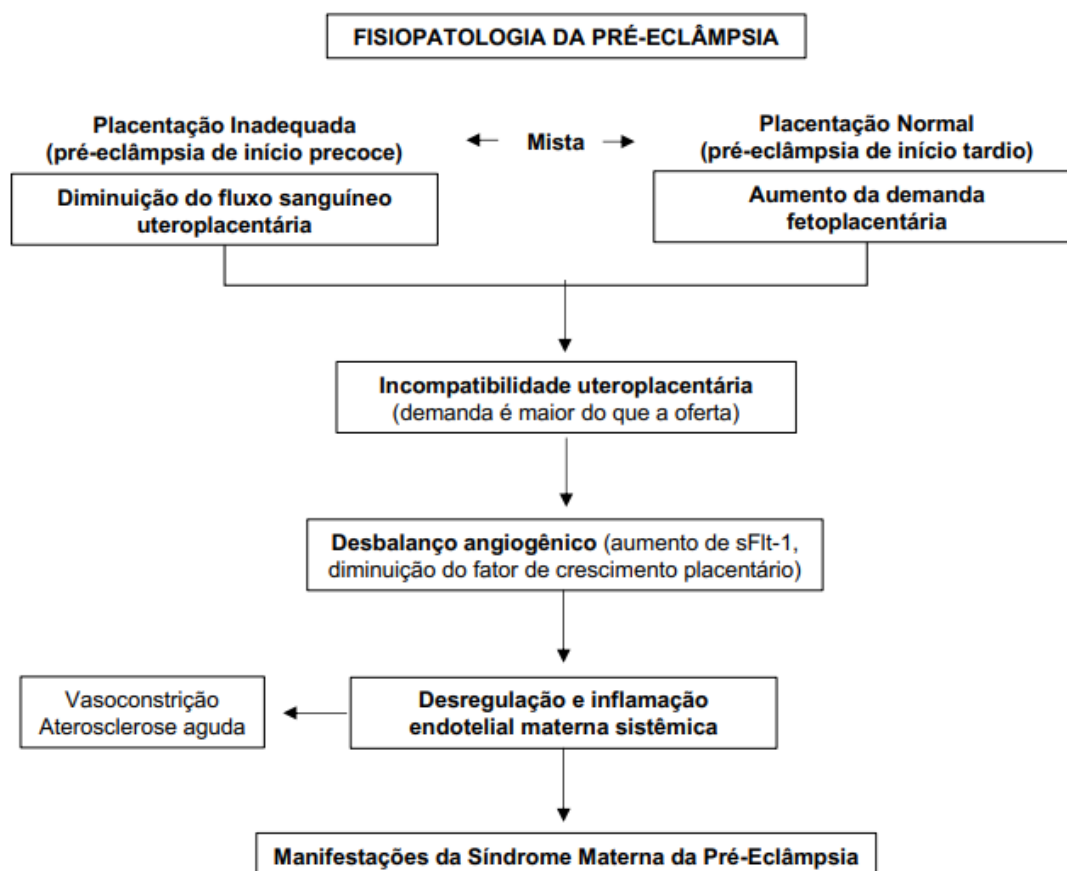
A fisiopatologia da PE envolve fatores maternos, placentários e fetais. A teoria mais recente descreve dois estágios do processo, sendo eles isolados ou associados

(FIG. 2). O primeiro estágio consiste em inadequada placentação e o segundo estágio no aumento de demanda uteroplacentária ou ambos. Esses dois estágios culminam em um “*mismatch*” uteroplacentário, seja pela redução do suprimento sanguíneo, devido à inadequada placentação, levando provavelmente à manifestação precoce da PE (<34s), seja pelo aumento de demanda fetal levando à manifestação tardia da PE (\geq a 34s). Esse processo gera um desbalanço angiogênico com produção de tirosina quinase-1 solúvel semelhante à fms (sFIT1) e redução do fator de crescimento placentário (PGF), gerando, assim, disfunção endotelial e inflamação generalizada, culminando nas manifestações clínicas da PE. No entanto, o gatilho do desenvolvimento anormal da placenta e da subsequente cascata de eventos permanece desconhecido (MAGEE; NICOLAIDES; VON DADELSZEN, 2022).

A inadequada placentação, responsável pelo primeiro estágio do processo fisiopatológico da PE e por manifestações precoces da doença, está associada tanto a fatores placentários quanto maternos. No segundo estágio do processo fisiopatológico existe uma placentação adequada, mas há aumento de demanda fetoplacentária. Esse processo pode ocorrer em casos de gestações múltiplas, macrossomia, síndrome de Ballantyne (edema placentário e hidropisia fetal, edema materno e hipertensão), além das gestações a termo e pós-termo, devido à ocupação do espaço interviloso placentário (FIG. 2), gerando desregulação e inflamação materna sistêmica e manifestações da PE.

Além disso, existem fatores maternos que contribuem para o aumento da predisposição materna ao desenvolvimento da PE, sendo os fatores imunológicos, genéticos, inflamatórios/infecciosos e disfunção endotelial alguns deles (MAGEE; NICOLAIDES; VON DADELSZEN, 2022), como detalhado a seguir.

Figura 2 - Fisiopatologia da pré-ecâmpsia



Fonte: Magee, Nicolaides e Von Dadelszen, 2022.

2.2.1 Fatores placentários

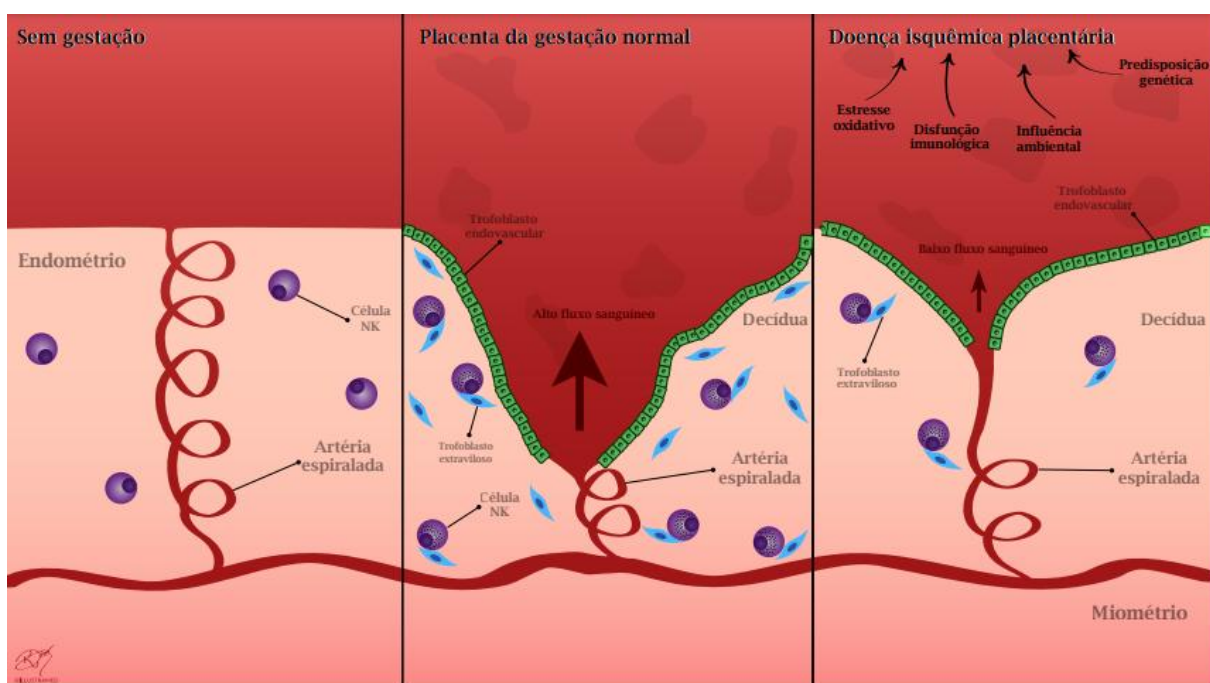
2.2.1.1 Remodelamento anormal das artérias espiraladas

Na pré-eclâmpsia, as células citotrofoblásticas infiltram-se na porção decidual das artérias espiraladas, mas não conseguem penetrar no segmento miometrial (ROBERTS; REDMAN, 1993). As artérias espiraladas não conseguem se transformar em grandes vasos tortuosos criados pela substituição da parede muscular elástica por material fibrinóide. Em vez disso, os vasos permanecem estreitos, resultando em hipoperfusão placentária e tecido trofoblástico relativamente hipóxico (FIG. 3). Esse defeito na placentação tem sido associado ao desenvolvimento de múltiplos resultados adversos da gravidez, incluindo morte fetal no segundo trimestre, descolamento placentário, pré-eclâmpsia com ou sem

restrição de crescimento intrauterino, restrição de crescimento intrauterino sem hipertensão materna e trabalho de parto prematuro (BROSENS *et al.*, 2011)

Não se sabe por que a sequência normal de acontecimentos no desenvolvimento da circulação uteroplacentária não ocorre em algumas gestações. Fatores vasculares, ambientais, imunológicos e genéticos parecem estar envolvidos (ILEKIS; REDDY; ROBERTS, 2007).

Figura 3 - Endométrio não grávido, placentação na gestação normal, alteração de artérias espiraladas na inadequada placentação



Fonte: Lane-Cordova *et al.*, 2019.

2.2.1.2 Desenvolvimento anormal da placenta

O papel crítico da placenta na fisiopatologia da pré-eclâmpsia, particularmente na manifestação precoce desta, é apoiado por dados epidemiológicos e experimentais que mostram que o tecido placentário é necessário para o desenvolvimento da doença. A PE pode ocorrer na ausência de distensão uterina, como na gravidez ectópica, e em gestações sem feto, como na mola hidatiforme, porém necessita da placenta (LAIN; ROBERTS, 2002).

A lesão patognomônica da PE é chamada de aterosose aguda e é similar à lesão da aterosclerose. Aterosose aguda afeta as artérias uteroplacentárias - chamadas espiraladas antes da gestação - da decídua e miométrio. É caracterizada por interrupção endotelial focal, necrose fibrinoide da parede arterial, contendo imunoglobulina M (IgM) e complemento, infiltração perivascular por células mononucleares, acúmulo de macrófagos e lipoproteínas carreadores de lipídeos. O vaso pode ficar parcial ou completamente ocluído ou pode romper (NEWSTEAD; VON DADELSZEN; MAGEE, 2007; WOLF; ROBERTSON; BRONSENS, 1975).

2.2.1.3 Diferenciação defeituosa do trofoblasto e alteração decidual

A diferenciação defeituosa do trofoblasto é um possível mecanismo responsável pela invasão deficitária do trofoblasto das artérias espiraladas (HUPPERTZ, 2008). A diferenciação dos trofoblastos durante a invasão endotelial envolve a alteração da expressão de várias classes diferentes de moléculas, incluindo citocinas, moléculas de adesão, moléculas de matriz extracelular, metaloproteinases e a molécula do complexo de histocompatibilidade principal de classe Ib, *human leukocyte antigen G* (HLA-G) (CROSS; WERB; FISHER, 1994).

Durante a diferenciação normal, os trofoblastos invasores alteram a sua expressão da molécula de adesão das células epiteliais, um processo referido como pseudovasculogênese (ZHOU; DAMSKY; FISHER, 1997). Os trofoblastos obtidos de mulheres com pré-eclâmpsia não apresentam expressão da molécula de adesão regulada ou pseudovasculogênese.

2.2.1.4 Hipoperfusão e isquemia placentária

A hipoperfusão parece ser tanto causa quanto consequência do desenvolvimento placentário anormal. Uma relação causal entre má perfusão placentária, desenvolvimento placentário anormal e pré-eclâmpsia tem sido demonstrada em alguns trabalhos (MAKRIS *et al.*, 2007). As condições obstétricas que aumentam a massa placentária sem aumentar correspondentemente o fluxo sanguíneo placentário - aumentando a demanda e causando *mismatch* como mola hidatiforme,

hidropisia fetal, diabetes *mellitus*, gestação dupla e tripla - resultam em isquemia relativa e estão associadas à pré-eclâmpsia (DEKKER, 1999).

A hipoperfusão também é resultado de desenvolvimento placentário anormal. A hipoperfusão torna-se mais pronunciada à medida que a gestação progride, uma vez que a vasculatura uterina anormal é incapaz de acomodar o aumento normal do fluxo sanguíneo para o feto/placenta com o aumento da idade gestacional (BROSENS; ROBERTSON; DIXON, 1972). Alterações placentárias tardias consistentes com isquemia incluem aterosclerose, já citada, necrose fibrinoide, trombose, estreitamento esclerótico das arteríolas e infarto placentário (DE WOLF; ROBERTSON; BROSENS, 1975). Embora todas essas lesões não sejam uniformemente encontradas em pacientes com pré-eclâmpsia, parece haver correlação entre o início precoce e a gravidade da doença e a extensão dessas lesões (SALAFIA *et al.*, 1998).

Hipoperfusão, hipóxia e isquemia são componentes críticos na patogênese da pré-eclâmpsia e, à medida que a gestação avança, provavelmente serão responsáveis pela produção placentária de uma variedade de fatores. E esses fatores, quando liberados na corrente sanguínea materna, secretam fatores antiangiogênicos, como tirosina kinase-1 solúvel tipo fms (sFlt-1) e endoglinina solúvel (sEng), que se ligam ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e ao fator de crescimento placentário (PIGF). O resultado é inflamação vascular materna generalizada, disfunção endotelial e lesão vascular, levando a hipertensão, proteinúria e outras manifestações clínicas de pré-eclâmpsia (WANG; ATHAYDE; TRUDINGER, 2003).

2.2.2 Fatores predisponentes maternos

2.2.2.1 Fatores imunológicos

A contribuição de fatores imunológicos como possível causa para o desenvolvimento anormal da placenta foi baseado, em parte, na observação de que a exposição prévia a antígenos paternos/fetais parece proteger contra a pré-eclâmpsia (SMITH *et al.*, 1997). Mulheres nulíparas e mulheres que mudam de parceiro entre gestações ou que têm menos exposição a antígenos paternos têm

maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia em alguns estudos. Algumas metanálises mostram que as mulheres que concebem a partir da doação de oócitos têm taxa de pré-eclâmpsia mais de duas vezes maior do que as que concebem por meio de outras técnicas de reprodução assistida e taxa de pré-eclâmpsia quatro vezes maior do que as que têm concepção natural. Isso também apoia a hipótese de que a intolerância imunológica entre a mãe e o feto pode desempenhar papel na patogênese da pré-eclâmpsia (MASOUDIAN *et al.*, 2016).

Foram observadas anomalias imunológicas semelhantes às identificadas na rejeição de órgãos em mulheres com PE (GLEICHER, 2007). As biópsias no leito placentário de mulheres com pré-eclâmpsia revelaram aumento da infiltração das células dendríticas no tecido decidual (HUANG *et al.*, 2008). As células dendríticas são um importante iniciador das respostas das células T específicas do antígeno aos antígenos de transplante. É possível que o aumento do número de células dendríticas possa resultar em alteração na apresentação dos antígenos maternos e fetais no nível decidual, levando à implantação anormal ou à resposta imunológica materna alterada aos antígenos fetais. No entanto, faltam evidências definitivas para essa teoria.

2.2.2.2 Fatores genéticos

Acredita-se que fatores genéticos exerçam papel na suscetibilidade à doença, apesar de a maioria dos casos de PE ser esporádica (LACHMEIJER *et al.*, 2002). Mulheres com história familiar de pré-eclâmpsia (p. ex., mãe ou irmã afetada) têm risco duas a cinco vezes maior da doença do que as mulheres sem essa história (MOGREN *et al.*, 1999). O risco de pré-eclâmpsia é aumentado mais de sete vezes em mulheres que tiveram pré-eclâmpsia em uma gravidez anterior (DEKKER, 1999). As parceiras de homens que foram o produto de uma gravidez complicada por pré-eclâmpsia são mais propensas a desenvolver pré-eclâmpsia do que as sem essa história (SKJAERVEN *et al.*, 2005). Embora estudo da pré-eclâmpsia em gêmeas não tenha encontrado ligação genética (TRELOAR *et al.*, 2001), a maior parte dos dados sugere que as contribuições maternas e paternas para os genes fetais podem ter papel na placentação defeituosa e na pré-eclâmpsia subsequente.

2.2.2.3 Inflamação

Os sinais de inflamação que parecem estar presentes em gestações normais são exagerados na pré-eclâmpsia. O ácido desoxirribonucleico (DNA) livre de células placentárias liberado na circulação materna pode influenciar na condução da resposta inflamatória sistêmica da pré-eclâmpsia (HARTLEY; FERGUSON; MOFFETT, 2015).

A infecção materna também pode induzir uma resposta inflamatória sistêmica. Meta-análise de estudos observacionais que examinaram a relação entre a infecção materna e a pré-eclâmpsia relatou que o risco de pré-eclâmpsia foi aumentado em gestantes com infecção do trato urinário (razão de chance combinada [OR] 1,57, IC 95% 1,45-1,70) e doença periodontal (OR combinada 1,76, IC 95% 1,43-2,18) (CONDE-AGUDELO; VILLAR; LINDHEIMER, 2008)

2.2.2.4 Disfunção endotelial

Existem algumas evidências laboratoriais que apoiam a disfunção endotelial generalizada em mulheres com PE, como aumento das concentrações de fibronectina celular circulante, antígeno fator VIII e trombosmodulina (FRIEDMAN *et al.*, 1995), redução da vasodilatação mediada por acetilcolina (PASCOAL *et al.*, 1998), redução da produção de vasodilatadores derivados do endotélio, como óxido nítrico e prostaciclina, aumento da produção de vasoconstritores, como endotelinas e tromboxanos, e aumento da reatividade vascular à angiotensina. Além disso, a prevalência de pré-eclâmpsia é significativamente mais alta em mulheres com comorbidades como hipertensão, diabetes, doença renal crônica e doenças autoimunes, conhecidas por estarem associadas à doença vascular. Embora não se saibam precisamente as vias fisiopatológicas que relacionam essas doenças à pré-eclâmpsia, a lesão preexistente das células endoteliais pode ser uma explicação. (HARSKAMP; ZEEMAN, 2007)

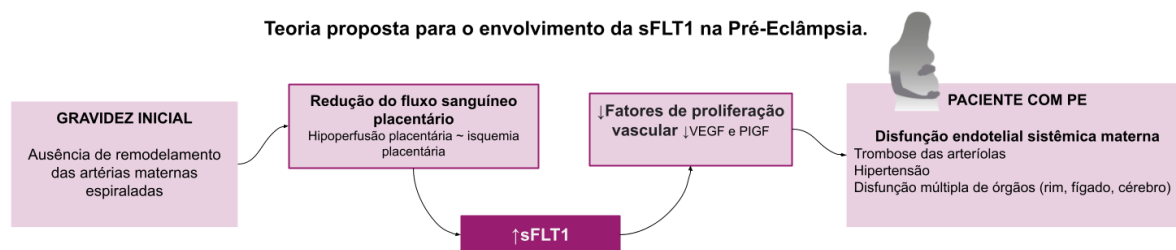
Outra provável causa para disfunção endotelial é o aumento da produção de fatores antiangiogênicos. Uma variedade de fatores proangiogênicos - como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento placentário (PIGF) - e

antiangiogênicos como a tirosina quinase 1 solúvel do tipo fms (sFlt-1) é desenvolvida pela placenta em desenvolvimento, e o equilíbrio entre esses fatores é importante para o desenvolvimento placentário normal. A mudança nesse equilíbrio resulta na disfunção endotelial sistêmica característica da pré-eclâmpsia.

A sFlt-1 é antagonista circulante natural do VEGF, que é um mitógeno específico endotelial com papel fundamental na promoção da angiogênese (DVORAK, 2002). O sFlt-1 antagoniza a atividade biológica proangiogênica do VEGF e PlGF circulantes, ligando-se a estes e impedindo a sua interação com os seus receptores endógenos. O aumento da expressão placentária e secreção de sFlt-1 parece ter papel central na patogênese da pré-eclâmpsia (BURKE *et al.*, 2016; MAYNARD *et al.*, 2003).

No conjunto, essas observações sugerem importante participação do sFlt-1 e fatores angiogênicos relacionados na patogênese de pelo menos algumas características da pré-eclâmpsia.

Figura 4 - Teoria proposta para o envolvimento da sFlt-1 na pré-eclâmpsia



PE: pré-eclâmpsia. sFLT1: tirosina Kinase -1 fms-like solúvel. VEGF: fator de crescimento endotelial vascular. PlGF: fator de crescimento placentário.

Fonte: adaptado de Widmer *et al.*, 2007.

2.2.2.5 Endoglina solúvel

A endoglina é um correceptor para a transformação do fator de crescimento beta (TGF- β) e é altamente expressa nas membranas celulares do endotélio vascular e dos sincitiotrofoblastos. A endoglina derivada da placenta, referida como endoglina solúvel (sEng), é uma proteína antiangiogênica que parece ser outro importante mediador da pré-eclâmpsia (VENKATESHA *et al.*, 2006).

Embora a relação precisa de sEng com sFlt-1 seja desconhecida, parece que ambas contribuem para a patogênese da síndrome materna por meio de mecanismos separados. A sEng é elevada no soro de mulheres com PE dois a três meses antes do início dos sinais clínicos de pré-eclâmpsia, correlaciona-se com a gravidade da doença e cai após o parto. Aumento do nível de s-Eng acompanhado do aumento da razão de sFlt-1:PIGF é mais preditivo do desenvolvimento de pré-eclâmpsia. *In vivo*, a sEng aumenta a permeabilidade vascular e induz a hipertensão. Em ratas grávidas, por exemplo, parece potencializar os efeitos vasculares do sFlt-1 para induzir um estado semelhante à pré-eclâmpsia grave e restrição do crescimento fetal (CIUR) (LEVINE *et al.*, 2006).

A sEng inibe a sinalização TGF- β -1 nas células endoteliais e bloqueia a ativação mediada por TGF- β -1 e vasodilatação, sugerindo que a sinalização TGF- β desregulada pode estar envolvida na patogênese da pré-eclâmpsia (VENKATESHA *et al.*, 2006).

2.3 Fatores de risco para pré-eclâmpsia

Os fatores de risco para PE são os mesmos para PE precoce (<34s) ou tardia (>34s). Alguns deles mostram ser mais relevantes a partir de revisões sistemáticas com aumento do risco relativo, como detalhado na TAB. 1.

Tabela 1 - Fatores de risco para pré-eclâmpsia

Fatores de Risco para PE	Risco Relativo (RR)	IC 95%
História de PE	8,4%	7,1- 9,9
Diabetes Pré-Gestacional	3,7%	3,1 - 4,3
Hipertensão Arterial Crônica	5,1%	4,0 - 6,5
Lúpus Eritematoso Sistêmico	1,8%	1,5 - 2,1
SAAF	2,8%	1,8 - 4,3
Obesidade	2,8%	2,6 - 3,1
Doença Renal Crônica	1,8%	1,5 - 2,1
Gestação Múltipla	2,9%	2,6 - 3,1
Nuliparidade	2,1%	1,9 - 2,4
História Familiar de Pré-Eclâmpsia	2,9%	1,7 - 4,93
Idade Materna Avançada		
> 35 anos	1,2%	1,1 - 1,3
> 40 anos	1,5%	1,2-2,0
Tecnologia Reprodutiva Assistida	6,2%	4,7 - 7,5

Fonte: Bartsch *et al.*, 2016.

2.4 Diagnóstico

Segundo critérios diagnósticos mais recentes (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS – ACOG, 2020), a PE pode ser diagnosticada quando a pressão arterial sistólica é ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica é ≥ 90 mmHg em pelo menos duas ocasiões com quatro horas de diferença entre as medidas, a partir da 20^a semana de gestação em pacientes previamente normotensas, acompanhada de uma ou mais das seguintes condições:

- a) Proteinúria ou ≥ 300 mg proteína/24h; relação proteína/creatinina $\geq 0,3$ ou leitura de tira reagente de 1+);
- b) contagem plaquetária < 100.000 ;
- c) alterações visuais (visão borradas ou escotoma visual);
- d) edema pulmonar;
- e) creatinina sérica $> 1,1$ mg/dL ou aumento da creatinina para o dobro da basal na ausência de doença renal subjacente (por exemplo, creatinina ≥ 90 $\mu\text{mol/L}$ ou ≥ 1 mg/dL);
- f) transaminases hepáticas pelo menos duas vezes o limite superior da normalidade;
- g) cefaleia sem causa ou que não responde à analgesia

2.5 Classificação da PE

Atualmente, a pré-eclâmpsia é considerada uma desordem heterogênea com uma variedade de vias fisiopatológicas que levam à mortalidade e morbidade materna e fetal (ROBERTS *et al.*, 2021). Estudos mostram que a PE apresenta manifestações distintas de acordo com o período gestacional em que se manifesta, sendo possível classificá-la em subtipos. Os subtipos mais comumente descritos são: PE precoce (< 34 semanas de gestação) e PE tardia (≥ 34 semanas de gestação). As características clínicas se sobrepõem, mas o espectro da doença e os resultados diferem, sendo que a doença de início precoce tem sido associada a achados

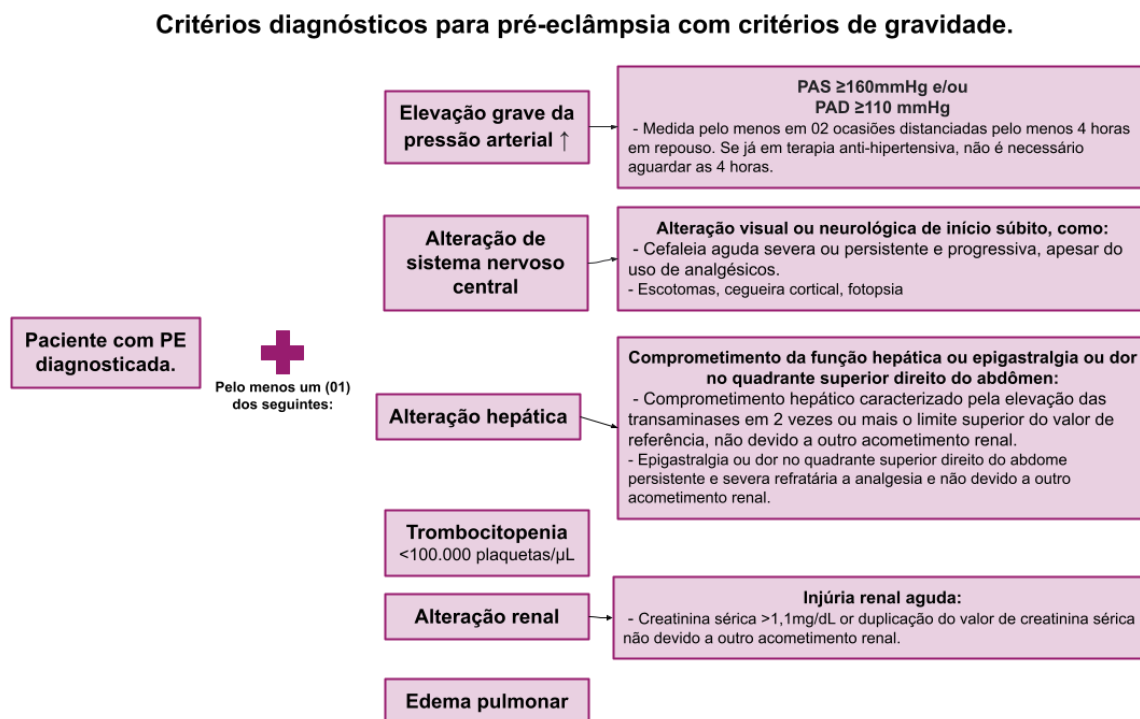
clínicos placentários e materno-fetais mais graves (HARMON *et al.*, 2015; LISONKOVA; JOSEPH, 2013).

Essa heterogeneidade parece estar relacionada ao tempo de início da PE, como já citado anteriormente, sendo esse um importante indicador da gravidade e possivelmente da etiologia, sugerindo que os dois subtipos de pré-eclâmpsia são entidades diferentes de um ponto de vista etiológico e prognóstico. Tendo em vista essas diferenças, parece que os dois fenótipos têm origens e fisiopatologias diferentes (LISONKOVA; JOSEPH, 2013; MIFSUD; SEBIRE, 2014).

Além disso, pode-se classificar PE em:

- a) Pré-eclâmpsia com critério de gravidade: o subconjunto de pacientes com pré-eclâmpsia que têm hipertensão grave e/ou sinais ou sintomas específicos de disfunção orgânica final significativa que significam o fim grave do espectro da pré-eclâmpsia.

Figura 5 – Critérios diagnósticos para pré-eclâmpsia com critérios de gravidade



PAD: pressão arterial diastólica.

Fonte: adaptado de *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, 2020.

- b) Pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica: diagnosticada quando a PE ocorre em paciente com hipertensão crônica preexistente (hipertensão primária ou secundária que precede a gravidez ou está presente antes da 20ª semana de gestação ou persiste por mais de 12 semanas pós-parto). Caracteriza-se pelo agravamento ou resistência da hipertensão, proteinúria ou aumento súbito da proteinúria preexistente e/ou uma nova disfunção orgânica final significativa após 20 semanas de gestação ou pós-parto em paciente com hipertensão crônica (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS – ACOG, 2020).
- c) a síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas baixas) parece ser um subtipo de pré-eclâmpsia com características graves em que a hemólise, enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia são as características predominantes. Hipertensão arterial, disfunção do sistema nervoso central e/ou disfunção renal também podem estar presentes. A maioria dos pacientes tem hipertensão (82 a 88%, embora em alguns casos o aumento da pressão arterial possa ser sutil inicialmente) e/ou proteinúria (86% a 100%) (SIBAI, 2004).

2.6 Manifestações cardiovasculares na pré-eclâmpsia

A maioria dos casos de pré-eclâmpsia surge a termo, são quadros leves e transitórios e resolvidos logo após o parto. Entretanto, 5 a 20% das mulheres, especialmente aquelas em que a pré-eclâmpsia é precoce, podem apresentar complicações graves com consequências clínicas importantes materno-fetais. O dano endotelial sistêmico causa o edema generalizado, podendo gerar alterações em múltiplos órgãos, incluindo o sistema cardiovascular (DULEY, 2009).

Mulheres afetadas por pré-eclâmpsia apresentam diferentes padrões hemodinâmicos, dependendo da gravidade da doença, uso de medicamentos, presença de comorbidades, fase do trabalho de parto e manejo de fluidos (MELCHIORRE; THILAGANATHAN, 2011). O padrão hemodinâmico predominante é o de alto índice de resistência vascular total, parcialmente mediado por substancial aumento da atividade vasoconstritora simpática, e baixo índice cardíaco, refletindo significativa carga sobre o coração. Estudos apuraram que as mulheres com doença

de início precoce (com <34 semanas de gestação) são mais propensas ao desenvolvimento de um perfil hemodinâmico de baixo débito cardíaco e alta resistência vascular periférica do que aquelas com doença de início tardio (em ≥34 semanas de gestação). Em mulheres com pré-eclâmpsia tardia, o débito cardíaco pode ser aumentado e a resistência vascular periférica é variável (MAGEE; NICOLAIDES; VON DADELSZEN, 2022).

Aproximadamente metade das mulheres afetadas pela PE apresenta disfunção diastólica isolada da câmara do ventrículo esquerdo (VE) com fração de ejeção preservada e 20% apresenta disfunção sistólica e hipertrofia grave do VE (JIA *et al.*, 2010; MEI *et al.*, 2008; MELCHIORRE, 2011; MELCHIORRE *et al.*, 2011a; MELCHIORRE *et al.*, 2011b; MELCHIORRE *et al.*, 2012; SCHOBEL *et al.*, 1996; SHAHUL *et al.*, 2012; VISSER; WALLENBURG, 1991). Observam-se também aumento da rigidez aórtica e redução da capacidade venosa na pré-eclâmpsia, aumentando a pós e pré-carga associado à diminuição do desempenho do VE (MELCHIORRE *et al.*, 2011a; MELCHIORRE *et al.*, 2011b).

Há alta prevalência de complicações cardiovasculares e cardiopulmonares em mulheres com PE. As complicações cardiovasculares ocorrem em até 6% da pré-eclâmpsia grave, aumentando para 12% quando esta evolui para síndrome HELLP (BAUER; CLEARY, 2009). A hipertensão grave, especialmente a hipertensão sistólica, aumenta o risco de AVC hemorrágico, e a combinação de hipertensão e ativação endotelial pode resultar em encefalopatia isquêmica reversível nos hemisférios posteriores, manifestada como cefaleia, escotomas e cintilações e convulsões da eclâmpsia (BUDDEBERG *et al.*, 2018).

Um grande estudo populacional demonstrou que as mulheres com pré-eclâmpsia têm risco significativamente maior de eventos cardiovasculares adversos importantes, como morte por causa cardiovascular, infarto e AVC (MACEs) e que seu risco permanece significativo durante ≥3 anos pós-parto. As mulheres com pré-eclâmpsia, após ajuste para fatores socioeconômicos e clínicos, tiveram incidência 13 vezes maior de infarto do miocárdio, oito vezes maior de insuficiência cardíaca, 14 vezes maior de derrame cerebral e 13 vezes maior de MACEs (LIN *et al.*, 2011).

Comparando com mortes na gravidez por outras causas, há aumento de 10 vezes na taxa de necrose miocárdica em mulheres com PE, o que demonstra danos miocárdicos associados à PE em relação à gestação normal (BAUER; MOORE; HUTCHINS, 1982). Além disso, estudos epidemiológicos mostraram aumento de morbidade e mortalidade cardiovascular na PE precoce em relação à PE tardia (MELCHIORRE; THILAGANATHAN, 2011).

Tabela 2 - Risco relativo de morte cardiovascular em pacientes com PE, sem PE, parto termo e parto pré-termo

Mortes por causas cardiovasculares	Risco relativo (95% IC)
População	
Sem PE, parto termo	1
Sem PE, parto pré-termo	2.95 (2.12-4.11)
PE, parto termo	1.65 (1.01-2.70)
PE, parto pré-termo	8.12 (4.31-15.33)

Fonte: dados retirados de Irgens *et al.*, 2001.

Essas descobertas indicam que o coração da gestante com diagnóstico de pré-eclâmpsia trabalha no limite de sua reserva e que qualquer estresse adicional pode resultar em significativa deterioração da função e levar a evidentes complicações cardiovasculares e cardiopulmonares (MELCHIORRE; SHARMA; THILAGANATHAN, 2014).

2.7 O ecocardiograma e a avaliação do *strain*

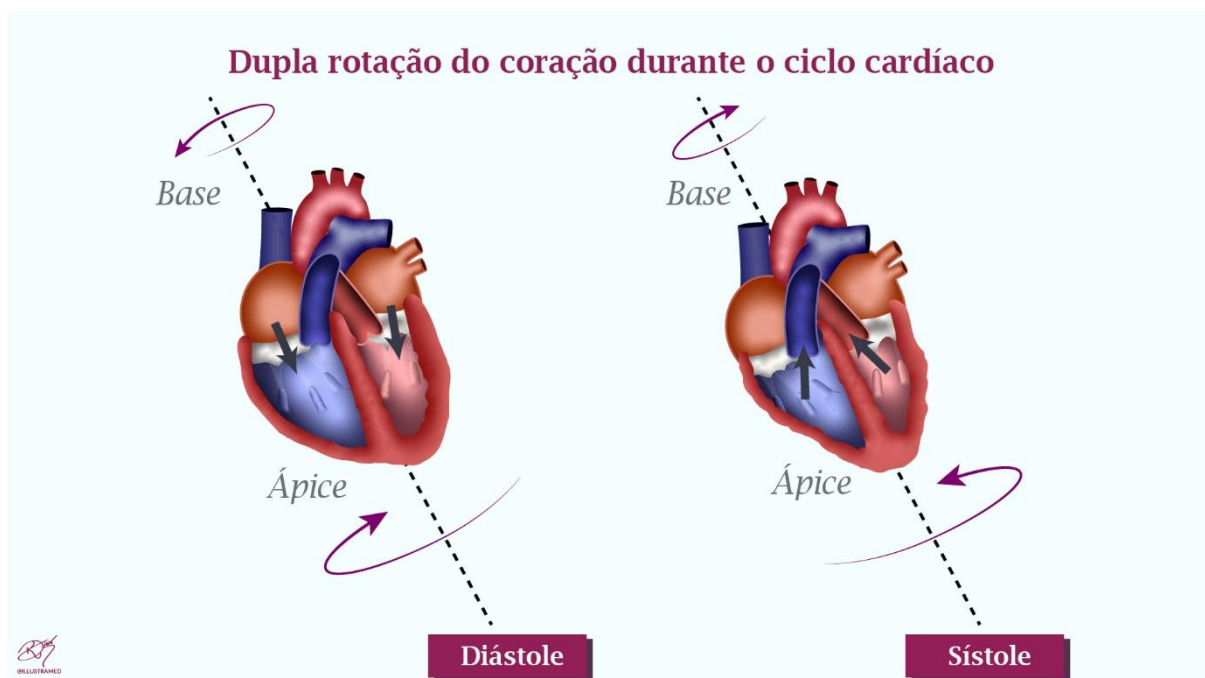
O ecocardiograma transtorácico é um exame de imagem que utiliza ultrassom e é usado para avaliar a função cardíaca, sistólica e diastólica, câmaras cardíacas, motilidade regional da parede miocárdica, anatomia e função valvar (ESMAEILZADEH; PARSAEE; MALEKI, 2013).

As técnicas tradicionais de eco 2D e Doppler são frequentemente usadas para detectar doenças valvulares, anormalidades estruturais e disfunção sistólica. As modalidades avançadas, incluindo a imagem doppler tecidual (TDI), com Doppler e ecocardiograma com *strain* pela técnica do *speckle tracking* (STE), podem detectar disfunção diastólica e sistólica ainda subclínicas.

Devido à segurança, à ampla disponibilidade da técnica e à sua reprodutibilidade, o ecocardiograma é muito útil para avaliar o sistema cardiovascular de gestantes. E tem numerosas indicações, incluindo a avaliação para suspeita de cardiopatia (LIU; ELKAYAM; NAQVI, 2016; O'KELLY *et al.*, 2019).

A sofisticada orientação da fibra miocárdica da parede do ventrículo esquerdo (VE) proporciona distribuição igual das tensões e deformações regionais. Em indivíduos saudáveis, o VE sofre um movimento de torção que leva à diminuição do comprimento radial e longitudinal de sua cavidade. Durante a fase de ejeção, sístole ventricular, o ápice gira no sentido anti-horário, enquanto a base gira no sentido horário, quando vista do ápice. No relaxamento das fibras miocárdicas, diástole ventricular, há rotação apical no sentido horário e da base no sentido anti-horário, o que contribui para a sucção ativa. Assim, a contração do coração é semelhante à torção de uma toalha, como demonstrado na FIG. 6 (BLESSBERGER; BINDER, 2010).

Figura 6 – Rotação do ápex e base ventricular durante ciclo cardíaco



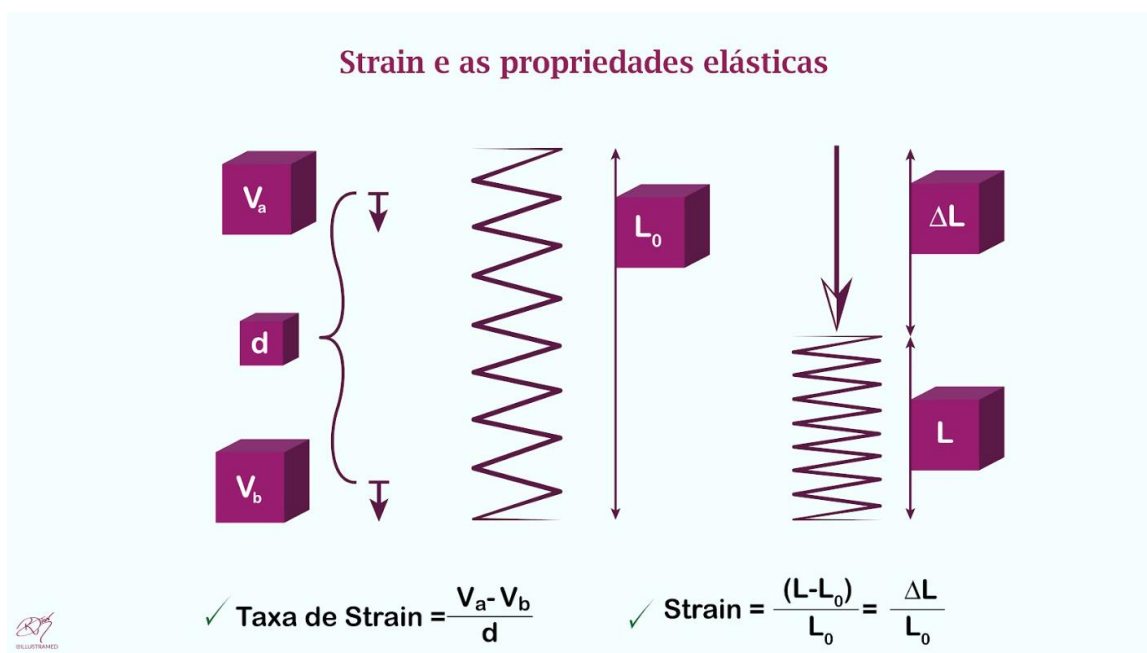
Fonte: da autora.

Esses parâmetros da mecânica ventricular podem ser avaliados com base na análise da deformação miocárdica, utilizando-se o *strain*. O *strain* é uma medida de

deformação tecidual que avalia o alongamento e encurtamento do miocárdio em comparação ao seu comprimento original (SHAHUL *et al.*, 2012). Ao fazê-lo, ela fornece informações sobre o comportamento funcional das fibras miocárdicas (DANDEL *et al.*, 2009; SMISETH *et al.*, 2016).

A chamada deformação langrangiana ou *strain* langraniano refere-se à fórmula matemática utilizada quando o comprimento inicial é conhecido, e é definida como a mudança do comprimento da fibra do miocárdio durante a tensão no final da sístole em comparação ao seu comprimento original no final da diástole (FIG. 7). O *strain* é normalmente expresso em porcentagem (%). A deformação negativa indica encurtamento ou alongamento miocárdico, enquanto que um valor positivo descreve afilamento ou espessamento (ABDUCH *et al.*, 2014). A mudança de deformação por unidade de tempo é referida como taxa de deformação ou *strain rate* (SR).

Figura 7 - Propriedades de deformação elástica

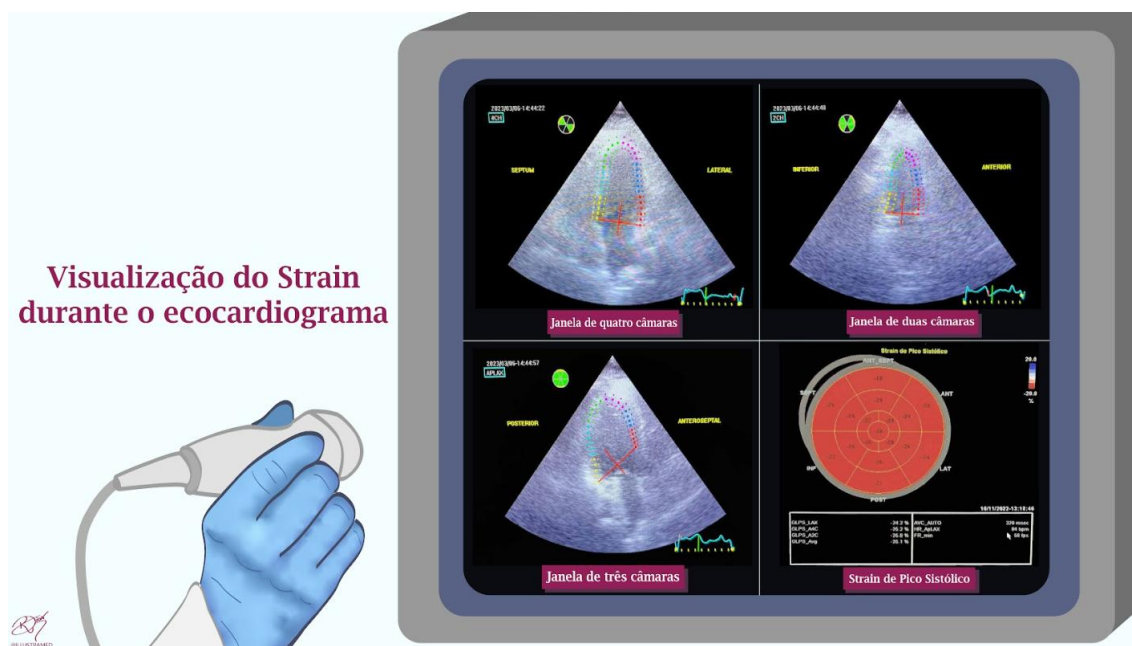


Strain: encurtamento da fibra em relação ao comprimento original. Taxa de *strain*: velocidade de encurtamento entre dois pontos. ΔL : mudança de comprimento; L_0 , comprimento original sem tensão; L , comprimento no final da contração; seta grande, direção da contração; d , distância.
Fonte: da autora.

O *strain* e o *strain rate* (SR) podem ser obtidos a partir do TDI e do *speckle tracking*. Usando TDI colorido, o SR é calculado como a velocidade ao longo da parede miocárdica, para percorrer a distância entre os dois pontos. O TDI é um

método baseado em Doppler e a velocidade só pode ser medida na direção do raio ultrassom, e por isso, depende do ângulo de inclinação. Normalmente, as vistas apicais são usadas para calcular a deformação longitudinal e as vistas paraesternais de eixo curto são usadas para calcular a deformação radial (GRANGER *et al.*, 2001; MYATT; MODOVNIK, 1999; VISENTIN *et al.*, 2017).

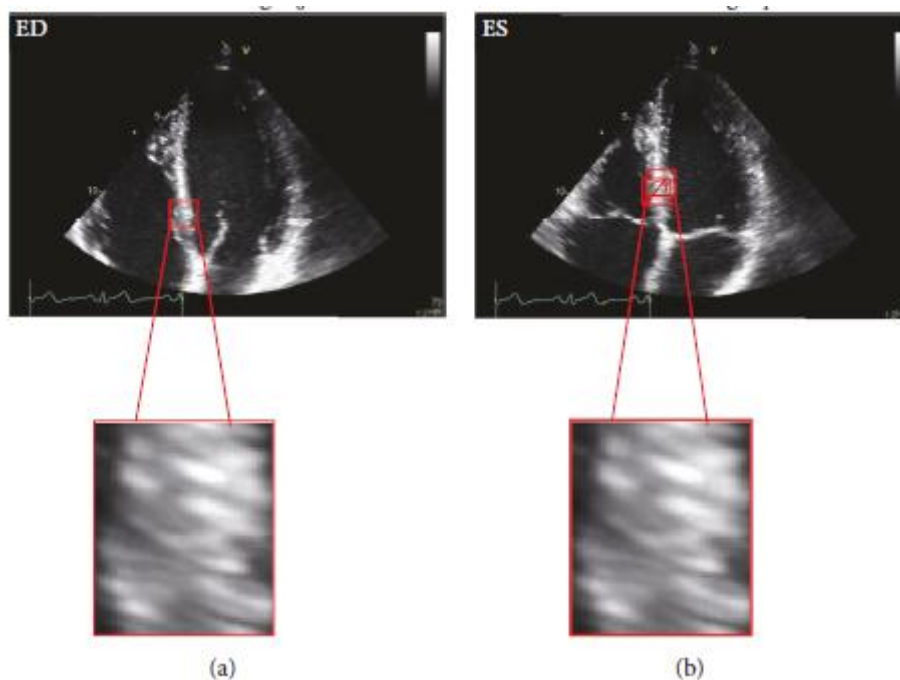
Figura 8 – Realização do *strain* global longitudinal durante o ecocardiograma



Fonte: da autora.

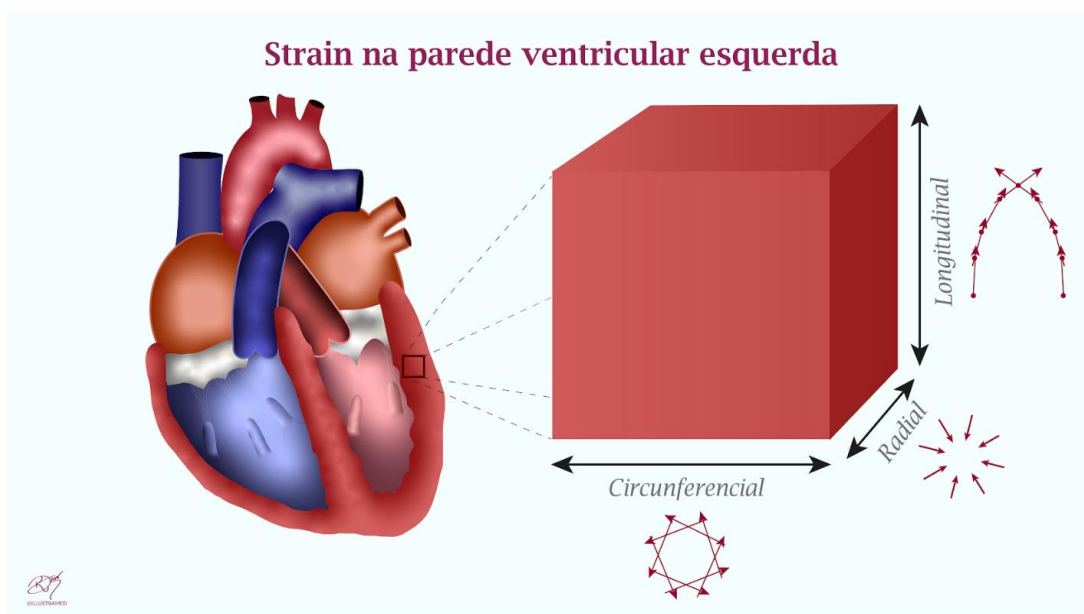
Por outro lado, o *strain* medido por meio da técnica do *speckle tracking* (STE) é baseado na detecção do movimento dos marcadores acústicos chamados *speckles*, gerados pela interação dos ultrassons com o miocárdio. Os *speckles* são fenômenos ópticos captados pela dispersão do feixe de ultrassom, devido ao movimento do miocárdio (BLESSBERGER; BINDER, 2010), e são fundidos em unidades funcionais chamadas *kernels* (FIG. 9), que têm um padrão único dentro do miocárdio. Portanto, cada *kernel* pode ser rastreado individualmente durante o ciclo cardíaco e seu movimento pode ser analisado por *softwares* específicos. Ao conhecer a posição dos *kernels* no início e no final da sístole e o tempo entre dois *frames*, chamado *frame rate*, o *software* pode calcular automaticamente a deformação do miocárdio *strain* e a taxa da deformação (SR) (ABDUCH *et al.*, 2014).

Figura 9 - Região de interesse (*kernel*) em t_0 e mudança posicional



A imagem mostra uma região de interesse (*kernel*) em t_0 (a) e mudança posicional t_1 (b). Os *speckles* do miocárdio na imagem em escala de cinza são rastreados quadro a quadro. Fonte: Visentin *et al.*, 2017.

Esse método, diferentemente do TDI, é independente do ângulo, fornece medidas precisas da deformação miocárdica e garante boa reprodutibilidade intra e interobservador (GEYER *et al.*, 2010; PERK; TUNICK; KRONZON, 2007), permitindo assim a avaliação da mecânica cardíaca nos três planos espaciais: longitudinal, circunferencial e radial (ABDUCH *et al.*, 2014). A contração longitudinal representa o movimento da base até o ápice. A contração radial no eixo curto é perpendicular tanto ao eixo longo como ao epicárdio. Assim, a deformação radial representa espessamento e afilamento miocárdico. A deformação circunferencial é definida como a mudança do raio no eixo curto, perpendicular aos eixos radial e longo (MARWICK, 2006) (FIG. 10).

Figura 10 - Diferentes tipos de *strain* ventricular

Fonte: da autora.

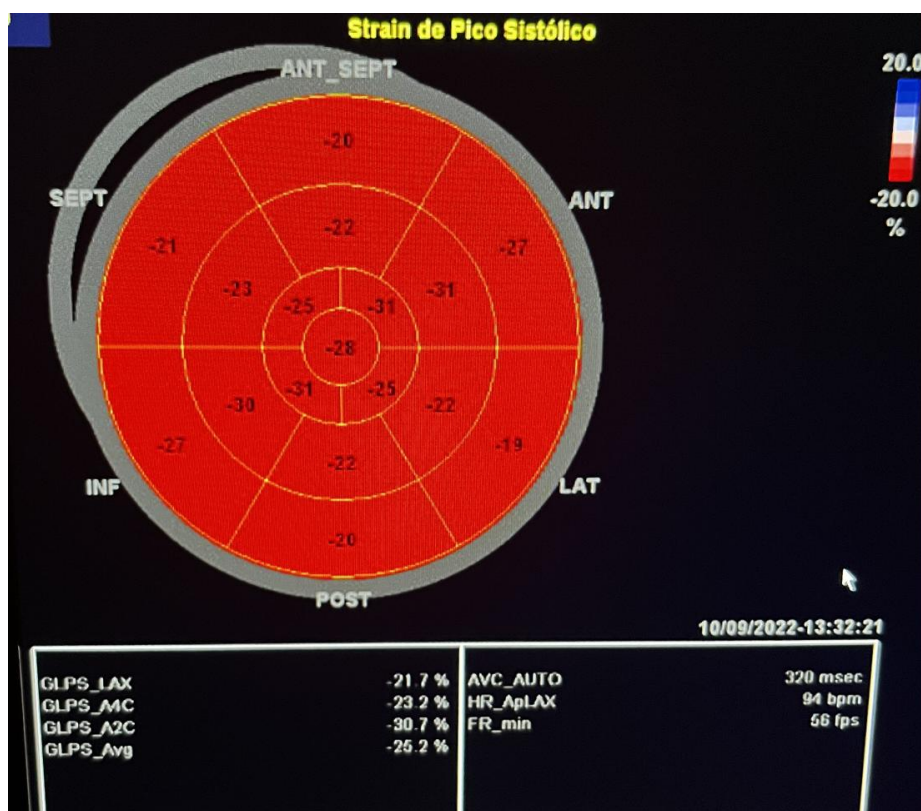
Assim, basicamente, o *strain* mede a magnitude da contração e relaxamento da fibra miocárdica. O *strain* consegue detectar pequenas alterações na mobilidade miocárdica, mesmo quando a fração de ejeção ou outros parâmetros ainda estão na faixa normal. Como, durante a gravidez, há contínua variação das condições de carga do coração, o uso do *strain* por meio do *speckle tracking* pode ser particularmente útil para estudar as mudanças que ocorrem na função miocárdica durante a gravidez normal ou patológica, já que ele independe de condições hemodinâmicas.

O *strain global longitudinal* (SGL) é um parâmetro da função global do VE obtido a partir da média dos valores de pico do *strain* sistólico obtidos dos 17 segmentos do VE (MONDILLO *et al.*, 2011). Para se atingir o SGL do VE, é necessário adquirir e analisar três janelas apicais do VE: quatro câmaras, duas câmaras e eixo apical longo (FIG 8). Como o SGL do VE mede o encurtamento da base em direção ao ápice, o valor de normalidade é, por convenção, negativo. Após a análise de todas as imagens, obtém-se o *strain*, que pode ser representado na forma de vetores, linhas gráficas ou mapa polar (*bullseye*), como ilustra a FIG. 11. A tecnologia é validada, reproduzível e amplamente disponível (POTTER; MARWICK, 2018).

As evidências na última década mostraram que o *strain global longitudinal* (GLS) é mais sensível para identificação da disfunção ventricular esquerda do que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e para fornecer informações de prognóstico adicionais (PARK *et al.*, 2011; SAITO *et al.*, 2012; SMISETH *et al.*, 2016). O uso de GLS para avaliar a função miocárdica tem sido recomendado em uma variedade de cenários clínicos (BLESSBERGER;. BINDER, 2010; GEYER *et al.*, 2010; WITKOWSKI *et al.* 2013)

Os valores normais obtidos pelo *strain* global longitudinal apresentam variações de valores de normalidade (LANG *et al.*, 2015). A ampla faixa de variação se deve principalmente a diferentes *softwares*, uma vez que os valores não são intercambiáveis entre diferentes fabricantes e à heterogeneidade relacionada à idade e ao sexo (HELLE-VALLE *et al.*, 2005; NOTOMI *et al.* 2005), havendo diminuição com idade e no sexo masculino (DALEN *et al.*, 2010) (FIG. 12).

Figura 11 - Imagem de *bullseye* mostrando resultado do SGL de uma das pacientes participantes do estudo



Fonte: dados da pesquisa.

Grande estudo realizado com 247 voluntários saudáveis mostrou que SGL era significativamente mais negativo para as mulheres do que para os homens. (-18,5%) (KOCABAY *et al.*, 2014). Quanto a valores considerados normais na gestação, não há relato de dados específicos ou diferenciados na literatura para essa população.

Tabela 12 – Valores da normalidade do SLG conforme metanálise e estudos recentes usando diferentes *softwares*

vendor	Software	n	Mean	SD	LLN
Varying	Meta-analysis	2597	-19.7%		NA
GE	EchoPAC BT 12	247	-21.5%	2.0%	-18%
	EchoPAC BT 12	207	-21.2%	1.6%	-18%
	EchoPAC BT 12	131	-21.2%	2.4%	-17%
	EchoPAC 110.1.3	333	-21.3%	2.1%	-17%
Phillips	QLAB 7.1	330	-18.9%	2.5%	-14%
Toshiba	Ultra Extend	337	-19.9%	2.4%	-15%
Siemens	VVI	116	-19.8	4.6	-11%
	VVI	82	-17.3	2.3	-13%
Esaote	Mylab 50	30	-19.5	3.1	-13%

Vendor: marca; *mean*: media; LLN: limite inferior da normalidade.
Fonte: Yingchoncharoen *et al.*, 2013.

2.8.1 A ecocardiografia na gravidez

Devido às numerosas mudanças fisiológicas durante a gestação normal, incluindo alterações cardiológicas, há grande interesse em caracterizar melhor o risco de complicações cardiovasculares (DRENTHEN *et al.*, 2010; ELKAYAM *et al.*, 2016; SILVERSIDES *et al.*, 2018). A ecocardiografia desempenha papel fundamental nessa avaliação, porque é um exame de fácil aplicabilidade, seguro tanto para a mãe quanto para o feto e abrangente na avaliação da estrutura e fisiologia cardíaca.

A maioria das abordagens para adquirir imagens por meio do ecocardiograma em mulheres grávidas é semelhante àquelas em pacientes não grávidas. A visão subcostal pode ser limitada pelo útero grávido; no entanto, a maior parte das outras janelas ecocardiográficas é utilizável. Em cada corte ecocardiográfico é realizada uma imagem convencional em 2D, que é útil para avaliar parâmetros cardíacos básicos, tais como estruturas valvulares, tamanho da câmara, função ventricular e variantes congênitas. Na condição de imagem 2D, o ecocardiograma Doppler é usado para detectar *shunts* e avaliar a doença valvular. O Doppler também pode

medir as velocidades de pico precoce (E) e tardia (A) do fluxo sanguíneo diastólico através da válvula mitral, que são dois valores utilizados na análise da função diastólica.

A maioria das gestações não complicadas não necessita da realização do exame ecocardiográfico e, portanto, as características do ecocardiograma em mulheres grávidas saudáveis são bastante limitadas. Alguns estudos de coorte propuseram valores de eco normais, embora os dados relatados sejam variáveis, porque os valores foram obtidos em diferentes estágios da gravidez (DUCAS *et al.*, 2014; MESA *et al.*, 1999; SAVU *et al.*, 2012; VERED *et al.*, 1991).

Além disso, as medidas podem ser afetadas por diferenças no posicionamento da paciente, já que tanto a pré-carga cardíaca quanto a pós-carga mudam de acordo com o posicionamento do útero gravídico. Assim, é importante incorporar informações relativas a idade gestacional e posição da paciente (ou seja, decúbito dorsal *versus* decúbito lateral esquerdo) ao interpretar os achados do eco em mulheres grávidas.

2.8.1.1 Tamanho da câmara

A gravidez é um estado de sobrecarga de volume, e o coração da mulher geralmente responde a esse novo estado com um pequeno aumento nas dimensões e na massa. Todas as quatro câmaras cardíacas dilatam-se durante a gravidez normal (LIU; ELKAYAM; NAQVI, 2016), sendo que a velocidade e o grau de dilatação são variáveis, e não há diretrizes consensuais propondo definições específicas na gravidez. A maioria dos estudos demonstrou aumento no tamanho das câmaras (DUCAS *et al.*, 2014; DUVEKOT; PEETERS, 1994; FOK *et al.*, 2006; KATZ; KARLINER; RESNIK, 1978; SAVU *et al.*, 2012), que permanecem, no entanto, dentro dos limites normais.

Estudo de Savu *et al.* (2012) ressaltou aumento maior das medidas no segundo e terceiro trimestres, incluindo aumento de 8% da dimensão diastólica final do VE, 15% da dimensão sistólica final do VE, 33% do volume diastólico final do VE, 31% do volume sistólico final do VE e 20% do aumento da área atrial esquerda. Os

mesmos investigadores também relataram redução no índice de esfericidade, indicando que o VE se torna mais globular à medida que a gravidez avança (SAVU *et al.*, 2012) e aumento da massa ventricular esquerda em mais de 30% no terceiro trimestre, em comparação às medidas de base.

O estudo CHIRP examinou a mudança no tamanho da câmara cardíaca durante o terceiro trimestre em comparação aos quatro meses de pós-parto comparando avaliação pelo ecocardiograma e pela ressonância magnética e mostrou um aumento de 50% na massa do VE (DUCAS *et al.*, 2014). Uma boa correlação foi encontrada nas mudanças do volume diastólico final do VE e da massa do VE entre as duas modalidades de imagem, mas os valores foram um pouco subestimados pela ecocardiografia. Dentro de semanas após o parto esses parâmetros tendem a retornar ao estado pré-parto (CORNETTE; RUYS; ROOS-HESSELINK, 2013; MELCHIORRE *et al.*, 2012; SCHANNWELL *et al.*, 2002; SILVERSIDES; SIU, 2017).

2.8.1.2 Válvulas

Os aumentos fisiológicos do fluxo sanguíneo e do tamanho cardíaco alteram o fluxo sanguíneo através das válvulas durante a gravidez e conseqüentemente, podem alterar a avaliação ecocardiográfica de estenoses e regurgitações valvulares. Em relação a estenoses valvulares, na gestação as velocidades transvalvulares tendem a elevar, devido ao aumento do fluxo sanguíneo que ocorre durante a gravidez. Portanto aumento de velocidades e gradientes, isoladamente, pode não representar piora da condição preexistente (SILVERSIDES *et al.*, 2017). Já nas regurgitações valvares, a gestação leva a suaves aumentos, devido à separação das cúspides valvulares que resultam da dilatação cardíaca fisiológica e aumentos nas dimensões mitral, tricúspide e anular pulmonar. Notavelmente, a regurgitação através da valva aórtica se desenvolve menos comumente, apesar de reduzido aumento no tamanho da raiz aórtica. Como muitas das adaptações observadas durante a gravidez, a regurgitação valvular tende a se resolver logo após a gravidez (CAMPOS, 1996).

2.8.1.3 Função sistólica e diastólica

Dada a evolução das condições de carga no coração durante a gravidez, bem como o impacto relativo da posição da paciente nos parâmetros de ecocardiograma, as informações sobre a função sistólica e diastólica normal durante a gravidez são variáveis. Os principais determinantes do desempenho miocárdico do VE são as condições de carga, como pré-carga e pós-carga, contratilidade e frequência cardíaca. O desempenho global do coração como uma bomba é descrito pelo *stroke work* (volume de ejeção multiplicado pela pressão arterial) e, em um nível local, pela função contrátil das miofibras.

Fração de ejeção, fração de encurtamento e *strain* do VE são parâmetros que descrevem a deformação do VE em nível global ou regional e são geralmente utilizados como substitutos da função miocárdica. No entanto, estão intrinsecamente ligados e influenciados pela carga e geometria e, portanto, refletem a função ventricular apenas indiretamente (VOGT *et al.*, 2015). Esses parâmetros utilizados para avaliação da função sistólica na gestação são baseados nos mesmos princípios utilizados para a população em geral.

Os parâmetros da função sistólica do miocárdio, incluindo a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), a fração de encurtamento e a velocidade do Doppler tecidual, têm sido descritos como diminuídos, aumentados ou permanecendo constantes durante a gestação, sendo que a maioria dos estudos não encontrou alterações significativas desses parâmetros. Em relação especificamente à FEVE, há dados adicionais que sugerem que ela flutua durante toda a gravidez (LIU; ELKAYAM; NAQVI, 2016), sendo que muitos estudos, no entanto, não mostram qualquer variação importante na FEVE (GEVA *et al.*, 1997; MESA *et al.*, 1999; POPPAS *et al.*, 1997; VERED *et al.*, 1991), alguns demonstraram redução (ZENTNER *et al.*, 2009) ou aumento (GILSON *et al.*, 1997; ROBSON *et al.*, 1987; ROBSON *et al.*, 1989). O uso da ressonância nuclear magnética no estudo CHIRP não mostrou mudança significativa na fração de ejeção durante o terceiro trimestre em comparação a quatro meses de pós-parto (DUCAS *et al.*, 2014).

Uma explicação para esses resultados conflitantes é que dados sobre a função cardíaca materna podem não ter sido interpretados no contexto de condições de carga, fatores antropométricos maternos e geometria cardíaca, além das diferenças entre períodos da gestação, como já citado anteriormente. Além disso, essa variação de resultados pode ser secundária à amostra estudada e a diferentes populações.

A avaliação da função diastólica do VE na gestação é complexa e requer uma combinação de parâmetros dependentes e independentes de carga. Os estudos são conflitantes, porém a maioria mostra que a função diastólica do VE está preservada na gravidez normal, embora a pré-carga esteja aumentada (ESTENSEN *et al.*, 2013; HEART; VALENTE, 2016; MELCHIORRE *et al.*, 2012; MORAN *et al.*, 2002; TSO *et al.* 2018; VOGT *et al.*, 2015). Alguns dos índices ecocardiográficos utilizados para avaliação da função diastólica incluem as velocidades de fluxo mitral (ondas E e A), velocidades do anel mitral pelo TDI (e' septal e e' lateral), velocidade da regurgitação tricúspide e volume do átrio esquerdo (*naguet*). A razão E/e' pode ser usada para estimar pressões de enchimento do VE (NAGUEH *et al.*, 2016)

Na gestação observa-se elevação das velocidades de fluxos devido à sobrecarga volumétrica com aumento da velocidade da onda E. No entanto, a velocidade da onda A cresce significativamente no final da gestação, reduzindo assim a relação E/A no terceiro trimestre de gravidez em comparação ao pós-parto (DUCAS *et al.*, 2014). Na análise do Doppler tecidual, as velocidades de têm seu pico no início do segundo trimestre, com redução posteriormente no terceiro trimestre e no pós-parto. Então, há aumento da relação E/e', embora mantida dentro de uma faixa normal (FOK *et al.*, 2006). O tamanho do átrio esquerdo aumenta progressivamente na gestação normal, apesar de a medida ainda permanecer dentro dos limites normais (SAVU *et al.*, 2012).

2.8.1.4 *Strain* na gravidez normal

Poucos estudos descrevem a análise do *strain* miocárdio na gestação. E, como já citado, pesquisas trazem resultados inconsistentes. Naqvi *et al.* (2016) relataram

aumento na contratilidade cardíaca, demonstrado pelo aumento do *strain* radial e longitudinal do VE, especialmente durante o primeiro e segundo trimestres.

Savu *et al.* (2012) avaliaram 51 mulheres em cada trimestre e três a seis meses após o parto. Apesar de aumento no *stroke work*, não foi demonstrada qualquer mudança significativa na fração de ejeção e no *strain* circunferencial ou radial, embora tenha sido demonstrada diminuição da contratilidade longitudinal no terceiro trimestre. Os autores concluíram que a redução da deformação longitudinal não representa necessariamente disfunção sistólica, mas pode estar relacionada ao aumento da frequência cardíaca e às condições de aumento de carga no terceiro trimestre.

Ando *et al.* (2015) conduziram estudo ecocardiográfico retrospectivo que analisou *strain* pelo método de *speckle tracking* em 74 gestantes normais e 21 controles femininos saudáveis. Esses investigadores não encontraram qualquer alteração na função mecânica miocárdica medida pelo *strain* global longitudinal, *strain* radial e *strain* circunferencial e concluíram que, apesar do remodelamento cardíaco, a função do VE permanece inalterada nas mulheres grávidas.

Já Cong *et al.* (2015) utilizaram ecocardiografia bidimensional e ecocardiografia com *strain* global longitudinal 3D em 68 mulheres grávidas durante cada trimestre de gravidez e de seis a nove meses de pós-parto. Compararam a controles saudáveis com 30 anos de idade e obtiveram significativa diminuição no *strain* global longitudinal, juntamente com diminuição na fração de ejeção no grupo de mulheres grávidas.

Em resumo, o coração durante a gravidez normal pode ter dilatação das quatro câmaras, hipertrofia excêntrica do VE e regurgitação valvular leve devido ao remodelamento anatômico e aumento do fluxo transvalvar. As funções sistólica, diastólica e contráteis provavelmente não se alteram, embora todas possam ser influenciadas por condições de carga alteradas. Para enfrentar essas variações e incertezas, são necessários mais estudos para estabelecer consenso para parâmetros específicos da idade gestacional para achados cardíacos normais durante a gravidez (O'KELLY *et al.*, 2019).

2.8.1.5 A avaliação do *strain* na pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia (PE) pode estar associada a alterações cardíacas que persistem após o parto, como, por exemplo, a alteração na geometria do ventrículo esquerdo, que pode estar relacionada ao aumento de risco cardiovascular futuro persistente. A maioria dos artigos publicados sobre avaliação ecocardiográfica do coração materno em mulheres com pré-eclâmpsia utilizou parâmetros convencionais de função cardíaca (BAMFO *et al.*, 2008; ÇAGLAR *et al.*, 2016; HAMAD *et al.*, 2009; MELCHIORRE *et al.*, 2011a; MELCHIORRE *et al.*, 2013; NOVELLI *et al.*, 2003).

Foi demonstrado que o ecocardiograma convencional, que avalia a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a função diastólica, não é adequado para a detecção precoce de alterações subclínicas do miocárdio. Isso porque essas medidas dão estimativa indireta da função contrátil do miocárdio e geralmente a alteração é tardia na cascata da disfunção miocárdica como resultado de mecanismos compensatórios (BUDDEBERG *et al.*, 2018; VISENTIN *et al.*, 2017).

A avaliação do *strain* pelo STE permite a quantificação objetiva da deformação miocárdica, superando muitas das limitações da imagem de Doppler tecidual (TDI), e fornece informações sobre aspectos da função ventricular esquerda (VE). A PE precoce e a PE tardia podem ser mais de uma doença, como já mencionado, levando a um envolvimento diferente do sistema cardiovascular (CV), sendo que o comprometimento miocárdico e vascular é mais frequente pela forma precoce da doença do que pela forma tardia (O'KELLY *et al.*, 2019).

O *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo (LV-GLS) é capaz de detectar precocemente e com precisão as alterações cardíacas que podem afetar as fibras longitudinais subendocárdicas. Essas fibras estão envolvidas nos primeiros estágios subclínicos de várias doenças, como lesão isquêmica e hipertensão arterial, que levam à redução do SGL (CAMELI *et al.*, 2019). Apesar de sua ampla utilização na prática clínica, a literatura é inconsistente quanto ao seu papel definitivo nas SHEGs e até o momento não há recomendações claras quanto ao seu uso rotineiro ou em série nessa população.

Os estudos já publicados demonstram diferença significativa entre o SGL do VE de gestantes com PE e gestantes sem comorbidades, sendo reduzido em gestante com PE, incluindo uma metanálise com 16 estudos (AJMI *et al.*, 2018; MOORS *et al.*, 2020; POTTER; MARWICK, 2018). Esses estudos também demonstram significativas diferenças na função diastólica e remodelamento cardíaco, sendo que nas pacientes com pré-eclâmpsia (PE) há aumento das dimensões atriais e ventriculares esquerdas e da espessura do septo interventricular em comparação às gestantes saudáveis do controle (MOSTAFAVI *et al.*, 2019). Ademais, o SGL do VE parece estar mais reduzido nos casos de PE precoce do que nas mulheres com PE tardia e mais reduzido que em grávidas normotensas (CONG *et al.*, 2015).

Ainda, alguns autores sugerem a possibilidade de se prever o risco de desenvolvimento de hipertensão crônica nas mulheres com PE a partir de alterações mantidas no ecocardiograma, como, por exemplo, a manutenção de alteração da geometria cardíaca como fator para maior prevalência de hipertensão arterial (GHOSSEIN-DOHA *et al.*, 2013). Mulheres com histórico de PE precoce mostraram comprometimento subclínico persistente envolvendo todo o coração, se comparado com PE tardia e gestantes saudáveis (ORABONA *et al.*, 2017) .

Os dados de autópsias em mulheres com PE acusaram prevalência de 10 vezes em achados de necrose miocárdica quando comparada com gestantes que morreram por outras causas (BAUER; MOORE; HUTCHINS, 1982). Alguns estudos têm registrado alterações cardíacas maternas persistentes e mudanças hemodinâmicas anos após o parto (ORABONA *et al.*, 2016; VALENSISE *et al.*, 2016). Valensise *et al.* enfatizaram que os sinais de disfunção diastólica ventricular esquerda e remodelamento cardíaco estão presentes em mulheres com história de PE antes de uma segunda gravidez. Essas descobertas podem levantar uma questão relativa à pré-eclâmpsia como causa ou efeito da remodelação do coração (MELCHIORRE *et al.*, 2013; NOVELLI *et al.*, 2003).

Vários autores concordam que os *strains* global longitudinal, radial e circunferencial estão reduzidos na pré-eclâmpsia e podem permanecer assim por meses após o parto, mesmo em pacientes com débito cardíaco e FEVE preservados (MELCHIORRE *et al.*, 2011a; MELCHIORRE *et al.*, 2012; ORABONA *et al.*, 2017;

SHAHUL *et al.*, 2012; VALENSISE *et al.*, 2016). Uma consideração interessante é que a coexistência de hipertrofia do ventrículo esquerdo e disfunção sistólica regional poderia refletir uma deficiência subendocárdica regional, provavelmente devido à isquemia subendocárdica e/ou fibrose observada por Bauer, Moore e Hutchins (1982).

Atualmente, novos parâmetros baseados em análise pelo *speckle tracking* 3D estão surgindo, mostrando mais capacidade de detectar alteração subclínica miocárdica e disfunção cardíaca sistólica e diastólica precoce. A disfunção miocárdica precede o comprometimento da câmara e o *strain* pelo *speckle tracking* 3D pode fornecer uma avaliação ainda mais precisa da função regional VE (CONG *et al.*, 2015; FAN; YANG ET AL., 2015).

2.9 Pré-eclâmpsia e risco cardiovascular futuro

Sabe-se, hoje, que as mulheres com história de PE têm risco significativamente elevado de desenvolver hipertensão crônica, doença isquêmica do coração, disfunção renal e acidente vascular cerebral mesmo anos após o parto. Desde 2011 a *American Heart Association* considera que o histórico de pré-eclâmpsia ou hipertensão induzida pela gravidez é um fator de risco para o desenvolvimento da doença cardiovascular (DCV) (MOSCA *et al.*, 2011).

A relação entre pré-eclâmpsia e doença cardiovascular tem sido mostrada em múltiplas metanálises de estudos controlados que avaliaram o risco de eventos cardiovasculares tardios em pacientes com e sem histórico de pré-eclâmpsia.

Em metanálise de estudos de coorte e caso-controle de desfecho cardiovascular adverso em pacientes com histórico de pré-eclâmpsia em relação às que tiveram gravidez normal (50 estudos, >10 milhões de participantes), as portadoras de pré-eclâmpsia tiveram aumento de desfecho cardiovascular adverso composto (2,57 versus 0,97%; OR 1,99, IC 95% 1,79-2,22); aumento de doença cardiovascular ou cerebrovascular (1,20 versus 0,56%; OR 1,79, IC 95% 1,61-2,01); morte cardiovascular (2,39 versus 1,12%; OR 2,18, IC 95% 1,79-2,66); hipertensão (8,84

versus 3,32%; OR 3,74, 95% IC 2,87-4,87); diabetes tipo 2 (3,55 *versus* 1,88%; OR 2,28, IC 95% 1,58-3,28) (DALL'ASTA *et al.*, 2021),

Estudos sugerem que o desenvolvimento de hipertensão crônica no pós-parto de mulheres inicialmente normotensas que tiveram pré-eclâmpsia é precedido pelo aumento do índice de massa ventricular esquerda e da pressão arterial diastólica na avaliação pós-parto (GHOSSEIN-DOHA *et al.*, 2013). Além disso, alguns estudos sugerem que, em pacientes com PE, o desequilíbrio de fatores angiogênicos com prevalência de um estado antiangiogênico associado a fatores como sFlt1 e sEng, já mencionado, está ligado à doença cardiovascular após o fim da gestação (KVEHAUGEN *et al.*, 2010; SHAHUL *et al.*, 2016). Goel *et al.* (2015) descobriram que a relação sFlt1/PlGF aumentada durante a gravidez foi significativamente ligada à hipertensão pós-parto.

Alguns dados epidemiológicos propõem que o aumento do risco de morbidade/mortalidade cardiovascular tardia em um paciente com diagnóstico prévio de PE pode ser atribuído a fatores genéticos subjacentes e fatores de risco que são comuns a ambas as doenças. Assim sendo, a gravidez é um teste de estresse cardiovascular da mesma forma que é um teste de estresse metabólico para o desenvolvimento futuro da diabetes. Também é possível que a pré-eclâmpsia induza alterações fisiológicas e metabólicas associadas à DCV, tais como disfunção endotelial (AGATISA *et al.*, 2004), resistência à insulina, hiperatividade simpática, atividade pró-inflamatória e perfil lipídico anormal, que permanecem após o parto, levando à DCV tardia e outros distúrbios associados a essas anormalidades (KAAJA; GREER, 2005).

Como já citado, nas pacientes com PE existem alterações cardiológicas identificadas ao ecocardiograma transtorácico, como remodelação do ventrículo esquerdo, além de disfunção diastólica e, em alguns estudos, contratilidade cardíaca reduzida. Existem evidências de que as mulheres com história de PE apresentam persistência dessas alterações em longo prazo. Pode ser que essas pacientes com suscetibilidade subjacente a doenças cardiovasculares (DCV) reajam ao aumento da pressão arterial por remodelação cardíaca excessiva que não se reverte ao normal após o parto. Assim, as pequenas diferenças persistentes na geometria do

ventrículo esquerdo e na função diastólica cardíaca podem ser uma indicação para o aumento do risco de hipertensão arterial crônica e de DCV manifesta (GHOSSEIN-DOHA *et al.*, 2013).

Então, apesar das evidências da correlação entre PE e desenvolvimento de doença cardiovascular, não se sabem ao certo os fatores desencadeantes sugerindo que o aumento de risco cardiovascular no contexto da PE é multifatorial. É possível, que a detecção precoce e subclínica da disfunção ventricular esquerda a partir do SGL pelo STE associado à instituição de tratamento adequado possa reduzir o risco de futura DCV. Contudo, ainda são necessários mais estudos para que se possa elucidar se uma gravidez afetada pela PE acelera diretamente o risco de se desenvolver doença cardiovascular, ou fatores de risco compartilhados contribuem tanto para a pré-eclâmpsia quanto para a doença cardiovascular.

Embora a prática atual não inclua o monitoramento de rotina, as anormalidades ao ecocardiograma associadas à PE ressaltam a importância da imagem em mulheres com ou em risco de desenvolver DCV. Mais estudos são necessários para definir a possibilidade de esse rastreamento ser efetivo para predição de eventos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a função do VE pelo ecocardiograma transtorácico bidimensional em gestantes com pré-eclâmpsia e gestantes sem pré-eclâmpsia.

3.2 Objetivos específicos

- a) Descrever a função sistólica e diastólica do VE pelo ecodopplercardiograma, especialmente do *strain* global longitudinal, pela técnica do *speckle tracking* pelo ecocardiograma transtorácico em 2D em gestantes com pré-eclâmpsia e comparar os resultados com os do grupo de gestante sem comorbidades com idade e idade gestacional semelhantes.
- b) Estabelecer a função sistólica e diastólica do VE pelo ecodopplercardiograma, especialmente do *strain* global longitudinal, pela técnica do *speckle tracking* pelo ecocardiograma transtorácico em 2D em gestantes com pré-eclâmpsia precoce ($<34s$) e tardia ($\geq 34s$).
- c) Relatar a função sistólica e diastólica do VE pelo ecodopplercardiograma, especialmente do *strain* global longitudinal, pela técnica do *speckle tracking* pelo ecocardiograma transtorácico em 2D em gestantes com pré-eclâmpsia pré e pós-parto.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho e local do estudo

Trata-se de estudo observacional longitudinal realizado nos Hospitais Mater Dei Unidade Santo Agostinho, Belo Horizonte, e Mater Dei Unidade Betim. A coleta do banco de dados foi realizada entre o período de maio de 2021 e janeiro de 2023.

Foram realizados breve anamnese, avaliação de exames e ecocardiograma transtorácico no mesmo momento para definir a inclusão. Algumas pacientes estavam internadas e outras eram ambulatoriais.

4.2 População/amostra

A população escolhida para o estudo foi composta de três grupos:

- a) Grupo 1: gestantes com critérios clínicos de pré-eclampsia ou pré-eclâmpsia sobreposta, provenientes do ambulatório de alto risco e/ou unidades de internação dos Hospitais Mater Dei unidades Santo Agostinho e Betim.
- b) Grupo 2: pacientes do grupo 1 no puerpério três meses após o parto.
- c) Grupo 3: gestantes sem comorbidades (definidas como: hipertensão, diabetes ou diabetes gestacional e doença renal crônica) e sem anormalidades em ecocardiograma tais como: fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 55\%$, disfunção de ventrículo direito ou hipocinesia, doença valvar ou doença cardíaca congênita. Pacientes provenientes de ambulatório de pré-natal habitual dos Hospitais Mater Dei unidades Santo Agostinho e Betim.

4.2.1 Critérios de inclusão

- a) Maiores de 18 anos;
- b) gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia ou pré-eclâmpsia sobreposta;
- c) gestantes sem comorbidades;

- d) candidatas ao estudo que desejassem voluntariamente participar e assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O diagnóstico de pré-eclâmpsia e pré-eclâmpsia sobreposta foi definido segundo critérios já citados (*AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS – ACOG, 2020*),

4.2.2 Critérios de exclusão

- a) Janela acústica limitada, impossibilitando a realização de imagens adequadas para análise;
- b) portadoras de outras doenças cardíacas como valvulopatias e insuficiência cardíaca;
- c) portadoras de doença renal crônica, embolia pulmonar, sepse, acidente vascular encefálico e diabetes tipo 1 ou tipo 2;
- d) usuárias de medicamentos cardiotoxicos;
- e) distúrbios psiquiátricos (que impossibilitasse o grau de entendimento e participação no estudo).

4.3 Protocolo do estudo

4.3.1 Dados clínicos

Das pacientes incluídas foram coletados dados como idade, idade gestacional, peso e altura para cálculo de IMC, raça, paridade, história obstétrica prévia, história familiar para pré-eclâmpsia, uso de medicações, comorbidades, proteinúria na urina 24 horas além da data mais provável do diagnóstico da pré-eclâmpsia.

4.3.2 Dados ecocardiográficos

Foi realizado ecocardiograma bidimensional como orientado pela *American Society of Cardiology* ou o Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e avaliação de função ventricular esquerda pelo *strain* longitudinal por meio da técnica do *speckle tracking*. Os exames

ecocardiográficos foram executados por um único examinador especialista em ecocardiografia.

Os exames foram realizados em até 14 dias do diagnóstico de pré-eclâmpsia, em paciente dos Hospitais Mater Dei Santo Agostinho e Betim e repetido no mesmo grupo após três meses do parto e em pacientes do grupo-controle que foram pareadas com o grupo-caso (segundo idade materna e idade gestacional). Para tal, utilizou-se o aparelho ecocardiográfico disponível nos hospitais Mater Dei Santo Agostinho/Betim (*Vivid 7, General Electric Health care, Milwaukee, WI, EUA*), equipado com um transdutor eletrônico de frequência 4-12 MHz de alta resolução.

A avaliação envolveu o emprego das técnicas de ecocardiografia bidimensional, Doppler pulsado e contínuo, guiados por mapeamento de fluxo em cores, conforme técnica de exame já estabelecida (LANG *et al.*, 2005; NAGUEH *et al.*, 2016). As pacientes avaliadas permaneciam deitadas em decúbito lateral esquerdo durante o exame. Os parâmetros avaliados foram: diâmetro diastólico, diâmetro sistólico, volume atrial esquerdo, fração de ejeção pelo método de Simpson modificado e pelo método Teichholz e realizado segundo recomendações atuais (LANG *et al.*, 2005). A massa ventricular esquerda foi calculada pela fórmula de Devereux (LANG *et al.*, 2005). A análise da função diastólica seguiu recomendações atuais (NAGUEH *et al.*, 2016).

Para avaliação do *strain* global longitudinal pela técnica do *speckle tracking*, foram obtidas imagens bidimensionais do ventrículo esquerdo nas incidências apical quatro câmaras, apical 2 duas câmaras e apical três câmaras, utilizando taxa de aquisição superior a 40 frames/seg. Em cada plano foram adquiridos três ciclos cardíacos consecutivos ao final da expiração e armazenados para avaliação pelo *software*. Foi utilizado *software* (EchoPAC PC, versão 113; GE Healthcare, Fairfield, CT, EUA).

Os valores dos dados ecocardiográficos obtidos nos pacientes com pré-eclâmpsia(casos) foram comparados aos do grupo de pacientes sem comorbidades(controles) e aos dados coletados no seguimento de três meses após o parto do grupo caso.

4.4 Cálculo amostral

Com o objetivo de comparar as variáveis clínicas das pacientes durante a gestação e puerpério e entre gestantes com pré-eclâmpsia e gestantes sem comorbidades, foi realizado cálculo amostral no G*POWER versão 3.1.9.2. Utilizou-se alfa de 5% com poder estatístico de 80% e tamanho de amostra final de 26 pacientes. O tamanho de efeito calculado foi de aproximadamente 0,59 (tamanho de efeito moderado).

4.5 Análise estatística

Os dados foram analisados pelos *softwares Statistical Package for Social Science (SPSS) versão 26.0 for Windows*. As variáveis categóricas foram descritas como números e porcentagens e as variáveis quantitativas foram expressas como medianas e quartis (Q1-Q3). O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparação de variáveis quantitativas entre grupos caso e controle e para comparação de variáveis entre pacientes do grupo-caso e dados no puerpério. Na comparação entre o grupo de pacientes <34s e ≥ 34s foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Em todos os testes, utilizou-se a probabilidade de significância $p < 0,05$ como necessária para rejeição da hipótese nula.

4.6 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Mater Dei, número de registro: CAAE- (43868621.2.0000.5128), com aprovação em maio de 2021. Todas as pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido no qual foi detalhadamente explicado o protocolo do estudo, assegurado o direito de recusa em participar da pesquisa e firmado o sigilo em relação à identificação dos participantes da pesquisa. Ressaltou-se também que os dados obtidos no estudo serão utilizados única e exclusivamente para fins de pesquisa científica.

5 RESULTADOS

Os resultados deste estudo serão apresentados por meio de um artigo original a partir dos dados obtidos.

5.1 Comparison of longitudinal global strain by two-dimensional echocardiography between pregnant women with and without preeclampsia

ABSTRACT

Preeclampsia is a maternal disorder of pregnancy characterized by hemodynamic changes with end organ dysfunction, including cardiac dysfunction. Identifying early cardiac alterations may be useful in assessing the impact of preeclampsia on cardiac function during pregnancy and in the postpartum period. Left ventricular global longitudinal strain (LVGLS) measured by speckle tracking echocardiography (STE) detects incipient dysfunction in several diseases. The aim of our study was to evaluate LVGLS with STE in preeclamptic patients and compare it to healthy pregnant women. Twenty-six preeclamptic and twenty-six healthy pregnant women of similar age and gestational week were consecutively included. LVGLS was different in case 19% (16,5 – 21,0) vs control group [21.4%(20,5 – 23,8) , $p < 0,001$. GLS median value was reduced (in absolute numbers) in early-onset preeclampsia (EOPE) group, measuring 18.5% (16.4 – 20.8) compared to controls 21.6% (20.9- 23.8 ; $p = 0,004$), and its value significantly improved after delivery from 18.5% (16.4 – 20.8) to 20.9% (18.3 – 22.4) , $p = 0.013$. In conclusion, this study demonstrated significant difference in GLS values between patients with preeclampsia and healthy pregnant women. Besides, with absolute value was reduced in EOPE and improved after delivery, suggesting subclinical myocardial alterations in preeclampsia (PE).

Keywords: Preeclampsia. Cardiovascular risk. Global Longitudinal Strain.

INTRODUCTION

During normal pregnancy, the body undergoes cardiovascular changes to cope with the increasing metabolic demands of mother and fetus. As the placenta grows, there is an increase in blood volume and a decrease in peripheral vascular resistance. Additionally, cardiac volume and heart rate increase during pregnancy, leading to an increase in cardiac output and compensatory cardiac remodeling. In the case of

preeclampsia, the abnormal pressure overload leads an exacerbation of the cardiac remodeling process compared to normal pregnancy¹.

Hypertensive disorders of pregnancy such as gestational hypertension, eclampsia, preeclampsia, chronic hypertension, and superimposed preeclampsia are associated with changes in the maternal cardiovascular system and myocardium, as demonstrated in some studies²⁻⁵. Changes in function of the cardiovascular system may vary depending on the severity or timing of preeclampsia, meaning that changes in cardiac diameters or cardiac output are more evident in severe or early preeclampsia(<34s)⁶.

Left ventricular ejection fraction (EF) and diastolic function by Dopplerechocardiography provide indirect analysis of myocardial contractility and may not detect early subclinical myocardial abnormalities, while LVGLS has been shown to accurately detect the early cardiac changes that affect subendocardial longitudinal fibers. These fibers are involved in the early subclinical stages of several diseases, such as ischemic injury and hypertension⁷.

LVGLS has proven to be a noninvasive and safe tool to evaluate subclinical cardiac changes in pregnant women before conventional parameters, such as EF, are altered. However, its role in evaluating patients with hypertensive disorders of pregnancy has not yet been defined, despite its widespread use in clinical practice. In the present study, we measured LVGLS by STE in women with preeclampsia and compared it to LVGLS in pregnant women without comorbidities. We hypothesized that LVGLS would be lower (in absolute value) in women with preeclampsia.

METHODS

This is a prospective observational study in a tertiary private hospital. The study was approved by the institutional ethics committee, and all patients or their next of kin signed informed consent. To be eligible for the study, patients had to have a diagnosis PE or superimposed preeclampsia, as defined by the criteria of the American College of Obstetricians and Gynecologists⁸. Patients who presented with

LV systolic dysfunction, characterized by reduced EF, or with other cardiac diseases were not included.

Thirty-two patients were eligible, but six patients did not undergo the second echocardiogram after 3 months of delivery, so 26 patients were studied in the case group. A sample calculation was performed in G*POWER version 3.1.9.2. 5% alpha and it was used, with 80% statistical power and a final sample size of 26 patients. The calculated effect size was approximately 0.59 (moderate effect size). These 26 women were divided into two subgroups, namely early-onset PE (EOPE) - 16 patients, when PE was diagnosed earlier than 34 weeks of gestation, and late-onset PE (LOPE)-10 patients, when PE was diagnosed later than 34 weeks. As a control group, 26 patients with similar age and gestational age were included for pairing.

Exams were conducted within 14 days of the diagnosis of PE and repeated three months after delivery. During the examination, all patients remained in a left lateral decubitus position. LV diastolic and systolic diameters, EF (Simpson and Teichholz methods), indexed LV mass, and diastolic function were all analyzed according to recommendations of the American Society of Echocardiography^{9,10}.

Two-dimensional images of the LV in apical 4, 2 and 3-chamber views, with a frame rate higher than 40 frames per second, were obtained and stored in three consecutive cardiac cycles at the end of expiration in each plane. GLS was obtained using EchoPAC PC software (version 113, GE Healthcare, Fairfield, CT, USA)¹¹.

Statistical analysis

Data was analyzed by SPSS software version 26.0 for Windows. Categorical variables were described as numbers and percentages and quantitative variables were expressed as medians and quartiles (Q1-Q3). Wilcoxon's test was used for comparison of quantitative variables between case and control groups and for comparison of variables between patients in the case group and data in the puerperium. Mann-Whitney test was used to compare the two subgroups of patients with PE. In order to compare the clinical variables of patients during pregnancy and puerperium, and between pregnant women with PE and pregnant women without comorbidities.

RESULTS

Case and control groups were paired based on patient age and gestational age. The case group had a median age of 33.5 (30.8-36.3) years, while the control group had a median age of 33.9 (30.0-35.0) years, $p=0.399$. The case group had a median gestational age of 33 (28.8-34.2) weeks, and control 31.5 (27.8-35) weeks; $p= 0.217$.

The case group had higher median body mass index (BMI) [30,7(26,9-33,1)] when compared to the control group [26,3(24-28,1)]; $p<0,001$.

Table 1 presents case and control demographics data.

Table 1 - Case and control personal and gestational variables

Variables	Case		Control		p
		n / N (%)		n / N (%)	
Race	White	10 / 20 (50,0%)	13 / 20 (65,0%)		0,615
	Mixed	6 / 20 (30,0%)	3 / 20 (15,0%)		
	Black	4 / 20 (20,0%)	4 / 20 (20,0%)		
Primigesta		17 / 26 (65,4%)	17 / 26 (65,4%)		1,000
Pregnancy	Single	24 / 26 (92,3%)	26 / 26 (100%)		
	Multiple	2 / 26 (7,7%)	0 / 26 (0%)		
Family history of HDP		6 / 21 (28,6%)	2 / 21 (9,5%)		0,219
Smoking		0 / 26 (0%)	0 / 26 (0%)		
Gestational diabetes		7 / 26 (27%)	0 / 26 (0%)		
Antihypertensives during pregnancy		26 / 26 (100%)	0 / 26 (0%)		
Chronic arterial hypertension		4/26(15%)	0/26(0%)		

Dopplerechocardiographic variables between groups showed an increased indexed LV mass and LV end-diastolic volume, with a significantly increased relative thickness in the case group. All case and control patients had preserved EF, and this parameter did not differ between groups, while LVGLS was lower (in absolute value) in case group [19.0% (16.5-21.0)] when compared to controls [(21.4% (20.5-23.8); $p<.001$].

Table 2 - Case and control Dopplerechocardiographic parameters

Parameter	n	Descriptive measures		
		Median (Q ₁ – Q ₃)		p
		Case	Control	
LVd (mm)	26	45,5 (43,0 – 48,3)	44,0 (43,0 – 46,3)	0,066 (r = 0,36)
LVs (mm)	26	27,0 (26,0 – 30,3)	27,0 (26,0 – 29,0)	0,296 (r = 0,20)
iLV mass (g/m ²)	26	74,5 (60,0 – 84,0)	60,0 (47,5 – 68,0)	0,009 (r = 0,51)
R/Th	26	0,38 (0,31 – 0,42)	0,31 (0,29 – 0,35)	0,013 (r = 0,50)
E/e' ratio	8	7,3 (5,4 – 8,0)	6,5 (6,0 – 8,3)	0,779 (r = 0,14)
iLAV (mL/m ²)	25	27,0 (23,0 – 33,5)	28,0 (25,0 – 30,5)	0,831 (r = 0,04)
EF (%) Teichholz	26	68,5 (64,8 – 73,0)	67,0 (63,0 – 71,0)	0,648 (r = 0,09)
EF (%) Simpson	19	64,0 (60,0 – 67,0)	65,0 (62,0 – 67,0)	0,211 (r = 0,29)
LV end-systolic volume (mL)	19	34,5 (26,5 – 41,0)	25,0 (23,0 – 31,3)	0,064 (r = 0,44)
LV end-diastolic volume (mL)	19	83,0 (75,3 – 100,5)	69,5 (58,5 – 81,0)	0,031 (r = 0,51)
GLS (%)	26	19,0 (16,5 – 21,0)	21,4 (20,5 – 23,8)	< 0,001 (r = 0,72)

iLAV: left atrial volume indexed to body surface area, iLVmass: LV mass indexed to body surface area, LVd: LV diastolic diameter, LVs: LV systolic diameter; r/Th: radius to thickness ratio; GLS: global longitudinal strain in absolute values

Note: Q2 (Q1 – Q3).

When the EOPE subgroup and late-onset PE (LOPE) were compared with paired control subgroups, there was a significant increase in indexed LV mass [76,0 (62,0 – 84,0) vs 56,0 (45,5 – 67,5); p=0,033 in EOPE compared to the control group. GLS was significantly lower in the EOPE group than in controls [18,5 % (16,4 – 20,8) vs 21,6 % (20,9–23,8); p=0.004]. LOPE subgroup had a normal value of GLS, however it was significantly lower than in controls 20,5% (17,1–21,5) vs 21,0 % (19,9–23,5); p=0,025.

Table 3 - Comparison between EOPE subgroup and control and LOPE subgroup and control

Variables	Descriptive measures							
	n	Case	Control	P	n	Case	Control	P
iLV mass (g/m ²)	16	76,0 (62,0–84,0)	56,0 (45,5–67,5)	p=0,03 r=0,53	10	73,0 (55,3–81,0)	63,0 (47,5–69,3)	p=0,203 r=0,40
iLAV (mL/m ²)	15	28,0 (24,0–34,0)	30,0 (25,0–31,0)	p=0,674 r=0,11	10	25,0 (22,8–32,4)	26,0 (25,0–29,0)	p=0,799 r=0,08
EF (%) Teichholz	15	69,0 (65,0–75,0)	67,0 (63,0–70,8)	p=0,154 r=0,37	10	67,5 (59,3–69,3)	66,0 (62,8–71,5)	p=0,674 r=0,13
GLS (%)	16	18,5 (16,4–20,8)	21,6 (20,9–23,8)	p=0,004 r=0,71	10	20,05 (17,1–21,5)	21,0 (19,9–23,5)	p=0,025 r=0,71

iLVmass: LV mass indexed to body surface area ; iLAV: left atrial volume indexed to body surface area; GLS: global longitudinal strain in absolute values

Note: Q2 (Q1 – Q3).

In the postpartum, PE patients showed a reduction in relative thickness and in the indexed left atrial volume, compared to pregnancy values. The difference in GLS did not reach statistical significance (Table 4).

Table 4 – Dopplerechocardiographic parameters during gestation and puerperium in PE patients

Variable	n	Descriptive measures Mediana (Q ₁ – Q ₃)		
		Pregnancy	Puerperium	p
LVd (mm)	26	45,5 (43,0 – 48,3)	45,0 (41,8 – 49,0)	0,168 (r = 0,27)
LVs (mm)	26	27,0 (26,0 – 30,3)	27,5 (25,0 – 31,3)	0,596 (r = 0,10)
iLV mass (g/m ²)	25	74,0 (59,0 – 84,0)	60 (47,0 – 83,0)	0,076 (r = 0,36)
R/TH	25	0,38 (0,31 – 0,42)	0,34 (0,30 – 0,37)	0,029 (r = 0,44)
iLAV (mL/m ²)	25	27,0 (23,0 – 33,5)	22,0 (20,0 – 25,0)	<0,001 (r = 0,71)
EF (%) Teichholz	25	69,0 (65,0 – 73,0)	70,0 (64,0 – 73,0)	0,861 (r = 0,04)
EF (%) Simpson	16	63,0 (60,0 – 67,8)	64,5 (60,3 – 66,8)	0,181 (r = 0,33)
End-systolic volume (mL)	20	28,5 (24,0 – 38,0)	27,5 (22,0 – 30,8)	0,081 (r = 0,39)
End-diastolic volume (mL)	20	80,5 (62,5 – 99,8)	70,5 (61,3 – 76,8)	0,036 (r = 0,47)
GLS (%)	26	19,0 (16,5 – 21,0)	20,4 (18,0 – 21,6)	0,052 (r = 0,38)

iLAV: left atrial volume indexed to body surface area, iLVmass: LV mass indexed to body surface area, LVd: LV diastolic diameter, LVs: LV systolic diameter; GLS: global longitudinal strain in absolute values. Q2 (Q1 – Q3).

When gestational and puerperium in EOPE and LOPE subgroups were compared, indexed left atrial volume reduced in the puerperium of both groups. GLS improved in the EOPE subgroup, but not in the LOPE subgroup (Table 5).

Table 5 - Gestation and puerperium Dopplerechocardiographic parameters in EOPE and LOPE subgroups

Variables	Descriptive measures							
	EOPE < 34 weeks Mediana (Q ₁ – Q ₃)				LOPE ≥ 34 weeks Mediana (Q ₁ – Q ₃)			
	n	Pregnancy	Puerperium	p	n	Pregnancy	Puerperium	p
iLV mass (g/m ²)	15	76,0 (61,0–84,0)	59,0 (44,0–70,0)	p = 0,069; r = 0,47	10	73,0 (55,3–81,0)	66,5 (51,5–83,3)	p = 0,959; r = 0,02
iLAV (ml/ m ²)	15	28,0 (24,0–4,0)	22,0 (20,0–30,0)	p = 0,005; r = 0,73	10	25,0 (22,8–32,4)	23,0 (19,5–24,0)	p = 0,019; r = 0,74
EF Teichholz(%)	15	79,0 (65,0–75,0)	71,0 (67,0–74,0)	p = 0,887; r = 0,04	10	67,5 (59,3–69,3)	64,0 (62,8–70,0)	p = 0,959; r = 0,02
GLS (%)	16	18,5 (16,4–20,8)	20,9 (18,3–22,4)	p = 0,013; r = 0,62	10	20,5 (17,1–21,5)	19,9 (17,7–21,1)	p = 0,959; r = 0,02

iLAV: left atrial volume indexed to body surface area, iLVmass: LV mass indexed to body surface; GLS: global longitudinal strain in absolute values area. Q2 (Q1 – Q3).

DISCUSSION

The present study found that GLS was different between pregnant women with preeclampsia and pregnant women without comorbidities. Besides, GLS of pregnant women with EOPE was below normal values and significantly lower than in pregnant women without comorbidities, even in the presence of preserved EF. When GLS was analyzed in the puerperium, the subgroup of patients with EOPE showed a significant improvement compared to pregnancy values.

GLS can provide a comprehensive assessment of LV systolic function in patients with PE, similar to its demonstrated usefulness in other cardiac conditions, such as heart failure, acute myocardial infarction, and valvular heart disease. It has also been shown to have predictive value for major adverse cardiovascular events¹².

Studies have reported alterations in longitudinal, radial, and circumferential strain in PE, which may persist for months after delivery, even in patients with preserved cardiac output and EF¹³⁻¹⁸. GLS appears to be the first strain parameter to be affected due to the vulnerable longitudinal subendocardial myocardial fibers¹⁹, which justifies its use for early detection of subclinical myocardial alterations.

Since GLS changes earlier than EF, the results of the present study suggest that subclinical alterations changes in the group of patients with EOPE can be identified even before any alteration in EF can be detected. Previous studies have already demonstrated the effects of PE on GLS, as well as in cardiac dimensions and systolic and diastolic function^{13,20-22}.

In the present study, PE patients were found to be more obese and had a higher incidence of gestational diabetes, and some cases of chronic arterial hypertension, which were expected findings, since these are known risk factors for the development of PE. However, patients were young and none of them had multiple previous comorbidities, and therefore no significant cardiac changes related to these associated comorbidities were expected. Recent studies have shown that the direct impact of obesity on cardiovascular disease (CVD) appears to have decreased, and may be related to a more aggressive and effective management of other

cardiovascular risk factors²³. Previous studies have also shown an association between gestational diabetes and increased cardiovascular risk^{24,25}. It is possible that PE itself is an independent factor for the increased cardiovascular risk in these patients, indicating the possibility of a common pathophysiological pathway between these conditions and PE, or it may simply unmask pre-existing cardiovascular risk in these women²⁶⁻²⁸.

Currently, the classification of PE into EOPE and LOPE is becoming increasingly common, as they appear to be different types of the disorder and may therefore undergo different models of maternal cardiovascular adaptation²⁹. In the present study, a lower GLS absolute value was observed in patients with EOPE compared to those with LOPE, similar to the findings of Clemmensen et al., who found myocardial fibrosis in EOPE when compared to LOPE and controls³⁰. LV fibrosis is known to be associated with adverse clinical outcomes in adults¹⁵. In addition, some studies, including those by Liu et al., noted that patients with EOPE have lower cardiac output with high total vascular resistance, which may be associated with myocardial changes identified by GSL³¹.

The increased LV mass and relative thickness identified in this study (LV mass was greater in PE patients than in controls, but without fulfilling the criteria for myocardial hypertrophy) have also been demonstrated in previous studies^{6,31}. In PE, elevated afterload is linked to reduced left ventricular emptying and elevated end-systolic pressure, which predisposes to these aforementioned changes³².

The increase in end-diastolic volume observed in this study has also been identified in previous studies, which may suggest a more advanced degree of LV remodeling in women with PE. This would be a compensatory mechanism associated with changes in the LV from an ellipsoid to a more spherical shape due to increased vascular resistance and intravascular volume³³⁻³⁶. With regard to end-systolic volume, data are not uniform. Some studies have reported that mean LV end-systolic volume is markedly increased in PE compared with normotensive women³⁷. However, in our study, there was no difference in LV end-systolic volume, similar to the findings of Clemmensen et al.³⁰.

Previous studies have demonstrated significant differences in diastolic function between PE patients and controls^{4,16,19,35}. Clemmensen et al.³⁰ even mention the persistency of diastolic dysfunction in patients with early PE one year after delivery. Analysis of diastolic function in this study was hindered by the large number of patients with mitral E and A waves fusion due to tachycardia and to the absence of a measurable tricuspid regurgitation velocity, which are fundamental parameters in the evaluation of diastolic function.

Although some degree of diastolic dysfunction is expected in these patients, indexed left atrial volume, which is a parameter that expresses long-lasting diastolic function, did not differ between case and control groups. This is expected, since these were previously healthy patients before pregnancy, and PE has not been present long enough to cause chronic diastolic dysfunction expressed by an increase in iLAV. However, indexed left atrial volume in the follow-up of patients with EOPE and LOPE PE showed a significant reduction when compared to values during pregnancy, suggesting that left ventricular filling pressures had had a greater increase than expected for a normal pregnancy.

Reported left atrial volumes in PE show controversial results³⁸⁻⁴⁰. Some studies show no significant changes in patient without PE severity criteria and LOPE, suggesting that short-term pressure overload may not be able to induce changes in left atrium volume. This is expected, since increased LAV is an expression of chronic diastolic dysfunction and so it is not expected to occur in the early stages of diseases. However, more recent studies suggest an increased left atrial volume in patients with PE, especially in EOPE patients with severity criteria, when they are compared to control patients. This may be related to global LV diastolic dysfunction and presumably increased left-sided filling pressures and afterload in this group of patients with EOPE^{13,39,41}.

LIMITATIONS

The present study has analyzed a small number of patients and the follow up period was limited to three months. Diastolic function could not be adequately analyzed due to tachycardia in some of the patients.

CONCLUSION

Preeclampsia is a condition that has been increasingly studied due to its potential severe complications and important clinical consequences for both the mother and the fetus. It is also known to increase long-term maternal cardiovascular risk. Although EF remained normal in these patients, alterations in GLS suggested subclinical myocardial dysfunction in patients with EOPE. This finding suggests that patients with EOPE should be carefully analyzed and monitored. While the prognostic value of GLS in women with preeclampsia is still unknown, the present study provides promising evidence for its use to assess the presence of incipient myocardial damage and dysfunction, which may represent a potential marker for future events. Further studies are necessary to confirm these findings.

Conflict of Interest Statement

None of the authors have any conflict of interest.

Author's Contributions

All authors have actively participated in the conception of the study and elaboration of the entire content of this manuscript.

All authors have approved its submission.

REFERÊNCIAS

1. Shen M, Smith GN, Rodger M, White RR, Walker MC, Wen SW. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and preeclampsia. *PLoS One*. 2017;12:e0175914.
2. Khosravi S, Dabiran S, Lotfi M, Asnavandy M. Study of the prevalence of hypertension and complications of hypertensive disorders in pregnancy. *Open Journal of Preventive Medicine*. 2014;(04):860-867.
3. Castleman JS, Ganapathy R, Taki F, Lip GY, Steeds RP, Kotecha D. Echocardiographic structure and function in hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016.
4. Buddeberg BS, Sharma R, O'Driscoll JM, Kaelin Agten A, Khalil A, Thilaganathan B. Cardiac maladaptation in term pregnancies with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:198–203.

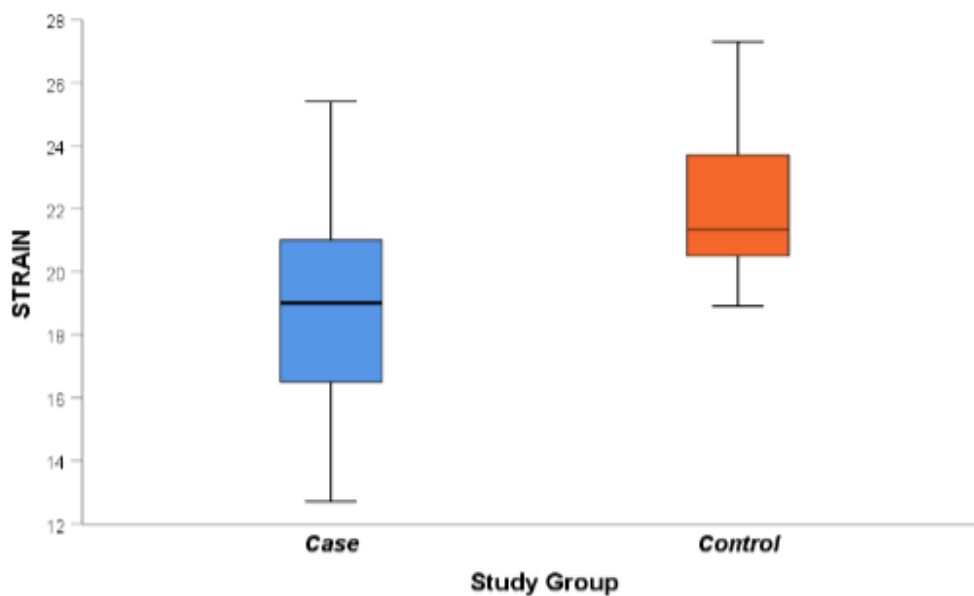
5. Visentin S, Palermo C, Camerin M, Daliendo L, Muraru D, Cosmi E. et al. Echocardiographic techniques of deformation imaging in the evaluation of maternal cardiovascular system in patients with complicated pregnancies. *BioMed Research International*. 2017;1–10.
6. Mostafavi A, Zar YT, Nikdoust F, Tabatabaei SA. Comparison of left ventricular systolic function by 2D speckle-tracking echocardiography between normal pregnant women and pregnant women with preeclampsia. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. Oct. 2019;11(4):309–313.
7. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography—from technical considerations to clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. Mar. 2007;20(3):234–243.
8. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), *Hypertens. Pregnancy*. 2001;20(1):IX–XIV.
9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA. et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. Dec. 2005;18(12):1440–1463.
10. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd 3rd BF, Dokainish H, Edvardsen T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. Apr. 2016;29(4):277–314.
11. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ. et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: Speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;112:3149-3156.
12. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673–1680.
13. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment, *Hypertension*. 2011;58(4):709–715.
14. Valensise G, Lo Presti D, Gagliardi G, Tiralongo GM, Pisani I, Novelli GP. et al. Persistent mater-nal cardiac dysfunction after preeclampsia identifies patients at risk for recurrent preeclampsia. *Hypertension*. 2016;67(4):748–753.

15. Orabona R, Vizzardì E, Sciatt E, Bonadei I, Valcamonico A, Metra M. et al. Insights into cardiac alterations after preeclampsia: an echocardiographic study: Cardiac alterations after PE. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. Jan. 2017;49(1):124–133.
16. Shahul S, Rhee J, Hacker MR, Gulati G, Mitchell JD, Hess P. et al. Subclinical left ven-tricular dysfunction in preeclamptic women with preserved left ventricular ejection fraction: A 2D speckle-tracking imaging study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(6):734–739.
17. Melchiorre K, Sutherland GR, Watt-Coote I, Liberati M, Thilaganathan B. Severe myocardial impairment and chamber dysfunction in preterm preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2012;31(4):454–471.
18. Liu W, Li Y, Wang W, Li J, Cong J. Layer-specific longitudinal strain analysis by speckle tracking echocardiography in women with early and late onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. Jul. 2019;17:172–177.
19. AJMI H, Abid D, Milouchi S, Louati D, Sghaier A, Choura D. et al. Interest of speckle tracking in the detection of cardiac involvement in pregnant women with hypertensive disorder. *Pregnancy Hypertension*. Jan. 2018;11:136–141.
20. Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LC, Mayer SA, Seifert SM, Vaidya D. et al. Acute cardiac effects of severe preeclampsia, *Journal of the American College Cardiology*. 2018;72(1):1–11.S.
21. Shahul D, Medvedofsky JB, Wenger, Nizamuddin J, Brown SM, Bajracharya S. et al. Circulating antiangiogenic factors and myocardial dysfunction in hypertensive disorders of pregnancy, *Hypertension*. 2016;67(6):1273–1280.
22. Shahul S, Ramadan H, Nizamuddin J, Mueller A, Patel V, Dreixler J. et al. Activin A and late postpartum cardiac dysfunction among women with hypertensive disorders of pregnancy, *Hypertension*. 2018;72(1):188–193.
23. He J, Zhu Z, Bundy JD, Dorans KS, Chen J, Hamm LL. Trends in cardiovascular risk factors in US adults by race and ethnicity and socioeconomic status, 1999-2018. *JAMA – The Latest Medical Research, Reviews, and Guidelines*. Oct. 2021;326(13):1286–1298.
24. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K. et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. Sep. 2006;29(9):2078-83.
25. Freire CM, Nunes MC, Barbosa MM, Longo JRO, Nogueira AI, Diniz SSA. et al. Gestational diabetes: a condition of early diastolic abnormalities in young women. *Journal of American Society Echocardiography*. 2006 Oct;19(10):1251-6.
26. Newstead J, Von Dadelszen P, Magee LA. Preeclampsia and future cardiovascular risk. *Expert Revue Cardiovascular Therapy*. 2007;5:283–294.

27. Dall'Asta A, D'Antonio FD, Saccone G, Buca D, Mastantuoni E, Liberati K. et al. Cardiovascular events following pregnancy complicated by preeclampsia with emphasis on comparison between early- and late-onset forms: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. May 2021;57(5):698–709.
28. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Preeclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *Journal of the American College Cardiology*. 2014;63:1815–1822.
29. Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM (2003) Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 22:143–148.
30. Clemmensen TS, Cristensen M, Krinborg CJS, Knudsen UB, Logstrup BB. Long-term follow-up of women with early onset preeclampsia shows subclinical impairment of the left ventricular function by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Pregnancy Hypertension*. Oct. 2017;14:9–14.
31. Vaddamani S, Keepanasseril A, Pillai AA, Kumar B. Maternal cardiovascular dysfunction in women with early onset preeclampsia and late onset preeclampsia: a cross-sectional study. *Pregnancy Hypertension*. 2017;10:247–250.
32. Huysman JA, Vliegen HW, Van der Laarse A, Eulerink F. Changes in nonmyocyte tissue composition associated with pressure overload of hypertrophic human hearts. *Pathology Research Practice*. 1989;184:577–581.
33. Zangeneh M, Veisi F, Malekkhosravi S, Rezavand N, Nankali A, Rezaei M. et al. Electrocardiographic changes in healthy and preeclamptic pregnant women. *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences*. 2012;16(4):339–44.
34. Marciniak A, Claus P, Sutherland GR, Marciniak M, Karu T, Baltabaeva A. et al. Changes in systolic left ventricular function in isolated mitral regurgitation. A strain rate imaging study. *European Heart Journal*. 2007;28:2627–2636.
35. Cong J, Fan T, Yang X, Shen J, Cheng G, Zhang Z. Maternal cardiac remodeling and dysfunction in preeclampsia: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *International Journal Cardiovascular Imaging*. 2015;31(7):1361–1368.
36. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *American Journal Physiological Heart Circulation Physiology*. 2002;283:627–33.
37. Shivananjiah C, Nayak A, Swarup A. Echo changes in hypertensive disorder of pregnancy, *Journal Of Cardiovascular Echography*. 2016;26(3):94–96.
38. Ingec M, Yilmaz M, Gundogdu F. Left atrial mechanical functions in preeclampsia. *Journal Obstetric Gynaecology Research*. 2005;31:535–539.

39. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension*. 2011;57:85–93
40. Rafik HR, Larsson A, Pernow J, Bremme K, Eriksson MJ. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *Journal of Hypertension*. 2009;27:2257–2264.
41. Rafik HR, Larsson A, Pernow J, Bremme K, Eriksson MJ. Assessment of leftventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *Journal of Hypertension*. 2009;27(11):2257–2264.

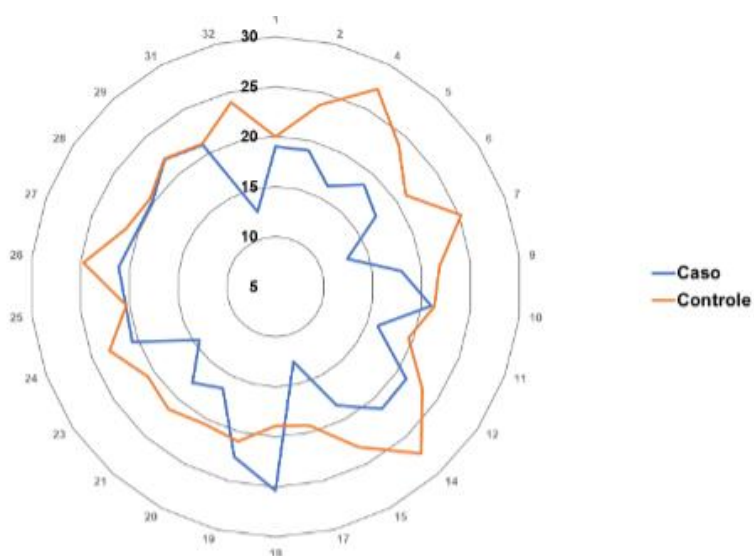
Fig 1. Boxplot of the variable LVLGS by study group, overall



DATABASE: 26 matched patients, overall

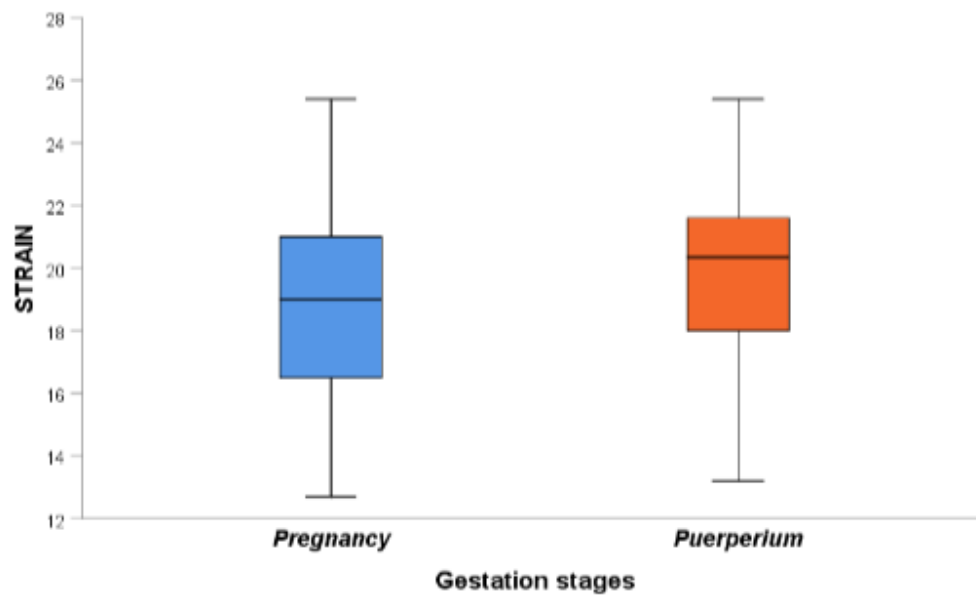
$p < 0,001$ ($Z = 3,646$); $r = 0,72$

Fig. 2 - Comparative analysis between case and control patients regarding the measurements of the LVLGS variable



DATABASE: 26 matched patients, overall.

Fig. 3- Boxplot of the variable LVLGS by gestation stage, overall



$p = 0,052$ ($Z = 1,943$); $r = 0,38$.

6 CONCLUSÕES

Apesar de a função sistólica medida pela fração de ejeção de ventrículo esquerdo estar preservada em ambos os grupos e a avaliação diastólica ter sido limitada em ambos os grupos, concluiu-se que:

- a) A função sistólica do ventrículo esquerdo avaliada pelo *strain* global longitudinal por meio do *speckle tracking* foi significativamente reduzida no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia em relação ao grupo de gestantes sem comorbidades.
- b) A função sistólica do ventrículo esquerdo avaliada pelo *strain* global longitudinal por meio do *speckle tracking* mostrou-se reduzida no subgrupo de pacientes com pré-eclâmpsia precoce quando comparado ao grupo com diagnóstico de pré-eclâmpsia tardia.
- c) A função sistólica do ventrículo esquerdo avaliada pelo *strain* global longitudinal por meio do *speckle tracking* mostrou melhora no puerpério em relação ao período da gestação, especialmente no subgrupo de pré-eclâmpsia precoce (<34s).

REFERÊNCIAS

ABALOS, E. *et al.* Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 170, n. 1, p. 1-7, Sep. 2013.

ABDUCH, M.C.D. *et al.* Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2014.

AGATISA, P.K. *et al.* Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 286, n. 4, p. H1389-1393, Apr. 2004.

AJMI, H. *et al.* Interest of speckle tracking in the detection of cardiac involvement in pregnant women with hypertensive disorder. **Pregnancy Hypertension**, v. 11, p. 136–141, Jan. 2018.

AL-SAFI, Z. *et al.* Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. **Obstetrics and Gynecology**, v. 118, n. 5, p. 1102–1107, Nov. 2011.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). Practice Bulletin n. 222: Gestational hypertension and preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology**, v. 135, p. e237, 2020.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS' TASK FORCE ON HYPERTENSION IN PREGNANCY. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. **Obstetrics and Gynecology**, v. 122, n. 5, p. 1122–1131, Nov. 2013.

ANDO, T. *et al.* Physiological adaptation of the left ventricle during the second and third trimesters of a healthy pregnancy: a speckle tracking echocardiography study. **American Journal of Cardiovascular Disease**, v. 5, p. 119–126, 2015.

BAMFO, J.E.A.K. *et al.* Maternal cardiac function in normotensive and preeclamptic intrauterine growth restriction. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 32, n. 5, pp.682–686, 2008.

BARTSCH, E. *et al.* Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. **BMJ – British Medical Journal** (Clinical research ed.), v. 353, p. i1753, 19 Apr. 2016.

BAUER, S.T.; CLEARY, K.L. Cardiopulmonary complications of preeclampsia. **Seminário de Perinatologia**, v. 33, p. 158–165, 2009.

BAUER, T.W.; MOORE, G.W.; HUTCHINS, G.M. Morphologic evidence for coronary artery spasm in eclampsia. **Circulation**, v. 65, p. 255–259, 1982.

BELLAMY, L. *et al.* Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. **BMJ – British Medical Journal**, v. 335, n. 7627, p. 974, 10 Nov. 2007.

BLESSBERGER, H.; BINDER, T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. **Heart**, v. 96, n. 9, p. 716–722, 1^o May 2010.

BORGHI, C. *et al.* Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 183, n. 1, p. 140–147, Jul. 2000.

BROSENS, I.A. *et al.* The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 204, n. 3, p. 193–201, Mar. 2011.

BROSENS, I.A.; ROBERTSON, W.B.; DIXON, H.G. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology Annual**, v. 1, p. 177–191, 1972.

BUDDEBERG, B.S. *et al.* Cardiac maladaptation in term pregnancies with preeclampsia. **Pregnancy Hypertension**, v. 13, p. 198–203, Jul. 2018.

BURKE, S.D. *et al.* Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 126, n. 7, p. 2561–2574, 1^o Jul. 2016.

ÇAGLAR, F.N.T. *et al.* Assessment of right heart function in preeclampsia by echocardiography. **Pregnancy Hypertension**, v. 6, n. 2, pp.89–94,2016.

CAMELI, M. *et al.* More than 10 years of speckle tracking echocardiography: Still a novel technique or a definite tool for clinical practice? **Echocardiography**, v. 36, n. 5, p. 958–970, May 2019.

CAMPOS, O. Doppler echocardiography during pregnancy: physiological and abnormal findings. **Echocardiography**, v. 13, n. 2, p. 135–46, 1996.

CANTONWINE, D.E. *et al.* Evaluation of proteomic biomarkers associated with circulating microparticles as an effective means to stratify the risk of spontaneous preterm birth. **American Journal Obstetrics and Gynecology**, v. 214, p. 631.e1–11, 2016.

CHAPMAN, A.B. *et al.* Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. **Kidney International**, v. 54, n. 6, p. 2056–2063, Dec. 1998.

CIFTCI, F.C. *et al.* Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in preeclampsia. **Journal of American Society of Hypertension**, v. 8, p. 820–6, 2014.

CLARK, S.L. *et al.* Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. **American Journal of Obstetric Gynecology**, v. 161, p. 1439–1444, 1989.

CLEMMENSEN, T.S. *et al.* Long-term follow-up of women with early onset preeclampsia shows subclinical impairment of the left ventricular function by two-dimensional speckle tracking echocardiography. **Pregnancy Hypertension**, v. 14, p. 9–14, Oct. 2018.

CONG, J. *et al.* Maternal cardiac remodeling and dysfunction in preeclampsia: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. **The International Journal of Cardiovascular Imaging**, v. 31, n. 7, p. 1361–1368, Oct. 2015.

CORNETTE, J.; RUYS, T.P.E.; ROOS-HESSELINK, J.W. Assessment of the right ventricle in pregnant women with and without structural heart disease. **International Journal Cardiology**, v. 168, n. 3, p. 3087, 2013.

CROSS, J.C.; WERB, Z.; FISHER, S.J. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. **Science** (New York, N.Y.), v. 266, n. 5190, p. 1508–1518, 2 Dec. 1994.

DALEN, H. *et al.* Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. **European Journal Echocardiographic**, v. 11, n. 2, p. 176-83, 2010.

DALL'ASTA, A. *et al.* Cardiovascular events following pregnancy complicated by preeclampsia with emphasis on comparison between early- and late-onset forms: systematic review and meta-analysis. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 57, n. 5, p. 698–709, May 2021.

DANDEL, M. *et al.* Strain and strain rate imaging by echocardiography: basic concepts and clinical applicability. **Current Cardiology Review**, v. 5, n. 2, p. 133–48, 2009.

DAVIS, E.F. *et al.* Indexing left atrial volumes. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 15, n. 6, p. 989–997, jun. 2022.

DAVIS, E.F. *et al.* Preeclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies. **Clinical Science** (Lond). 2012;123: 53-72.

DE WOLF, F.; ROBERTSON, W.B.; BROSENS, I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 123, n. 2, p. 164–174, 15 Sep. 1975.

DEKKER, G.A. Risk factors for preeclampsia. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 42, n. 3, p. 422-435, 1999.

DENNIS, A.T. *et al.* Haemodynamics in women with untreated preeclampsia. **Anaesthesia**, v. 67, n. 10, p. 1105–1118, 2012.

D'HOOGE, J. *et al.* Two-dimensional ultrasonic strain rate measurement of the human heart in vivo. **IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control**, v. 49, p. 281-6, 2002.

DRENTHE, W. *et al.* Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease; On behalf of the ZAHARA Investigators. **European Heart Journal**, v. 31, Issue 17, p. 2124–2132, Sept. 2010.

DUCAS, R.A. *et al.* Cardiovascular magnetic resonance in pregnancy: insights from the cardiac hemodynamic imaging and remodeling in pregnancy (CHIRP) study. **Journal Cardiovascular Magnetic Resonance**, v. 16, n. 1, 2014.

DULEY, L. The global impact of preeclampsia and eclampsia. **Seminário de Perinatologia**, v. 33, p. 130, 2009.

DUVEKOT, J.J.; PEETERS, L.L. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. **Obstetrics Gynecology Survey**, v. 49, p. S1–S14, 1994.

DVORAK, H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 20, n. 21, p. 4368–4380, 1^o Nov. 2002.

ELKAYAM, U. *et al.* High-risk cardiac disease in pregnancy: Part I. **Journal of American College Cardiology**, v. 68, n. 4, p. 396–410, 2016.

ESMAEILZADEH, M.; PARSAEE, M.; MALEKI, M. The role of echocardiography in coronary artery disease and acute myocardial infarction, **Journal of Tehran University Heart Center**, v. 8, n. 1, pp. 1–13, 2013.

ESTENSEN, M.E. *et al.* Altered maternal left ventricular contractility and function during normal pregnancy. **Ultrasound Obstetrics Gynecology**, v. 41, n. 6, p. 659–66, 2013.

FAN, T.; YANG ET AL, X. Structural and functional changes in maternal left ventricle during pregnancy: A three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. **Cardiovascular Ultrasound**, v. 13, n. 1, article n. 6, 2015.

FOK, W.Y. *et al.* Left ventricular diastolic function during normal pregnancy: assessment by spectral tissue Doppler imaging. **Ultrasound Obstetrics Gynecology**, v. 28, p. 789–793, 2006.

FRIEDMAN, S.A. *et al.* Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 172, n. 1 Pt 1, p. 202–203, Jan. 1995.

FUNAI, E.F. *et al.* Long-term mortality after preeclampsia. **Epidemiology**, v. 16, n. 2, p. 206–215, Mar. 2005.

GEVA, T. *et al.* (1997). Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. **American Heart Journal**, v. 133, p. 53–59, 1997.

GEYER, H. *et al.* Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: Fundamentals and clinical applications. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 23, n. 4, p. 351–369, Apr. 2010.

GHOSSEIN-DOHA, C. *et al.* Hypertension after preeclampsia is preceded by changes in cardiac structure and function. **Hypertension**, v. 62, n. 2, p. 382–390, Aug. 2013.

GILSON, G.J. *et al.* Changes in hemodynamics, ventricular remodeling, and ventricular contractility during normal pregnancy: a longitudinal study. **Obstetrics Gynecology**, v. 89, p. 957–962, 1997.

GIORDANO, J.C. *et al.* The burden of eclampsia: Results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. e97401, 13 May 2014.

GLEICHER, N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 196, n. 1, p. 5.e1-7, Jan. 2007.

GOEL, A. *et al.* Epidemiology and mechanisms of de novo and persistently hypertension in the postpartum period. **Circulation**, v. 132, p. 1726, 2015. hypertension in the postpartum period. **Circulation**, v. 132, p. 1726, 2015.

GRANGER, J.P. *et al.* Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 14, n. 6 Pt 2, p. 178S-185S, Jun. 2001.

HAGE, C. *et al.* In-inflammatory biomarkers predict heart failure severity and prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a holistic proteomic approach. **Circulation Cardiovascular Genetic**, v. 10, p. e001633, 2017.

HAMAD, R.R. *et al.* Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. **Journal of Hypertension**, v. 27, n. 11, pp.2257–2264, 2009.

HARMON, Q.E. *et al.* Risk of fetal death with preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology**, v. 125, n. 3, p. 628–635, Mar. 2015.

HARSKAMP, R.E.; ZEEMAN, G.G. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 334, n. 4, p. 291–295, Oct. 2007.

HARTLEY, J.D.R.; FERGUSON, B.J.; MOFFETT, A. The role of shed placental DNA in the systemic inflammatory syndrome of preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 213, n. 3, p. 268–277, Sep. 2015.

HELLE-VALLE, T. *et al.* New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation. **Circulation**, v. 112, n. 20, p. 3149-56, 2005.

HUANG, S.J. *et al.* Preeclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. **The Journal of Pathology**, v. 214, n. 3, p. 328–336, Feb. 2008.

HUPPERTZ, B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. **Hypertension** (Dallas, Tex.: 1979), v. 51, n. 4, p. 970–975, Apr. 2008.

ILEKIS, J.V.; REDDY, U.M.; ROBERTS, J. Preeclampsia--a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. **Reproductive Sciences** (Thousand Oaks, Calif.), v. 14, n. 6, p. 508–523, Sep. 2007.

IRGENS, H.U. *et al.* Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia: population based cohort study. **BMJ**, p. 323-1213, 2001.

JARVIS, S.S. *et al.* Sympathetic activation during early pregnancy in humans: Muscle sympathetic nerve activity in early pregnancy. **The Journal of Physiology**, v. 590, n. 15, p. 3535–3543, Aug. 2012.

JIA, R.Z. *et al.* Relationship between cardiovascular function and fetal growth restriction in women with preeclampsia. **International Journal Gynaecology and Obstetrics**, v. 110, p. 61–63, 2010.

KAAJA, R.J.; GREER, I.A. Manifestations of chronic disease during pregnancy. **JAMA**, v. 294, n. 21, p. 2751–2757, 7 Dec. 2005.

KALUZYNSKI, K. *et al.* Strain rate imaging using two-dimensional speckle tracking. **IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics Frequency Control**, v. 48, p. 1111-23, 2001.

KATZ, R.; KARLINER, J.S; RESNIK, R. Effects of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. **Circulation**, v. 58, p. 434–441, 1978.

KAUFMANN, P.; BLACK, S.; HUPPERTZ, B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. **Biology of Reproduction**, v. 69, n. 1, p. 1–7, Jul. 2003.

KIM, S.M. *et al.* Expression changes of proteins associated with the development of preeclampsia in maternal plasma: a case-control study. **Proteomics**, v. 16, p. 1581–9, 2016.

KOCABAY, G. *et al.* Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. **Revista Española de Cardiología** (English ed.), v. 67, n. 8, pp. 651–658, 2014.

KVEHAUGEN, A.S. *et al.* Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. **Hypertension**, v. 58, p. 63–9, 2010.

LACHMEIJER, A.M.A. *et al.* Searching for preeclampsia genes: the current position. **European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology**, v. 105, n. 2, p. 94–113, 15 Nov. 2002.

LAIN, K.Y.; ROBERTS, J.M. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. **JAMA**, v. 287, n. 24, p. 3183–3186, 26 Jun. 2002.

LAM, C.S. *et al.* Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. **Circulation**, v. 115, p. 1982–90, 2007.

LANE-CORDOVA, A.D. *et al.* Long-term cardiovascular risks associated with adverse pregnancy outcomes. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 16, p. 2106–2116, Apr. 2019.

LANG, R.M. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 28, n. 1, p. 1- 39.e14, Jan. 2015.

LANG, R.M. *et al.* Recommendations for chamber quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 18, n. 12, p. 1440–1463, Dec. 2005.

LEITMAN, M. *et al.* Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echo-cardiographic assessment of myocardial function. **Journal American Society Echocardiography**, v. 17, p. 1021-9, 2004.

LISONKOVA, S.; JOSEPH, K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 209, n. 6, p. 544.e1-544.e12, Dec. 2013.

LIN, Y.S. *et al.* Effect of preeclampsia-eclampsia on major cardiovascular events among peripartum women in Taiwan. **American Journal of Cardiology**, v. 107, p. 325–330, 2011.

LIU, U.; ELKAYAM, U.; NAQVI, Z. Echocardiography in pregnancy: Part 1. **Current Cardiology Reports**, v. 18, n. 9, article n. 92, 2016.

MAGEE, L.A.; NICOLAIDES, K.H.; VON DADELSZEN, P. Preeclampsia. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 19, p. 1817–1832, 12 May 2022.

MAKRIS, A. *et al.* Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. **Kidney International**, v. 71, n. 10, p. 977–984, May 2007.

MARWICK, T.H. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time. **Journal of American College of Cardiology**, v. 47, p. 1313e27, 2006.

MASOUDIAN, P. *et al.* Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 214, n. 3, p. 328–339, Mar. 2016.

MAYNARD, S.E. *et al.* Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 5, p. 649–658, Mar. 2003.

MEAH, V.L. *et al.* Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses. **Heart**, v. 102, n. 7, p. 518–526, 1 Apr. 2016.

MEI, S. *et al.* Preeclampsia outcomes in different hemodynamic models. **Journal Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 34, p. 179–188, 2008.

MELCHIORRE, K. *et al.* Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. **Hypertension**, v. 57, n. 1, p. 85-93, 2011a.

MELCHIORRE, K. *et al.* Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. **Hypertension**, v. ;58, p. 709–715, 2011b.

MELCHIORRE, K. *et al.* Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term preeclampsia: A prospective study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 120, n. 4, pp. 496–504, 2013.

MELCHIORRE, K. *et al.* Severe myocardial impairment and chamber dysfunction in preterm preeclampsia. **Hypertension Pregnancy**, v. 31, p. 454–471, 2012.

MELCHIORRE, K. **Maternal cardiac chamber geometry/function and myocardial performance in preeclampsia**: a longitudinal study from acute dis-ease in pregnancy to two years post-partum. Thesis (Dissertation in Medicine) - University of G. d'Annunzio, Chieti, Italy, 2011.

MELCHIORRE, K.; SHARMA, R.; THILAGANATHAN, B. Cardiovascular Implications in preeclampsia: An overview. **Circulation**, v. 130, n. 8, p. 703–714, 19 Aug. 2014.

MELCHIORRE, K.; THILAGANATHAN, B. Maternal cardiac function in preeclampsia. **Curren Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 23, p. 440–447, 2011.

MESA, A. *et al.* Left ventricular diastolic function in normal human pregnancy. **Circulation**, v. 99, p. 511–517, 1999.

MIFSUD, W.; SEBIRE, N.J. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. **Fetal Diagnosis and Therapy**, v. 36, n. 2, p. 117–128, 2014.

MOGREN, I. *et al.* Familial occurrence of preeclampsia. **Epidemiology** (Cambridge, Mass.), v. 10, n. 5, p. 518–522, Sep. 1999.

MONDILLO, M. *et al.* Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 30, n. 1, pp. 71–83, 2011.

MOORS, S. *et al.* Speckle tracking echocardiography in hypertensive pregnancy disorders: a systematic review. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 75, n. 8, p. 497-509, 2020..

MORAN, A.M. *et al.* Adaptive mechanisms of left ventricular diastolic function to the physiologic load of pregnancy. **Clinical Cardiology**, v. 25, n. 3, p. 124–31, 2002.

MOSCA, L. *et al.* Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women - 2011 Update: A guideline from the American Heart Association. **Circulation**, v. 123, n. 11, p. 1243–1262, 22 Mar. 2011.

MOSTAFAVI, A. *et al.* Comparison of left ventricular systolic function by 2D speckle-tracking echocardiography between normal pregnant women and pregnant women with preeclampsia. **Journal of Cardiovascular and Thoracic Research**, v. 11, n. 4, p. 309–313, 6 Oct. 2019.

MYATT, L.; Miodovnik, M. Prediction of preeclampsia. **Seminars in Perinatology**, v. 23, n. 1, p. 45–57, Feb. 1999.

NAGUEH, S.F. *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 29, n. 4, p. 277–314, Apr. 2016.

NAQVI, T.Z. *et al.* Abstract 16377: normal cardiac adaptation during pregnancy – assessment by velocity vector imaging and three-dimensional echocardiography in healthy pregnant women. **Circulation**, v. 128, p. A16377, 2016.

NEWSTEAD, J.; VON DADELSZEN, P.; MAGEE, L.A. Preeclampsia and future cardiovascular risk. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 5, n. 2, p. 283–294, Mar. 2007.

NOTOMI, Y. *et al.* Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. **Journal of American College of Cardiology**, v. 5, n. 12, p. 2034-41, 2005.

NOVELLI, G.P. *et al.* Left ventricular concentric geometry as a risk factor in gestational hypertension. **Hypertension**, v. 41, n. 3I, pp.469–475, 2003.

O'KELLY, A.C. *et al.* The use of echocardiography and advanced cardiac ultrasonography during pregnancy. **Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine**, v. 21, n. 11, p. 71, Nov. 2019.

ORABONA, E. *et al.* Insights into cardiovascular alterations after preeclampsia: A 2D strain echocardiographic study. **European Journal of Heart Failure**, v. 18, p. 391, 2016.

ORABONA, R. *et al.* Insights into cardiac alterations after preeclampsia: an echocardiographic study - cardiac alterations after PE. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 49, n. 1, p. 124–133, Jan. 2017.

PARK, S.M. *et al.* Relationship between ultrasonic tissue characterization and myocardial deformation for prediction of left ventricular reverse remodelling in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. **European Journal of Echocardiography**, v. 12, n. 12, pp. 887–894, 2011.

PASCOAL, I.F. *et al.* Preeclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 101, n. 2, p. 464–470, 15, Jan. 1998.

PAUDEL, A. *et al.* The evaluation of ventricular functions by speckle tracking echocardiography in preeclamptic patients. **The International Journal of Cardiovascular Imaging**, v. 36, n. 9, p. 1689–1694, Sep. 2020.

PERK, G.; TUNICK, P.A.; KRONZON, I. Non-doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography: from technical considerations to clinical applications. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 20, n. 3, p. 234–243, Mar. 2007.

POPPAS, A. *et al.* Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. **Circulation**, v. 95, p. 2407–241, 1997.

POTTER, E.; MARWICK, T.H. Assessment of left ventricular function by echocardiography. **JACC – Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging**, v. 11, n. 2, p. 260–274, Feb. 2018.

REDMAN, E.K. *et al.* Clinical course, associated factors, and blood pressure profile of delayed-onset postpartum preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology**, v. 134, n. 5, p. 995–1001, Nov. 2019.

REISNER, S.A. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. **Journal American Society Echocardiography**, v. 17, p. 630-3, 2004.

ROBERTS, J.M. *et al.* Subtypes of preeclampsia: Recognition and determining clinical usefulness. **Hypertension**, v. 77, n. 5, p. 1430–1441, May 2021.

ROBERTS, J.M.; REDMAN, C.W. Preeclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. **Lancet** (London, England), v. 341, n. 8858, p. 1447–1451, 5 Jun. 1993.

ROBSON, S.C. *et al.* Haemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. **British Journal Obstetrics Gynaecology**, v. 94, p. 1028–1039, 1987.

ROBSON, S.C. *et al.* Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. **American Journal of Physiology**, v. 256, p. H1060–H1065, 1989.

SAITO, H. *et al.* Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. **European Heart Journal Cardiovascular Imaging**, v. 13, n. 7, pp. 617–623, 2012.

SALAFIA, C.M. *et al.* Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm preeclampsia. **Placenta**, v. 19, n. 1, p. 67–72, Jan. 1998.

SAVU, O. *et al.* Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. **Circulation Cardiovascular Imaging**, v. 5, p. 289–297, 2012.

SCHANNWELL, C.M. *et al.* Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in healthy pregnant women. **Cardiology**, v. 97, n. 2, p. 73–8, 2002.

SCHOBEL, H.P. *et al.* Preeclampsia: a state of sympathetic overactivity. **New England Journal Medicine**, v. 335, p. 1480–1485, 1996.

SHAHUL, S. *et al.* Circulating antiangiogenic factors and myocardial dysfunction in hypertensive disorders of pregnancy. **Hypertension**, v. 67, p. 1273–80, 2016.

SHAHUL, S. *et al.* Subclinical left ventricular dysfunction in preeclamptic women with preserved left ventricular ejection fraction: A 2D Speckle-tracking imaging study. **Circulation: Cardiovascular Imaging**, v. 5, n. 6, p. 734–739, Nov. 2012.

SIBAI, B.M. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. **Obstetrics and Gynecology**, v. 103, n. 5 Pt 1, p. 981–991, May 2004.

SILVERSIDES, C.K. *et al.* Pregnancy outcomes in women with heart disease: the CARPREG II Study. **Journal of American College of Cardiology**, v. 71, n. 21, p. 2419–30, 2018.

SKJAERVEN, R. *et al.* Recurrence of preeclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. **BMJ – British Medical Journal** (Clinical research ed.), v. 331, n. 7521, p. 877, 15 Oct. 2005.

SMISETH, O.A. *et al.* Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? **European Heart Journal**, v. 37, n. 15, p. 1196–207, 2016.

SMITH, G.N. *et al.* Increased incidence of preeclampsia in women conceiving by intrauterine insemination with donor versus partner sperm for treatment of primary infertility. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 177, n. 2, p. 455–458, Aug. 1997.

TRELOAR, S.A. *et al.* An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and eclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 184, n. 3, p. 374–381, Feb. 2001.

TSO, G. *et al.* Range of echocardiographic parameters during Normal Pregnancy. **Journal of American College of Cardiology**, v. 59(13 Supplement), p. E1301, 2018.

VALENSISE, G. *et al.* Persistent maternal cardiac dysfunction after preeclampsia identifies patients at risk for recurrent preeclampsia. **Hypertension**, v. 67, n. 4, p. 748–753, 2016.

VAUGHT, A.J. *et al.* Acute cardiac effects of severe preeclampsia. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 1, p. 1–11, jul. 2018.

VENKATESHA, S. *et al.* Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. **Nature Medicine**, v. 12, n. 6, p. 642–649, Jun. 2006.

VERED, Z. *et al.* Noninvasive detection of the morphologic and hemodynamic changes during normal pregnancy. **Clinical Cardiology**, v. 14, p. 327–334, 1991.

VISENTIN, S. *et al.* Echocardiographic techniques of deformation imaging in the evaluation of maternal cardiovascular system in patients with complicated pregnancies. **BioMed Research International**, p. 1–10, 2017.

VISSER, W.; WALLENBURG, H.C. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. **Hypertension**, v. 17, p. 1072–1077, 1991.

VOGT, M. *et al.* Cardiac adaptation of the maternal heart during Pregnancy: a color-coded tissue Doppler imaging study: feasibility, reproducibility and course during pregnancy. **Ultraschall Medical - European Journal Ultrasound**, v. 36, n. 03, p. 270–52, 2015.

WANG, X.; ATHAYDE, N.; TRUDINGER, B. A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 189, n. 5, p. 1445–1451, Nov. 2003.

WIDMER, M. *et al.* Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. **Obstetrics and Gynecology**, v. 109, n. 1, p. 168–180, Jan. 2007.

WOLTER, M. *et al.* Proteoform profiling of peripheral blood serum proteins from pregnant women. **Journal of Proteomics**, v. 149, p. 44–52, 2016.

YINGCHONCHAROEN, T. *et al.* Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. **Journal of American Society of Echocardiographic**, v. 26, n. 2, p. 185-91, 2013. Doi: 10.1016/j.echo.2012.10.008.

ZEEMAN, G.G. Neurologic complications of preeclampsia. **Seminars in Perinatology**, v. 33, n. 3, p. 166–172, Jun. 2009.

ZENTNER, D. *et al.* Deterioration in cardiac systolic and diastolic function late in normal human pregnancy. **Clinical Science** (London), v. 116, p. 599–606, 2009.

ZHOU, Y.; DAMSKY, C.H.; FISHER, S.J. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? **The Journal of Clinical Investigation**, v. 99, n. 9, p. 2152–2164, 1^o May 1997.