

AVALIAÇÃO DA MICROCIRCULAÇÃO EM GESTANTES COM PRÉ-ECLÂMPSIA LEVE

MICROCIRCULATION ASSESSMENT IN PREGNANTS WITH MILD PREECLAMPSIA

Luiz Félix Euclides da Costa¹

Acadêmico do curso de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. Bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC-CNPq/IMIP) 2012.

Lais Pinheiro Lins

Acadêmica do curso de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.

Rafael Nóbrega de Pádua Walfrido

Acadêmica do curso de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.

Karine Ferreira Agra

Fisioterapeuta, Mestranda em Saúde Materno Infantil Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP.

José Roberto da Silva Junior

Fisioterapeuta, Doutorando em Saúde Materno Infantil Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP.

Geraldine F. Clough

Fisiologista, PhD em Propriedades Mecânicas e de Transporte da Microcirculação (University of London). - University of Southampton.

João Guilherme Bezerra Alves

Médico, Doutor em Medicina (UFPE), Pesquisador da Pós-graduação *stricto sensu* do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP.

Endereços:

Faculdade Pernambucana de Saúde. Rua Jean Emile Favre, 422, Imbiribeira, Recife, PE. Brasil. CEP: 51.200-060.

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP. Rua dos Coelhoos, 300, Boa Vista, Recife, PE. Brasil. CEP: 50.070-550.

University of Southampton. Institute of Developmental Sciences Building. Southampton General Hospital. Tremona Road. Southampton SO16 6YD.

Fontes de auxílio:

CNPq: Bolsa de Iniciação Científica; *Capes:* Bolsa de Mestrado; *Facepe:* Bolsa de Doutorado.

¹Autor responsável pela troca de correspondência.

RESUMO

Objetivos: avaliar a microcirculação de gestantes com e sem pré-eclâmpsia leve atendidas no IMIP. **Métodos:** estudo de corte transversal, realizado no Centro de Atenção à Mulher do IMIP, de outubro/12 a maio/13. As participantes foram avaliadas por formulário, antropometria e Fluxometria por Laser-Doppler. Para análise estatística utilizou-se SPSS 21.0, as médias foram comparadas através do Teste de Man-Whitney e a correlação entre parâmetros microcirculatórios e pressão arterial foi calculada através do coeficiente de correlação de Spearman. Adotou-se $p < 0,05$. **Resultados:** Foram avaliadas 40 gestantes, sendo 23 saudáveis e 17 com pré-eclâmpsia leve. Os grupos foram homogêneos quanto à idade, idade gestacional e IMC. Quanto à microcirculação, o grupo controle apresentou média de fluxo de repouso de $9,6 \pm 3,5$ (PU) e o PEL, $9,1 \pm 2,5$ (PU). A média do fluxo máximo após a oclusão foi de $62,7 \pm 29,0$ (PU) e $50,7 \pm 14,4$ (PU) nos grupos controle e PEL, respectivamente. Porém, as diferenças não foram significantes. **Conclusões:** Conclui-se com este estudo que a microcirculação de gestantes com pré-eclâmpsia leve apresenta-se semelhante à de gestantes saudáveis em todas as situações observadas. Porém, observou-se uma tendência à diminuição dos valores e respostas referentes a esta função naquelas acometidas pela doença. São necessários novos trabalhos visando esclarecer as repercussões da pré-eclâmpsia sobre a função microcirculatória destas gestantes.

Palavras-chave: Pré-Eclâmpsia, Microcirculação, Fluxometria por Laser-Doppler.

ABSTRACT

Objectives: assess the microcirculation of pregnant with and without mild preeclampsia attended at IMIP. **Methods:** A cross-sectional study, conducted at the Centro de Atenção à Mulher at IMIP. The womans were assessed by form, anthropometry and Laser-Doppler flowmetry. For statistical analysis SPSS 21.0 were used. The means were compared by Mann Whitney Test. The correlation between microcirculation and blood pressure was calculated by the Spearman correlation coefficient. It was adopted $p < 0,05$. **Results:** Forty pregnant were evaluated: 23 healthy and 17 with mild preeclampsia. The groups were homogeneous in age, gestational age and BMI. About microcirculation, the control group had a resting level flow mean of 9.6 ± 3.5 (PU) and the PEL, 9.1 ± 2.5 (PU). The mean of the maximum level, after occlusion was 62.7 ± 29.0 (PU) and 50.7 ± 14.4 (PU) in the control group and PEL, respectively. However, the differences were not statistically significant. **Conclusions:** The microcirculation of pregnant with mild preeclampsia seems to be similar to the control group at all situations observed. However, there was a decrease at level and answers related to this function in those pregnant with the disease. It is suggested that further studies has to be made with the aim of clarifying the impact of preeclampsia on their microcirculatory function.

Key words: Pre-Eclampsia, Microcirculation, Laser-Doppler Flowmetry.

PÁGINA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1: Médias e desvio-padrão das características biológicas e obstétricas das gestantes avaliadas no Centro de Atenção à Mulher do IMIP.

Variáveis	Controle (n=23)	PEL (n=17)	<i>p</i>
<i>Idade (anos)</i>	26,0 (±4,9)	25,9 (±7,1)	0,940
<i>IMC (Kg/m²)</i>	28,7(±2,1)	30,7(±4,02)	0,116
<i>Pressão Arterial</i>			
PAS	106(±7)	128(±10)	0,001*
PAD	68(±7)	83(±9)	0,001*
PAM	81(±6)	99(±7)	0,001*
<i>IG (semanas)</i>	33,6 (±2,9)	34,5(±3)	0,300

Tabela 2: Médias e desvio-padrão dos valores referentes à avaliação da microcirculação das gestantes avaliadas no Centro de Atenção à Mulher do IMIP.

	Controle $\bar{X} \pm DP$	PEL $\bar{X} \pm DP$	<i>p</i> *
FR	9,6±3,5	9,1±2,5	0,934
FM	62,7±29,0	50,7±14,4	0,213
FM/FR	6,75±2,5	5,8±1,2	0,175

PÁGINA DE LEGENDAS

Tabela 1:

*Teste de Man-Whitney ($p < 0,05$). Legenda. IMC: índice de massa corpórea. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. PAM: pressão arterial média. IG: Idade Gestacional.

Tabela 2:

*Teste de Man-Whitney ($p < 0,05$). Legenda. FR: fluxo sanguíneo microcirculatório de repouso. FM: fluxo sanguíneo máximo. FM/FR: razão entre os valores de fluxo máximo e de repouso.

INTRODUÇÃO

Pré-eclâmpsia é uma síndrome hipertensiva específica da gestação, acomete 5-8% das gestações e compreende uma das principais causas de morbimortalidade materna e infantil, sendo responsável por 12% dos óbitos em gestantes^{1,2}. Na cidade de Recife, Pernambuco, a pré-eclâmpsia é a principal causa de mortalidade obstétrica, sendo responsável por 37,5% das mortes maternas³.

A fisiopatologia desta doença não é totalmente esclarecida, entretanto sabe-se que há um quadro de baixa perfusão feto-placentária, decorrente de uma invasão incorreta do trofoblasto às artérias espirais⁴. A placenta e fatores genéticos estão intimamente atrelados à doença⁵.

Tipicamente, a doença manifesta-se a partir da vigésima semana de gestação^{6,7}. O diagnóstico é realizado através da hipertensão e proteinúria, ambas reflexo do acometimento endotelial inerente à síndrome, destacando a importância de sua repercussão na microcirculação das gestantes⁸.

Durante a gestação normal, são esperadas mudanças na função endotelial, que se manifestam sob forma de vasodilatação dos grandes vasos e dos capilares somada à redução do nível pressórico. Entretanto, em gestantes com pré-eclâmpsia evidencia-se outro padrão, no qual há elevação da pressão sistêmica, vasoconstrição dos grandes vasos e quanto à microcirculação, tem sido observada uma tendência à vasodilatação exacerbada⁹.

Admite-se que as mudanças microcirculatórias em um quadro de pré-eclâmpsia sejam decorrentes de fatores liberados pela placenta com baixa perfusão, estes são capazes de causar danos endoteliais que culminam na disfunção do endotélio dos vasos^{10,11}.

Considerando que a gênese da doença encontra-se a nível microcirculatório, a avaliação dos microvasos torna-se uma proposta válida no tangente à detecção desta condição, bem como na descrição das modificações ocasionadas por este distúrbio.

Tem sido investigada ainda, a possibilidade de detectar-se achados microcirculatórios condizentes com alterações de pré-eclâmpsia que podem preceder as manifestações clínicas da doença por semanas e até meses¹². Neste contexto, as avaliações do acometimento microcirculatório na forma leve da doença poderia ser utilizado como parâmetro para predição da pré-eclâmpsia. No entanto, estudos da microcirculação em gestantes com pré-eclâmpsia leve ainda são escassas, sendo necessárias novas pesquisas para se cogitar a possibilidade de detecção precoce da doença.

Dentre as técnicas existentes para avaliação da função microcirculatória destaca-se a Fluxometria por Laser-Doppler (FLD), método não invasivo de aferição do fluxo sanguíneo e da condição microcirculatória, que permite analisar a reação dos microvasos a estímulos sem despertar reações sistêmicas, uma vez que não é necessária a utilização de fármacos para a realização do exame¹³.

Por compor parte determinante na patogenia da pré-eclâmpsia, a microcirculação é um aspecto que necessita ser mais explorado por estudos sobre a doença. Assim, estudos como este possibilitam o acréscimo de conhecimentos, sob novas perspectivas, acerca de pontos que necessitam ser esclarecidos sobre sua etiologia, e incentivam o surgimento de novas questões de pesquisa relacionadas ao tema.

Neste contexto, o presente estudo objetivou avaliar a microcirculação de gestantes com e sem pré-eclâmpsia leve a fim de averiguar a existência de alterações na microcirculação daquelas acometidas por esta doença.

METODOLOGIA

Realizou-se um estudo observacional de corte transversal. Foram incluídas na pesquisa gestantes admitidas no Centro de Assistência à Mulher (CAM) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) no período de outubro de 2012 a maio de 2013, sendo as participantes do grupo controle selecionadas no serviço de acompanhamento pré-natal de baixo risco do Ambulatório da Mulher e as do grupo pré-eclâmpsia leve (PEL) selecionadas no Pré-parto e Gestação de alto-risco.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de ética em Pesquisa com Seres Humanos do IMIP e seguiu as normas estabelecidas pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Para inclusão na pesquisa as gestantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram selecionadas mulheres com idade gestacional ≥ 26 semanas, com diagnóstico de pré-eclâmpsia leve. Como controle, foram selecionadas gestantes saudáveis, sem intercorrências na gestação ou patologias prévias que pudessem afetar sua microcirculação. Quanto aos critérios de exclusão, considerou-se: gestantes com pré-eclâmpsia grave ou superposta, diabetes mellitus ou gestacional.

Foram classificados como pré-eclâmpsia leve, os casos em que houve elevação da pressão arterial (Sistólica maior que 140mmHg e menor que 160mmHg; Diastólica maior que 90mmHg e menor 110mmHg) iniciada após a vigésima semana de gestação em mulheres previamente normotensas, acompanhada de proteinúria (Excreção urinária de proteína de $\geq 0.3\text{g}$ a $< 2\text{g}$ em amostra de 24h; correspondente a 1+ na leitura de fita – Labstix (SIEMENS), quando não há evidência de infecção do trato urinário)^{8,14}.

Considerou-se para classificação, os níveis pressóricos registrados em prontuário do serviço, além disso, foi realizada a aferição da pressão arterial no momento do exame, utilizando método indireto, com técnica auscultatória e

esfigmomanômetro de coluna de mercúrio ou aneróide, ambos calibrados. Os valores referentes à proteinúria foram obtidos no prontuário das pacientes e em exames solicitados pelo serviço^{8,15}.

A microcirculação foi avaliada através da técnica de fluxometria por laser-doppler (FLD), com o aparelho VMS-LDF (*MoorInstruments, UK*). As mensurações foram realizadas durante o repouso e oclusão arterial. As avaliações ocorreram em ambiente tranquilo, com temperatura controlada ($23\pm 1^{\circ}\text{C}$). As pacientes foram orientadas a permanecer sentadas, com os braços posicionados no nível do coração, evitando movimentar-se ou falar durante o exame.

As sondas cutâneas foram colocadas preferencialmente no membro superior esquerdo, sendo uma na face anterior do antebraço e outra na extremidade do dedo médio. Após a aclimação ao ambiente da sala, o fluxo sanguíneo foi registrado continuamente por 18 minutos, antes e durante a realização da oclusão arterial.

A oclusão arterial foi realizada a partir do décimo minuto de exame, por uma braçadeira específica do módulo utilizado para controle de pressão (*moorVMS-PRES*), à uma pressão de 200mmHg, por um período de três minutos.

As variáveis analisadas para avaliar a função microcirculatória da gestante foram o fluxo sanguíneo de repouso (FR), mensurado como a média de fluxo ao longo de 5 minutos antes da oclusão; o nível máximo de fluxo (FM), que corresponde à resposta de hiperemia reativa pós-oclusão, ou seja, o valor máximo de fluxo sanguíneo após a liberação da oclusão realizada pela braçadeira, que representa a capacidade de reação a um estímulo vasodilatador; e a razão entre o nível máximo e o fluxo de repouso (FM/FR). Todos os valores foram obtidos utilizando-se o software do fabricante (*Moor Instruments, UK*) e expresso em unidades de perfusão (PU).

A análise de dados foi realizada usando o programa estatístico SPSS 21.0. Inicialmente foram obtidas medidas de distribuição de frequência para as variáveis categóricas e calculadas medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis numéricas. A amostra foi não-paramétrica, dessa forma, as médias foram comparadas através do teste de Teste de Man-Whitney e a correlação entre os parâmetros microcirculatórios e a pressão arterial foi calculada através do coeficiente de correlação de Spearman. Adotou-se um nível de significância de 5% e todos os valores de p foram bicaudados.

RESULTADOS

Foram avaliadas 40 gestantes, sendo 23 do grupo controle e 17 casos de PEL, procedentes em sua maioria da Região Metropolitana do Recife (54,5% dos controles e 44,4% do grupo PEL), com escolaridade entre dez e quinze anos de estudo (54,5% dos controles e 49,9% do grupo PEL), renda familiar *per capita* de até um salário mínimo (76,7% dos controles e 94,1% do grupo PEL), convivendo em união estável em 90,9% (Controles) e 94,4% (PEL) dos casos.

Quanto às características comportamentais, a maioria das gestantes, em ambos os grupos, negou alcoolismo, tabagismo e/ou uso de outras drogas durante a gestação. As características biológicas e obstétricas estão resumidas na **Tabela 1**.

Tabela 1: Médias e desvio-padrão das características biológicas e obstétricas das gestantes avaliadas no Centro de Atenção à Mulher do IMIP.

Variáveis	Controle (n=23)	PEL (n=17)	<i>p</i>
<i>Idade (anos)</i>	26,0 (±4,9)	25,9 (±7,1)	0,940
<i>IMC (Kg/m²)</i>	28,7(±2,1)	30,7(±4,02)	0,116
Pressão Arterial			
PAS	106(±7)	128(±10)	0,001*
PAD	68(±7)	83(±9)	0,001*
PAM	81(±6)	99(±7)	0,001*
<i>IG (semanas)</i>	33,6 (±2,9)	34,5(±3)	0,300

*Teste de Man-Whitney ($p < 0,05$).

Legenda. IMC: índice de massa corpórea. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. PAM: pressão arterial média. IG: Idade Gestacional.

Os grupos não divergiram significativamente com relação à idade das gestantes, IMC ou idade gestacional, denotando homogeneidade da amostra quanto à estas características. Observou-se diferença significativa quanto aos níveis pressóricos (pressão arterial sistólica, diastólica e média).

Comparando-se a função microcirculatória das gestantes, os dados demonstraram que não há diferença significativa entre os valores de fluxo sanguíneo em nenhuma das situações observadas, ou seja, durante o repouso ou em resposta ao estímulo de oclusão, conforme descrito na **Tabela 2**.

Tabela 2: Médias e desvio-padrão dos valores referentes à avaliação da microcirculação das gestantes avaliadas no Centro de Atenção à Mulher do IMIP.

	Controle $\bar{X} \pm DP$	PEL $\bar{X} \pm DP$	<i>p</i> *
FR	9,6±3,5	9,1±2,5	0,934
FM	62,7±29,0	50,7±14,4	0,213
FM/FR	6,75±2,5	5,8±1,2	0,175

*Teste de Man-Whitney ($p < 0,05$).

Legenda. FR: fluxo sanguíneo microcirculatório de repouso. FM: fluxo sanguíneo máximo. FM/FR: razão entre os valores de fluxo máximo e de repouso.

As correlações entre os parâmetros microcirculatórios e a pressão arterial média, calculada através do teste de Spearman, não demonstrou significância estatística. Foi verificada associação positiva ($R=0,123$) entre o fluxo de repouso e a pressão arterial média, não comprovada estatisticamente ($p=0,448$). Enquanto o fluxo máximo correlacionou-se negativamente com esta variável ($R=-0,87$) também sem significância estatística ($p=0,593$). Ao observar a correlação entre FM/RL e pressão arterial média observou-se $R=-0,294$ com $p=0,065$.

Realizou-se ainda a análise das correlações entre os parâmetros microcirculatórios e componentes da pressão arterial, sistólico e diastólico, separadamente, sendo observado o mesmo padrão da comparação com a pressão arterial média.

DISCUSSÃO

O presente estudo foi delineado para avaliar a condição microcirculatória de gestantes diagnosticadas com pré-eclâmpsia leve comparando-a com os achados do grupo de gestantes saudáveis.

As alterações cardiovasculares estão entre as adaptações fisiológicas previstas durante uma gestação saudável, quando ocorre vasodilatação periférica e redução da resistência vascular total, observadas também a nível microcirculatório^{16,17}. A vasodilatação aumentada decorre, ente outros fatores, do aumento na produção de óxido nítrico, substância vasodilatadora produzida pelo endotélio vascular¹⁸. Tais mudanças são de fundamental importância para suprir as demandas do feto que se encontra em desenvolvimento.

Nos casos de pré-eclâmpsia, embora não haja completo esclarecimento da etiologia, acredita-se que a má implantação da placenta ocasione um quadro isquêmico

deste anexo, que passa a liberar fatores desencadeantes de comprometimentos sistêmicos, dentre os quais está a cascata de reações que alteram a produção de substâncias vasoativas, comprometendo a microcirculação materna, com dano endotelial^{19,20}. Tal fato justificaria a vasoconstrição e aumento da resistência vascular observados. Todavia, as repercussões microcirculatórias ainda não são claras.

A avaliação da microcirculação em gestantes com pré-eclâmpsia em sua forma leve, cujas manifestações são menos acentuadas, possibilitaria através da comparação com gestantes saudáveis identificar alterações indicativas da doença, podendo sugerir o método de fluxometria por laser-doppler como auxiliar na predição e/ou diagnóstico desta doença. No entanto, os resultados do presente estudo apontaram para um padrão semelhante na microcirculação das gestantes entre os grupos.

Embora não tenham sido observadas diferenças estatisticamente comprovadas na função microcirculatória das gestantes, percebeu-se uma tendência à diminuição dos valores relacionados a esta função nas gestantes com pré-eclâmpsia leve.

Os níveis de fluxo sanguíneo microcirculatório durante o repouso foram semelhantes entre as gestantes saudáveis e aquelas que apresentavam pré-eclâmpsia leve. Desta forma, supõe-se que estes resultados reflitam os mecanismos de compensação microcirculatória frente às alterações séricas de vasodilatadores e vasoconstritores em decorrência da doença, pois uma das principais modificações nos casos de pré-eclâmpsia é a redução da produção do óxido nítrico, o que justifica a diminuição de vasodilatação e conseqüente diminuição no fluxo sanguíneo basal nestes casos. No entanto, os músculos lisos presentes nos microvasos desenvolvem maior sensibilidade a essa substância, como mecanismo compensatório^{19,21,22}.

Os valores de fluxo sanguíneo máximo exibiram uma leve tendência de redução no grupo acometido pela doença, o que diverge dos achados de estudo anterior que

demonstraram uma vasodilatação exacerbada mediante estímulos vasodilatadores em gestantes com pré-eclâmpsia^{9,12,23}.

Entretanto, ressaltam-se as divergências metodológicas dos estudos, quanto ao tipo de estímulo vasodilatador, instrumento de avaliação e ao grupo avaliado. No estudo anterior foi realizada administração local de fármacos para desencadear resposta vasodilatadora, que provoca resposta de hiperemia maior e mais duradoura que a decorrente da oclusão arterial. Além disso, avaliou casos de pré-eclâmpsia grave, cujo comportamento microcirculatório é diferente daquele avaliado por este estudo, uma vez que estudos que afirmaram que quanto mais severa a forma da doença mais discrepante é a função endotelial e consequentemente, os achados microcirculatórios^{9,12,23}.

A razão entre o fluxo sanguíneo máximo e o fluxo sanguíneo de repouso (FM/FR), também foi comparada com intuito de isolar possíveis influências ambientais que pudessem sugerir vieses, porém foi confirmada a tendência de características microcirculatórias sugeridas nos achados anteriores.

Além disso, não foram negligenciadas as características maternas que pudessem influenciar o funcionamento fisiológico da microcirculação, a exemplo do IMC, pois sabe-se que a obesidade foi caracterizada por estudos como um elemento que reduz a atividade endotelial e as resposta microcirculatórias²⁴⁻²⁶. Percebeu-se prevalência de sobrepeso, de acordo com a classificação de Atalah²⁷, entre as gestantes avaliadas, porém não houve diferença significativa entre o IMC dos grupos, sugerindo homogeneidade da amostra quanto a esse aspecto, anulando possíveis interferências desta variável no comportamento da microcirculação das gestantes avaliadas.

Os resultados das avaliações microcirculatórias dos grupos de estudo, sugerem desta forma, que não houve disparidade suficiente na função microcirculatória para que fossem estipulados valores limítrofes e característicos de atividade endotelial do grupo

que apresenta a doença em relação ao grupo saudável. No entanto, acredita-se que a utilização do método de fluxometria por laser-doppler deve ser explorada em novas pesquisas, por permitir avaliação eficaz destas estruturas de maneira não invasiva e sem riscos para mulher ou para o feto.

Considerando o número limitado de participantes do presente estudo, destaca-se a necessidade de realização de novos trabalhos, com número de sujeitos maior, permitindo resultados mais confiáveis e consolidando a validade externa da hipótese levantada.

CONCLUSÕES

A microcirculação de gestantes com pré-eclâmpsia leve não apresentou diferenças significativas da microcirculação de gestantes saudáveis, porém observou-se uma tendência à diminuição dos valores e respostas referentes à esta função. Espera-se com este estudo incentivar a realização de novos trabalhos que possam, através de aperfeiçoamento metodológico, esclarecer as repercussões da doença sobre a função microcirculatória destas gestantes.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Karine Ferreira Ágra pelos seus aconselhamentos e assistência no decorrer de todo o projeto. Gratulamos João Guilherme Bezerra Alves por propiciar a oportunidade de ingressar num projeto de iniciação científica e por seus aconselhamentos e assistência no decorrer de todo o trabalho. Agradecemos ainda ao CNPq que concedeu bolsa de iniciação científica ao projeto.

REFERÊNCIAS

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin perinatol.* 2009;33:130–7.
2. Phumaphi J, Evans T, Lerberghe W Van. *The World Health Report: make every mother and child count.* Geneva: World Health Organization; 2005.
3. Xavier SB. Mortalidade materna em Pernambuco: uma revisão de literatura [dissertação]. Recife: Departamento de Saúde Coletiva, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz; 2010.
4. Steegers E a P, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376:631–44.
5. Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Brit Med Bull.* 2003;67:161–176.
6. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi S a. Preeclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium: The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2011;123:2856–2869.
7. Peraçoli JC, Parpinelli M. Síndromes hipertensivas da gestação: identificação de casos graves. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27:627–634.
8. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183: 1-22.
9. Davis KR, Ponnampalam J, Hayman R, Baker PN, Arulkumaran S, Donnelly R. Microvascular vasodilator response to acetylcholine is increased in women with pre-eclampsia. *BJOG.* 2001;108:610–4.
10. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda).* 2009;24:147–58.
11. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001;357:53–6.
12. Khan F, Belch JFF, MacLeod M, Mires G. Changes in endothelial function precede the clinical disease in women in whom preeclampsia develops. *Hypertension.* 2005;46:1123–8.
13. Hansell J, Henareh L, Agewall S, Norman M. Non-invasive assessment of endothelial function - relation between vasodilatory responses in skin microcirculation and brachial artery. *Clin physiol funct imaging.* 2004;24:317–22.
14. FEBRASGO. Manual de Gestação de Alto Risco.; 2011.

15. Nobre F. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. 2010;95:1–51.
16. Dørup I, Skajaa K, Sørensen KE. Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium-dependent flow-mediated vasodilation Normal pregnancy is associated with enhanced. *Am J Physiol*. 1999;276:H821–H825.
17. Ohlmann P, Jung F, Mrowietz C, Alt T, Alt S, Schmidt W. Peripheral microcirculation during pregnancy and in women with pregnancy induced hypertension. *Clinl hemorheo microcirc*. 2001;24:183–91.
18. Khan F, Mires G, Macleod M, Belch JFF. Relationship between maternal arterial wave reflection, microvascular function and fetal growth in normal pregnancy. *Microcirculation*. 2010;17:608–14.
19. Araujo S, Teixeira M. A Importância do Óxido Nítrico na Fisiopatologia da Pré-eclâmpsia The Importance of Nitric Oxide in the Pathophysiology of Preeclampsia A Invasão Trofoblástica Arteriolar na Pré-eclâmpsia. *Femina*. 2006;34:565–570.
20. Lamarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent Progress Toward the Understanding of the Pathophysiology of Hypertension During Preeclampsia. *Hypertension*. 2008;51:982–988.
21. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta physiol (Oxf)*. 2013;208:224–233.
22. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. *J pregnancy*. 2012;2012.
23. Blaauw J, Graaff R, van Pampus MG, et al. Abnormal endothelium-dependent microvascular reactivity in recently preeclamptic women. *Obstet gynecol*. 2005;105:626–32.
24. Wiernsperger N, Nivoit P, Bouskela E. Microcirculation in obesity: an unexplored domain. *An Acad Bras Cienc*. 2007;79:617–38.
25. Abeso. Ganho de Peso na Gestação. 2009.
26. Gadelha PS, Karina A, Fernandes DS, Farias MA De. Obesidade e gestação : aspectos obstétricos e perinatais. *Femina*. 2009;37.
27. Atalah SE, Castillo CL, Castro RS. Propuesta de um nuevo estandar de evaluación nutricional em embarazadas. *Rev Med Chile*. 1997; 125:1429-36..