

## Dilatación Mediada por Flujo en el Diagnóstico Diferencial del Síndrome de Preeclampsia

Edson Vieira da Cunha Filho, Carolina Mohr, Breno José Acauan Filho, Giovani Gadonski, Leticia Germany Paula, Ivan Carlos Ferreira Antonello, Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo, Bartira Ercilia Pinheiro-da-Costa  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** El síndrome de preeclampsia se asocia con la disfunción endotelial y el diagnóstico diferencial entre preeclampsia pura (PE) y sobreagregada (PES) sólo puede realizarse 12 semanas después del parto.

**Objetivo:** Comparar la evaluación de la función endotelial a través de dilatación mediada por flujo en gestantes con preeclampsia pura y sobreagregada.

**Métodos:** La dilatación mediada por flujo de la arteria braquial se realizó utilizando las recomendaciones de la *International Brachial Artery Reactivity Task Force* en gestantes con Síndrome de Preeclampsia. La Preeclampsia (n = 14) y preeclampsia sobreagregada (n = 13) fueron diagnosticadas en el posparto según las definiciones del *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*.

**Resultados:** El promedio de la dilatación mediada por flujo (DMF) en la PES (6,0%; 1,9-10,3) fue reducido en comparación con la PE (13,6%; 4,4-17,1), una disparidad aparentemente relevante, pero sin diferencia estadísticamente significativa (p = 0,08). Una DMF inferior al 10% se detectó en el 30,8% de las PE y en el 69,2% de las PES (p = 0,057). No aparecieron diferencias significativas en la comparación entre la morfología de las arterias uterinas de PE y PES a través del espectro del Doppler.

**Conclusión:** La DMF de la arteria braquial de pacientes con Síndrome de Preeclampsia no demostró ser un método capaz de diferenciar PE de PES. No obstante, los datos sugieren que la PES se asocia a una peor función endotelial en comparación con la PE. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 185-189)

**Palabras clave:** Ultrasonografía, endotelio, vasodilatación, eclampsia, arteria braquial.

### Introducción

El síndrome de preeclampsia, una de las situaciones más deletéreas en Obstetricia, es considerado hoy un trastorno de dos estadios. El primero corresponde a la placentación insuficiente, acarreado aumento en la resistencia de la circulación uteroplacentaria. El segundo comprende la reacción materna, mediante la activación de la respuesta inflamatoria y disfunción de la célula endotelial<sup>1</sup>.

Las arterias preeclámpicas tienen mayor reactividad y menor dilatación, hechos relacionados a la alteración de vías metabólicas, como, por ejemplo, la del óxido nítrico. Sin embargo, la participación de este óxido aún no está confirmada, en lo referente a la caída de los niveles tensionales en la primera mitad de la gestación<sup>2,3</sup>. Se comprueba también que sustancias asociadas a la disfunción endotelial, como la

fibronectina<sup>4</sup> y la enzima fosfodiesterasa<sup>5</sup>, están elevadas en el plasma de las preeclámpicas.

La disfunción endotelial, aumenta generalmente la respuesta vasoconstrictora, la proliferación y la migración de las células del músculo liso vascular, la adhesión plaquetaria y leucocitaria y la expresión de moléculas de adhesión. Tal pérdida de integridad funcional del endotelio está asociada a factores de riesgo para alteraciones cardiovasculares, como hipertensión arterial, aterosclerosis, dislipidemia y diabetes, entre otros<sup>6</sup>.

Uno de los métodos no invasivos utilizados para evaluación de la función endotelial es la ultrasonografía<sup>7,8</sup>. La DMF de la arteria braquial es una técnica ultrasonográfica simple que puede evaluar la respuesta vascular por la variación del diámetro de la arteria basal promovida por la hiperemia reactiva a la oclusión vascular, la que es provocada por el restablecimiento del flujo, tras un período de oclusión, por medio de la insuflación de un manguito de esfigmomanómetro. Esa medida es una evaluación de la función vascular dependiente del endotelio.

Se ha verificado que, en pacientes con daño endotelial, la respuesta vasodilatadora está disminuida y, en algunos casos,

Correspondencia: Bartira Ercilia Pinheiro da Costa •  
Rua Ernesto Paiva, 140 - Tristeza - 91900-200 - Porto Alegre, RS - Brasil  
E-mail: bart@puccs.br  
Artículo recibido el 30/01/09; revisado recibido el 21/05/09; aceptado el 05/08/09.

hasta puede observarse vasoconstricción<sup>8,9</sup>. La dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria braquial es un proceso endotelio-dependiente, que refleja la relajación del conducto arterial como resultado de la tensión de cizalladura aplicada en la pared vascular por el aumento del flujo sanguíneo. La realización de tal medida presupone la oclusión intencional de la arteria. Los valores de DMF aumentados representan función endotelial fisiológica, mientras que medidas disminuidas reflejan disfunción endotelial<sup>10</sup>.

Algunos autores utilizaron la DMF para evaluar función endotelial de gestantes controles y/o con patologías, principalmente diabéticas y preeclámpicas, siendo que éstas presentaron DMF menor que las de embarazadas normales<sup>11</sup>. El diagnóstico diferencial de preeclampsia pura (PE) y sobreadregada a la hipertensión esencial (PES) puede realizarse a partir de los 90 días de posparto, como en la hipertensión gestacional<sup>12</sup>.

En el presente estudio, se evaluó la DMF de gestantes con síndrome de preeclampsia, para verificar si este test puede detectar diferencias en la reactividad endotelial de pacientes con PE y PES.

## Métodos

Las definiciones empleadas siguieron la clasificación de los trastornos hipertensivos de la gestación, ponderada por el informe del *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* (NHBPEPWGHBPP)<sup>12</sup>, de esta manera:

**Preeclampsia/eclampsia (PE)** - Síndrome específico de la gravidez humana que aparece después de la 20ª semana de gestación y se caracteriza por hipertensión y proteinuria. La hipertensión se define como presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg, y diastólica  $\geq 90$  mmHg, en gestante normotensa, antes de las 20 semanas de gestación. La proteinuria se define como patológica cuando sobrepasa los 300 mg en 24 horas. Proteinuria y presión arterial deben volver a la normalidad en hasta 12 semanas después del parto. La evolución hacia eclampsia se caracteriza en estas pacientes por la aparición de convulsiones.

**Preeclampsia sobreadregada a la hipertensión crónica (PES)** - Es el desarrollo del síndrome de preeclampsia en una paciente con hipertensión crónica. Este es un diagnóstico difícil, pues la paciente hipertensa puede tener proteinuria patológica, exigiendo observación cuidadosa. Sin embargo, la utilización del examen de fondo de ojo, como recurso de diferenciación, puede auxiliar en la detección de daño en órgano blanco en pacientes con hipertensión crónica.

Este es un estudio de delineamiento transversal, prospectivo, compuesto por 27 pacientes con síndrome de preeclampsia. Las pacientes estaban internadas en el Hospital São Lucas, de la PUCRS, para atención obstétrica, o realizaban seguimiento prenatal en el Servicio de Obstetricia. Todas las pacientes incluidas firmaron el Consentimiento Informado aprobado por el Comité de Ética de la PUCRS. Se excluyó a las gestantes con antecedentes de trombosis venosa y arterial, predisposición conocida a la trombosis venosa o arterial, diabetes mellitus, antecedentes de patología hepática grave, de tumores hepáticos, historia de hipertensión crónica, pacientes con

proteinuria previa, consumidoras de drogas o alcohol, o que no acordaran en participar del estudio.

Tras el diagnóstico de síndrome de preeclampsia, las pacientes fueron sometidas a la DMF de la arteria braquial, conforme técnica propuesta por Celermajer et al<sup>7</sup> y modificada por Regattieri et al<sup>13</sup>. La medición de la DMF se realizó en la arteria braquial derecha de la paciente confortablemente sentada, con ligera abducción del brazo derecho y supinación de la mano, a fin de exponer la cara anteromedial del brazo al examinador. La sonda linear de 14 MHz del aparato de ecografía 2D, con Doppler color y espectral (Ultrasonix, Ultrasonix Medical Corporation, Richmond, Canadá), se colocó en la cara medial del brazo, longitudinal y perpendicularmente a la piel, 5 cm por encima del pliegue antecubital, insonándose la arteria braquial directamente por debajo del bíceps y al lado del músculo braquial. Se observa que el transductor linear vascular de alta frecuencia utilizado permite la identificación de 7 zonas, que corresponden a las dos interfaces media-adventicias, a las dos íntimas, a las dos medias y a la luz de la arteria, siendo ésta la mejor manera de demostrar que el transductor está en el centro del vaso y perpendicular a él<sup>13</sup>.

En la secuencia, el diámetro de la arteria braquial fue medido longitudinalmente mediante imágenes en las que se visualizan las interfaces luz-íntima proximal y distal. Se tomó la medida del diámetro existente en el centro del vaso en el momento correspondiente al final de la diástole. Ese momento fue monitorizado con el modo B del ecógrafo como el momento de menor distensión de las paredes del vaso (para evitar calibres vasculares mayores, provocados por la distensión vascular ocasionada por la sístole), que puede ser correctamente captado retrocediendo la imagen mediante el recurso *cine loop* del ecógrafo.

Concluida la verificación del diámetro basal (D1), se marcó la piel con bolígrafo en el lugar de la toma de la medida mediante el transductor. Se colocó el manguito en el mismo brazo, ajustando la presión de 20 a 30 mmHg por encima de la sistólica, manteniendo esta oclusión durante 5 minutos. Se midió el diámetro postoclusión (D2), 60 segundos después de retirado el manguito, con tolerancia de 30 segundos más. Ese fue el momento de máxima hiperemia reactiva.

A partir de los mismos patrones ya descritos, se realizó una nueva medición del calibre de la arteria braquial. El valor de la DMF se obtuvo a partir del siguiente cálculo:  $DMF (\%) = [(D2 - D1)/D1] \times 100$ , donde D1 = diámetro basal y D2 = diámetro postoclusión. Los valores de DMF mayores del 10% se consideraron normales, según Quyyumi<sup>14</sup>.

No se impusieron medidas restrictivas para la realización de la medición de la DMF, como limitación del horario de examen o suspensión de la medicación antihipertensiva, debido a la gravedad del cuadro hipertensivo de las pacientes. Ninguna paciente incluida fumaba durante la gestación y tampoco hubo ingesta de café hasta por lo menos 8 horas antes de la evaluación. En todas las mediciones la sala estuvo a temperatura ambiente y el examinador fue el mismo para todas las pacientes. Tras la medición de la DMF, también se realizó una ecografía para evaluación fetal y para análisis con Dopplervelocimetría de los compartimentos materno, placentario y fetal.

## Artículo Original

También se realizó a las pacientes una rutina de laboratorio para evaluar la gravedad del síndrome de preeclampsia: proteinuria de 24 horas, ácido úrico, creatinina, hemograma, plaquetas, tiempo de trombina, tiempo de protrombina, fibrinógeno, deshidrogenasa láctica, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa.

Los datos referentes a la DMF, clínica de la paciente, ecografía obstétrica, Doppler obstétrico, exámenes de laboratorio, desenlace materno y perinatal fueron protocolizados en una planilla Excel. Pasados 90 días del puerperio, las pacientes fueron derivadas a consultorio externo de Nefrología del Hospital São Lucas, de la PUCRS, a fin de concluir el diagnóstico de preeclampsia pura o sobreagregada indicado, principalmente mediante la comparación de la presión arterial y la proteinuria en ese período.

Los datos fueron evaluados por medidas de tendencia central y dispersión (promedio  $\pm$  desviación estándar, o mediana, e intervalo intercuartil) para datos paramétricos y no

paramétricos, respectivamente, o frecuencias y percentiles. Las comparaciones se realizaron utilizando el test t de Student o Mann Whitney, para variables paramétricas y no paramétricas, respectivamente. Los datos categóricos fueron comparados mediante el test de chi-cuadrado. Las correlaciones de datos paramétricos se realizaron mediante el test de correlación de Pearson y las correlaciones no paramétricas mediante el test de Spearman. El nivel de significancia adoptado fue  $\alpha = 0,05$ . Los programas empleados fueron Microsoft Excel con registro en banco de datos creado para esta investigación y, en el análisis, el programa *Statistical Package to Social Sciences* (SPSS), versión 11.5 para Windows.

## Resultados

Los datos demográficos y clínicos están representados en la Tabla 1. La muestra de pacientes con síndrome de preeclampsia fue dividida en dos grupos: PE y PES, con 14 y 13 pacientes, respectivamente. Esa división se llevó a cabo recién después

**Tabla 1 - Aspectos demográficos y clínicos de la muestra de pacientes con síndrome de preeclampsia**

	SPE (n = 27)	PE (n = 14)	PES (n = 13)	P
Edad (años)	26,8 $\pm$ 5,8	24,5 $\pm$ 4,7	29,3 $\pm$ 6,0	0,030
Número de gestaciones (n)	2,6 $\pm$ 1,3	2,0 $\pm$ 1,2	3,1 $\pm$ 1,1	0,029
Edad gestacional en la internación (semanas)	33,8 $\pm$ 4,1	35,4 $\pm$ 3,3	32,0 $\pm$ 4,4	0,036
Peso (kg)	86,5 $\pm$ 17,7	93,1 $\pm$ 20,6	79,3 $\pm$ 10,6	0,042
Altura (cm)	161,8 $\pm$ 7,9	164,5 $\pm$ 9,0	159,0 $\pm$ 5,5	0,068
Historia familiar de hipertensión (n [%])	21 (77,8)	9 (64,3)	12 (92,3)	0,165
Antecedentes de preeclampsia (n [%])	6 (22,2)	0 (0%)	6 (46,2)	0,006
PAS (mmHg)	149,4 $\pm$ 23,0	148,2 $\pm$ 18,5	150,7 $\pm$ 27,8	0,780
PAD (mmHg)	92,0 $\pm$ 12,5	89,6 $\pm$ 10,4	94,6 $\pm$ 14,5	0,314
Creatinina (mg/dl)	0,6 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,2	0,637
Ácido úrico (mg/dl)	4,8 $\pm$ 1,7	4,5 $\pm$ 1,7	5,1 $\pm$ 1,8	0,341
Proteinuria 24 horas (mg)	450 (356-748)	429 (334-748)	466(360-853)	0,550
Proteinuria/creatinuria muestra	0,50 (0,29-1,36)	0,50 (0,27-1,39)	0,50 (0,27-2,51)	0,771
Cesárea (gestación actual) (n [%])	18 (66,7)	10 (71,4)	8 (61,5)	0,695
Peso recién nacido (kg) (prom [p = 0,25-0,75])	2,66 (1,39-3,11)	2,89 (1,94-3,32)	2,58 (0,89-2,88)	0,089
APGAR 1 minuto	8,1 $\pm$ 1,5	7,7 $\pm$ 1,9	8,5 $\pm$ 0,9	0,180
APGAR 5 minutos	9,3 $\pm$ 0,9	9,2 $\pm$ 0,9	9,4 $\pm$ 0,9	0,496
Edad gestacional en el parto (semanas)	34,7 $\pm$ 4,5	36,0 $\pm$ 3,8	33,3 $\pm$ 5,0	0,117
Pequeño para la edad gestacional (n [%])	10 (37)	3 (21,4)	7 (53,8)	0,120
Peso de la placenta (gramos)	534,7 $\pm$ 201,2	616,4 $\pm$ 192,7	446,7 $\pm$ 177,0	0,025
Incisura protodiastólica bilateral en arterias uterinas (n [%])	9 (33,3)	3 (21,4)	6 (46,2)	0,236
IR arteria uterina derecha	0,6 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,2	0,352
IR arteria uterina izquierda	0,5 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,2	0,177
IR arterias umbilicales	0,6 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,1	0,035
DMF (% [p = 0,25-0,75])	10,0 (3,1-16,2)	13,6 (4,4-17,1)	6,0 (1,9-10,3)	0,080

Datos presentados como promedio ( $\pm$  desviación estándar), mediana (IIQ<sub>25-75</sub>) o n (%). La probabilidad fue considerada significativa cuando  $< 0,05$ , en la comparación entre los grupos PE y PES. SPE - síndrome de preeclampsia; PE - preeclampsia pura; PES - preeclampsia sobreagregada.

del diagnóstico final, realizado por consultorio externo, al final del puerperio. La comparación de las variables, -tales como edad materna, número de gestaciones, edad gestacional en el momento de la internación, peso materno, antecedentes de preeclampsia, peso de la placenta en el momento del nacimiento e índice de resistencia al Doppler de las arterias umbilicales-, mostró diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

En cuanto a la DMF, su mediana en las pacientes con preeclampsia sobreagregada fue cuantitativamente menor que en las pacientes con preeclampsia pura, aunque la comparación de estos valores no detectó significancia estadística ( $p = 0,080$ ). Categorizando la disfunción endotelial como DMF menor que 10%, se verificó que la distribución fue del 69,2% en el grupo PES y del 30,8% en el grupo PE ( $p = 0,057$ ). Estos datos están representados en la Figura 1.

Los grupos PE y PES no se diferenciaron ( $p = 0,236$ ) cuando se los comparó por la morfología de la onda de las arterias uterinas mediante el análisis con Doppler espectral. Sólo tres pacientes PE presentaron incisura protodiastólica bilateral; en el grupo PES, el número fue de 6 gestantes.

La presencia de incisura protodiastólica bilateral fue correlacionada con la DMF, pero los números no mostraron diferencia estadística en cuanto a la distribución de las pacientes, según la medida de la respuesta vascular por encima y debajo del 10%.

La correlación de la DMF con los resultados clínicos y perinatales reveló que existe relación positiva con la edad gestacional de internación ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,02$ ), edad gestacional del recién nacido ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,01$ ) y peso del recién nacido ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,01$ ).

## Discusión

El presente estudio evaluó la función endotelial en el diagnóstico diferencial del síndrome de preeclampsia. La DMF mediana en la PES está reducida en comparación con la PE y

cuando se analizó la muestra con valores en corte debajo del 10% se verificó la siguiente distribución: 1/3 era clasificada como PE y más de 2/3 como PES. Puede no haberse alcanzado una diferencia estadísticamente significativa debido al tamaño de la muestra. Parece muy sugestivo que la preeclampsia sobreagregada esté asociada a una peor función endotelial en comparación con la preeclampsia pura, a pesar del hecho de que la DMF no ha demostrado ser un test clínico con especificidad suficiente para diferenciar ambas presentaciones clínicas del síndrome de preeclampsia.

Debido a su practicidad y aplicabilidad, la DMF está despertando el interés de investigadores en las áreas más diversas. Se han llevado a cabo varios estudios con gestantes apuntando al acceso a la función endotelial. Varios autores proponen que en la preeclampsia hay disfunción endotelial y han utilizado esta indicación para hacer su evaluación<sup>15-18</sup>. Esta es una técnica práctica, segura y conveniente para evaluar mujeres gestantes.

El presente estudio parece ser inédito al proponerse, a partir de la medición de la DMF, verificar si es posible anticipar el diagnóstico diferencial de gestantes con PE y de gestantes con PES en el momento de la manifestación del síndrome de preeclampsia. Luego del diagnóstico definitivo, diferenciando las dos condiciones de PE y PES, los dos grupos fueron separados para realizar el análisis de los datos. En el momento de la recolección de los datos, el diagnóstico de las pacientes no era conocido, pues aún las pacientes del grupo PES no se sabían hipertensas.

El conocimiento de que la paciente era hipertensa previa fue considerado criterio de exclusión a fin de eliminar posibles sesgos de observación en el examinador al medir la DMF.

Los datos presentados en la Tabla 1, referentes a las características demográficas y clínicas, muestran que los grupos no son explícitamente distinguibles a partir de las medidas clínicas usuales aplicadas a estas pacientes. Curiosamente, la diferencia fue evidente en el conjunto de las características demográficas, las que no son empleadas en la rutina como indicadores de alta sensibilidad para hipertensión esencial. Los datos de mayor número de partos - consecuentemente, de edad materna más avanzada e historia previa de PE en el grupo de pacientes con PES - eran esperados. Esos datos coinciden con la propuesta de que la gestación es como un test de esfuerzo para el organismo femenino, y que el peor desenlace refleja la falta de capacidad para tal demanda<sup>19</sup>.

Como se esperaba, el grupo PES, que puede supuestamente ser portador de daño endotelial previo, debido a la hipertensión sistémica, presentó valores de DMF menores que las pacientes del grupo PE. No obstante, quizás debido al tamaño de la muestra, la diferencia no alcanzó significación estadística, aunque creemos que tiene relevancia clínica. El detalle de que ambos grupos presentaban disfunción endotelial debido a la patología de base - síndrome de preeclampsia - también se torna relevante si se considera que la diferencia de valores de la DMF no fue muy amplia y, por lo tanto, necesita de una muestra muy grande para demostrarla. Otro aspecto que debe ser tenido en cuenta, corroborando tal afirmación, es que dos casos dentro del grupo PE presentaron DMF nula,

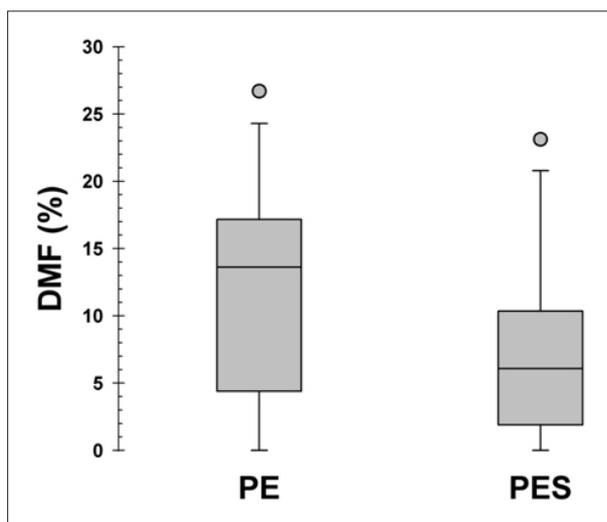


Fig. 1 - Distribución de los dos grupos de gestantes con síndrome de preeclampsia, conforme medida de la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial.

## Artículo Original

disminuyendo sobremanera el promedio de ese grupo. Ambos casos, fueron caracterizados como preeclampsia grave (uno de ellos presentó síndrome HELLP y otro eclampsia).

Otra diferencia constatada entre los dos grupos de preeclámpticas se refiere a la gravedad de la patología. La preeclampsia presenta mayor gravedad cuando es sobreagregada a la hipertensión previa<sup>12</sup>, o puede ser comprobada por las variables edad gestacional más precoz en el momento de la internación hospitalaria y bajo peso placentario.

### Conclusión

La riqueza de datos relevados en estas pacientes, tanto para la rutina clínica como para esta investigación, contribuyó poco al objetivo de realizar el diagnóstico diferencial de preeclampsia durante el período gestacional. La mayoría de las variables clínicas y de laboratorio no fueron diferentes entre los dos grupos, evidenciando que quizás no sean buenos indicadores de la diferencia entre ellos, por lo menos en el período en que fueron recolectadas. En este contexto, parece que la DMF, aún cuando no haya mostrado diferencia estadísticamente significativa, debe ser vista como una variable promisoría, especialmente si se aumentara el número de observaciones de este estudio, pues puede contribuir a la evaluación clínica de la paciente con síndrome de preeclampsia.

Entre las variable analizadas, la DMF difirió entre los grupos, demostrando ser una herramienta útil para el diagnóstico

diferencial de hipertensión sobreagregada a la preeclampsia, como muestra la Tabla 1. El patrón oro para el diagnóstico diferencial entre PE y PES es aún el diagnóstico 12 semanas después del parto (un diagnóstico retrospectivo).

El presente estudio muestra que la dilatación mediada por flujo no fue capaz de diferenciar definitivamente PE de PES en la muestra analizada de pacientes con síndrome de preeclampsia. Así y todo, se observa que la PES está asociada con peor función endotelial, en comparación con la PE.

### Agradecimiento

El Laboratorio de Nefrología recibe apoyo CNPq, FAPERGS, CAPES, HSL/PUCRS. Poli de Figueiredo es Becario de Productividad en Investigación del CNPq.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio fue parcialmente financiado por la CAPES, Hospital São Lucas da PUCRS y PUCRS.

### Vinculación Académica

Este artículo forma parte de la tesis de Maestría de Edson Vieira da Cunha de la Facultad de Medicina de la PUCRS.

### Referencias

1. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009; 30 (Suppl. A): 532-7.
2. Selligman S, Buyon J, Clancy R, Young B, Abramson S. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171 (4): 944-8.
3. Langenfeld MR, Simmons LA, McCrohon JA, Raitakari OT, Lattimore JD, Hennessy A, et al. Nitric oxide does not mediate the vasodilation of early human pregnancy. *Heart Lung Circ*. 2003; 12 (3): 142-8.
4. Chavarría ME, Lara-González L, González-Gleason A, Sojo I, Reyes A. Maternal plasma cellular fibronectin concentrations in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study for early prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187 (3): 595-601.
5. Pinheiro da Costa BE, Scooco C, Poli de Figueiredo CE, Guimarães JA. Increased serum phosphodiesterase activity in women with pre-eclampsia. *BJOG*. 2006; 113 (5): 577-9.
6. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol*. 1999; 31 (1): 61-74.
7. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340: 1111-5.
8. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J*. 2003; 145 (6): 943-51.
9. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest*. 2005; 127: 2254-63.
10. Dorup I, Skajaa K, Sorensen KE. Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium-dependent flow-mediated vasodilation. *Am J Physiol*. 1999; 276 (3 Pt 2): H821-5.
11. Cockell AP, Poston L. Flow-mediated vasodilatation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. *Hypertension*. 1997; 30 (2 Pt 1): 247-51.
12. Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: S1-S22.
13. Regatterri NAT, Leite SP, Koch HA, Montenegro CAB. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial: desenvolvimento da técnica, estudo em pacientes de risco para aterosclerose e em um grupo controle. *Rev Bras Ultrason*. 2006; 9: 9-13.
14. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol*. 2003; 91 (Suppl): 19H-24H.
15. Sader MA, Celermajer DS. Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2002; 53 (3): 597-604.
16. Veille JC, Gorsuch L, Weeks W, Zaccaro D. Hyperemic response of the brachial artery during the second half of pregnancy. *J Soc Gynecol Investig*. 1998; 5 (1): 38-43.
17. Takase B, Gotto T, Hamabe A, Uehata A, Kuroda K, Sattomura K, et al. Flow-mediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2003; 17 (10): 697-704.
18. Sierra-Laguado J, Garcia RG, Lopez-Jaramillo P. Flow-mediated dilatation of the brachial artery in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 93 (1): 60-1.
19. Poli de Figueiredo CE, Pinheiro da Costa BE, Antonello IC, Valdes G, Germain AM. Pregnancy: women's stress test. *BMJ* [serial online] 2003 Apr [cited 26Apr 2003];326:845 [1 screen]. Available from: URL: <http://www.bmj.com/cgi/eletters/326/7394/845#31562>.