

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 23/08/2024.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA E BIOTECNOLOGIA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO TRATAMENTO COM
NITRITO DE SÓDIO NA ATIVIDADE GELATINOLÍTICA
DAS METALOPROTEINASES 2 E 9 EM MODELO DE
HIPERTENSÃO GESTACIONAL EM RATAS**

Laisla Zanetoni Martins

Botucatu - SP

2023

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA E BIOTECNOLOGIA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO TRATAMENTO COM
NITRITO DE SÓDIO NA ATIVIDADE GELATINOLÍTICA
DAS METALOPROTEINASES 2 E 9 EM MODELO DE
HIPERTENSÃO GESTACIONAL EM RATAS**

Laisla Zanetoni Martins

Dissertação apresentada junto ao Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia e Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Martins, Laisla Zanetoni.

Avaliação dos efeitos do tratamento com nitrito de sódio na atividade gelatinolítica das metaloproteinases 2 e 9 em modelo de hipertensão gestacional em ratas / Laisla Zanetoni Martins. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Carlos Alan Candido Dias Junior
Capes: 21004005

1. Isquemia. 2. Metaloproteinase 2 da Matriz. 3. Nitrito de sódio. 4. Óxido nítrico. 5. Pré-eclâmpsia.

Palavras-chave: Óxido nítrico; Isquemia placentária; Metaloproteinase-2; Nitrito de sódio; Pré-eclâmpsia.

Laisla Zanetoni Martins

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO TRATAMENTO COM NITRITO
DE SÓDIO NA ATIVIDADE GELATINOLÍTICA DAS
METALOPROTEINASES 2 E 9 EM MODELO DE HIPERTENSÃO
GESTACIONAL EM RATAS**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior
Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP
Departamento de Biofísica e Farmacologia
Presidente e Orientador

Profa. Dra. Michele Mazzaron de Castro
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo - USP
Departamento de Farmacologia
Membro Titular

Profa. Dra. Camila Renata Corrêa
Universidade Estadual Paulista Júlio de
Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de
Botucatu – FMB/UNESP
Departamento de Clínica Médica
Membro Titular

Agosto de 2023

FINANCIAMENTO:



Bolsista FAPESP/Mestrado: período de vigência 01/07/2022 à 31/07/2023

(Proc. 2021/03794-4)

Auxílio Regular à Pesquisa (Proc. 2021/08380-3): Professor Dr. Carlos Alan Candido

Dias Junior

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pelas bênçãos em minha vida e por me fortalecer nos momentos difíceis.

A minha família, por todo apoio e incentivo. Em especial aos meus avós, Maria e José (*in memoriam*), por todo amor e ensinamentos.

Aos meus pais, Roberto e Cliseide, e a minha irmã Emanuely, pelo amor incondicional e pelo apoio em mais uma etapa.

Ao meu companheiro de vida, Anderson Gomes Ramos, seu apoio e amor foram de extrema importância durante esta caminhada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior, pela confiança depositada em mim e por acreditar no meu potencial, por toda paciência e tempo dedicado a esta pesquisa.

Aos meus amigos de laboratório e de vida, que de alguma forma contribuíram em cada fase deste trabalho, pelo incentivo, apoio incondicional e pelos bons momentos.

Ao Programa de Farmacologia e Biotecnologia do Instituto de Biociências de Botucatu, por me proporcionar meios de aperfeiçoamento na minha vida profissional e acadêmica.

Aos professores e funcionários do departamento de Farmacologia e Biotecnologia, pelos ensinamentos e ajuda na realização deste trabalho.

Ao Departamento de Biotecnologia da Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP, em especial a Dra. Elen Rizzi e a Laura Molezini, pela colaboração durante esta pesquisa.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio financeiro.

A banca examinadora, pela disponibilidade em contribuir na lapidação do meu trabalho de mestrado.

PREFÁCIO

A dissertação intitulada: “Avaliação dos efeitos do tratamento com nitrito de sódio na atividade gelatinolítica das metaloproteinases 2 e 9 em modelo de hipertensão gestacional em ratas”, está dividida em três partes.

Primeiramente, a dissertação traz uma breve introdução sobre adaptações gestacionais e complicações hipertensivas, como a pré-eclâmpsia, óxido nítrico e seus metabólitos, metaloproteinases de matriz extracelular (MMPs) e sobre o modelo de indução de hipertensão utilizado neste trabalho.

A segunda parte apresenta dados do artigo intitulado “*Sodium nitrite prevents the reduced activity of vascular matrix metalloproteinase-2, vascular hyper-reactivity, and pregnancy hypertension induced by the placental ischemia model of preeclampsia*”. O qual fornece evidências de que a redução do nitrito a óxido nítrico ocorre independentemente da redução da pressão de perfusão uteroplacentária (RUPP) associada à disfunção endotelial e protege contra o aumento da contração vascular e da pressão sanguínea na hipertensão da gravidez e, possivelmente, da restauração parcial da atividade gelatinolítica da matriz vascular a metaloproteinase-2 está envolvida nos efeitos do nitrito de sódio.

A terceira parte apresenta uma breve discussão sobre o artigo apresentado, seguido de uma conclusão sobre o tema abordado ao longo da dissertação.

Além disso, durante o período do mestrado outras atividades foram realizadas com o objetivo de aprimoramento e enriquecimento da formação na área acadêmica. Estas atividades são apresentadas a seguir:

DISCIPLINAS CURSADAS

Disciplinas no Programa	Calendário	Conceito	Frequência	Créditos	Carga horária
Bases e Atualizações em Farmacologia e Biotecnologia	1º /2021	A	100%	3	45
Exploração alternativa de carreiras na ciência	1º /2021	A	100%	1	15
Pré-eclâmpsia: da bancada ao leito	1º /2021	A	100%	4	60
Bases e Atualizações em Farmacologia e Biotecnologia	2º /2021	A	100%	3	45
Conceitos gerais em Estatística aplicada a modelos biológicos	2º /2021	A	100%	2	30
Farmacologia do Endotélio Vascular	1º /2022	A	100%	4	60
Tópicos Avançados em Biologia da Reprodução	1º /2022	A	100%	5	75
Tópicos Especiais em Farmacologia e Biotecnologia: Bioinformática Estrutural Aplicada a Biomoléculas	1º /2022	A	100%	3	45

ARTIGOS PUBLICADOS:

Caetano ESP, Mattioli SV, da Silva MLS, **Martins LZ**, Almeida AA, da Rocha ALV, Nunes PR, Grandini NA, Correa CR, Zochio GP, Dias-Junior CA. Sildenafil attenuates oxidative stress and endothelial dysfunction in lead-induced hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2023 May 23. doi: 10.1111/bcpt.13904.

Toghi CJ, **Martins LZ**, Pacheco LL, Caetano ESP, Mattos BR, Rizzi E, Dias-Junior CA. Pravastatin Prevents Increases in Activity of Metalloproteinase-2 and Oxidative Stress, and Enhances Endothelium-Derived Nitric Oxide-Dependent Vasodilation in Gestational Hypertension. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Apr 16;12(4):939. doi: 10.3390/antiox12040939.

Rocha TLA, Borges TF, Rodrigues SD, **Martins LZ**, da Silva MLS, Bonacio GF, Rizzi E, Dias-Junior CA. Sevoflurane and isoflurane anesthesia induce redox imbalance, but only sevoflurane impairs vascular contraction. *Fundam Clin Pharmacol*. 2023 Apr 21. doi: 10.1111/fcp.1290.

Nunes PR, P LC, M, **Martins LZ**, Dias-Junior CA, Palei ACT, Sandrim VC. A new look at the role of nitric oxide in preeclampsia: protein s-nitrosylation. *Pregnancy Hypertension*, v. 29, p. 14-20, ago. 2022. doi: 10.1016/j.preghy.2022.05.008.

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS:

XXVII Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, 2023.

54th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2022.

XI Simpósio de Farmacologia e Biotecnologia da UNESP, 2022.

I Jornada Da RBEHG: Pré-eclâmpsia atualizações e desafios, 2022

XXVI Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, 2022.

Otimizando seu fluxo de pesquisa: da revisão bibliográfica à escrita com as ferramentas Elsevier, Universidade Federal do Pampa, 2022

X Simpósio de Farmacologia e Biotecnologia da UNESP, 2021.

6º Forum Latino-Americano de Qualidade e Segurança na Saúde: Em Busca do Novo Normal, 2021. X Congresso de Biociências da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", 2021.

"I Congresso Brasileiro de Hipertensão na Gravidez", 2021.

Minicurso "Proteínas da matriz extracelular: da extração a detecção de sua atividade" durante o VIII Curso de Inverno em Biotecnologia, realizado pelo Programa de Pós-Graduação e Biotecnologia da Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP, 2021.

I Simpósio da UNAERP em Biotecnologia Aplicada à Saúde: Proteínas da Matriz Extracelular para Perspectiva Clínica em doenças Cardiovasculares e Odontológicas, 2021.

RESUMOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS:

MARTINS, L. Z.; SILVA, M. L. S.; RODRIGUES, S. D.; GOMES, S. E. B.; DIAS JUNIOR, C. A. Hipertensão gestacional associada a restrição do crescimento placentário e a hiperreatividade contrátil são atenuados pelo nitrito de sódio em modelo experimental de pré-eclâmpsia. XXVII Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, 2023.

MARTINS, L. Z.; SILVA, M. L. S.; RODRIGUES, S. D.; DIAS JUNIOR, C. A. C. Effects of treatment with sodium nitrite on hypertension and endothelium dysfunction caused by reducing uteroplacental perfusion pressure method in rats. 54th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics SBFTE, 2022.

SILVA, M. L. S.; **MARTINS, L. Z.;** RODRIGUES, S. D.; DIAS JUNIOR, C. A. Impact on Stomach pH of Sodium Nitrite on Gestational Hypertension Caused by the Reduced of Uteroplacental Perfusion Pressure Model in Rats. 54th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics SBFTE, 2022.

RODRIGUES, S. D.; SILVA, M. L. S.; **MARTINS, L. Z.;** DIAS JUNIOR, C. A. Isoflurane anesthesia reveals protective effects against endothelium dysfunction and hypertension in pregnant rats. 54th SBFTE, 2022.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACh – acetilcolina

CaCl₂ – cloreto de cálcio

CaMKII γ – Proteína Quinase II γ dependente de Cálcio/calmodulina

EDTA – Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético

eNOS – Óxido Nítrico Sintase endotelial

iNOS – Óxido Nítrico Sintase induzível

KCl – cloreto de potássio

kDa – quilodalton

KH₂PO₄ – fosfato de potássio

L-NAME – N ω -nitro-L-arginina-metil éster

MgSO₄ – sulfato de magnésio

MMP – Metaloproteinases de matriz extracelular

NaCl – cloreto de sódio

NaHCO₃ – bicarbonato de sódio

NO – óxido nítrico

PE – pré-eclâmpsia

pEC₅₀ – logaritmo negativo da EC₅₀

pH – potencial hidrogeniônico

Phe – fenilefrina

RIPA – tampão para ensaio de imunoprecipitação

RUPP – Redução da Pressão de Perfusão Uteroplacentária

SBP – Systolic Blood Pressure (Pressão Arterial Sistólica)

SEM – Standard Error of the Mean (Erro Padrão da Média)

VS – versus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática do modelo RUPP	16
Figura 2 - Representação esquemática do modelo RUPP e protocolo experimental.	22
Figura 3 - Efeitos do nitrito de sódio na pressão arterial sistólica (PAS) medida no 21º dia de gestação.	23
Figura 4 - Efeitos do nitrito de sódio nos pesos fetal e placentário.....	24
Figura 5 - Efeitos do nitrito de sódio nos metabólitos do NO (NOx) no plasma.	25
Figura 6 - Efeitos do nitrito de sódio nos níveis de NOx placentários.....	25
Figura 7 - Efeitos do nitrito de sódio na reatividade vascular dos anéis da aorta torácica na contração induzida por fenilefrina com ou sem endotélio.....	26
Figura 8 - Efeitos do nitrito de sódio na reatividade vascular dos relaxamentos induzidos pela acetilcolina nas aortas torácicas com endotélio intacto ou aortas torácicas sem endotélio ou aortas torácicas com endotélio intacto pré-incubadas com L-NAME.	27
Figura 9 - Efeitos do nitrito de sódio na atividade vascular da MMP-2.....	28

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. Adaptações fisiológicas da gravidez e implicações de complicações hipertensivas gestacionais.....	13
1.2. Importância do NO na gestação e possíveis implicações de seus metabólitos na PE.....	14
1.3. Importância das Metaloproteinases de matriz extracelular (MMPs) no controle do tônus vascular gestacional e possível papel na PE.....	15
1.4. Modelo experimental de PE induzida por Redução da Pressão de Perfusão Uteroplacentária (RUPP) em ratas prenhes.....	15
2. CAPÍTULO I	17
Sodium nitrite prevents the reduced activity of vascular matrix metalloproteinase-2, vascular hyper-reactivity, and pregnancy hypertension induced by the placental ischemia model of preeclampsia	18
3. DISCUSSÃO	36
4. CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40
APÊNDICE A – Resumo gráfico	47
APÊNDICE B – Tabela suplementar	48
APÊNDICE C – Figura suplementar	49
ANEXO A – Confirmação do envio do artigo para a revista internacional	51

1 MARTINS, L.Z. **Avaliação dos efeitos do tratamento com nitrito de sódio na**
2 **atividade gelatinolítica das metaloproteinases 2 e 9 em modelo de hipertensão**
3 **gestacional em ratas.** Dissertação (Mestrado) – Instituto de Biociências de Botucatu,
4 Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Botucatu 2023. 40f.

6 RESUMO

7 A pré-eclâmpsia (PE) é um distúrbio hipertensivo materno associado a disfunção
8 vascular e restrições de crescimento fetal e placentário. A isquemia placentária é sugerida
9 como o principal desencadeador de deficiências associadas à PE tanto do óxido nítrico
10 (NO) endotelial quanto da atividade da metaloproteinase-2 da matriz extracelular (MMP-
11 2) vascular. A pressão de perfusão uteroplacentária reduzida (RUPP) é um modelo de
12 isquemia placentária de PE. A redução do nitrito de sódio em NO pode ocorrer durante
13 condições isquêmicas. No entanto, os efeitos do nitrito de sódio no modelo RUPP de PE
14 ainda não foram investigados. Portanto, o presente estudo investigou a redução de nitrito
15 de sódio a NO durante condições isquêmicas induzidas por RUPP e se a restauração da
16 biodisponibilidade de NO circulante protege contra hipertensão gestacional e disfunção
17 vascular associadas à redução da atividade gelatinolítica de MMP-2. Para atingirmos estes
18 objetivos, ratas prenhes foram distribuídas aleatoriamente em quatro grupos: ratas prenhes
19 normotensas (Norm-Preg), ratas prenhes tratadas com nitrito de sódio (Preg+Nitrito), ratas
20 com PE (RUPP) e ratas com PE tratadas com nitrito de sódio (RUPP+Nitrito). A pressão
21 arterial materna, os parâmetros fetais e placentários foram registrados. A função vascular,
22 os metabólitos circulantes do NO e a atividade gelatinolítica da MMP-2 vascular também
23 foram examinados. Nossos resultados mostraram que o nitrito de sódio atenua a
24 hipertensão da gravidez, previne a perda de peso fetal e placentário, neutraliza a hiper-
25 reatividade vascular e restaura parcialmente os metabólitos do NO e a atividade da MMP-
26 2. Nós concluímos que a redução do nitrito de sódio em NO pode ocorrer durante a
27 isquemia placentária induzida por RUPP, atenuando assim a hipertensão da gravidez, a
28 restrição do crescimento fetal e placentário e a hiperreatividade vascular associada à PE e
29 possivelmente restaurando os níveis de NO e a atividade da MMP-2 que estão
30 relacionados aos efeitos anti-hipertensivos .

31
32 **Palavras-chave:** pré-eclâmpsia; metaloproteinase-2; óxido nítrico; nitrito de sódio;
33 isquemia placentária.

34
35

36 MARTINS, L.Z. **Evaluation of the effects of the treatment with nitrite of sodium in**
37 **the gelatinolytic activity of metalloproteinases 2 and 9 in a model of gestational**
38 **hypertension in rats.** Dissertação (Mestrado) – Instituto de Biociências de Botucatu,
39 Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Botucatu 2023. 40f.

40
41 **ABSTRACT**
42

43 Preeclampsia (PE) is a maternal hypertension disorder associated with vascular
44 dysfunction and fetal and placental growth restrictions. Placental ischemia is suggested as the
45 primary trigger of PE-associated impairments of both endothelium-derived nitric oxide (NO)
46 and vascular activity of extracellular matrix metalloproteinase-2 (MMP-2). Reduced
47 uteroplacental perfusion pressure (RUPP) is a placental ischemia model of PE. Reduction of
48 sodium nitrite to NO may occur during ischemic conditions. However, sodium nitrite effects in
49 the RUPP model of PE have not yet been investigated. Therefore, the present study investigated
50 the reduction of sodium nitrite to NO during ischemic conditions (RUPP) and whether
51 restoration of circulating NO bioavailability protects against gestational hypertension and
52 vascular dysfunction associated with reduced gelatinolytic activity of MMP-2. Pregnant rats
53 were divided into four groups: normotensive pregnant rats (Norm-Preg), pregnant rats treated
54 with sodium nitrite (Preg+Nitrite), preeclamptic rats (RUPP), and preeclamptic rats treated with
55 sodium nitrite (RUPP+Nitrite). Maternal blood pressure, fetal and placental parameters were
56 recorded. Vascular function, circulating NO metabolites, and gelatinolytic activity of vascular
57 MMP-2 were also examined. So-dium nitrite attenuates pregnancy hypertension, prevents fetal
58 and placental weight loss, counteracts vascular hyper-reactivity, and, partially restores NO
59 metabolites and MMP-2 activity. In conclusion, sodium nitrite reduction to NO may occur
60 during RUPP-induced placental ischemia, thereby attenuating pregnancy hypertension, fetal
61 and placental growth restriction, and vascular hyper-reactivity associated with PE, and possibly
62 restoring NO levels and MMP-2 activity underlies the antihypertensive effects.
63

64
65 **Keywords:** preeclampsia; metalloproteinase-2; nitric oxide; sodium nitrite; placental
66 ischemia.

67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85

86 1. INTRODUÇÃO

87 1.1. Adaptações fisiológicas da gravidez e implicações de complicações hipertensivas 88 gestacionais

89
90 A gestação é um período crítico no qual o organismo materno passa por adaptações
91 necessárias para acondicionar o feto, incluindo o aumento do útero e adaptações
92 cardiovasculares (VEILLE; TATUM; ZACCARO, 1996). Aumento do fluxo sanguíneo
93 materno, débito cardíaco e número de vasos sanguíneos uteroplacentários, são algumas das
94 modificações fisiológicas que garantem uma gestação saudável (JAMES *et al.*, 2018;
95 OUZOUNIAN; ELKAYAM, 2012). Além disso, é importante que ocorra o aumento no número
96 de vasos uteroplacentários, necessário para a remodelação extracelular resultante da invasão
97 trofoblástica típica dos vasos sanguíneos maternos (LYALL *et al.*, 2013). Numerosos
98 mediadores da vasodilatação dependentes do endotélio e fatores angiogênicos participam do
99 processo de adaptação uterina para atender a demanda metabólica fetal (KIM *et al.*, 2013;
100 TANBE; KHALIL, 2010; VALDES *et al.*, 2009). Entretanto, quando ocorrem desequilíbrios
101 nesses mecanismos complicações gestacionais podem surgir, como os distúrbios hipertensivos
102 e pré-eclâmpsia (PE).

103 Estando entre uma das três principais causas de mortalidade e morbidade materno-fetal,
104 a PE afeta cerca de 3-8% das mulheres em todo o mundo (AOUACHE *et al.*, 2018; WANG *et*
105 *al.*, 2021). É caracterizada por hipertensão materna que pode prejudicar a saúde da gestante e
106 do feto, sua patogênese ainda é pouco compreendida, mas uma das principais teorias
107 relacionadas às causas da PE é uma invasão trofoblástica deficiente do endométrio materno,
108 que resulta em placentação insuficiente devido ao remodelamento inadequado da vasculatura
109 uterina materna, reduzindo assim o fluxo sanguíneo uteroplacentário com consequente
110 isquemia placentária e hipóxia fetal (BAKRANIA *et al.*, 2020). A placenta isquêmica libera
111 vários fatores bioativos nocivos na circulação materna que estão associados à disfunção
112 endotelial e comprometem a ação do óxido nítrico (NO) endógeno (GAROVIC; AUGUST,
113 2013; HODŽIĆ *et al.*, 2017; ZHU *et al.*, 2016).

114
115
116
117
118
119

1143 4. CONCLUSÃO

1144

1145 Portanto, o presente estudo fornece evidências de que a redução do nitrito a NO ocorre
1146 independentemente da disfunção endotelial associada ao RUPP e protege contra o aumento da
1147 contração vascular e hipertensão gestacional e, possivelmente, a atividade gelatinolítica
1148 da MMP-2 vascular é parcialmente restaurada pelo nitrito de sódio e está envolvida na
1149 melhora da função vascular materna. Assim, nossos achados sugerem que a via nitrito-NO
1150 pode ser uma alternativa para fornecer NO na disfunção endotelial e na hiperreatividade
1151 vascular instalada na PE.

1152 Sendo assim, compreender os mecanismos envolvidos na redução do nitrito a NO
1153 durante a isquemia placentária pode ajudar no desenvolvimento de tratamentos alternativos
1154 para a PE e outras patologias associadas à disfunção vascular. É fundamental enfatizar que
1155 mais estudos são necessários para explicar melhor os efeitos indesejáveis e determinar se o
1156 uso de nitrito de sódio é eficaz ou seguro na PE humana.

1157

1158

1159

1160

1161

1162

1163

1164

1165

1166

1167

1168

1169

1170

1171

1172

1173

1174

1175

1176

1177 **REFERÊNCIAS**

- 1178 Amaral, J. H.; Montenegro, M. F.; Pinheiro, L. C.; Ferreira, G. C.; Barroso, R. P.; Costa-
1179 Filho, A. J.; Tanus-Santos, J. E. TEMPOL enhances the antihypertensive effects of sodium
1180 nitrite by mechanisms facilitating nitrite-derived gastric nitric oxide formation. **Free Radical
Biology and Medicine**, [s. l.], v. 65, p. 446–455, 2013. doi:
1181 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.032.
- 1182 Amaral, L. M.; Pinheiro, L. C.; Guimaraes, D. A.; Palei, A. C. T.; Sertório, J. T.; Portella, R.
1183 L.; Tanus-Santos, J. E. Antihypertensive effects of inducible nitric oxide synthase inhibition
1184 in experimental pre-eclampsia. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, [s. l.], v. 17,
n. 10, p. 1300–1307, 2013. doi: 10.1111/jcmm.12106.
- 1185
1186 Aouache, R.; Biquard, L.; Vaiman, D.; Miralles, F. Oxidative Stress in Preeclampsia and
1187 Placental Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 5, p. 1496,
1188 2018. doi: 10.3390/ijms19051496.
- 1189 Bakrania, B. A.; Spradley, F. T.; Drummond, H. A.; Lamarca, B.; Ryan, M. J.; Granger, J. P.
1190 Preeclampsia: Linking Placental Ischemia with Maternal Endothelial and Vascular
1191 Dysfunction. **Comprehensive Physiology**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 1315-1349, 2020. doi:
1192 10.1002/cphy.c200008.
1193
- 1194 Brennan, L.; Morton, J. S.; Quon, A.; Davidge, S. T. Postpartum Vascular Dysfunction in the
1195 Reduced Uteroplacental Perfusion Model of Preeclampsia. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 11, n. 9, p.
1196 e0162487, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0162487.
1197
- 1198 Calvert, J. W.; Lefer, D. J. Clinical translation of nitrite therapy for cardiovascular diseases.
1199 **Nitric Oxide**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 91–97, 2010. doi: 10.1016/j.niox.2009.11.001.
1200
- 1201 Carlstrom, M.; Montenegro, M. F. Therapeutic value of stimulating the nitrate-nitrite-nitric
1202 oxide pathway to attenuate oxidative stress and restore nitric oxide bioavailability in
1203 cardiorenal disease. **Journal of Internal Medicine**, [s. l.], v. 285, n. 1, p. 2–18, 2019. doi:
1204 10.1111/joim.12818.
1205
1206
1207
1208
1209
1210
1211
1212
1213
1214
1215
1216
1217
1218
1219
1220
1221

- 1222 Chen, J.; Khalil, R. A. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia.
1223 **Progress in Molecular Biology and Translational Science**. [S. l.], v. 148, p. 87–165, 2017.
1224 doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.001.
1225
- 1226 Chimini, J. S.; Possomato-Vieira, J. S.; Da Silva, M. L. S.; Dias-Junior, C. A. Placental nitric
1227 oxide formation and endothelium-dependent vasodilation underlie pravastatin effects against
1228 angiogenic imbalance, hypertension in pregnancy and intrauterine growth restriction. **Basic &**
1229 **Clinical Pharmacology & Toxicology**, [s. l.], v. 124, n. 4, p. 385–393, 2019. doi:
1230 10.1111/bcpt.13149.
1231
- 1232 Cindrova-Davies, T.; Sferruzzi-Perri, A. N. Human placental development and function.
1233 **Seminars in Cell & Developmental Biology**, [s. l.], v. 131, p. 66–77, 2022. oi:
1234 10.1016/j.semcdb.2022.03.039.
1235
- 1236 Crews, J. K.; Herrington, J. N.; Granger, J. P.; Khalil, R. A. Decreased Endothelium-
1237 Dependent Vascular Relaxation During Reduction of Uterine Perfusion Pressure in Pregnant
1238 Rat. **Hypertension**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 367–372, 2000. doi: 10.1161/01.hyp.35.1.367.
1239
- 1240 Cui, N.; Hu, M.; Khalil, R. A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix
1241 Metalloproteinases. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**. [S. l.], v.
1242 147, p. 1–73, 2017. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
1243
- 1244 Dang, Y.; Li, W.; Tran, V.; Khalil, R. A. EMMPRIN-mediated induction of uterine and
1245 vascular matrix metalloproteinases during pregnancy and in response to estrogen and
1246 progesterone. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 86, n. 6, p. 734–747, 2013. doi:
1247 10.1016/j.bcp.2013.06.030.
1248
- 1249 Dias-Junior, C. A.; Chen, J.; Cui, N.; Chiang, C. L.; Zhu, M.; Ren, Z.; Possomato-Vieira, J.
1250 S.; Khalil, R. A. Angiogenic imbalance and diminished matrix metalloproteinase-2 and -9
1251 underlie regional decreases in uteroplacental vascularization and fetoplacental growth in
1252 hypertensive pregnancy. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 146, p. 101–116, 2017. doi:
1253 10.1016/j.bcp.2017.09.005.
1254
- 1255 Dou, C.; Han, X.; Xie, H.; Liao, H.; Xiao, X.; Huang, Z.; Luo, G.; Zhang, X.; Yao, W.
1256 Protective role of nitric oxide donors on endothelium in ischemia-reperfusion injury: a meta-
1257 analysis of randomized controlled trials. **BMC Anesthesiology**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 189,
1258 2023. doi: 10.1186/s12871-023-02117-w.
1259
- 1260 Du, L.; He, F.; Kuang, L.; Tang, W.; Li, Y.; Chen, D. eNOS/iNOS and endoplasmic reticulum
1261 stress-induced apoptosis in the placentas of patients with preeclampsia. **Journal of Human**
1262 **Hypertension**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 49–55, 2017. doi: 10.1038/jhh.2016.17.
1263
- 1264 Garovic, V. D.; August, P. Preeclampsia and the future risk of hypertension: the pregnant
1265 evidence. **Current hypertension reports**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 114–121, 2013. doi:
1266 10.1007/s11906-013-0329-4. PMID: 23397213
1267
- 1268 Gonçalves-Rizzi, V. H.; Nascimento, R. A.; Possomato-Vieira, J. S.; Dias-Junior, C. A.
1269 Sodium Nitrite Prevents both Reductions in Circulating Nitric Oxide and Hypertension in 7-
1270 Day Lead-Treated Rats. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, [s. l.], v. 118, n. 3,
1271 p. 225–230, 2016a. doi: 10.1111/bcpt.12480.

- 1272 Gonçalves-Rizzi, V. H.; Possomato-Vieira, J. S.; Sales Graça, T. U.; Nascimento, R. A.; Dias-
1273 Junior, C. A. Sodium nitrite attenuates hypertension-in-pregnancy and blunts increases in
1274 soluble fms-like tyrosine kinase-1 and in vascular endothelial growth factor. **Nitric Oxide**, [*s.*
1275 *l.*], v. 57, p. 71–78, 2016b. doi: 10.1016/j.niox.2016.05.004.
1276
- 1277 Greer, I. A.; Lyall, F.; Perera, T.; Boswell, F.; Macara, L. M. Increased
1278 concentrations of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of
1279 women with preeclampsia: A mechanism for endothelial dysfunction? **Obstetrics &**
1280 **Gynecology**, v. 84, n. 6, p. 937–940, 1994. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7526306/>
1281
- 1282 Guimaraes, D. A.; Dos Passos, M. A.; Rizzi, E.; Pinheiro, L. C.; Amaral, J. H.; Gerlach, R. F.;
1283 Castro, M. M.; Tanus-Santos, J. E. Nitrite exerts antioxidant effects, inhibits the mTOR
1284 pathway and reverses hypertension-induced cardiac hypertrophy. **Free Radical Biology and**
1285 **Medicine**, [*s. l.*], v. 120, p. 25–32, 2018. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.006.
1286
- 1287 Hodžić, J.; Izetbegović, S.; Muračević, B.; Iriškić, R.; Štimjanin Jović, H. Nitric oxide
1288 biosynthesis during normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia.
1289 **Medicinski Glasnik**, [*s. l.*], n. 14, p. 211–217, 2017. doi: 10.17392/915-17.
1290
- 1291 Hughan, K. S.; Levine, A.; Helbling, N.; Anthony, S.; Delany, J. P.; Stefanovic-Racic, M.;
1292 Goodpaster, B. H.; Gladwin, M. T. Effects of Oral Sodium Nitrite on Blood Pressure, Insulin
1293 Sensitivity, and Intima-Media Arterial Thickening in Adults With Hypertension and
1294 Metabolic Syndrome. **Hypertension**, [*s. l.*], v. 76, n. 3, p. 866–874, 2020. doi:
1295 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14930.
1296
- 1297 James, J. L.; Saghian, R.; Perwick, R.; Clark, A. R. Trophoblast plugs: impact on utero-
1298 placental haemodynamics and spiral artery remodelling. **Human Reproduction**, [*s. l.*], v. 33,
1299 n. 8, p. 1430–1441, 2018. doi: 10.1093/humrep/dey225.
1300
- 1301 Kim, M.; Park, H. J.; Seol, J. W.; Jang, J. Y.; Cho, Y.; Kim, K. R.; Choi, Y.; Lydon, J. P.;
1302 Demayo, F. J.; Shibuya, M.; Ferrara, N.; Sung, H.; Nagy, A.; Alitalo, K.; Koh, G. Y. VEGF -
1303 A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vascular remodelling during
1304 pregnancy. **EMBO Molecular Medicine**, [*s. l.*], v. 5, n. 9, p. 1415–1430, 2013. doi:
1305 10.1002/emmm.201302618.
1306
- 1307 Kim-Shapiro, D. B.; Gladwin, M. T. Mechanisms of nitrite bioactivation. **Nitric Oxide**, [*s. l.*],
1308 v. 38, p. 58–68, 2014. doi: 10.1016/j.niox.2013.11.002.
1309 Krause, B. J.; Hanson, M. A.; Casanella, P. Role of nitric oxide in placental vascular
1310 development and function. **Placenta**, [*s. l.*], v. 32, n. 11, p. 797–805, 2011. doi:
1311 10.1016/j.placenta.2011.06.025.
1312
- 1313 Li, J.; Lamarca, B.; Reckelhoff, J. F. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine
1314 perfusion pressure (RUPP) model. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory**
1315 **Physiology**, [*s. l.*], v. 303, n. 1, p. H1–H8, 2012. doi: 10.1152/ajpheart.00117.2012.
1316
- 1317 Li, W.; Mata, K. M.; Mazzuca, M. Q.; Khalil, R. A. Altered matrix metalloproteinase-2 and -9
1318 expression/activity links placental ischemia and anti-angiogenic sFlt-1 to uteroplacental and
1319 vascular remodeling and collagen deposition in hypertensive pregnancy. **Biochemical**
1320 **Pharmacology**, [*s. l.*], v. 89, n. 3, p. 370–385, 2014. doi: 10.1016/j.bcp.2014.03.017
1321

- 1322 Lin, C.; He, H.; Cui, N.; Ren, Z.; Zhu, M.; Khalil, R. A. Decreased uterine vascularization
1323 and uterine arterial expansive remodeling with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 in
1324 hypertensive pregnancy. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory**
1325 **Physiology**, [*s. l.*], v. 318, n. 1, p. H165–H180, 2020. doi: 10.1152/ajpheart.00602.2019.
1326
- 1327 Ling, W. C.; Murugan, D. D.; Lau, Y. S.; Vanhoutte, P. M.; Mustafa, M. R. Sodium nitrite
1328 exerts an antihypertensive effect and improves endothelial function through activation of
1329 eNOS in the SHR. **Scientific Reports**, [*s. l.*], v. 6, n. 1, p. 33048, 2016. doi:
1330 10.1038/srep33048.
1331
- 1332 Ling, W. C.; Mustafa, M. R.; Vanhoutte, P. M.; Murugan, D. D. Chronic administration of
1333 sodium nitrite prevents hypertension and protects arterial endothelial function by reducing
1334 oxidative stress in angiotensin II-infused mice. **Vascular Pharmacology**, [*s. l.*], v. 102, p.
1335 11–20, 2018. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.003.
1336
- 1337 Lundberg, J. O.; Gladwin, M. T.; Weitzberg, E. Strategies to increase nitric oxide signalling
1338 in cardiovascular disease. **Nature Reviews Drug Discovery**, [*s. l.*], v. 14, n. 9, p. 623–641,
1339 2015. doi: 10.1038/nrd4623.
1340
- 1341 Lundberg, J. O.; Weitzberg, E.; Gladwin, M. T. The nitrate–nitrite–nitric oxide pathway in
1342 physiology and therapeutics. **Nature Reviews Drug Discovery**, [*s. l.*], v. 7, n. 2, p. 156–167,
1343 2008. doi: 10.1038/nrd2466.
1344
- 1345 Lyall, F.; Robson, S. C.; Bulmer, J. N. Spiral Artery Remodeling and Trophoblast Invasion in
1346 Preeclampsia and Fetal Growth Restriction: Relationship to Clinical Outcome. **Hypertension**,
1347 [*s. l.*], v. 62, n. 6, p. 1046–1054, 2013. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892.
1348
- 1349 Mannaerts, D.; Faes, E.; Cornette, J.; Gyselaers, W.; Spaanderman, M.; Goovaerts, I.; Stoop,
1350 T.; Roelant, E.; Jacquemyn, Y.; Van Craenenbroeck, E. M. Low-flow mediated constriction
1351 as a marker of endothelial function in healthy pregnancy and preeclampsia: A pilot study.
1352 **Pregnancy Hypertension**, [*s. l.*], v. 17, p. 75–81, 2019. doi: 10.1016/j.preghy.2019.02.001.
1353
- 1354 Mannaerts, D.; Faes, E.; Goovaerts, I.; Stoop, T.; Cornette, J.; Gyselaers, W.; Spaanderman,
1355 M.; Van Craenenbroeck, E. M.; Jacquemyn, Y. Flow-mediated dilation and peripheral arterial
1356 tonometry are disturbed in preeclampsia and reflect different aspects of endothelial function.
1357 **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, [*s.*
1358 *l.*], v. 313, n. 5, p. R518–R525, 2017. doi: 10.1152/ajpregu.00514.2016.
1359
- 1360 Montenegro, M. F.; Sundqvist, M. L.; Larsen, F. J.; Zhuge, Z.; Carlström, M.; Weitzberg, E.;
1361 Lundberg, J. O. Blood Pressure–Lowering Effect of Orally Ingested Nitrite Is Abolished by a
1362 Proton Pump Inhibitor. **Hypertension**, [*s. l.*], v. 69, n. 1, p. 23–31, 2017. doi:
1363 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08081.
1364
- 1365 Morris, N. H.; Eaton, B. M.; Dekker, G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-
1366 eclampsia. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, [*s. l.*], v.
1367 103, n. 1, p. 4–15, 1996. doi: 10.1111/j.1471-0528.1996.tb09508.x.
1368
- 1369 Nascimento, R. A.; Possomato-Vieira, J. S.; Bonacio, G. F.; Rizzi, E.; Dias-Junior, C. A.
1370 Reductions of Circulating Nitric Oxide are Followed by Hypertension during Pregnancy and
1371 Increased Activity of Matrix Metalloproteinases-2 and -9 in Rats. **Cells**, [*s. l.*], v. 8, n. 11, p.

- 1372 1402, 2019. doi: 10.3390/cells8111402.
- 1373
- 1374 Nascimento, G. C.; Rizzi, E.; Gerlach, R. F.; Leite-Panissi, C. R. A. Expression of MMP-2
1375 and MMP-9 in the rat trigeminal ganglion during the development of temporomandibular
1376 joint inflammation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], v. 46, n.
1377 11, p. 956–967, 2013. doi: 10.1590/1414-431X20133138.
- 1378
- 1379 Oliveira-Paula, G. H.; I. M. Batista, R.; Stransky, S.; Tella, S. C.; Ferreira, G. C.; Portella, R.
1380 L.; Pinheiro, L. C.; Damacena-Angelis, C.; Riascos-Bernal, D. F.; Sidoli, S.; Sibinga, N.;
1381 Tanus-Santos, J. E. Orally administered sodium nitrite prevents the increased α -1 adrenergic
1382 vasoconstriction induced by hypertension and promotes the S-nitrosylation of
1383 calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 212,
1384 p. 115571, 2023. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115571.
- 1385
- 1386 Oliveira-Paula, G. H.; Tanus-Santos, J. E. Nitrite-stimulated Gastric Formation of S-
1387 nitrosothiols As An Antihypertensive Therapeutic Strategy. **Current Drug Targets**, [s. l.], v.
1388 20, n. 4, p. 431–443, 2019. doi: 10.2174/1389450119666180816120816.
- 1389
- 1390 Ormesher, L.; Myers, J. E.; Chmiel, C.; Wareing, M.; Greenwood, S. L.; Tropea, T.;
1391 Lundberg, J. O.; Weitzberg, E.; Nihlen, C.; Sibley, C. P.; Johnstone, E. D.; Cottrell, E. C.
1392 Effects of dietary nitrate supplementation, from beetroot juice, on blood pressure in
1393 hypertensive pregnant women: A randomised, double-blind, placebo-controlled feasibility
1394 trial. **Nitric Oxide**, [s. l.], v. 80, p. 37–44, 2018. doi: 10.1016/j.niox.2018.08.004.
- 1395
- 1396 Ouzounian, J. G.; Elkayam, U. Physiologic Changes During Normal Pregnancy and Delivery.
1397 **Cardiology Clinics**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 317–329, 2012. doi: 10.1016/j.ccl.2012.05.004.
- 1398
- 1399 Phipps, E. A.; Thadhani, R.; Benzing, T.; Karumanchi, S. A. Pre-eclampsia: pathogenesis,
1400 novel diagnostics and therapies. **Nature Reviews Nephrology**, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 275–289,
1401 2019. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6.
- 1402
- 1403 Pinheiro, L. C.; Oliveira-Paula, G. H.; Ferreira, G. C.; Dal-Cin De Paula, T.; Duarte, D. A.;
1404 Costa-Neto, C. M.; Tanus-Santos, J. E. Oral nitrite treatment increases S-nitrosylation of
1405 vascular protein kinase C and attenuates the responses to angiotensin II. **Redox Biology**, [s.
1406 l.], v. 38, p. 101769, 2021. doi: 10.1016/j.redox.2020.101769.
- 1407
- 1408 Possomato-Vieira, J. S.; Khalil, R. A. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in
1409 Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. **Advances in pharmacology**, [s. l.], v. 77, p.
1410 361–431, 2016. doi: 10.1016/bs.apha.2016.04.008.
- 1411
- 1412 Ren, Z.; Cui, N.; Zhu, M.; Khalil, R. A. Placental growth factor reverses decreased vascular
1413 and uteroplacental MMP-2 and MMP-9 and increased MMP-1 and MMP-7 and collagen
1414 types I and IV in hypertensive pregnancy. **American Journal of Physiology-Heart and
1415 Circulatory Physiology**, [s. l.], v. 315, n. 1, p. H33–H47, 2018. doi:
1416 10.1152/ajpheart.00045.2018.
- 1417
- 1418 Ren, Z.; Cui, N.; Zhu, M.; Khalil, R. A. TNF α blockade reverses vascular and uteroplacental
1419 matrix metalloproteinases imbalance and collagen accumulation in hypertensive pregnant rats.
1420 **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 193, p. 114790, 2021. doi:
1421 10.1016/j.bcp.2021.114790.

- 1422 Rizzi, E.; Amaral, J. H.; Guimarães, D. A.; Conde-Tella, S. O.; Pinheiro, L. C.; Gerlach, R.
1423 F.; Castro, M. M.; Tanus-Santos, J. E. Nitrite treatment downregulates vascular MMP-2
1424 activity and inhibits vascular remodeling in hypertension independently of its
1425 antihypertensive effects. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 130, p. 234–243,
1426 2019. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.002.
1427
- 1428 Rossman, M. J.; Gioscia-Ryan, R. A.; Santos-Parker, J. R.; Ziemba, B. P.; Lubieniecki, K. L.;
1429 Johnson, L. C.; Poliektov, N. E.; Bispham, N. Z.; Woodward, K. A.; Nagy, E. E.; Bryan, N.
1430 S.; Reisz, J. A.; D'alessandro, A.; Chonchol, M.; Sindler, A. L.; Seals, D. R. Inorganic Nitrite
1431 Supplementation Improves Endothelial Function With Aging: Translational Evidence for
1432 Suppression of Mitochondria-Derived Oxidative Stress. **Hypertension**, [s. l.], v. 77, n. 4, p.
1433 1212–1222, 2021. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16175.
1434
- 1435 Moncada S; R M Palmer; E A Higgs. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and
1436 pharmacology. **Pharmacological Reviews**, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 109, 1991.
1437 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1852778/>
1438
- 1439 Shiva, S. Nitrite: A physiological store of nitric oxide and modulator of mitochondrial
1440 function. **Redox Biology**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 40–44, 2013. doi: 10.1016/j.redox.2012.11.005.
1441
- 1442 Tanbe, A.; Khalil, R. Circulating and Vascular Bioactive Factors During Hypertension in
1443 Pregnancy. **Current Bioactive Compounds**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 60–75, 2010. doi:
1444 10.2174/157340710790711737.
1445
- 1446 Tropea, T.; Wareing, M.; Greenwood, S. L.; Feelisch, M.; Sibley, C. P.; Cottrell, E. C. Nitrite
1447 mediated vasorelaxation in human chorionic plate vessels is enhanced by hypoxia and
1448 dependent on the NO-sGC-cGMP pathway. **Nitric Oxide**, [s. l.], v. 80, p. 82–88, 2018. doi:
1449 10.1016/j.niox.2018.08.009.
1450
- 1451 Valdes, G.; Kaufmann, P.; Corthorn, J.; Erices, R.; Brosnihan, K. B.; Joyner-Grantham, J.
1452 Vasodilator factors in the systemic and local adaptations to pregnancy. **Reproductive Biology
1453 and Endocrinology**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 79, 2009. doi: 10.1186/1477-7827-7-79.
1454
- 1455 Veille, J-C.; Tatum, K.; Zaccaro, D. Maternal Right Hypogastric Artery Blood Flow
1456 during Normal Pregnancy and 6 Weeks Postpartum. **Journal Of The Society For
1457 Gynecologic Investigation**, [s.l.], v. 3, n. 4, p.191-198, jul. 1996.
1458 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8796830/>
1459
- 1460 Wang, W.; Xie, X.; Yuan, T.; Wang, Y.; Zhao, F.; Zhou, Z.; Zhang, H. Epidemiological
1461 trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national
1462 levels: a population-based study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 364,
1463 2021. doi: 10.1186/s12884-021-03809-2.
1464
- 1465 Webb, A.; Bond, R.; Mclean, P.; Uppal, R.; Benjamin, N.; Ahluwalia, A. Reduction of nitrite
1466 to nitric oxide during ischemia protects against myocardial ischemia–reperfusion damage.
1467 **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 101, n. 37, p. 13683–13688,
1468 2004. doi: 10.1073/pnas.0402927101.
1469
- 1470 Yin, Z.; Sada, A. A.; Reslan, O. M.; Narula, N.; Khalil, R. A. Increased MMPs expression
1471 and decreased contraction in the rat myometrium during pregnancy and in response to

- 1472 prolonged stretch and sex hormones. **American Journal of Physiology-Endocrinology and**
1473 **Metabolism**, [*s. l.*], v. 303, n. 1, p. E55–E70, 2012. doi: 10.1152/ajpendo.00553.2011.
1474
- 1475 Zhu, M.; Ren, Z.; Possomato-Vieira, J. S.; Khalil, R. A. Restoring placental growth factor-
1476 soluble fms-like tyrosine kinase-1 balance reverses vascular hyper-reactivity and hypertension
1477 in pregnancy. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative**
1478 **Physiology**, [*s. l.*], v. 311, n. 3, p. R505–R521, 2016. doi: 10.1152/ajpregu.00137.2016.