

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 08/04/2027.

Maria Luiza Santos da Silva

**Impacto do esomeprazol na biodisponibilidade do óxido
nítrico na hipertensão gestacional em ratas**

Botucatu, 2026

Maria Luiza Santos da Silva

Impacto do esomeprazol na biodisponibilidade do óxido nítrico na hipertensão gestacional em ratas

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Farmacologia e Biotecnologia, junto ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Biotecnologia, do Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista —Júlio de Mesquita Filho, Campus de Botucatu. Orientador: Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior

Botucatu, 2026

S586i Silva, Maria Luiza Santos
Impacto do esomeprazol na biodisponibilidade do óxido nítrico na hipertensão gestacional em ratas / Maria Luiza Santos Silva. -- Botucatu, 2026
158 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu
Orientador: Carlos Alan Candido Dias-Junior

1. Pré-eclâmpsia. 2. Óxido nítrico. 3. Nitrito de sódio. 4. Esomeprazol. 5. RUPP. I. Título.

Maria Luiza Santos da Silva

Impacto do esomeprazol na biodisponibilidade do óxido nítrico na hipertensão gestacional em ratas

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior
Professor Titular do Departamento de Farmacologia do Instituto
de Biociências de Botucatu

Banca Examinadora

Prof. Dra. SIMONE REGINA POTJE

Prof. Dra. VALÉRIA CRISTINA SANDRIM

Pr. Dr. JOSÉ EDUARDO TANUS DOS SANTOS

Prof. Dra. CAROLINA BARALDI ARAUJO RESTINI

Botucatu, 2026



Financiamento: Bolsa FAPESP de Doutorado Direto: Período 01/11/2020 - 28/02/2026 (Nº processo: 2020/03.135-8), Maria Luiza Santos da Silva.

Proc. 21/08380-3 concluído

(Auxílio à pesquisa regular: Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior)

Proc. 24/10859-3 em andamento

(Auxílio à pesquisa regular: Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior)



CNPq - 406442/2022

Prof. Dr. Carlos Alan Cândido Dias Junior

CNPq - 304469/2024-6

Prof. Dr. Carlos Alan Cândido Dias Junior

Dedicatória

*Às minhas avós, Maria e Luiza (in memoriam),
Meu nome, minha raiz, meu orgulho.
Deus me concedeu a graça de viver o amor de vocês,
amor que o tempo não apaga
e que levo eternamente na alma.*

AGRADECIMENTOS

... a **Deus**, que não me desamparou nos momentos mais difíceis,

... ao meu amigo e eterno companheiro **Victor**, por ter sonhado esse sonho comigo, por sempre acreditar na minha capacidade, pelo incentivo em nunca desistir, pela paciência e compreensão de minha ausência,

... ao meu filho e grande amor **Leandro**, que na metade do meu doutorado chegou para me dar força e garra para continuar por ele e por mim,

.... aos meus pais, **Gedeon e Iolanda**, por todo o incentivo durante toda a minha vida e carreira,

... ao meu orientador **Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior**, pela oportunidade, amizade, ensinamentos, comprometimento e acompanhamento do meu crescimento científico,

... aos integrantes e ex-integrantes do Laboratório de Farmacologia Cardiovascular, **Cristal, Beatriz, Lucas, Doreto, Sarah, Léia, Laisla e Serginara** pela grande amizade, por compartilhar conhecimentos, sonhos e até frustrações nos experimentos. Desejo todo sucesso do mundo para vocês,

... a minha querida amiga **Laís**, que esteve desde o início da pós-graduação, que me ensinou a canulação no início do doutorado e que nunca mais saiu do meu lado,

... aos professores **Dra. Bertha Furlan Polegato, Dr. Marcos Ferreira Miniccuci e Dra. Maria Terezinha Serrão Peraçoli**, pelas contribuições na banca de qualificação,

... a todos os técnicos e funcionários do departamento de farmacologia pelo auxílio profissional, **Paulão, Luiz, Cris, Gisele, Hélio, Flávia e Sandra (USP)** pela grande ajuda nas análises bioquímicas, e além disso pela nossa amizade, serei sempre grata,

... a todas as integrantes do projeto de extensão “**Meninas na Ciência**” 2025, apenas coisas boas vieram dos momentos que estive com vocês,

... a todos os grandes amigos que fiz em Botucatu,

... aos amigos e funcionários do **Centro de Educação Infantil “Pertinho da Mamãe”** da Unesp de Botucatu, por todo o apoio na educação do Leandro durante minha jornada na pós-graduação,

...aos funcionários da **Seção de Pós-graduação do IBB**, pela disposição em resolver vários problemas e esclarecer dúvidas,

... ao **Instituto de Biociências de Botucatu** e a todos professores do departamento de Farmacologia, por todo suporte dado para a realização deste trabalho,

... aos **animais** que, com sua vida, possibilitaram o desenvolvimento deste estudo, o meu profundo respeito e reconhecimento,

... a **CAPES** e **FAPESP** pelo auxílio financeiro.

***“Nada é impossível quando você está
curiosa e determinada.”***
(May-Britt Moser)

Prefácio

A pré-eclâmpsia permanece como uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal no mundo (SAY et al., 2014; IVES et al., 2020), desafiando a prática clínica e instigando a pesquisa científica há décadas. A complexidade de sua fisiopatologia, particularmente o desequilíbrio entre fatores angiogênicos e antiangiogênicos associado à disfunção endotelial sistêmica, motivou o desenvolvimento desta tese.

Este trabalho foi concebido a partir da necessidade de compreender, de forma mais aprofundada, os mecanismos vasculares que caracterizam a gestação complicada pela pré-eclâmpsia. O modelo experimental de redução da perfusão uterina (RUPP) representou uma etapa fundamental nesse percurso, permitindo a investigação controlada de fenômenos biológicos que, em humanos, são de difícil acesso e mensuração direta.

Ao longo do desenvolvimento desta pesquisa, foram enfrentados desafios metodológicos, experimentais e interpretativos inerentes ao estudo e à análise de marcadores angiogênicos e vasoativos. Cada etapa contribuiu para o amadurecimento científico do trabalho e para a consolidação de uma trajetória acadêmica pautada pelo rigor metodológico.

Os achados aqui apresentados buscam contribuir para o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na pré-eclâmpsia, particularmente o papel da via nitrato-nitrito-NO e da modulação de biomarcadores angiogênicos. Espera-se que estas contribuições possam subsidiar futuras abordagens terapêuticas e estratégias de manejo clínico baseadas em evidências.

Esta tese representa, portanto, não apenas a conclusão de uma etapa acadêmica, mas um passo na integração entre pesquisa experimental e aplicabilidade clínica, com o objetivo de contribuir para o cuidado à gestante com pré-eclâmpsia.

Disciplinas Cursadas

Disciplina	Ano	Período Letivo	Créditos	Carga Horária	Freq.	Conceito
Bases e Atualizações em Farmacologia e Biotecnologia	2021	1º Semestre	3	45	100	A
Exploração alternativa de carreiras na ciência	2021	1º Semestre	1	15	100	A
Pré-eclâmpsia: da bancada ao leito	2021	1º Semestre	4	60	100	A
Bases e Atualizações em Farmacologia e Biotecnologia	2021	2º Semestre	3	45	100	A
Conceitos gerais em Estatística aplicada a modelos biológicos	2021	2º Semestre	2	30	100	A
Farmacologia do Endotélio Vascular	2022	1º Semestre	4	60	100	A
Tópicos Avançados em Biologia da Reprodução	2022	1º Semestre	5	75	100	B
Tópicos Especiais em Farmacologia e Biotecnologia: Bioinformática Estrutural Aplicada a Biomoléculas 2022	2022	1º Semestre	3	45	100	A
Fundamentos sobre Ética e Prática na Experimentação Animal - T	2022	2º Semestre	3	45	100	A
Farmacocinética e Toxicocinética - T	2024	1º Semestre	4	60	100	A
Plantas Medicinais, Fitoterápicos e Alimentos Funcionais - T	2024	2º Semestre	4	60	100	B
Créditos		TOTAL	36			

Artigos científicos:

1. **Maria Luiza Santos da Silva**, Cristal de Jesus Toghi, Augusto Antunes Fraga da Silva, Hellen Cristiny Cavalcanti de Souza, Beatriz Dragoneti Jorge, Helio Kushima, Flávia Bessi Constantino Colenci, Guilherme Henrique Marchi Salvador, Marcos Roberto de Mattos Fontes, Carlos Alexandre Henrique Fernandes and Carlos Alan Dias-Junior: Esomeprazole Decreases Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 in 2 Preeclamptic Pregnancy in Rats. 2026: Int J Mol Sci. IF: 4.9
2. **da Silva MLS**, Gomes SEB, Martins LZ, Rodrigues SD, Toghi CJ, Dias-Junior CA. Impaired endothelium-dependent vasodilation and increased levels of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 induced by reduced uterine perfusion pressure in pregnant rats: Evidence of protective effects with sodium nitrite treatment in preeclampsia. Int J Mol Sci. 2024; 25:11051. IF: 4.9
3. Martins LZ, **da Silva MLS**, Rodrigues SD, Gomes SEB, Molezini L, Rizzi E, Montenegro MF, Dias-Junior CA. Sodium nitrite attenuates reduced activity of vascular matrix metalloproteinase-2 and vascular hyper-reactivity and increased systolic blood pressure induced by the placental ischemia model of preeclampsia in anesthetized rats. Int J Mol Sci. 2023; 24:12818. IF: 4.9
4. 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; 133:142-155. IF: 3.3
5. Oliveira PBD, Zochio GP, Caetano ESP, **da Silva MLS**, Dias-Junior CA. Vasodilator responses of perivascular adipose tissue-derived hydrogen sulfide stimulated with L-cysteine in pregnancy hypertension-induced endothelial dysfunction in rats. Antioxidants. 2023; 12:1919. IF: 6.6
6. Rodrigues SD, **da Silva MLS**, Martins LZ, Gomes SEB, Mariani NAP, Silva EJR, Kushima H, Mattos BR, Rizzi E, Dias-Junior CA. Pregnancy hypertension-associated

endothelial dysfunction is attenuated by isoflurane anesthesia: Evidence of protective effect related to increases in nitric oxide. *Life Sci.* 2023; 331:122039. IF: 5.1

7. 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; 37:1-10. IF: 2.5

Apresentação em eventos científicos:

2025

- 57th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Apresentação Oral. “Impacto do Esomeprazol na Biodisponibilidade do Óxido Nítrico na Hipertensão Gestacional em ratas” **Maria Luiza Santos da Silva**, Augusto Antunes Fraga da Silva, Cristal de Jesus Toghi, Beatriz Dragoneti Jorge, Lucas Crespo da Costa e Carlos Alan Candido Dias Junior. 2025 (Congresso)

2024

- XXVIII Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, Apresentação Oral. “Impacto do Esomeprazol na Biodisponibilidade do Óxido Nítrico na Hipertensão Gestacional em ratas” **Silva, M.L.S**; Toghi, C.J.; Gomes, S.E.B. Jesus, B.R. e Dias-Junior, C.A. 2024 (Simpósio).
- 26º Encontro Nacional de Biomedicina- Botucatu/SP. Apresentação Oral: “Impacto do Esomeprazol na Biodisponibilidade do Óxido Nítrico na Hipertensão Gestacional em ratas” **Silva, M.L.S**; Toghi, C.J.; Gomes, S.E.B. Jesus, B.R. e Dias-Junior, C.A. 2024 (Congresso). Menção honrosa XX Prêmio Profª . Drª . Edy de Lello Montenegro de Apresentação Oral Categoria Pós-Graduação.
- II Simpósio da pós-graduação em Ciências Biomoleculares e Farmacológicas. “Impacto do Esomeprazol na Biodisponibilidade do Óxido Nítrico na Hipertensão Gestacional em ratas” **Silva, M.L.S**; Toghi, C.J.; Da Silva, A.A.F. e Dias-Junior, C.A. 2024 (Simpósio) 2023
- I Simpósio da pós-graduação em Ciências Biomoleculares e Farmacológicas. “Impacto do Esomeprazol na Biodisponibilidade do Óxido Nítrico na Hipertensão Gestacional em ratas” **Silva, M.L.S**; Toghi, C.J.; Gomes, S.E.B. Jesus, B.R. e Dias-Junior, C.A. 2023 (Simpósio).

- XXVII Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular. "Hipertensão gestacional associada a restrição do crescimento placentário e a hiper-reatividade contrátil são atenuados pelo nitrito de sódio em modelo experimental de pré-eclâmpsia". Zanettoni, LA; **Santos-Silva, ML**; David, SR; Gomes, SEB e Dias-Junior, CA. 2023. (Simpósio).
- 26º Encontro Nacional de Biomedicina. "Avaliação dos efeitos do óxido nítrico derivado do nitrito de sódio sobre fatores angiogênicos e antiangiogênicos na hipertensão gestacional induzida por isquemia placentária em ratas." de autoria Gomes, S. E. B.; **Da-Silva, M.L.S.**; Martins, L. Z.; Rodrigues, S.D.; Jesus, B.R.; Dias-Junior, C. A. Foi apresentado em formato painel. (Congresso). O trabalho recebeu menção honrosa.

2022

- 54th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics. "Impact on Stomach pH of Sodium Nitrite on Gestational Hypertension Caused by the Reduced of Uteroplacental Perfusion Pressure Model in Rats". **Santos-Silva, ML**; Zanettoni, LA; David, SR e Dias-Junior, CA. 2022. (Congresso). "Este trabalho foi apresentado por Maria Luiza Santos da Silva em formato de painel no evento científico 54th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics ocorrido em 18 de outubro à 21 de outubro de 2022 em modalidade online. O trabalho recebeu menção honrosa.
- XXVI Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular. Endothelium dysfunction in gestational hypertension in rats induced by the reduced uteroplacental perfusion pressure model. **Santos-Silva, ML**; Zanettoni, LA; David, SR and Dias-Junior, CA. 2022. (Simpósio).

2021

- 53rd Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics. "Endothelium Dysfunction in Gestational Hypertension in Rats Induced by the Reduced Uteroplacental Perfusion Pressure Model." **Santos-Silva, ML**; Souza-Paula,

E; and Dias-Junior, CA. 2021. (Congresso). “Este trabalho foi apresentado por Maria Luiza Santos da Silva em formato de painel no evento científico 53rd Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics ocorrido em 16 de novembro à 19 de novembro de 2021 em modalidade online.

- X Simpósio de Farmacologia e Biotecnologia da UNESP. “Impacto do Esomeprazol na Biodisponibilidade do Óxido Nítrico na Hipertensão Gestacional em Ratas”. **Santos-Silva, ML.** 2021. (Simpósio).

Participação em eventos científicos:

- 57th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2025)
- XXVIII Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular (2024).
- II Simpósio da pós-graduação em Ciências Biomoleculares e Farmacológicas. 2024 (Simpósio).
- 26º Encontro Nacional de Biomedicina- Botucatu/SP. 2024 (Congresso).
- XIII Congresso de Biociências. 2024 (Avaliador Área Temática Farmacologia).
- I Simpósio da pós-graduação em Ciências Biomoleculares e Farmacológicas. 2023. (Simpósio)
- 54th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2022. (Congresso).
- XXVI Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular. 2022. (Simpósio).
- I Jornada Da RBEHG: Pré-Eclâmpsia Atualizações E Desafios. 2022. (Encontro).
- World Smart Medication Day 2022. (Outra).

- X SIMFARTEC - Simpósio de Farmacologia e Biotecnologia 2022.
- 53rd Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2021

Aulas na Graduação

Professora bolsista – UNESP Botucatu, 2022 a 2023

Responsável pelas disciplinas de farmacologia básica (curso de física médica) e toxicologia (curso de biomedicina).

Planejamento de aulas teóricas e práticas, elaboração de avaliações e acompanhamento de alunos. (Carga horária: 24hs)

Lista de abreviaturas e siglas

ACh – Acetilcolina

ADMA – Dimetilarginina assimétrica

ANOVA – Análise de variância

cGMP – Monofosfato cíclico de guanosina

DDAH – Dimetilarginina dimetilaminohidrolase

eNOS – Óxido nítrico sintase endotelial

iNOS – Óxido nítrico sintase induzível

nNOS – Óxido nítrico sintase neuronal

NOS – Óxido nítrico sintase

EROs – Espécies reativas de oxigênio

O_2^- – Ânion superóxido

$ONOO^-$ – Peroxinitrito

HIF-1 α – Fator induzido por hipóxia 1 alfa

HUVECs – Células endoteliais da veia umbilical humana

L-NAME – N(G)-Nitro-L-arginina metil éster

L-NMMA – NG-monometil-L-arginina

L-NNA – NG-nitro-L-arginina

$NaNO_2$ – Nitrito de sódio

NO – Óxido nítrico

NO_2^- – Nitrito

NO_3^- – Nitrato

PE – Pré-eclâmpsia

PHE – Fenilefrina

PGI_2 – Prostaciclina

RUPP – Redução da perfusão uteroplacentária

sFlt-1 – Tirosina quinase 1 solúvel semelhante a Fms

sGC – Guanilato ciclase solúvel

SNP – Nitroprussiato de sódio

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

PIGF – Fator de crescimento placentário

Lista de anexos

1. Anexo A: Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation and Increased Levels of Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1 Induced by Reduced Uterine Perfusion Pressure in Pregnant Rats: Evidence of Protective Effects with Sodium Nitrite Treatment in Preeclampsia
.....81
2. Anexo B: Esomeprazole Decreases Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 in Preeclamptic Pregnancy in Rats (aceito para publicação)
.....95
3. Tabela 1. Parâmetros de reatividade vascular em anéis de aorta nos diferentes grupos experimentais.

Lista de figuras:

Figura 1: Via nitrato-nitrito-NO. Adaptado de DE ALWIS et al. (2025).

Figura. 2: Efeito dos inibidores da bomba de prótons sobre a biodisponibilidade de NO e a função endotelial. Adaptado de GHEBREMRIAM et al. (2013).

Figura 3: Modelo cirúrgico RUPP. Adaptado de LI; LAMARCA; RECKELHOFF (2012).

Figura 4: Esquema de metodologia realizada. Feita pela autora.

Sumário

Resumo	21
Abstract	23
1. Introdução	24
1.1 Gestação e desordens hipertensivas gestacionais	25
1.2 Fisiopatologia da pré-eclâmpsia	28
1.3 Disfunção endotelial na pré-eclâmpsia	31
1.4 Papel do óxido nítrico na regulação da pressão sanguínea gestacional	33
1.5 Nitrito de sódio: estratégia para restaurar o óxido nítrico	35
1.6 Esomeprazol	37
1.7 Meia-vida plasmática e biodisponibilidade do esomeprazol	38
1.8 Risco cardiovascular associado ao uso de IBPs	38
1.9 Mecanismos de disfunção endotelial induzidos por IBPs	41
2. Materiais e Métodos	50
2.1 Animais	51
2.2 Acasalamento e confirmação da prenhez	51
2.3 Indução da hipertensão gestacional pelo modelo RUPP	51
2.4 Grupos experimentais	52
2.5 Avaliação da pressão arterial	53
2.6 Coleta de tecidos	53
2.7 Avaliação do pH gástrico	54
2.8 Determinação dos metabólitos de NO plasmático	54
2.9 Dosagem de sFlt-1	55
2.10 Reatividade vascular	56
2.11 Análise estatística	57
3. Resultados	58
3.1 Parâmetros hemodinâmicos	62
3.2 Peso placentário	64
3.3 Peso fetal e número de filhotes	67
3.4 pH gástrico	69
3.5 Níveis plasmáticos de sFlt-1	71
3.6 Níveis plasmáticos de VEGF	73

3.7 Metabólitos de NO	75
3.8 Níveis de ADMA	77
3.9 Reatividade vascular à fenilefrina (PHE)	79
3.10 Reatividade vascular à acetilcolina (ACh)	81
3.11 Resposta ao L-NAME	83
3.12 Resposta ao nitroprussiato de sódio (SNP)	85
4. Discussão	88
5. Conclusões	103
Referências	105
Anexos	119

Resumo

Durante a gestação, diversas adaptações cardiovasculares devem ocorrer para manutenção de uma gravidez saudável. A pré-eclâmpsia é uma síndrome hipertensiva que se caracteriza por elevação da pressão arterial ($\geq 140/90$ mmHg) após a 20^a semana gestacional, acompanhada de proteinúria e/ou dano em órgãos-alvo. Sua patogênese envolve disfunção endotelial, desequilíbrio angiogênico e redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO). O esomeprazol é um inibidor da bomba de prótons utilizado para alívio de sintomas gastrointestinais durante a gestação, e estudos recentes sugerem efeitos extraintestinais, incluindo modulação de biomarcadores angiogênicos. O objetivo deste estudo foi investigar o impacto do esomeprazol na biodisponibilidade de NO em um modelo experimental de hipertensão gestacional induzida por restrição da perfusão uteroplacentária (RUPP) em ratas. Foram utilizadas ratas Wistar prenhes divididas em 9 grupos: Virgem, Norm-Preg (controle), Preg+NO₂⁻ (nitrito de sódio), Preg+ESO (esomeprazol), RUPP (hipertensão gestacional), RUPP+NO₂⁻, RUPP+ESO, Preg+ESO+NO₂⁻ e RUPP+ESO+NO₂⁻. Os tratamentos foram iniciados no 14^o dia gestacional. No 21^o dia gestacional, foram realizadas medidas hemodinâmicas por cateterização da artéria carótida. Foram avaliados: pressão arterial sistólica, diastólica e média; peso placentário e fetal; número de filhotes; pH estomacal; níveis plasmáticos de sFlt-1 e VEGF; metabólitos de NO (Griess); níveis de ADMA; e reatividade vascular em resposta a fenilefrina, acetilcolina, na presença e na ausência de L-NAME e nitroprussiato de sódio. Os resultados demonstraram que o grupo RUPP apresentou hipertensão, redução do peso fetal e placentário, aumento de sFlt-1, redução de metabólitos de NO e hiperreatividade vascular. O tratamento com nitrito de sódio reverteu a hipertensão, melhorou os parâmetros feto-placentários e restaurou a função endotelial. O esomeprazol promoveu redução dos níveis de sFlt-1, no entanto, esteve associado a aumentos na pressão arterial, redução da biodisponibilidade de NO e à disfunção endotelial. A associação de esomeprazol com nitrito de sódio apresentou efeitos paradoxais, com melhora de parâmetros hemodinâmicos, porém sem restauração adequada da homeostase do NO e com prejuízo da eficiência placentária. Estes achados indicam que, embora o esomeprazol module os biomarcadores

angiogênicos, seus efeitos adversos sobre a via do NO podem indicar cautela quanto ao uso na gestação saudável e na pré-eclâmpsia.

Palavras-chaves: Pré-eclâmpsia, óxido nítrico; nitrito de sódio, esomeprazol, RUPP

Abstract

During pregnancy, several cardiovascular adaptations must occur to maintain a healthy pregnancy. Preeclampsia is a hypertensive syndrome characterized by elevated blood pressure ($\geq 140/90$ mmHg) after the 20th week of gestation, accompanied by proteinuria and/or target organ damage. Its pathogenesis involves endothelial dysfunction, angiogenic imbalance, and reduced nitric oxide (NO) bioavailability. Esomeprazole is a proton pump inhibitor used to relieve gastrointestinal symptoms during pregnancy, and recent studies suggest extraintestinal effects, including modulation of angiogenic biomarkers. The aim of this study was to investigate the impact of esomeprazole on NO bioavailability in an experimental model of gestational hypertension induced by uteroplacental perfusion restriction (UPPR) in rats. Pregnant Wistar rats were used, divided into 9 groups: Sham, Norm-Preg (control), Preg+NO₂⁻ (sodium nitrite), Preg+ESO (esomeprazole), RUPP (gestational hypertension), RUPP+NO₂⁻, RUPP+ESO, Preg+ESO+NO₂⁻, and RUPP+ESO+NO₂⁻. Treatments were initiated on the 14th day of gestation. On the 21st day of gestation, hemodynamic measurements were performed by carotid artery catheterization. The following were evaluated: systolic, diastolic, and mean arterial pressure; placental and fetal weight; number of pups; gastric pH; plasma levels of sFlt-1 and VEGF; NO metabolites (Griess); ADMA levels; and vascular reactivity in response to phenylephrine, acetylcholine, in the presence and absence of L-NAME and sodium nitroprusside. The results demonstrated that the RUPP group presented hypertension, reduced fetal and placental weight, increased sFlt-1, reduced NO metabolites, and vascular hyperreactivity. Treatment with sodium nitrite reversed hypertension, improved fetoplacental parameters, and restored endothelial function. Esomeprazole promoted a reduction in sFlt-1 levels; however, it was associated with increases in blood pressure, reduced NO bioavailability, and endothelial dysfunction. The combination of esomeprazole with sodium nitrite presented paradoxical effects, with improvement in hemodynamic parameters, but without adequate restoration of NO homeostasis and with impairment of placental efficiency. These findings indicate that, although esomeprazole modulates angiogenic biomarkers, its adverse effects on the NO pathway may indicate caution regarding its use in healthy pregnancy and preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, nitric oxide; sodium nitrite, esomeprazole, RUPP

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

Introdução



1. Introdução

1.1 Gestação e desordens hipertensivas gestacionais

A gravidez é um momento caracterizado por profundas adaptações cardiovasculares que sustentam as demandas do organismo (MA'AYEH; COSTANTINE, 2020). Em uma gestação normal, o sistema cardiovascular materno sofre significativas transformações (MANDALA & OSOL, 2012). Estas incluem um aumento do débito cardíaco, redução da resistência vascular periférica e uma expansão do volume sanguíneo materno (SOMA-PILLAY et al., 2020). Tais adaptações são extremamente indispensáveis para garantir que o fluxo sanguíneo chegue de forma adequada ao feto e à placenta (SOMA-PILLAY et al., 2020).

As síndromes hipertensivas da gestação representam um conjunto de condições clínicas que se manifestam como as complicações mais comuns da gravidez, constituindo uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna e perinatal no mundo (PHIPPS et al., 2019). Estas síndromes afetam cerca de 5 a 8% de todas as gestações e incluem condições distintas: hipertensão crônica pré-existente, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia (MA'AYEH; COSTANTINE, 2020; COGGINS; LAI, 2023).

A hipertensão gestacional é definida como a elevação da pressão arterial ($\geq 140/90$ mmHg) que ocorre após a 20ª semana de gestação em mulheres que anteriormente eram normotensas (PHIPPS et al., 2019). Caracteriza-se pela ausência de proteinúria significativa ou evidência de disfunção de órgãos-alvo (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2020). Esta condição afeta aproximadamente 6-8% das gestações e, embora frequentemente assintomática, está associada ao aumento do risco de complicações maternas e perinatais, incluindo parto prematuro, restrição do crescimento fetal e morte fetal intrauterina (BROWN et al., 2018).

A pré-eclâmpsia, por sua vez, é uma síndrome multifatorial que se caracteriza por hipertensão após a 20ª semana de gestação, acompanhada ou não de proteinúria (≥ 300 mg em 24 horas) e/ou evidência de dano em órgãos-alvo (MA'AYEH; COSTANTINE, 2020). Este dano pode incluir disfunção renal, hepática, neurológica

1 (convulsões, cefaleias graves, alterações visuais) ou hematológica (trombocitopenia,
2 hemólise) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2025).

3 A pré-eclâmpsia é caracterizada por disfunção endotelial vascular
4 generalizada e vasoespasmo sistêmico (VERA-PONCE et al., 2025; YUAN et al.,
5 2025). A doença afeta entre 2% e 8% das gestações em todo o mundo, com incidência
6 média estimada em 4,6%. (VERA-PONCE et al., 2025; YUAN et al., 2025). Desta
7 forma, ela representa uma das principais causas de morte materna em países em
8 desenvolvimento, sendo responsável por aproximadamente 11-14% da mortalidade
9 materna global (SAY et al., 2014).

10 A classificação da pré-eclâmpsia em formas de início precoce e tardio reflete
11 diferenças fisiopatológicas importantes (KARIORI et al., 2025). A pré-eclâmpsia de
12 início precoce ocorre antes de 34 semanas de gestação (Tipo I), enquanto a forma
13 tardia manifesta-se após 34 semanas (Tipo II) (KARIORI et al., 2025). A forma
14 precoce é caracterizada primariamente por desequilíbrio angiogênico severo, com
15 redução de PIGF e aumento de sFlt-1, associada a restrição significativa do
16 crescimento fetal (STEPAN et al., 2015). A forma tardia está mais frequentemente
17 associada a fatores maternos e pode apresentar lesões placentárias de baixa
18 perfusão (SOTO et al., 2012). Esta distinção é clinicamente relevante, pois a pré-
19 eclâmpsia de início precoce apresenta maior morbidade e mortalidade perinatal
20 comparada à forma tardia (AKBAR et al., 2021).

21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

6. Referências

ABALOS, E.; CUESTA, C.; GROSSO, A. L.; CHOU, D.; SAY, L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 170, n. 1, p. 1-7, 2013.

AKBAR, Muhammad IA; KINANTI, Hapsari; ERNAWATI, Ernawati E; LESTARI, Pudji. Maternal and Perinatal Outcomes of Early-onset and Late-onset Preeclampsia at a Tertiary Center Hospital. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*, Surabaya, v. 13, n. 5, p. 338-342, 2021. doi: 10.5005/jp-journals-10006-1915.

ALBRECHT, E. D.; PEPE, G. J. Regulation of uterine spiral artery remodeling: a review. *Reproductive Sciences*, v. 27, n. 9, p. 1812-1823, 2020.

ALEXANDER, B. T.; KASSAB, S. E.; MILLER, M. T.; ABRAM, S. R.; RECKELHOFF, J. F.; BENNETT, W. A.; GRANGER, J. P. Reduced uterine perfusion pressure during pregnancy in the rat is associated with increases in arterial pressure and changes in renal nitric oxide. *Hypertension*, Dallas, v. 37, n. 4, p. 1191-1195, 2001. doi: 10.1161/01.hyp.37.4.1191. PMID: 11304523

ALTUWAIJRI, M. Evidence-based treatment recommendations for gastroesophageal reflux disease during pregnancy: a review. *Medicine*, Baltimore, v. 101, n. 35, p. e30487, 2022. DOI: 10.1097/MD.00000000000030487.

AMARAL, L. M.; PINHEIRO, L. C.; GUIMARAES, D. A.; PALEI, A. C. T.; SERTÓRIO, J. T.; PORTELLA, R. L.; TANUS-SANTOS, J. E. Antihypertensive effects of inducible nitric oxide synthase inhibition in experimental pre-eclampsia. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, Oxford, v. 17, n. 10, p. 1300-1307, 2013. doi: 10.1111/jcmm.12106. PMID: 23890248

1 AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Gestational
2 hypertension and preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstetrics &
3 Gynecology, v. 135, n. 6, p. e237-e260, 2020.

4
5 ANDERSSON, T.; RÖHSS, K.; BREDBERG, E.; HASSAN-ALIN, M. Pharmacokinetics
6 and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. Alimentary
7 Pharmacology & Therapeutics, v. 15, n. 10, p. 1563–1569, 2001. DOI:
8 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.01087.x>

9
10 ASGHAR, W.; PITTMAN, E.; JAMALI, F. Comparative efficacy of esomeprazole and
11 omeprazole: racemate to single enantiomer switch. DARU Journal of Pharmaceutical
12 Sciences, v. 23, p. 46, 2015. DOI: 10.1186/s40199-015-0133-6.

13
14 ATAABADI, E. A. et al. Nitric oxide-cGMP signaling in hypertension: current and future
15 options for pharmacotherapy. Hypertension, v. 76, n. 4, p. 1055-1068, 2020.

16
17 BAKRANIA, B. A.; HALL, M. E.; SHAHUL, S.; GRANGER, J. P. The reduced uterine
18 perfusion pressure (RUPP) rat model of preeclampsia exhibits impaired systolic
19 function and global longitudinal strain during pregnancy. Pregnancy Hypertension, v.
20 18, p. 169–172, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.10.001>

21
22 BARBOSA, Priscila Oliveira; TANUS-SANTOS, José E.; CAVALLI, Ricardo de
23 Carvalho; BENGTSSON, Tore; MONTENEGRO, Marcelo F.; SANDRIM, Valéria
24 Cristina. The Nitrate-Nitrite-Nitric Oxide Pathway: Potential Role in Mitigating
25 Oxidative Stress in Hypertensive Disorders of Pregnancy. Nutrients, Basel, v. 16, n.
26 10, p. 1475, 2024. doi: 10.3390/nu16101475.

27
28 BIAN, K.; MURAD, F. Nitric oxide (NO)--biogeneration, regulation, and relevance to
29 human diseases. Frontiers in Bioscience, v. 8, p. d264-d278, 2003. DOI: 10.2741/997

30
31 BJÖRNE, Håkan; PETERSSON, Joel; PHILLIPSON, Mia; WEITZBERG, Eddie;
32 HOLM, Lena; LUNDBERG, Jon O. Nitrite in saliva increases gastric mucosal blood

1 flow and mucus thickness. *The Journal of Clinical Investigation*, New Haven, v. 113,
2 n. 1, p. 106–114, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI19019>

3
4 BÖGER, R. H.; BODE-BÖGER, S. M.; SZUBA, A.; et al. Asymmetric dimethylarginine
5 (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in
6 hypercholesterolemia. *Circulation*, v. 98, n. 18, p. 1842–1847, 1998. DOI:
7 10.1161/01.CIR.98.18.1842

8
9 BOELDT, M. D.; BIRD, I. M. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial
10 dysfunction in preeclampsia. *Journal of Endocrinology*, v. 232, n. 1, p. R27-R44, 2017.

11
12 BRAUNTHAL, S.; BRATEANU, A. Hypertension in pregnancy: pathophysiology and
13 treatment. *SAGE Open Nursing*, v. 5, p. 2377960819841675, 2019.

14
15 BROWN, Mark A.; MAGEE, Laura A.; KENNY, Louise C.; KARUMANCHI, S. Ananth;
16 MCCARTHY, Fergus P.; SAITO, Shigeru; HALL, David R.; WARREN, Charlotte E.;
17 ADOYI, Gloria; ISHAKU, Salisu. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP
18 classification, diagnosis, and management recommendations for international
19 practice. *Hypertension*, Dallas, v. 72, n. 1, p. 24–43, 2018. DOI:
20 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>

21
22 BRYAN, N. S. Nitric oxide deficiency is a primary driver of hypertension. *Biochemical*
23 *Pharmacology*, v. 206, art. 115325, 2022.

24
25 CHEN, W. Y. et al. Clinical efficacy of low-dose aspirin combined with calcium in
26 preventing preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, v. 102, n.
27 34, p. e34620, 2023. DOI: 10.1097/MD.00000000000034620.

28
29 CHINZON, D.; DOMINGUES, G.; TOSETTO, N.; PERROTTI, M. Safety of long-term
30 proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol*, São Paulo, v. 59, n. 2, p.
31 219-225, abr.-jun. 2022. doi: 10.1590/S0004-2803.202202000-40. PMID: 35830032

1 COGGINS, Nathaniel; LAI, Steven. Hypertensive disorders of pregnancy. Emergency
2 Medicine Clinics of North America, Philadelphia, v. 41, n. 2, p. 269–280, 2023. DOI:
3 <https://doi.org/10.1016/j.emc.2023.01.002>

4
5 COSBY, Kenyatta; PARTOVI, Khosrow S.; CRAWFORD, James H.; PATEL, Ravi P.;
6 REITER, Christopher D.; MARTYR, Sean; YANG, Biao K.; WACLAWIAK, Adrian J.;
7 ZALATIMO, Ahmed; XU, Xiaoping; HUANG, Keith T.; SHIELDS, Heather; KIM-
8 SHAPIRO, Daniel B.; SCHECHTER, Alan N.; CANNON, Robert O.; GLADWIN, Mark
9 T. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human
10 circulation. Nature Medicine, New York, v. 9, n. 12, p. 1498–1505, 2003. DOI:
11 <https://doi.org/10.1038/nm954>

12
13 CUSHEN, Spencer C.; GOULOPOULOU, Styliani. New models of pregnancy-
14 associated hypertension. American Journal of Hypertension, Oxford, v. 30, n. 11, p.
15 1053–1062, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx063>

16
17 DE ALWIS, N.; BINDER, N. K.; MANGWIRO, Y. T. M.; BEARD, S.; PRITCHARD, N.;
18 KADIFE, E.; FATO, B. R.; KEENAN, E.; BROWNFOOT, F. C.; KAITU'U-LINO, T. J.;
19 HANNAN, N. J. Actions of esomeprazole on the maternal vasculature in lean and
20 obese pregnant mice with impaired nitric oxide synthesis: a model of preeclampsia.
21 International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 15, p. 8185, 2022. DOI:
22 <https://doi.org/10.3390/ijms23158185>

23
24 DE ALWIS, R. et al. Interplay between dietary nitrate metabolism and proton pump
25 inhibitors: impact on nitric oxide pathways and health outcomes. Frontiers in Nutrition,
26 Lausanne, v. 12, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1648219>

27
28 DEBATTISTA, Jamie-Lee; ZAHRA, Graziella; BARBARA, Christopher; SCHEMBRI,
29 John; AZZOPARDI, Lilian M.; WIRTH, Francesca. CYP2C19 genetic polymorphisms
30 and proton pump inhibitor therapy resistance in patients with gastroesophageal reflux
31 disease: a preliminary observational cohort study. Drug Metabolism and Personalized
32 Therapy, Berlin, 2026. doi: 10.1515/dmpt-2025-0077. PMID: 41762662.

1 DUARTE, G. J.; LOPEZ, J.; SOSA, F.; MOLINA, G.; SHABAN, M.; MARK, J.; KHIZAR,
2 A.; SREENIVASAN, A.; TRAN, A.; GUERRA, M. R. Proton pump inhibitors and
3 cardiovascular risk: a critical review. *Future Cardiology*, v. 20, n. 14, p. 779–794, 2024.
4 DOI: <https://doi.org/10.1080/14796678.2024.2412910>

5
6 FANG, Yuan; HE, Xia; PENG, Ai; YANG, Yi Qi; XIANG, Jin. Association study of
7 esomeprazole pharmacokinetics and CYP2C19 gene polymorphisms. *Clinical*
8 *Pharmacology in Drug Development*, Hoboken, v. 13, n. 2, p. 134–139, 2024. DOI:
9 <https://doi.org/10.1002/cpdd.1334>

10
11 FARAHANI, A.; FARAHANI, A.; KASHFI, K.; GHASEMI, A. Inducible nitric oxide
12 synthase (iNOS): more than an inducible enzyme? Rethinking the classification of
13 NOS isoforms. *Pharmacological Research*, v. 214, p. 107781, 2025. DOI:
14 <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107781>

15
16 FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the
17 relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, v. 288, p. 373–376,
18 1980. DOI: 10.1038/288373a0.

19
20 GEBREYESUS, M. S. et al. Population pharmacokinetics of esomeprazole in patients
21 with preterm preeclampsia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 88, n. 10, p.
22 4707–4718, 2022. DOI: 10.1111/bcp.15416.

23
24 GHEBREMARIAM, Y. T.; LEPENDU, P.; LEE, J. C.; ERLANSON, D. A.; SLAVIERO,
25 A.; SHAH, N. H.; LEIPER, J.; COOKE, J. P. Unexpected effect of proton pump
26 inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine.
27 *Circulation*, v. 128, n. 8, p. 845–853, 2013. DOI:
28 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003602>

29
30 GOMES, F. et al. Calcium supplementation for the prevention of hypertensive
31 disorders of pregnancy: current evidence and programmatic considerations. *Annals of*
32 *the New York Academy of Sciences*, v. 1510, n. 1, p. 52–67, 2022. DOI:
33 10.1111/nyas.14733.

GONÇALVES-RIZZI, V. H.; POSSOMATO-VIEIRA, J. S.; NASCIMENTO, R. A.; et al. Sodium nitrite attenuates hypertension in pregnancy and blunts increases in soluble fms-like tyrosine kinase-1 and vascular endothelial growth factor. *Nitric Oxide*, v. 57, p. 71–78, 2016. DOI: 10.1016/j.niox.2016.04.003.

GYSELAERS, W. Preeclampsia is a syndrome with a cascade of pathophysiologic events. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 7, p. 2245, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9072245>

HASSELGREN, G.; HASSAN-ALIN, M.; ANDERSSON, T.; CLAAR-NILSSON, C.; RÖHSS, K. Pharmacokinetic study of esomeprazole in the elderly. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 40, n. 2, p. 145–150, 2001. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003088-200140020-00006>

HIPÓLITO, Priscila; ROCHA, Bruno Simas da; OLIVEIRA, Francisco Jorge Arsego Quadros de. Perfil de usuários com prescrição de omeprazol em uma Unidade Básica de Saúde do Sul do Brasil: considerações sobre seu uso racional. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, Rio de Janeiro, v. 11, n. 38, p. 1-10, 2016. DOI: 10.5712/rbmfc11(38)1153.

IVES, Christopher W.; SINKEY, Rachel; RAJAPREYAR, Indrani; TITA, Alan T. N.; OPARIL, Suzanne. Preeclampsia—pathophysiology and clinical presentations. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 76, n. 14, p. 1690–1702, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>

JOHNSON, T. J. Esomeprazole: a clinical review. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 59, n. 14, p. 1333-1339, jul. 2002. <https://doi.org/10.1093/ajhp/59.14.1333>

KAARTINEN, T. J. K.; TORNIO, A.; TAPANINEN, T.; LAUNIAINEN, T.; ISOHERRANEN, N.; NIEMI, M.; BACKMAN, J. T. Effect of high-dose esomeprazole on CYP1A2, CYP2C19, and CYP3A4 activities in humans: evidence for substantial

1 and long-lasting inhibition of CYP2C19. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 108,
2 n. 6, p. 1254–1264, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.1949>

3
4 KANG, D. et al. Effects of proton pump inhibitors on gastrointestinal bleeding and
5 cardiovascular outcomes in myocardial infarction patients treated with DAPT.
6 *EuroIntervention*, v. 21, n. 4, p. e229–e239, 2025. DOI: [https://doi.org/10.4244/EIJ-D-](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-24-00673)
7 24-00673

8
9 KARIORI, Maria; KATSI, Vasiliki; TSIOUFIS, Costas. Late vs. early preeclampsia.
10 *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 22, p. 11091, 2025. DOI:
11 <https://doi.org/10.3390/ijms262211091>

12
13 KEDIKA, Ramalinga R.; SOUZA, Rhonda F.; SPECHLER, Stuart J. Potential anti-
14 inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical
15 implications. *Digestive Diseases and Sciences*, New York, v. 54, n. 11, p. 2312–2317,
16 2009. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0951-9>

17
18 KENDALL, R. L.; WANG, G.; THOMAS, K. A. Identification of a natural soluble form
19 of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization
20 with KDR. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 226, n. 2, p.
21 324–328, 1996. DOI: 10.1006/bbrc.1996.1355.

22
23 KLOTZ, U.; SCHWAB, M.; TREIBER, G. CYP2C19 polymorphism and proton pump
24 inhibitors. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 95, n. 1, p. 2-8, 2004. DOI:
25 10.1111/j.1600-0773.2004.pto950102.x.

26
27 KORNACKI, J.; MORAWSKA-KORNACKA, A.; PISARSKA-KRAWIEC, A.; GUTAJ,
28 P.; SZYMCZAK, W.; JANKOWSKI, M. Endothelial dysfunction in pregnancy
29 complications. *Biomedicines*, v. 9, n. 12, p. 1756, 2021. DOI:
30 <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121756>

31
32 LEACH, L.; LAMMIMAN, M. J.; BABAWALE, M. O.; HOBSON, S. A.; BROMILOU, B.;
33 LOVAT, S.; SIMMONDS, M. J. Molecular organization of tight and adherens junctions

1 in the human placental vascular tree. *Placenta*, v. 21, n. 5–6, p. 547–557, 2000. DOI:
2 <https://doi.org/10.1053/plac.2000.0541>

3
4 LEVINE, R. J.; MAYNARD, S. E.; QIAN, C.; LIM, K. H.; ENGLAND, L. J.; YU, K. F.;
5 SCHISTERMAN, E. F.; THADHANI, R.; SACHS, B. P.; EPSTEIN, F. H.; SIBAI, B. M.;
6 SUKHATME, V. P.; KARUMANCHI, S. A. Circulating angiogenic factors and the risk
7 of preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*, v. 350, n. 7, p. 672–683,
8 2004. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031884>

9
10 LI, Jing; LAMARCA, Babbette; RECKELHOFF, Jane F. A model of preeclampsia in
11 rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *American Journal of*
12 *Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, v. 303, n. 1, p. H1–H8, 2012. DOI:
13 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00117.2012>

14
15 LUNDBERG, Jon O.; WEITZBERG, Eddie; GLADWIN, Mark T. The nitrate–nitrite–
16 nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*,
17 v. 7, n. 2, p. 156–167, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd2466>

18
19 LYALL, Fiona; ROBSON, Stephen C.; BULMER, Judith N. Spiral artery remodeling
20 and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to
21 clinical outcome. *Hypertension, Dallas*, v. 62, n. 6, p. 1046–1054, 2013. DOI:
22 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892>

23
24 MACHHA, Ajay; SCHELLING, Jason R. Dietary nitrite and nitrate: a review of potential
25 mechanisms of cardiovascular benefits. *American Journal of Physiology – Heart and*
26 *Circulatory Physiology*, v. 301, n. 3, p. H803–H815, 2011. DOI:
27 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00042.2011>

28
29 MADEDDU, Paolo; GOULOPOULOU, Styliani; WAMBEKE, David. Integrating
30 endothelium-derived hyperpolarization, nitric oxide, and prostacyclin pathways: the
31 multimodal potential of human tissue kallikrein-1. *Vascular Biology*, 2025. Disponível
32 em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12631013/>

1 MADIGAN, Michael; ZUCKERBRAUN, Brian. Therapeutic potential of the nitrite-
2 generated NO pathway in vascular dysfunction. *Frontiers in Immunology*, v. 4, art. 174,
3 2013. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00174>

5 MAIDEEN, N. M. P. Adverse effects associated with long-term use of proton pump
6 inhibitors. *Chonnam Medical Journal*, v. 59, n. 2, p. 115–127, 2023. DOI:
7 <https://doi.org/10.4068/cmj.2023.59.2.115>

9 MA'AYEH, Marwan; COSTANTINE, Maged M. Prevention of preeclampsia. *Seminars*
10 *in Fetal and Neonatal Medicine*, v. 25, n. 5, art. 101123, 2020. DOI:
11 <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101123>

13 MANDALA, Maurizio; OSOL, George. Physiological remodelling of the maternal
14 uterine circulation during pregnancy. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v.
15 110, n. 1, p. 12–18, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00793.x>

17 MCCOY, S. et al. Pharmacotherapeutic options for the treatment of preeclampsia.
18 *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 66, n. 4, p. 337-344, 2009. DOI:
19 [10.2146/ajhp080104](https://doi.org/10.2146/ajhp080104).

21 MCELWAIN, Colm J.; TUBOLY, Eszter; MCCARTHY, Fergus P.; MCCARTHY, Cathal
22 M. Mechanisms of endothelial dysfunction in pre-eclampsia and gestational diabetes
23 mellitus: windows into future cardiometabolic health? *Frontiers in Endocrinology*, v.
24 11, p. 655, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00655>

26 MEHER, S.; DULEY, L. Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its
27 complications in women with normal blood pressure. *Cochrane Database of*
28 *Systematic Reviews*, n. 2, p. CD005939, 2006. DOI:
29 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005939>

31 MILLS, K. et al. The effects of proton pump inhibitors during pregnancy on treatment
32 of preeclampsia and related outcomes: a systematic review and meta-analysis.

American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM, v. 6, n. 10, p. 101478, 2024.
DOI: 10.1016/j.ajogmf.2024.101478.

MORO, M. A.; RUSSEL, R. J.; CELLEK, S.; LIZASOAIN, I.; SU, Y.; DARLEY-USMAR, V. M.; RADOMSKI, M. W.; MONCADA, S. cGMP mediates the vascular and platelet actions of nitric oxide: confirmation using an inhibitor of the soluble guanylyl cyclase. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 93, n. 4, p. 1480–1485, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.93.4.1480>

ONDA, K.; TONG, S.; BEARD, S. et al. Proton pump inhibitors decrease soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin secretion, decrease hypertension, and rescue endothelial dysfunction. Hypertension, v. 69, n. 3, p. 457–468, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08408>

PERON, A. et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy: A systematic review and meta-analysis of congenital malformations. Reproductive Toxicology, v. 119, p. 108419, 2023. DOI: 10.1016/j.reprotox.2023.108419.

PHIPPS, Elizabeth A.; THADHANI, Ravi; BENZING, Thomas; KARUMANCHI, S. Ananth. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. Nature Reviews Nephrology, London, v. 15, n. 5, p. 275–289, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>

PINHEIRO, L. C.; OLIVEIRA-PAULA, G. H.; PORTELLA, R. L.; GUIMARÃES, D. A.; TANUS-SANTOS, J. E. Increase in gastric pH reduces the hypotensive effect of oral sodium nitrite in rats. Free Radical Biology and Medicine, v. 53, n. 4, p. 701–709, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.033>

POLLHEIMER, J. et al. Regulation of placental extravillous trophoblasts by the maternal uterine environment. Frontiers in Immunology, v. 9, art. 2597, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02597>

POSSOMATO-VIEIRA, J S.; KHALIL, Raouf A. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive and preeclamptic pregnancy. *Advances in Pharmacology*, v. 77, p. 361-431, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.04.008>

RAAT, Nicolaas J. H. et al. Dietary nitrate and nitrite modulate blood and organ nitrite and the cellular ischemic stress response. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 47, n. 5, p. 510–517, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.015>

RAIA-BARJAT, Tiphaine; EDEBIRI, Osasere; NI AINLE, Fionnuala. Preeclampsia and venous thromboembolism: pathophysiology and potential therapy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 9, art. 856923, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.856923>

SÁNCHEZ-ARANGUREN, Lina C. et al. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Frontiers in Physiology*, v. 5, art. 372, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00372>

SAITO, J. et al. Esomeprazole During Pregnancy and Lactation: Esomeprazole Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and the Infant's Serum. *Breastfeeding Medicine*, v. 15, n. 9, p. 598-601, 2020. DOI: 10.1089/bfm.2020.0175.

SATO, Yukiyasu. Endovascular trophoblast and spiral artery remodeling. *Molecular and Cellular Endocrinology, Amsterdam*, v. 503, p. 110699, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110699>

SAVVIDOU, M. D.; HINGORANI, A. D.; TSIOLIS, C.; et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *The Lancet*, v. 361, n. 9368, p. 1511–1517, 2003. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13198-8

SAY, Lale et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*, v. 2, n. 6, p. e323–e333, 2014. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)

SCHWAB, Markus; KLOTZ, Ulrich; HOFMANN, Ulrich; SCHAEFFELER, Elisabeth; LEODOLTER, Alexander; MalfertHeiner, Peter; TREIBER, Gerhard. Esomeprazole-induced healing of gastroesophageal reflux disease is unrelated to the genotype of CYP2C19: evidence from clinical and pharmacokinetic data. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 78, n. 6, p. 627–634, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.08.017>

SHAFIK, A. N.; KHATTAB, M. A.; OSMAN, A. H. Magnesium sulfate versus esomeprazole impact on the neonates of preeclamptic rats. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 225, p. 236–242, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.05.004>

SHARMA, D. D. et al. The management of preeclampsia: a comprehensive review of current practices and future directions. *Cureus*, v. 16, n. 1, p. e51512, 2024. DOI: [10.7759/cureus.51512](https://doi.org/10.7759/cureus.51512).

SHAH, N. H.; LEPPENDU, P.; BAUER-MEHREN, A.; GHEBREMARIAM, Y. T.; IYER, S. V.; MARCUS, J.; NEAD, K. T.; COOKE, J. P.; LEEPER, N. J. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS ONE*, San Francisco, v. 10, n. 3, p. e0124653, 2015. doi: [10.1371/journal.pone.0124653](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124653).

SHIMIZU, T.; NAKAYAMA, Y.; ISHII, E.; IDA, S.; SATOU, T.; TOKUHARA, D.; ARAI, K.; NII, M.; RYDHOLM, H.; YAJIMA, T.; J-NEPECS (JAPAN NEXIUM PEDIATRICS STUDY) GROUP. Oral esomeprazole in Japanese pediatric patients with gastric acid-related disease: safety, efficacy, and pharmacokinetics. *Pediatr Int*, Tóquio, v. 61, n. 1, p. 87-95, jan. 2019. doi: [10.1111/ped.13733](https://doi.org/10.1111/ped.13733). PMID: 30422368

SMITH, J. S. et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole in sheep after intravenous dosing. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 10, art. 1172023, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1172023>

1 SOLIMAN, Ahmed I. et al. Proton pump inhibitor use and incident hypertension in
2 menopausal women. *Journal of the American Heart Association*, Dallas, v. 14, n. 13,
3 e040009, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.040009>

4
5 SOMA-PILLAY, P.; NELSON-PIERCY, C.; TOLPPANEN, H.; MEBAZAA, A.
6 Physiological changes in pregnancy. *Cardiovascular Journal of Africa*, v. 27, n. 2, p.
7 89–94, 2016. DOI: <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-021>

8
9 SOTO, E. et al. Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of
10 angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions
11 consistent with maternal underperfusion. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal*
12 *Medicine*, v. 25, n. 5, p. 498–507, 2012. DOI:
13 <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.591461>

14
15 STEPAN, Holger et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and
16 diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice.
17 *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, v. 45, n. 3, p. 241–246, 2015. DOI:
18 <https://doi.org/10.1002/uog.14799>.

19
20 TOMIMATSU, T.; MIMURA, K.; MATSUZAKI, S.; ENDO, M.; KUMASAWA, K.;
21 KIMURA, T. Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused by
22 generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors.
23 *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 17, art. 4246, 2019. DOI:
24 <https://doi.org/10.3390/ijms20174246>

25
26 VAN KAMMEN, C. M. et al. Reduced uterine perfusion pressure as a model for
27 preeclampsia and fetal growth restriction in murine: a systematic review and meta-
28 analysis. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, v. 327,
29 n. 1, p. H89–H107, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00056.2024>

30
31 VURAL, Pinar. Nitric oxide/endothelin-1 in preeclampsia. *Clinica Chimica Acta*, v. 317,
32 n. 1–2, p. 65–70, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(01\)00751-3](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(01)00751-3)

33

1 WANG, Y.; GU, Y.; GRANGER, D. N.; ROBERTS, J. M.; ALEXANDER, J. S.
2 Endothelial junctional protein redistribution and increased monolayer permeability in
3 human umbilical vein endothelial cells isolated during preeclampsia. *American Journal*
4 *of Obstetrics and Gynecology*, v. 186, n. 2, p. 214–220, 2002. DOI:
5 <https://doi.org/10.1067/mob.2002.119638>

6
7 WOŁOWIEC, Ł. et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, interactions with other
8 drugs, toxicity and clinical effectiveness of proton pump inhibitors. *Frontiers in*
9 *Pharmacology*, v. 16, art. 1507812, 2025. DOI:
10 <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1507812>

11
12 YAMAMOTO, T.; SUZUKI, Y.; KOJIMA, K.; SUZUMORI, K. Reduced flow-mediated
13 vasodilation is not due to a decrease in production of nitric oxide in preeclampsia.
14 *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 192, n. 2, p. 558–563, 2005. DOI:
15 <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.031>

16
17 XU, Y.; TIAN, X.; WANG, W.; TIAN, W.; ZHANG, T.; SUN, J.; ZHOU, Q.; SHAO, C.
18 Pharmacokinetics of esomeprazole in critically ill patients. *Frontiers in Medicine*, v. 8,
19 p. 621406, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.621406>

20
21 YEPURI, G. et al. Proton pump inhibitors accelerate endothelial senescence.
22 *Circulation Research*, v. 118, n. 12, p. e36–e42, 2016. DOI:
23 <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308807>

24
25 ZHANG, X. et al. Emerging pharmacologic interventions for pre-eclampsia treatment.
26 *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, v. 26, n. 8, p. 739–759, 2022. DOI:
27 [10.1080/14728222.2022.2134779](https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2134779).