

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 16/02/2021.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Botucatu

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

LETÍCIA CAROLINE CAVALHEIRO POLONIO

CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA DO SULFETO DE
HIDROGÊNIO (H₂S) DERIVADO DO TECIDO ADIPOSEO
PERIVASCULAR (PVAT) NA HIPERTENSÃO GESTACIONAL

BOTUCATU
2019

LETÍCIA CAROLINE CAVALHEIRO POLONIO

**CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA DO SULFETO DE
HIDROGÊNIO (H₂S) DERIVADO DO TECIDO ADIPOSEO
PERIVASCULAR (PVAT) NA HIPERTENSÃO GESTACIONAL**

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

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alan
Candido Dias Junior

Botucatu-SP
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Polonio, Letícia Caroline Cavalheiro.

Caracterização farmacológica do sulfeto de hidrogênio (H₂S) derivado do tecido adiposo perivascular (PVAT) na hipertensão gestacional / Letícia Caroline Cavalheiro Polonio. - Botucatu, 2019

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

Orientador: Carlos Alan Candido Dias Junior
Capes: 21000000

1. Hipertensão na gravidez. 2. Tecido adiposo. 3. Sulfeto de hidrogênio.

Palavras-chave: Hipertensao gestacional; Sulfeto de hidrogênio; Tecido adiposo perivascular.

LETÍCIA CAROLINE CAVALHEIRO POLONIO

**CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA DO SULFETO DE
HIDROGÊNIO (H₂S) DERIVADO DO TECIDO ADIPOSEO
PERIVASCULAR (PVAT) NA HIPERTENSÃO GESTACIONAL**

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

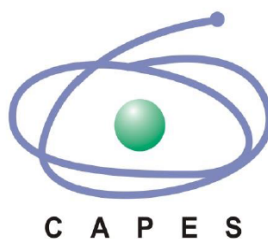
Banca Examinadora:

Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior
Departamento de Farmacologia
Instituto de Biociências de Botucatu/UNESP

Prof. Dr. Marcone Lima Sobreira
Departamento de Cirurgia e Ortopedia
Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Prof. Dra. Maria Terezinha Serrão Peraçoli
Departamento de Imunologia
Instituto de Biociências de Botucatu/ UNEP

Financiamento



(Bolsa CAPES- mestrado: Período de vigência 03/2017 – 11/2018)



**Proc. 16/18782-3
(Auxílio regular à pesquisa)**

Dedicatória

*A minha mãe, Adriane...
que sempre esteve comigo, me apoiando,
ensinando, amando incondicionalmente
e ensinando-me a amar a Deus sob todas as coisas.*

*“A mente que se abre a uma nova idéia,
jamais voltará a seu tamanho original”.*

(Albert Einstein)

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da minha vida, por me dar forças pra vencer todos os obstáculos que enfrentei nessa jornada e por me guiar e iluminar minha trajetória.

Agradeço a minha mãe Adriane, que fez o que pode pra me ajudar e ser meu apoio em mais essa etapa da vida e esteve sempre rezando pelo meu sucesso.

Agradeço ao meu orientador, Professor Carlos, por ter me aceitado como orientanda e compreendido todas as minhas limitações me guiando a oferecer o que de melhor eu podia fazer.

Agradeço ao meu namorado Fernando, que esteve ao meu lado nos momentos bons e ruins e me trouxe a palavra de Deus como conforto todos os dias.

Aos meus amigos de laboratório, Gabriela, Ediléia, Jéssica, Regina, José Sérgio, Thalita, Katiussia, Nayara, Mayara, Tamires, Alexandre, Noemia, Alan e André, os quais foram, são e serão muito importantes para mim pelos ensinamentos, conversas e pelo companheirismo.

Em especial, agradeço meu amigo José Sérgio que me auxiliou no delineamento do projeto de mestrado, a minha amiga Ediléia que me auxiliou na execução dos experimentos e as minhas amigas Gabriela e Katiussia que me apoiaram grandemente.

Aos colegas do programa de pós-graduação em Farmacologia e Biotecnologia pelo apoio, amizade, momentos de descontração e convivência.

Ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Biotecnologia do Instituto de Biociências de Botucatu e a todos os professores do Departamento de Farmacologia por contribuírem com minha formação intelectual e pessoal.

Aos funcionários do Departamento de Farmacologia, Cris, Janete, Hélio, Luís e Paulo, por toda ajuda, ensinamentos, broncas e por tornarem meus dias mais agradáveis.

À banca examinadora pela disponibilidade e por contribuir grandemente com o enriquecimento de minha formação acadêmica.

À CAPES e FAPESP pelo apoio financeiro.

*“Quanto maior o conhecimento,
menor o ego, quanto maior o ego,
menor o conhecimento”.*
(Albert Einstein)

Prefácio

A dissertação intitulada: Caracterização farmacológica do sulfeto de hidrogênio (H₂S) derivado do tecido adiposo perivascular (PVAT) Na Hipertensão Gestacional” é dividida em três partes.

Inicialmente a dissertação traz uma breve introdução a respeito do tecido adiposo perivascular, do H₂S, dos canais de potássio sensíveis ao ATP, das principais alterações vasculares que ocorrem no organismo materno com o início da gestação, seguida do papel do endotélio vascular nesse momento. Também são abordados alguns pontos da fisiopatologia da hipertensão gestacional e algumas fisiopatologias em que o tecido adiposo perivascular encontra-se disfuncional. Por fim, essa primeira parte da dissertação descreve alternativas terapêuticas que podem vir a ser explorada na hipertensão gestacional.

A segunda parte apresenta o artigo intitulado “Anticontractile effect of perivascular adipose tissue is enhanced by stimulated hydrogen sulfide formation and is ATP-sensitive potassium channel-dependent in hypertensive pregnant rats”, submetido para publicação na revista *Vascular Pharmacology*.

A terceira parte apresenta uma breve discussão dos achados do artigo apresentado, complementando alguns pontos importantes e, em seguida, expõe uma breve conclusão a respeito do que foi abordado ao longo da dissertação.

Além disso, durante a execução deste curso de mestrado, outras atividades foram desenvolvidas com o objetivo de enriquecer a formação acadêmica e são apresentadas a seguir:

Disciplinas cursadas

Disciplinas	Calendário	Conceito	Frequência	Créditos	Carga Horária
Bases e Atualizações em Farmacologia e Biotecnologia	1 ^o /2018	A	100%	3	45
Farmacocinética e Toxicocinética	1 ^o /2018	A	100%	2	30
Farmacologia de Receptores na Comunicação Celular	1 ^o /2018	A	100%	4	60
Bases e Atualizações em Farmacologia e Biotecnologia	2 ^o /2018	A	100%	3	45
Interação entre Pós-graduação e Ensino Médio	2 ^o /2018	A	100%	6	90
Pré-eclâmpsia: da bancada ao leito	2 ^o /2018	A	100%	4	60

Participação em eventos científicos:

1. VII Simpósio de Farmacologia e Biotecnologia – SIMFARTEC- UNESP/Botucatu (2018).
2. 50th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics- Ribeirão Preto, Brasil (2018).
3. ENBM – Encontro Nacional de Biomedicina – Botucatu, Brasil (2018).
4. VIII Simpósio de Farmacologia e Biotecnologia – SIMFARTEC- UNESP/Botucatu (2019).
5. XXIII Simpósio de Fisiologia Cardiovascular, UNESP/Araraquara (2019)

Resumos em eventos científicos:

1. **Polonio LC**, Possomato-Vieira JS, Chimini JS, Dias-Junior CA. Loss of anti-contractile effect mediated by aortic perivascular adipose tissue-derived hydrogen sulfide in hypertensive pregnancy. 50th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Ribeirão Preto, 2018.
2. **Polonio LC**, Possomato-Vieira JS, Chimini JS, Dias-Junior CA. Perda do efeito anti-contrátil mediada pelo sulfeto de hidrogênio derivado do tecido adiposo aórtico

na hipertensão gestacional em ratas. ENBM Encontro Nacional de Biomedicina, Botucatu, 2018.

3. Paula-Souza E, Chimini JS, **POLONIO, L.C**, Nascimento RA, Dias-Junior CA. Sildenafil reduz a hipertensão em ratos intoxicados com chumbo por sete dias. ENBM Encontro Nacional de Biomedicina, Botucatu, 2018.

4. **POLONIO, L.C.C**, Possomato-Vieira JS, Zochio GP, Chimini JS, Paula-Souza E, Dias-Junior CA. Perda do efeito anti-contrátil mediada pelo sulfeto de hidrogênio derivado do tecido adiposo perivascular aórtico na hipertensão gestacional. XXIII Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, Araraquara, 2019.

5. Paula-Souza E, Zochio GP, **POLONIO LCC**, Chimini JS, Dias- Junior CA. Sildenafil induz a hipertensão em ratos intoxicados com chumbo por sete dias. XXIII Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, Araraquara, 2019.

6. **POLONIO, L.C.C**. “Perda do Efeito anticontrátil mediada pelo sulfeto de hidrogênio derivado do tecido adiposo perivascular aórtico na hipertensão gestacional”. VIII Simpósio de Farmacologia e Biotecnologia (SIMFARTEC), Botucatu, 2019.

Palestras / Aulas:

1. II Curso de inverno de Farmacologia e Biotecnologia. Instituto de Biociências de Botucatu/UNESP, 2018 (4h).
2. Curso sobre Cosméticos Naturais na Universidade do Sagrado Coração, Bauru, 2018(4 h).
3. Aula prática de reatividade Vascular na disciplina “Pré-Eclâmpsia: da bancada ao leito”, UNESP- Botucatu, 2018 (3 h).
4. Aula teórico prática sobre Metodologia Experimental Farmacológica, UNESP– Botucatu, 2018/2019 (8h).
5. Aula sobre Terapias Alternativas, UNESP-BAURU, 2019 (3h).
6. Aula sobre Drogas de abuso: Lícitas e Ilícitas, UNESP-Bauru, 2019 (3h)

Lista de abreviaturas e siglas

3-MST – 3 mercaptopiruvato sulfurtransferase

ACh – Acetilcolina

ADRF – Fator de relaxamento derivado do tecido adiposo

CBS – Cistationina beta sintase

CO – Monóxido de carbono

CSE – Cistationina gama-liase

DOCA- Acetato de desoxicorticosterona

EDTA- Ácido etilenodiamino tetra-acético

ELISA- Ensaio de imuno adsorção enzimática

H₂S – Sulfeto de Hidrogênio

HTN-Preg- Hipertensão Gestacional

K_{ATP} – Canal de potássio sensível ao ATP

NO – Óxido nítrico

Norm-Preg- Prenhez normotensa

PAG – DL-Propargilglicina

PE – Pré-eclâmpsia

Phe – Fenilefrina

PLGF – Fator de crescimento placentário

PLP- Piridoxal 5- Fosfato

PVAT – tecido adiposo perivascular

sFlt-1 – Fms-like tirosina quinase-1 solúvel

SHR- Ratos espontaneamente hipertensos

VEGF- Fator de crescimento do endotélio vascular

Sumário

SUMÁRIO

RESUMO	19
ABSTRACT	21
INTRODUÇÃO	24
1.1. Tecido Adiposo Perivascular (PVAT).....	24
1.2. Sulfeto de Hidrogênio (H ₂ S).....	25
1.3. Canais de Potássio dependentes de ATP (K _{ATP}).....	26
1.4. Fisiologia vascular da gestação.....	27
1.5. Desordens hipertensivas gestacionais.....	29
1.6. Disfunção endotelial.....	31
1.7. Evidências do papel do Tecido Adiposo Perivascular (PVAT) no controle do tônus vascular.....	32
1.8. Alternativas Terapêuticas na Hipertensão Gestacional.....	33
DISCUSSÃO	65
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
REFERÊNCIAS	74

Resumo

RESUMO

INTRODUÇÃO: O tecido adiposo perivascular (PVAT) libera sob condições fisiológicas fatores de relaxamento derivados do tecido adiposo (ADRF), que possivelmente desempenham um papel importante na modulação do tônus vascular. Foi demonstrado que a inativação de canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}) aboliu o efeito anticontrátil do PVAT. Outros estudos mostraram que o sulfeto de hidrogênio (H_2S) é produzido pelo PVAT devido a expressão da sua enzima precursora cistationina gamma liase (CSE) e que o H_2S atua através ativação dos K_{ATP} . Além disso, o PVAT sofre uma disfunção em condições fisiopatológicas como a hipertensão. No entanto, seus efeitos ainda não são bem explorados durante a hipertensão gestacional. Portanto, nosso objetivo foi examinar o envolvimento do H_2S derivado do PVAT na modulação do tônus vascular de ratas prenhes hipertensas e normotensas. **MÉTODOS:** Foram realizadas curvas concentração-resposta induzidas pela fenilefrina na presença e ausência de PVAT e endotélio em ratas prenhes normotensas (Norm-Preg) e hipertensas (HTN-Preg). A pressão arterial materna, os parâmetros fetais e placentários, a angiogênese e os níveis de H_2S também foram avaliados. **RESULTADOS:** A hipertensão gestacional foi associada ao desequilíbrio angiogênico e a restrição do crescimento fetal e placentário e o PVAT não se mostrou disfuncional. Além disso, sob a formação estimulada de H_2S pelo PVAT, mas não no endotélio, houve redução nas curvas concentração-resposta à fenilefrina em aortas de ratas HTN-Preg. Ainda, o inibidor da síntese de H_2S foi responsável por eliminar os efeitos anticontráteis exercidos pelo PVAT e pelo endotélio. Ademais, o efeito anticontrátil do PVAT, mas não do endotélio foi abolido pelo bloqueador dos canais de potássio sensíveis ao ATP. Consistentemente, níveis elevados de H_2S no PVAT, placenta e plasma, mas não em aortas sem PVAT também foram observados no grupo HTN-Preg. **CONCLUSÃO:** O PVAT e o endotélio exercem efeitos anticontráteis, mas a ação do PVAT é dependente de canais de potássio sensíveis ao ATP em aorta de ratas prenhes normotensas e hipertensas, enquanto que a formação estimulada de H_2S preserva o efeito anticontrátil do PVAT, mas não do endotélio, em aorta de ratas prenhes hipertensas, sugerindo um papel fundamental do H_2S derivado do PVAT.

Palavras-chave: Sulfeto de Hidrogênio; Tecido Adiposo Perivascular; Hipertensão Gestacional

Abstract

ABSTRACT

INTRODUCTION: Perivascular adipose tissue (PVAT) releases diffusible adipocyte-derived relaxing factors (ADRFs) under physiological conditions, which possibly play key roles to modulate the vascular tone. It was demonstrated that the inactivation of ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP} channels) impaired the anticontractile effect of PVAT. Further studies have shown that hydrogen sulfide (H_2S) is released by PVAT due to the expression of cystathionine gamma lyase (CSE) and that (H_2S) acts through the activation of K_{ATP} channels. In addition, PVAT is impaired in pathophysiological situations such as hypertension. However, it is not yet well explored during hypertension in pregnancy. Therefore, we aimed to examine the involvement of PVAT-derived H_2S to modulate the vascular tone in aorta from normotensive and hypertensive pregnant rats. **METHODS:** Phenylephrine-induced contractions in the presence and absence of PVAT and endothelium in aortas from normotensive pregnant (Norm-Preg) and HTN-Preg rats were investigated. Maternal blood pressure, fetal-placental parameters, angiogenesis and H_2S levels were also assessed. **RESULTS:** Hypertensive pregnancy associated with angiogenic imbalance and fetal-placental growth restrictions revealed that there is no PVAT dysfunction. Moreover, under stimulated H_2S formation PVAT, but not endothelium, reduces phenylephrine-induced contractions in aortas from HTN-Preg rats. Also, H_2S synthesis inhibitor abolishes anticontractile effects displayed by PVAT and endothelium. Furthermore, anticontractile effect of PVAT, but not of endothelium, was eliminated by ATP-sensitive potassium channels blocker. Consistently, increased H_2S levels in PVAT, placenta and plasma, but not in aortas without PVAT were observed in the HTN-Preg group as well. **CONCLUSIONS:** PVAT and endothelium provide anticontractile effects, but PVAT action is ATP-sensitive potassium channels dependent in aortas from normotensive and hypertensive pregnant rats, while stimulated H_2S production preserves anticontractile effect of PVAT, but not of endothelium, in aortas from hypertensive pregnant rats, implying a key role for PVAT-derived H_2S .

Key words: Hydrogen Sulfide; Perivascular adipose tissue; Hypertensive pregnancy.

Parte I

Introdução

INTRODUÇÃO

1.1. Tecido Adiposo Perivascular (PVAT)

O tecido adiposo perivascular (PVAT) por muitos anos foi limitado a um tecido de reserva energética e de termorregulação. No entanto, há mais de duas décadas foi observado que anéis aórticos de ratos com PVAT eram menos responsivos aos efeitos constritores de norepinefrina quando comparados a anéis desprovidos de PVAT (Soltis e Cassis, 1991).

O PVAT corresponde a uma camada de gordura que envolve as principais artérias sistêmicas (Mann et al., 2015, Zaborska, Wareing e Austing, 2017). Demais estudos demonstram que o PVAT em condições normais libera substâncias vasoativas atuando também sobre a modulação do tônus vascular (Beltowski, 2013; Ayala-Lopez *et al.*, 2014; Mann *et al.*, 2015). O PVAT é considerado um tecido adiposo misto, pois possui gordura marrom e gordura branca (Eringa, Bakker e Van Hinsbergh, 2012); é formado durante o desenvolvimento embrionário e permanece como uma camada fina que circunda os vasos e se mantém no decorrer da vida (Beltowski, 2013). Na década seguinte, foi observado que os efeitos vasoconstritores da angiotensina II, serotonina e fenilefrina (Phe) também eram menores na presença de PVAT (Lohn et al., 2002).

Foi demonstrado que o PVAT libera diversas substâncias vasodilatadoras incluindo o peróxido de hidrogênio (Gao *et al.*, 2007), a adiponectina (Fesus *et al.*, 2007), a angiotensina 1-7 (Lee *et al.*, 2009), o óxido nítrico (NO) (Dashwood *et al.*, 2007) e o metil palmitato (Lee *et al.*, 2011). Estudos sugerem que o PVAT secreta um fator humoral denominado fator de relaxamento derivado do tecido adiposo (ADRF, do inglês *adipose tissue derived relaxing factor*) (Dubrovskaja *et al.*, 2004, Mann *et al.*, 2015, Lee et al., 2009., Lohn et al., 2002) e ainda que, o efeito vasodilatador do ADRF foi atenuado na presença de glibenclamida, um bloqueador de canal de potássio sensível ao ATP (K_{ATP}) (Lohn et al.,

2002; Beltowski, 2013), sugerindo que a natureza molecular do ADRF pode ser vinculada ao H₂S, visto que as respostas obtidas nesses estudos que analisaram os mecanismos vasculares do ADRF comportam-se de forma semelhante às respostas vasculares do H₂S (Beltowski et al., 2015).

1.2. Sulfeto de Hidrogênio (H₂S)

A produção endógena do H₂S foi descrita por Abe & Kimura em 1996 (Abe e Kimura, 1996), incluindo o H₂S entre os transportadores gasosos, juntamente com o NO e o monóxido de carbono (CO). O H₂S pode ser produzido por vias não-enzimáticas e enzimáticas, sendo a via enzimática a de maior relevância, pois é responsável por produzir a maior parte do H₂S endógeno (Cirino, Velleco e Bucci, 2017). O H₂S é produzido pelas enzimas cistationina- γ -líase (CSE), cistationina- β -sintase (CBS) e pela 3-mercaptopiruvato sulfurtransferase (3-MST) (Abe e Kimura, 1996; Hosoki, Matsuki e Kimura, 1997; Cirino Velleco e Bucci, 2017; Kanagy, Szabo e Papapetropoulos, 2017). A CBS está presente predominantemente no sistema nervoso central e no fígado, enquanto a 3MST esta majoritariamente presente na mitocôndria e a CSE no sistema cardiovascular (Powell et al., 2018). A produção endógena de H₂S no sistema cardiovascular pela CSE acontece na presença de um cofator chamado piridoxal 5-fosfato e de um substrato a L-cisteína (Asimakopoulou et al., 2013).

O H₂S possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, auxilia na inibição da formação de placas, reduz a pressão arterial e pode exercer efeito vasodilatador (Kanagy Szabo e Papapetropoulos, 2017). O papel do H₂S na regulação da pressão arterial foi observado em ratos *knockout* para CSE que desenvolveram hipertensão dependente de idade, hiper-homocisteinemia severa e disfunção endotelial (Yang *et al.*, 2008). Além disso, a inibição farmacológica da CSE com DL-propargilglicina (PAG) promoveu um

Conclusões e considerações finais

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nós concluímos que não há disfunção do PVAT na gestação saudável e que o PVAT, mas não o endotélio, é responsivo à formação estimulada de H₂S na hipertensão gestacional. Além disso, o efeito anticontrátil do PVAT é dependente dos canais de potássio sensíveis ao ATP.

Referências

REFERÊNCIAS

ABE, K.; KIMURA, H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 16, n. 3, p. 1066–1071, 1 fev. 1996.

ACOG. Hypertension in Pregnancy. **Obstet Gynecol**, v. 122, p. 9, 2013.

AL-JARALLAH, A.; ORIOWO, M. A. Loss of Anticontractile Effect of Perivascular Adipose Tissue on Pregnant Rats: A Potential Role of Tumor Necrosis Factor- α . **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 67, n. 2, p. 145–151, fev. 2016.

AMARAL, J. H. et al. Consistent antioxidant and antihypertensive effects of oral sodium nitrite in DOCA-salt hypertension. **Redox Biology**, v. 5, p. 340–346, 23 jun. 2015.

ASIMAKOPOULOU, A. et al. Selectivity of commonly used pharmacological inhibitors for cystathionine β synthase (CBS) and cystathionine γ lyase (CSE). **British Journal of Pharmacology**, v. 169, n. 4, p. 922–932, jun. 2013.

AYALA-LOPEZ, N. et al. Perivascular adipose tissue contains functional catecholamines. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 2, n. 3, p. e00041, 1 jun. 2014.

AYDINOGLU, F. et al. The interaction of l-cysteine/H₂S pathway and muscarinic acetylcholine receptors (mAChRs) in mouse corpus cavernosum. **Nitric Oxide: Biology and Chemistry**, v. 70, p. 51–58, 1 nov. 2017.

BELTOWSKI, J. Endogenous hydrogen sulfide in perivascular adipose tissue: role in the regulation of vascular tone in physiology and pathology. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 91, n. 11, p. 889–898, nov. 2013.

BELTOWSKI, J. et al. Hydrogen-sulfide-mediated vasodilatory effect of nucleoside 5'-monophosphorothioates in perivascular adipose tissue. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 93, n. 7, p. 585–595, jul. 2015.

BELTOWSKI, J.; JAMROZ-WIŚNIEWSKA, A. Hydrogen Sulfide in the Adipose Tissue-Physiology, Pathology and a Target for Pharmacotherapy. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 22, n. 1, 31 dez. 2016.

BERNSTEIN, I. M.; ZIEGLER, W.; BADGER, G. J. Plasma volume expansion in early pregnancy. **Obstetrics and Gynecology**, v. 97, n. 5 Pt 1, p. 669–672, maio 2001.

BIAN, Z.; SHIXIA, C.; DUAN, T. First-Trimester Maternal Serum Levels of sFLT1, PGF and ADMA Predict Preeclampsia. **PLoS One**, v. 10, n. 4, p. e0124684, 2015.

BIRD, I. M.; ZHANG, L.; MAGNESS, R. R. Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 284, n. 2, p. R245-258, fev. 2003.

BOOPATHY, G. T. K. et al. Cavin-2 regulates the activity and stability of endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) in angiogenesis. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 292, n. 43, p. 17760–17776, 27 2017.

CHANG, L. et al. Paradoxical roles of perivascular adipose tissue in atherosclerosis and hypertension. **Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society**, v. 77, n. 1, p. 11–18, 2013.

CHIMINI, J. S. et al. Placental nitric oxide formation and endothelium-dependent vasodilation underlie pravastatin effects against angiogenic imbalance, hypertension in pregnancy and intrauterine growth restriction. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 124, n. 4, p. 385–393, abr. 2019.

CIRINO, G.; VELLECCO, V.; BUCCI, M. Nitric oxide and hydrogen sulfide: the gasotransmitter paradigm of the vascular system. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 22, p. 4021–4031, nov. 2017.

CLARK, S. L. et al. Position change and central hemodynamic profile during normal third-trimester pregnancy and post partum. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 164, n. 3, p. 883–887, mar. 1991.

CREANGA, A. A. et al. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011-2013. **Obstetrics and Gynecology**, v. 130, n. 2, p. 366–373, 2017.

CRISPI, F. et al. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early-versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 31, n. 3, p. 303–309, mar. 2008.

DASHWOOD, M. R. et al. Does periadventitial fat-derived nitric oxide play a role in improved saphenous vein graft patency in patients undergoing coronary artery bypass surgery? **Journal of Vascular Research**, v. 44, n. 3, p. 175–181, 2007.

D'EMMANUELE DI VILLA BIANCA, R. et al. Hydrogen sulfide-induced dual vascular effect involves arachidonic acid cascade in rat mesenteric arterial bed. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 337, n. 1, p. 59–64, abr. 2011.

DONKER, R. B. et al. Plasma factors in severe early-onset preeclampsia do not substantially alter endothelial gene expression in vitro. **Journal of the Society for Gynecologic Investigation**, v. 12, n. 2, p. 98–106, fev. 2005.

DÖTSCH, J. et al. Increase of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 mRNA expression in human placenta during gestation. **European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology**, v. 97, n. 2, p. 163–167, ago. 2001.

DUBROVSKA, G. et al. Mechanisms of ADRF release from rat aortic adventitial adipose tissue. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 286, n. 3, p. H1107-1113, mar. 2004.

EHSANIPOOR, R. M. et al. Nitric oxide and carbon monoxide production and metabolism in preeclampsia. **Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)**, v. 20, n. 5, p. 542–548, maio 2013.

ELEUTERIO, N. M. et al. Relationship between adiponectin and nitrite in healthy and preeclampsia pregnancies. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical**

Chemistry, v. 423, p. 112–115, 23 ago. 2013.

ERINGA, E. C.; BAKKER, W.; VAN HINSBERGH, V. W. M. Paracrine regulation of vascular tone, inflammation and insulin sensitivity by perivascular adipose tissue. **Vascular Pharmacology**, v. 56, n. 5–6, p. 204–209, jun. 2012.

ERTUNA, E. et al. The role of eNOS on the compensatory regulation of vascular tonus by H₂S in mouse carotid arteries. **Nitric Oxide: Biology and Chemistry**, v. 69, p. 45–50, 30 set. 2017.

FANG, L. et al. Hydrogen sulfide derived from periadventitial adipose tissue is a vasodilator. **Journal of Hypertension**, v. 27, n. 11, p. 2174–2185, nov. 2009.

FERRAZ, L; BORDIGNON, M. Mortalidade materna no Brasil: uma realidade que precisa melhorar. **Rev. baiana saúde pública**, 2012. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-0233/2012/v36n2/a3253.pdf>>. Acesso em: 14 jul. 2019.

FÉSÜS, G. et al. Adiponectin is a novel humoral vasodilator. **Cardiovascular Research**, v. 75, n. 4, p. 719–727, 1 set. 2007.

FILIPOVIC, M. R. Persulfidation (S-sulphydration) and H₂S. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 230, p. 29–59, 2015.

FURCHGOTT, R. F. The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. **JAMA**, v. 276, n. 14, p. 1186–1188, 9 out. 1996.

FURCHGOTT, R. F.; JOTHIANANDAN, D. Endothelium-dependent and -independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light. **Blood Vessels**, v. 28, n. 1–3, p. 52–61, 1991.

GÁLVEZ, B. et al. Perivascular adipose tissue and mesenteric vascular function in spontaneously hypertensive rats. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 26, n. 6, p. 1297–1302, jun. 2006.

GAO, Y.-J. et al. Modulation of vascular function by perivascular adipose tissue: the role of endothelium and hydrogen peroxide. **British Journal of Pharmacology**, v. 151, n. 3, p. 323–331, jun. 2007.

GARAMVÖLGYI, Z. et al. Increased circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) levels in gestational diabetes mellitus: a pilot study. **Cell Stress & Chaperones**, v. 20, n. 4, p. 575–581, jul. 2015.

GONÇALVES-RIZZI, V. H. et al. Sodium nitrite attenuates hypertension-in-pregnancy and blunts increases in soluble fms-like tyrosine kinase-1 and in vascular endothelial growth factor. **Nitric Oxide: Biology and Chemistry**, v. 57, p. 71–78, 01 2016.

HOLWERDA, K. M. et al. Hydrogen sulfide attenuates sFlt1-induced hypertension and renal damage by upregulating vascular endothelial growth factor. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 25, n. 4, p. 717–725, abr. 2014.

- HOSOKI, R.; MATSUKI, N.; KIMURA, H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 237, n. 3, p. 527–531, 28 ago. 1997.
- HSU, C.-N. et al. Early Supplementation of d-Cysteine or l-Cysteine Prevents Hypertension and Kidney Damage in Spontaneously Hypertensive Rats Exposed to High-Salt Intake. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 62, n. 2, 2018.
- HUPPERTZ, B.; PEETERS, L. L. H. Vascular biology in implantation and placentation. **Angiogenesis**, v. 8, n. 2, p. 157–167, 2005.
- HYTTEN, F. Blood volume changes in normal pregnancy. **Clinics in Haematology**, v. 14, n. 3, p. 601–612, out. 1985.
- IANOSI-IRIMIE, M. et al. A rat model of preeclampsia. **Clinical and Experimental Hypertension (New York, N.Y.: 1993)**, v. 27, n. 8, p. 605–617, nov. 2005.
- IRANI, R. A.; XIA, Y. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. **Placenta**, v. 29, n. 9, p. 763–771, set. 2008.
- JARDIM, L. L. et al. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 447, p. 34–38, 20 jul. 2015.
- KAÇAR, S. et al. L-Cysteine Partially Protects Against Acrylamide-Induced Testicular Toxicity. **Balkan Medical Journal**, v. 35, n. 4, p. 311–319, jul. 2018.
- KANAGY, N. L.; SZABO, C.; PAPAPETROPOULOS, A. Vascular biology of hydrogen sulfide. **American Journal of Physiology. Cell Physiology**, v. 312, n. 5, p. C537–C549, 1 maio 2017.
- KONG, L.-R. et al. Decrease of Perivascular Adipose Tissue Browning Is Associated With Vascular Dysfunction in Spontaneous Hypertensive Rats During Aging. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 400, 2018.
- LEE, R. M. K. W. et al. Endothelium-dependent relaxation factor released by perivascular adipose tissue. **Journal of Hypertension**, v. 27, n. 4, p. 782–790, abr. 2009.
- LEE, Y.-C. et al. Role of perivascular adipose tissue-derived methyl palmitate in vascular tone regulation and pathogenesis of hypertension. **Circulation**, v. 124, n. 10, p. 1160–1171, 6 set. 2011.
- LÖHN, M. et al. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 16, n. 9, p. 1057–1063, jul. 2002.
- LU, C. et al. Alterations in perivascular adipose tissue structure and function in hypertension. **European Journal of Pharmacology**, v. 656, n. 1–3, p. 68–73, 10 abr. 2011.
- LUIZON, M. R. et al. Antihypertensive therapy in pre-eclampsia: effects of plasma from nonresponsive patients on endothelial gene expression. **Pharmacogenomics**, v. 17, n. 10, p. 1121–1127, 2016.

MACKENZIE, R. M. et al. Endothelial FOS expression and pre-eclampsia. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 119, n. 13, p. 1564–1571, dez. 2012.

MANN, S. E. et al. Perivascular Adipose Tissue: A Novel Regulator of Vascular Tone in the Rat Pregnancy. **Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)**, v. 22, n. 7, p. 802–807, jul. 2015.

MARCH, M. I. et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes among Haitian Women with Preeclampsia. **PloS One**, v. 10, n. 5, p. e0126815, 2015.

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

MAYNARD, S. E. et al. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. **Pediatric Research**, v. 57, n. 5 Pt 2, p. 1R-7R, maio 2005.

MCMASTER, M. T.; ZHOU, Y.; FISHER, S. J. Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia. **Seminars in Nephrology**, v. 24, n. 6, p. 540–547, nov. 2004.

MEYER, M. C.; BRAYDEN, J. E.; MCLAUGHLIN, M. K. Characteristics of vascular smooth muscle in the maternal resistance circulation during pregnancy in the rat. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 169, n. 6, p. 1510–1516, dez. 1993.

MISTRY, R. K. et al. Transcriptional Regulation of Cystathionine- γ -Lyase in Endothelial Cells by NADPH Oxidase 4-Dependent Signaling. **Journal of Biological Chemistry**, v. 291, n. 4, p. 1774–1788, 22 jan. 2016.

NELSON, S. H. et al. Increased nitric oxide synthase activity and expression in the human uterine artery during pregnancy. **Circulation Research**, v. 87, n. 5, p. 406–411, 1 set. 2000.

ONO, K. et al. Redox chemistry and chemical biology of H₂S, hydropersulfides, and derived species: implications of their possible biological activity and utility. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 77, p. 82–94, dez. 2014.

OSOL, G.; MOORE, L. G. Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. **Microcirculation (New York, N.Y.: 1994)**, v. 21, n. 1, p. 38–47, jan. 2014.

PALMER, S. K. et al. Quantitative estimation of human uterine artery blood flow and pelvic blood flow redistribution in pregnancy. **Obstetrics and Gynecology**, v. 80, n. 6, p. 1000–1006, dez. 1992.

PAN, L. L. et al. Role of cystathionine γ -lyase/hydrogen sulfide pathway in cardiovascular disease: a novel therapeutic strategy? **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 17, n. 1, p. 106–118, 1 jul. 2012.

PIMENTEL, A. M. L. et al. L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with pre-eclampsia. **Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension**, v. 36, n. 9, p. 783–788, set. 2013.

POSSOMATO-VIEIRA, J. S. et al. Increases in placental nitric oxide, but not nitric oxide-

mediated relaxation, underlie the improvement in placental efficiency and antihypertensive effects of hydrogen sulphide donor in hypertensive pregnancy. **Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology**, v. 45, n. 11, p. 1118–1127, nov. 2018.

POSSOMATO-VIEIRA, J. S. et al. Sodium hydrosulfide prevents hypertension and increases in vascular endothelial growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in hypertensive pregnant rats. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 389, n. 12, p. 1325–1332, dez. 2016.

POSSOMATO-VIEIRA, J. S.; KHALIL, R. A. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. **Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)**, v. 77, p. 361–431, 2016.

POWELL, C. R.; DILLON, K. M.; MATSON, J. B. A review of hydrogen sulfide (H₂S) donors: Chemistry and potential therapeutic applications. **Biochemical Pharmacology**, v. 149, p. 110–123, 2018.

ROCHA-PENHA, L. et al. Myeloperoxidase in Hypertensive Disorders of Pregnancy and Its Relation With Nitric Oxide. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 69, n. 6, p. 1173–1180, 2017.

SCHIESSL, B. et al. Plasma- and urine concentrations of nitrite/nitrate and cyclic Guanosinemonophosphate in intrauterine growth restricted and preeclamptic pregnancies. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 274, n. 3, p. 150–154, jun. 2006.

SHAH, D. A.; KHALIL, R. A. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. **Biochemical Pharmacology**, v. 95, n. 4, p. 211–226, 15 jun. 2015.

SHEIBANI, L. et al. Augmented H₂S production via cystathionine-beta-synthase upregulation plays a role in pregnancy-associated uterine vasodilation. **Biology of Reproduction**, v. 96, n. 3, p. 664–672, 01 2017.

SLADEK, S. M.; MAGNESS, R. R.; CONRAD, K. P. Nitric oxide and pregnancy. **The American Journal of Physiology**, v. 272, n. 2 Pt 2, p. R441-463, fev. 1997.

SOLTIS, E. E.; CASSIS, L. A. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness. **Clinical and Experimental Hypertension. Part A, Theory and Practice**, v. 13, n. 2, p. 277–296, 1991.

SOMA-PILLAY, P. et al. Physiological changes in pregnancy. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 27, n. 2, p. 89–94, 2016.

TANO, J.-Y.; SCHLEIFENBAUM, J.; GOLLASCH, M. Perivascular adipose tissue, potassium channels, and vascular dysfunction. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 34, n. 9, p. 1827–1830, set. 2014.

TORRY, D. S.; LABARRERE, C. A.; MCINTYRE, J. A. Uteroplacental vascular involvement in recurrent spontaneous abortion. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**, v. 10, n. 5, p. 379–382, out. 1998.

TUZCU, Z. B. et al. Circulating endothelial cell number and markers of endothelial dysfunction in previously preeclamptic women. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 213, n. 4, p. 533.e1–7, out. 2015.

UZAN, J. et al. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. **Vascular Health and Risk Management**, v. 7, p. 467–474, 2011.

VIRTANEN, A. et al. Strong inhibitory effect of pre-eclampsia serum on angiogenesis detected in vitro by human cell-based angiogenesis tests. **Pregnancy Hypertension**, v. 6, n. 4, p. 367–373, out. 2016.

WANG, K. et al. Dysregulation of hydrogen sulfide producing enzyme cystathionine γ -lyase contributes to maternal hypertension and placental abnormalities in preeclampsia. **Circulation**, v. 127, n. 25, p. 2514–2522, 25 jun. 2013.

WILLIAMS, D. J. et al. Nitric oxide-mediated vasodilation in human pregnancy. **The American Journal of Physiology**, v. 272, n. 2 Pt 2, p. H748-752, fev. 1997.

XIAO, D.; BUCHHOLZ, J. N.; ZHANG, L. Pregnancy attenuates uterine artery pressure-dependent vascular tone: role of PKC/ERK pathway. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 290, n. 6, p. H2337-2343, jun. 2006.

YAN, H.; DU, J.; TANG, C. The possible role of hydrogen sulfide on the pathogenesis of spontaneous hypertension in rats. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 313, n. 1, p. 22–27, 2 jan. 2004.

YANG, G. et al. Cystathionine gamma-lyase deficiency and overproliferation of smooth muscle cells. **Cardiovascular Research**, v. 86, n. 3, p. 487–495, 1 jun. 2010.

YANG, G. et al. H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase. **Science (New York, N.Y.)**, v. 322, n. 5901, p. 587–590, 24 out. 2008.

ZABORSKA, K. E. et al. The Role of O-GlcNAcylation in Perivascular Adipose Tissue Dysfunction of Offspring of High-Fat Diet-Fed Rats. **Journal of Vascular Research**, v. 54, n. 2, p. 79–91, 2017.

ZABORSKA, K. E.; WAREING, M.; AUSTIN, C. Comparisons between perivascular adipose tissue and the endothelium in their modulation of vascular tone. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 20, p. 3388–3397, out. 2017.

ZHANG, H.-H. et al. Pregnancy Augments VEGF-Stimulated In Vitro Angiogenesis and Vasodilator (NO and H₂S) Production in Human Uterine Artery Endothelial Cells. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 102, n. 7, p. 2382–2393, 01 2017.

ZHU, M. et al. Restoring placental growth factor-soluble fms-like tyrosine kinase-1 balance reverses vascular hyper-reactivity and hypertension in pregnancy. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 311, n. 3, p. R505-521, 01 2016.

ZHU, R.; XIAO, D.; ZHANG, L. Potassium channels and uterine vascular adaptation to

pregnancy and chronic hypoxia. **Current Vascular Pharmacology**, v. 11, n. 5, p. 737–747, set. 2013.