RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 31/07/2025.

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

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO ISOFLURANO NA BIODISPONIBILIDADE DE ÓXIDO NÍTRICO NA HIPERTENSÃO GESTACIONAL EM RATAS

Serginara David Rodrigues

Botucatu - SP
2023

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

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO ISOFLURANO NA BIODISPONIBILIDADE DE ÓXIDO NÍTRICO NA HIPERTENSÃO GESTACIONAL EM RATAS

Serginara David Rodrigues

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

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior

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

Rodrigues, Serginara David.
Avaliação dos efeitos do isoflurano na biodisponibilidade de óxido nítrico na hipertensão gestacional em ratas / Serginara David Rodrigues. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu
Orientador: Carlos Alan Candido Dias Junior
Capes: 21004005

1. Endotélio. 2. Biodisponibilidade. 3. Hipertensão na gravidez. 4. Isoflurano. 5. Óxido nítrico.

Palavras-chave: Disfunção endotelial; Distúrbios hemodinâmicos; Hipertensão gestacional; Isoflurano; Óxido nítrico.

Serginara David Rodrigues

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO ISOFLURANO NA BIODISPONIBILIDADE DE ÓXIDO NÍTRICO NA HIPERTENSÃO GESTACIONAL EM RATAS

BANCA EXAMINADORA

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

Profa. Dra. Simone Regina Potje
Universidade do Estado de Minas Gerais – UEMG
Departamento de Ciências Médicas
Membro Titular

Luís Antonio Justulin Junior
Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP
Departamento de Biologia Estrutural e Funcional
Membro Titular

Data da Defesa: 31 de julho de 2023.

FINANCIAMENTO:



Bolsista FAPESP/ Mestrado: (Proc. 2021/03792-1)

período de vigência 01/03/2022 à 31/07/2023

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

DEDICATÓRIA

“Sonhos são portais acessíveis. Não pare.”

Dedico este trabalho às mulheres que dão sentido à minha vida: Maria do Socorro, Alzira Rodrigues (in memoriam) e Sergiane Rodrigues. A vocês, expresso a minha gratidão eterna.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, nosso mestre maior, pela oportunidade de evoluir diariamente através das alegrias e desafios da vida. Sigo inspirada na sua sabedoria divina.

A minha família, mais conhecida como “família buscapé”, pelas vibrações positivas.

A minha mãe, Maria do Socorro, minha maior incentivadora, aquela que me dá combustível para seguir com os meus sonhos.

A minha querida irmã, Sergiane, um exemplo de sabedoria moral e espiritual. Sempre acalentando meu coração com mensagens de conforto e esperança.

Ao meu querido companheiro no amor e na vida, José Gabriel. Obrigada por me dar exemplos todos os dias de que nossos sonhos são possíveis.

Ao meu “paidrasto” Lauro, por ter contribuído com a minha educação, pelo incentivo diário. Seus ensinamentos são valiosos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Alan Dias Junior, por ter acreditado no meu potencial, pelo tempo dedicado a esta pesquisa e por todo direcionamento durante este trabalho.

Aos meus amigos, que de alguma forma contribuíram em cada fase da minha vida, por vibrarem comigo e pelo apoio incondicional. Vocês são essenciais.

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

Aos Professores e funcionários do Departamento de Biofísica e Farmacologia pelos ensinamentos e convivência diária.

Não poderia deixar de agradecer à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio financeiro.

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

E por fim, aos animais utilizados neste estudo. Minha gratidão.

PREFÁCIO

A dissertação intitulada: “Avaliação dos efeitos do isoflurano na biodisponibilidade de óxido nítrico na hipertensão gestacional em ratas”, está dividida em três partes:

Primeiramente, a dissertação traz uma breve introdução sobre as repercussões vasculares na gestação normal, seguida de uma abordagem sobre a fisiopatologia dos distúrbios hipertensivos na gestação. Além disso, nesta mesma seção estão apresentadas as evidências na literatura sobre a anestesia com o isoflurano durante procedimentos obstétricos e não obstétricos, e os potenciais efeitos protetores deste anestésico.

A segunda parte apresenta dados do artigo submetido em revista, intitulado “*Pregnancy hypertension-associated endothelial dysfunction is attenuated by isoflurane anesthesia: evidence of protective effect-related to increases in nitric oxide*”. Nele foi descrito os potenciais efeitos protetores do isoflurano contra a disfunção endotelial, hiper-reatividade e pesos fetal e placentário prejudicados no distúrbio hipertensivo da gestação, além dos efeitos do isoflurano nos parâmetros hemodinâmicos na hipertensão gestacional.

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

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

Disciplinas cursadas

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

Disciplinas Aproveitadas	Calendário	Conceito	Frequência	Créditos	Carga horária
Enfermidades Infecto-Contagiosas de Cães: Etiopatogenia, Clínica, Diagnóstico, Tratamento e Profilaxia	2º/2020	A	93,3%	6	90
Técnicas Avançadas de Diagnóstico por Imagem: Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética	2º/2020	A	100%	2	30
Tópicos Especiais: Tópicos Avançados em Fluidoterapia, Equilíbrio Ácido Básico e Eletrolítico	2º/2020	A	100%	2	30

Artigos publicados:

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

Lins, José Gabriel Gonçalves; **Rodrigues, Serginara David**; Albuquerque, Ana Cláudia Alexandre; Marques, Ana Valéria Mello de Souza. Role of integrated crop-livestock system on amelioration of heat stress on crossbred Brazilian sheep in semiarid region of northeastern Brazil. SMALL RUMINANT RESEARCH, v.204, p.106513, 2021.

Participação em eventos científicos:

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

XXVI Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, 2022.

XI Simpósio de Farmacologia e Biotecnologia da UNESP, 2022

6° Fórum Latino-Americano de Qualidade e Segurança na Saúde: Em Busca do Novo Normal, 2021.

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

X Simpósio de Farmacologia e Biotecnologia da UNESP, 2021.

Resumos em eventos científicos:

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

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

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

LISTA DE ABREVIATURAS

ACh – acetilcolina

BSA – albumina de soro bovino (do inglês, bovine serum albumin)

DOCA – acetato de desoxicorticosterona

EDTA – ácido etilenodiamino tetra-acético

ELISA – ensaio de imuno adsorção enzimática

eNOS – óxido nítrico sintase endotelial

KH_2PO_4 – fosfato de potássio

L-NAME – Nω-nitro-L-arginina-metil éster

$MgSO_4$ – sulfato de magnésio

MMP-2 – metaloproteinase 2

NaCl – cloreto de sódio

NaHCO – bicarbonato de sódio

NED – cloridrato de N-(l-naftil) etilenodiamina

NO – óxido nítrico

NP-40 – nonidet P-40

pEC50 – logaritmo negativo da EC50

p-eNOS – fosforilação da enzima óxido nítrico sintase endotelial

pH – potencial hidrogeniônico

Phe – fenilefrina

PVDF – difluoreto de polivinilideno (membrana)

RIPA – tampão para ensaio de imunoprecipitação

SDS – Diocitil Sulfo-Succinato

SNP – nitroprussiato de sódio

TBA – ácido tiobarbitúrico

TBARS – espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico

TBS-T – tampão tris-salina acrescido de Tween 20

VEGF – fator de crescimento do endotélio vascular

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Design experimental. As medidas hemodinâmicas foram registradas no 1º, 7º, 14º, 17º e 20º dias de gestação antes da anestesia nos grupos Preg, Preg+Iso, HTN-Preg e HTN-Preg+Iso. Após registros hemodinâmicos no 20º dia de gestação, ratas dos grupos Preg+Iso e HTN-Preg+Iso também foram submetidas à anestesia com isoflurano no 20º dia de gestação, e medidas hemodinâmicas consecutivas foram registradas a cada 15 min no início do estudo (BL), 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135 e 150 minutos de anestesia correspondentes aos respectivos tempos T15, T30, T45, T60, T75, T90, T105, T120, T135 e T150.....12

Figura 2. Medidas da pressão arterial sistólica (A), diastólica (D) e média (G) e frequência cardíaca (J) no 1º, 7º, 14º, 17º e 20º dias de gestação antes da anestesia com isoflurano nos grupos Preg, Preg+Iso, HTN-Preg e HTN-Preg+Iso. Após a indução da anestesia com isoflurano, as pressões arteriais sistólica (B), diastólica (E) e média (H) e a frequência cardíaca (K) também foram registradas na linha de base (BL) e avaliadas (a cada 15 minutos) no T15, T30, T45, T60, T75, T90, T105, T120, T135 e T150 nos grupos Preg+Iso e HTN-Preg+Iso. Alterações na pressão arterial sistólica (SAP, C), diastólica (DAP, F) e média (MAP, I) foram calculadas para comparar com as respectivas medidas pré-anestésicas registradas no 20º dia de gestação. Os valores são representados como ± DP. *P<0,05, HTN-Preg e HTN-Preg+Iso *versus* Preg; $^{+}$P<0,05, HTN-Preg e HTN-Preg+Iso *versus* Preg+Iso; $^{\#}$P<0,05 *versus* 20º dia de gestação e $^{\&}$P<0,05 *versus* Preg+Iso.....19

Figura 3. Pesos fetal (A) e placentário (B) registrados no 20º dia de gestação nos grupos Preg, Preg+Iso, HTN-Preg e HTN-Preg+Iso. Os valores são representados como médias ± DP. $^{\#}$P <0,05 *versus* grupo HTN-Preg …….....20

Figura 4. Contrações induzidas por fenilefrina nos anéis da aorta torácica com endotélio íntegro (A) e sem endotélio (B) dos grupos Preg, Preg+Iso, HTN-Preg e HTN-Preg+Iso. Os valores são representados como médias ± DP. $^{\#}$P<0,05 *versus* HTN-Preg.....21

Figura 5. Respostas induzidas por acetilcolina nos anéis da aorta torácica com endotélio íntegro e sem endotélio na ausência de L-NAME (A e B, respectivamente) e após pré-incubação com L-NAME (C e D, respectivamente) e pré-contração com fenilefrina (Phe) dos grupos Preg,

Preg+Iso, HTN-Preg e HTN-Preg+Iso. Os valores são representados como médias ± DP. #P <0,05 Preg, Preg+Iso e HTN-Preg+Iso *versus* HTN Preg.....23

Figura 6. Relaxamento independente do endotélio induzido por nitroprussiato de sódio nos anéis da aorta torácica com endotélio íntegro e sem endotélio (A e B, respectivamente) pré-contraídos com fenilefrina (Phe) dos grupos Preg, Preg+Iso, HTN-Preg e HTN-Preg+Iso. Os valores são representados como médias ± DP. #P<0,05 *versus* HTN-Preg, &P<0,05 *versus* HTN-Preg+Iso.....24

Figura 7. Bandas representativas da análise de western blot da expressão da proteína de fosforilação (p) de eNOS (p-eNOS) em Ser (1177) e eNOS total (A), densitometria para p-eNOS Ser (1177, B) e eNOS total (C) em aortas dos grupos Preg, Preg+Iso, HTN-Preg e HTN-Preg+Iso. Os valores são representados como médias ± DP. #P < 0,05 *versus* HTN Preg.....25

Figura 8. Níveis de metabólitos de NO (NOx) no plasma dos grupos Preg, Preg+Iso, HTN-Preg e HTN-Preg+Iso. Os valores são representados como médias ± DP. *P <0,05 *versus* Preg, e #P <0,05 *versus* HTN Preg.....26

Figura 9. Níveis de VEGF no plasma dos grupos Preg, Preg+Iso, HTN-Preg e HTN-Preg+Iso. Os valores são representados como médias ± DP. #P <0,05 *versus* HTN Preg.....27

Figura 10. Níveis de MDA no plasma dos grupos Preg, Preg+Iso, HTN-Preg e HTN-Preg+Iso. Os valores são representados como médias ± DP. *P<0,05 *versus* Preg.....28

Figura 11. Gel de zimografia SDS-PAGE representativo de homogenato de aorta torácica (A), atividades gelatinolíticas de 75 kDa MMP-2 (B), 72 kDa MMP-2 (C) e 65 kDa MMP-2 (D) dos grupos Preg, Preg+Iso, HTN-Preg e HTN-Preg+Iso. Os valores são representados como médias ± DP. *P<0,05 *versus* Preg. +P<0,05 *versus* Preg+Iso. #P <0,05 *versus* HTN-Preg…….29

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 1

1.1. Fisiologia vascular da gestação 1

1.2. Distúrbios hipertensivos da gestação 2

1.3. Anestesia inalatória na gestação 4

2. CAPÍTULO I 6

Pregnancy hypertension-associated endothelial dysfunction is attenuated by isoflurane anesthesia: evidence of protective effect-related to increases in nitric oxide 7

3. DISCUSSÃO 45

4. CONCLUSÃO 50

5. REFERÊNCIAS 50

6. APÊNDICES 58

RODRIGUES, S.D. **Avaliação dos efeitos do isoflurano na biodisponibilidade de óxido nítrico na hipertensão gestacional em ratas.** Dissertação (Mestrado) – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Botucatu, 63 f, 2023.

RESUMO

A disfunção endotelial induzida por hipertensão na gravidez associada a distúrbios hemodinâmicos é um desafio para procedimentos urgentes que requerem anestesia materna. O anestésico volátil isoflurano demonstrou efeitos protetores associados ao óxido nítrico (NO). O comprometimento da biodisponibilidade do NO também tem sido relacionado a distúrbios hipertensivos da gravidez. No entanto, esse efeito induzido pelo isoflurano ainda não está claro na hipertensão na gravidez. Portanto, o presente estudo examinou os potenciais efeitos protetores da anestesia com isoflurano na disfunção endotelial e nas alterações hemodinâmicas induzidas pela gravidez hipertensiva associada à restrição do crescimento fetal e placentário. Os animais foram distribuídos em quatro grupos: ratas grávidas normotensas (Preg), ratas grávidas anestesiadas (Preg+Iso), ratas grávidas hipertensas (HTN-Preg) e ratas grávidas hipertensas anestesiadas (HTN-Preg+Iso). Pressões arteriais sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca, peso fetal e placentário, contração vascular, vasodilatação dependente de NO derivado do endotélio e níveis de NO foram avaliados. Os níveis do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a expressão da fosforilação da NO sintase (eNOS) Serina (1177) (p-eNOS) também foram examinados. Nossos resultados demonstram que a anestesia com isoflurano produziu efeitos hipotensores mais expressivos, efeitos relacionados à prevenção contra perdas de peso fetal e placentário, resposta vasocontrátil hiper-reativa, vasodilatação dependente de NO derivado do endotélio prejudicada, níveis reduzidos de VEGF e expressão diminuída de p-eNOS nas ratas HTN-Preg+Iso comparadas ao grupo HTN-Preg. Em conclusão, a anestesia com isoflurano protege a função endotelial materna na hipertensão da gravidez e, possivelmente, o NO derivado do endotélio está envolvido.

Palavras-chave: disfunção endotelial; hipertensão gestacional; isoflurano; óxido nítrico; distúrbios hemodinâmicos; anestesia.

RODRIGUES, S.D. **Evaluation of the effects of isoflurane on the bioavailability of nitric oxide in gestational hypertension in rats.** Dissertação (Mestrado) – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Botucatu, 63 f, 2023.

ABSTRACT

Pregnancy hypertension-induced endothelial dysfunction associated with hemodynamic derangements is a challenge for urgent procedures that require maternal anesthesia. The volatile anesthetic isoflurane has demonstrated nitric oxide (NO)-associated protective effects. Impairment of NO bioavailability has also been related to hypertensive disorders of pregnancy. However, this isoflurane-induced effect is still unclear in pregnancy hypertension. Therefore, the present study examined the potential protective effects of isoflurane anesthesia on endothelial dysfunction and hemodynamic changes induced by hypertensive pregnancy associated with fetal and placental growth restriction. Animals were distributed into four groups: normotensive pregnant rats (Preg), anesthetized pregnant rats (Preg+Iso), hypertensive pregnant rats (HTN-Preg) and anesthetized hypertensive pregnant rats (HTN-Preg+Iso). Systolic, diastolic and mean arterial pressures, heart rate, fetal and placental weights, vascular contraction, endothelium-derived NO-dependent vasodilation, and NO levels were assessed. The vascular endothelial growth factor (VEGF) levels and endothelial NO synthase (eNOS) Serine (1177) phosphorylation (p-eNOS) expression were also examined. Our results demonstrate that isoflurane anesthesia produced more expressive hypotensive effects, which were related to the preventions against fetal and placental weight losses, hyper-reactive vasocontraction response, impaired endothelium-derived NO-dependent vasodilation, reduced VEGF levels, and decreased p-eNOS expression in the HTN-Preg+Iso rats compared to HTN-Preg group. In conclusion, isoflurane anesthesia protects maternal endothelial function in pregnancy hypertension, and possibly endothelium-derived NO is involved.

Keywords: endothelial dysfunction; gestational hypertension; isoflurane; nitric oxide; hemodynamic derangements; anesthesia.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Fisiologia vascular da gestação

A gestação normal é associada com alterações fisiológicas significativas a nível cardiovascular, e estas demandas ocorrem para atender as necessidades metabólicas da mãe e do feto (SANGHAVI; RUTHERFORD, 2014). Estas alterações incluem aumento do volume sanguíneo (volemia) e do débito cardíaco, diminuição da resistência vascular e vasodilatação sistêmicas (THORNBURG et al., 2000). A invasão trofoblástica uterina também é um processo necessário para que aconteça o desenvolvimento fetoplacentário, sendo o responsável por garantir o suprimento sanguíneo adequado para o espaço interveloso regulando também a tolerância imunológica maternofetal (ILLSLEY et al, 2020).

Esse processo de adaptação envolve inúmeros mediadores da vasodilatação dependente do endotélio e redistribuição do fluxo sanguíneo para os tecidos e órgãos vitais maternos (VALDES et al., 2009; TANBE; KHALIL, 2010).

Durante a implantação embrionária, o útero se expande rapidamente, e após implantação, ocorre intensa neovascularização e remodelação para que a placenta se torne funcionalmente estável (DEY et al, 2004; WANG; DEY, 2006; CHA; SUN; DEY, 2012). Sendo assim, estas alterações fisiológicas uterinas advêm da regulação da angiogênese e da remodelação vascular durante a gravidez (KIM et al., 2013).

A angiogênese normal durante a gestação é regulada, principalmente, pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que tem por função promover a proliferação, migração e diferenciação de células endoteliais (FERRARA et al., 2016). Uma das principais funções do VEGF é regular positivamente os níveis de óxido nítrico (NO), um vasodilatador dependente do endotélio produzido pela enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), que regula o tônus vascular e participa das adaptações fisiológicas cardiovasculares durante a gestação (TRANQUILLI et al., 2004; SALVOLINI et al., 2019). O desequilíbrio dos fatores

angiogênicos e vasodilatadores derivados do endotélio (NO, por exemplo), podem resultar em distúrbios patológicos durante a gestação (TANBE; KHALIL, 2010; KIM et al., 2013; SUTTON; GEMMEL; POWERS, 2020).

1.2. Distúrbios hipertensivos da gestação

Os distúrbios hipertensivos da gestação estão entre as três principais causas de morbidade e mortalidade materna e fetal no mundo, e aumentou a incidência globalmente para 18,08 milhões no ano de 2019, com aumento na incidência de 10,92% de 1990 a 2019 (WANG et al., 2021). Estes distúrbios são classificados em quatro categorias: hipertensão crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica preexistente (WILKERSON; OGUNBODEDE; 2019). A pré-eclâmpsia é definida pelo aparecimento de hipertensão arterial após 20 semanas de gestação, acompanhada de proteinúria, disfunção de múltiplos órgãos e deficiência uteroplacentária; a hipertensão gestacional é semelhante a pré-eclâmpsia, entretanto somente é definida por aumento da pressão arterial após 20 semanas da gestação; a hipertensão crônica é definida pelo aparecimento da hipertensão arterial antes de 20 semanas da gravidez, e finalmente a hipertensão sobreposta é quando a gestante já apresenta uma hipertensão crônica e após 20 semanas de gestação os sinais de pré-eclâmpsia começam a aparecer (ACOG, 2013; METOKI et al., 2022).

A pré-eclâmpsia é um distúrbio específico da gravidez e tem envolvimento multissistêmico, associado ao risco de doença cardiovascular futura (SHAH; GUPTA, 2019). É uma condição que ocorre em 2% a 5% das mulheres grávidas e representa um dos principais distúrbios durante a gestação, além de estar associada a uma ampla variedade de fatores de risco (POON et al., 2019; VIANA-MATTIOLI et al., 2023).

A pré-eclâmpsia é caracterizada pela disfunção vascular materna com consequências cardiovasculares durante e após a gravidez, associada com a má placentação causada pela isquemia placentária (BRENNAN; MORTON; DAVIDGE, 2014). Acredita-se que alterações

nos níveis de mediadores vasodilatadores e vasoconstritores, bem como ativadores inflamatórios na circulação materna, desempenham um papel crucial na função vascular, incluindo o aumento do estresse oxidativo endotelial (BRENNAN; MORTON; DAVIDGE, 2014; DAIBER; CHLOPICKI; 2020).

O endotélio vascular é constituído por uma camada única de células endoteliais e sua localização entre o sangue e os tecidos vasculares desempenha um papel fundamental na integração e regulação dessas conexões, equilibrando a permeabilidade, a coagulação e o tônus vascular (LÜSCHER; BARTON, 1997). Além disso, o endotélio tem sido associado recentemente a inúmeras funções, incluindo regulação do metabolismo, autorregulação da angiogênese e reparação de danos (HASAN; FISCHER, 2021; XU et al., 2021; VIANA-MATTIOLI et al., 2023). Devido à dificuldade dos estudos dos mecanismos que envolvem a disfunção endotelial na pré-eclâmpsia em mulheres, modelos experimentais em ratas foram desenvolvidos, nos quais mostraram hipertensão, disfunção endotelial e exacerbação da reatividade vascular em modelos de hipertensão gestacional (KHALIL; GRANGER, 2002; LI; LAMARCA; RECKELHOFF, 2012; CHIMINI et al., 2019; POSSOMATO-VIEIRA et al., 2018).

O NO é um gás derivado do endotélio e desempenha um papel fundamental na homeostasia vascular, e vem sendo alvo de pesquisas no que diz respeito a distúrbios hipertensivos, inclusive na gestação, visto que, a produção de NO se eleva durante a gravidez para dar suporte a perfusão sanguínea uteroplacentária, entretanto, em casos de pré-eclâmpsia os níveis de NO estão reduzidos (MITCHELL et al., 2007; NUNES et al., 2022).

As reduções na síntese do NO durante a hipertensão na gestação aumenta a atividade gelatinolítica das metaloproteinases de matriz (MMPs), principalmente a MMP-2 e MMP-9, que são importantes reguladores da remodelação vascular uterina e aórtica durante a gestação (DEMACQ et al., 2008; MONTAGNANA et al., 2009; CHEN; KHALIL, 2017). Sugere-se

que, no processo fisiopatológico da hipertensão, as metaloproteinases de matriz estão envolvidas na degradação excessiva da matriz extracelular, e também na migração e proliferação das células do músculo liso vascular consequentemente aumentando o espessamento e rigidez do vaso (CASTRO et al., 2010).

Tem havido interesse no estudo de biomarcadores angiogênicos para estabelecer o diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia, e assim facilitar o manejo analgésico, anestésico e os cuidados intensivos da paciente com pré-eclâmpsia (RUSSEL, 2020).

1.3. Anestesia inalatória na gestação

A gravidez complicada pela presença de hipertensão grave representa um desafio para os anestesiologistas, e isso ocorre devido à combinação de aumento da pressão arterial e disfunção de vários órgãos, que requer uma abordagem anestésica capaz de garantir estabilidade hemodinâmica (MOODLEY; JJUUKO; ROUT, 2001). Em certos casos, cirurgias de cesariana de emergência podem ser necessárias tanto por indicações maternas quanto fetais (RUSSEL, 2020). Além disso, durante a gestação, também podem surgir a necessidade de procedimentos cirúrgicos não obstétricos, ocorrendo em aproximadamente de 1% a 2% das mulheres grávidas, seja por razões não relacionadas à gravidez ou por tratamento fetal ex útero intraparto (GARCIA et al., 2011; VASCO RAMIREZ; VALENCIA, 2020).

A utilização de agentes inalatórios é frequentemente recomendada em cirurgias não obstétricas, seja por procedimentos com indicação materna ou indicação de tratamento fetal intraparto, e quando a anestesia neuroaxial é contraindicada. (PANT et al. 2014; OLUTOYE et al., 2018; VAN DER VEEKEN et al., 2019; FERNANDES; DYER, 2019). Manter a normotensão e evitar a hipóxia é fundamental para o bem-estar fetal e materno (HAGGERTY; DALY, 2021), isso porque, na pré-eclâmpsia, a hipoperfusão uteroplacentária já é bem caracterizada (POSSOMATO-VIEIRA; KHALIL, 2016).

Relatos prévios evidenciaram a interação dos anestésicos voláteis com o músculo liso do vaso (VSM) e/ou com células endoteliais envolvendo o NO em vários leitos vasculares (AKATA; IZUMI; NAKASHIMA, 2000; TODA; TODA; HATANO, 2007). Estudos recentes apontam que os efeitos protetores do isoflurano estão relacionados ao NO, sintetizado pela enzima (NO) sintase endotelial (eNOS), e que este vasodilatador é recrutado por vias endógenas através do anestésico (XUAN et al., 2000; GE et al., 2010; LIU et al., 2019). Além disso, o VEGF pode ter um papel importante ligando-se ao receptor e participando da fosforilação da eNOS durante a cardioproteção pelo isoflurano (LIU et al., 2019). Chiari e colaboradores mostraram que o isoflurano produziu efeito protetor contra infarto do miocárdio em coelhos, e que a eNOS atua como mediador desse processo (CHIARI et al., 2005).

Portanto, devido à escassez da investigação dos potenciais efeitos protetores do isoflurano na gestação hipertensiva, o presente estudo foi desenhado para investigar os efeitos do isoflurano nos parâmetros hemodinâmicos maternos, níveis circulantes de metabólitos de NO, contração vascular induzida por fenilefrina e relaxamento mediado por NO derivado do endotélio em segmentos arteriais de ratas grávidas hipertensas. Além disso, examinamos os efeitos do isoflurano na perda de peso fetal e placentário, bem como o aumento do estresse oxidativo e da atividade de MMP-2 e MMP-9 induzidas pela gravidez hipertensiva. Investigamos também, a expressão total da eNOS e fosforilação desta proteína na hipertensão gestacional, assim como as concentrações de VEGF no plasma. Nossa hipótese é que o isoflurano aumenta os níveis de NO, reduzindo assim a disfunção endotelial associada a hipertensão, e que os seus efeitos protetores podem estar relacionados ao NO.

4. CONCLUSÃO

Em resumo, nossos achados mostram que o isoflurano protege o endotélio contra a disfunção e hiper-reatividade associadas à hipertensão gestacional, e que esses efeitos estão relacionados ao NO derivado do endotélio. Além disso, o isoflurano apresentou efeitos mais expressivos na hemodinâmica de ratas hipertensas em comparação com ratas normais, mas este efeito não afetou os pesos fetal e placentário. É possível que o isoflurano apresente segurança clínica em anestesia durante a gestação com distúrbios hipertensivos. Portanto, mais estudos são necessários para examinar a interação do isoflurano com a via VEGF-eNOS-NO no

endotélio materno, e assim confirmar a segurança do uso clínico deste anestésico inalatório.

5. REFERÊNCIAS

Akata T, Izumi K, Nakashima M. The action of sevoflurane on vascular smooth muscle of isolated mesenteric resistance arteries (part 2): mechanisms of endothelium-independent vasorelaxation. **Anesthesiology**. 2000;92(5):1441-53. doi: 10.1097/00000542-200005000-00035.

Akata T. General anesthetics and vascular smooth muscle: direct actions of general anesthetics on cellular mechanisms regulating vascular tone. **Anesthesiology**. 2007;106(2):365-391. doi:10.1097/00000542-200702000-00026.

Amour J, Brzezinska AK, Weihrauch D, Billstrom AR, Zielonka J, Krolikowski JG, Bienengraeber MW, Warltier DC, Pratt PF Jr, Kersten JR. Role of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase during early anesthetic and ischemic preconditioning [published correction appears in Anesthesiology. 2009;110(6):1435. **Anesthesiology**. 2009;110(2):317-325. doi:10.1097/ALN.0b013e3181942cb4.

Ballejo G, Barbosa TA, Coelho EB, Antoniali C, Salgado MC. Pregnancy-associated increase in rat systemic arteries endothelial nitric oxide production diminishes vasoconstrictor but does not enhance vasodilator responses. **Life Sci**. 2002;70(26):3131-3142. doi:10.1016/s0024-3205(02)01576-x.

Baotic I, Weihrauch D, Procknow J, Vasquez-Vivar J, Ge ZD, Sudhakaran S, Warltier DC, Kersten JR. Isoflurane favorably modulates guanosine triphosphate cyclohydrolase-1 and endothelial nitric oxide synthase during myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. **Anesthesiology**. 2015;123(3):582-9. doi: 10.1097/ALN.0000000000000778.

Boeldt DS, Yi FX, Bird IM. eNOS activation and NO function: pregnancy adaptive programming of capacitative entry responses alters nitric oxide (NO) output in vascular endothelium--new insights into eNOS regulation through adaptive cell signaling. **J Endocrinol**. 2011;210(3):243-258. doi:10.1530/JOE-11-0053.

Bonaventura D, Lunardi CN, Rodrigues GJ, Neto MA, Bendhack LM. A novel mechanism of vascular relaxation induced by sodium nitroprusside in the isolated rat aorta. **Nitric Oxide**. 2008;18(4):287-295. doi:10.1016/j.niox.2008.02.004.

Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. Vascular dysfunction in preeclampsia. Microcirculation. 2014 Jan;21(1):4-14. doi: 10.1111/micc.12079.

Castro MM, Rizzi E, Prado CM, Rossi MA, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Imbalance between matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling. **Matrix Biol**. 2010;29(3):194-201. doi: 10.1016/j.matbio.2009.11.005.

Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. **Nat Med**. 2012;18(12):1754-67. doi: 10.1038/nm.3012.

Chen J, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. **Prog Mol Biol Transl Sci**. 2017; 148:87-165. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.001.

Chiari PC, Bienengraeber MW, Weihrauch D, Krolikowski JG, Kersten JR, Warltier DC, Pagel PS. Role of endothelial nitric oxide synthase as a trigger and mediator of isoflurane-induced delayed preconditioning in rabbit myocardium. **Anesthesiology**. 2005;103(1):74-83. doi:10.1097/00000542-200507000-00014.

Chimini JS, Possomato-Vieira JS, da Silva MLS, Dias-Junior CA. Placental nitric oxide formation and endothelium-dependent vasodilation underlie pravastatin effects against

angiogenic imbalance, hypertension in pregnancy and intrauterine growth restriction. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**. 2019;124(4):385-393. doi:10.1111/bcpt.13149.

Crews JK, Herrington JN, Granger JP, Khalil RA. Decreased endothelium-dependent vascular relaxation during reduction of uterine perfusion pressure in pregnant rat. **Hypertension**. 2000;35(1 Pt 2):367-372. doi:10.1161/01.hyp.35.1.367.

Daiber A, Chlopicki S. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox-based therapies. **Free Radic Biol Med**. 2020; 157:15-37. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.026.

Demacq C, Metzger IF, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Inverse relationship between markers of nitric oxide formation and plasma matrix metalloproteinase-9 levels in healthy volunteers. **Clin Chim Acta**. 2008;394(1-2):72-6. doi: 10.1016/j.cca.2008.04.008.

Dey SK, Lim H, Das SK, Reese J, Paria BC, Daikoku T, Wang H. Molecular cues to implantation. **Endocr Rev**. 2004;25(3):341-73. doi: 10.1210/er.2003-0020.

Fernandes NL, Dyer RA. Anesthesia for Urgent Cesarean Section. **Clin Perinatol**. 2019;46(4):785-799. doi:10.1016/j.clp.2019.08.010.

Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. **Nat Rev Drug Discov**. 2016;15(6):385-403. doi:10.1038/nrd.2015.17.

Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ, et al. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt [published correction appears in Nature 1999 Aug 19;400(6746):792]. **Nature**. 1999;399(6736):597-601. doi:10.1038/21218.

Garcia PJ, Olutoye OO, Ivey RT, Olutoye OA. Case scenario: anesthesia for maternal-fetal surgery: the Ex Utero Intrapartum Therapy (EXIT) procedure. **Anesthesiology**. 2011;114(6):1446-1452. doi:10.1097/ALN.0b013e31821b173e.

Ge ZD, Pravdic D, Bienengraeber M, Pratt PF Jr, Auchampach JA, Gross GJ, Kersten JR, Warltier DC. Isoflurane postconditioning protects against reperfusion injury by preventing mitochondrial permeability transition by an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. **Anesthesiology**. 2010;112(1):73-85. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181c4a607.

Haggerty E, Daly J. Anaesthesia and non-obstetric surgery in pregnancy. **BJA Educ**. 2021;21(2):42-43. doi: 10.1016/j.bjae.2020.11.002.

Hasan SS, Fischer A. The Endothelium: An Active Regulator of Lipid and Glucose Homeostasis. **Trends Cell Biol**. 2021;31(1):37-49. doi: 10.1016/j.tcb.2020.10.003.

Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. **Obstet Gynecol**. 2013;122(5):1122-1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.

Ignarro LJ. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview. **J Physiol Pharmacol**. 2002;53(4 Pt 1):503-14.

Illsley NP, DaSilva-Arnold SC, Zamudio S, Alvarez M, Al-Khan A. Trophoblast invasion: Lessons from abnormally invasive placenta (placenta accreta). Placenta. 2020; 102:61-66. doi: 10.1016/j.placenta.2020.01.004.

Khalil RA, Granger JP. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. 2002;283(1):R29-45. doi: 10.1152/ajpregu.00762.2001.

Kim M, Park HJ, Seol JW, Jang JY, Cho YS, Kim KR, Choi Y, Lydon JP, Demayo FJ, Shibuya M, Ferrara N, Sung HK, Nagy A, Alitalo K, Koh GY. VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vascular remodelling during pregnancy. **EMBO Mol Med**. 2013;5(9):1415-30. doi: 10.1002/emmm.201302618.

Kolluru GK, Siamwala JH, Chatterjee S. eNOS phosphorylation in health and disease. **Biochimie.** 2010;92(9):1186-1198. doi:10.1016/j.biochi.2010.03.020.

Lee A, Ngan Kee W. Effects of Vasoactive Medications and Maternal Positioning During Cesarean Delivery on Maternal Hemodynamics and Neonatal Acid-Base Status. **Clin Perinatol**. 2019;46(4):765-783. doi:10.1016/j.clp.2019.08.009.

Leucker TM, Bienengraeber M, Muravyeva M, Baotic I, Weihrauch D, Brzezinska AK, Warltier DC, Kersten JR, Pratt PF Jr. Endothelial-cardiomyocyte crosstalk enhances pharmacological cardioprotection. **J Mol Cell Cardiol.** 2011;51(5):803-811. doi:10.1016/j.yjmcc.2011.06.026.

Li J, LaMarca B, Reckelhoff JF. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2012;303(1):H1-8. doi: 10.1152/ajpheart.00117.2012.

Liu Y, Paterson M, Baumgardt SL, Irwin MG, Xia Z, Bosnjak ZJ, Ge ZD. Vascular endothelial growth factor regulation of endothelial nitric oxide synthase phosphorylation is involved in isoflurane cardiac preconditioning. **Cardiovasc Res**. 2019;115(1):168-178. doi:10.1093/cvr/cvy157.

Löffek S, Schilling O, Franzke CW. Series "matrix metalloproteinases in lung health and disease": Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. **Eur Respir J**. 2011;38(1):191-208. doi:10.1183/09031936.00146510.

Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. **Nat Rev Drug Discov**. 2015;14(9):623-41. doi: 10.1038/nrd4623.

Lüscher, TF.; BARTON, M. Biology of the endothelium. **Clinical cardiology**, 1997; 20, p. II-3-II-10.

Marín R, Chiarello DI, Abad C, Rojas D, Toledo F, Sobrevia L. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**. 2020;1866(12):165961. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165961.

Metoki H, Iwama N, Hamada H, Satoh M, Murakami T, Ishikuro M, Obara T. Hypertensive disorders of pregnancy: definition, management, and out-of-office blood pressure measurement. **Hypertens Res**. 2022;45(8):1298-1309. doi: 10.1038/s41440-022-00965-6.

Mitchell BM, Cook LG, Danchuk S, Puschett JB. Uncoupled endothelial nitric oxide synthase and oxidative stress in a rat model of pregnancy-induced hypertension. **Am J Hypertens.** 2007;20(12):1297-1304. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.08.007.

Montagnana M, Lippi G, Albiero A, Scevarolli S, Salvagno GL, Franchi M, Guidi GC. Evaluation of metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors in physiologic and pre-eclamptic pregnancy. **J Clin Lab Anal**. 2009;23(2):88-92. doi: 10.1002/jcla.20295.

Moodley J, Jjuuko G, Rout C. Epidural compared with general anaesthesia for caesarean delivery in conscious women with eclampsia. **BJOG**. 2001;108(4):378-382. doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00097.x.

Nunes PR, Bueno Pereira TO, Bertozzi Matheus M, Grandini NA, Siqueira JS, Correa CR, Abbade JF, Sandrim VC. Glibenclamide Increases Nitric Oxide Levels and Decreases Oxidative Stress in an In Vitro Model of Preeclampsia. **Antioxidants (Basel)**. 2022;11(8):1620. doi: 10.3390/antiox11081620.

Okeagu CN, Anandi P, Gennuso S, Hyatali F, Stark CW, Prabhakar A, Cornett EM, Urman RD, Kaye AD. Clinical management of the pregnant patient undergoing non-obstetric surgery: Review of guidelines. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol**. 2020;34(2):269-281. doi:10.1016/j.bpa.2020.04.004.

Olutoye OA, Baker BW, Belfort MA, Olutoye OO. Food and Drug Administration warning on anesthesia and brain development: implications for obstetric and fetal surgery. **Am J Obstet Gynecol**. 2018;218(1):98-102. doi:10.1016/j.ajog.2017.08.107.

Palei AC, Granger JP, Spradley FT. Placental Ischemia Says "NO" to Proper NOS-Mediated Control of Vascular Tone and Blood Pressure in Preeclampsia. **Int J Mol Sci**. 2021;22(20):11261. doi:10.3390/ijms222011261.

Pant M, Fong R, Scavone B. Prevention of peri-induction hypertension in preeclamptic patients: a focused review. **Anesth Analg**. 2014 Dec;119(6):1350-6. doi: 10.1213/ANE.0000000000000424.

Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. **Int J Gynaecol Obstet**. 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802.

Possomato-Vieira JS, Gonçalves-Rizzi VH, do Nascimento RA, Wandekin RR, Caldeira-Dias M, Chimini JS, da Silva MLS, Dias-Junior CA. Clinical and Experimental Evidences of Hydrogen Sulfide Involvement in Lead-Induced Hypertension. **Biomed Res Int**. 2018; 2018:4627391. doi:10.1155/2018/4627391.

Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. **Adv Pharmacol.** 2016; 77:361-431. doi: 10.1016/bs.apha.2016.04.008.

Reslan OM, Yin Z, do Nascimento GR, Khalil RA. Subtype-specific estrogen receptor-mediated vasodilator activity in the cephalic, thoracic, and abdominal vasculature of female rat. **J Cardiovasc Pharmacol**. 2013;62(1):26-40. doi: 10.1097/FJC.0b013e31828bc88a.

Rocha TLA, Borges TF, Rodrigues SD, Martins LZ, da Silva MLS, Bonacio GF, Rizzi E, Dias-Junior CA. Sevoflurane and isoflurane anesthesia induce redox imbalance, but only sevoflurane impairs vascular contraction. **Fundam Clin Pharmacol**. 2023 Apr 21. doi: 10.1111/fcp.12901.

Russell R. Preeclampsia and the anaesthesiologist: current management. Curr Opin Anaesthesiol. 2020;33(3):305-310. doi: 10.1097/ACO.0000000000000835.

Salvolini E, Vignini A, Sabbatinelli J, Lucarini G, Pompei V, Sartini D, Cester AM, Ciavattini A, Mazzanti L, Emanuelli M. Nitric oxide synthase and VEGF expression in full-term placentas of obese women. **Histochem Cell Biol**. 2019;152(6):415-422. doi: 10.1007/s00418-019-01819-y.

Samain E, Clichet A, Bouillier H, Chamiot-Clerc P, Safar M, Marty J, Renaud JF. Propofol differently alters vascular reactivity in normotensive and hypertensive rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol**. 2002;29(11):1015-1017. doi:10.1046/j.1440-1681.2002.03760.x.

Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. **Circulation**. 2014; 16;130(12):1003-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029.

Sankaralingam S, Arenas IA, Lalu MM, Davidge ST. Preeclampsia: current understanding of the molecular basis of vascular dysfunction. **Expert Rev Mol Med**. 2006;8(3):1-20. doi:10.1017/S1462399406010465

Shah S, Gupta A. Hypertensive Disorders of Pregnancy. **Cardiol Clin**. 2019;37(3):345-354. doi: 10.1016/j.ccl.2019.04.008.

Sheppard SJ, Khalil RA. Risk factors and mediators of the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy. **Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets**. 2010;10(1):33-52. doi: 10.2174/187152910790780096.

Sholook MM, Gilbert JS, Sedeek MH, Huang M, Hester RL, Granger JP. Systemic hemodynamic and regional blood flow changes in response to chronic reductions in uterine perfusion pressure in pregnant rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2007;293(4):H2080-H2084. doi:10.1152/ajpheart.00667.2007.

Stennett AK, Qiao X, Falone AE, Koledova VV, Khalil RA. Increased vascular angiotensin type 2 receptor expression and NOS-mediated mechanisms of vascular relaxation in pregnant rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2009;296(3):H745-55. doi: 10.1152/ajpheart.00861.2008.

Sutton EF, Gemmel M, Powers RW. Nitric oxide signaling in pregnancy and preeclampsia. **Nitric Oxide**. 2020 Feb 1; 95:55-62. doi: 10.1016/j.niox.2019.11.006.

Tanbe AF, Khalil RA. Circulating and Vascular Bioactive Factors during Hypertension in Pregnancy. **Curr Bioact Compd**. 2010;6(1):60-75. doi: 10.2174/157340710790711737.

Thornburg KL, Jacobson SL, Giraud GD, Morton MJ. Hemodynamic changes in pregnancy. **Semin Perinatol**. 2000;24(1):11-4. doi: 10.1016/s0146-0005(00)80047-6.

Toda N, Toda H, Hatano Y. Nitric oxide: involvement in the effects of anesthetic agents. **Anesthesiology**. 2007;107(5):822-842. doi:10.1097/01.anes.0000287213.98020.b6.

Tranquilli AL, Bezzeccheri V, Giannubilo SR, Scagnoli C, Mazzanti L, Garzetti GG. Amniotic vascular endothelial growth factor (VEGF) and nitric oxide (NO) in women with subsequent preeclampsia. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**. 2004;113(1):17-20. doi: 10.1016/S0301-2115(03)00369-5.

Valdes G, Kaufmann P, Corthorn J, Erices R, Brosnihan KB, Joyner-Grantham J. Vasodilator factors in the systemic and local adaptations to pregnancy. **Reprod Biol Endocrinol**. 2009; 31; 7:79. doi: 10.1186/1477-7827-7-79.

Van der Veeken L, Van der Merwe J, Devroe S, Inversetti A, Galgano A, Bleeser T, Meeusen R, Rex S, Deprest J. Maternal surgery during pregnancy has a transient adverse effect on the developing fetal rabbit brain. **Am J Obstet Gynecol**. 2019;221(4): 355.e1-355.e19. doi:10.1016/j.ajog.2019.07.029.

Vasco Ramirez M, Valencia G CM. Anesthesia for Nonobstetric Surgery in Pregnancy. **Clin Obstet Gynecol.** 2020;63(2):351-363. doi: 10.1097/GRF.0000000000000532.

Viana-Mattioli S, Fonseca-Alaniz MH, Pinheiro-de-Sousa I, Krieger JE, Sandrim VC. Missing links in preeclampsia cell model systems of endothelial dysfunction. **Trends Mol Med**. 2023;29(7):541-553. doi: 10.1016/j.molmed.2023.04.003.

Wang H, Dey SK. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. **Nat Rev Genet**. 2006;7(3):185-99. doi: 10.1038/nrg1808.

Wang W, Xie X, Yuan T, Wang Y, Zhao F, Zhou Z, Zhang H. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study. **BMC Pregnancy Childbirth**. 2021;21(1):364. doi: 10.1186/s12884-021-03809-2.

Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. **Emerg Med Clin North Am**. 2019;37(2):301-316. doi: 10.1016/j.emc.2019.01.008.

Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, Luo S, Li Z, Liu P, Han J, Harding IC, Ebong EE, Cameron SJ, Stewart AG, Weng J. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. **Pharmacol Rev**. 2021;73(3):924-967. doi: 10.1124/pharmrev.120.000096.

Xuan YT, Tang XL, Qiu Y, Banerjee S, Takano H, Han H, Bolli R. Biphasic response of cardiac NO synthase isoforms to ischemic preconditioning in conscious rabbits. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 2000;279(5):H2360-71. doi: 10.1152/ajpheart.2000.279.5.H2360.

Yan Y, Fang L, Li Y, Yu Y, Li Y, Cheng JC, Sun YP. Association of MMP2 and MMP9 gene polymorphisms with the recurrent spontaneous abortion: A meta-analysis. **Gene**. 2021; 767:145173. doi:10.1016/j.gene.2020.145173.

Yu J, Ogawa K, Tokinaga Y, Iwahashi S, Hatano Y. The vascular relaxing effects of sevoflurane and isoflurane are more important in hypertensive than in normotensive rats. **Can J Anaesth**. 2004;51(10):979-985. doi:10.1007/BF03018483.

Zadra N, Giusti F, Midrio P. Ex utero intrapartum surgery (EXIT): indications and anaesthetic management. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol**. 2004;18(2):259-271. doi:10.1016/j.bpa.2003.11.001.

Zhu M, Ren Z, Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Restoring placental growth factor-soluble fms-like tyrosine kinase-1 balance reverses vascular hyper-reactivity and hypertension in pregnancy. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. 2016;311(3):R505-21. doi: 10.1152/ajpregu.00137.