

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 04/03/2018.

Katiussia Pinho da Silva

**ADRENOCEPTORES- α_1 ENVOLVIDOS NA CONTRAÇÃO DA AORTA ABDOMINAL EM
MODELO EXPERIMENTAL DE PRÉ-ECLÂMPسيا EM RATAS.**

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências da
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
– Campus Botucatu para obtenção do título de Mestre
em Ciências Biológicas (Farmacologia)

Orientador: Prof. Dr André Sampaio Pupo

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “Júlio de Mesquita Filho”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (FARMACOLOGIA)

Katiussia Pinho da Silva

**ADRENOCEPTORES- α_1 ENVOLVIDOS NA CONTRAÇÃO DA AORTA ABDOMINAL EM
MODELO EXPERIMENTAL DE PRÉ-ECLÂMPsia EM RATAS.**

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências da
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” –
Campus Botucatu para obtenção do título de Mestre em
Ciências Biológicas (Farmacologia)

Orientador: Prof. Dr. André Sampaio Pupo

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Silva, Katiussia Pinho da.

Adrenoceptores- α_1 envolvidos na contração da aorta abdominal em modelo experimental de pré-eclâmpsia em ratas / Katiussia Pinho da Silva. - Botucatu, 2016

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

Orientador: André Sampaio Pupo
Capes: 21005001

1. Pré-eclâmpsia. 2. Aorta abdominal. 3. Receptores adrenérgicos. 4. Farmacologia molecular.

Palavras-chave: Adrenoceptores- α_1 ; Aorta abdominal; Pré-eclâmpsia.

Katiussia Pinho da Silva

**ADRENOCEPTORES- α_1 ENVOLVIDOS NA CONTRAÇÃO DA AORTA ABDOMINAL EM
MODELO EXPERIMENTAL DE PRÉ-ECLÂMPZIA EM RATAS.**

Comissão Julgadora da Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profº Drº André Sampaio Pupo
Orientador / Presidente

Profª Drª Luciana Venturini Rossoni
1º Titular

Profª Drª Valéria Cristina Sandrim
2º Titular

“Quem elegeu a busca não pode recusar a travessia”

Guimarães Rosa

Dedicatória

“À Deus, a ele toda honra e glória”

*À meu saudoso papai (Cícero Alves da Silva), por seu exemplo de vida!
À minha dedicada e amada Mamãe (Maria de Lourdes Pinho da Silva), por
abdicar sua vida em favor aos meus estudos.*

Agradecimentos Especiais

Aos Mestres,

Profº Drº André Sampaio Pupo, pelo brilhantismo em fazer ciência e pela oportunidade de aprendizagem.

Profº Drº Carlos Alan Cândido Júnior, por fazer de seu laboratório minha segunda casa de experimento, por sua gentileza e incentivo.

Profª Drª Valéria Cristina Sandrím, por sua preocupação com a implantação do modelo experimental de pré-eclâmpsia.

Agradecimentos

*Ao meu amigo, que virou namorado, que se tornou meu noivo, que se tornará meu marido, e que sempre foi meu companheiro de boas risadas, de segredos secretos e de viagens animadas, **Anaxíandro Braga Brito**, por sua dedicação e amor.*

*À minha irmã **Kássia Pinho** e meu cunhado **Cacionor Pereira** por todo o acolhimento e companheirismo durante minha estadia em sua casa.*

*À **Lorena Machado Amaral** (University of Mississippi Medical Center) e ao **José Sérgio Possomato Vieira** (Laboratório de Farmacologia Cardiovascular) por todas as dúvidas sanadas e pelas valiosas dicas durante o desenvolvimento do protocolo experimental RUPP, sem suas preciosas contribuições, certamente seria muito mais difícil!*

*À prof^a Dr^a **Patrícia Fidelis**, pelos ensinamentos sobre canulação de carótida e análise de registro de pressão arterial.*

*Aos companheiros de laboratórios, **Luiz Ricardo de Almeida Kiguti**, por todas discussões científicas, orientações e momentos de implicâncias saudáveis; **André Muller**, por sua paciência, pelas proveitosas discussões científicas e ajudas necessárias em momentos que tinha vontade de desistir; **Carlos Alberto S. Ribeiro**, pelo convívio agradável. As minhas queridinhas ICs, **Bia e Cris**, por me permitirem treinar a arte de ensinar.*

*Ao meu querido e amado corredor da farmacologia, que inclui os ilustres Laboratório de Farmacologia Vascular e Farmacologia Cardiovascular, **Mayara, Lílian, Zé, Victor e Regina**, pelas conversas proveitosas, animadas e que sempre terminavam em estratégias de como ganhar o Nobel (rs!).*

*Aos amigos do Programa em Pós-graduação em Ciências Biológicas (Farmacologia), **Paula, Lorena, Carol, Rodrigo, Larissa**, pelo riso fácil, pelas ajudas necessárias e pelo companheirismo diário!*

*Aos queridos amigos do Maranhão, que assim como eu, deixaram seu lar, sua família, seus amigos e fizeram de Botucatu seu novo lar, **Valbert, Nayrana, Bruna, Clárisa, Fabrício, Ivo e Flávio**, pelos momentos no qual eu me sentia mais próxima de meus laços fraternos maranhenses.*

À banca examinadora, por dispor de seu tempo para analisar e discutir meus resultados.

Aos funcionários do Departamento de Farmacologia, Janete, Cris, Paulão e Luís, pela disponibilidade em colaborar com o andamento do projeto.

À Capes, pela ajuda financeira.

RESUMO

A Pré-eclâmpsia (PE) é uma desordem hipertensiva gestacional, cuja fisiopatologia tem sido atribuída a forte resposta inflamatória, disfunção endotelial, agregação plaquetária e aumento da resistência vascular. Estudos com PE relatam inadequado aumento na ação de vários vasoconstritores, incluindo endotelina, adenosina, angiotensina II, e noradrenalina ocasionando aumento da pressão arterial. De fato, o sistema nervoso autônomo simpático através do neurotransmissor noradrenalina regula a pressão arterial mediante a ativação dos adrenocetores- α_1 (ARs- α_1). No presente estudo, foi investigado através do uso de agonistas e antagonistas seletivos os subtipos de ARs- α_1 envolvidos na contração da aorta abdominal de ratas prenhes submetidas à um modelo experimental de PE por redução da pressão de perfusão uterina (RUPP), e esses receptores foram comparados com aqueles envolvidos na contração da artéria de ratas virgens. Os resultados indicam que as contrações da artéria aorta abdominal de ratas virgens em resposta à noradrenalina resultam da ativação de AR- α_{1A} e AR- α_{1D} , mas que na artéria da fêmea há uma maior contribuição de AR- α_{1A} do que na respectiva artéria de machos. Além disso, a prenhez induziu plasticidade nos subtipos de ARs- α_1 envolvidos na contração da artéria aorta abdominal, uma vez que houve menor participação de AR- α_{1A} nas contrações de ratas prenhes do que aquela observada na artéria de ratas virgens. Por outro lado, na artéria aorta abdominal de fêmeas submetidas à RUPP agonistas e antagonistas seletivos mostraram comportamento complexo que, apesar de indicar o envolvimento de AR- α_{1A} e AR- α_{1D} , indica algum tipo de interação próxima entre esses subtipos. O presente estudo mostra que tanto a prenhez quanto a cirurgia de redução da pressão de perfusão uterina induz plasticidade nos ARs- α_1 envolvidos na contração da artéria aorta abdominal ressaltando a necessidade de que o estudo de drogas potencialmente úteis no tratamento de uma determinada patologia seja feito em modelos experimentais que mimetizem a situação terapêutica. Portanto, será importante investigar a capacidade de diferentes antagonistas de ARs- α_1 reduzirem a pressão arterial elevada das ratas submetidas à esse modelo experimental de pré-eclâmpsia.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia; Adrenoceptores- α_1 ; Aorta abdominal

ABSTRACT

Preeclampsia (PE) is a gestational hypertensive disorder, for which the physiopathology has been attributed to an intense inflammatory response, endothelial dysfunction, platelet aggregation and increased vascular resistance. Previous studies reported that in PE there is an inadequate increase in the action of several vasoconstrictors, including endothelin, adenosine, angiotensin II and noradrenaline. In fact, the sympathetic nervous system by releasing the neurotransmitter noradrenaline regulates the arterial pressure through activation of α_1 -adrenoceptors (α_1 -ARs). The present study investigated the α_1 -ARs subtypes involved in the contractions of the abdominal aortae from pregnant rats submitted to an experimental model of PE, the reduced in uterine perfusion pressure (RUPP), compared these receptors with those involved in the contractions of abdominal aortae from non-pregnant (virgin) and pregnant female rats. The results indicate that there are both α_{1A} -ARs and α_{1D} -ARs in abdominal aortae from non pregnant females, but that the α_{1A} -ARs is more important in the contraction of the female than in the contraction of the respective artery from male rats. Pregnancy induces plasticity in the α_1 -ARs of the abdominal aortae, since there was a less significant participation of α_{1A} -AR in the contraction of abdominal aortae from pregnant rats than in the artery of virgin females. In the other hand, selective agonists and antagonists presented complex behaviours in the abdominal aorta from pregnant females submitted to the RUPP model, indicating that there must be a close interaction between α_{1A} -AR e α_{1D} -AR in the contraction of this artery. The present study shows that either pregnancy or RUPP model induces plasticity in the α_1 -ARs of the abdominal aortae highlighting the need that the study of potentially useful drugs to treat a certain disease must be performed in experimental models that mimic the therapeutic condition. It will be important to investigate the ability of α_1 -ARs antagonists to reduce the arterial pressure of rats submitted to this experimental model of PE.

Keywords: Preeclampsia, α_1 -Adrenoceptors, Abdominal Aortae

Lista de Figuras

- Figura 1:** Ilustração das subfamílias dos ARs: α_1 , α_2 , β , conforme seu acoplamento a proteína G e seus respectivos subtipos.----- **18**
- Figura 2:** Ilustração do AR- α_{1A} , demonstrando os aminoácidos (aa) que o constitui, sendo em vermelhos os aa comuns entre os subtipos, além do compartimento extracelular com a região amino-terminal e o compartimento intracelular com a região carboxil-terminal. Cada compartimento contém alças hidrofílicas de conexão entre as hélices.----- **19**
- Figura 3:** Ilustração do AR- α_{1B} , demonstrando os aminoácidos (aa) que o constitui, sendo em vermelhos os aa comuns entre os subtipos, além do compartimento extracelular com a região amino-terminal e o compartimento intracelular com a região carboxil-terminal. Cada compartimento contém alças hidrofílicas de conexão entre as hélices.----- **20**
- Figura 4:** Ilustração do AR- α_{1D} , demonstrando os aminoácidos (aa) que o constitui, sendo em vermelhos os aa comuns entre os subtipos, além do compartimento extracelular com a região amino-terminal e o compartimento intracelular com a região carboxil-terminal. Cada compartimento contém alças hidrofílicas de conexão entre as hélices.----- **20**
- Figura 5:** Via de sinalização canônica da noradrenalina ou adrenalina. Em 1 é demonstrado a ligação do agonista ao AR- α_1 , em seguida ocorre troca de GDP por GTP, levando a dissociação do trímero ($\alpha\beta\gamma$) que compõem a proteína G_q (2;3). Em 3 demonstra-se a subunidade α_q ativando a fosfolipase C do tipo β com subsequente hidrólise do fosfolípido de membrana, fosfatidil inositol bisfosfato (PIP₂) (4) em dois segundos mensageiros: o inositol (1,4,5)-trisfosfato ([Ins(1,4,5)P₃] ou IP₃) e o diacilglicerol (DAG) (5). O IP₃, por ser hidrossolúvel, difunde-se pelo citoplasma e liga-se aos receptores presente organelas intracelulares que estocam Ca²⁺ aumentando as concentrações citosólicas livres deste cátion (5,6), em sequência, o Ca²⁺ intracelular liga-se a calmodulina causando modificações em diversas atividades de enzimas-alvos (6') e juntamente com o DAG, ativa a proteína quinase C (PKC) que é responsável pela fosforilação de diversas proteínas-alvos.----- **22**
- Figura 6:** Fotografia do esfregaço vaginal de rata que contém células na fase estral e espermatozoides (setas).----- **30**
- Figura 7:** Ilustração da região abdominal demonstrando os rins, veia cava abdominal, artéria aorta abdominal (região inferior) e bifurcação ilíaca. ----- **31**
- Figura 8:** Sequência fotográfica das etapas do procedimento cirúrgico de redução da pressão de perfusão uterina (RUPP). O modelo consiste em laparotomia no 14º dia de gestação (1) seguida pelo isolamento dos cornos uterinos (2); Em 3 é demonstrado a retirada da gordura em torno das artérias uterinas seguido pelo isolamento (4) e clipagem da artéria ovariana (5); Em 6 é demonstrada a retirada da gordura em torno da artéria aorta abdominal, seguida pelo isolamento (7) e clipagem (8) da artéria aorta abdominal. Em 9 e 10 são demonstradas as suturas interna e externa, respectivamente. ----- **32**
- Figura 9:** Representação esquemática da cronologia das metodologias aplicadas nos grupos: SHAM e RUPP. O estudo é iniciado com o acasalamento seguido pela confirmação da prenhez. A seguir, no 14º dia de gestação foi realizado ou não o procedimento cirúrgico de redução da pressão de perfusão uterina, conforme descrito por Li et al., 2012. No 18º dia de gestação foi avaliada a pressão arterial média, seguida dos estudos de contração in vitro.----- **35**
- Figura 10:** Gráfico de dispersão do número de fetos viáveis (A) e número de fetos reabsorvidos (B) nos grupos experimentais SHAM (n=12) e RUPP (n=11). As barras horizontais representam a média \pm epm. Os grupos foram comparados utilizando o Teste t-Student não pareado.----- **38**

- Figura 11:** Curvas concentração-resposta à noradrenalina em aorta abdominal de ratas controle, na ausência (○) e presença (■) do coquetel (cocaína 3μM, corticosterona 10μM, propranolol 0.1μM e ioimbina 0.1μM). Símbolos e barras representam o erro ± epm de 4 ratas/grupo. ----- 39
- Figura 12:** Registros representativos das curvas concentração-resposta cumulativas à noradrenalina na aorta abdominal dos animais dos grupos experimentais machos (A) e fêmeas: CONTROLE (B) NPPC (C), RUPP (D), SHAM (E).----- 40
- Figura 13:** Curvas concentração-resposta à noradrenalina nas aortas abdominais dos grupos experimentais: CONTROLE (●); NPPC (◆); SHAM(■); RUPP (▲). Símbolos representam a média ± epm de 4-7 ratas/grupo. 41
- Figura 14:** Curvas concentração-resposta à noradrenalina em aorta abdominal de ratos machos (A) e fêmeas (B) na ausência e presença do antagonista competitivo não seletivo do ARs- α_1 Prazosin. Em C é mostrado o gráfico de Schild (C) do antagonismo das contrações induzidas pela noradrenalina em aorta abdominal de ratos machos (●) e fêmeas (▲). Símbolos representam a média ± epm de 4 ratos(as)/grupo. ----- 42
- Figura 15:** Curvas concentração-resposta à noradrenalina na aorta abdominal de ratos machos (A) e fêmeas (B) obtidas na ausência e presença do antagonista competitivo seletivo dos ARs- α_{1D} BMY 7378. Em C é mostrado o gráfico de Schild do antagonismo das contrações induzidas pela noradrenalina em aorta abdominal de machos (●) e fêmeas (▲). Símbolos representam a média ± epm de 4-5 ratos (as)/grupo. ----- 43
- Figura 16:** Curvas concentração-resposta à noradrenalina na aorta abdominal de ratos machos (A,D) e fêmeas (B,E) obtidas na ausência e presença dos antagonistas RS 100329 (A,B) e L 765,314 (D,E). Em C são mostradas as contrações máximas ($E_{m\acute{a}x}$) da noradrenalina na ausência (0 nM) e presença do antagonista seletivo ARs- α_{1A} RS 100329 (1nM; 3 nM; 10 nM; 30 nM). Símbolos representam a média ± epm de 7-3 ratos (as)/grupo. ----- 45
- Figura 17:** Curvas concentração-resposta ao A-61603 nos grupos experimentais machos (●) e fêmeas (▲). Símbolos representam a média ± epm de 3 ratos/grupo. ----- 46
- Figura 18:** Curvas concentração-resposta ao A-61603 na aorta abdominal de ratos machos (A) e fêmeas (B) obtidas na ausência e presença dos antagonistas 10 nM BMY 7378 (■) e 10 nM RS 100329 (▲). Símbolos representam a média ± epm de 3 ratos (as)/grupo. ----- 46
- Figura 19:** Curvas concentração-resposta à noradrenalina na aorta abdominal de ratas: NPPC (A), SHAM (B), RUPP (C) obtidas na ausência e presença do antagonista não seletivo ARs- α_1 Prazosin. À direita (D) está representado o gráfico de Schild do antagonismo das contrações induzidas pela noradrenalina em aorta abdominal de ratas NPPC(●), SHAM (■), RUPP (▲). Símbolos representam a média ± epm de 4 ratas/grupo. - 49
- Figura 20:** Curvas concentração-resposta à noradrenalina na indução de contração da aorta abdominal de ratas fêmeas: NPPC (A), SHAM (B), RUPP (C) obtidas na ausência e presença do antagonista seletivo ARs- α_{1D} BMY 7378. À direita (D) está representado o gráfico de Schild do antagonismo das contrações induzidas pela noradrenalina em aorta abdominal de ratas NPPC(●), SHAM (■), RUPP (▲). Símbolos representam a média ± epm de 4 ratas/grupo. ----- 50
- Figura 21:** Curvas concentração-resposta à noradrenalina na aorta abdominal de ratas fêmeas: NPPC (A), SHAM (B), RUPP (C) obtidas na ausência e presença do antagonista seletivo ARs- α_{1A} RS 100329. Em D são mostradas as contrações máximas ($E_{m\acute{a}x}$) da noradrenalina na ausência (0 nM) e presença do antagonista seletivo ARs- α_{1A} RS 100329 (1nM; 3 nM; 10 nM; 30 nM). Símbolos representam a média ± epm de 3-4 ratas/grupo. ----- 51
- Figura 22:** Curvas concentração-resposta ao A-61603 na indução de contração da aorta abdominal de ratas NPPC(●), SHAM (■), RUPP (▲). Símbolos representam a média ± epm de 4-3 ratas/grupo.----- 53

Figura 23: Curvas concentração-resposta ao A-61603 na indução de contração da aorta abdominal de ratas NPPC (A), SHAM (B) e RUPP (C) obtidas na ausência (●) e presença dos antagonistas BMY 7378 (■) e RS 100329 (▲). Símbolos representam a média ± epm de 4-3 ratas/grupo. ----- **53**

Figura 24: Curvas concentração-resposta à noradrenalina na indução de contração da aorta abdominal de ratas fêmeas: NPPC (A), SHAM (B), RUPP (C) obtidas na ausência e presença do antagonista seletivo ARs- α_{1B} L 765,314. À direita (D) está representado o gráfico de *Schild* do antagonismo das contrações induzidas pela noradrenalina em aorta abdominal de ratas NPPC(●), SHAM (■), RUPP (▲). S Símbolos representam a média ± epm de 3-4 ratas/grupo. ----- **54**

Lista de Tabelas

- Tabela 1:** Contração máxima ($E_{m\acute{a}x}$, em % ao segundo choque com fenilefrina 10 μ M), potência (pD_2) da noradrenalina na indução de contração da aorta abdominal de ratas dos diferentes grupos. ----- 41
- Tabela 2:** Estimativas de afinidades (pK_B) do antagonista Prazosin contra as contrações induzidas pela noradrenalina em aorta abdominal de ratos machos e fêmeas. Valores de pK_B são expressos com média \pm epm e inclinações do gráfico de Schild como média e intervalo de confiança de 95% (IC). ----- 43
- Tabela 3:** Estimativas de afinidades (pK_B) do antagonista BMY 7378 contra as contrações induzidas pela noradrenalina em aorta abdominal de ratos machos e fêmeas. Valores de pK_B são expressos com média \pm epm e inclinações do gráfico de Schild como média e intervalo de confiança de 95% (IC). ----- 44
- Tabela 4:** Resposta máxima à noradrenalina (NA), na presença de concentrações crescentes do RS 100329 (antagonista de ARs- α_{1A}) dos grupos experimentais machos e fêmeas. ----- 45
- Tabela 5:** Estimativas de afinidades (pK_B) do antagonista Prazosin contra as contrações induzidas pela noradrenalina em aorta abdominal de ratas prenhes e não prenhes submetidas à cirurgia de redução da pressão de perfusão uterina. Valores de pK_B são expressos com média \pm epm e slope de Schild como média e intervalo de confiança de 95% (IC). ----- 49
- Tabela 6:** Estimativas de afinidades (pK_B) do antagonista BMY 7378 contra as contrações induzidas pela noradrenalina em aorta abdominal de ratas prenhes e não prenhes submetidas à cirurgia de redução da pressão de perfusão uterina. Valores de pK_B são expressos com média \pm epm e slope de Schild como média e intervalo de confiança de 95% (IC). ----- 50
- Tabela 7:** Resposta máxima à noradrenalina (NA), na presença de concentrações crescentes do RS 100329 (antagonista de ARs- α_{1A}). ----- 52
- Tabela 8:** Estimativas de potências (pA_2) do antagonista L 765,314 contra as contrações induzidas pela noradrenalina em aorta abdominal de ratas prenhes e não prenhes submetidas à cirurgia de redução da pressão de perfusão uterina. Valores de pA_2 são expressos com média \pm epm e slope de Schild como média e intervalo de confiança de 95% (IC). ----- 55

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
<i>Pré-eclâmpsia</i>	15
<i>Adrenoceptores (ARs)</i>	17
<i>Características dos subtipos ARs-α_1</i>	18
<i>ARs-α_1 e Pressão Arterial</i>	24
OBJETIVOS	28
<i>Objetivo Geral</i>	28
<i>Objetivo Específicos</i>	28
MATERIAIS E MÉTODOS	29
<i>Animais</i>	29
<i>Acompanhamento do ciclo reprodutivo das ratas e acasalamento</i>	29
<i>Cirurgia de Redução da Pressão de Perfusão Uterina (RUPP)</i>	30
<i>Avaliação da pressão arterial média</i>	33
<i>Estudos de Contração da Aorta Abdominal in vitro</i>	33
<i>Avaliação da afinidade dos antagonistas competitivos</i>	34
<i>Desenho experimental</i>	35
<i>Drogas e Reagentes</i>	36
ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
RESULTADOS	37
<i>Padronização do Modelo Experimental de Pré-Eclâmpsia em Ratas.</i>	37
<i>Hipertensão arterial induzida pela Redução da Pressão de Perfusão Uterina (RUPP)</i>	37
<i>Estudos de contração in vitro</i>	38
<i>Caracterização farmacológica dos subtipos de ARs-α_1 funcionais em aorta abdominal de ratos machos e fêmeas.</i>	42
<i>Investigação dos subtipos de ARs-α_1 funcionais na artéria aorta abdominal de ratas não prenhes (NPPC) e prenhes submetidas à cirurgia de redução da pressão de perfusão uterina (RUPP) e ratas prenhes sem sofrerem a redução da pressão de perfusão uterina (SHAM).</i>	48
DISCUSSÃO	56
CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS	64

INTRODUÇÃO

Pré-eclâmpsia

A Pré-eclâmpsia (PE) é uma desordem gestacional multisistêmica, cujo diagnóstico baseia-se em hipertensão arterial (Pressão Arterial (PA) $\geq 140 \times 90$ mmHg) e ocasionalmente proteinúria (≥ 300 mg / 24 hs) à partir da 20ª ou 30ª semana de gestação (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000; Roberts et al., 2012). Na ausência de proteinúria, o diagnóstico baseia-se em hipertensão arterial e evidências de doenças sistêmicas, tais como: trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal, edema pulmonar, distúrbios visuais ou cerebrais e restrição de crescimento fetal (Lowe et al., 2015). A PE atinge 5% a 8% da população mundial (ACOG Committee on Obstetric Practice., 2002), sendo uma importante causa de morbidade materna e perinatal, uma vez que cerca de 76.000 mortes maternas e 500.000 mortes perinatais por ano são relacionadas a esta patologia (Duley L., 2009). Dados do Sistema Único de Saúde (SUS) apontam que no Brasil cerca de três gestantes morrem por dia vítima das complicações causadas pela PE (Brasil. Ministério da Saúde.DATASUS [Internet], 2008).

A fisiopatologia da PE tem sido relacionada a rigorosa resposta inflamatória (Szarka et al., 2010; Regal et al., 2015; van Rijn et al., 2016), disfunção endotelial (Sandrim et al., 2008; Kao et al., 2016), agregação plaquetária (Doğana et al., 2015; Tannetta et al., 2015) e aumento da resistência vascular (LaMarca et al., 2009; George e Granger, 2011; Lamarca et al., 2012). No entanto, mesmo com esta pluralidade de sistemas envolvidos, a fisiopatologia da PE ainda não está completamente elucidada.

A classificação da PE é baseada em sinais clínicos e laboratoriais, sendo caracterizada como: precoce em razão de sinais pró- e anti-angiogênicos que antecedem os sinais clínicos (Lambert-Messerlian et al., 2009) e tardia quando há interação de produtos da placenta com o endotélio vascular induzindo lesões endoteliais sistêmicas, aumento da resposta inflamatória materna e liberação de agentes vasopressores (Cowans et al., 2010)

É interessante notar que, fisiologicamente durante a gravidez há elevação do volume sanguíneo total, ocasionando acréscimo de cerca de 30% a 50% do débito cardíaco e, conseqüentemente, aumento da frequência cardíaca (Hytten, 1985). Entretanto, mesmo com estas alterações hemodinâmicas, a gravidez normal é caracterizada por diminuições da pressão arterial média (PAM) (Morris et al., 2015), decorrente de redução significativa da resistência vascular periférica devido tanto ao intenso processo angiogênico quanto à redução da resposta aos agentes vasoconstritores (Bardin et al., 2015). No entanto, há estudos relatando que durante a PE há inadequado aumento da sensibilidade a vários vasoconstritores, como endotelina (Celik et al., 2013; Verdonk et al., 2015), adenosina (Yoneyama et al., 2002; Espinoza et al., 2011; Iriyama et al., 2015), angiotensina II (Novak et al., 1997; Herse et al., 2007; Pulgar et al., 2014) e noradrenalina (Bottalico et al., 2004; Na et al., 2013; Lampinen et al., 2014) ocasionando aumento da resistência vascular periférica e, conseqüentemente aumento da PA.

De fato, a hiperatividade do Sistema Nervoso Autônomo Simpático (SNAS), o qual tem como principal neurotransmissor a noradrenalina, ocorre em diversas desordens hipertensivas gestacionais e sua importância na instalação dessas doenças vem sendo relatada durante anos e por diversos grupos de pesquisas (Schobel et al., 1996; Khatun et al., 1998; Maeda, 2014).

Diante dessa exacerbada atividade do SNAS, as principais abordagens farmacológicas empregadas são os anti-hipertensivos, dentre os quais estão a hidralazina, a nifedipina, a α -metildopa e o labetalol. A hidralazina é um potente vasodilatador, cujo mecanismo permanece pouco compreendido, mas parece envolver a liberação intracelular de cálcio (Ca^{2+}) induzida pelo 2º mensageiro inositol (1,4,5)-trisfosfato ([Ins(1,4,5)P₃] ou IP₃) (Gurney e Allam, 1995; Ellershaw e Gurney, 2001; Dulce et al., 2013), a nifedipina, age bloqueando canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes do tipo L, impedindo que ocorra o influxo Ca^{2+} para dentro da célula de músculo liso vascular e reduzindo a contração induzida por vasoconstritores (Schümann et al., 1975). A α -metildopa é um análogo da L-dopa que é convertido em α -metildopamina e subseqüentemente em α -metilnoradrenalina por ação da dopamina β -hidroxilase na terminação nervosa adrenérgica; após sua síntese em vesículas dos neurônios

adrenérgicos, a α -metilnoradrenalina substitui estequiometricamente a noradrenalina, atuando como um falso neurotransmissor, pois tem eficácia desprezível nos adrenoceptores adrenoceptores (ARs)- α_1 (pós-sinápticos) sendo incapaz de promover vasoconstrição. Por outro lado, a α -metilnoradrenalina comporta-se como um agonista de ARs- α_2 (pré-sinápticos) diminuindo a liberação da noradrenalina, ocasionando diminuição da PA (Schäfers et al., 1999). O labetalol, é um fármaco formado a partir de uma mistura racêmica de quatro compostos isômeros; dois desses isômeros – o (S,S)- e (R,S)- são inativos, o terceiro (S,R) é um potente antagonista de ARs- α_1 , e o último (R,R) é um potente antagonista de ARs- β ($\beta_1=\beta_2$), por causa desta combinação ocorre redução da resistência vascular sistêmica e do débito cardíaco (Quyyumi et al., 1985; Neal e Benowitz, 2001). Diante disso, nota-se que ARs são uns dos principais alvos farmacológicos para o tratamento anti-hipertensivo na PE.

Adrenoceptores (ARs)

Os ARs são receptores com sete domínios transmembranares (7TM ou GPCR), membros da classe da *Rodopsina* da superfamília dos receptores acoplados proteínas G (Fredriksson et al., 2003), e são os alvos através dos quais o neurotransmissor autonômico e central noradrenalina e o hormônio adrenalina regulam diferentes funções fisiológicas. Em razão de sua ampla distribuição no organismo, os ARs regulam diversas funções incluindo o controle do tônus da musculatura lisa vascular e não-vascular, o inotropismo e cronotropismo cardíaco, e uma variedade de atividades metabólicas e de neurônios do SNC. Devido as suas extensas funções no organismo, os ARs são alvos de diversas terapias farmacológicas para o tratamento de condições como asma brônquica, choque séptico, depressão do humor, glaucoma, angina pectoris, hipertrofia cardíaca e hipertensão arterial. Segundo suas propriedades estruturais, farmacológicas e acoplamento a proteína G, os ARs são divididos em três subfamílias, denominadas α_1 (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}), α_2 (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}), β (β_1 , β_2 e β_3) (Zhong e Minneman, 1999) (Figura 1).

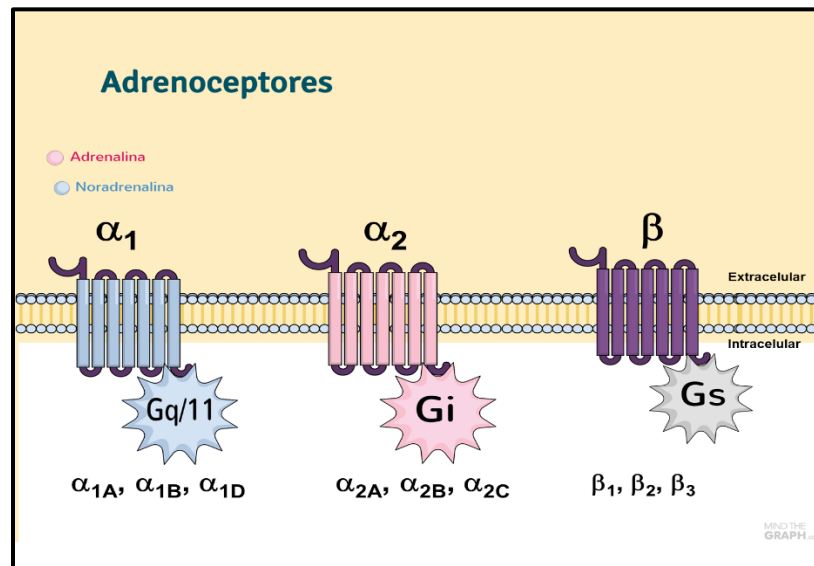


Figura 1: Ilustração das subfamílias dos ARs: α_1 , α_2 , β , conforme seu acoplamento a proteína G e seus respectivos subtipos.

Características dos subtipos ARs- α_1

Os três subtipos de ARs- α_1 acoplam-se preferencialmente à proteína $G_{q/11}$ e são formados por uma cadeia polipeptídica única que apresenta sete grandes domínios hidrofóbicos em forma de sete hélices transmembranares interligadas por alças hidrofílicas que se estendem para os meios intracelular e extracelular (Wheatley et al., 2007; Deupi and Standfuss, 2011). De acordo com essa conformação, a porção amino-terminal que contém sítios consensuais de N-glicosilação é localizada no meio extracelular e tem sequências de aminoácidos e tamanhos variados entre os subtipos, sendo consideravelmente maior no ARs- α_{1D} (\cong 90 aminoácidos) em relação ao ARs- α_{1A} (\cong 25 aminoácidos) e ARs- α_{1B} (\cong 42 aminoácidos); é interessante notar que a diferença na sequência de aminoácidos na porção N-terminal extracelular do ARs- α_{1D} parece ser importante para a inserção apropriada do receptor na membrana plasmática (Pupo et al., 2003; Hague et al., 2004) (Figuras 2, 3 e 4). A região carboxi-terminal dos ARs- α_1 está localizada no compartimento intracelular e contém sítios consensuais para a fosforilação de serina/treonina quinases levando à dessensibilização do receptor (Akinaga et

al., 2013; O-Uchi et al., 2013). Em humanos, os ARs- α_{1a} , ARs- α_{1b} , ARs- α_{1d} são codificados por genes diferentes localizados nos cromossomos 8, 5, 20, respectivamente (Hieble et al., 1995).

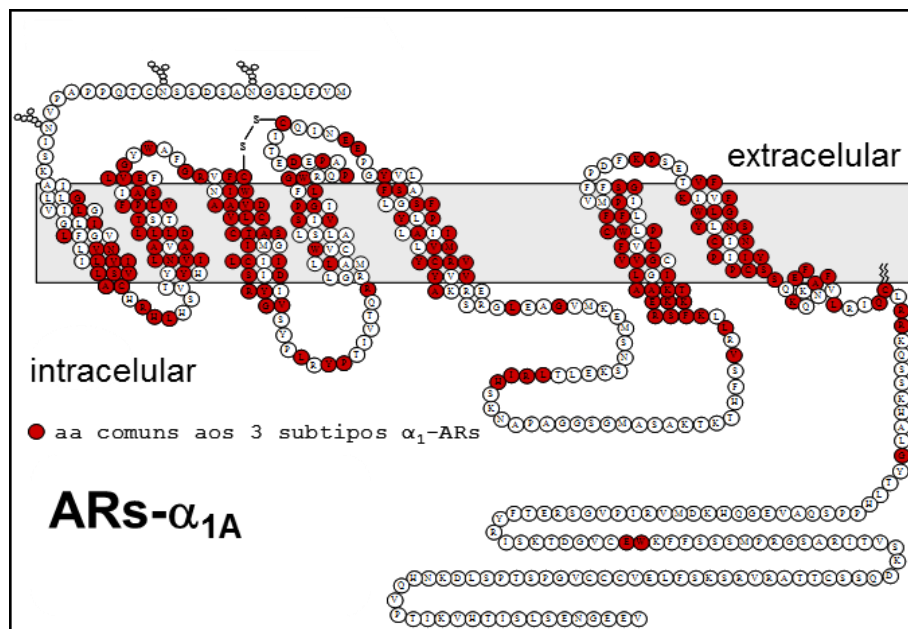


Figura 2: Ilustração do AR- α_{1A} , demonstrando os aminoácidos (aa) que o constitui, sendo em vermelhos os aa comuns entre os subtipos, além do compartimento extracelular com a região amino-terminal e o compartimento intracelular com a região carboxil-terminal. Cada compartimento contém alças hidrofílicas de conexão entre as hélices.

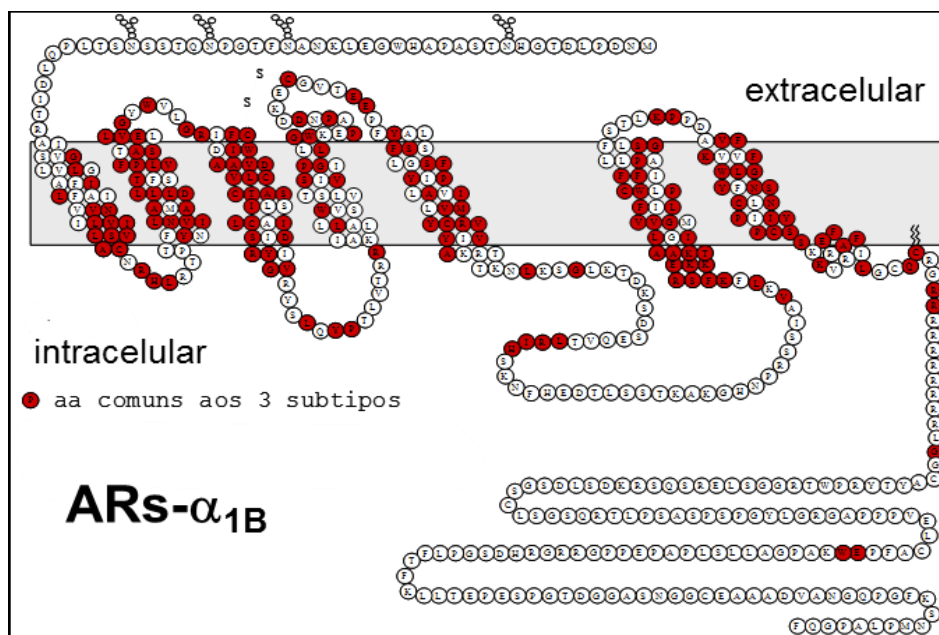


Figura 3: Ilustração do AR- α_{1B} , demonstrando os aminoácidos (aa) que o constitui, sendo em vermelhos os aa comuns entre os subtipos, além do compartimento extracelular com a região amino-terminal e o compartimento intracelular com a região carboxil-terminal. Cada compartimento contém alças hidrofílicas de conexão entre as hélices.

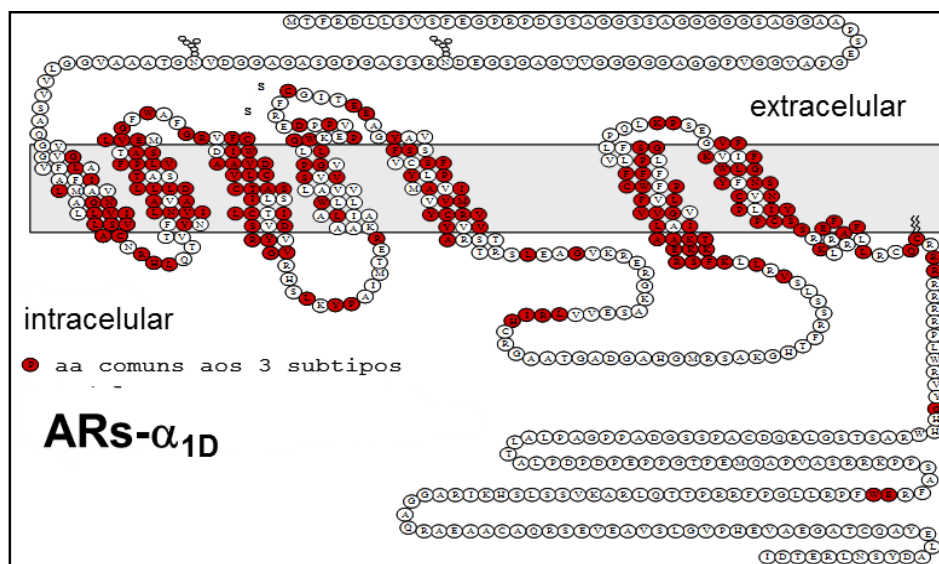


Figura 4: Ilustração do AR- α_{1D} , demonstrando os aminoácidos (aa) que o constitui, sendo em vermelhos os aa comuns entre os subtipos, além do compartimento extracelular com a região amino-terminal e o compartimento intracelular com a região carboxil-terminal. Cada compartimento contém alças hidrofílicas de conexão entre as hélices.

Apesar dos subtipos de ARs- α_1 possuírem diferenças consideráveis tanto na sequência como na quantidade de aminoácidos, todavia apresentam semelhança quanto ao sítio de ligação das catecolaminas e alta conservação em suas terceiras alças intracelulares, que é a principal região responsável pela ativação da proteína $G_{q/11}$ (Weis e Kobilka, 2008; Campbell et al., 2014).

Os ARs- α_1 são acoplados a uma variedade de sistemas de segundo mensageiros e entre as principais vias de sinalização encontra-se a via $G_{q/11}$ que ao ser ativada leva à ativação da fosfolipase C do tipo β (PLC) e a subsequente hidrólise do fosfolípido de membrana fosfatidil inositol bisfosfato (PIP_2), gerando dois segundos mensageiros: IP_3 e o diacilglicerol (DAG). O IP_3 se difunde pelo citoplasma e se liga a seus receptores presentes em organelas intracelulares que estocam Ca^{2+} aumentando as concentrações citosólicas livres deste cátion levando a contração em diversos tecidos vasculares e não vasculares (Wu et al., 1992; Nojimoto et al., 2009; Westcott et al., 2012). O DAG juntamente com o cálcio ativa a proteína quinase C (PKC) responsável pela fosforilação de proteínas alvo causando diversas respostas biológicas celulares como: proliferação celular, apoptose e metabolismo de glicogênio (Cotecchia, 2010; Akinaga et al., 2013) (Figura 5).

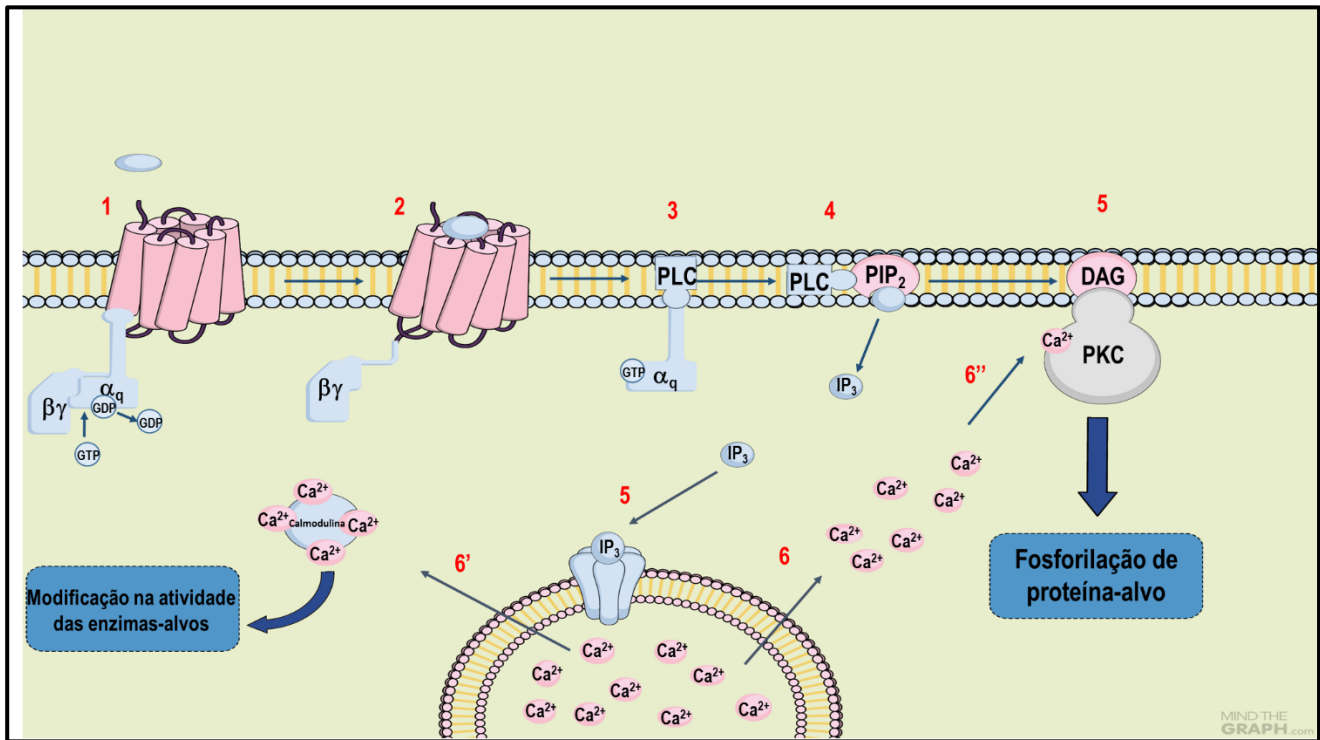


Figura 5: Via de sinalização canônica da noradrenalina ou adrenalina. Em 1 é demonstrado a ligação do agonista ao AR- α_1 , em seguida ocorre troca de GDP por GTP, levando a dissociação do trîmero ($\alpha\beta\gamma$) que compõem a proteína G_q (2;3). Em 3 demonstra-se a subunidade α_q ativando a fosfolipase C do tipo β com subsequente hidrólise do fosfolípido de membrana, fosfatidil inositol bisfosfato (PIP_2) (4) em dois segundos mensageiros: o inositol (1,4,5)-trisfosfato ($[Ins(1,4,5)P_3]$ ou IP_3) e o diacilglicerol (DAG) (5). O IP_3 , por ser hidrossolúvel, difunde-se pelo citoplasma e liga-se aos receptores presente organelas intracelulares que estocam Ca^{2+} aumentando as concentrações citosólicas livres deste cátion (5,6), em seqüência, o Ca^{2+} intracelular liga-se a calmodulina causando modificações em diversas atividades de enzimas-alvos (6') e juntamente com o DAG, ativa a proteína quinase C (PKC) que é responsável pela fosforilação de diversas proteínas-alvos.

Além da ativação da proteína $G_{q/11}$, os três ARs- α_1 ativam outras vias de sinalização que incluem a fosfolipase A_2 , fosfolipase D, liberação de ácido araquidônico, estimulação da produção de AMPc, ativação de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e inibição de sinalização reguladas pelas RhoA/ROCK (Nishio et al., 1996; Kleine-Brueggeney et al., 2014; O'Connell et al., 2014; Yu et al., 2014). Além disso, os ARs- α_1 interagem de forma subtipo específica com outras proteínas intracelulares como a sintase neuronal de óxido nítrico (nNOS) através do domínio PDZ da enzima (Pupo e Minneman, 2002) e a região globular do receptor para

fator de complemento C1q (gC1qR) através de um grupamento de aminoácidos carregados positivamente localizados no início da cauda C-terminal de ARs- α_{1B} e ARs- α_{1D} , mas não de ARs- α_{1A} (Pupo e Minneman, 2003).

Em razão das diversas vias de sinalizações potencialmente disparadas pela ativação dos ARs- α_1 , é fácil compreender a importância desses receptores tanto na regulação de funções fisiológicas como possíveis alvos terapêuticos para diversas patologias.

A capacidade de diferentes ligantes de ARs- α_1 promoverem contrações (agonistas de ARs- α_1) ou inibi-las (antagonistas de ARs- α_1) mostrando diferentes potências e eficácias em diversos vasos sanguíneos fundamenta o uso desses ligantes como ferramentas farmacológicas para caracterizar funcionalmente os diferentes subtipos de ARs- α_1 envolvidos numa dada função (Bishop, 2008). Assim, o subtipo AR- α_{1A} caracteriza-se por apresentar afinidades cerca de 30-100 vezes maiores pelos antagonistas silodosina (Goi et al., 2013), 5-metilurapidil (Abdulla et al., 2011) e RS 100329 (Williams et al., 1999; Martinez-Salas et al., 2007) do que os dois outros subtipos. Já o agonista seletivo A 61603 é cerca de 100-300 vezes mais potente que a noradrenalina em diversos tecidos cujo subtipo envolvido é o AR- α_{1A} (Knepper et al., 1995). Por outro lado, o AR- α_{1L} (um suposto estado conformacional do AR- α_{1A}) é caracterizado por baixa afinidade ao prazosin, 5-metilurapidil, RS-17053, BMY 7378 e alta afinidade (\cong 300 vezes) à silodosina e tamsulosina (Morishima et al., 2008; Muramatsu et al., 2008).

Risperidona, AH11110A e ciclazosina foram descritos como antagonistas seletivos para AR- α_{1B} (Sagratini et al., 2007), porém suas seletividades têm sido severamente questionadas em diversos trabalhos na literatura (Eltze et al., 2001; Nourian et al., 2008). De forma interessante, a conotoxina ρ -TIA comporta-se como um antagonista competitivo irreversível de AR- α_{1B} , mas como modulador alostérico negativo de AR- α_{1A} e AR- α_{1D} (Chen et al., 2004; Kamikihara et al., 2005; Lima et al., 2005). Mais recentemente, o composto L765,314 tem sido utilizado com antagonista seletivo de AR- α_{1B} , apesar de sua baixa seletividade relativa (Patane et al., 1998; Ribeiro e Pupo, 2015).

O AR- α_{1D} por sua vez exibe afinidade cerca 30 vezes maior ao composto BMY 7378 que os demais subtipos (Goetz et al., 1995), da mesma forma que seu análogo estrutural bupiriona, o qual frequentemente se comporta como agonista parcial neste subtipo de receptor (Kamikihara et al., 2005, 2007). Mais recentemente, estudos de nosso laboratório mostraram que os antidepressivos tricíclicos são potentes antagonistas de AR- α_{1A} e AR- α_{1D} , mas não de AR- α_{1B} (Nojimoto et al., 2010) indicando que essas drogas são convenientes na identificação do subtipo de AR- α_1 funcional que controla certos efeitos das catecolaminas endógenas (Ribeiro e Pupo, 2015).

Como descrito acima, há relativamente poucos ligantes que se comportam como antagonistas ou agonistas seletivos nos subtipos de AR- α_1 ; além disso, a seletividade destes ligantes é geralmente baixa exigindo o uso combinado de drogas na busca da identificação do subtipo de receptor envolvido numa determinada função fisiológica.

ARs- α_1 e Pressão Arterial

O SNAS controla o tônus da musculatura lisa vascular e, portanto, regula a pressão arterial através da ativação dos ARs- α_1 . Estudos utilizando A-61603 (agonista seletivo ARs- α_{1A}), RS 100329 (antagonista seletivo ARs- α_{1A}), cloroetilclonidina (antagonista ARs- α_{1B} e ARs- α_{1D}) e BMY 7378 (antagonista seletivo de ARs- α_{1D}) tem demonstrado que a manutenção da pressão sanguínea em ratos não sedados é mediada principalmente pelo subtipo AR- α_{1A} (Piascik et al., 1990; Villalobos-Molina, 2004; Martinez-Salas et al., 2007).

No entanto, participação dos ARs- α_{1D} foi observada em ratos *pithed*¹ utilizando fenilefrina (agonista não seletivo dos subtipos de AR- α_1) e BMY 7378 (antagonista seletivo ARs- α_{1D}), onde os resultados mostraram que as contrações induzidas pela fenilefrina foram antagonizadas por baixas doses do antagonista BMY 7378, sugerindo-se a participação funcional do AR- α_{1D} na fisiologia da regulação da resistência vascular periférica

¹ *Pithed*- modelo animal experimental que exclue o mecanismo central de controle da pressão arterial (Centurion et al., 2009)

(Zhou e Vargas, 1996). Além disso, estudos utilizando camundongos *knockouts*² para o subtipo AR- α_{1D} demonstram que o antagonista seletivo para os subtipos AR- α_{1B} e AR- α_{1D} cloroetilclonidina diminui a resposta vasoconstritora induzida pelo agonista seletivo AR- α_{1A} A-61603, e isto indica que as respostas pressóricas no leito mesentérico pode ser mediada também pelo subtipo AR- α_{1B} (Martínez-Salas et al., 2011); porém o AR- α_{1B} parece ter menor importância funcional no controle da PA quando comparado aos outros subtipos (Villamil-Hernández et al., 2013). Além do mais, estudos com camundongos *knockout* para o subtipo AR- α_{1D} têm sugerido que a presença do AR- α_{1D} é importante para o funcionamento do AR- α_{1A} , pois o efeito pressórico do agonista seletivo de AR- α_{1A} A-61603 é \cong 60% menor em camundongos *knockout* AR- α_{1D} do que camundongos selvagens (Martínez-Salas et al., 2011).

Dados de expressão gênica demonstram que todos os subtipos de AR- α_1 são expressos em vasos de condutância e resistência, porém em proporções diferentes dependendo do leito vascular. Há predominância de transcritos codificando AR- α_{1d} em vasos de condutância (Faber et al., 2001) e transcritos de AR- α_{1a} em vasos de resistência (Salomonsson et al., 2001). Tal informação é consistente com a visão de que o AR- α_{1a} tem papel mais importante na regulação da resistência vascular periférica em resposta à ativação simpática do que os outros dois subtipos.

Há muito poucos estudos em humanos que buscam identificar os subtipos de AR- α_1 envolvidos na contração dos diversos leitos vasculares. Tal pobreza de informações é compreensível, dada a dificuldade de obtenção de tecidos humanos e a seletividade limitada dos ligantes de AR- α_1 , fazendo com que estudos esclarecedores demandem uma grande quantidade de amostras biológicas humanas para que os efeitos de múltiplos ligantes possam ser testados. No entanto, pelo menos a expressão de RNAm codificando os três subtipos (AR- α_{1a} , AR- α_{1b} , AR- α_{1d}) já foi demonstrada em várias artérias humanas e de forma semelhante ao observado em modelos animais, RNAm codificando o subtipo AR- α_{1a} é o mais abundante (Rudner et al., 1999).

² *Knockouts*- modelo animal geneticamente modificado por inativação gênica.

Com base nas informações acima, á despeito de que os três subtipos AR- α_{1A} , AR- α_{1B} e AR- α_{1D} estejam potencialmente envolvidos no controle da pressão arterial, o subtipo AR- α_{1A} parece ser o mais importante dado seu papel no controle do tônus da musculatura lisa de vasos de pequeno calibre.

Mudanças na expressão de ARs no sistema cardiovascular podem ter papel na fisiopatologia da hipertensão arterial uma vez que, a reatividade dos ARs- α_1 está aumentada na artéria mesentérica de ratos hipertensos *DOCA-Salt*³ (Perry e Webb, 1988), no entanto, em modelo experimental de hipertensão induzido por *L-NAME* há supregulação de ARs- α_2 (Kanagy, 1997). Entretanto, Pérez-Rivera *et al.*, (2013) utilizando artéria mesentérica de animais *DOCA-Salt*, na presença dos antagonistas prazosin (antagonista não-seletivo ARs- α_1), rauwolscina (antagonista não-seletivo ARs- α_2) e ioimbina (antagonista não-seletivo ARs- α_2) demonstraram que as contrações induzidas pela noradrenalina foram inibidas apenas na presença de prazosin, sugerindo que a noradrenalina ativa uma população única de ARs- α_1 . Estudo utilizando artérias de pacientes hipertensos e de ratos espontaneamente hipertenso (SHR) evidencia que a contração mediada pelos vasoconstritores serotonina, endotelina e noradrenalina foram aumentadas durante a hipertensão e esta resposta pressórica pode estar associada a *up*-regulação de receptores de serotonina (5-HT_{2A}), endotelina (ET_A e ET_B) e ARs- α (Li et al., 2007).

Interessantemente, tem sido proposto que a atividade constitutiva dos ARs- α_{1D} é aumentada em artérias de condutância e de resistência num modelo animal de hipertensão espontânea, sugerindo que este subtipo pode ter um papel na manutenção da patologia (Gisbert et al., 2002).

Sun et al., (2013) demonstraram que o tratamento crônico de ratos espontaneamente hipertensos com o anti-hipertensivo formononetina diminui a potência vasoconstritora da fenilefrina (agonista não seletivo ARs- α_1) e a expressão do transcrito de ARs- α_{1a} , e propuseram como explicação para esse achado a infraregulação dos ARs- α_1 ; mais ainda, a regulação da expressão desses receptores pela formononetina parece depender da inibição da liberação de Ca²⁺ dos seus estoques intracelulares (Sun et al., 2011).

³ *Doca-Salt*: é um modelo experimental de hipertensão induzida pela administração de um mineralocorticoide sintético (*DOCA*-deoxycorticosterone acetate) com cloreto de sódio na dieta seguida por uma uninefrectomia (Iyer et al., 2010)

Diversos modelos experimentais de PE em animais têm sido propostos na tentativa de simular esta condição gravídica que acomete humanos. A maior parte desses modelos tem se baseado nas hipotéticas causas da PE resultando em modelos experimentais que incluem: disfunção da óxido nítrico sintase (Huang et al., 1993, 1995; Ramesa et al., 2010), alteração no sistema renina-angiotensina (Zhou et al., 2008; Jin et al., 2013), angiogênese prejudicada (Maynard et al., 2003; Szalai et al., 2014, 2015), resposta imune materna exarcebada (Qian et al., 2015; Song e Zhong, 2015) e hipóxia placentária (Alexander, 2003; Perez-Sepulveda et al., 2015). Dentre estes, é sabido que a hipóxia placentária inicia uma sequência de eventos que culminam em disfunção vascular e consequente aumento de PA, características amplamente aceitas na patogênese da PE (Gilbert et al., 2009; Spradley et al., 2016). Diante disto, Crews et al., (2000) desenvolveram o modelo experimental de redução da pressão de perfusão intrauterina em ratas (reduced uterine perfusion pressure, RUPP) que simula uma variedade de características fisiopatológicas da PE, incluindo: hipertensão arterial, proteinúria, aumento da resistência vascular, prejuízo na função e fluxo renal, aumento de auto-anticorpo AT₁, aumento de s-FLT1 (antagonista de receptores VEGF) no plasma e na placenta, aumento de citocinas inflamatórias no soro, além de diminuição no número, tamanho e peso dos filhotes (para revisão ver Li et al., 2012).

Existe apenas uma escassa literatura sobre o envolvimento dos ARs- α_1 na PE e os poucos resultados apresentados sugerem aumento de expressão dos ARs- α_1 , como indicado pelo estudo utilizando vasos de condutância em que demonstram um aumento de expressão dos transcritos dos ARs- α_{1a} , ARs- α_{1b} e ARs- α_{1d} na primeira e segunda semana de gestação de ratas hipertensas (Bracho-Valdés et al., 2009). No entanto, a caracterização farmacológica e bioquímica apresentada neste estudo é incompleta, permanecendo ainda desconhecidos quais subtipos de ARs- α_1 participam da manutenção dessa afecção gravídica.

CONCLUSÕES

- Coexiste uma população de ARs- α_{1A} e - α_{1D} funcionais na aorta abdominal de machos e fêmeas; No entanto, há uma contribuição funcional maior dos ARs- α_{1A} na contração da artéria de fêmeas do que de machos.
- A prenhez altera a participação dos subtipos de ARs- α_1 envolvidos na contração da aorta abdominal de ratas, uma vez que o papel dos ARs- α_{1A} foi menor que aquele observado em ratas virgens.
- No modelo experimental de pré-eclâmpsia RUPP, agonistas e antagonistas seletivos de ARs- α_1 exibiram comportamento farmacológico complexo, não observado na artéria de ratas virgens clipadas (NPPC), indicando algum tipo de interação próxima entre ARs- α_{1A} e ARs- α_{1D} que merece ser mais profundamente investigado.

REFERÊNCIAS

- Abdulla, M.H., Sattar, M. a, Johns, E.J., Abdullah, N. a, and Khan, M.A.H. (2011). Evidence for the role of α 1A-adrenoceptor subtype in the control of renal haemodynamics in fructose-fed Sprague-Dawley rat. *Eur. J. Nutr.* 50: 689–97.
- ACOG Committee on Obstetric Practice. (2002). ACOG practice bulletin. 1. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Am. Coll. Obstet. Gynecol.* 77: 67–75.
- Akinaga, Lima, Kiguti, Hebelers-Barbosa, Alcántara-Hernández, García-Sáinz, et al. (2013). Differential phosphorylation, desensitization, and internalization of α 1A-adrenoceptors activated by norepinephrine and oxymetazoline. *Mol. Pharmacol.* 83: 870–881.
- Alexander, B.T. (2003). Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. *Hypertension* 41: 457–462.
- Alexander, B.T., Kassab, S.E., Miller, M.T., Abram, S.R., Reckelhoff, J.F., Bennett, W. a, et al. (2001). Reduced uterine perfusion pressure during pregnancy in the rat is associated with increases in arterial pressure and changes in renal nitric oxide. *Hypertension* 37: 1191–1195.
- Arunlaskhana, O., and Schild, H.O. (1959). Some quantitative uses of drug antagonists. *Br J Pharmacol Chemother* 14: 48–58.
- Asbún-Bojalil, J., Castillo, E.F., Escalante, B. a, and Castillo, C. (2002). Does segmental difference in alpha 1-adrenoceptor subtype explain contractile difference in rat abdominal and thoracic aortae? *Vascul. Pharmacol.* 38: 169–75.
- Bai, Y., Edelmann, M., and Sanderson, M.J. (2009). The contribution of inositol 1,4,5-trisphosphate and ryanodine receptors to agonist-induced Ca^{2+} signaling of airway smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 297: L347–L361.
- Banie, L., Guiting, L., Ning, H., Wang, G., Luelow, T.F., and Lin, C. (2008). Effects of Estrogen, Raloxifene and Levormeloxifene on Alpha1A-Adrenergic Receptor Expression. *Journall Urol.* 180: 2241–2246.
- Bardin, N., Murthi, P., and Alfaidy, N. (2015). Normal and Pathological Placental Angiogenesis. *2015*: 2–4.
- Bishop, M.J. (2008). Recent advances in the discovery of alpha-1 adrenoceptor agonists. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 11: 495–511.
- Bottalico, B., Larsson, I., Brodzski, J., Hernandez-Andrade, E., Casslen, B., Marsal, K., et al. (2004). Norepinephrine transporter (NET), serotonin transporter (SERT), vesicular monoamine transporter (VMAT2) and organic cation transporters (OCT1, 2 and EMT) in human placenta from pre-eclamptic and normotensive pregnancies. *Placenta* 25: 518–529.

Bracho-Valdés, I., Godínez-Hernández, D., Arroyo-Vicelis, B., Bobadilla-Lugo, R. a., and López-Sánchez, P. (2009). Increased alpha-1 Adrenoceptor Expression in Pregnant Rats with Subrenal Aortic Coarctation. *Hypertens. Pregnancy* 28: 402–416.

Brasil. Ministério da Saúde.DATASUS [Internet] (2008). Estatísticas vitais, mortalidade e nascidos vivos: óbito maternos.

Campbell, A.P., MacDougall, I.J. a, Griffith, R., and Finch, A.M. (2014). An aspartate in the second extracellular loop of the $\alpha 1B$ adrenoceptor regulates agonist binding. *Eur. J. Pharmacol.* 733: 90–96.

Campos, M., Moraes, P.L., and Pupo, A.S. (2003). Effects of castration and of testosterone replacement on alpha1-adrenoceptor subtypes in the rat vas deferens. *Eur. J. Pharmacol.* 471: 149–155.

Celik, H., Avci, B., and Işık, Y. (2013). Vascular endothelial growth factor and endothelin-1 levels in normal pregnant women and pregnant women with pre-eclampsia. *J Obs. Gynaecol* 33: 355–358.

Centurion, D., Cobos-puc, L.E., and Ramirez-rosas, M.B. (2009). Pithed rat model for searching vasoactive drugs of the sympathetic and. *Model. Neuropharmacol.* 91–97.

Chen, Z., Rogge, G., Hague, C., Alewood, D., Colless, B., Lewis, R.J., et al. (2004). Subtype-selective Noncompetitive or Competitive Inhibition of Human alpha-1 Adrenergic Receptors by $\alpha 1A$ -TIA. *J. Biol. Chem.* 279: 35326–35333.

Cleary, L., Slattery, J., Bexis, S., and Docherty, J.R. (2004). Sympathectomy reveals alpha 1A and alpha 1D- adrenoceptors components to contractions to noradrenaline in rat vas deferens. *Br J Pharmacol* 153: 745–52.

Cotecchia, S. (2010). The $\alpha 1$ -adrenergic receptors: diversity of signaling networks and regulation. *J. Recept. Signal Transduct.* 30: 410–419.

Cowans, N.J., Stamatopoulou, A., Matwejew, E., Kaisenberg, C.S. von, and Spencer, K. (2010). First-trimester placental growth factor as a marker for hypertensive disorders and SGA. *Prenat. Diagn.* 30: 565–570.

Crews, J.K., Herrington, J.N., Granger, J.P., and Khalil, R. a (2000). Decreased endothelium-dependent vascular relaxation during reduction of uterine perfusion pressure in pregnant rat. *Hypertension* 35: 367–372.

Deupi, X., and Standfuss, J. (2011). Structural insights into agonist-induced activation of G-protein-coupled receptors. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 21: 541–551.

Doğana, K., Guraslana, H., Senturka, Mehmet Baki Helvacioğlu, C., İdila, S., and Ekina, M. (2015). Can Platelet Count and Platelet Indices Predict the Risk and the Prognosis of Preeclampsia? *Hypertens. Pregnancy* 34: 434–442.

Dulce, R.A., Yiginer, O., Gonzalez, D.R., Goss, G., Feng, N., Zheng, M., et al. (2013). Hydralazine and Organic Nitrates Restore Impaired Excitation-Contraction Coupling by Reducing Calcium Leak Associated with Nitroso-Redox Imbalance. *J Biol Chem* 288: 6522–6533.

Duley L. (2009). The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin. Perinatol.* 33: 129–206.

Ellershaw, D.C., and Gurney, A.M. (2001). Mechanisms of hydralazine induced vasodilation in rabbit aorta and pulmonary artery. *Br J Pharmacol* 134: 621–631.

Eltze, M., König, H., Ullrich, B., and Grebe, T. (2001). Failure of AH11110A to functionally discriminate between alpha(1)-adrenoceptor subtypes A, B and D or between alpha(1)- and alpha(2)-adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 415: 265–276.

Espinoza, J., Espinoza, A.F., and Power, G.G. (2011). High fetal plasma adenosine concentration: A role for the fetus in preeclampsia? *na.* 205: 485.e24–485.e27.

Faber, J.E., Yang, N., and Xin, X. (2001). Expression of alpha-adrenoceptor subtypes by smooth muscle cells and adventitial fibroblasts in rat aorta and in cell culture. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298: 441–52.

Fredriksson, R., Lagerström, M.C., Lundin, L.-G., and Schiöth, H.B. (2003). The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints. *Mol. Pharmacol.* 63: 1256–72.

George, E.M., and Granger, J.P. (2011). Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am. J. Hypertens.* 24: 964–969.

Gilbert, J.S., Gilbert, S.A.B., Arany, M., and Granger, J.P. (2009). Hypertension produced by placental ischemia in pregnant rats is associated with increased soluble endoglin expression. *Hypertension* 53: 399–403.

Gisbert, R., Ziani, K., Miquel, R., Noguera, M.A., Ivorra, M.D., Anselmi, E., et al. (2002). Pathological role of a constitutively active population of alpha(1D)-adrenoceptors in arteries of spontaneously hypertensive rats. *Br.J.Pharmacol.* 135: 206–216.

Goetz, A.S., King, H.K., Ward, S.D.C., True, T.A., Rimele, T.J., and Saussy, D.L. (1995). BMY 7378 is a selective antagonist of the D subtype of alpha-1 adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 272: 5–6.

Goi, Y., Tomiyama, Y., Nomiya, M., Sagawa, K., Aikawa, K., and Yamaguchi, O. (2013). Effects of silodosin, a selective α 1A-adrenoceptor antagonist, on bladder blood flow and bladder function in a rat model of atherosclerosis induced chronic bladder ischemia without bladder outlet obstruction. *J. Urol.* 190: 1116–22.

González-Hernández, M. de L., Godínez-Hernández, D Bobadilla-Lugo, R.A., and López-Sánchez, P. (2010). Angiotensin-II type 1 receptor (AT1R) and alpha-1D adrenoceptor form a heterodimer during pregnancy-induced hypertension. *Auton. Autacoid Pharmacol.* 30: 167–175.

- Guimarães, S., and Moura, D. (2001). Vascular Adrenoceptors: An Update. *Pharmacol. Rev.* 53: 319–352.
- Gurney, A.M., and Allam, M. (1995). Inhibition of calcium release from the sarcoplasmic reticulum of rabbit aorta by hydralazine. *Br. J. Pharmacol.* 114: 238–44.
- Hague, C., Chen, Z., Pupo, A.S., Schulte, N. a, Toews, M.L., and Minneman, K.P. (2004). The N Terminus of the Human α 1D -Adrenergic Receptor Prevents Cell Surface Expression. 309: 388–397.
- Herse, F., Dechend, R., Harsem, N.K., Wallukat, G., Janke, J., Qadri, F., et al. (2007). Dysregulation of the circulating and tissue-based renin-angiotensin system in preeclampsia. *Hypertension* 49: 604–611.
- Hieble, J.P., Bylund, D.B., Clarke, D.E., Eikenburg, S.Z., Langer, S.Z., Lefkowitz, R.J., et al. (1995). International Union of Pharmacology X. Recommendation for Nomenclature of alpha-1-adrenoceptors: Consensus Update. *Pharmacol. Rev.* 274: 267–270.
- Huang, P., Huang, Z., Mashimo, H., Bloch, K., Moskowitz, M., and Bevan, J. (1995). Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 377: 239–242.
- Huang, P.L., Dawson, T.M., Brecht, D.S., Snyder, S.H., and Fishman, M.C. (1993). Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene. *Cell* 75: 1273–1286.
- Hyttén, F. (1985). Blood volume changes in normal pregnancy.No Title. *Clin Haematol* 13: 601–12.
- Iriyama, T., Sun, K., Parchim, N.F., Li, J., Zhao, C., Song, A., et al. (2015). Elevated Placental Adenosine Signaling Contributes to the Pathogenesis of Preeclampsia. *Circulation* 131: 730–741.
- Iyer, A., Chan, V., and Brown, L. (2010). The DOCA-Salt Hypertensive Rat as a Model of Cardiovascular Oxidative and Inflammatory Stress. *Curr. Cardiol. Rev.* 6: 291–7.
- Jensen, B.C., Swigart, P.M., and Simpson, P.C. (2009). Ten commercial antibodies for alpha-1-adrenergic receptor subtypes are nonspecific. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 379: 409–412.
- Jin, Z., Zhang, W., Yang, H., Wang, X., Zheng, Y., Zhang, Q., et al. (2013). Maternal treatment with agonistic autoantibodies against type-1 angiotensin II receptor in late pregnancy increases apoptosis of myocardial cells and myocardial susceptibility to ischemia-reperfusion injury in offspring rats. *PLoS One* 8: 1–8.
- Kamihara, S.Y., Lima, V., Silva, A.R.T., Bazzo, I., and Pupo, S. (2005). Differential Distribution of Functional alpha-1 Adrenergic Receptor Subtypes along the Rat Tail Artery. *Pharmacology* 314: 753–761.
- Kamihara, S.Y., Mueller, A., Lima, V., Akinaga, J., Nojimoto, F.D., Castilho, A., et al. (2007). A1-Adrenoceptors in Proximal Segments of Tail Arteries From Control and Reserpinised Rats. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 376: 117–126.

Kanagy, N.L. (1997). Increased vascular responsiveness to alpha 2-adrenergic stimulation during NOS inhibition-induced hypertension. *Am. J. Physiol.* 273: H2756–64.

Kao, C.K., Morton, J.S., Quon, A.L., Reyes, L.M., Lopez-jaramillo, P., and Davidge, S.T. (2016). Mechanism of vascular dysfunction due to circulating factors in women with preeclampsia. *Clin. Sci.*

Khatun, S., Kanayama, N., Sato, E., Belayet, H.M., Kobayashi, T., and Terao, T. (1998). Cultured Sympathetic Nerve. *Hypertension* 31: 1343–1349.

Kiguti, L.R.A., and Pupo, A.S. (2014). Investigação da participação de adrenoceptores alfa-1A e alfa-1D na contração da cauda do epidídimo de rato e sua modulação androgênica e estrogênica. Tese (Doutorado em Farmacologia). Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' Campus Botucatu.

Kleine-Brueggene, M., Gradinaru, I., Babaeva, E., Schwinn, D.A., and Oganessian, A. (2014). Alpha1a-Adrenoceptor Genetic Variant Induces Cardiomyoblast to Fibroblast-like Cell Transition via Distinct Signaling Pathways. *Cell Signal* 26: 1985–1997.

Knepper, S.M., Buckner, S. a, Brune, M.E., DeBernardis, J.F., Meyer, M.D., and Hancock, A. a (1995). A-61 603 , a Potent alpha1-Adrenergic Receptor Agonist, Selective for the alpha1A Receptor Subtype. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 274: 97–103.

LaMarca, B., Parrish, M., Ray, L.F., Murphy, S.R., Roberts, L., Glover, P., et al. (2009). Hypertension in response to autoantibodies to the angiotensin II type I receptor (AT1-AA) in pregnant rats: role of endothelin-1. *Hypertension* 54: 905–9.

Lamarca, B., Parrish, M.R., and Wallace, K. (2012). Agonistic autoantibodies to the angiotensin II type i receptor cause pathophysiologic characteristics of preeclampsia. *Gen. Med.* 9: 139–146.

Lambert-Messerlian, G.M., Palomaki, G.E., Neveux, L.M., Chien, E., Friedman, A., Rosene-Montella, K., et al. (2009). Early onset preeclampsia and second trimester serum markers. *Prenat. Diagn.* 29: 1109–1117.

Lampinen, K.H., Rönback, M., Groop, P.-H., Nicholls, M.G., G, Y.T., and Kaaja, R.J. (2014). Increased plasma norepinephrine levels in previously pre-eclamptic women. *J. Hum. Hypertens.* 269-273.:

Li, J., Cao, Y.-X., Liu, H., and Cang-Bao, X. (2007). Enhanced G-protein coupled receptors-mediated contraction and reduced endothelium-dependent relaxation in hypertension. *Eur. J. Pharmacol.* 557: 186–194.

Li, J., LaMarca, B., and Reckelhoff, J.F. (2012). A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *AJP Hear. Circ. Physiol.* 303: H1–H8.

Lima, V. (2008). Afinidade e eficácias intrínseca relativas de agonistas seletivos de adrenoceptores alfa-1. Dissertação (Mestrado em Farmacologia). Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita

Filho'.

Lima, V., Mueller, A., Kamikihara, S.Y., Raymundi, V., Alewood, D., Lewis, R.J., et al. (2005). Differential antagonism by conotoxin ρ -TIA of contractions mediated by distinct α 1-adrenoceptor subtypes in rat vas deferens, spleen and aorta. *Eur. J. Pharmacol.* 508: 183–192.

Lowe, S.A., Bowyer, L., Lust, K., McMahon, L.P., Morton, M.R., North, R.A., et al. (2015). The SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 55: 11–6.

Maeda, K. (2014). Preeclampsia is caused by continuous sympathetic center excitation due to an enlarged pregnant uterus. *J. Perinat. Med.* 42: 233–237.

Martínez-Salas, S.G., Campos-Peralta, J.M., Pardo, J.P., Hernández-Muñoz, R., Ibarra, M., Tanoue, a., et al. (2011). α 1D-Adrenoceptor regulates the vasopressor action of α 1A-adrenoceptor in mesenteric vascular bed of α 1D-adrenoceptor knockout mice. *Auton. Autacoid Pharmacol.* 31: 64–71.

Martínez-Salas, S.G., Campos-Peralta, J.M., Pares-Hipolito, J., Gallardo-Ortiz, I.A., Ibarra, M., and Villalobos-Molina, R. (2007). α 1A -Adrenoceptors predominate in the control of blood pressure in mouse mesenteric vascular bed. *Auton. Autacoid Pharmacol.* 27: 137–142.

Maynard, S., Min, J., Merchan, J., Lim, K., Li, J., and Mondal, S. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 111: 649–658.

Minneman, K.P., Theroux, T.L., Hollinger, S., Han, C., and Esbenshade, T. a (1994). Selectivity of agonists for cloned alpha 1-adrenergic receptor subtypes. *Mol. Pharmacol.* 46: 929–936.

Moraes, P.L. (2000). Estudos funcionais dos efeitos da castração cirúrgica sobre os adrenoceptores alfa 1 em aorta de rato. Dissertação (Mestrado em Farmacologia).Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho.

Morishima, S., Suzuki, F., Yoshiki, H., Md Anisuzzaman, a S., Sathi, Z.S., Tanaka, T., et al. (2008). Identification of the alpha1L-adrenoceptor in rat cerebral cortex and possible relationship between alpha1L- and alpha1A-adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 153: 1485–1494.

Morris, E. a., Hale, S. a., Badger, G.J., Magness, R.R., and Bernstein, I.M. (2015). Pregnancy induces persistent changes in vascular compliance in primiparous women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 212: 633.e1–633.e6.

Muller, A. (2005). Investigação dos adrenoceptores-alfa1 envolvidos nas respostas contráteis induzidas pela noradrenalina no ducto deferente, baço e aorta de rato. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho'.

Muramatsu, I., Morishima, S., Suzuki, F., Yoshiki, H., Anisuzzaman, a S.M., Tanaka, T., et al. (2008). Identification of alpha 1L-adrenoceptor in mice and its abolition by alpha 1A-adrenoceptor gene

knockout. *Br. J. Pharmacol.* 155: 1224–34.

Na, K.H., Choi, J.H., Kim, C.H., Kim, K.S., and Kim, G.J. (2013). Altered Expression of Norepinephrine Transporter and Norepinephrine in Human Placenta cause Pre-eclampsia Through Regulated Trophoblast Invasion. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 40: 12–22.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (2000). Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183: 1–22.

Neal, L., and Benowitz, M. (2001). Antihypertensive Agents. In *Basic & Clinical Pharmacology*, pp 160–167.

Nishio, E., Nakata, H., Arimura, S., and Watanabe, Y. (1996). alpha-1-Adrenergic receptor stimulation causes arachidonic acid release through pertussis toxin-sensitive GTP-binding protein and JNK activation in rabbit aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 219: 277–282.

Nojimoto, F.D., Mueller, a, Hebel-Barbosa, F., Akinaga, J., Lima, V., Kiguti, L.R.D. a, et al. (2010). The tricyclic antidepressants amitriptyline, nortriptyline and imipramine are weak antagonists of human and rat α_{1B} -adrenoceptors. *Neuropharmacology* 59: 49–57.

Nourian, Z., Mulvany, M.J., Nielsen, K.B., Pickering, D.S., and Kristensen, T. (2008). The antagonistic effect of antipsychotic drugs on a HEK293 cell line stably expressing human alpha1A-adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 596: 32–40.

Novak, J., Reckelhoff, J., Bumgarner, L., Cockrell, K., Kassab, S., and Granger, J.P. (1997). Reduced Sensitivity of the Renal Circulation to Angiotensin II in Pregnant Rats. *Hypertension* 30: 580–584.

O'Connell, T.D., Jensen, B.C., Baker, A.J., and Simpson, P.C. (2014). Cardiac alpha1-adrenergic receptors: novel aspects of expression, signaling mechanisms, physiologic function, and clinical importance. *Pharmacol. Rev.* 66: 308–33.

O-Uchi, J., Komukai, K., Kusakari, Y., Morimoto, S., Kawai, M., Jhun, B.S., et al. (2013). Alpha1-adrenoceptor stimulation inhibits cardiac excitation-contraction coupling through tyrosine phosphorylation of beta1-adrenoceptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 433: 188–93.

Patane, M. a, Scott, A.L., Broten, T.P., Chang, R.S.L., Ransom, R.W., Disalvo, J., et al. (1998). (L-765,314): A Potent and Selective α_{1b} Adrenergic Receptor Antagonist. *J. Med. Chem.* 41: 8–11.

Pediani, J.D., Mackenzie, J.F., Heeley, R.P., Daly, C.J., and Mcgrath, J.C. (2000). Single-Cell Recombinant Pharmacology : Bovine α_{1a} -Adrenoceptors in Rat-1 Fibroblasts Release Intracellular Ca^{2+} , Display Subtype-Characteristic Agonism and Antagonism , and Exhibit an Antagonist-Reversible Inverse Concentration-Response Phase 1. 293: 887–895.

Pérez-Rivera, A.A., Hlavacova, A., Rosario-Colón, L.A., Fink, G.D., and Galligan, J.J. (2013). Differential Contributions of Alpha-1 and Alpha-2 Adrenoceptors to Vasoconstriction in Mesenteric Arteries and Veins of Normal and Hypertensive Mice. *Vascul. Pharmacol.* 46: 373–382.

Perez-Sepulveda, A., Monteiro, L.J., Dobierzewska, A., Espana-Perrot, P.P., Venegas-Araneda, P., Guzmáin-Rojas, A.M., et al. (2015). Placental aromatase is deficient in placental ischemia and preeclampsia. *PLoS One* 10: 1–14.

Perry, P., and Webb, R. (1988). Sensitivity and adrenoceptor affinity in the mesenteric artery of the deoxycorticosterone acetate hypertensive rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 66: 1095–9.

Piasek, M.T., Butler, B.T., and Pruitt, T. a (1990). The role of alpha1-adrenoceptor subtypes in the regulation of arterial blood pressure. *Eur. J. Pharmacol.* 180: 381–386.

Pulgar, V.M., Yamaleyeva, L.M., Varagic, J., McGee, C.M., Bader, M., Dechend, R., et al. (2014). Increased angiotensin II contraction of the uterine artery at early gestation in a transgenic model of hypertensive pregnancy is reduced by inhibition of endocannabinoid hydrolysis. *Hypertension* 64: 619–625.

Pupo, A., and Minneman, K. (2002). Interaction of neuronal nitric oxide synthase with alpha1-adrenergic receptor subtypes in transfected HEK-293 cells. *BMC Pharmacol.* 2: 1–7.

Pupo, A.S., Jurkiewicz, N.A., Jurkiewicz, A. (1997). Functional Change of the Balance between alpha 1A and alpha 1B Adrenoceptor Populations after Transplantation of the Vas Deferens to the Intestine. *Ann. New York Acad. Sci.* 30: 193–195.

Pupo, A.S. (1998). Functional effects of castration on alpha1-adrenoceptors in rat vas deferens. *Eur. J. Pharmacol.* 351: 217–223.

Pupo, A.S., and Minneman, K.P. (2003). Specific interactions between gC1qR and alpha1-adrenoceptor subtypes. *J. Recept. Signal Transduct.* 23: 185–195.

Pupo, A.S., Uberti, M.A., and Minneman, K.P. (2003). N-terminal truncation of human α 1D-adrenoceptors increases expression of binding sites but not protein. *Eur J Pharmacol* 462: 1–8.

Qian, L., Wang, H., Wu, F., Li, M., Chen, W., and Lv, L. (2015). Vitamin D 3 alters Toll-like receptor 4 signaling in monocytes of pregnant women at risk for preeclampsia. *Int J Clin Exp Med* 8: 18041–18049.

Quyyumi, A.A., Wright, C., Mockus, L., Shackell, M., Sutton, G.C., and Fox, K.M. (1985). Effects of combined alpha and beta adrenoceptor blockade in patients with angina pectoris. A double blind study comparing labetalol with placebo. *Br. Heart J.* 53: 47–52.

Ramesa, S., Mackraj, I., Gathiram, P., and Moodley, J. (2010). Sildenafil citrate improves fetal outcomes in pregnant, L-NAME treated, Sprague-Dawley rats. *Eur J Obs. Gynecol Reprod Biol* 149: 22–26.

- Regal, J.F., Lillegard, K.E., Bauer, A.J., Elmquist, B.J., Loeks-Johnson, A.C., and Gilbert, J.S. (2015). Neutrophil Depletion Attenuates Placental Ischemia-Induced Hypertension in the Rat. *PLoS One* 10: e0132063.
- Reho, J.J., Peck, J., Novak, J., and Ramirez, R.J. (2011). Hypertension Induced by Episodic Reductions in Uteroplacental Blood Flow in Gravid Rat. *Hypertens. Pregnancy* 30: 208–220.
- Ribeiro, C.A.S., and Pupo, A.S. (2015). Involvement of α 1B-adrenoceptors in the anti-immobility effect of imipramine in the tail suspension test. *Eur. J. Pharmacol.* 750: 39–42.
- Rijn, B. van, Bruinse, H., Veerbeek, J., Post, U.E., Koenen, S., Bom, J. van der, et al. (2016). Postpartum Circulating Markers of Inflammation and the Systemic Acute-Phase Response After Early-Onset Preeclampsia. *Hypertension* 67: 404–14.
- Roberts, J.M., Druzin, M., August, P. a, Gaiser, R.R., Bakris, G., Granger, J.P., et al. (2012). ACOG Guidelines: Hypertension in pregnancy.
- Rudner, X.L., Berkowitz, D.E., Booth, J. V, Funk, B.L., Cozart, K.L., D'Amico, E.B., et al. (1999). Subtype Specific Regulation of Human Vascular α 1-Adrenergic Receptors by Vessel Bed and Age. *Circulation* 100: 2336–2343.
- Sagrati, G., Angeli, P., Buccioni, M., Gulini, U., Marucci, G., Melchiorre, C., et al. (2007). Synthesis and α 1-adrenoceptor antagonist activity of derivatives and isosters of the furan portion of (+)-cyclazosin. *Bioorg. Med. Chem.* 15: 2334–235.
- Salomonsson, M., Oker, M., Kim, S., Zhang, H., Faber, J.E., and Arendshorst, W.J. (2001). Alpha1-adrenoceptor subtypes on rat afferent arterioles assessed by radioligand binding and RT-PCR. *AJP - Ren. Physiol.* 281: F172–F178.
- Sandrim, V.C., Palei, A.C.T., Metzger, I.F., Gomes, V.A., Cavalli, R.C., and Tanus-Santos, J.E. (2008). Nitric Oxide Formation Is Inversely Related to Serum Levels of Antiangiogenic Factors Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Soluble Endogline in Preeclampsia. *Hypertension* 52: 402–407.
- Satoh, M., Enomoto, K., Takayanagi, I., and Koike, K. (1999). Analysis of alpha1-adrenoceptor subtypes in rabbit aorta and arteries: regional difference and co-existence. *Eur. J. Pharmacol.* 374: 229–40.
- Schäfers, R.F., Nürnberger, J., Herrmann, B., Wenzel, R.R., Philipp, T., and Michel, M.C. (1999). Adrenoceptors mediating the cardiovascular and metabolic effects of alpha-methylnoradrenaline in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 289: 918–925.
- Schobel, H., Fischer, T., Heusten, K., Geiger, H., and Schmieder, R. (1996). Preeclampsia - A State of Sympathetic Overactivity. *N. Engl. J. Med.* 335: 1480–1485.
- Schumann, H., Görlitz, B., and Wagner, J. (1975). Influence of papaverine, D600, and nifedipine on the effects of noradrenaline and calcium on the isolated aorta and mesenteric artery of the rabbit. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 289: 409–418.

Schwartz, N.B. (1964). Acute effects of ovariectomy on pituitary lh, uterine weight, and vaginal cornification. *Am J Physiol* 107: 1251–1259.

Smith, K.M., Macmillan, J.B., and McGrath, J.C. (1997). Investigation of alpha1-adrenoceptor subtypes mediating vasoconstriction in rabbit cutaneous resistance arteries. *Br. J. Pharmacol.* 122: 825–32.

Song, L., and Zhong, M. (2015). Association between Interleukin-10 gene polymorphisms and risk of early-onset preeclampsia. *Int J Clin Exp Pathol* 8: 11659–11664.

Spradley, F.T., Tan, A.Y., Joo, W.S., Daniels, G., Kussie, P., Karumanchi, S.A., et al. (2016). Placental Growth Factor Administration Abolishes Placental Ischemia-Induced Hypertension. *Hypertension*. No prelo

Sun, T., Liu, R., and Cao, Y. (2011). Vasorelaxant and antihypertensive effects of formononetin through endothelium-dependent and -independent mechanisms. *Acta Pharmacol. Sin.* 32: 1009–18.

Sun, T., Wang, J., Huang, L.H., and Cao, Y.X. (2013). Antihypertensive effect of formononetin through regulating the expressions of eNOS, 5-HT_{2A/1B} receptors and alfa1-adrenoceptors in spontaneously rat arteries. *Eur. J. Pharmacol.* 699: 241–249.

Szalai, G., Romero, R., Chaiworapongsa, T., Xu, Y., Wang, B., Ahn, H., et al. (2015). Full-length human placental sFlt-1-e15a isoform induces distinct maternal phenotypes of preeclampsia in mice.

Szalai, G., Xu, Y., Romero, R., Chaiworapongsa, T., Xu, Z., Jen Chiang, P., et al. (2014). In vivo experiments reveal the good, the bad and the ugly faces of sFlt-1 in Pregnancy. *PLoS One* 9: 1–18.

Szarka, A., Rigó, J., Lázár, L., Beko, G., and Molvarec, A. (2010). Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunol.* 11: 59.

Tannetta, D.S., Hunt, K., Jones, C.I., Davidson, N., Coxon, C.H., Ferguson, D., et al. (2015). Syncytiotrophoblast Extracellular Vesicles from Pre-Eclampsia Placentas Differentially Affect Platelet Function. *PLoS One* 10: e0142538.

Verdonk, K., Saleh, L., Lankhorst, S., Smilde, J.E., Ingen, M.M. van, IM, G., et al. (2015). Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *Hypertension* 65: 1316–1323.

Villalobos-Molina, R. (2004). The hypotensive effect of BMY 7378 involves central 5-HT_{1A} receptor stimulation in the adult but not in the young rat. *Arch. Med.* 35: 495–498.

Villalobos-Molina, R., and Ibarra, M. (1996). α_1 -Adrenoceptors mediating contraction in arteries of normotensive and spontaneously hypertensive rats are of the α_{1D} or α_{1A} subtypes. *Eur. J. Pharmacol.* 298: 257–263.

- Villamil-Hernández, M.T., Alcántara-Vázquez, O., Sánchez-López, A., and Centurión, D. (2013). Pharmacological identification of α_1 - and α_2 -adrenoceptor subtypes involved in the vasopressor responses induced by ergotamine in pithed rats. *Eur. J. Pharmacol.* 715: 262–269.
- Weis, W.I., and Kobilka, B.K. (2008). Structural insights into G-protein-coupled receptor activation. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 18: 734–740.
- Westcott, E.B., Goodwin, E.L., Segal, S.S., and Jackson, W.F. (2012). Function and expression of ryanodine receptors and inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in smooth muscle cells of murine feed arteries and arterioles. *J. Physiol.* 590: 1849–69.
- Wheatley, M., Simms, J., Hawtin, S.R., Wesley, V.J., Wooten, D., Conner, M., et al. (2007). Extracellular loops and ligand binding to a subfamily of Family A G-protein-coupled receptors. *Biochem. Soc. Trans.* 35: 717–720.
- Williams, T.J., Blue, D.R., Daniels, D. V, Davis, B., Elworthy, T., Gever, J.R., et al. (1999). In vitro alpha1-adrenoceptor pharmacology of Ro 70-0004 and RS-100329, novel alpha1A-adrenoceptor selective antagonists. *Br. J. Pharmacol.* 127: 252–258.
- Wu, D., Katz, a, Lee, C.H., and Simon, M.I. (1992). Activation of phospholipase C by alpha 1-adrenergic receptors is mediated by the alpha subunits of Gq family. *J. Biol. Chem.* 267: 25798–25802.
- Yamamoto, Y., and Koike, K. (2001). Characterization of alpha1-adrenoceptor-mediated contraction in the mouse thoracic aorta. *Eur J Pharmacol* 424: 131–140.
- Yoneyama, Y., Suzuki, S., Sawa, R., Yoneyama, K., Power, G.G., and Araki, T. (2002). Increased plasma adenosine concentrations and the severity of preeclampsia. *Obs. Gynecol* 100: 1266–1270.
- Young, W.C., Boling, J.L., and Blandau, R. (1941). The vaginal smear picture, sexual receptivity and time of ovulation in the albino rat. *Anat. Rec* 80: 37–45.
- Yu, Z.-Y., Tan, J.-C., McMahon, A.C., Iismaa, S.E., Xiao, X.-H., Kesteven, S.H., et al. (2014). RhoA/ROCK Signaling and Pleiotropic α_{1A} -Adrenergic Receptor Regulation of Cardiac Contractility. *PLoS One* 9: e99024.
- Zhong, H., and Minneman, K.P. (1999). Alpha1-adrenoceptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 30: 261–276.
- Zhou, C.C., Zhang, Y., Irani, R.A., Mi, T., Popek, E.J., Hicks, M.J., et al. (2008). Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat. Med.* 14: 855–862.
- Zhou, L., and Vargas, H.M. (1996). Vascular α_{1D} -adrenoceptors have a role in the pressor response to phenylephrine in the pithed rat. *Eur. J. Pharmacol.* 305: 173–176.