UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

EFEITOS CARDIOVASCULARES DA APOMORFINA, UM AGONISTA DOPAMINERGICO D_1/D_2, EM RATOS HIPERTENSOS DOCA-SAL, ACORDADOS: ESTUDO DO MECANISMO DE AÇÃO

CARLA FABIANA DA SILVA TOSCANO

RECIFE - 2002

CARLA FABIANA DA SILVA TOSCANO

EFEITOS CARDIOVASCULARES DA APOMORFINA, UM AGONISTA DOPAMINERGICO D_1/D_2, EM RATOS HIPERTENSOS DOCA-SAL, ACORDADOS: ESTUDO DO MECANISMO DE AÇÃO

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Fisiologia como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre

ORIENTADOR :
PROF. DR. MOHAMMED SAAD LAHLOU

RECIFE, 2002

CARLA FABIANA DA SILVA TOSCANO

EFEITOS CARDIOVASCULARES DA APOMORFINA, UM AGONISTA DOPAMINERGICO D_1/D_2, EM RATOS HIPERTENSOS DOCA-SAL, ACORDADOS: ESTUDO DO MECANISMO DE AÇÃO

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Fisiologia como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre

ORIENTADOR :
PROF. DR. MOHAMMED SAAD LAHLOU

Aprovado em 27/05/02

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Dr. Henrique Futuro Neto
Universidade Federal do Espírito Santo- UFES

_____

Prof. Dr. Edgar Vitor
Universidade Federal de Pernambuco- UFPE

_____

Profª Dra. Ana Maria Cabral
Universidade Federal de Pernambuco- UFPE

Dedico essa dissertação aos meus pais EUDES e SEVI que mesmo distante foram a presença mais constante e razões primordiais para a superação de mais essa etapa.

AGRADECIMENTOS

A DEUS por me conceder coragem e perseverança para suplantar as inúmeras dificuldades.

Aos meus irmãos EUDES JUNIOR, CLAUDINE e EUBER , minha cunhada REJANE pelo amor, incentivo e companherismo sempre...

Ao professor Dr. MOHAMED SAAD LAHLOU, pela paciência e ajuda imprescindíveis, me levando a refletir e superar dificuldades e, principalmente pela amizade sempre presente em todos os momentos.

A professora Dra. GLÓRIA DUARTE, presença marcante em todos os momentos, dispondo de parte do seu tempo para ajudar com valiosas sugestões que foram fundamentais na finalização deste trabalho.

A professora Dra. LISETE MICHELINE, pela grande gentileza de nos emprestar o antagonista de AVP.

Ao médico veterinário e técnico de laboratório WALDO OLIVEIRA, pela grande amizade e, pelo apoio técnico na realização da parte experimental deste trabalho

As amigas-"irmãs" ANNA MYRNA, PAULA FRASSINETTE e MÁRCIA ALESSANDRA, por colocarem a amizade sempre pronta para toda obra, me socorrendo sempre.

Aos alunos de iniciação científica LEYLA, ANDRÉ, RICARDO E CHARLES pela amizade e incentivo durante todo o tempo de convivência.

A todos os funcionários do departamento de Fisiologia e Farmacologia, em especial a EDILENE, EDIVALDO, MARIA JOSÉ, NILTA, ZEZINHO e CLARA pelo carinho e apoio na resolução dos problemas administrativos.

A MARCONE, ANGELICA, JOSI, NORMANDO, LÉO e JOÃO VITALIANO, pela preocupação e amizade já constantes em nossas vidas.

ÍNDICE

	pág
RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE ABREVIATURAS	iii
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	vi
I - INTRODUÇÃO	1
1. Generalidades..	1
2. Aspectos anatômicos e bioquímicos dos grupos dopaminérgicos centrais.	3
2.1. Localização e sítio de projeção dos corpos celulares dopaminérgicos centrais	3
2.2. Biossíntese, liberação, recaptação e inativação da dopamina	7
3. Receptores dopaminérgicos	9
3.1. Família D_1-like	11
3.2. Família D_2-like	11
3.3. Mecanismo de transdução celular	14
3.4. Propriedades farmacológicas dos receptores dopaminérgicos	15
3.4.1. Receptores dopaminérgicos centrais	15
3.4.2. Receptores dopaminérgicos periféricos	21
3.4.2.1. Receptores vasculares	22
- Receptores D_1-like	22
- Receptores D_2-like	23
3.4.2.2. Receptores dopaminérgicos renais	24

3.4.2.3. Receptores dopaminérgicos na glândula adrenal 27

- córtex adrenal 27

- medula adrenal 27

3.4.2.4. Receptores dopaminérgicos no gânglios simpáticos 29

3.4.3. Receptores dopaminérgicos espinhais 31

4. Sistema dopaminérgico na hipertensão 33

4.1. Dopamina cerebral e hipertensão 33

4.2. Dopamina periférica e hipertensão 37

5. Apomorfina e seus efeitos cardiovasculares 39

II - OBJETIVOS 41
1. Objetivo geral... 41
2. Objetivos específicos 41
42
III - MATERIAIS E MÉTODOS 43

1. Animais 43

2. Indução da hipertensão DOCA-sal 43

3. Implantação dos catéteres 43

4. Sistema de registro 44

5. Protocolo experimental 44

6. Avaliação do tempo da latência e duração dos movimentos estereotipados 47

7. Drogas 47

8. Análise estatística 48

IV – RESULTADOS 49

1. Efeito do tratamento crônico com DOCA-sal sobre o ganho de peso corporal 49

2. Efeito do tratamento crônico com DOCA-sal sobre os valores basais da PAM e da FC 49

3. Avaliação da existência do fenômeno de tolerância no que concerne aos efeitos cardiovasculares e comportamentais induzidos pela apomorfina (série 1 49

4. Efeitos da administração intravenosa de doses crescentes de apomorfina sobre a PAM e a FC (série 2) 53

5. Papel do sistema nervoso autônomo na mediação do efeito hipotensor da apomorfina em ratos hipertensos DOCA-sal (série 3) 57

5.1. Efeito do pré-tratamento i.v. com metil-atropina sobre a resposta hipotensora da apomorfina 57

5.2. Efeito do pré-tratamento i.v. com propranolol sobre a resposta hipotensora da apomorfina 59

5.3. Efeito do pré-tratamento i.v. com hexametônio sobre a resposta hipotensora da apomorfina 62

5.4. Efeito do pré-tratamento i.v. com prazosina sobre a resposta hipotensora da apomorfina 62

6. Papel da liberação de arginina vasopressina no efeito da apomorfina sobre a PAM (série 4) 63

6.1. Efeito do pré-tratamento i.v. com o antagonista da AVP sobre a resposta hipotensora da apomorfina 63

6.2. Efeito do pré-tratamento i.v. com o antagonista da AVP e prazosina associados sobre a resposta hipotensora da apomorfina 65

7. Origem e especificidade do receptor dopaminérgico e da resposta hipotensora à apomorfina intravenosa (série 5) 65

7.1. Efeito do pré-tratamento i.v. com SCH 23390 sobre a resposta hipotensora da apomorfina intravenosa 65

7.2. Efeito do pré-tratamento i.v. com a metoclopramida sobre a resposta hipotensora induzida pela apomorfina intravenosa 67

7.3. Efeito do pré-tratamento i.v. com a domperidona sobre a resposta hipotensora induzida pela apomorfina intravenosa 67

7.4. Efeito do pré-tratamento i.t. com domperidona na resposta hipotensora da apomorfina intravenosa 69

8. Mecanismo do efeito pressor da apomorfina intravenosa em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados com domperidona i.v 69

8.1. Efeitos do pré-tratamento i.v. com o antagonista da AVP 71

8.2. Efeito do pré-tratamento i.v. com o antagonista da AVP e a prazosina, em associação 71

V - DISCUSSÃO 73

VI - CONCLUSÕES 85

VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 86

RESUMO

Este estudo investiga os efeitos da apomorfina (APO) sobre a pressão arterial e o principal sítio de ação deste agonista em ratos hipertensos, após tratamento durante quatro semanas com acetato de deoxicorticosterona (DOCA), acordados. A administração intravenosa (i.v.) de APO (0,50-1 mg/Kg) produziu uma redução da pressão arterial média de curta duração e dose-dependente. A magnitude desta resposta foi similar em ratos normotensos uninefrectomizados. Em ratos hipertensos DOCA-sal, a resposta hipotensora para APO (0,3 mg/Kg) não foi modificada pelo pré-tratamento i.v. com metil-atropina (1 mg/Kg) ou propranolol (2 mg/Kg), mas foi revertida em um efeito pressor significativo, com o uso de hexametônio (30 mg/Kg, i.v.), sendo amplificada pelo pré-tratamento i.v. com d$(CH_2)_5$Tyr(Me)arginina vasopressina (AVP) (10 mg/Kg) e/ou prazosina (1 mg/Kg). O efeito depressor da APO foi suprimido pela metoclopramida (5 mg/Kg, i.v.), não foi alterado pelo SCH 23390 (0,2 mg/Kg, i.v.), foi parcialmente reduzido pela domperidona intratecal (40 μg/rato a nível T_9-T_{10}), e revertido em um efeito pressor significativo pela pré-tratamento i.v. com domperidona (0,5 mg/Kg). Este último efeito pressor foi maior do que nos ratos normotensos controles, sendo parcialmente reduzido pelo antagonista do AVP (10 mg/Kg, i.v.), e totalmente abolido pela combinação do pré-tratamento i.v. com o antagonista da AVP e prazosina.

Em resumo, estes resultados mostram que, em ratos DOCA-sal acordados, a APO induz um efeito inicial depressor, breve, que se opõe ao componente pressor central. O componente depressor esta relacionado a inibição da noradrenalina liberada das terminações nervosas através da ativação de receptores D_2, alguns dos quais localizados na medula espinhal e alguns na circulação periférica. O componente pressor central manifesta-se após o bloqueio dos receptores dopaminérgicos D_2 periféricos, e parece estar relacionado ao aumento da liberação de AVP e do tônus simpático através da ativação dos receptores dopaminérgicos D_2 cerebrais.

ABSTRACT

The present study investigated the effects of apomorphine (APO) on blood pressure and the principal site of action of this agonist in 4-week deoxycorticosterone-acetate (DOCA) hypertensive, conscious rats. Intravenous (i.v.) administration of APO (0.50-1 mg/kg) induced short duration, dose-dependent decreases in mean aortic pressure, the magnitude of was similar to that in uninephrectomised, normotensive rats. In DOCA-salt hypertensive rats, the hypotensive response to APO (0.3 mg/kg) remained unaffected by i.v. pretreatment with methylatropine (1 mg/kg) or propranolol (2 mg/kg), reversed into a significant pressor effect by i.v. hexamethonium (30 mg/kg), while it was enhanced by i.v. pretreatment with $d(CH_2)_5$Tyr(Me)arginine vasopressin (AVP) (10 mgkg) and/or prazosin (1 mg/kg). The depressor effect of APO was suppressed by metoclopramide (5 mg/kg, i.v.), unaffected by SCH 23390 (0.2 mg/kg, i.v.), partly reduced by intrathecal domperidone (40 μg/rat at T_9-T_{10} level), and reversed into a significant pressor effect by i.v. domperidone (0.5 mg/kg). The latter pressor effect was greater than that in normotensive controls, partly reduced by the vasopressor antagonist of AVP (10 mg/kg, i.v.), and fully abolished by combined i.v. pretreatment with the vasopressor antagonist of AVP and prazosin.

In summary, these results show that, in conscious DOCA-salt hypertensive rats, APO induced a brief, initial depressor effect, which is opposed to a central pressor component. The depressor component is related to an inhibition of norepinephrine release from peripheral nerve endings through activation of dopamine D_2 receptors, some of which are located in the spinal cord and some of which located in the peripheral circulation. The central pressor component, which became manifest after peripheral dopamine D_2 receptor blockade, appears to be related to an increase in AVP release and sympathetic tone through activation of brain dopamine D_2 receptors.

LISTA DE ABREVIATURAS

A	adrenalina
AC	adenil-ciclase ou adenilato-cíclase
AMPc	adenosina monofosfato-cíclico
ANOVA	análise de variância
APO	apomorfina
ATV	área tegumental ventral
AVP	arginina vasopressina
bpm	batimentos por minuto
DA	dopamina
^{0}C	grau Celsius
CA	catecolaminas
COMT	catecol-o-metiltransferase
DA	dopamina
DAT	transportador de dopamina
DBH	dopamina beta-hidroxilase
DOCA-sal	acetato de desoxicorticosterona associado a cloreto de sódio
DOM	domperidona
DOPAC	ácido dihidroxifenilacético
DP	doença de Parkinson
EPM	erro padrão da média
FC	freqüência cardíaca
g	gramas
GABA	ácido gama aminobutirico
Gi	proteína G inibitória
Gs	proteína G estimulatória
GMPc	guanosina monofosfato ciclíco
GTP	guanosina trifosfato
h	hora
HEX	hexametônio
HVA	ácido homovanílico
i.c.	intracisternal
i.c.v.	intracerebroventricular

i.p.	intraperitoneal
i.t.	intratecal
i.v.	intravenosa
Kg	quilograma
L-DOPA	L-3-4 dihidroxifenilalanina
MA	metil-atropina
MAO	monoaminoxidase
METO	metoclopramida
mg	miligrama
ml	mililitro
min	minuto
mmHg	milimetro de mercúrio
NA	noradrenalina
NTS	núcleo do trato solitário
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
PLC	fosfolipase C
PNMT	feniletalonamina
PROP	propranolol
PRZ	prazosina
s.c.	sub cutânea
SDDE	sistema dopaminérgico diencefálo espinhal
SHR	ratos espontaneamente hipertensos
SIF	células intensamente fluorescentes
SN	substância negra
SNC	sistema nervoso central
TH	tirosina hidroxilase
UI	unidades internacionais
VAT ou $VMAT_2$	transportador vesicular
WKY	ratos da linhagem Wistar-Kyoto
6-OHDA	6-hidroxidopamina
%	porcentagem
µl	microlitro
µg	micrograma

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

pág.

Figura 1. Vias dopaminérgicas no cérebro do rato 6

Figura 2. Biossíntese, armazenamento, liberação e recaptação de dopamina 8

Figura 3. Estrutura do receptor dopaminérgico 13

Figura 4. Sinal de transdução dos receptores dopaminérgicos 16

Figura 5. Efeito do tratamento crônico com DOCA-sal sobre o ganho de peso corporal 50

Figura 6. Efeito do tratamento crônico com DOCA-sal sobre os valores basais da pressão arterial média (PAM) e freqüência cardíaca (FC) 51

Figura 7. Avaliação da existência do fenômeno de tolerância no efeito hipotensor da apomorfina (APO) injetada intravenosamente em ratos controles normotensos e hipertensos DOCA-sal, acordados 52

Figura 8. Avaliação da existência do fenômeno de tolerância nos movimentos estereotipados induzidos pela administração intravenosa de apomorfina (APO) em ratos controles normotensos e hipertensos DOCA-sal, acordados 54

Figura 9. Curso temporal do efeito da administração intravenosa (i.v.) de doses crescentes (0,05; 0,15 e 0,30 mg/Kg) de apomorfina (APO) sobre a pressão arterial média em ratos uninefrectomizados normotensos e hipertensos DOCA-sal, acordados. 55

Figura 10. Curso temporal do efeito da administração intravenosa (i.v.) de 0,75 e 1 mg/ Kg de apomorfina (APO) sobre a PAM em ratos uninefrectomizados normotensos e hipertensos DOCA-sal, acordado 56

Figura 11. Curva dose-efeito da ação da apomorfina (0,05-1 mg/Kg, i.v.) sobre a (PAM) e o comportamento (movimentos estereotipados) em ratos uninefrectomizados normotensos e hipertensos DOCA-sal, acordados. 58

Figura 12. Curso temporal do efeito da administração intravenosa (i.v.) de apomorfina (APO, 0,3 mg/Kg) sobre a PAM em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados por via i.v. com metil-atropina (MA; 1 mg/Kg) ou propranolol (2 mg/Kg. 60

Figura 13. Curso temporal do efeito da administração intravenosa (i.v.) de apomorfina (APO; 0,3 mg/Kg) sobre a PAM em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados por via i.v. com hexametônio (HEX; 30 mg/Kg) ou prazosina (PRZ; 1 mg/Kg) 61

Figura 14. Curso temporal do efeito da administração intravenosa (i.v.) de apomorfina (APO; 0,3 mg/Kg) sobre a PAM em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados por via i.v. com antagonista da AVP (ANT. AVP; 10 μg/Kg) sozinho ou associado com prazosina (PRZ; 1mg/Kg) 64

Figura 15. Curso temporal do efeito da administração intravenosa (i.v.) de apomorfina (APO; 0,3 mg/Kg) sobre a PAM em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados por via i.v. com SCH 23390 (SCH; 0,2 mg/Kg) ou metoclopramida (METO; 5 mg/Kg) 66

Figura 16. Curso temporal do efeito da administração intravenosa (i.v.) de apomorfina (APO; 0,3 mg/Kg) sobre a PAM em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados com domperidona (DOM) por via i.v. (0,5 mg/Kg) ou intratecal (i.t.; 40 μg/rato em T_9-T_{10}) 68

Figura 17. Efeitos do pré-tratamento intravenoso (I.v.) com o antagonista da AVP (ANT. AVP; 10 μg/Kg) sozinho ou associado com prazosina i.v. (PRZ; 1 mg/Kg) sobre o curso temporal do aumento da PAM induzido pela apomorfina (APO; 0,3 mg/Kg) i.v. em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados por domperidona (DOM; 0,5 mg/Kg i.v.) 70

Tabela 1. Classificação dos receptores dopaminérgicos. 12

Tabela 2. Perfil farmacológico dos receptores dopaminérgicos 17

Tabela 3. Distribuição e função dos receptores dopaminérgicos periféricos 18

I - INTRODUÇÃO

1. Generalidades

Há alguns anos a dopamina (DA), ou 3-4 dihidroxifeniletilamina, era considerada unicamente como a precursora da noradrenalina (NA) ou eventualmente da adrenalina (A). Porém, a soma das evidências anatômicas (BJÖRKLUND E NOBIN, 1973; HÖKFELT ET AL., 1974), bioquímicas (CARLSSON E LINDQVIST, 1963; KEBABIAN E CALNE, 1979) e farmacológicas (GOLDBERG ET AL., 1978) levaram a sugerir que ela, assim como a NA, teria um papel de neurotransmissor. Atualmente, sabe-se que no sistema nervoso central (SNC), a DA está envolvida em múltiplas funções através de vários circuitos neuronais. Na via negro-estriatal, ela está envolvida na geração de movimentos voluntários, modulando os sistemas de neurotransmissão implicados no controle motor (GABA, acetilcolina, glutamato, encefalina, substância P e somatostatina). Na via mesolímbica, ela participa do controle das funções cognitivas como a atenção, a emoção, estando implicada também na dependência à drogas ou ao álcool (SEEMAN, 1992; HANTRAYE, 1998).

O sistema dopaminérgico central possui propriedades que o torna único quando comparado a outros sistemas de neurotransmissão**.** Por exemplo, diferente com os sistemas cuja transmissão se dá ponto a ponto, o sistema dopaminérgico está associado a vias neurais difusas. Isto sugere que a DA atue também como neuromodulador e não só como um neurotransmissor cerebral. Os neurônios dopaminérgicos possuem axônios longos com ramificações laterais, capazes de liberar o neurotransmissor em vários pontos ao longo dos terminais varicosos. Este modo de transmissão ("volumétrica") do potencial de ação difere da transmissão convencional ("axial") e tem levado a se propor que a transmissão volumétrica no cérebro está associada principalmente as catecolaminas (CA). Nesta hipótese, a DA (e em menor extensão a NA) atuaria mais como neuromodulador do que como um simples neurotransmissor ("axial"). Isto é corroborado por observações bioquímicas que demonstram que os neurônios dopaminérgicos são capazes de liberar DA no terminal axônico e que nos dendritos localizados na substância

negra (SN) reticulada; e que, os dendritos que liberam DA afetam a transmissão do sinal dentro da SN de várias formas, incluindo a autoinibição da DA, a modulação da liberação do GABA das aferências estriato-negra, bem como dos interneurônios gabaérgicos. Portanto, os neurônios dopaminérgicos têm dupla polaridade, isto é a maquinaria envolvida na sua transmissão opera nos terminais do axônio e dendritos, sugerindo que eles são capazes de modular a função do gânglio basal simultaneamente em vários níveis anatômicos, incluindo o estriado, o negro e o pálido. Estas propriedades têm implicações na expressão clínica de várias disfunções que envolvem o neurônio dopaminérgico (HANTRAYE, 1998).

A DA, também encontrada na região medular, é originária essencialmente de certas regiões do hipotálamo, tendo uma distribuição diferente da NA. Visto a sua localização privilegiada no corno dorsal, trato intermédiolateral e no canal central, é possível que ela participe da regulação de mensagens sensoriais e das funções vegetativas espinhais (MOUCHET ET AL., 1986). O conhecimento destas funções ainda é limitado, apesar de ser bem estabelecido sua contribuição no processo nociceptivo, na modulação de reflexos genitais (JENSEN E SMITH, 1982, 1983; FLETWOOD-WALKER ET AL., 1988; GIULIANO ET AL., 2001, 2002) e no controle cardiovascular (LOEWY E NEIL, 1981; PETITJEAN ET AL., 1984; LAHLOU ET AL, 1990).

Na periferia, a DA está sendo reconhecida como um importante regulador da pressão arterial (PA). Esta regulação ocorre pela ação direta no coração, nas artérias e veias, e pela modificação da hemodinâmica renal através dos seus efeitos no balanço de fluídos e eletrólitos, além da captação de sódio pelo trato gastrointestinal, e por acões indiretas via liberação de hormônios e agentes humorais como aldosterona, CA, endotelinas, prolactina, pró-opiomelanocortina, renina e vasopressina (VAN DEN BUUSE ET AL, 1998; para revisão, ver BEK ET AL. 2001; JOSE ET AL., 2002).

Ao longo dos anos, o interesse no sistema dopaminérgico foi centralizado principalmente nas suas disfunções, que têm como conseqüências patologias como o mal de Parkinson, a síndrome de Tourette, a hiperprolactinemia e a esquizofrenia (AMENTA ET AL., 2001). Este interesse clínico permitiu o desenvolvimento de agonistas e antagonistas dopaminérgicos, alguns dos

quais estão sendo usados na terapêutica destas e de outras disfunções. A apomorfina (APO), por exemplo, um agonista dopaminérgico misto D_1/D_2, é utilizada como coadjuvante no tratamento do mal de Parkinson (POLLACK ET AL., 1986), e foi recentemente introduzida no tratamento da disfunção sexual (HEATON, 2000). Porém, foi observado que um dos efeitos colaterais apresentados por esta droga é a queda da PA, o que tem levado vários pesquisadores a investigar sua origem. Sugerindo-se que este efeito ocorre via receptores dopaminérgicos D_2, entretanto há controvérsias quanto ao seu sítio de ação, se central (FINCH E HAUSLER, 1973) e/ou periférico (MUGABO ET AL., 1983).

Particularmente, nós estamos interessados em estudar os mecanismos pelos quais a APO age no sistema cardiovascular, uma vez que os pacientes Parkinsonianos sofrem ocasionalmente de disfunção autonômica cardiovascular e que, pacientes com disfunção erétil apresentam doenças vasculares (MATHIAS, 1998; MESEC ET AL., 1999; JACKSON, 1999). Logo, os efeitos adversos cardiovasculares podem ser relevantes nestes casos. Para atingir nossos objetivos nós escolhemos o modelo do rato hipertenso DOCA-sal (acordado), visto a ausência de informações sobre o (s) mecanismo (s) de ação da APO neste modelo ou em ratos normotensos (acordados), e que este agonista dopaminérgico pode ser usado clinicamente em pacientes parkinsonianos ou com disfunção erétil, hipertensos.

Antes de descrever este trabalho, será feita uma breve revisão sobre as características anatômicas e farmacológicas dos sistemas dopaminérgicos, bem como sobre a caracterização dos seus receptores, seus efeitos fisiológicos e sua localização nos diferentes sítios de regulação da função cardiovascular.

2. Aspectos anatômicos e bioquímicos dos grupos dopaminérgicos centrais

2.1. Localização e sítio de projeção dos corpos celulares dopaminérgicos centrais

Após a descoberta da DA no cérebro e o refinamento de técnicas que permitiram assegurar seu papel de neuromodulator em uma população neuronal determinada - neurônio dopaminérgico, DAHLSTRÖM E FUXE (1964), utilizando a técnica de histofluorescência de CA, foram os primeiros a descreverem detalhadamente a morfologia dos corpos celulares

catecolaminérgicos centrais. Estes autores, identificaram grupos celulares distintos e propuseram uma nomenclatura baseada sobre a topografia e as características morfológicas destes grupos. Assim, foram identificados doze núcleos de corpos celulares catecolaminérgicos (A_1 o mais caudal e, A_{12} o mais rostral). Entretanto, este método não permitiu a diferenciação entre as células dopaminérgicas e as células noradrenérgicas. Dez anos mais tarde, com a modificação desta técnica e o uso do ácido glicoxílico, foi possível esta diferenciação. A evolução das técnicas e o uso de métodos histoquímicos também permitiram completar o esquema inicial, evidenciando cinco novos grupos (HÖKFELT ET AL., 1974), que foi confirmado com o uso da imunohistoquímica para enzimas de síntese das CA como a feniletalonamina (PNMT), a DA β-hidroxilase (DBH) e a tirosina hidroxilase (TH). Assim, as células adrenérgicas C_1/C_2 (que são imunoreativas a PNMT) foram localizadas na região rostral do bulbo e as células noradrenérgicas (imunoreativas a TH e a DBH), denominadas de A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, A_6, A_7, foram localizadas na ponte. As células dopaminérgicas (imunoreativas a TH) formam dois grupos: os grupos tegmentais mesencefálicos (A_8, A_9 e A_{10}) e os grupos diencefálicos (A_{11}, A_{13}, A_{12} e A_{14}) (para revisão, ver TILLET E KITAHAMA, 1998).

Os grupos tegmentais mesencefálicos (A_8, A_9 e A_{10}) formam um conjunto contínuo mas a organização e a forma das células variam de um grupo a outro: A_8 está situado lateralmente, dentro da formação reticular mesencefálica; A_9 está situado na parte compacta da SN e A_{10}, está localizado na área tegmental, dorsalmente ao núcleo interpenducular. As células dopaminérgicas da SN (A_9) projetam em direção ao corpo estriado (o mesmo acontecendo com as células do grupo A_8) e o núcleo acumbens (sistema negro-estriatal) (Figura 1a). As vias dopaminérgicas negro-espinhais foram descritas por COMMISSIONG ET AL. (1979) mas não foram confirmadas por outros autores. Aquelas da área tegmental ventral ou ATV (A_{10}) se projetam para o tubérculo olfatório, o núcleo acumbens, o estriado ventral, o septo e o córtex entorrinal (sistema mesolímbico) (Figura 1c) assim como para o córtex frontal e pré-frontal (sistema mesocortical) (Figura 1b). Os grupos tegmentais mesencefálicos e suas projeções são reagrupados em um único sistema dopaminérgico mesotelencefálico (BJÖRKLUND E

LINDVALL, 1984). O sistema mesocorticolímbico estaria implicado nas psicoses, na esquizofrenia, no controle das emoções, nos processos cognitivos e na dependência a drogas ou ao álcool (SEEMAN, 1992; HANTRAYE, 1998) enquanto que a DA estriatal teria um papel de integração sensório-motora extrapiramidal. O sistema negro-estriatal é o sistema dopaminérgico mais estudado, e na doença de Parkinson (DP) por exemplo, ocorre uma degeneração dos neurônios da via negro-estrial (HORNYKIEWICZ, 1971).

No diencéfalo, os corpos celulares dopaminérgicos estão reagrupados e organizados em vários grupos dentro do hipotálamo: os grupos dorsais e ventrais (Figura 1d). Os grupos dorsais (A_{11}, A_{13}) de uma parte têm suas células dispostas ao longo do terceiro ventrículo, na substância cinzenta periaquedutal e paraventricular, constituindo o grupo mais caudal (A_{11}); e de outra parte, são aglomerados rostralmente, na parte mediana da zona incerta, formando o grupo A_{13} (BJÖRKLUND E NOBIN, 1973). A_{13} está localizada no prolongamento de A_{11} mas não tem limites bem definidos entre os dois grupos, logo a distinção é feita pelo tamanho das células (BJÖRKLUND E NOBIN, 1973). Já as células dos grupos ventrais estão concentradas no núcleo arqueado e no núcleo paraventricular constituindo o grupo A_{12}, e no núcleo paraventricular dorsal formando o grupo A_{14}. Os grupos ventrais (sistema tubéroinfundibular) emitem projeções curtas em direção a eminência média e a hipófise (SKAGERBERG E LINDVALL, 1985). Este sistema encontra-se envolvido no controle da secreção de hormônios hipofisários, especialmente na inbição da liberação da prolactina. Os dorsais (A_{11} no rato e A_{13} no coelho), se projetam em todos níveis medulares, localizando-se preferencialmente no corno dorsal, na proximidade do canal central e na coluna intermédiotaleral da medula torácica (BLESSING E CHALMERS, 1979; HÖKFELT ET AL., 1979; SKAGERBERG E LINDVALL, 1985). No rato, o grupo A_{11} e suas projeções formam o sistema chamado de sistema dopaminérgico diencefálico espinhal (SDDE). Este sistema está envolvido no processo da nocicepção (JENSEN E SMITH, 1982; FLEETWOOD-WALKER ET AL., 1988; WEIL-FUGAZZA E GODEFROY, 1991), nas secreções da medula suprarrenal (ARNERIC ET AL., 1984), e no controle cardiovascular (LOEWY E NEIL, 1981; PETITJEAN ET AL., 1984;

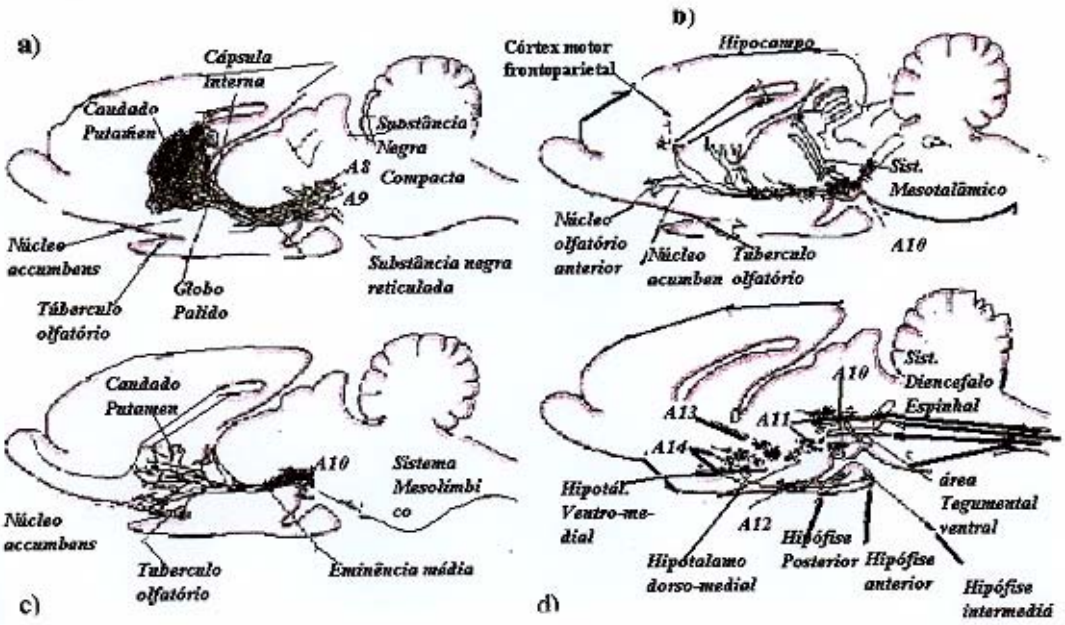

Figura 1. Vias dopaminérgicas no cérebro do rato.

Adaptado de SELDMAN ET AL., 2002 (Site no Internet)

LAHLOU ET AL., 1990). Recentemente, GIULIANO ET AL. (2001, 2002) propuseram um sítio espinhal para APO que poderia facilitar a ereção de origem supra-espinhal.

A relação da DA com alguns distúrbios como a DP, esquizofrenia e a hiperprolactinemia despertou o interesse em se estudar drogas que fossem agonistas ou antagonistas dopaminérgicos, investigando-se o grau de participação dos receptores dopaminérgicos nestes distúrbios.

2.2. Biossíntese, liberação, recaptação e inativação da dopamina

Assim como todas as CA, a DA é originada da tirosina, sofrendo a ação da TH transformando-se em L-3-4 dihidroxifenilalanina (L-DOPA), que é convertida a DA através da dopa-descarboxilase. Em seguida, ela é transportada e armazenada nas vesículas sinápticas dentro dos terminais nervosos até sua liberação (KAISER E JAIM, 1985). O controle pré-sináptico da DA envolve a regulação da biossíntese, a liberação e a atividade de transportadores da DA (Figura 2).

Após a deflagração do potencial de ação na membrana do terminal nervoso, o que favorece a abertura de canais de cálcio, e promove a migração e fusão das vesículas na membrana sináptica, ocorre a exocitose e conseqüente liberação da DA na fenda sináptica. Parte da DA liberada é recaptada para o terminal nervoso através de transportadores. O transportador dopaminérgico de membrana (DAT) está localizado nas regiões pré-sinápticas (para referências, ver MILLER ET AL., 1999; GAINETDINOV ET AL., 1999) e tem a função de remover a DA e substâncias análogas que se encontram no espaço extracelular para dentro do terminal nervoso (Figura 2). Por isto, é considerado a porta de entrada para substâncias tóxicas no terminal nervoso. Algumas substâncias, como a cocaína, conseguem neutralizar a ação desse transportador, o que promove aumento extracelular da DA no cérebro (MILLER ET AL., 1999; GAINETDINOV ET AL., 1999).

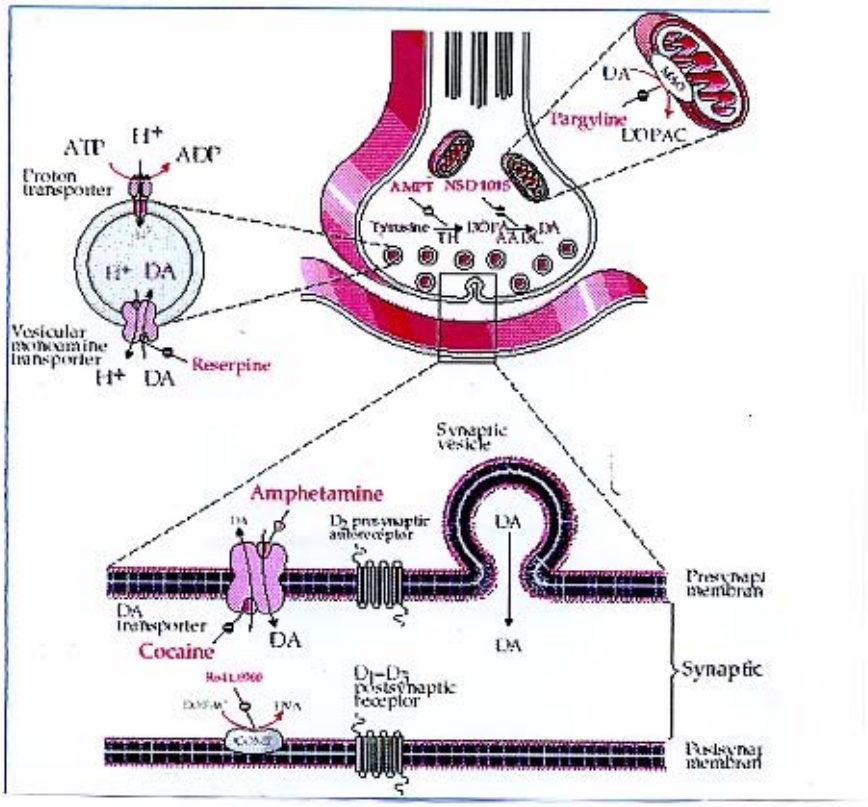

Figura 2. Biossintese, armazenamento, liberação e recaptação de dopamina.

Adaptado de SELDMAN ET AL., 2002 (Site no Internet)

Já o transportador denominado de monoamina vesicular (VMAT2 ou VAT) encontra-se dentro do terminal nervoso pré-sináptico, e é responsável por manter baixos os níveis de DA no citosol. Esse transportador recapta a DA para dentro das vesículas sinápticas, sendo eficiente na proteção da célula contra substâncias tóxicas exógenas como o 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, ou endógenas como a própria DA, que são transportadas pelo DAT, prevenindo assim o dano neuronal.

O metabolismo destes compostos (incluindo altos níveis de DA citosólica) leva a formação de radicais livres, inibição da respiração mitocondrial e dano oxidativo da célula (GAINETDINOV ET AL., 1999; MILLER ET AL., 1999). Se DAT é exclusivamente encontrado nos neurônios DA, isto não é o caso para VMAT2, uma vez que é também responsável pelo empacotamento de NA, A, serotonina e histamina nos respectivos neurônios (para referências, ver MILLER ET AL., 1999). De acordo com MILLER ET AL., 1999, as estratégias terapêuticas com o objetivo de alterar a função de DAT e VMAT2 podem ter benefícios significativos em várias desordens.

A inativação da DA ocorre através de dois processos: um processo intracelular que é a metabolização por desidrogenação, realizada pela enzima monoaminoxidase (MAO), fornecendo como produto final o ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) (Figura 2). Seguido por um processo extracelular que é a metilação, realizada pela enzima catecol-o-metiltransferase (COMT), que gera como produto final o ácido homovanílico (HVA). Os níveis desses ácidos no cérebro ou na urina traduzem o índice de liberação de DA (ROTH E ELSWORTH, 1995).

3. Receptores dopaminérgicos

A primeira evidência sobre a existência de receptores específicos interagindo com a DA foi descrita por CARLSSON E LINDQVIST (1963), que demonstraram que os efeitos terapêuticos dos neurolépticos eram secundários ao bloqueio do receptor dopaminérgico, abrindo novas perspectivas neste campo da investigação. Entretanto, o interesse pelos receptores dopaminérgicos foi despertado pela importância da DA na DP.

Estudos anatômicos, eletrofisiológicos e farmacológicos descreveram a existência de mais de um tipo de receptor dopaminérgico no cérebro, mediando funções fisiológicas opostas (COOLS E VAN ROSSUM, 1976; SPANO ET AL., 1978). Em 1978, GOLDBERG ET AL., estudando órgãos isolados, mostraram a existência de receptores dopaminérgicos periféricos com características similares aos receptores dopaminérgicos encontrados no SNC, denominando-os de DA_1 e DA_2. Mais tarde, estudos baseados em ensaios com segundos mensageiros como o adenosina monofosfato cíclico (AMP_c) e ensaios com fixação de receptores (binding) apoiaram a idéia da existência de duas discretas populações de receptores, uma que acoplava-se positivamente a adenilato-ciclase (AC) e uma outra que era independente da formação de AMP_c (KEBABIAN E CALNE, 1979). A primeira população foi denominada de D_1 e a segunda de D_2. O receptor D_1 tem uma localização pós-sináptica enquanto o receptor D_2 tem uma localização pós- e pré-sináptica (KEBABIAN E CALNE, 1979; KAISER E JAIM, 1985). Esta classificação perdurou cerca de uma década e serviu como base para aprofundar os estudos dos receptores dopaminérgicos.

Após a introdução das técnicas de clonagem de gens, três novos subtipos de receptores foram caracterizados e denominados D_3, D_4 e D_5/D_{1b}. Isto foi possível porque os receptores de uma mesma família apresentavam semelhanças, conservando a mesma sequência de aminoácidos, o que facilitou sua identificação (MONSMA ET AL., 1990; CIVELLI ET AL., 1993; SOLOKOOF ET AL., 1993).

Apesar da nova classificação, o conceito desenvolvido nos anos 70, classificando os receptores dopaminérgicos em D_1/D_2, ainda é válido.

Atualmente, os receptores D_1 e D_5/D_{1b} são classificados como D_1-like e os receptores D_2, D_3 e D_4 como D_2-like (Tabela 1). Em mamíferos, o receptor originalmente denominado como D_{1b}, devido a sua homologia com o receptor D_1, agora é referido como D_5 (MISSALE ET AL., 1998). Foi observado que todos os receptores clonados na região do cérebro estão também presentes fora deste. A tabela 1 mostra a localização dos receptores no SNC e suas respectivas afinidades farmacológicas.

3.1. Família D_1 - Like

Esta família é constituída pelos subtipos D_1 e D_5. Ambos têm tamanhos similares porém diferem na seqüência de aminoácidos, o que pode explicar a diferença de afinidades entre os subtipos de uma mesma família. Estes subtipos de receptores apresentam uma topologia caracterizada por sete fragmentos protéicos formando o domínio transmembranar, uma terceira alça intracitoplasmática curta que é responsável pelo acoplamento com a proteína G estimulatória (Gs) aumentando a atividade da AC e conseqüente formação de AMP_c, e um terminal carboxílico longo (Figura 3) (LOKHANDWALA E BARRETT, 1982; EMILIEN ET AL., 1999).

O subtipo D_1 é o mais abundante no cérebro, localizando-se pós-sinápticamente, e podendo ser encontrado no núcleo estriado, sendo responsável pelo controle motor. Já o subtipo D_5 expressa-se menos que o D_1 e localiza-se no hipotálamo (TIBERI ET AL., 1981).

Além do critério estrutural, os subtipos de receptores dopaminérgicos da uma mesma família podem ser distinguidos através de estudos farmacológicos. Ambos subtipos, D_1 e D_5, apresentam a mesma afinidade frente ao antagonista clássico da família D_1, o SCH 23390. No entanto, o subtipo D_5 têm maior afinidade pelo agonista da família D_1, o SK&F 38393, do que o subtipo D_1. E frente a outro agonista de família D_1, o fenoldopam (SK&F 83526), ambos subtipos apresentam mesma afinidade. As razões pelas quais essas diferenças ocorrem ainda não estão esclarecidas.

3.2. Família D_2 - like

A família D_2 é constituída pelos subtipos D_2, D_3 e D_4. A estrutura destas proteínas são semelhantes aos da família D_1, com exceção da terceira alça intracitoplasmática longa que interage negativamente com a proteína G, inibindo dessa forma a formação de AMP_c, e um curto terminal carboxílico.

Tabela 1. Classificação dos receptores dopaminérgicos.

	Família D_1		**Família D_2**		
	D_1	D_5	D_2	D_3	D_4
Agonistas	SKF 38393 R(+)SKF 81297	Dopamina SKF 38393	Quinpirole Bromocriptina (+)PHNO	Quinpirole Pergolide 7OH-HDPAT PD 128907	Dopamina
Antagonistas	SCH 23390 α-flupentixol SKF 83566 SCH 39166	SCH 23390	Spiperona Raclopride Sulpiride Haloperidol U-101958	UH 232 Nafadotride (+)S-14297	Spiperona Clozapina U-101387
Funções					
Adenilato-ciclase	estimula	estimula	inibe	?	?
Turnover do fosfatidil-inositol	?	?	inibe	?	?
Estrutura molecular	446	447	414 443	446	387
Tamanho do RNAm	3,8 Kb	3 Kb	2,5 Kb	3 Kb	5,3 Kb
Distribuição					
Cérebro	Estriado Núcleo acubens	Hipotálamo Hipocampo	Estriado Substância negra	Tubérculo olfatório Hipotálamo	Córtex frontal Bulbo
Periferia	Gl. Parótida		Coração Gl. Pituitária		Coração

Adaptado de EMILIEN ET AL., 1999.

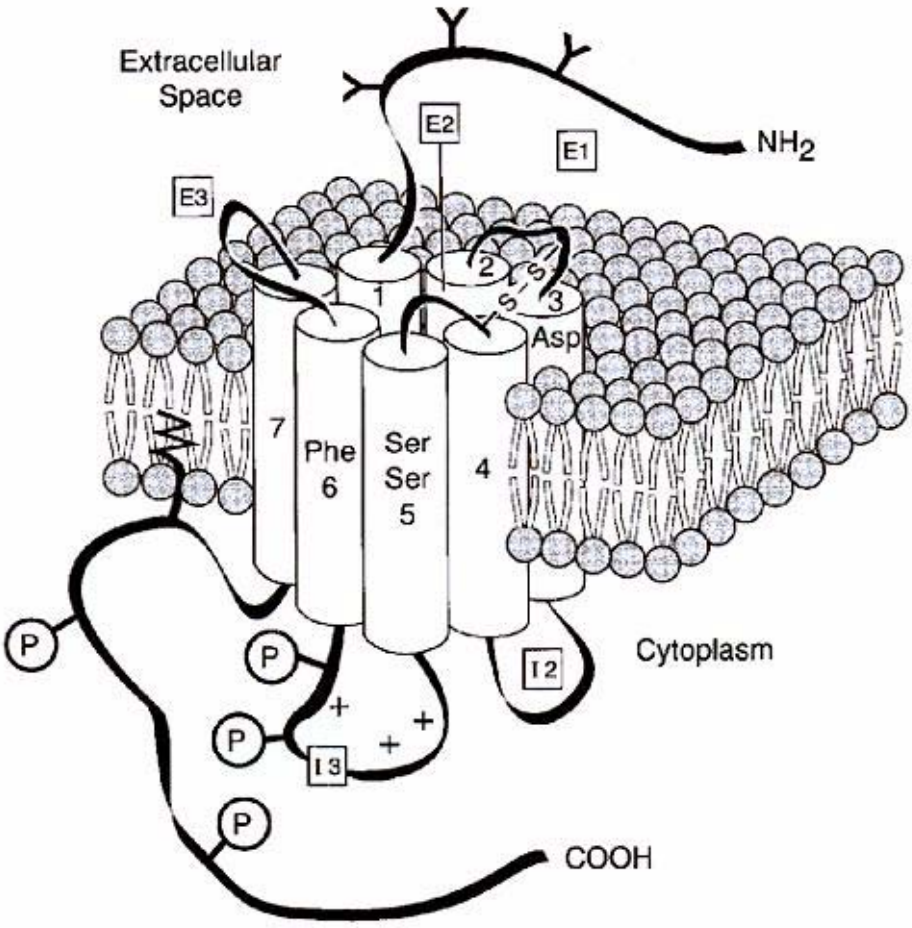

Figura 3. Estrutura do receptor dopaminérgico. As características dos receptores D_1-like estão representadas no diagrama. Os receptores D_2-like são caracterizados por um terminal COOH curto e por uma terceira alça intracelular maior. Os resíduos envolvidos na fixação de dopamina estão no domínio transmembranar. Os sítios de fosforilação estão representados na terceira alça intracelular(13) e no terminal COOH. Os sítios para glicosilação estão representados no terminal NH_2.
E_1-E_3 = alças extracelulares; 1-7= domínio transmembranar; 12-13 = alças intracelulares.

Adaptado de MISSALE ET AL., 1998.

O subtipo D_2 se localiza tanto pré-sinapticamente quanto pós-sinapticamente, distribuindo-se no estriado e na SN, onde regulam a motricidade e alguns aspectos comportamentais; na hipófise, onde estão relacionados com a inibição hormonal; e no hipotálamo, onde são responsáveis pelo controle autônomico (para revisão, ver MISSALE ET AL., 1998). Os agonistas clássicos dessa família são, dentre outros, a bromocriptina, um agonista dopaminérgico D_2, freqüentemente usado na terapêutica da hiperprolactinemia, e a APO, um agonista dopaminérgico misto D_1/D_2, usado no tratamento da DP (URPO, 1986; POLLAK ET AL., 1986).

O subtipo D_3 é localizado pré-sinápticamente distribuindo-se nas ilhas de Calleja e outros núcleos do sistema límbico e do hipotálamo (SOLOKOOF ET AL., 1993), tendo um papel importante no controle das emoções.

O subtipo D_4 se distribui no sistema límbico e também regula o controle do comportamento. A clozapina é um antagonista deste subtipo de receptor, que atua como neuroléptico atípico utilizado no tratamento da esquizofrenia (VAN TOL ET AL., 1991).

3.3. Mecanismo de transdução celular

A princípio pensava-se que os receptores dopaminérgicos exerciam seus efeitos mediante apenas o acoplamento intracelular com a proteína G e AC - o subtipo D_1 acoplando-se positivamente e o D_2 negativamente. Porém, os estudos bioquímicos demonstraram que estes receptores interferiam com a atividade do trocador Na^+/ H^+, com a bomba Na^+-K^+- ATPase , com os canais de Ca^{2+} e K^+ e ainda com a liberação de ácido araquidônico. A Figura 4 mostra que o subtipo D_1 acopla-se com a AC promovendo a inibição do trocador Na^+/ H^+, e com a fosfolipase C (PLC) promovendo a inibição da bomba Na^+-K^+- ATPase e modulando a corrente de entrada de Ca^{2+}. Ambas as interações promovem a redução da absorção de sódio. Já o subtipo D_2 acopla-se a AC e promove aumento na corrente de saída de K^+. A ativação dos receptores D_2-like potencializa a liberação do ácido araquidônico induzida pelo Ca^{2+} por um mecanismo que não está claro. A única evidência que os receptores D_1-like afetam a liberação

deste ácido é dada pela demonstração de que, em culturas primárias de neurônios estriatais, os agonistas D_1-like causam inhibição da liberação do ácido araquidônico induzida pelo Ca^{2+} (para referências, ver MISSALE ET AL., 1998) (Figura 4).

3.4. Propriedades farmacológicas dos receptores dopaminérgicos

Embora o perfil farmacológico dos receptores D_1-like e D_2-like seja diferente, as principais diferenças farmacológicas se resumem na afinidade por certos agonistas e antagonistas (Tabela 2). Sabe-se que a DA promove um efeito inotrópico e vasodilatador seletivo, porém estes efeitos ocorrem mediante a estimulação tanto de receptores dopaminérgicos quanto α e ß-adrenérgicos (GOLDBERG, 1972). A estimulação destes receptores ocorre de acordo com a dose utilizada, as doses baixas de DA estimulam os receptores dopaminérgicos e as doses mais elevadas estimulam os receptores adrenérgicos. Apesar da DA ser muito utilizada na clínica, em pacientes vítimas de insuficiência cardíaca congestiva e choque cardiogênico, ela não deve ser utilizada na investigação do seu papel no controle cardiovascular, visto a interação supramencionada. Daí porque para alcançar este intuito se requer o uso de agonistas seletivos dopaminérgicos. No sub-item abaixo será abordado a distribuição destes receptores no sistema nervo central, periférico e espinhal. A tabela 3 ilustra a distribuição destes receptores dopaminérgicos periféricos envolvidos no controle cardiovascular.

3.4.1. Receptores dopaminérgicos centrais

O fato do bloqueio de receptores dopaminérgicos centrais não exercerem um efeito nos parâmetros cardiovasculares basais indica que as vias dopaminérgicas controlando a PA e a FC não são ativadas sob condições normais de controle. Os mecanismos centrais da regulacão da PA envolvem receptores dopaminérgicos D_2-like em vez de D_1-like, sendo mostrado que o fenoldopam, um agonista seletivo de receptores D_1-like, não tem efeito sobre os níveis

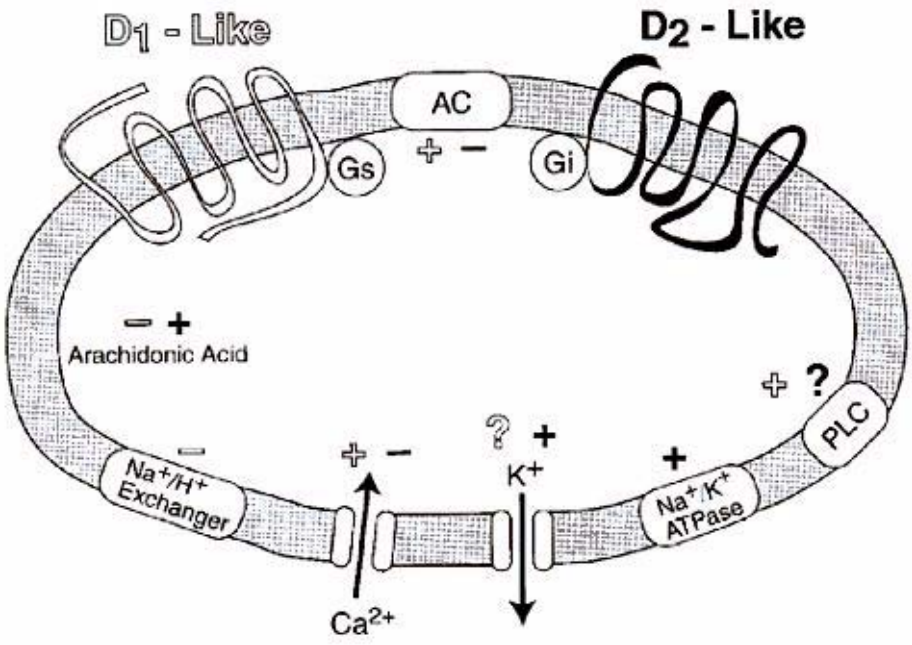

Figura 4. Sinal de transdução dos receptores dopaminérgicos.

AC = adenilato-ciclase, PLC = fosfolipase C.
Adaptado de MISSALE ET AL., 1998.

Tabela 2. Perfil farmacológico dos receptores dopaminérgicos

	Família D_1		Família D_2		
	D_1	D_5	D_2	D_3	D_4
Antagonistas					
(+) Butaclamol	+++	++	+++	ND	++
Clorpromazina	+	+	+++	++	++
Clozapina	+	+	+	+	++
Eticlopride	-	-	++++	ND	+++
Haloperidol	+	+	++++	++	+++
Nadotride	ND	ND	+++	++++	+/-
Nemonapride	ND	ND	++++	++++	++++
Raclopride	-	ND	+++	+++	+/-
SCH 23390	++++	++++	+/-	+/-	+/-
(-)Sulpiride	-	-	++	++	++
Spiperona	+	+/-	++++	+++	++++
Agonistas					
Apomorfina	+/-	+	+++	++	+++
Bromocriptina	+	+	+++	+++	+
Dopamina	+/-	+	+	++	++
Fenoldopam	+++	+++	++	ND	+
7-OH-DPAT	+/-	ND	++	+++	+/-
Quinpirole	-	ND	+/-	++	++
SKF 38393	+++	++++	+	+/-	+/-

++++ inibição constante (K_i) < 0,5 nM; +++ 0,5 nM < K_i < 5 nM; ++ 5 nM < K_i < 50 nM;
+ 50 nM < K_i < 500 nM; +/- 500 nM < Ki < 5 μM; - Ki > 5 μM.
ND: não determinado; 7-OH-DPAT: 7- hidroxi-dipropilaminotetralina.

Adaptado de MISSALE ET AL., 1998.

Tabela 3. Distribuição e função dos receptores dopaminérgicos periféricos.

Tecido	Subtipo de receptor	Função
Vasos sanguineos		
Adventícia	D_2-like	inibe a liberação de NA
Média	D_1-like	vasodilatação
Íntima	D_2-like	desconhecida
Glândula adrenal		
Glomerulosa	D_1-like	desconhecida
	D_2-like	inibe a secreção de aldosterona
Medula	D_1-like	estimula a liberação de NA/A
	D_2-like	inibe a liberação de NA/A
Rim		
Glomérulo	D_1-like	aumenta a filtração
Aparelho justaglomerular	D_1-like	estimula a secreção de renina
Túbulo proximal	D_1-like	inibe a reabsorção de sódio
Alça de Henle ascendente	D_1-like	inibe a reabsorção de sódio
Ducto coletor cortical	D_2-like	inibe a reabsorção de sódio
	D_2-like	inibe a ação da vasopressina
Gânglio simpático/terminações	D_2-like	inibe a liberação da NA
Coração	D_4	desconhecida

A = adrenalina NA = noradrenalina

Adaptado de MISSALE ET AL., 1999

plasmáticos de prolactina (HAHN ET AL., 1982) nem sobre as variáveis cardiovasculares (LOKHANDWALA ET AL., 1985), após a adminstração

intravenosa (i.v.) e intracisternal (i.c.), respectivamente, em cães. Como este agonista não atravessa a barreira hematoencefálica (HAHN ET AL., 1982), é pouco provável que uma atividade central possa ser atribuída a seu efeito hipotensor após sistêmica adiminstração.

Todavia, a administração intracerebroventricular (i.c.v.) de DA, no rato acordado, induz um efeito hipotensor que é bloqueado pela administração i.v. de metoclopramida, indicando a participação dos receptores centrais neste efeito (KONDO ET AL., 1981). Ademais, a administração de pergolide, um agonista D_2-like, via ventrículo lateral, reduz a PA e a freqüência cardíaca (FC) em ratos anestesiados (JADHAV ET AL., 1983). O uso de antagonistas administrados centralmente mostraram que a ação do pergolide era devido a ativação dopaminérgica e não a ativação dos receptores α-adrenérgicos. A administração i.v. de pergolide, reduz a descarga do nervo simpático esplâncnico do rato, sugerindo que o fluxo simpático central foi inibido, embora uma ação na medula espinhal, ou no gânglio simpático possa contribuir neste efeito (JADHAV ET AL., 1983). Em cães anestesiados, a administração de pergolide no quarto ventrículo, também reduz a PA e a FC, e isto não é devido a difusão do pergolide na circulação periférica (LOKHANDWALA ET AL., 1984; RUFFOLO ET AL., 1991).

Os estudos supramencionados sugerem que a ativação dos receptores dopaminérgicos centrais produzem vasodilatação principalmente por reduzirem o fluxo simpático e não pelas vias vasodilatadoras. A observação de que certos agonistas dopaminérgicos D_2-like, como o pergolide, N,N-di-n-propildopamina e quinpirole podem produzir bradicardia em ratos anestesiados intactos, mas não inibem a taquicardia induzida pela estimulação na medula espinhal de ratos desmedulado, é uma forte evidência de que a bradicardia resulta, pelo menos em parte, da ativação de receptores centrais D_2-like (CAVERO ET AL., 1981, 1984; LEFEVRE-BORG ET AL., 1987).

O quinpirole (LY171555), um agonista dopaminérgico altamente seletivo pelo receptor D_2/D_3 (TSURUTA ET AL., 1981; RUFFOLO E SHAAR, 1983; STOOF E KEBABIAN, 1984; SEEMAN E SCHAUS; 1991), induz efeitos diferenciados sobre a PA e a FC de acordo com o

procedimento experimental (por exemplo, o uso de anestesia e a linhagem do animal). Assim, o quinpirole aumenta a PA e/ou a FC em ratos normotensos (NAGAHAMA ET AL., 1986a, 1987; LAHLOU, 2000, 2002a) e aumenta a PA em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) após o bloqueio dos receptores dopaminérgicos periféricos (VAN DEN BUUSE, 1992; VAN DEN BUUSE ET AL., 1996). Porém, a redução destes dois parâmetros foi observada em ratos normotensos anestesiados com pentobarbital (NAGAHAMA ET AL., 1986b; SENGUPTA E LOKHANDWALA, 1985; LEFEVRE-BORG ET AL., 1987; CAVERO ET AL., 1987, LAHLOU, 1998), macacos anestesiados (HAHN E MACDONALD, 1984) e em SHR acordados (HAHN ET AL., 1983; KURZ E AL., 1986; LEFEVRE-BORG ET AL., 1987). Este efeito depressor, é mediado parcialmente pela estimulação de receptores dopaminérgicos D_2 periféricos (NAGAHAMA ET AL., 1986b; SENGUPTA E LOKHANDWALA, 1985; LEFEVRE-BORG ET AL., 1987; CAVERO ET AL, 1987; LAHLOU, 1998) e parcialmente pela estimulação de receptores D_2 espinhais (LAHLOU, 1998, 2000). Todavia, a ação pressora do quinpirole em ratos normotensos acordados é atribuída a ativação do fluxo simpático mediado pelos receptores D_2 centrais, associada a liberação de arginina vasopressina (AVP). A taquicardia observada é dependente unicamente da ativação do fluxo simpático, via receptores dopaminérgicos D_2 centrais, que leva ao aumento das concentrações plasmáticas de CA (NAGAHAMA ET AL., 1986a, 1987). O mesmo mecanismo foi posteriormente relatado para a taquicardia induzida pela bromocriptina, em ratos normotensos acordados (LAHLOU ET AL., 1993). Nestes ratos, a influência central do quinpirole parece predominar e mascarar o efeito depressor deste agonista nos receptores periféricos D_2 (NAGAHAMA ET AL., 1986a, 1987; LAHLOU, 2000, 2002a).

Vários argumentos apóiam a hipótese de que o efeito pressor do quinpirole é mediado pelos receptores D_2 mas não pela ativação do D_3. Primeiro, o núcleo do trato solitário (NTS) na medula oblongata dorsomedial, que é sugerido como o sítio central de ação do efeito pressor do quinpirole (YANG E AL., 1990), contém uma densidade elevada de receptores D_2 mas não D_3 (GEHLERT, 1993). Segundo, a resposta pressora do quinpirole foi significativamente reduzida

em SHR que foram tratados por via i.c. com um anti-soro contra oligonucleotídeos de receptores dopaminérgicos D_2, mas não contra receptores D_3 (VAN DEN BUUSE, 1997a). O ropinirole (SK&F F101468), tendo uma potência e seletividade comparável ao quinpirole para os receptores D_2-like centrais, foi incapaz de produzir uma resposta pressora e o aumento da liberação de AVP em ratos normotensos acordados (HIEBLE ET AL., 1990). Isto pode sugerir que a ação pressora do quinpirole é uma característica peculiar deste agonista.

Em conclusão, o DA cerebral tem um papel importante em vários aspectos da regulação cardiovascular. Esta regulação parece não ser tonicamente ativa e envolve principalmente os receptores D_2-like. A ativação de receptores cerebrais pré-sinápticos D_2-like reduz a PA, enquanto a estimulação dos receptores pós-sinápticos D_2 a aumenta. Recentemente, foi mostrado que a estimulação do sistema dopaminérgico mesolímbico, através de microinjeção local de um análogo da substância P, DiMe-C7, aumentou a PA. O mecanismo desta resposta pressora seria uma interação da DA central, provavelmente no baroreflexo, com as ações circulatórias da AVP (VAN DEN BUUSE, 1997a, 1998; VAN DEN BUUSE ET AL., 1998). O sistema dopaminérgico mesolímbico, além de ter um papel importante no comportamento, cognição e na resposta ao estresse, pode também estar envolvido na regulação da resposta cardiovascular, e logo, na integração da informação sensorial e comportamental na homeostase cardiovascular.

3.4.2. Receptores dopaminérgicos periféricos

No sistema periférico, a DA altera a função cardiovascular atuando nos diferentes sítios de regulação. Receptores da ambas famílias D_1- e D_2-like, quando estimulados, alteram a PA através de mecanismos diferentes: vasodilatação, diminuição da transmissão simpática, alteração do balanço Na^+ e H_2O e alteração da liberação de hormônios. Dentre eles, as CA, renina e aldosterona.

3.4.2.1. Receptores vasculares

As primeiras evidências da existência de receptores dopaminérgicos nos leitos vasculares foram observadas em cães anestesiados, onde foi registrado a contratilidade cardíaca, FC, PA,

fluxo renal e femoral. Estes estudos levaram a demonstração de que os receptores D_1 pós-sinápticos produziam vasodilatação na artéria renal (GOLDBERG, 1972; GOLDBERG e TODA, 1975; DUPONT ET AL., 1987), e que os receptores D_2 encontrados nos terminais nervosos pós-ganglionares inibiam a liberação de NA, induzindo indiretamente vasodilatação da artéria femoral e redução da contratilidade cardíaca (GOLDBERG ET AL., 1978).

- Receptores D_1-like

Utilizando as técnicas de fixação de receptores, autoradiografia e mensurando-se a atividade de AC foram identificados receptores D_1 nas artérias renais, mesentérica e esplênica (ver MISSALE ET AL., 1988). Foi demonstrado que estes receptores estão concentrados na camada média e que são insensíveis a simpatectomia química, confirmando sua localização preferencial pós-sináptica (GOLDBERG ET AL., 1978). Alguns autores tem relatado que a ativação dos receptores D_1 vasculares induz uma queda das resistências periféricas vasculares, que é, em parte, responsável pelo efeito hipotensor da administração sistêmica de alguns agonistas dopaminérgicos como:

- o fenoldopam em ratos normotensos anestesiados (SENGUPTA E LOKHANDWALA, 1985; CAVERO ET AL., 1987; LEFEVRE-BORG ET AL., 1988; QUEVEDO ET AL., 1999, 2000; NG E PANG, 2000) e ratos SHR acordados (LAPPE ET AL., 1986; LEFEVRE-BORG ET AL., 1988), além de cães anestesiados (LOKHANDWALA ET AL., 1985),

- o SK&F 85174 (particularmente em doses baixas) no rato anestesiado normotenso (SOWINSKI E LOKHWANDALA, 1987). Contrariamente a este agonista, o efeito hipotensor do fenoldopam é acompanhado de uma taquicardia que não parece ser de origem reflexa nem resultar da atividade antagonista α_2-adrenérgica do fenoldopam, e embora esta taquicardia possa estar ligada parcialmente a estimulação dos receptores β-adrenérgicos, ela também é conseqüência (direta ou indireta) da estimulação dos receptores D_1 (CAVERO ET AL., 1987; LEFEVRE-BORG ET AL., 1988).

Assim, dentre os agonistas dopaminérgicos, alguns podem ser benéficos no tratamento da insuficiência renal no homem. É o caso do fenoldopam, graças a seu efeito vasodilatador renal (OPARIL ET AL., 1999).

- Receptores D_2-like

Os receptores D_2 foram caracterizados na camada adventícia e íntima das artérias renais, mesentérica e esplênica (AMENTA ET AL., 1990). A simpatectomia química reduz a densidade de receptores D_2 na camada adventícia mas não na camada íntima, sugerindo que os receptores D_2 pré-sinápticos e pós-sinápticos estão presentes nos vasos arteriais. Adicionalmente, a simpatectomia não modifica a inibição da AC pelos agonistas dos receptores D_2, sugerindo que os receptores D_2 pós-sinápticos estão associados com a inibição do AMP_c, e os receptores pré-sinápticos não o são. O papel dos receptores pós-sinápticos D_2 nas artérias ainda não está bem esclarecido. A existência dos receptores dopaminérgicos D_2 pré-sinápticos também foi demonstrada pelos estudos realizados *in vivo*. De fato, a administração sistêmica de agonistas dopaminérgicos da família D_2-like como o quinpirole (SENGUPTA E LOKHANDWALA, 1985; NAGAHAMA ET AL., 1986b; LEFEVRE-BORG ET AL., 1987; CAVERO ET AL., 1987, LAHLOU, 1998), o pergolide (CAVERO ET AL., 1984), a APO (MUGABO ET AL, 1983; ROSADO-FILHO ET AL., 1998) e bromocriptina (LAHLOU ET AL., 1993) provocam uma queda da PA (acompanhada ou não de bradicardia) em ratos normotensos anestesiados. Esta hipotensão é bloqueada pelo pré-tratamento com antagonistas do tipo D_2 como sulpiride, haloperidol, metoclopramida (METO) e domperidona (DOM), indicando a participação de mecanismos dopaminérgicos em grande parte de origem periférica. Vários argumentos são favoráveis a implicação dos receptores D_2 pré-sinápticos no efeito hipotensor destes agonistas. A estimulação destes receptores inibe a liberação de NA das terminações simpáticas, dimuindo assim o tônus vasomotor. Alguns destes argumentos podem ser reagrupados:

- o aumento da PA em resposta a estimulação elétrica da medula espinhal é atenuada pela administração sistêmica do quinpirole (LEFEVRE-BORG ET AL., 1987) e pergolide (CAVERO ET AL., 1981) no rato. Este efeito é antagonizado pelo sulpiride,
- o LY 141865 (isômero do quinpirole) inibe a liberação de NA triciada induzida pela estimulação nervosa simpática no rim isolado e perfundido de rato, um efeito que é antagonizado pelo sulpiride mas não pela fentolamina (LOKHANDWALA E STEENBERG, 1984),
- a taxa plasmática de NA, um índice bioquímico da atividade simpática, é reduzida pelo quinpirole em ratos anestesiados (NAGAHAMA ET AL., 1986b; LEFEVRE-BORG ET AL., 1987) assim como pelo pergolide (CAVERO ET AL., 1984).

Em resumo, os subtipos D_1 tem uma localização pós-juncional cuja estimulação induz uma vasodilatação direta e queda de PA. Os subtipos D_2 têm localização tanto pós-juncional quanto pré-juncional, porém os efeitos hipotensores são mediados através da estimulação de D_2 pré-sinápticos, por inibição da liberação de NA das terminações simpáticas. O perfil farmacológico dos receptores D_1 e D_2 nos vasos são similares aqueles D_1 e D_2 encontrados no SNC. Todavia, são necessários estudos mais profundos para caracterizar do ponto de vista molecular estes receptores nos vasos.

3.4.2.2. Receptores dopaminérgicos renais

A DA não é sintetizada apenas nos neurônios noradrenérgicos e dopaminérgicos mas também em tecidos não neurais (i.e, rim e trato gastrointestinal). No rim, a DA é formada na célula do túbulo proximal como resultado da recaptação da L-DOPA filtrada, via transportador de sódio na membrana apical. Dentro da célula do túbulo proximal, a L-DOPA é rapidamente descarboxilada para DA pela descarboxilase, cuja atividade pode ser regulada para cima pela dieta rica em sódio ou para baixo pela dieta baixa em sódio (SOARES-DA-SILVA ET AL., 1998). A DA pode sair da célula através da superfície apical ou da basolateral e atuar como um hormônio parácrino ou autócrino, na regulação da hemodinâmica renal e no balanço de fluído e eletrólitos. Ambas as famílias, D_1-like e D_2-like, são expressas nos sítios renais pós-sinápticos.

Através de técnicas de imunohistoquímica e pela amplificação *in situ* do RNAm, os receptores D_1-like foram localizados na musculatura lisa, nas células justaglomerulares, na região cortical dos ductos coletores (FELDER ET AL., 1984, 1989; EMILIEN ET AL., 1999; O'CONNELL ET AL., 1998a; para revisão, ver MISSALE ET AL., 1998; BEK ET AL., 2001; CAREY, 2001). As técnicas de imunohistoquímica e de fixação de receptores permitiram a identificação dos receptores D_2-like (especialmente o subtipo D_3) nas arteríolas, túbulo proximal, células justaglomerulares, no ramo ascendente fino da alça de Henle e na região cortical do ducto coletor (FELDER ET AL., 1989; JOSE E FELDER, 1996; EMILIEN ET AL., 1999; O'CONNELL ET AL., 1998b; PARA REVISÃO, VER MISSALE ET AL., 1998; BEK ET AL., 2001; CAREY, 2001). O receptor D_4 foi identificado no córtex do túbulo coletor (SUN ET AL., 1998).

O túbulo proximal, maior sítio de síntese da DA no rim, reabsorve 2/3 da água e de sódio presentes no filtrado glomerular e de todos os produtos metabólicos importantes (i.e., aminoácidos e glicose). Neste túbulo, os receptores D_1-like inibem a atividade do trocador Na^+/H^+, a atividade do co-transportador Na^+-fosfato na membrana luminal, e a atividade da bomba de Na^+/K^+-ATPase na membrana basolateral, o que resulta na inibição da reabsorção de sódio (para referências, ver MISSALE ET AL., 1998; CAREY, 2001). Esta inibição ocorre no néfron inteiro, uma vez que a ativação dos receptores D_1-like também inibe a bomba de Na^+/K^+-ATPase (o mecanismo mais importante pelo qual a DA induz natriurese) no córtex dos ductos coletores e na porção medular do ramo ascendente fino da alça de Henle (ver MISSALE ET AL., 1998; CAREY, 2001). A contribuição dos receptores D_1 e/ou D_5 nestas ações ainda não está determinada. O subtipo D_1 no ducto colector influencia a secreção de vasopressina, porém o mecanismo desse efeito não está claro (KOYAMA ET AL., 1985; MUTO ET AL., 1985). Foi observado, porém, que ao estimular os receptores D_1 nas células justaglomerulares, o fenoldopam estimula a secreção de renina em animais de laboratório (LEFEVRE-BORG ET AL., 1988; WATKINS ET AL., 1988) e em voluntários sadios ou hipertensos (HARVEY ET

AL., 1985, 1986). Esta observação constitui uma limitação ao uso deste agonista D_1 no tratamento das crises hipertensivas (OPARIL ET AL., 1999).

Ainda no túbulo proximal, os receptores D_2-like estimulam o transporte de sódio através do aumento da atividade do trocador Na^+/H^+ e da bomba de Na^+/K^+-ATPase. Esta ativação também foi relatada na porção cortical do ducto coletor, provavelmente pela ativação do subtipo D_4 (SAITO ET AL., 2001). No córtex e na medula do ducto coletor, os receptores D_2-like (especialmente o subtipo D_4) antagonizam as ações da aldosterona e da vasopressina (SUN ET AL., 1998; MUTO ET AL., 1985). O receptor D_3 se encontra localizado nas células justaglomerulares, regulando negativamente a secreção de renina (O'CONNELL ET AL., 1998b).

Estes dados mostram que algumas ações da DA se opõem (i.e., D_1-like inibe o transporte de sódio enquanto os receptores D_2-like o estimulam ; o receptor D_1-like estimula a liberação de renina e vasopressina, o D_2-like inibe a liberação de renina e aldosterona). Algumas evidências sugerem que o balanço total de sódio determina qual das funções do subtipo de receptor dopaminérgico deve predominar. Durante condições em que o balanço de sódio é normal, a DA renal endógena é responsável por mais de 50% da excreção de sódio (PELAYO ET AL., 1983; SIRAGY ET AL., 1989). Nesta condição, os receptores D_1-like e D_2-like, em vez de atuarem em direções opostas, inibem sinérgicamente a atividade da bomba Na^+/K^+-ATPase e aumentam a excreção de sódio (BERTORELLO E APERIA, 1990; JOSE ET AL., 2002), desconhecendo-se o mecanismo pelo qual isto ocorre. A carga de sódio atenua o efeito estimulatório dos receptores D_1-like na liberação de renina, e aumenta o efeito inibitório D_2-like na secreção de aldosterona (e possívelmente da renina). Durante a expansão de volume, os receptores D_4 podem facilitar a diurese e a natriurese, antagonizando os efeitos da aldosterona e da vasopressina no córtex do ducto coletor (SUN ET AL., 1998; MUTO ET AL., 1985). Sob condições de restrição de sódio, os receptores D_2-like podem aumentar a reabsorção de sódio no túbulo renal e trato gastrointestinal (para referências, ver CAREY, 2001).

3.4.2.3. Receptores dopaminérgicos na glândula adrenal

A suprarrenal é constituída de duas glândulas por sua origem, anatomia e função endócrina: a medula suprarrenal e a cortico-suprarrenal. Cada uma destas glândulas tem um papel no conjunto de mecanismos que intervêm na regulação da PA: a medula suprarrenal pela secreção de CA e a cortico-suprarrenal pela aldosterona.

- Córtex adrenal

No córtex da adrenal, a DA inibe tonicamente a liberação do hormônio aldosterona. A primeira evidência para o papel da DA neste controle foi realizada em estudos *in vivo*, observando-se que o bloqueio dos receptores dopaminérgicos D_2 pela METO, aumentava os níveis de aldosterona no homem e em ratos (NORBIATO ET AL., 1977; CAREY ET AL., 1979). Entretanto, a administração de DA ou de agonistas dopaminérgicos, como a bromocriptina, não alterava a taxa basal de aldosterona plasmática (CUCHE, 1988), sugerindo que controle inibidor dopaminérgico na produção de aldosterona encontra-se no nível máximo. A participação direta dos mecanismos dopaminérgicos na secreção de aldosterona foi corroborada pela caracterização bioquímica e farmacológica dos receptores dopaminérgicos no córtex adrenal, onde o receptor dopaminérgico D_1, que tem um papel fisiológico pouco claro, está associado a estimulação da AC, enquanto os receptores D_2 inibem esta enzima, que está funcionalmente implicada no controle da secreção de aldosterona (MISSALE E AL., 1986; 1998).

A maioria dos receptores D_2-adrenocorticais foram revelados na zona glomerulosa, não existindo informações sobre a presença de outros receptores D_2-like ou D_1-like neste local, nem sobre a origem do sistema dopaminérgico. Em particular, ainda está sendo investigado se os receptores D_2 nas células glomerulosas são alvo da DA circulante ou se a inervação dopaminérgica está presente no córtex adrenal.

- Medula adrenal

Vários estudos têm investigado o papel da medula adrenal nos efeitos hipotensores e/ou antihipertensivos dos agonistas dopaminérgicos. Todavia, os resultados são contraditórios,

talvez devido aos diferentes níveis de pressão ou o tipo de hipertensão, ou a espécie animal ou ainda o agonista utilizado nestes estudos. Por exemplo, foi mostrado que a resposta antihipertensiva provocada pela bromocriptina i.v., foi abolida pela adrenomedulectomia bilateral em SHR (HAMILTON, 1981) ou em cães com hipertensão neurogênica (MONTASTRUC E MONTASTRUC, 1983). Segundo HAMILTON (1981), os receptores dopaminérgicos não estariam envolvidos na ação antihipertensiva da bromocriptina. Esta ação que é completamente bloqueada pelo propranolol (PROP), seria mediada pela A liberada da medula suprarrenal, provocando uma vasodilatação conseqüente a estimulação dos receptores β_2-adrenérgicos vasculares. Este efeito

ocorreria devido a atividade bloqueadora da bromocriptina em relação aos receptores α-adrenérgicos pós-sinápticos vasculares. Entretanto, a ação antihipertensiva deste agonista foi atribuída a uma origem dopaminérgica, que seria, em parte, conseqüente a ativação dos receptores D_2 na medula suprarrenal, inibindo a liberação de CA (MONTASTRUC E MONTASTRUC, 1983). Porém, o envolvimento da glândula adrenal na resposta hipotensora para bromocriptina não foi corroborada pelos estudos realizados em ratos normotensos acordados (LAHLOU ET AL., 1993). Foi relatado ainda, que a APO i.v. reduzia a PA através da inibição da liberação de CA da medula adrenal, em cães anestesiados, e que este efeito foi abolido após a retirada da inervação da adrenal (MONTASTRUC E GUIOL, 1984; MONTRASTRUC ET AL., 1985). O conjunto destes achados funcionais e a identificação de receptores D_2 assim como do RNAm para receptores D_2 na medula adrenal e em preparações de células cromafínicas (para referências, ver MISSALE E AL., 1998), sugere que a DA pode diminuir a liberação de CA atavés da ativação de receptores D_2 nas células cromafínicas.

Todavia, outros estudos mostram que alguns agonistas dos receptores D_2, aumentam a liberação da CA da medula adrenal. NAGAHAMA ET AL. (1986b) mostraram que o efeito pressor do quinpirole em ratos normotensos não foi completamente bloqueado pelo tratamento i.v. com hexametônio (HEX) ou com o antagonista de AVP, e que foi reduzido pela adrenalectomia bilateral. Isto indica que a liberação de CA da medula adrenal pode estar

envolvida no efeito pressor do quinpirole (NAGAHAMA ET AL., 1986b). Ainda foi relatado que a administração de APO sub-cutânea (s.c.) em ratos, induziu um efeito hiperglicêmico indireto que foi abolido pela adrenalectomia (ARNERIC ET AL., 1984), e que a APO s.c. induziu uma redução dose-dependente do conteúdo total de CA na adrenal. Este último efeito parece ser conseqüente sobretudo ao aumento da liberação de CA e não a redução da sua síntese (MONTASTRUC ET AL., 1989).

A existência de receptores D_1 nas células cromafínicas da adrenal tem sido caracterizada pelo uso de ligantes fluorescentes. Observando-se que a estimulação destes receptores pode aumentar os níveis de CA em resposta a situações de estresse (para referências, ver MISSALE ET AL., 1998).

3.4.2.4. Receptores dopaminérgicos nos gânglios simpáticos

Fundamentado em evidências histoquímicas e farmacológicas, foi sugerido por alguns autores que a DA endógena teria um papel fisiológico como modulador da transmissão ganglionar (BJÖRKLUND ET AL., 1970; ALKHADI E AL., 1984; LOKHANDWALA ET AL., 1985; SHEBUSKI ET AL., 1985; SABOUNI ET AL., 1986). Pequenas células intensamente fluorescentes ("Small Intensely Fluorescence cells" ou SIF cells) de natureza dopaminérgica, foram identificadas no gânglio simpático (BJÖRKLUND ET AL., 1970). É postulado que estes neurônios dopaminérgicos seriam interneurônios curtos entre neurônios pré e pós-ganglionares simpáticos. Quando ativados pelos neurônios pré-ganglionares simpáticos, estes interneurônios liberam DA, que produz um potencial pós-sináptico inibitório de longa duração do neurônio simpático pós-ganglionar, inibindo o fluxo simpático eferente (LIBET E OWMAN, 1974; HOHN ET AL., 1982).

Os receptores dopaminérgicos ganglionares foram caracterizados graças ao uso de agonistas dopaminérgicos seletivos. Assim, estudos *in vitro* e *in vivo* relatam uma ação inibitória do fenoldopam e do quinpirole sobre a transmissão ganglionar no rato (ALKHADI ET AL., 1984) ou no cão (LOKHANDWALA ET AL., 1985; SHEBUSKI ET AL., 1985; SABOUNI ET AL., 1986). Neste último, o S-sulpiride antagonizou os efeitos inibitórios do quinpirole sobre a

transmissão ganglionar (SABOUNI ET AL., 1986). Entretanto, os efeitos do fenoldopam são bloqueados pelo R-sulpiride (um antagonista moderadamente seletivo do receptor D_1), e pelo SK&F 83566 (um análogo estrutural muito próximo do SCH 23390), mas não são modificados pelo SCH 23390 (LOKHANDWALA ET SABOUNI, 1985; SHEBUSKI ET AL., 1985; SABOUNI ET AL., 1986). A ação inibitória da transmissão ganglionar induzida pela DA (em presença de fentolamina e PROP) permanece inalterada pelo SCH 23390 (SABOUNI ET AL., 1987). Estes dados, associados aos dados bioquímicos de dosagem da atividade da AC a nível ganglionar, permitiram sugerir a presença de dois tipos distintos de receptores: um receptor D_2, similar ao receptor D_2 pré-sináptico das terminações nervosas simpáticas, uma vez que este tem a capacidade de inibir a AC; e um outro receptor, que é ativado pelo fenoldopam e pela DA (LOKHANDWALA ET SABOUNI, 1985; SHEBUSKI ET AL., 1985; SABOUNI ET AL., 1986, 1987). A significância funcional exata destes receptores dopaminérgicos ganglionares não está bem clara. Entretanto, o efeito hipotensor ou antihipertensivo de certos agonistas dopaminérgicos do tipo D_2 (APO, bromocriptina, pergolide e quinpirole) poderia, em parte, resultar da estimulação de receptores dopaminérgicos ganglionares. Esta ação não contradiz o papel dos receptores dopaminérgicos pré-sinápticos; ao contrário, ela é complementar (CAVERO ET AL., 1984). Outrossim, é possível que a estimulação dos receptores ganglionares D_1 pelo fenoldopam, por exemplo, possa induzir efeitos vasodilatadores (diretos vasculares) e indiretos (ganglionares). Estudos recentes, utilizando RNAm, identificaram em ratos a presença dos subtipos D_3 e D_5 no gânglio simpático cervical superior e o D_4 na raiz dorsal do gânglio, embora não se saiba se estes subtipos apresentam funções cardiovasculares (XIE ET AL., 1998).

Em conclusão, o papel fisiológico do conteúdo de DA nas células SIF parece ser modulador da transmissão ganglionar, e um defeito do metabolismo da DA nestas células poderia constituir-se um dos múltiplos fatores no desenvolvimento da hipertensão arterial em SHR (NEFF ET AL., 1983).

3.4.3. Receptores dopaminérgicos espinhais

Os receptores dopaminérgicos do tipo D_1 e D_2 foram também identificados na medula espinhal (DEMENGE ET AL., 1981; DUBOIS ET AL., 1986; VAN DIJKEN ET AL., 1996), e estão envolvidos no processo da nocicepção (JENSEN E SMITH, 1982; FLEETWOOD-WALKER ET AL., 1988; WEIL-FUGAZZA E GODEFROY, 1991) e na secreção da medula suprarenal (ARNERIC ET AL., 1984). Recentemente, GIULIANO ET AL. (2001, 2002) propuseram um sítio espinhal para ação de APO na ereção peniana de origem supra-espinhal.

O SDDE também está implicado, ao lado de outros sistemas espinhais, na regulação da funcão cardiovascular a nível espinhal. Sendo demonstrado que a administração intratecal (i.t.), a nível torácico alto (T_2-T_4) de agonistas dopaminérgicos como a APO, provoca hipotensão e bradicardia imediatas e dose-dependentes tanto em ratos normotensos (PETITJEAN ET AL., 1984; LAHLOU ET AL., 1990) quanto em ratos hipertensos DOCA-sal (LAHLOU, 1999), acordados. Estes efeitos cardiovasculares também podem ser observados em qualquer nível medular (médio-cervical, torácico alto, torácico baixo, lombar e sacral) com uma magnitude que varia segundo o nível explorado (LAHLOU ET AL., 1990). Um conjunto de argumentos atribuem uma origem dopaminérgica espinhal aos efeitos cardiovasculares decorrentes da estimulação do SDDE (PETITJEAN ET AL., 1984; PELLISSIER E DEMENGE, 1991; LAHLOU E DEMENGE, 1993; LAHLOU, 1999). Todavia, o mecanismo pelo qual a administração i.t. de agonistas dopaminérgicos reduz a PA e a FC ainda não foi totalmente elucidado. Uma vez que os corpos celulares da área A_{11} se projetam nas proximidades dos neurônios simpáticos pré-ganglionares na região torácolombar da medula espinhal (para revisão, ver FEUERSTEIN ET AL., 1988; MOUCHET ET AL., 1986), é provável que a hipotensão e a bradicardia induzidas pela APO resultem da redução do fluxo simpático para a vasculatura e para o coração, respectivamente (LAHLOU, 2002b).

Foi mostrado que, em ratos normotensos acordados, uma transecção crônica a nível médio torácico espinhal (T_5-T_7), induz um aumento na magnitude e na duração da resposta cardiovascular após administração de APO caudalmente (T_9-T_{10}), mas não rostralmente à

transsecção (T_2-T_4). O aumento da resposta hipotensora têm características que diferem daquelas da resposta bradicardizante, sugerindo a possibilidade de mecanismos diferentes (LAHLOU E DEMENGE, 1993). Este aumento pode estar relacionado a destruição de uma via inibitória que agiria tonicamente sobre o SDDE ou a uma hipersensibilidade causada pela denervação, ou ambas. A existência de uma via inibitória é corroborada pela ausência da elevação da PA e da FC após administração i.t. de neurolépticos em ratos acordados (PETITJEAN ET AL., 1984; LAHLOU ET AL., 1990; LAHLOU E DEMENGE, 1993; LAHLOU, 1998, 1999, 2000, 2002a), e pelos relatos de que ambos os sistemas descendentes, noradrenérgico e serotoninérgico, exercem uma influência inibitória tônica sob o processo nociceptivo no rato (JENSEN E SMITH, 1983).

Como o SDDE não é tonicamente ativo, ele pode participar em certas situações fisiológicas (tais como na atividade reflexa cardiovascular espinhal) ou fisiopatológicas (DP, por exemplo). A este respeito, foi mostrado que a estimulação do SDDE é parcialmente responsável pelos efeitos hipotensores da bromocriptina, quando administrada intravenosamente em ratos normotensos (LAHLOU E DEMENGE, 1991) ou em ratos hipertensos DOCA-sal (LAHLOU E PINTO DUARTE, 1998), acordados. A realidade desta mediação parcial espinhal foi corroborada por estudos realizados em ratos submetidos a uma transecção médio-torácica crônica da medula espinhal (LAHLOU E DEMENGE, 1992). Estes estudos sugerem à implicação do SDDE hipersensível (devido a transecção medular) na hipotensão ortostática exagerada, observada em pacientes parkinsonianos tratados por bromocriptina e em portadores de disautonomias de origem espinhal (POLLAK ET AL., 1986). Recentemente, foi mostrado que a mediação espinhal não é peculiar a bromocriptina, uma vez que foi encontrada com quinpirole em ratos normotensos anestesiados (LAHLOU, 1998) ou acordados (LAHLOU, 2000, 2002a).

4. O sistema dopaminérgico na hipertensão

Como foi mostrado acima, a DA é um importante regulador da PA sistêmica via ativação de receptores dopaminérgicos cerebrais, periféricos ou espinhais. Tem sido sugerido que a alteração da atividade central e periférica dopaminérgica pode ser um fator no desenvolvimento e manutenção da hipertensão em humanos e na hipertensão neurogênica ou induzida experimentalmente (NEFF ET AL., 1983; VAN DEN BUUSE ET AL., 1986; NAGAHAMA ET AL., 1985; VAN DEN BUUSE E DE JONG, 1991; LINTHORST ET AL., 1994; NARUSE E AL., 1995; JOSE E FELDER, 1996; JOSE ET AL., 1997; HUSSAIN E LOKHANDWALA, 1998; BEK ET AL. 2001; AMENTA ET AL., 2001; JOSE ET AL., 1999, 2001, 2002).

4.1. Dopamina cerebral e hipertensão

Evidências diretas do papel do sistema dopaminérgico central no desenvolvimento da hipertensão pode ser obtida pelo uso de lesões cerebrais no estado pré-hipertensivo, em SHR ou em ratos normotensos antes da indução experimental da hipertensão (DOCA-sal, clipe renal). Foi relatado que o tratamento i.c.v. de ratos jovens pré-hipertensos SHR com a neurotoxina catecolaminérgica, 6-hidroxidopamina (6-OHDA), atenua o desenvolvimento da hipertensão (HAEUSLER ET AL., 1972; VAN DEN BUUSE ET AL., 1984a). Este tratamento causa depleção das CA cerebrais, particularmente NA, mas também DA e A (VAN DEN BUUSE ET AL., 1984a). Foi mostrado que o efeito da 6-OHDA no desenvolvimento da hipertensão não está relacionado a depleção das CA espinhais (LOEWY ET AL., 1980) ou a depleção da NA da ponte (VAN DEN BUUSE ET AL., 1984a). Os resultados de estudos nos quais a NA e a DA das terminações foram protegidas dos efeitos neurotóxicos da 6-OHDA, inibindo-se a recaptação com desipramina e GBR 12909, respectivamente, corrobora a idéia de que a destruição dos terminais nervosos dopaminérgicos, mais do que os terminais noradrenérgicos, são responsáveis pela atenuação do desenvolvimento da hipertensão em SHR (VAN DEN BUUSE ET AL., 1984b, 1986). A lesão da SN, mas não da ATV, também atenua o desenvolvimento da hipertensão (VAN DEN BUUSE ET AL., 1986; LINTHORST ET AL., 1994). Inicialmente, estes dados sugeriram que o sistema negro-estriatal de SHR é hiperativo e

que a lesão da SN poderia normalizar a atividade aumentada deste, atenuando o desenvolvimento da hipertensão (VAN DEN BUUSE ET AL., 1986; para revisão, ver VAN DEN BUUSE E DE JONG, 1991).

Todavia, os dados neuroquímicos sobre o metabolismo dopaminérgico estriatal no SHR são inconsistentes. Vários trabalhos mostram uma redução ou nenhuma alteração do metabolismo dopaminérgico estriatal em SHR, quando comparado aos ratos normotensos Wistar-Kyoto (WKY), enquanto outros mostram um aumento do metabolismo dopaminérgico estriatal (para referências, ver VAN DEN BUUSE E DE JONG, 1991). Os resultados *in vitro* e *in vivo* obtidos por LINTHORST ET AL. (1990, 1991, 1994) sugerem que a atividade do sistema dopaminérgico negro-estriatal é mais baixa em SHR do que em ratos WKY. Estes autores mostraram que a liberação de DA triciada dos cortes do núcleo caudado de SHR é mais baixa que dos ratos WKY. Esta diferença foi observada no período pré-hipertensivo, durante o desenvolvimento da hipertensão e no platô do aumento da PA (respectivamente 4, 8 e 12 semanas de idade) (LINTHORST ET AL., 1990). Usando a técnica de microdiálise cerebral *in vivo* em ratos acordados, estes autores encontraram uma concentração extracelular de DA e DOPAC mais baixa no núcleo caudado de SHR do que de ratos WKY (LINTHORST ET AL., 1991). Em 1994, estes mesmos autores corroboraram os achados prévios de que o sistema dopaminérgico negro-estriatal é hipoativo em SHR e mostraram que a liberação de DA dos terminais no núcleo caudado da SN lesada foi similar aquela em ratos falsos operados WKY. A normalização da atividade dopaminérgica pode ser um fator que atenua o desenvolvimento da hipertensão em SHR após lesão bilateral da SN (LINTHORST ET AL., 1994). Apesar de algumas discrepâncias da literatura (VAN DEN BUUSE E DE JONG, 1991), a opinião que prevalece é que a função dos receptores dopaminérgicos D_2-like está regulada para cima ("up-regulation") em SHR (LINTHORST ET AL., 1991; VAN DEN BUUSE ET AL., 1992; KIROUAC E GANGULY, 1993). Usando técnicas histoquímicas de hibridação *in situ*, VAUGHAN ET AL (1996) mostraram que em ratos SHR com 6 semanas de idade, os níveis de RNAm que expressam os receptores dopaminérgicos D_2 foram marcadamente aumentados em

várias áreas cerebrais, mas não foram nos ratos com 12-14 semanas de idade. Uma "up-regulation" dos receptores dopaminérgicos é compatível com a redução da liberação da DA observada pelo grupo de LINTHORST, corroborando a hipótese de que antes do desenvolvimento da hipertensão em SHR, ocorre um déficit dopaminérgico que pode estar envolvido no aumento da PA nestes animais.

Há uma contradição aparente entre a função pressora da DA cerebral, que é sugerida pela inibição do desenvolvimento da hipertensão após depleção da DA (bem como pelos estudos com quinpirole e aqueles usando a estimulação elétrica da SN compacta e da ATV), e a atividade dopaminérgica reduzida em SHR, evidenciada pela redução da liberação da DA estriatal e a "up-regulation" dos receptores dopaminérgicos. Para explicar esta discrepância, foi sugerido que o sistema dopaminérgico cerebral não medeia a resposta pressora *per se*, mas altera a sensibilidade dos reflexos cardiovasculares, tais como o reflexo dos barorreceptores para FC, modulando os efeitos de outros sistemas na PA (VAN DEN BUUSE, 1997b). Esta hipótese é corroborada pelos achados que apontam o NTS, que é de maior importância nos mecanismos reflexos cardiovasculares, como o sítio de ação para o efeito pressor do quinpirole (YANG ET AL., 1990). Além do mais, LAWRENCE ET AL. (1995), demonstraram a presença dos receptores pré-sinapticos D_2 nos terminais aferentes centrais do nervo vago no NTS do rato, sugerindo seu envolvimento nas ações cardiovasculares centrais da DA. Cresce também a hipótese da ação dual da DA nos mecanismos da regulação central da PA, que envolvem principalmente os receptores dopaminérgicos D_2-like. A ativação dos receptores dopaminérgicos pré-sinapticos D_2-like reduziria a PA, onde a estimulação dos receptores pós-sinapticos D_2-like aumentaria a PA. A inibição pré-sináptica das respostas dopaminérgicas está aumentada em SHR (LINTHORST ET AL., 1990, 1991; VAN DEN BUUSE ET AL., 1992). Como postulado por VAN DEN BUUSE, 1997a, esta "up-regulation" pode explicar redução da liberação tônica basal da DA cerebral em SHR.

Vários estudos tem usado a prolactina plasmática, a resposta comportamental ou mudanças na temperatura corporal em resposta a administração de agonistas dopaminérgicos, como

parâmetro para obter informações indiretas sobre o status central dos mecanismos dopaminérgicos na hipertensão. Estes estudos tem fornecido resultados contraditórios (para referências, ver VAN DEN BUUSE E DE JONG, 1991), mas quando associados aos estudos neuroquímicos e aos estudos com lesão, eles podem fornecer informações acerca da atividade dopaminérgica central em SHR.

A alteração da atividade dopaminérgica foi também relatada em ratos hipertensos DOCA-sal. A redução da neurotransmissão dopaminérgica e o aumento da resposta dos receptores dopaminérgicos foram relatados por serem encontrados seletivamente, em áreas cerebrais particulares em ratos hipertensos DOCA-sal. A este respeito, foi encontrado que os níveis basais de prolactina plasmática está aumentado em ratos hipertensos DOCA-sal, sugerindo que a atividade do sistema dopaminérgico tubéroinfundibular originado do grupo A_{12} no núcleo arqueado é reduzido (NAGAHAMA ET AL., 1985; CHEN ET AL., 1985). Esta redução da atividade dopaminérgica hipotalâmica é corroborada pelos achados da liberação de DA basal no hipotálamo médiobasal perfundido *in vitro* que mostram uma redução significativa em ratos hipertensos DOCA-sal com 4 semanas (CHEN ET AL., 1985). Ademais, a ação inibitória do quinpirole na liberação da DA, que é mediada pela ativação dos autoreceptores pré-sinápticos D_2 dopaminérgicos, foi relatada por ser seletivamente aumentada no hipótalamo anterior de ratos hipertensos DOCA-sal (CHEN ET AL., 1988). Finalmente, o efeito depressor da bromocriptina foi significativamente aumentado em ratos DOCA-sal, quando comparado aos controles normotensos (NAGAHAMA ET AL., 1985; LAHLOU E PINTO DUARTE, 1998). É importante lembrar que a hipertensão DOCA-sal é gerada pela administração excessiva de mineralocorticóide DOCA, um análogo sintético da aldosterona, associado a uma dieta de sobrecarga de sal, causando aumento na PA em ratos DOCA-sal de 3 a 4 semanas. A DOCA causa retenção sódica pela estimulação da reabsorção de sódio no sistema do ducto coletor, aumentando a atividade Na^+/K^+ ATPase (SAMSON E O'NEIL, 1986). Este aumento da atividade depende da entrada luminar de sódio, uma vez que o bloqueio dos canais de sódio luminais com amilorida preveniu este efeito (SAMSON ET AL., 1987). A DOCA não aumenta

unicamente a reabsorção de sódio mas também o efeito estimulator da vasopressina sobre a permeabilidade osmótica para água (CHEN ET AL., 1990). Embora a elevação inicial da PA dependa da retenção de fluído e sal, vários mecanismos como a atividade da vasopressina, a atividade simpática aumentada e o aumento da reatividade vascular (NAGAHAMA ET AL., 1985; CHEN ET AL., 1988), estão implicados no desenvolvimento e na manutenção da hipertensão em ratos tratados com DOCA-sal. Então, este modelo é uma forma inerente da hipertensão humana causada pela regulação anormal do transporte de mineralocórticoides.

4.2. Dopamina periférica e hipertensão

Ao lado do SNC, disfunção dos mecanismos dopaminérgicos adrenais e renais está provavelmente envolvida na fisiopatologia da hipertensão. O sistema dopaminérgico renal é sensível a hipertensão. A maioria das investigações sobre os receptores dopaminérgicos renais em SHR foi centrada nos receptores dopaminérgicos D_1-like (o subtipo D_1 é o mais expresso); todavia a análise dos receptores dopaminérgicos D_2-like (o subtipo D_3 é mais representado) recebeu menos atenção. Várias investigações apontam que a função natriurética renal da DA via ativação dos receptores D_1-like é alterada na hipertensão genética de roedores (SHR e ratos Dahl, sensíveis a sal) (para referências, ver JOSE E FEDLER, 1996; JOSE E Al., 1996; HUSSAIN E LOKHANDWALA, 1998; BEK ET AL., 2001; AMENTA ET AL., 2001). A primeira demonstração desta alteração foi realizada em 1989 por KINOSHITA ET AL. Estes aurores relatam que a estimulação da AC com agonistas D_1-like é menor nos túbulos proximais de SHR, quando comparada aos ratos normotensos WKY. A densidade dos receptores D_1-like e a afinidade para antagonistas, bem como a atividade da AC estimulada pelo GTP e pelo forskolin, foram similares em ratos SHR e WKY. Isto sugere que o defeito reside no acoplamento do receptor a AC e que a proteína G *por se* não apresenta defeitos (KINOSHITA ET AL., 1989). Subsequentemente, os estudos de muitos laboratórios tem confirmado estas observações de que a alteração não depende da produção reduzida de DA renal, do transporte anormal de sódio, ou da redução da densidade de receptores dopaminérgicos D_1-like, mas resulta da modificação da interação proteína G-efetor enzimático (HORIUCHI ET AL., 1992;

NISHI ET AL., 1993; JOSE E FEDLER, 1996; para referências, ver BEK ET AL., 2001; JOSE ET AL., 2002). Este defeito é específico para os receptores D_1-like (especialmente do subtipo D_1) bem como no segmento do néfron (unicamente na porção proximal) e em ógãos específicos (apenas no rim e não no núcleo estriado de SHR) (KINOSHITA ET AL., 1989; OHBU E FELDER, 1993; FELDER ET AL., 1993).

A razão do desacoplamento dos receptores D_1-like do complexo proteína G/efetor é desconhecida. Todavia, há evidências recentes que este fenômeno é devido a hiperfosforilação dos receptores D_1 no resíduo da serina no túbulo proximal renal, levando a desensibilização dos receptores D_1 (SANADA ET AL., 1999; YU ET AL., 2000). O uso do modelo de camundongos knockout tem fornecido fortes evidências a respeito do papel da DA renal na hipertensão. Sendo mostrado que a translocação do receptor D_1 em camundongos levaria ao desenvolvimento da hipertensão, mas nenhuma mutação na região que codifica o receptor D_1 tem sido encontrada na hipertensão essencial humana ou em SHR (JOSE E FELDER, 1996; SANADA ET AL., 1999). O subtipo do receptor D_5 pode ter um papel na patogênese da hipertensão genética. A translocação do gen dos receptors D_5 em camundongos resultou no desenvolvimento da hipertensão sem alteração da capacidade de excretar sal. Embora mutacões dos receptores D_5 não sejam encontradas em SHR, o *locus* no cromossoma humano 4, contendo o gen para o receptor D_5 , está associado a hipertensão em algumas populações com hipertensão essencial (ver JOSE E FELDER, 1996; JOSE ET AL., 1997; HUSSAIN E LOKHANDWALA, 1998; BEK ET AL., 2001; AMENTA ET AL., 2001; JOSE ET AL., 2002). Todavia, a translocação do gen para o receptor D_2 em camundongos produz hipertensão, que não está associada a incapacidade para excretar sódio, mas sim ao aumento da descarga noradrenérgica (LI ET AL., 2001). O receptor D_3 é expresso nas células justaglomerulares e regula negativamente a secreção de renina. A translocação do gen deste receptor em camundongos está associada a hipertensão renina-dependente e a redução da capacidade para excreção aguda de sódio (ASICO ET AL., 1998; O'CONNELL E AHERNE, 2000; LADINES ET AL., 2001;

JOSE ET AL., 2002). A translocação do gen para os receptores D_4 (expresso nas células corticais e medulares do ducto coletor) não tem sido relacionada a alteração da PA.

A glândula adrenal é um outro alvo periférico para a DA que pode estar vinculado a fisiopatologia da hipertensão. Como mencionado anteriormente, a DA no córtex adrenal inibe primariamente a liberação da aldosterona, e a na medula adrenal está envolvida na modulação da liberação das CA. A regulação anormal da secreção de aldosterona (principalmente via subtipo D_3) pode estar envolvida em algumas formas de hiperaldosteronismo e hipertensão (NARUSE ET AL., 1995).

Em resumo, anormalidades dos receptores dopaminérrgicos (ou sua regulação) podem ser importantes na patogênese da hipertensão essencial. Todavia, o *status* do sistema dopaminérgico na hipertensão requer estudos mais profundos. A ocorrência da alteração do receptor renal D_1-like na hipertensão foi amplamente demonstrada. Manipulações seletivas dos subtipos de receptores podem auxiliar os estudos sobre a patogênese da hipertensão essencial e o protótipo de novas drogas antihipertensivas.

5. Apomorfina e seus efeitos cardiovasculares

Como já foi mencionado a APO, um agonista misto dos receptores dopaminérgicos D_1/D_2, é usada clinicamente no tratamento das oscilações refratárias tipo "on-off" em pacientes com DP, tratados com levodopa (MONTASTRUC ET AL., 1993; NICOLLE ET AL., 1993; LEES, 1993; ONDO ET AL., 1999a,b; POEWE E WENNING, 2000). Ademais, recentemente foi demonstrado que na forma sublingual, ela induz a ereção peniana e por isto está sendo usada clinicamente no tratamento das disfunções eréteis (PADMA-NATHAN, 1999; HEATON, 2000; DULA ET AL., 2000). Entretanto, foi observado que este agonista diminui a PA, tanto em humanos (POLLAK ET AL., 1986; RASCOL E MONTASTRUC, 1986; MONTASTRUC ET AL., 1987) como em animais de laboratório, tais como ratos (FINCH E HAEUSLER, 1973; RAMIREZ E ENERO, 1980; MUGABO ET AL., 1983; CHUEH ET AL., 1995; ROSADO-FILHO ET AL., 1998), gatos (VERIMER ET AL., 1981; DE MEYER ET AL., 1982) e cães anestesiados (BOGAERT ET AL., 1978; MONTASTRUC E GUIOL, 1984; MONTASTRUC

ET AL., 1985, 1987, 1996). Simultaneamente, a APO diminui a FC em ratos (RAMIREZ E ENERO, 1980; CHUEH ET AL., 1995; ROSADO-FILHO ET AL., 1998) e gatos anestesiados (VERIMER ET AL., 1981; DE MEYER ET AL., 1982), porém em cães induz uma taquicardia (MONTASTRUC E GUIOL, 1984; MONTASTRUC ET AL., 1985, 1987, 1996; NAKAYAMA ET AL., 2001). Os efeitos cadiovasculares da APO são atribuídos a ativação dos receptores dopaminérgicos, uma vez que são bloqueados pelos antagonistas dopaminérgicos como a METO e o haloperidol (BOGAERT ET AL., 1978; RAMIREZ E ENERO, 1980; DE MEYER ET AL., 1982; MUGABO ET AL., 1983; MONTASTRUC E GUIOL, 1984; MONTASTRUC ET AL., 1985, 1987). A estimulação dos receptores dopaminérgicos localizados no SNC e/ou na periferia pode ser responsável pela mediação destes efeitos. Porém os resultados de experimentos desenvolvidos para esclarecer este problema são controversos. Sendo relatado, por exemplo, que a APO i.v. diminui a PA através de um mecanismo dopaminérgico periférico em ratos anestesiados (MUGABO ET AL., 1983). Outros estudos relatam que este efeito é mediado principalmente por um mecanismo dopaminérgico central e não por um mecanismo periférico (FINCH E HAEUSLER, 1973; RAMIREZ E ENERO, 1980). Ainda foi demonstrado, em cães, que a hipotensão induzida pela APO pode ser parcialmente mediada pela inibição da liberação de CA da medula adrenal (MONTASTRUC E GUIOL, 1984; MONTASTRUC ET AL., 1985).

Tendo em vista a importância da coluna intermédiolateral na medula espinhal torácica como origem dos neurônios simpáticos pré-ganglionares, os receptores dopaminérgicos espinhais podem ser alvos para os efeito cardiovasculares da APO i.v. Por esta razão, este trabalho também teve como objetivo verificar tal possibilidade.

II - OBJETIVOS

1. Objetivo geral

Visto a discrepância dos dados sobre o mecanismo de ação da APO na PA em ratos anestesiados, e também a escassez de informações sobre este mecanismo em ratos normotensos ou hipertensos, acordados, este trabalho teve por objetivo investigar o (s) mecanismo (s) pelo (s) qual (is) a APO induz seus efeitos cardiovasculares em ratos hipertensos DOCA-sal acordados, uma vez que este agonista dopaminérgico pode ser usado clinicamente em pacientes parkinsonianos ou com disfunção erétil, hipertensos. Os pacientes parkinsonianos sofrem ocasionalmente de disfunção autônomica cardiovascular e aqueles com disfunção erétil apresentam doenças vasculares (MATHIAS, 1998; MESEC ET AL., 1999; JACKSON, 1999), o que torna os efeitos adversos cardiovasculares da APO particularmente relevantes.

2. Objetivos específicos

- Determinar os efeitos do tratamento DOCA e da sobrecarga salina sobre os valores pressóricos e o peso corporal.
- Avaliar a existência do fenômeno de tolerância, no que concerne aos efeitos cardiovasculares e comportamentais, induzidos pela APO em ratos hipertensos DOCA-sal e seus controles.
- Estabelecer a curva dose-resposta da ação da APO sobre a PA e a FC em ratos hipertensos DOCA-sal e seus controles.
- Avaliar o papel do sistema nervoso autônomo na mediação do efeito hipotensor da APO em ratos hipertensos DOCA-sal.
- Avaliar o papel da liberação da AVP no efeito da APO sobre a PA em ratos hipertensos DOCA-sal.
- Determinar a origem e especificidade do receptor dopaminérgico da resposta hipotensora à APO i.v. em ratos hipertensos DOCA-sal.
- Estudar o mecanismo do efeito pressor da APO i.v. em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados com domperidona i.v.

- Obter informações indiretas da atividade dopaminérgica central na hipertensão DOCA-sal, através da comparação do efeito da APO sobre o comportamento (movimentos estereotipados) em ratos DOCA-sal e seus controles.

III - MATERIAIS E MÉTODOS

1. Animais

Este estudo foi realizado em ratos machos Wistar normotensos e em ratos hipertensos DOCA-sal. Todos os animais foram mantidos em ambiente controlado: temperatura de 23 ± 2 °C, ciclo de luminosidade-escuro de 12 horas (h), bebida e alimentação *ad libitum.*

2. Indução da hipertensão DOCA-sal

Ratos Wistar machos, pesando entre 200 e 240 g, foram submetidos a uma nefrectomia unilateral sob anestesia com éter. Após uma semana do período de recuperação, foram divididos em 2 grupos: grupo 1 (grupo hipertenso DOCA-sal), foi tratado semanalmente com injeções subcutâneas de uma suspensão de DOCA (25 mg/Kg) dissolvida em azeite de oliva (veículo). A água de beber foi substituída por solução de NaCl a 1% e oferecida *ad libitum*. Os ratos do grupo 2 (grupo controle, normotenso) receberam injeções de igual volume de veículo uma vez por semana, sendo fornecido como bebida água *ad libitum*. Os experimentos hemodinâmicos foram realizados 4 semanas após o ínicio do tratamento com DOCA-sal ou veículo. O peso corporal dos ratos normotensos e dos DOCA-sal foi acompanhado durante todo o tratamento.

3. Implantação dos catéteres

Os ratos foram anestesiados por via intraperitoneal (i.p.) com tiopental sódico (60 mg/Kg, suplementado por 15 mg/Kg, quando necessário) e três catéteres foram implantados e exteriorizados no dorso do animal. Dois catéteres (polietileno PE 50 + PE 10), preenchidos com solução salina isotônica e heparina (125 UI/ml), foram implantados na aorta abdominal (para o registro da PA) e na veia cava inferior (para administração de drogas), como descrito previamente (LAHLOU ET AL., 1990). Em alguns animais, um terceiro catéter (polietileno PE 10), utilizado para administração i.t. de drogas a nível torácico baixo, foi implantado e exteriorizado a nível do dorso. Este foi preenchido com solução salina isotônica, e inserido dentro do espaço subaracnóideo através de uma incisão realizada na T_{13}, sendo posicionado no nível T_9-T_{10}, onde foi fixado com cola de cianoacrilato (Krazy Glue, Chicago, IL, USA), de

acordo com método previamente descrito (TAKANO ET AL., 1984). Após a cirurgia, os ratos receberam penicilina G benzatina (24 000 UI) por via intramuscular, e foram acondicionados individualmente em caixas de polietileno, permanecendo em recuperação por um período mínimo de 24 h, antes de quaisquer experimentos circulatórios. Somente os ratos que não apresentaram deficiência motora foram usados neste estudo.

No término dos experimentos, os ratos implantados com catéter i.t. foram sacrificados com uma superdosagem de tiopental i.v.. As medulas torácicas baixas foram examinadas visualmente com auxílio do corante azul de bromofenol, assegurando-se assim do posicionamento correto do catéter i.t. e da ausência de lesões espinhais causadas pela introdução deste. Os resultados individuais foram descartados segundo este critério.

4. Sistema de registro

No momento do experimento, o catéter aórtico foi conectado a um transdutor de pressão (Statham P23 DI) acoplado a um polígrafo Gilson modelo 5/6H (Gilson Medical Electronics, Middletown, WI, USA). Esta unidade forneceu as pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD). A pressão arterial média (PAM) basal, foi calculada através da fórmula: PAD + [(PAS - PAD)/3]. A FC foi calculada a partir do traçado da PA.

5. Protocolo experimental

Para explorar as variações da PAM e da FC induzidas pela APO, antes de cada experimento a PA e a FC foram estabilizadas durante no mínimo 35 a 45 minutos (min). Os valores basais destas variáveis foram determinados e suas modificações mensuradas a 0,5, 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 min após o tratamento com APO ou veículo.

Os ratos com catéter i.t. foram tratados no ínicio de cada experimento com uma injeção i.t. de 10 µl de veículo. Caso algum deles viesse a apresentar mudanças significativas nas variáveis cardiovasculares, ele seria excluído do estudo. Todavia, nenhum dos animais apresentaram tais mudanças. Quando os efeitos de um antagonista foram testados, a injeção deste foi realizada 5 min antes da administração do agonista. Quando os efeitos de 2 ou 3 antagonistas associados foram testados, cada pré-tratamento foi separado do outro por um intervalo de 5 min. Cada

etapa de experimentos (isto é, curva completa dose-efeito ou tratamento com um antagonista) foi realizada em 5 a 11 animais por grupo. As doses dos antagonistas foram escolhidas de acordo com as recomendadas na literatura e com base em experimentos realizados previamente. Ao término do experimento, os ratos foram mantidos no biotério e algumas vezes reutilizados para outros experimentos, guardando-se um período mínimo de 24 h.

Todo este estudo foi realizado conforme o "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals", publicado pelo "US National Institute of Health" (NIH Publicação No 85-23, revisada em 1996). As séries de experimentos abaixo foram realizadas em ratos acordados:

Série 1. Esta série foi realizada para estabelecer se havia ou não um fenômeno de taquifilaxia após a administração de APO em ratos hipertensos e normotensos. Os efeitos cardiovasculares induzidos pela administração i.v. de uma dose submáxima de APO (0,3 mg/Kg) foram comparados entre 2 grupos de animais hipertensos pré-tratados nos 30 min antecedentes, com salina (1 ml/Kg, i.v.) ou com APO (0,3 mg/Kg, i.v.). O mesmo procedimento foi realizado em ratos normotensos.

Série 2. Esta série foi realizada para estabelecer as curvas dose-efeito da ação de APO sobre a PAM e a FC, em ratos hipertensos DOCA-sal e seus respectivos controles. Neste contexto, doses crescentes de APO em "bolus" (0,05; 0,15; 0,3; 0,75 e 1 mg/Kg) foram injetadas por via i.v. e o curso temporal das mudanças na PAM e FC foi avaliado. Os ratos de ambos grupos foram injetados por via i.v. com um volume de veículo (salina), similar a APO. Uma única dose de APO foi administrada por animal e por dia.

Série 3. Para assegurar o papel do sistema nervoso autônomo na mediação dos efeitos cardiovasculares da APO, o curso temporal das alterações na PAM e na FC induzidas pela injeção i.v. de APO (0,3 mg/Kg) foi determinado em ratos que foram pré-tratados por via i.v. com: salina (1 ml/Kg, n = 11), metil-atropina (MA) (1 mg/Kg, n = 6) (VASQUEZ E KRIEGER, 1982), PROP (2 mg/Kg, n = 6) (VASQUEZ E KRIEGER, 1982), prazosina (PRZ) (1 mg/Kg, n = 5) (NAGAHAMA E AL., 1986b) ou HEX (30 mg/Kg, n = 6) (SAPRU ET AL., 1982). O curso temporal das mudanças na PAM e na FC induzidas pela administração de salina

(1 ml/Kg, i.v.) foi também assegurado em outro grupo de ratos hipertensos DOCA-sal, que foram pré-tratados 5 min antes, via i.v., com MA (n = 6), PROP (n = 7), PRZ (n = 5) ou HEX (n = 5).

Série 4. Para assegurar o papel da liberação da AVP nos efeitos cardiovasculares da APO, o curso temporal das alterações da PAM e da FC induzidas pela APO (0,3 mg/Kg, i.v.) foi determinado em ratos pré-tratados por via i.v. com salina (1 ml/Kg, n = 11), com o antagonista da AVP, $d(CH_2)_5Tyr(Me)AVP$ (10 μg/Kg, 5 min antes da APO; n = 5) (NAGAHAMA ET AL., 1986b, 1987) ou com ambos (n = 5), PRZ (1 mg/Kg, 10 min antes da APO) e o antagonista da AVP (10 μg/Kg, 5 min antes da APO). O curso temporal das alterações da PAM e da FC induzidas pela administração i.v. de salina foi realizado em um grupo adicional de ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados 5 min antes com o antagonista da AVP (10 μg/Kg, n = 5) por via i.v..

Série 5. Para determinar a origem das respostas cardiovasculares induzidas pela APO e a especificidade de receptores dopaminérgicos envolvidos nestas respostas, cinco grupos de ratos hipertensos DOCA-sal foram usados nesta série. Estes experimentos empregaram a DOM, um antagonista dopaminérgico D_2 que não atravessa a barreira hemato-encefálica (LADURON E LEYSEN, 1979; SVED E FERNSTROM, 1980; KOHLI ET AL., 1983; CHAMPION, 1988), o SCH 23390, um antagonista seletivo do receptor dopaminérgico D_1 que **não** atravessa a barreira hemato-encefálica e a METO, um antagonista dopaminérgico D_2 que atravessa a barreira hemato-encefálica (PERINGER ET AL., 1976; CAVERO ET AL., 1982a). O curso temporal das alterações da PAM e da FC induzidas pela APO (0,3 mg/Kg, i.v.) foi determinado em ratos que foram submetidos a um pré-tratamento i.v. com salina (primeiro grupo, n = 11) ou com SCH 23390 (0,2 mg/Kg, segundo grupo, n = 6) (ROQUEBERT ET AL., 1992) ou submetidos a um bloqueio dos receptores dopaminérgicos D_2. O bloqueio periférico dos receptores D_2 foi realizado com a DOM i.v. (0,5 mg/Kg; terceiro grupo, n = 6) (NAGAHAMA ET AL., 1986a; LEFEVRE-BORG ET AL., 1987; ROQUEBERT ET AL., 1990; LAHLOU E DEMENGE, 1991; LAHLOU, 1998, 1999, 2000, 2002a). O bloqueio dos receptores D_2

espinhais foi possível com uso de DOM i.t. (40 μg/rato em T_9-T_{10}; quarto grupo, n = 6) (PETITJEAN ET AL., 1984; LAHLOU E DEMENGE, 1991, 1992; LAHLOU, 1998, 1999, 2000, 2002a), e o bloqueio periférico e central D_2 foi realizado com METO (5 mg/Kg, quinto grupo, n = 6) (NAGAHAMA ET AL., 1986b).

Série 6: Considerando que o efeito hipotensor da APO não foi apenas abolido com o pré-tratamento i.v. com DOM, mas também foi revertido em um efeito pressor significativo (ver o parágrafo Resultados, item 7.3.), foi postulado que este efeito pressor poderia estar relacionado ao aumento do efluxo simpático e/ou a liberação da AVP mediada por uma ação central da APO. Então, esta série de experimentos foi realizada para averiguar esta hipótese. Logo, o curso temporal das alterações da PAM e da FC, induzidas pela APO (0,3 mg/Kg, i.v.) foi estudado em ratos (n = 5) submetidos ao pré-tratamento i.v. com ambos DOM (0,5 mg/Kg, 5 min antes da APO) e o antagonista da AVP (10 μg/Kg, 10 min antes da APO), ou em ratos (n = 5) pré-tratados por via i.v. com DOM (0,5 mg/Kg, 5 min antes da APO), PRZ (1 mg/Kg, 10 min antes da APO) e o antagonista da AVP (10 μg/Kg, 15 min antes da APO).

6. Avaliação do tempo da latência e duração dos movimentos estereotipados

A estimulação dopaminérgica central induz movimentos estereotipados como cheirar, lamber, verticalizar e mastigar (CREESE E IVERSEN, 1973). A duração e o tempo requerido para o aparecimento (isto é, latência) destes movimentos foram registrados em ratos normotensos e em ratos hipertensos.

7. Drogas

Neste trabalho foram usadas: APO hidroclorídrica, brometo de hexametônio, brometo de metil-atropina, propranolol hidroclorídrico, d$(CH_2)_5$Tyr(Me)AVP, acetato de desoxicorticosterona, prazosina hidroclorídrica e SCH 23390 hidroclorídrico, obtidas da Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA) e dissolvidas em solução salina isotônica imediatamente antes do uso, exceção feita ao SCH 23390 e ao acetato de desoxicorticosterona, que foram dissolvidas em água destilada e azeite de oliva, respectivamente. A domperidona (Janssen Pharmaceuticals, Boulogne, França) foi dissolvida em ácido tartárico (0,2%) e completada ao volume desejado

com solução salina isotônica e estéril, imediatamente antes do uso. O pentobarbital de sódio (Sanofi, Libourne, França), a heparina (Laboratoires Léo S.A., Montigny-le-Bretonneux, França) e a metoclopramida (Primperan®, Delagrange, Chilly-Mazarin, França) foram usadas como soluções injetáveis, disponíveis comercialmente. A penicilina G-benzatina foi fornecida pelo Lafepe (Recife, PE, Brasil). Para administrações i.v., a droga ou veículo foi injetada em um volume de 1 ml/Kg de peso corporal, seguida de 0,1 ml de salina fisiológica. Para administração i.t., a droga ou veículo foi administrada em um volume de 10 µl, e o catéter foi lavado com 10 µl (volume do catéter) de salina para compeltar a dosagem injetada.

8. Análise estatística

Todos os resultados foram expressos em valores médios ± erro padrão da média (EPM). As modificações da PAM e da FC foram expressas em variações absolutas ou em porcentagem dos valores basais individuais. A análise de variância (ANOVA) a uma via (grupos) e o teste t de Student não pareado foram usados para assegurar as diferenças significativas nos valores basais da PAM e da FC entre os diferentes grupos. O teste de ANOVA a duas vias e um teste t de Student não pareado foi usado também para testar as diferenças significativas no peso corporal entre animais controles uninefrectomizados e ratos hipertensos DOCA-sal. O teste t de Student pareado foi usado para investigar as mudanças significativas da PAM e da FC após a administração i.t. ou i.v. dos antagonistas ou do veículo. Às diferenças estatísticas das respostas da PAM e da FC para APO sozinha ou associada a antagonistas, comparadas com animais tratados com veículo, foram determinadas pelo teste U de Mann-Whitney. Este último teste, também foi usado para assegurar as diferenças na resposta de comportamento entre ratos controles e hipertensos DOCA-sal. Os grupos de dados foram comparados utilizando-se uma ANOVA a uma via (doses ou grupos) ou duas vias (tratamento x tempo ou tratamento x doses), seguida pelo o teste de Tukey quando é apropriado. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $P < 0,05$.

IV - RESULTADOS

1. Efeito do tratamento crônico com DOCA-sal sobre o ganho de peso corporal

Nesta série de experimentos, vinte e cinco ratos foram uninefrectomizados e tratados semanalmente com injeções s.c. de DOCA, substituindo-se a água de beber por solução de NaCl à 1%. O peso corporal destes animais no ínicio do experimento foi de 213 ± 5 g, não diferindo ($P > 0,05$, teste t de Student não pareado) dos ratos controles uninefrectomizados (217 ± 7 g, n = 15). Entretanto, como mostra a Figura 5, o ganho semanal de peso corporal nos ratos DOCA-sal foi significativamente ($P < 0,001$, ANOVA) reduzido em relação ao grupo controle. Este efeito se tornou significativo a partir da terceira semana de tratamento ($P < 0,01$, test t de Tukey).

2. Efeito do tratamento crônico com DOCA-sal sobre os valores basais da PAM e da FC

Os valores basais da PAM em ratos tratados com DOCA-sal foram 166 ± 2 mmHg (vinte e dois grupos de 5 a 11 ratos cada), não havendo diferenças significativas entre os grupos ($P > 0,05$, ANOVA). Entretanto, estes valores foram significativamente ($P < 0,001$, test t de Student não pareado) aumentados em relação aos ratos controles uninefrectomizados (119 ± 3 mmHg, oito grupos de 5 a 7 ratos cada) (Figura 6). No que se refere aos valores basais da FC (batimentos por minuto ou bpm), no grupo DOCA-sal (358 ± 4) e controle (366 ± 6), estes não foram significativamente diferentes (Figura 6).

3. Avaliação da existência do fenômeno de tolerância no que concerne aos efeitos cardiovasculares e comportamentais induzidos pela apomorfina (série 1)

Em um grupo de ratos DOCA-sal, pré-tratados 30 min antes com salina (1 ml/Kg, i.v.), a administração i.v. de APO (0,3 mg/Kg) induziu um efeito depressor significativo (Figura 7; $P < 0,001$, teste de U de Mann-Whitney) e de curta duração. A magnitude máxima deste efeito foi da mesma ordem de grandeza daquela registrada em outro grupo de ratos hipertensos pré-tratados de forma similar com a própria APO (0,3 mg/Kg, i.v.) (Figura 7B). Resultados semelhantes foram obtidos em ratos controles uninefrectomizados (Figura 7A). Entretanto, em

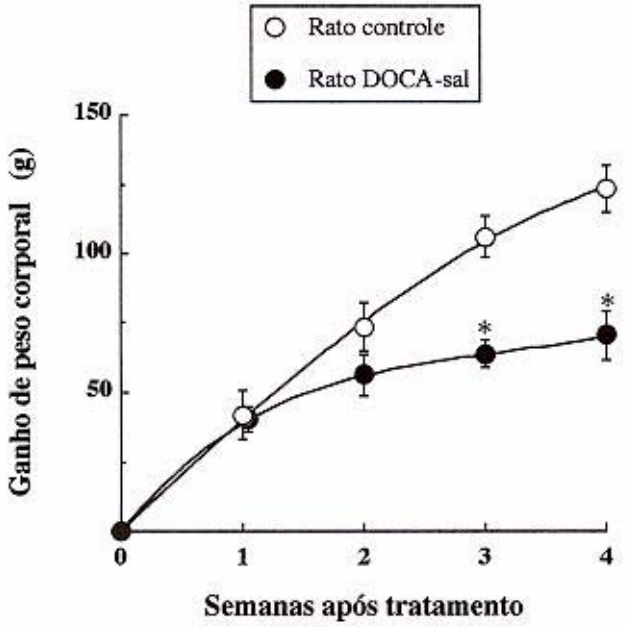

Figura 5. Efeito do tratamento crônico com DOCA-sal sobre o ganho de peso corporal. Os resultados são expressos em variações médias (n = 25) e as barras verticais representam o erro padrão da média (X ± EPM). *P < 0,05 (teste de Tukey) em relação ao rato controle (n = 15).

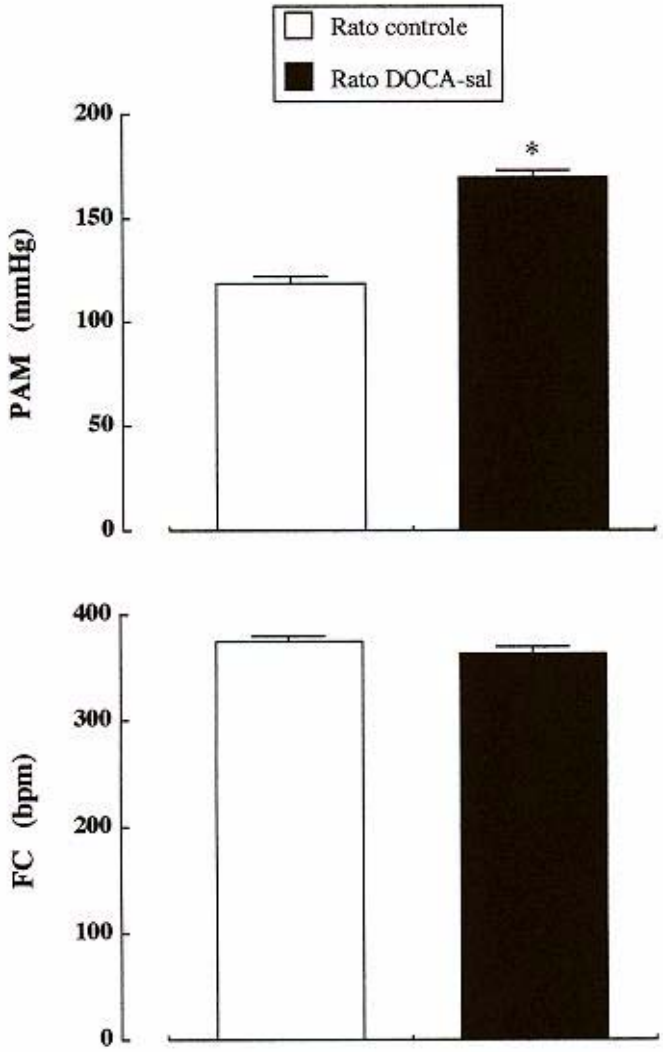

Figura 6. Efeito do tratamento crônico com DOCA-sal sobre os valores basais da pressão arterial média (PAM) e da freqüência cardíaca (FC). Os resultados são expressos em variações médias (22 grupos de 5-11 ratos cada) e as barras verticais representam o erro padrão da média (X ± EPM). *P < 0,001 (teste t não pareado de Student) em relação ao rato controle (8 grupos de 5-7 ratos cada).

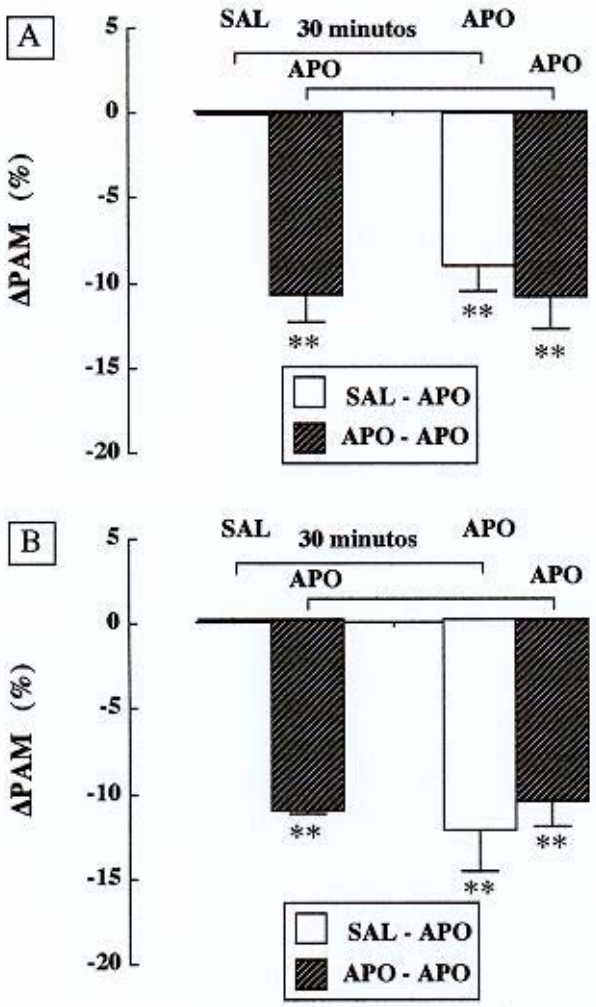

Figura 7. Avaliação da existência do fenômeno de tolerância no efeito hipotensor da apomorfina (APO) injetada intravenosamente em ratos controles normotensos (A) e hipertensos DOCA-sal (B), acordados. Os resultados são expressos em variações médias (n = 5 ratos por grupo) e as barras verticais representam o erro padrão da média (X ± EPM). Neste experimento, a pressão arterial média (PAM) foi de 117 ± 3 e 176 ± 6 mmHg, respectivamente no grupo normotenso e DOCA-sal. ** P < 0.01 (teste U de Mann-Whitney). SAL: salina

ambos grupos, os efeitos da APO sobre a FC foram de difícil análise, visto a grande variabilidade da resposta

Nos dois grupos, a administração i.v. de APO induziu movimentos estereotipados como cheirar, lamber, verticalizar e mastigar. O tempo requerido para o aparecimento destes movimentos foi de 20 a 40 segundos (s). Em ratos DOCA-sal pré-tratados, 30 min antes, com salina (1 ml/Kg, i.v.), a duração dos movimentos estereotipados induzidos pela administração i.v. da APO (0,3 mg/Kg) foi de 21 ± 1 min. A duração deste efeito não foi significativamente diferente daquela registrada no outro grupo de ratos DOCA-sal, pré-tratados 30 min antes com APO (0,3 mg/Kg, i.v.) (Figura 8B). Em ratos controles uninefrectomizados foram obtidos resultados semelhantes (Figura 8A).

4. Efeitos da administração intravenosa de doses crescentes de apomorfina sobre a PAM e a FC em animais hipertensos DOCA-sal e controles (série 2)

O curso temporal das alterações da PAM,induzidas pela APO em ratos hipertensos DOCA-sal e em ratos controles uninefrectomizados é mostrado nas figuras 9 e 10. Em ambos grupos, o tratamento i.v. com salina não induziu efeitos significativos na PAM durante os 30 min do período de registro. Por isto, apenas uma curva é mostrada nas figuras 9 e 10.

Em ratos normotensos, a administração i.v. de doses crescentes (0,05-1 mg/Kg) de APO induziu uma queda inicial e fugaz da PAM, cujo pico ocorreu dentro dos primeiros 30 s após a injeção e foi significativa a partir da dose de 0,05 mg/Kg (Figuras 9 e 10; $P < 0,001$, test U de Mann-Whitney). Em todas doses testadas, a hipotensão induzida pela APO foi seguida por um aumento na PAM que foi máximo 3 a 5 min após sua administração. Este efeito pressor tornou-se significativo a partir de 0,15 mg/Kg, permanecendo significativo durante todo o período de registro apenas na dose mais elevada de APO (1 mg/Kg) (Figuras 9 e 10; $P < 0,05$, test U de Mann-Whitney). Em ratos DOCA-sal, o mesmo tratamento também induziu um efeito depressor imediato e de curta duração. Este efeito foi máximo nos primeiros 30 s após a injeção, e significativo a partir de 0,05 mg/Kg de APO (Figuras 9 e 10, $P < 0,001$, test U de

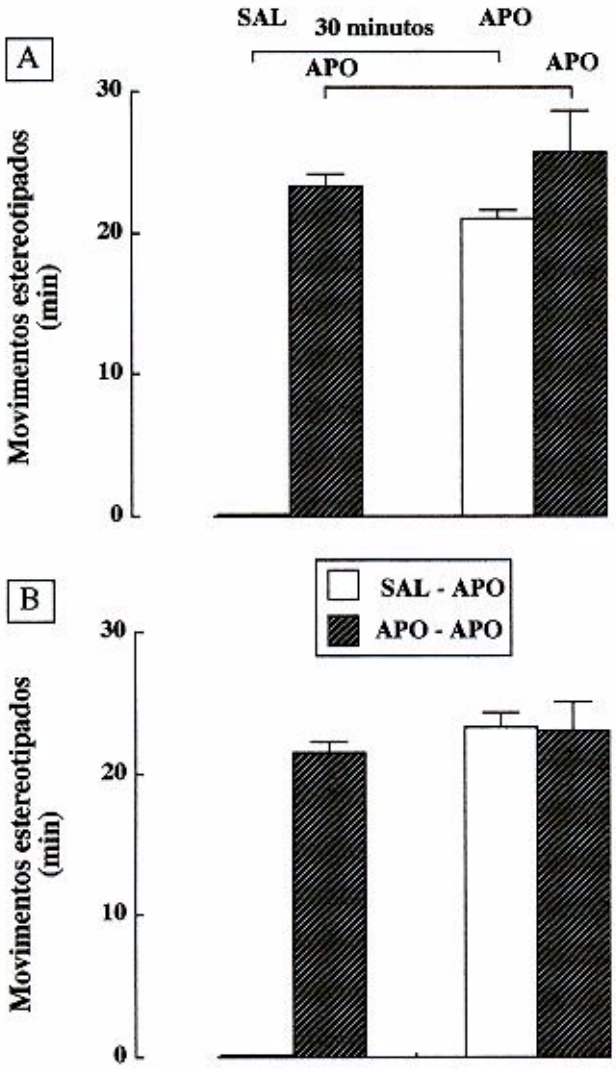

Figura 8. Avaliação da existência do fenômeno de tolerância nos movimentos estereotipados induzidos pela administração intravenosa da apomorfina (APO) em ratos controles normotensos (A) e hipertensos DOCA-sal (B), acordados. Os resultados são expressos em variações médias (n = 5 ratos por grupo) e as barras verticais representam o erro padrão da média (X ± EPM).
SAL: salina

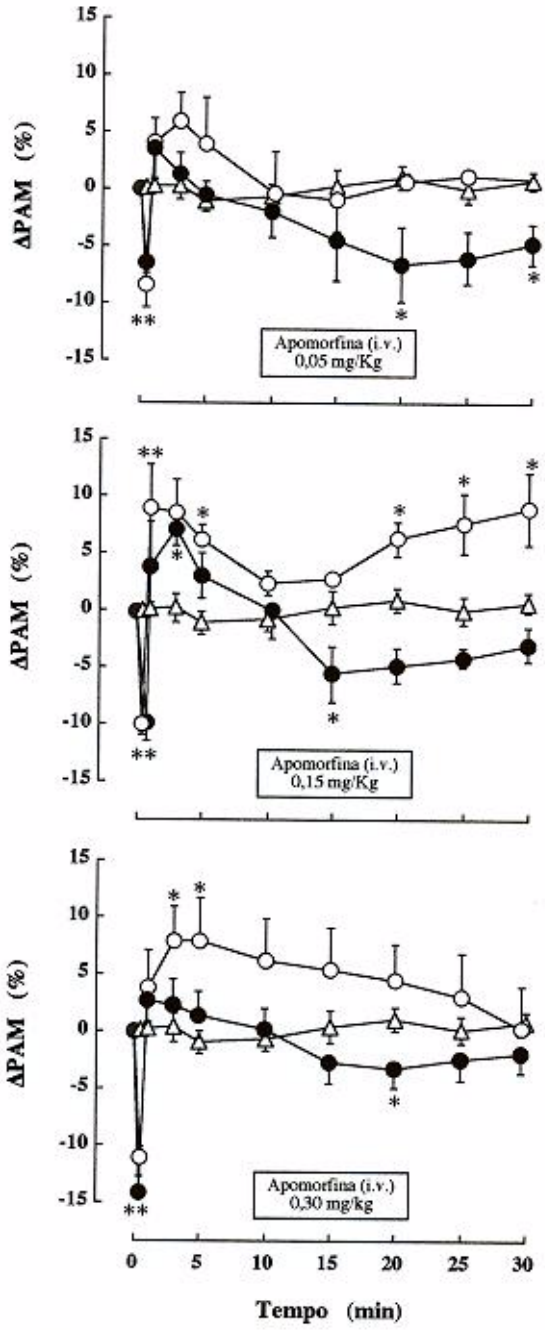

Figura 9. Curso temporal do efeito da administração intravenosa (i.v.) de doses crescentes (0,05; 0,15 e 0,30 mg/Kg) de apomorfina sobre a PAM em ratos uninefrectomizados normotensos (círclos abertos) e hipertensos DOCA-sal (círclos cheios), acordados. Os resultados são expressos em variações médias (n = 5-11 ratos por grupo) e as barras verticais representam o erro padrão da média (X ± EPM). *P < 0,05; **P < 0,001 (teste U de Mann-Whitney) em relação aos ratos DOCA-sal pré-tratados com salina (triângulos abertos).

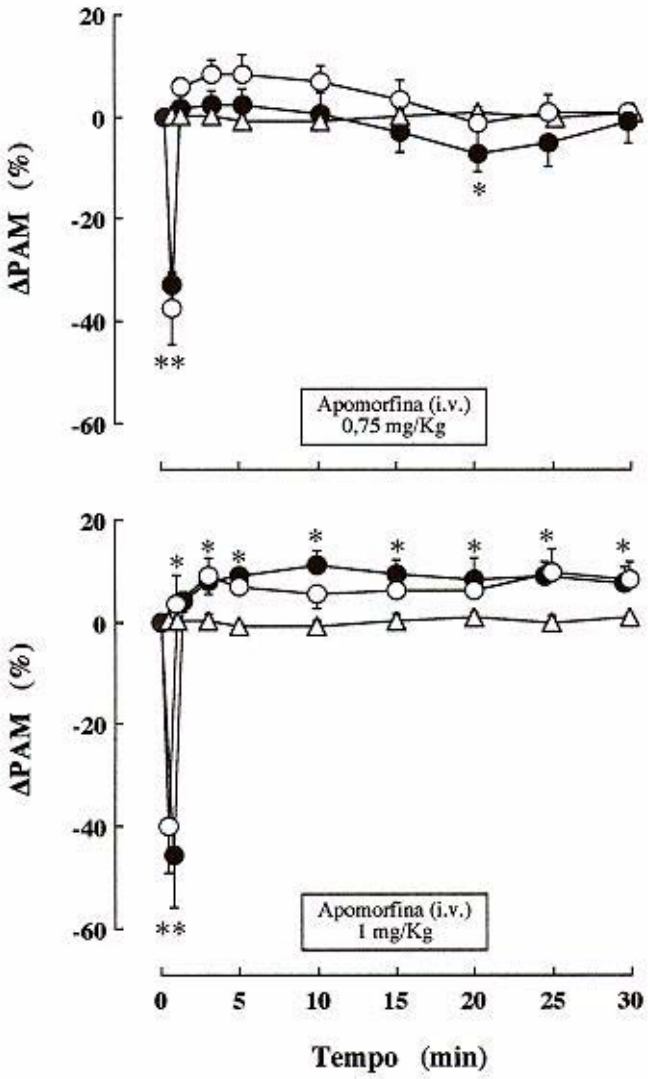

Figura 10. Curso temporal do efeito da administração intravenosa (i.v.) de 0,75 e 1 mg/Kg de apomorfina sobre a PAM em ratos uninefrectomizados normotensos (circlos abertos) e hipertensos DOCA-sal (circlos cheios), acordados. Os resultados são expressos em variações médias (n = 5-8 ratos por grupo) e as barras verticais representam o erro padrão da média (X ± EPM). *P < 0,05; **P < 0,001 (teste U de Mann-Whitney) em relação aos ratos DOCA-sal pré-tratados com salina (triângulos abertos).

Mann-Whitney). Porém, o componente pressor da APO foi menos evidente e algumas vezes substituído pelo um efeito depressor (Figuras 9 e 10).

Em ambos grupos, uninefrectomizados e hipertensos DOCA-sal, a resposta hipotensora máxima e a duração dos movimentos estereotipados induzidos pela APO foram dose-dependentes (Figura 11; $P < 0,001$, ANOVA a uma via). Entretanto, a curva dose-efeito da ação da APO sobre a PAM e sobre o comportamento estereotipado não foi significativamente alterada após 4 semanas de tratamento com DOCA-sal (Figura 11; $P > 0,05$, ANOVA duas vias).

Na dose de 0,05 mg/Kg, a APO induziu uma bradicardia que permaneceu significativa ($P < 0,05$, teste U de Mann-Whitney) durante todo o período de registro, tanto no grupo controle uninefrectomizado (ΔFC máxima = -37 ± 13 bpm) quanto no grupo hipertenso DOCA-sal (ΔFC máxima = -43 ± 7 bpm). Em ambos grupos, nas doses superiores a 0,05 mg/Kg, o efeito da APO sobre a FC não foi uniforme. Alguns animais mostraram unicamente uma bradicardia, enquanto outros apresentaram taquicardia ou taquicardia seguida por uma bradicardia. Por esta razão, a análise estatística das mudanças na FC induzidas pela APO sozinha ou associada com antagonistas foi dificil de realizar.

5. Papel do sistema nervoso autônomo na mediação do efeito hipotensor da apomorfina em ratos hipertensos DOCA-sal (série 3)

Nesta série experimental, os valores basais de PAM e da FC antes de qualquer pré-tratamento foram 170 ± 3 mmHg e 367 ± 6 bpm (10 grupos de 5 a 11 ratos cada), respectivamente, não havendo diferenças significativas entre os grupos ($P > 0,05$, ANOVA a uma via). Em ratos pré-tratados com salina (i.v.), a injeção de APO (0,3 mg/Kg) induziu imediata e significativa ($P < 0,01$, teste U de Mann-Whitney) redução da PAM, cuja magnitude foi máxima (-14,20 ± 1.41%) nos primeiros 30 s após o tratamento (Figuras 12 e 13).

5.1. Efeito do pré-tratamento i.v. com metil-atropina sobre a resposta hipotensora da apomorfina

O pré-tratamento com MA (1 mg/Kg, i.v.) não alterou significativamente os valores basais da PAM (Figura 12), mas induziu uma taquicardia significativa (aumento da FC de 345 ± 14.

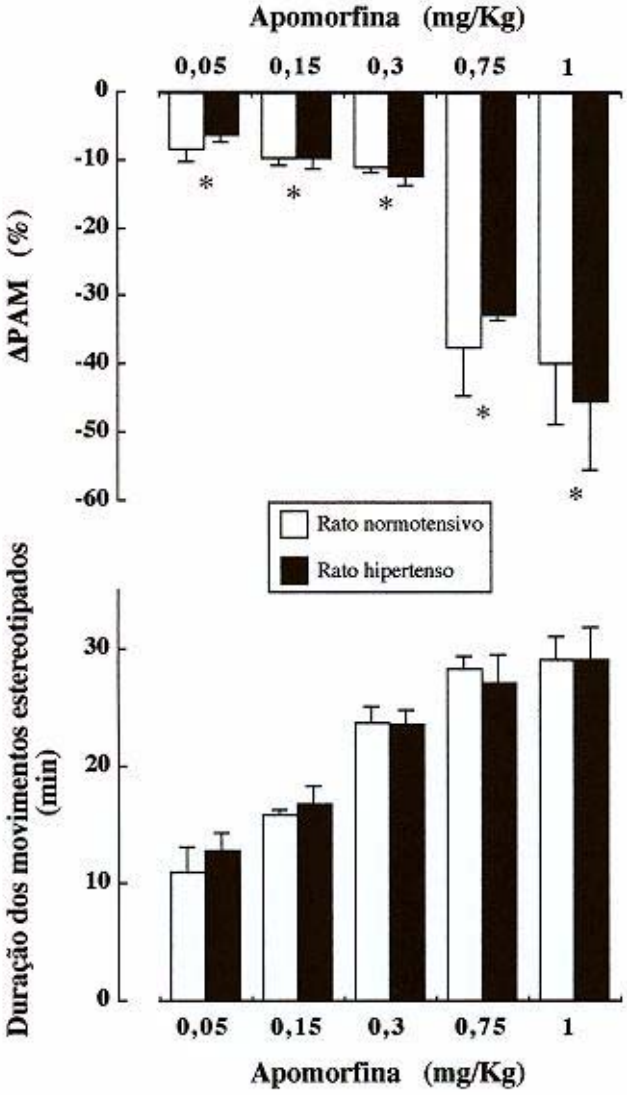

Figura 11. Curva dose-efeito da ação da apomorfina (0,05-1 mg/Kg, i.v.) sobre a PAM (A) e o comportamento (movimentos estereotipados) (B) em ratos uninefrectomizados normotensos e hipertensos DOCA-sal, acordados. Os resultados são expressos em variações médias (n = 5-11 ratos por grupo) e as barras verticais representam o erro padrão da média (X ± EPM). *P < 0,05; **P < 0,001 (teste U de Mann-Whitney) em relação aos ratos pré-tratados com salina.

para 415 ± 19 bpm) (P < 0,01, teste t de Student pareado). Em ratos pré-tratados com MA, a administração i.v. de APO (0,3 mg/Kg) produziu uma redução significativa (P < 0,001, teste de Mann-Whitney) da PAM, que foi máxima 30 s após a administração do agonista, e foi seguida por um efeito pressor significativo (Figura 12A; P < 0,05, teste U de Mann-Whitney). Uma ANOVA a duas vias mostrou que as variações da PAM induzidas pela APO, em ratos pré-tratados com MA, não diferem significativamente dos ratos pré-tratados com salina (Figura 12A). A resposta hipotensora máxima para APO foi de -11,50 ± 1,61% em ratos pré-tratados com MA, e -14,20 ± 1.41% em ratos pré-tratados com salina. O pré-tratamento com MA não alterou a duração dos movimentos estereotipados induzidos pela APO (20 ± 2 vs. 25 ± 2 min em ratos pré-tratados com salina).

5.2. Efeito do pré-tratamento i.v. com propranolol sobre a resposta hipotensora da apomorfina

O pré-tratamento com PROP (2 mg/Kg, i.v.) não alterou significativamente os valores basais da PAM (Figura 12B) mas induziu uma bradicardia significativa que foi máxima aos 5 min após a injeção e permaneceu estatisticamente significativa durante todo o período de registro (dados não mostrados; P < 0,001, test t de Student pareado). A bradicardia máxima induzida pelo PROP foi da mesma ordem de magnitude (P > 0,05, teste U de Mann-Whitney), quer seja no animal tratado com salina (-54 ± 3 bpm) ou com APO (-64 ± 9 bpm).

Nos ratos pré-tratados com PROP, a administratção da APO (0,3 mg/Kg, i.v.) reduziu a PAM, um efeito que foi máximo nos 30 s seguintes a administração do agonista e que foi recuperado no primeiro min sem qualquer efeito pressor secundário (Figura 12B). Esta resposta da PAM foi da mesma ordem de magnitude (P > 0,05, ANOVA a duas vias) da observada na ausência de PROP (Figura 12B). A duração dos movimentos estereotipados induzidos pela APO permaneceu inalterada após o pré-tratamento com PROP (23 ± 2 vs. 25 ± 2 min em ratos pré-tratados com salina).

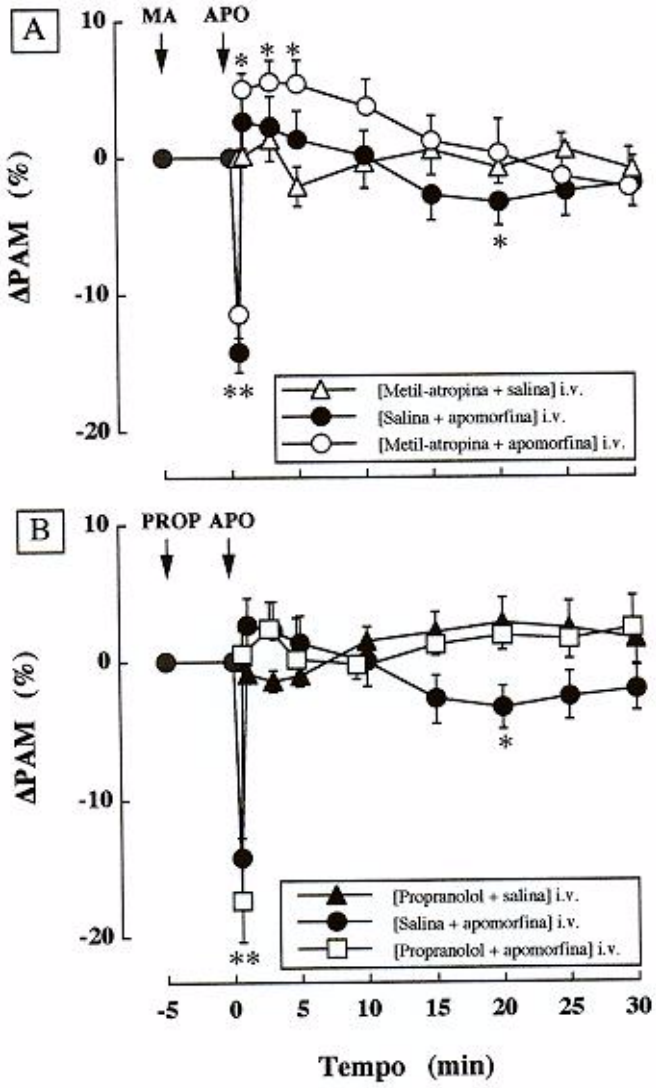

Figura 12. Curso temporal do efeito da administração intravenosa (i.v.) de apomorfina (APO; 0,3 mg/Kg) sobre a PAM em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados por via i.v. com metil-atropina (MA; 1 mg/Kg) (A) ou propranolol (PROP; 2 mg/Kg) (B). Os resultados são expressos em variações médias (n = 5-11 ratos por grupo) e as barras verticais representam o erro padrão da média (X ± EPM). *P < 0,05; **P < 0,001 (teste U de Mann-Whitney) em relação aos ratos pré-tratados com MA + salina ou com PROP + salina.

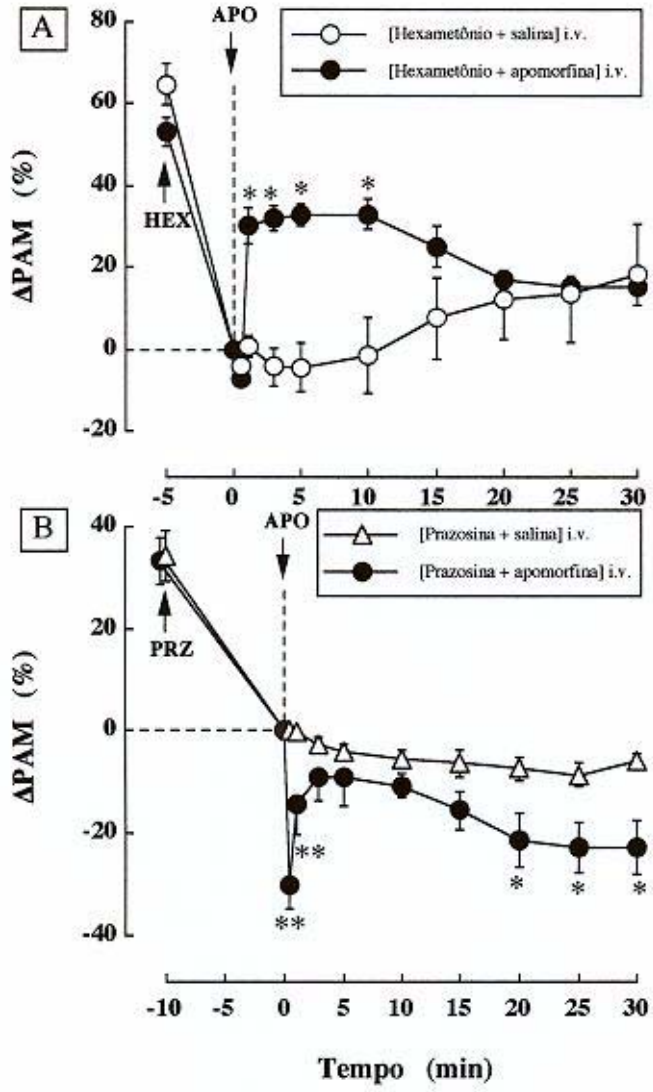

Figura 13. Curso temporal do efeito da administração intravenosa (i.v.) de apomorfina (APO; 0,3 mg/Kg) sobre a PAM em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados por via i.v. com hexametônio (HEX; 30 mg/Kg) (A) ou prasozina (PRZ; 1 mg/Kg) (B). Os resultados são expressos em variações médias (n = 5-11 ratos por grupo) e as barras verticais representam o erro padrão da média (X ± EPM). *P < 0,01; **P < 0,001 (teste U de Mann-Whitney) em relação aos ratos pré-tratados com HEX + salina ou com PRZ + salina.

5.3. Efeito do pré-tratamento i.v. com hexametônio sobre a resposta hipotensora da apomorfina

O bloqueio da transmissão ganglionar pela administração i.v. de HEX (30 mg/Kg) resultou em uma hipotensão que permaneceu estatisticamente significativa durante todo o período de registro (Figura 13A; $P < 0,001$, teste t de Student pareado). A resposta hipotensora registrada 5 min após o HEX foi da mesma ordem de magnitude ($P > 0,05$, teste U de Mann-Whitney) quer seja no animal tratado com salina (-65 ± 5 mmHg) ou com APO (-53 ± 6 mmHg). As reduções máximas absolutas ou em porcentagens, induzidas pelo HEX foram de -79 ± 4 mmHg e -49 ± 2% em ratos hipertensos DOCA-sal, e -38 ± 3 mmHg e 32 ± 4%, em ratos controles uninefrectomizados. Elas foram significativamente maiores nos ratos hipertensos DOCA-sal do que em ratos controles ($P < 0,01$, teste U de Mann-Whitney).

Nos ratos hipertensos sob bloqueio ganglionar, a hipotensão máxima induzida pela APO não foi apenas abolida (Figura 13A; $P < 0,001$, teste U de Mann-Whitney), mas revertida em efeito pressor (Figura 13A). Este efeito pressor foi máximo (33 ± 4 mmHg) 5 min após a administração de APO, permanecendo estatisticamente significativo durante um período de 10 min (Figura 13A; $P < 0,01$, teste U de Mann-Whitney em relação aos ratos pré-tratados com HEX + salina). Entretanto, a duração dos movimentos estereotipados induzidos pela APO permaneceu inalterada após o pré-tratamento com HEX (21 ± 1 vs. 25 ± 2 min em ratos pré-tratados com salina).

5.4. Efeito do pré-tratamento i.v. com prazosina sobre a resposta hipotensora da apomorfina

O pré-tratamento com PRZ (1 mg/Kg, i.v.), resultou em uma redução significativa da PAM, que permaneceu estatisticamente significativa durante todo o período do registro (Figura 13B; $P < 0,001$, teste t de Student pareado). A resposta hipotensora 5 min após a administração da PRZ foi da mesma ordem de magnitude ($P > 0,05$, teste U de Mann-Whitney) quer seja no

animal tratado com salina (-33 ± 3 mmHg) ou com APO (-33 ± 5 mmHg). O pré-tratamento com PRZ aumentou significativamente os valores basais da FC (480 ± 13 vs. 381 ± 14 bpm).

Em ratos pré-tratados com PRZ, a administração da APO (0,3 mg/Kg, i.v.) reduziu a PAM, atingindo o máximo (-30 ± 5 mmHg) 30 s após a administração da droga, e permanecendo significativa ($P < 0,01$, test U de Mann-Whitney em relação aos ratos tratados com PRZ + salina) a 1, 20, 25 e 30 min. Não foi observado um efeito pressor secundário (Figura 13B). Entretanto, este pré-tratamento, aumentou significativamente (Figura 13B; $P < 0,001$, teste U de Mann-Whitney) a resposta hipotensora máxima, em porcentagem, para APO (-22,00 ± 2,70 vs. -14,20 ± 1.41% em ratos pré-tratados com salina). A duração dos movimentos estreotipados induzidos pela APO não foi afetada pelo pré-tratamento com PRZ (26 ± 2 vs. 25 ± 2 min em ratos pré-tratados com salina).

6. Papel da liberação de arginina vasopressina no efeito da apomorfina sobre a PAM (série 4)

6.1. Efeito do pré-tratamento i.v. com o antagonista da AVP sobre a resposta hipotensora da apomorfina

O pré-tratamento com o antagonista da AVP, $d(CH_2)_5Tyr(Me)AVP$ (10 μg/Kg, i.v.), não modificou significativamente ($P > 0,05$, teste t de Student pareado) os valores basais da FC (363 ± 18 vs. 373 ± 16 bpm); porém, provocou redução da PAM que começou ser estatisticamente significativa 15 min após a injeção (Figura 14A). Este pré-tratamento aumentou ligeiramente, mas significativamente, a resposta hipotensora para APO (Figure 14A; $P < 0,05$, teste de Tukey). O efeito hipotensor da APO em ratos pré-tratados com o antagonista da AVP permaneceu estatisticamente significativo em relação aos valores controles, durante todo o período de registro (Figura 14A; $P < 0,01$, teste U de Mann-Whitney) sem que houvesse uma resposta pressora secundária. A duração dos movimentos estereotipados induzidos por APO permaneceu inalterada após pré-tratamento com o antagonista da AVP (21 ± 2 vs. 25 ± 2 min em ratos pré-tratados com salina).

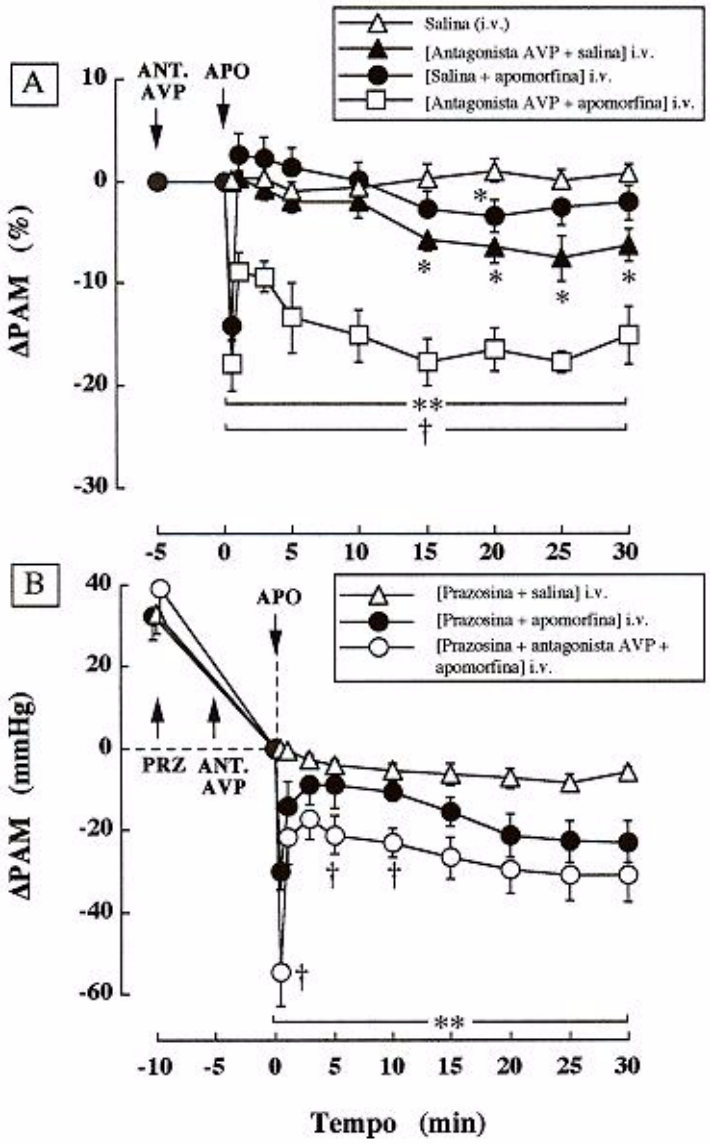

Figura 14. Curso temporal do efeito da administração intravenosa (i.v.) de apomorfina (APO; 0,3 mg/Kg) sobre a PAM em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados por via i.v. com antagonista da AVP (ANT. AVP; 10 μg/Kg) sozinho (A) ou associado com prasozina (PRZ; 1 mg/Kg) (B). Os resultados são expressos em variações médias (n = 5-11 ratos por grupo) e as barras verticais representam o erro padrão da média (X ± EPM). *P < 0,05; **P < 0,01 (teste U de Mann-Whitney) em relação aos ratos pré-tratados com salina, ANT. AVP + salina ou com PRZ + salina. †P < 0,05 (teste U de Tukey) em relação aos ratos pré-tratados com salina + APO ou com PRZ + APO.

6.2. Efeito do pré-tratamento i.v. com o antagonista da AVP e prazosina associados sobre o resposta hipotensora da apomorfina

Para corroborar a hipótese de que a liberação da vasopressina induzida pela APO produzia um antagonismo funcional da atividade hipotensora desta última, o efeito do pré-tratamento com o antagonista da AVP (10 μg/Kg) sobre a hipotensão induzida pela APO foi estudado também em ratos pré-tratados com PRZ (1 mg/Kg). Observamos que o pré-tratamento com o antagonista da AVP não alterou significativamente a resposta hipotensora da PRZ (-39 ± 8 vs. -33 ± 3 mmHg em ratos pré-tratados com salina). A administração da APO (0,3 mg/Kg, i.v.), em ratos pré-tratados com PRZ e com o antagonista da AVP, induziu uma resposta depressora significativa ($P < 0,01$, teste U de Mann-Whitney em relação aos animais tratados com PRZ + salina). O pico máximo desta resposta ocorreu nos primeiros 30 s após a administração de APO, mantendo-se significativo durante os 30 min de registro (Figura 14B, $P < 0,01$, teste U de Mann-Whitney), sem que houvesse uma resposta pressora secundária. A resposta hipotensora máxima (em porcentagem) para APO, em ratos pré-tratados com a associação PRZ e antagonista da AVP, foi significativamente maior (-39,52 ± 6,40%) do que a registrada em animais pré-tratados unicamente com o antagonista da AVP (-18,00 ± 2,50%) ou com a PRZ sozinha (-22,00 ± 2,70%) (Figura 14B; $P < 0,001$, teste U de Mann-Whitney).

A duração da estereotipia induzida pela APO foi a mesma, quer o rato seja pré-tratado com salina (25 ± 2 min) ou com prazosina associada ao antagonista da AVP (23 ± 2 min).

7. Origem e especificidade do receptor dopaminérgico e da resposta hipotensora à apomorfina intravenosa (série 5)

7.1. Efeito do pré-tratamento i.v. com SCH 23390 sobre a resposta hipotensora da apomorfina intravenosa

Em ratos pré-tratados com SCH 23390 (0,2 mg/Kg, i.v.), a administração da APO (0,3 mg/Kg, i.v.) reduziu significativamente a PAM cuja magnitude máxima (-15,10 ± 3,00%) ocorreu nos primeiros 30 s após o tratamento com o agonista (Figura 15A; $P < 0,001$, teste U de Mann-Whitney). A hipotensão inicial foi recuperada 1 min após a administração da APO, sendo

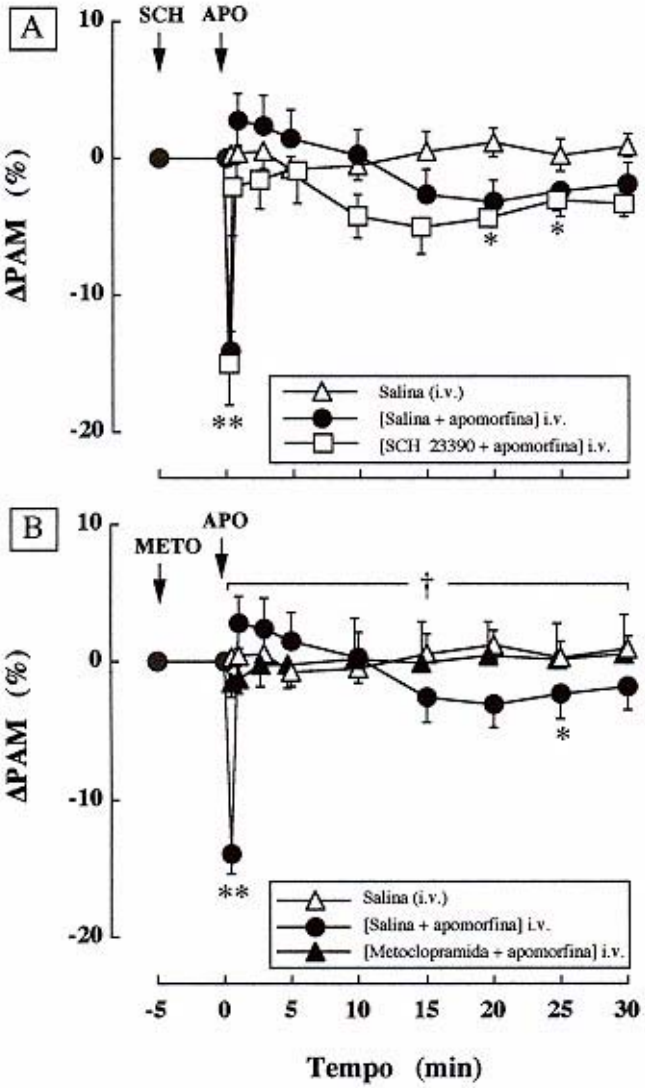

Figura 15. Curso temporal do efeito da administração intravenosa (i.v.) de apomorfina (APO; 0,3 mg/Kg) sobre a PAM em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados por via i.v. com SCH 23390 (SCH; 0,2 mg/Kg) (A) ou metoclopramida (METO; 5 mg/Kg) (B). Os resultados são expressos em variações médias (n = 5-11 ratos por grupo) e as barras verticais representam o erro padrão da média (X ± EPM). *P < 0,05; **P < 0,001 (teste U de Mann-Whitney) em relação aos ratos pré-tratados com salina. †P < 0,001 (ANOVA = tratamento x tempo) em relação aos ratos pré-tratados com salina + APO.

seguida por uma queda secundária da PA, que começou a ser significativa nos 20 e 25 min após a administração deste agonista (Figura 15A). Entretanto, a análise estatística mostrou que a resposta hipotensora para APO em ratos pré-tratados com SCH 23390 não foi estatisticamente ($P > 0,05$, ANOVA a duas vias) diferente, quando comparada aos ratos pré-tratados com salina.

O pré-tratamento com SCH 23390 não afetou significativamente ($P > 0,05$, teste t de Student pareado) os valores basais da PAM (164 ± 8 vs. 164 ± 9 mmHg) nem da FC (352 ± 17 vs. 367 ± 15 bpm). Todavia, este pré-tratamento atenuou ligeiramente, mas significativamente ($P < 0,05$, teste U de Mann-Whitney), a duração das alterações comportamentais induzidas pela APO (18 ± 1 vs. 25 ± 2 min em ratos pré-tratados com salina).

7.2. Efeito do pré-tratamento i.v. com a metoclopramida sobre a resposta hipotensora induzida pela apomorfina intravenosa

O pré-tratamento com METO (5 mg/Kg, i.v.) não teve efeito significativo nos valores basais da PAM (150 ± 4 vs. 154 ± 2 mmHg) ou da FC (376 ± 14 vs. 370 ± 12 bpm) ($P > 0,05$, teste t de Student pareado), mas aboliu totalmente as alterações da PAM induzidas pela APO (0,3 mg/Kg, i.v.) (Figura 15B; $P < 0,001$, ANOVA a duas vias).

Os movimentos estereotipados induzidos APO foram totalmente prevenidos pelo pré-tratamento com METO.

7.3. Efeito do pré-tratamento i.v. com domperidona sobre a resposta hipotensora da apomorfina intravenosa

O pré-tratamento com DOM (0,5 mg/Kg, i.v.) não induziu mudanças significativas nos valores basais da PAM (164 ± 5 vs. 160 ± 6 mmHg) ou da FC (366 ± 11 vs. 368 ± 11 bpm). Todavia, a hipotensão máxima induzida pela APO (0,3 mg/Kg) foi totalmente abolida ($P < 0,001$, test U de Mann-Whitney) e foi convertida em um efeito pressor significativo (Figura 16A). Este efieto pressor atingiu o máximo (19,15 ± 3,68%) em 1 min e permanecendo estatisticamente significativo durante 15 min após administração deste agonista (Figura 16A; $P < 0,05$, teste U de Mann-Whitney). Foi ainda observado que a duração dos movimentos estereotipados induzidos pela APO permaneceu inalterada após o pré-tratamento com DOM (20

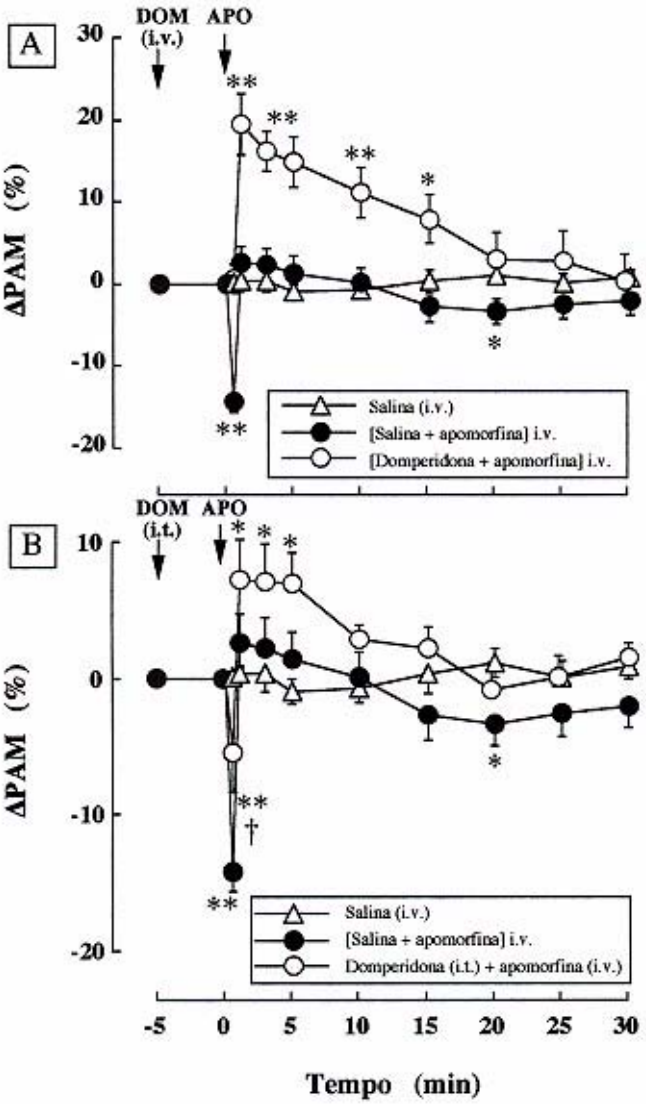

Figura 16. Curso temporal do efeito da administração intravenosa (i.v.) de apomorfina (APO; 0,3 mg/Kg) sobre a PAM em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados com domperidona (DOM) por via i.v. (0,5 mg/Kg) (A) ou intratécal (i.t.; 40 μg/rato em T9-T10) (B). Os resultados são expressos em variações médias (n = 5-11 ratos por grupo) e as barras verticais representam o erro padrão da média (X ± EPM). *P < 0,05; **P < 0,001 (teste U de Mann-Whitney) em relação aos ratos pré-tratados com salina. †P < 0,001 (teste U de Mann-Whitney) em relação aos ratos pré-tratados com salina + APO.

± 2 vs. 25 ± 2 min em ratos pré-tratados com salina). Resultados similares, sobre a ação da DOM no efeito hipotensor e comportamental da APO, foram observados em ratos controles uninefrectomizados. Nestes animais normotensos, o efeito hipotensor da APO foi convertido também em efeito pressor que permanecendo significativo durante 10 min após a administração ($P < 0,05$, teste U de Mann-Whitney) e atingindo o máximo (10,25 ± 1,06%) aos 3 min. Porém, este efeito pressor foi significativamente ($P < 0,05$, test U de Mann-Whitney) menor quando comparado aquele registrado em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados por via i.v. com DOM.

7.4. Efeito do pré-tratamento i.t. com domperidona sobre a resposta hipotensora da apomorfina intravenosa

O pré-tratamento i.t. com DOM (40 μg/rato, T_9-T_{10}) não alterou os valores basais da PAM (162 ± 8 vs. 160 ± 9 mmHg) ou da FC (363 ± 22 vs. 348 ± 20 bpm), mas reduziu parcialmente significativamente ($P < 0,001$, teste U de Mann-Whitney) o efeito hipotensor máximo da APO (0,3 mg/Kg, i.v.). A queda residual da PAM (-5,47 ± 2.84%) permaneceu estatisticamente significativa em relação aos valores controles (Figura 16B; $P < 0,001$, teste U de Mann-Whitney). Em seguida, foi observado um efeito pressor que permaneceu significativo durante um período de 5 min após a administração (Figura 16B; $P < 0,05$, teste U de Mann-Whitney). Este efeito pressor foi significativamente ($P < 0,05$, teste U de Mann-Whitney) menor que aquele registrado em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados por via i.v. com DOM.

A duração das alterações comportamentais induzidas pela APO em ratos pré-tratados por via i.t. com DOM (20 ± 3 min) foi similar aquela dos pré-tratados com salina (25 ± 2 min).

8. Mecanismo do efeito pressor da apomorfina intravenosa em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados com domperidona i.v.

Em ratos pré-tratados com DOM (0,5 mg/Kg, i.v.), a hipotensão máxima induzida pela APO (0,3 mg/Kg, i.v.) não foi apenas abolida ($P < 0,001$, test U de Mann-Whitney) mas foi convertida em efeito pressor (Figuras 16A e 17A), que atingiu o máximo (19,15 ± 3,68%) em 1

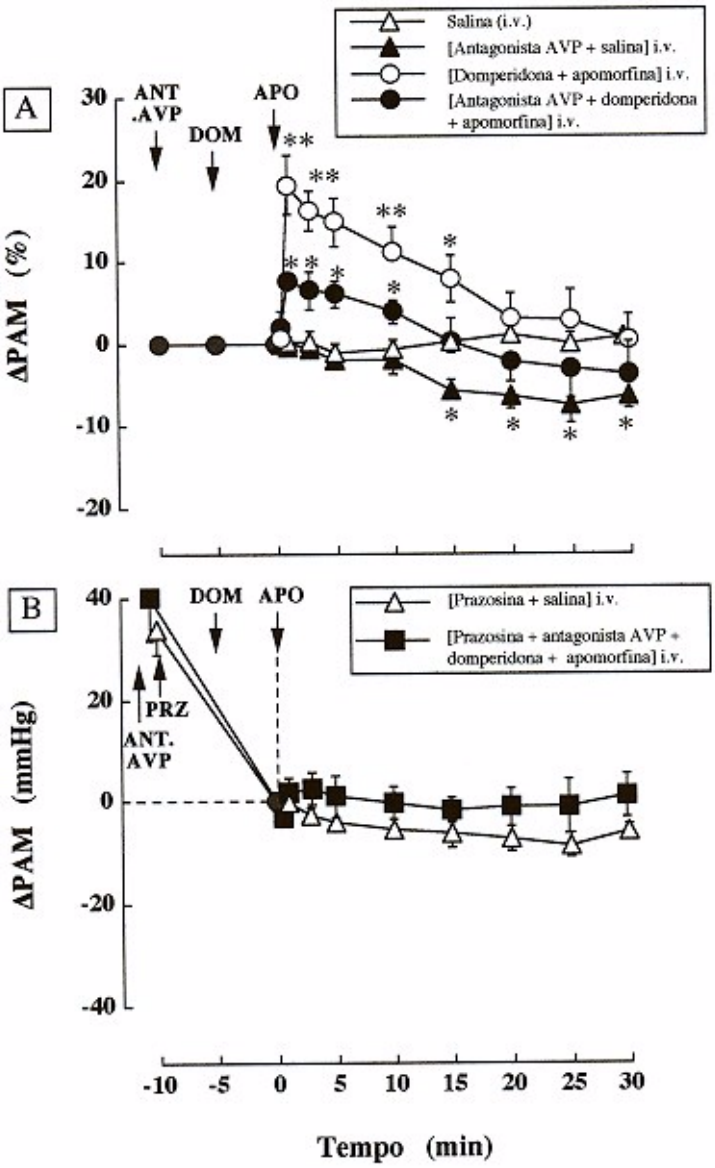

Figura 17. Efeitos do pré-tratamento intravenoso (i.v.) com o antagonista da AVP (ANT. AVP; 10 μg/Kg) sozinho (A) ou associado com a prazosina (PRZ; 1 mg/Kg, i.v.) (B) sobre o curso temporal do aumento da PAM induzido pela apomorfina (APO; 0,3 mg/Kg, i.v.) em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados por domperidona (DOM; 0,5 mg/Kg, i.v.). Os resultados são expressos em variações médias (n = 5-11 ratos por grupo) e as barras verticais representam o erro padrão da média (X ± EPM). *P < 0,01; **P < 0,001 (teste U de Mann-Whitney) em relação aos ratos pré-tratados por via i.v. com salina ou com ANT. AVP + salina.

min após a administração de APO e permaneceu estatisticamente significativo durante um período de 15 min (Figuras 16A e 17A; $P < 0,05$, teste U de Mann-Whitney).

8.1. Efeitos do pré-tratamento i.v. com o antagonista da AVP

Como mencionado anteriormente, o pré-tratamento com o antagonista da AVP (10 μg/Kg, i.v.) não induziu efeitos significativos ($P > 0,05$, teste t de Student pareado) sobre os valores basais da PAM (Figura 14A). Todavia, reduziu significativamente (Figura 17A; $P < 0,05$, teste U de Mann-Whitney) o efeito máximo pressor da APO (0,3 mg/Kg, i.v.) em ratos pré-tratados intravenosamente com DOM. Este pré-tratmento inibiu cerca de 59% do efeito pressor máximo da APO (7,82 ± 0,71 vs. 19,15 ± 3,68% em ratos pré-tratados por via i.v. com DOM). O efeito pressor após pré-tratamento i.v. com o antagonista da AVP e DOM, associados, ainda permaneceu significativo em relação aos valores controles, durante um período de 10 min após tratamento com a APO (Figura 17A; $P < 0,05$, teste U de Mann-Whitney).

A duração das alterações comportamentais induzidas pela APO em ratos pré-tratados com DOM (20 ± 2 min) não foi afetada pelo o pré-tratamento adicional com o antagonista da AVP (20 ± 2 min).

8.2. Efeito do pré-tratamento i.v. com o antagonista da AVP e prazosina, em associação

Como mostrado nas Figuras 13B e 17B, o pré-tratamento com a PRZ (1 mg/Kg, i.v.) reduziu a PAM, permanecendo estatisticamente significativo durante o período de 30 min após a administração de salina ($P < 0,001$, teste U de Mann-Whitney). O pré-tratamento adicional com o antagonista da AVP (10 μg/Kg, i.v.) e a DOM (0,5 mg/Kg) não alterou a resposta hipotensora da administração de PRZ (-41 ± 9 vs. -33 ± 3 mmHg em ratos pré-tratados com salina). Quando a APO (0,3 mg/Kg, i.v.) foi administrada em animais pré-tratados com PRZ, antagonista da AVP e a DOM, seu efeito pressor foi totalmento abolido, como foi mostrado pela incapacidade deste agonista em alterar significativamente o curso temporal da hipotensão induzida pela PRZ (Figura 17B; $P < 0,001$, ANOVA a duas vias).

A duração das alterações comportamentais induzida pela APO em ratos pré-tratados com DOM (20 ± 2 min) não foi modificada pelo pré-tratamento adicional com PRZ e o antagonista da AVP (20 ± 2 min).

V - DISCUSSÃO

Os valores basais da PAM e da FC em ratos normotensos uninefrectomizados, acordados, foram da mesma ordem de magnitude daqueles relatados previamente (LAHLOU E PINTO DUARTE, 1998; LAHLOU, 1999; LAHLOU ET AL., 2000). Após quatro semanas de tratamento DOCA-sal, os valores basais da PAM foram significativamente aumentados enquanto o ganho de peso corporal foi reduzido, como já tinha sido observado (NAGAHAMA ET AL., 1985; LAHLOU E PINTO DUARTE, 1998; LAHLOU, 1999, LAHLOU ET AL., 2000; LAHLOU, 2002a). Estes achados indicam que o modelo empregado, neste estudo, para induzir a hipertensão DOCA-sal foi válido.

Este estudo representa a primeira investigação que avalia profundamente os efeitos da APO i.v. sobre o curso temporal da PA em ratos hipertensos DOCA-sal e ratos normotensos uninefrectomizados, acordados. Em ambos grupos, a APO induziu um efeito depressor imediato, fugaz e dose-dependente. Estes resultados corroboram aqueles encontrados em ratos normotensos anestesiados (FINCH E HAEUSLER, 1973; RAMIREZ E ENERO, 1980; MUGABO ET AL., 1983; CHUEH ET AL., 1995). Todavia, em todas as doses testadas, a magnitude desse efeito hipotensor, expressa em variação relativa, não foi significativamente diferente entre ratos hipertensos DOCA-sal e controles. A razão para isto não é muito clara, porém algumas hipóteses tem sido aventadas para explicar estes resultados (ver página 78).

Em ambos grupos estudados, a bradicardia foi registrada com a APO em baixas doses (i.e., 0,05 mg/Kg). Nas doses superiores a 0,05 mg/Kg, o efeito da APO sobre a FC não foi uniforme em ambos grupos. Alguns animais mostraram uma bradicardia, enquanto outros apresentaram taquicardia ou taquicardia seguida por uma bradicardia. Por esta razão, as mudanças na FC induzidas por APO sozinha ou associada com antagonistas foram díficeis de serem analisadas. Este padrão de resposta da FC após a administração da APO foi relatada previamente em ratos normotensos acordados (BREDBERG E PAALZOW, 1990). Poucos segundos após sua administração i.v., a APO induziu mudanças comportamentais como cheirar, lamber,

verticalizar e mastigar (CREESE E IVERSEN, 1973). Estes movimentos estereotipados são iniciados pela ativação de receptores dopaminérgicos localizados principalmente no corpo estriado (COSTALL ET AL., 1975), e sua duração não foi alterada após 4 semanas de tratamento com DOCA-sal, como foi observado anterioramente (LAHLOU, 1999). Isto sugere que não houve hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos estriatais, embora um aumento da densidade destes tenha sido observada após 7 semanas de tratamento com DOCA (LE FUR ET AL., 1981). MONTASTRUC ET AL. (1996) mostraram que em cães anestesiados há uma taquifilaxia para o efeito hipotensor da APO após 30 min de intervalo entre injeções sucessivas, embora isto não ocorra em 120 e 720 min. Usando ropinirole, um agonista dopaminérgico seletivo para familia D_2, PARKER ET AL. (1994), descreveram também um fenômeno de taquifilaxia para a hipotensão de origem periférica induzida por este agonista em ratos SHR acordados. Entretanto, no presente trabalho, tanto em ratos uninefrectomizados normotensos quanto em ratos hipertensos DOCA-sal, não foi observado tolerância no que se refere ao efeito depressor da APO, uma vez que a magnitude deste efeito permaneceu inalterada nos animais quer tenham ou não sido pré-tratados com APO. Anteriormente, foi mostrado em nosso laboratório que não ocorre tolerância envolvendo a resposta depressora em ratos normotensos anestesiados (ROSADO-FILHO ET AL., 1998). A discrepância entre nossos dados e àqueles obtidos por MONTASTRUC ET AL. (1996) pode estar relacionada a diferença da espécie animal e/ou ao protocolo experimental utilizado. Outrossim, não foi observado dessensibilização dos receptores dopaminérgicos estriatais, uma vez que a duração dos movimentos estereotipados induzidos pela APO foi a mesma quer o animal seja pré-tratado (30 min antes) ou não com a APO.

Papel do sistema nervoso autônomo na mediação da resposta hipotensora induzida pela apomorfina

Parece improvável que a APO possa ter propriedades agonistas muscarínicas e/ou $ß_2$-adrenérgicas, já que o bloqueio dos receptores muscarínicos e $ß_2$-adrenérgicos pelo pré-tratamento i.v. com MA e PROP, respectivamente, não alterou a hipotensão induzida por este

agonista. Isto corrobora os estudos prévios que mostraram que nem a MA nem o PROP afetam o efeito hipotensor da APO em animais anestesiados, como gatos (DE MEYER ET AL., 1982), ratos (MUGABO ET AL., 1983; ROSADO-FILHO ET AL., 1998) e cães (BOGAERT ET AL., 1978; MONTASTRUC ET AL., 1985). Entretanto, a APO não deve ser considerada como um agente vasorelaxante direto. Esta conclusão é apoiada no fato da hipotensão induzida pela APO, ser bloqueada completamente pela remoção do suporte autônomico nervoso para o sistema cardiovascular, o que foi realizado no experimento com HEX. Portanto, isto sugere que a APO necessita da presença do sistema nervoso simpático intacto e operacional para reduzir a PA.

O pré-tratamento i.v. com PRZ, em uma dose que bloqueia completamente o efeito pressor da metoxamina, aumentou tanto a magnitude como a duração da hipotensão induzida pela APO, sugerindo que o efeito depressor fugaz da APO é oposto ao efeito pressor, e que pode ser, pelo menos em parte, relacionado ao aumento do fluxo simpático. O bloqueio da neurotransmissão ganglionar pelo HEX não aboliu unicamente a hipotensão induzida pela APO, mas a reverteu em um efeito pressor significativo. É possível que este efeito pressor possa estar relacionado, em parte, a liberação de CA pela adrenal. Esta sugestão está fundamentada em resultados prévios onde: (1) a APO induziu um efeito hiperglicêmico indireto que foi abolido pela adrenalectomia (ARNERIC ET AL., 1984), e que (2) a APO induziu uma redução dose-dependente do conteúdo total de CA na adrenal. Este efeito parece ser conseqüente sobretudo ao aumento da liberação de CA do que a redução de sua síntese (MONTASTRUC ET AL., 1989).

Papel da arginina vasopressina na resposta cardiovascular induzida pela apomorfina intravenosa

É relatado que a DA estimula a liberação da AVP no hipotálamo ou nas vias que se dirigem ao hipotálamo ou tronco cerebral (SKLAR E SCHRIER, 1983). Este efeito é mimetizado pelo quinpirole, um agonista de receptores D_2/D_3, em ratos acordados (NAGAHAMA ET AL., 1986b, 1987; LEFEVRE-BORG ET AL., 1987) ou cães anestesiados (DAMASSE-MICHEL ET AL., 1990). Sendo especulado ainda, que o efeito pressor da APO em ratos pré-tratados com

HEX pode estar relacionado, em parte, ao aumento dos níveis plasmáticos da AVP induzido pela APO. Esta hipótese foi corroborada pelas seguintes evidências: primeiro, o pré-tratamento i.v. com o antagonista da AVP aumentou significativamente o efeito e a duração da hipotensão induzida pela APO. Segundo, o pré-tratamento com a associação, antagonista da AVP e PRZ, também aumentou significativamente a magnitude e a duração da hipotensão induzida pela APO. Entretanto, este efeito foi maior do que aquele induzido pelo pré-tratamento com a PRZ sozinha, sugerindo que a ação hipotensora da APO é oposta ao efeito pressor que pode ser atribuído ao aumento da liberação da AVP e do fluxo simpático, mediado pela estimulação dos receptores dopaminérgicos D_2 centrais. A origem central deste último efeito é fundamentada nos resultados que mostraram que o componente pressor da APO, permaneceu evidente em ratos pré-tratados por via i.v. com DOM, enquanto foi abolido naqueles pré-tratados com METO (ver próximo item).

Origem e especificidade dos receptores dopaminérgicos na resposta hipotensora induzida pela apomorfina

As ações cardiovasculares da APO em animais anestesiados, como ratos (RAMIREZ E ENERO, 1980; MUGABO ET AL., 1983), gatos (DE MEYER ET AL., 1982) e cães (MONTASTRUC E GUIOL, 1984; MONTASTRUC ET AL., 1985, 1987), foram relatadas como sendo mediadas pela ativação de receptores dopaminérgicos D_2, o que é corroborado por nossos resultados que mostram que a hipotensão induzida pela APO em ratos normotensos acordados (dados não mostrados) e em ratos hipertensos DOCA-sal (presente trabalho) é bloqueada pela METO i.v., um antagonista de receptor dopaminérgico D_2 central e periférico. Alguns destes receptores estão localizados fora do SNC, uma vez que o pré-tratamento i.v. com DOM, um antagonista D_2 que não atravessa a barreira hemato-encefálica, bloqueia a hipotensão induzida pela APO. Estes resultados estão de acordo com aqueles relatados no homem (RASCOL E MONTASTRUC, 1986) e em ratos normotensos anestesiados (MUGABO ET AL., 1983), contradizendo outros estudos que sugerem que esta hipotensão é mediada principalmente por um mecanismo central e não por um mecanismo dopaminérgico periférico

(FINCH E HAEUSLER, 1973; RAMIREZ E ENERO, 1980). Nossos dados com DOM i.v. sugerem que o efeito hipotensor da APO é, em parte, mediado através de um mecanismo dopaminérgico D_2 periférico, e resulta em redução da neurotransmissão noradrenérgica simpática. Esta ação simpatoinibitória da APO pode ser conseqüente a ativação de receptores dopaminérgicos periféricos, localizados nos gânglios simpáticos e/ou sítios pré-sinápticos (LANGER, 1981a,b; CAVERO ET AL., 1982b; WILLEMS ET AL., 1985). Como a função do subtipo D_2 localizado post-sinápticamente nos vasos sanguineos é ainda desconhecida, é possível que a estimulação destes receptores esteja envolvida no efeitos da APO sobre a PA.

A estimulação de receptores dopaminérgicos D_1 pelos agonistas seletivos como fenoldopam, resultou em uma hipotensão significativa, em ratos normotensos anestesiados (CAVERO ET AL., 1985; CAVERO E HICKS, 1985; SENGUPTA E LOKHANDWALA, 1985; LEFEVRE-BORG ET AL., 1988; QUEVEDO ET AL., 1999, 2000; NG E PANG, 2000), ratos SHR acordados (LAPPE ET AL., 1986; LEFEVRE-BORG ET AL., 1988), em voluntários saudáveis (HARVEY ET AL., 1985) e em pacientes com hipertensão essencial moderada (HARVEY ET AL., 1986). Portanto, é possível que a estimulação de receptores dopaminérgicos D_1 vasculares possa contribuir na hipotensão provocada pela APO, uma vez que ela estimula ambos receptores dopaminérgicos D_1 e D_2. Todavia, esta hipótese parece inválida, já que o pré-tratamento com o antagonista D_1 seletivo, SCH 23390, não afetou a ação hipotensora daquele agonista, embora confirme que os receptores ativados sejam principalmente do tipo D_2. A demonstração de que a duração dos movimentos estereotipados induzidos pela APO foi ligeiramente mas significativamente, reduzida pelo pré-tratamento com SCH 23390, pode indicar que neste tipo de estereotipia é necessário a expressão dos dois tipos de receptores, como foi previamente relatado por ROSENGARTEN ET AL. (1983).

Uma vez que os receptores D_2 espinhais foram bloqueados com a DOM i.t., e que o efeito hipotensor da APO i.v. foi parcialmente, mas significativamente reduzido, isto indica que este efeito é mediado parcialmente pela estimulação de receptores dopaminérgicos D_2 espinhais. Ao nosso conhecimento, esta é a primeira vez que a mediação parcial espinhal do efeito hipotensor

da APO i.v. é demonstrada em ratos hipertensos DOCA-sal. Previamente foi relatado em estudos realizados por nossa equipe que o tratamento i.v. com a bromocriptina e o quinpirole, agonistas D_2 dopaminérgicos, pode reduzir a PA e/ou FC parcialmente através da ativação de receptores D_2 espinhais em ratos normotensos (LAHLOU E DEMENGE, 1991, 1992; LAHLOU, 1998, 2000) ou DOCA-sal (LAHLOU E PINTO DUARTE, 1998). Os atuais resultados reforçam estes achados, além de sugerir que a mediação parcial espinhal pode não ser peculiar a bromocriptina ou quinpirole mas é comum a muitos agonistas que ativam os receptores dopaminérgicos D_2. Neste contexto, pode-se supor que a DOM (i.t.) difundiria-se para as estruturas do tronco cerebral, reduzindo a hipotensão provocada pela APO através bloqueio dos receptores D_2 centrais. Porém, esta possibilidade não parece plausível, uma vez que PETITJEAN ET AL., (1984) e LAHLOU (1999), mostraram que enquanto a DOM i.t. antagoniza a hipotensão e a bradicardia induzidas pela APO também i.t. em ratos acordados, ela foi incapaz de prevenir o aparecimento dos movimentos estereotipados conseqüentes a ativação de receptores dopaminérgicos D_2 centrais (CREESE E IVERSEN, 1973), após difusão da APO fora da medula espinhal. No presente estudo, a DOM i.t. reduziu a hipotensão induzida pela APO i.v. mas não preveniu a ocorrência de mudanças comportamentais. A resposta hipotensora à APO i.v. parece ser mediada principalmente pelos receptores dopaminérgicos D_2, alguns dos quais estão localizados na medula espinhal e outros na circulação periférica.

A hipótese do envolvimento de receptores dopaminérgicos espinhais D_2 na mediação da resposta hipotensora da APO i.v. é reforçada por algumas evidências. Primeiro, em ratos DOCA-sal, acordados, a administração i.t. de APO em T_9-T_{10} induziu uma queda imediata e significativa da PAM (LAHLOU, 1999). Este efeito atingiu o pico máximo nos primeiros 30 s após a injeção, e está parcialmente relacionado a ativação dos receptores espinhais D_2, uma vez que foi atenuado pelo pré-tratamento i.t. com DOM (LAHLOU, 1999). O mecanismo exato pelo qual a APO i.t. reduz a PAM ainda não é ainda bem esclarecido. Entretanto, como o SDDE se projeta principalmente próximo dos neurônios pré-ganglionares simpáticos, na região toracolombar da medula espinhal (HÖKFELT ET AL., 1979; SKAGERBERG ET AL., 1982;

para revisão, ver MOUCHET ET AL., 1986; FEUERSTEIN ET AL., 1988), parece mais provável que o efeito hipotensor da APO i.t. seja principalmente por sua ação espinhal em reduzir o fluxo simpático para a vasculatura. Esta hipótese está sendo corroborada por estudos recentes, em nosso laboratório, que mostram que a ação hipotensora da APO i.t. é completamente abolida pelo pré-tratamento i.v. com HEX ou i.t. com a lidocaína, mas permanece inalterada em ratos submetidos a bivagotomia ou a adrenalectomia bilateral (LAHLOU, 2002b). Segundo, se a estimulação dos receptores dopaminérgicos espinhais não contribuísse para a ação hipotensora da APO i.v., então a magnitude do efeito pressor em ratos pré-tratados com HEX não deveria ser maior do que aquela registrada em ratos pré-tratados com DOM i.v. Uma vez que ele foi maior, isto deixa claro que os receptores D_2 estão envolvidos.

Vistos em conjunto, os resultados do nosso trabalho sugerem que a estimulação dos receptores dopaminérgicos D_2 espinhais contribui na mediação dos efeitos hipotensores da APO sistêmica em ratos hipertensos DOCA-sal, acordados. Esta mediação parcial parece menor do que aquela do sistema dopaminérgico periférico, o que é fundamentado nos resultados que mostram que após o pré-tratamento i.t. com DOM, a hipotensão residual induzida pela APO permanece significativa, seguindo-se uma resposta pressora significativa que foi menor do que a vista após o pré-tratamento i.v. com DOM. Como o bloqueio dos receptores dopaminérgicos espinhais pela DOM i.t. não alterou os valores basais da PAM em ratos DOCA-sal, isto indica que as vias dopaminérgicas centrais que modulam a PA não são ativadas neste modelo de hipertensão, pelo menos em ratos Wistar. Estes resultados estão de acordo com as observações anteriores em ratos normotensos (LAHLOU ET AL., 1990; LAHLOU E DEMENGE, 1991, 1993; LAHLOU, 1998, 2000, 2002a) ou hipertensos DOCA-sal (LAHLOU E PINTO DUARTE, 1998; LAHLOU, 1999, 2001). É provável que o SDDE seja tonicamente inibido pelas vias inibitórias descendentes centrais, haja visto que os sistemas descendentes, noradrenérgico e serotoninérgico, exercem uma influência tônica inibitória sobre o processo nociceptivo dopaminérgico espinhal, em ratos (JENSEN E SMITH, 1983).

Origem e especificidade do receptor dopaminérgico na resposta pressora da apomorfina intravenosa após bloqueio dos receptores dopaminérgicos D_2 periféricos

Similar ao bloqueio ganglionar pelo HEX i.v., o pré-tratamento com DOM i.v., além de abolir a resposta hipotensora inicial provocada pela APO i.v., reverteu esta resposta em efeito pressor. Foi mostrado que a administração de APO (0,3 mg/Kg), ou de outros agonistas dopaminérgicos D_2 como o quinpirole e a R (-)-N-propilnorapomorfina, causou um aumento imediato na PA em ratos SHR acordados, após bloqueio dos receptores dopaminérgicos D_2 periféricos (KURZ ET AL., 1986; VAN DEN BUUSE, 1992). O pico do efeito pressor deste agonista foi registrado a 1 min após a administração e permaneceu significativo durante os 30 min do período de registro (VAN DEN BUUSE, 1992), sendo observado um curso temporal idêntico em ratos hipertensos DOCA-sal. Nestes animais, o efeito pressor da APO após DOM i.v. parece mascarar o componente depressor espinhal da APO e estar relacionado a ativação de receptores D_2, uma vez que este não foi observado em ratos pré-tratados intravenosamente com METO. Este efeito parece depender da ativação do fluxo simpático e da liberação da AVP através da estimulação dos receptores dopaminérgicos D_2 centrais, como foi sugerido previamente para o efeito pressor do quinpirole em ratos normotensos acordados (NAGAHAMA ET AL., 1986a; 1987) ou cães anestesiados (DAMASE-MICHEL ET AL., 1990). Esta sugestão é baseada nas seguintes evidências: primeiro, o pré-tratamento i.v. com antagonista da AVP atenua o efeito pressor da APO em ratos pré-tratados com DOM i.v., enquanto em ratos pré-tratados com salina tanto a magnitude como a duração da hipotensão está aumentada. Segundo, o pré-tratamento i.v. com o antagonista da AVP e a PRZ, associados, suprimiu o efeito pressor da APO em ratos pré-tratados com DOM i.v., enquanto aumentou a magnitude e duração da hipotensão em ratos pré-tratados com salina. Este aumento foi maior que o produzido pelo tratamento com o antagonista da AVP sozinho.

Este trabalho não teve o objetivo de determinar a localização dos receptores dopaminérgicos D_2 cerebrais responsáveis pela resposta pressora à APO em ratos hipertensos DOCA-sal pré-tratados com DOM i.v. Entretanto, é sugerido que o NTS é o sítio de ação do efeito pressor

induzido pelo quinpirole i.v. no cérebro. A microinjeção de quinpirole no NTS posterior induz um efeito pressor moderado, enquanto as microinjeções em outros locais como na área postrema, na área C1/A1 ou no *locus ceruleus*, não produzem efeitos na PA (YANG ET AL., 1990).

Considerados juntos, estes resultados sugerem que os efeitos da APO sistêmica na PA em ratos hipertensos DOCA-sal incluem dois componentes: ocorrendo uma estimulação de receptores dopaminérgicos D_2 localizados na periferia e na medula espinhal, que resulta em uma redução da liberação de NA dos terminais simpáticos, e como conseqüência redução da PA. E, um outro componente central, que é especialmente evidenciado após o bloqueio ganglionar ou dos receptores dopaminérgicos D_2 periféricos. Este mecanismo central produz um aumento na PA que é mediado parcialmente pelo aumento do tônus vasomotor simpático e parcialmente pelo aumento da liberação da AVP, através da estimulação dos receptores dopaminérgico D_2 centrais. Estudos realizados em nosso laboratório mostram que em ratos normotensos anestesiados com pentobarbital, o tratamento i.v. com a APO reduz a PAM de forma dose-dependente (ROSADO-FILHO ET AL., 1998). Este efeito é mediado totalmente pela ativação de receptores dopaminérgicos D_2, alguns dos quais são localizados na medula espinhal. O efeito depressor foi oposto também ao efeito pressor que pode estar relacionado, em parte, ao aumento da liberação da AVP mediada pelos receptores dopaminérgicos centrais D_2. Portanto, seria semelhante ao modo de ação da APO em ratos normotensos acordados.

Comparação do efeito hipotensor da apomorfina entre os ratos normotensos e hipertensos DOCA-sal

Como índice do tônus vasomotor simpático (KOPIN ET AL., 1978), nós mensuramos as alterações na PA em resposta a administração i.v. do bloqueador ganglionar HEX, em uma dose suficente para induzir o bloqueio completo da transmissão gânglionar (SAPRU ET AL., 1982). A redução da PAM (absoluta ou em porcentagem), após administração i.v. de HEX foi significativamente maior em ratos hipertensos DOCA-sal acordados do que em ratos normotensos uninefrectomizados. Estes dados reforçam o conceito de que neste modelo de

hipertensão, a atividade simpática basal está aumentada (NAGAHAMA ET AL., 1985). Considerando-se que o efeito inicial depressor da resposta a APO está parcialmente relacionado a inibição da liberação de NA da terminação nervosa periférica, seria esperado que esta ação fosse maior em ratos hipertensos DOCA-sal do que em controles, como foi encontrado para a ação hipotensora da bromocriptina (NAGAHAMA ET AL., 1985; LAHLOU E PINTO DUARTE, 1998). Todavia, como este não foi o caso, é possível que a ausência deste aumento para APO seja devido a uma redução do componente depressor espinhal em ratos hipertensos DOCA-sal. Esta hipótese não é corroborada por nossos resultados anteriores, uma vez que nem a magnitude nem a duração da resposta hipotensora provocada pela APO, administrada por via i.t. em ratos DOCA-sal, foi reduzida quando comparada aos ratos controles uninefrectomizados (LAHLOU, 1999). Por outo lado, poderia se pensar que os efeitos diferenciados induzidos pela APO na alteração do comportamento em ratos DOCA-sal interfere nos experimentos. Porém, nós mostramos que a duração da estereotipia induzida por este agonista em ratos hipertensos, foi similar aos controles (LAHLOU, 1999).

É mostrado na literatura que os níveis plasmáticos da prolactina estão aumentados em pacientes hipertensos (KOLLOCH ET AL., 1981; SOWERS ET AL., 1982), em ratos SHR (SOWERS ET AL., 1979; CHEN ET AL., 1988) e em ratos hipertensos DOCA-sal (NAGAHAMA ET AL., 1985; CHEN ET AL., 1985), o que sugere que a atividade do sistema dopaminérgico tubéro-infundibular, originada do grupo A_{12} no núcleo arqueado, é reduzida. Esta redução da atividade hipotalâmica dopaminérgica é corroborada pelos achados que a liberação basal de DA do hipotálamo médio basal, perfundido *in vitro*, é significativamente reduzida em ratos hipertensos DOCA-sal (4 semanas) (CHEN E AL., 1985). Além do mais, a ação inibitória do quinpirole sobre a liberação de DA, a qual é mediada pela ativação dos autorreceptores pré-sinápticos D_2, foi relatada por ser seletivamente aumentada no hipotálamo anterior de ratos hipertensos DOCA-sal (CHEN E AL., 1987; CHEN E OPARIL, 1987). Finalmente, foi demonstrado que o quinpirole i.v., estimulou o fluxo simpático e a liberação de AVP em maior extensão nos ratos DOCA-sal que nos controles (CHEN ET AL., 1988). Estes

achados sugerem que, em ratos hipertensos DOCA-sal, a sensibilidade dos receptores dopaminérgicos D_2 centrais em determinadas áreas cerebrais está aumentada, secundariamente a uma redução na atividade dopaminérgica central. Portanto, é possível que a amplificação da resposta hipotensora para APO i.v. ocorra nos ratos hipertensos DOCA-sal, mas seja mascarada pelo aumento simultâneo do componente pressor, mediado pelos receptores dopaminérgicos D_2 centrais. As seguintes evidências apoiam esta hipótese: primeiro, em todas doses testadas, a hipotensão induzida pela APO em ratos controles foi seguida pelo aumento da PAM, que tornou-se significativo a partir de 0,15 mg/Kg, e permaneceu significativo durante todo o período de registro, apenas com a dose mais elevada de APO (1 mg/Kg). Mas, este componente pressor da APO foi menos evidente em ratos DOCA-sal, e algumas vezes substituído por um efeito depressor. Segundo, o efeito pressor da APO após pré-tratamento i.v. com DOM foi significativamente maior nos ratos hipertensos DOCA-sal do que nos ratos controles uninefrectomizados.

Nossos dados podem ter uma relevância clinica, se considerarmos que a APO é usada clinicamente no tratamento das oscilações refratárias tipo "on-off" em pacientes com DP tratados com levodopa (MONTASTRUC ET AL., 1993; NICOLLE ET AL., 1993; LEES, 1993; POEWE E WENNING, 2000). e da disfunção erétil na forma sublingual (Uprima®) (HEATON ET AL., 1995; PADMA-NATHAN, 1999; HEATON, 2000; DULA ET AL., 2000). Esta forma farmacêutica pode reduzir os efeitos adversos como náuseas, vómitos e hipotensão ortostática, observados durante o tratamento crônico com a APO (ONDO ET AL., 1999 a,b). Ainda foi observado que alguns pacientes com DP não tratada exibiam uma elevação significativa dos sintomas ortostáticos induzidos pela APO quando comparado aos pacientes com DP controlada ou tratada, sendo sugerido que este efeito estaria relacionado a hipersensibilidade dopaminérgica periférica (LLAU ET AL., 1996). Por outro lado, o aumento da hipotensão ortostática foi relatado em pacientes parkinsonianos com disfunção do sistema nervoso autônomo, e em alguns pacientes com síndrome de Shy-Drager tratados com APO (POLLAK ET AL., 1986). As bases patológicas deste aumento na DP não estão ainda bem

estabelecidas, mas acredita-se que o mesmo é conseqüente a perda celular na coluna intermédiolateral da medula espinhal e no gânglio simpático, ocorrendo em menor grau na síndrome de Shy-Drager (POLLAK ET AL., 1986). Então, nossos resultados mostrando que a APO sistêmica pode reduzir parcialmente a PA, através da ativação de receptores dopaminérgicos D_2 espinhais, leva-nos a sugerir que a possível hipersensibilidade destes receptores pode ser responsável ou, pelo menos, contribuir para o aumento da hipotensão ortostática no tratamento crônico com APO nestes pacientes. Porém, é necessário dar continuidade a estas investigações para validar esta hipótese. Neste propósito, é desejável destruir-se especificamente o SDDE, e subseqüentemente, averiguar se os efeitos hipotensores da APO administrada sistemicamente em ratos lesados estão aumentados, e se este aumento é mediado totalmente pelos receptores dopaminérgicos D_2 espinhais.

VI - CONCLUSÕES

1- Este estudo mostrou que em ratos hipertensos DOCA-sal acordados, o tratamento com a APO i.v. induziu um efeito depressor imediato, porém de curta duração.

2- Esta resposta está relacionada a inibição da NA liberada da terminação nervosa, através da ativação dos receptores dopaminérgicos D_2.

3- Os receptores dopaminérgicos D_2 que participam desta resposta estão parcialmente localizados na medula espinhal e outros parcialmente localizados na circulação periférica.

4- A ação depressora da APO é oposta ao componente pressor central, que é evidente após o bloqueio da transmissão ganglionar ou dos receptores dopaminérgicos D_2 periféricos, e,estando relacionada ao aumento do tônus simpático e da liberação de AVP por ativação dos receptores dopaminérgicos D_2 centrais. Comparado aos ratos normotensos uninefrectomizados, o componente central da APO parece estar aumentado em ratos hipertensos DOCA-sal, um achado que pode explicar a ausência do aumento da ação hipotensora deste agonista, neste modelo de hipertensão. Logo, a resposta pressora pode antagonizar funcionalmente a ação anti-hipertensiva da APO ou outros agonistas D_2 dopaminérgicos, podendo portanto causar sérios efeitos colaterais durante seu uso clínico em desordens centrais, como a DP (McNAY ET AL., 1987).

5- Clinicamente, como a APO é usada no tratamento da DP, os dados obtidos no presente estudo sugerem que a hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos D_2 espinhais na coluna intermediolateral pode explicar o aumento da hipotensão postural induzida pela APO em alguns pacientes parkinsonianos com insuficiência autonômica progressiva ou naqueles que sofrem do síndrome de Shy-Drager.

VII. - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALKHADI, K. A.; SABOUNI, M. H.; LOKHANDWALA, M. F. Characterization of dopamine receptors in a mammalian sympathetic ganglion. **Fed. Proc.,** 43: 1094 (abstract), 1984.

AMENTA, F.; COLLIER, W. L.; RICCIA, A. Autoradiographic localization of vascular dopamine receptors. **Am. J. Hyperten.**, 3: S34-S36, 1990.

AMENTA, F.; RICCI, A.; ROSSODIVITA, I.; AVOLA, R.; TAYEBATI, S. K. The dopaminergic system in hypertension. **Clin. Exp. Hypertens**., 23: 15-24, 2001.

ARNERIC, S. P.; CHOW, S. A.; LONG, J. P.; FISCHER, L. J. Dopamine analog-induced hyperglycemia in rats: involvement of the adrenal medulla and the endocrine pancreas. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 288: 551-559, 1984.

ASICO, L. D.; LADINES, C.; FUCHS, S.; ACCILI, D.; CAREY, R. M.; SEMERARO, C.; POCCHIARI, F; FELDER, R. A. Disruption of the dopamine D3 receptor gene produces renin-dependent hypertension. **J. Clin. Invest.,** 102: 493-498, 1998.

BEK M.J .; EISNER, G. M.; FELDER, R.A.; JOSE, P. A. Dopamine receptors in hypertension. **Mt. J. Med.**, 68: 362-369, 2001.

BERTORELLO, A: M.; APERIA, A. Inhibition of proximal tubule NA^+K^+-ATPase activity requires simultaneous activation of DA_1 e DA_2 receptors. **Am. J. Physiol.**, 28: 924-928, 1990.

BJÖRKLUND, A.; CEGRELL, L.; FALCK, B.; RITZIN, M.; ROSENGREN, E. Dopamine-containing cells in sympathetic ganglia. **Acta Physiol. Scand.**, 78: 334-338, 1970.

BJÖRKLUND, A.; LINDVALL, O. Dopamine-containing systems in the CNS. *In***:** Björklund, A.; Hökfelt, T., eds. Classical Transmitters in the CNS. Handbook of chemical neuroanatomy, pp. 55-65, 1984.

BJÖRKLUND, A.; NOBIN, A. Fluorescent histochemical and microspectro fluorometric of dopamine and noradrenaline cell groups in the rat diecephalon. **Brain Res**., 51: 193-205, 1973.

BLESSING, W. W.; CHALMERS, J. P. Direct projection of catecholamine (presumably dopamine)-containing neurons from hypothalamus to spinal cord. **Neurosci. Lett.,** 11: 40-43, 1979.

BOGAERT, M. G.; BUYLAERT, W. A.; WILLEMS, J. L. Hypotension produced by intravenous apomorphine in the anaesthetized dog is not centrally mediated. **Br. J. Pharmacol.**, 63: 481-484, 1978.

BREDBERG, E.; PAALZOW, L. K. Altered pharmacokinetics and dynamics of apomorphine in the malnourished rat: modeling of the composed relationship between concentration and heart-rate response. **Pharm. Res.**, 7: 318-324, 1990.

CAREY, R. M. Renal dopamine system: paracrine regulator of sodium homeostasis and blood pressure. **Hypertension**, 38: 297-302, 2001.

CAREY, R. M.; THORNER, M. O.; ORTT E,. M. Effects of metoclopramide and bromocriptine on the renin-angiotensin-aldosterone system in man: dopaminergic control of aldosterone. **J. Clin. Invest.**, 63: 727-735, 1979.

CARLSSON, A.; LINDQVIST, M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. **Acta Pharmacol. Toxicol.**, 20: 140-144, 1963.

CAVERO, I.; LEFEVRE-BORG F., GOMENI R. Heart rate lowering effects of N,N-di-n-propyldopamine in rats: evidence for stimulation of central dopamine receptors leading to inhibition of sympathetic tone and enhancement of parasympathetic outflow. **J. Pharmacol. Exp. Ther**., 219: 510-524, 1981.

CAVERO, I.; LEFEVRE-BORG, F.; LHOSTE, F.; SABATIER, C.; RICHER, C., GIUDICELLI, J. F. Pharmacological, hemodynamic and autonomic nervous system mechanisms responsible for the blood pressure and heart rate lowering effects of pergolide in rats. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 228: 779-791, 1984.

CAVERO, I.; MASSINGHAM, R.; LEFEVRE-BORG, F. Peripheral dopamine receptors, potential targets for a new class of antihypertensive agents. Part I: Subclassification and Functional description. **Life Sci.,** 31: 939-948, 1982a.

CAVERO, I.; MASSINGHAM, R.; LEFEVRE-BORG, F. Peripheral dopamine receptors, potential targets for a new class of antihypertensive agents. Part II: Sites and mechanisms of action of dopamine receptor agonists. **Life Sci.**, 31: 1059-1069, 1982b.

CAVERO, I.; LORRAIN, J.; DI PAOLA, ED.; LHOSTE, F.; PAYEN, B.; DENNI, T.; SCATTON B. Pharmacological, hemodynamic and biomechemical mechanisms involved in blood pressure lowering effects of pergolide, in normotensive and hypertensive dogs. **J. Pharmacol. Exp. Ther**. 253: 798-809, 1985.

CAVERO, I.; THIRY, C.; PRATZ, J.; LAWSON, K. Cardiovascular characterization of DA-1 and DA-2 dopamine receptor agonists in anesthetized rats. **Clin. Exp. Hypertens.,** A9, 931-952, 1987.

CHAMPION, M. C. Donperidone. **Gen. Pharmacol.,** 19: 499-505, 1988.

CHEN, L.; WILLIAMS, S.K.; SCHAFER, J. A. Differences in synergistic actions of vasopressin and deoxycorticosterone in rat and rabbit CDD. **Am. J. Physiol.**, 259: F147-F156, 1990.

CHEN, X.; HENDERSON, K.; BEINFELD, M.; C, WESTFALL, T. M. Alteration in blood pressure of normotensive and hypertensive rats following intrathecal injections of neuropeptide Y. **J. Cardiovasc. Pharmacol.,** 12: 473-478, 1988.

CHEN, Y. F.; JIN, H.; GIST, R.; OPARIL, S. Altered responsiveness of regional brain dopamine and DOPAC levels to systemic administration of quinpirole, a dopamine D_2 agonist, in DOCA/NaCl-hypertensive rats. **Brain Res.**, 413: 15-22, 1987.

CHEN, Y. F.; JIN, H.; PAUL, R.; NAGAHAMA, S. Blunted pressor responsiveness to quinpirole, a specific dopamine D_2 receptor agonist, in conscious deoxycorticosterone acetate/NaCl hypertensive rats is related to atrial natriuretic peptide release. **J. Pharmacol. Exp. Ther**., 246: 485-492, 1988.

CHEN, Y. F.; NAGAHAMA, S.; WINTERNITZ, S.; OPARIL, S. Hyperresponsiveness of central and peripheral monoaminergic mechanisms in DOCA/NaCl hypertensive rats. **Brain Res**., 249: H71-H79, 1985.

CHEN, Y. F.; OPARIL, S. Enhanced response to the inhibitory action of LY171555, a dopamine D_2 agonist, on in vivo striatal dopamine release in DOCA/NaCl hypertensive rats. **Brain Res**., 400: 225-231, 1987.

CHUEH, F. Y.; HSIEH, M. T.; CHEN, C. F.; LIN, M. T. DL-Tetrahydropalmatine-produced hypotension and bradycardia in rats through inhibition of central nervous dopaminergic mechanisms. **Pharmacology**, 51: 237-244, 1995.

CIVELLI, O.; BUNZOW, J. R.; GRANDY, D. K. Molecular diversity of the dopamine receptors. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, 33: 281-307, 1993.

COMMISSIONG, J. W.; GENTLEMAN, S.; NEFF, N. H. Spinal cord dopaminergic neurons: evidence for an uncrossed nigrostriatal pathway. **Neuropharmacology**, 18: 565-568, 1979.

COOLS, M.; VAN ROSSUM, E. Excitation mediating and inhibition-mediating dopamine receptors: a new concept towards a better understanding of eletrophysiological, biochemical, pharmacology, function and clinical data. **Psychopharmacology**, 45: 243-250, 1976.

COSTALL, B.; TAYLOR, R. J.; NEUMEYER, J. L. Differences in the nature of the stereotyped behaviour by apomorphine derivatives in the rat and in their actions in extrapyramidal and mesolimbic brain areas. **Eur. J. Pharmacol.**, 31: 1-16, 1975.

CREESE, I.; IVERSEN, S. D. Blockade of amphetamine-induced motor stimulation and stereotypy in the adult rat following neonatal treatment with 6-OHDA. **Brain Res**., 55: 396-402, 1973.

CUCHE, J. L. Dopaminergic control of aldosterone secretion. State-of-the-art-review. **Fundam. Clin. Pharmacol.**, 2: 327-339, 1988.

DAHLSTRÖM, A.; FUXE, K. Evidence of the existence of monoamine-neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. **Acta Physiol. Scand**., 52 (suppl. 232): 1-53, 1964.

DAMASSE-MICHEL, C.; MONTASTRUC, J. L.; GHARIB, C.; GEELEN, G.; DE SAINT-BLANQUAT, G.; TRAN, M. A. Effects of quinpirole, a specific dopamine DA_2 receptor

agonist on the sympathoadrenal system in dogs. **J. Pharmacol. Exp. Ther**., 252: 770-777, 1990.

DE MEYER, J. M.; BUYLAERT, W. A.; BOGAERT, M. G. Hypotension and bradycardia by intravenous apomorphine in the anesthetized cat: no evidence for a central mechanism. **Arch. Int. Pharmacodyn.**, 256: 166-167, 1982.

DEMENGE, P.; MOUCHET, P.; GUÉRIN, B.; FEUERSTEIN, C. Identification and distribution of neuroleptic binding sites in the rat spinal cord. **J. Neurochem.**, 37: 53-59, 1981.

DUBOIS, A.; SAVASTA, M.; CURET, O.; SCATTON, B. Autoradiographic distribution of the D_1 agonist (^{3}H)SKF 38393, in the rat brain and spinal cord. Comparison with the distribution of D_2 dopamine receptors. **Neuroscience,** 19: 125-137, 1986.

DULA, E.; KEATING, W.; SIAMI, P. F.; EDMONDS, A.; O'NEIL, J. ; BUTTLER, S. Efficacy and safety of fixed-dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction. **Urology**, 56: 130-135, 2000.

DUPONT, A. G.; LEFEVRE, R. A.; BOGAERT, M. G. Identification and characterization of peripheral neuronal dopamine receptor in rat. **Clin. Exper.Theor. Prat**., A: 933-939, 1987.

EMILIEN, G.; MALOTEAUX, J ; GEURIS, M.; HOOGENBERG, K.; CRAG, S. Dopamine receptors-physiological understanding to therapeutic intervention potential. **Pharmacol. Ther**., 84: 133-156, 1999.

FELDER, R. A.; BLECHER, M.; EISNER, G.; JOSE, P. A. Cortical tubular and glomerular dopamine receptors in the kidney. **Am. J. Physiol.**, 246: F557-F568, 1984.

FELDER, R. A.; KINOSHITA, S.; OHBU, K.; MOURADUIAN, M. M.; SIBLEY, D. R., MONSMA, F. J. Jr.; MINOWA, T.; MINOWA, M. T.; CANESSA, L. M.; JOSE, P. A. Organ specificity on the dopamine receptor/adenylyl cyclase coupling defect in spontaneously hypertensive rats. **Am. J. Physiol**., 264: F264-F732, 1993.

FELDER, R. A.; MSKELVEY, A. M.; GITLER, M. S.; EISNER, G. M.; JOSE, P. A. Dopamine receptors subtypes in renal brush border and basolateral membranes. **Kidney Int.**, 36: 183-193, 1989.

FEUERSTEIN, C.; MOUCHET, P.; MANIER, M.; MOUSSAOUI, S.; MONS, N.; GEFFARD, M.; DIELT, M.; ARLUISON, M.; PETITJEAN, P.; DEMENGE, P. Dopaminergic relationships in the rat spinal cord. *In*: Sandler, M., Dahlstrom, A., Belmaker, R. H. (Eds), Progress in Catecholamine Research, part B: Central aspects. Alan R. Liss, New York, NY, pp. 529-536, 1988.

FINCH, L.; HAEUSLER, G. The cardiovascular effects of apomorphine in the anaesthetized rat. **Eur. J. Pharmacol.**, 21: 264-270, 1973.

FLEETWOOD-WALKER, S. M.; HOPE, P. J.; MITCHELL, R. Antinociceptive actions of descending dopaminergic tracts on cat and rat dorsal horn somatosensory neurones. **J. Physiol.** (London), 399: 335-348, 1988.

GAINETDINOV, R. R.; JONES, S. R.; CARON, M. G. Functional hyperdopaminergia in dopamine transporter knock-out mice. **Biol. Psychiatry**, 46: 301-311, 1999.

GEHLERT, D. R. Quantitative autoradiography of Gpp(NH)p sensitive and insensitive [3H]quinpirole binding sites in the rat brain. **Synapse**, 14:113-120, 1993 .

GIULIANO, F.; ALLARD, J.; RAMPIN, O.; DROUPY, S.; BENOIT, G.; ALEXANDRE, L.; BERNABE, J. Pro-erectile effect of systemic apomorphine: existence of a spinal site of action. **J. Urol.**, 167: 402-406, 2002.

GIULIANO, F.; ALLARD, J.; RAMPIN, O.; DROUPY, S.; BENOIT, G.; ALEXANDRE, L.; BERNABE, J. Spinal proerectile effect of apomorphine in the anesthetized rat. **Int. J. Impot. Res**., 13, 110-115, 2001.

GOLDBERG, L. I. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential applications. **Pharmacol. Rev.**, 24: 1-29, 1972.

GOLDBERG, L. I.; TODA, N. Dopamine induced relaxation of isolated canine renal, mesenteric and femoral arteries contracted with prostaglandines F2. **Circ. Res.,** 9: 384-389, 1975.

GOLDBERG, L. I.; VOLKMAN, P. H.; KOHLI, J. D. A comparison of the vascular dopamine receptors with other dopamine receptors. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, 18: 57-59, 1978.

HAEUSLER, G., FINCH, L, THOENEN, H. Central adrenergic neurons and the initiation and development of experimental hypertension. **Experientia** , 28: 1200-1203, 1972.

HAHN, R. A.; MACDONALD, B. R. Primate cardiovascular response mediated by dopamine receptors: effects of N,N-di-n-Propyldopamine and Ly171555. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 229: 132-138, 1984.

HAHN, R. A.; WARDELL; J. R., SARAU, H. M.; RIDLEY, P. T. Characterization of the peripheral and central effects of SK&F 82526, a novel dopamine receptor agonist. **J. Pharmacol. Exp. Ther**., 223: 305-313, 1982.

HANH, R. A.; MACDONALD, B. R.; MARTINS, M. Antihypertensive activity of LY 141865, a selective presynaptic dopamine receptor agonist. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 224: 206-214, 1983.

HAMILTON, T. C. Involvement of the adrenal glands in the hypotensive response to bromocriptine in conscious spontaneously hypertensive rats. **Br. J. Pharmacol.,** 72: 419-425, 1981.

HANTRAYE, P. Modeling dopamine system dysfunction in experimental animals. **Nucl. Med. Biol**., 25 (8): 721-772, 1998.

HARVEY; J. N., WORTH, D. P.; BROWN, J.; LEE, M. R. The effect of oral fenoldopam (SK&F 82526), a peripheral dopamine receptor agonist on blood pressure and renal function in normal man. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, 19: 21-27, 1985.

HARVEY, J. N.; WORTH, D. P.; BROWN, J.; LEE, M. R. Studies with fenoldopam, a dopamine receptor DA-1 agonist, in essential hypertension. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, 21: 53-61, 1986.

HEATON, J. P. Apomorphine: an update of clinical trial results. **Int. J. Impot. Res.** 4: S67-S73, 2000.

HEATON, J. P; MORALE, A.; ADAM, M. A.; JOHNSTON, B.; EL -RASCHID, R. Recovery of erectile function by the oral administration of apomorphine**. Urology**, 45: 200-206, 1995.

HIEBLE, J. P.; SULPIZIO, A. C. ; GUTZAIT, L.; GOMBAR, C. T. Cardiovascular effects of SK&F 104078, a novel alpha-adrenoceptor antagonist, in normotensive and hypertensive rats. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, 15: 845-852, 1990.

HOHN, P. T.; KOHLI, J. D.; GOLDBERG, L. I. Facilitation of ganglionic transmission by sulpiride: evidence for an inhibitory role of dopamine in the canine sympathetic ganglion. **J. Pharmacol. Exp. Ther**., 223: 462-468, 1982.

HÖKFELT, T.; FUXE, K.; GOLDSTEIN, M.; JOHANSSON, O. Immunohistochemical evidence of the existence of adrenaline neurons in rat brain. **Brain Res**., 66: 235-251, 1974.

HÖKFELT, T.; PHILLIPSON, O.; GOLDSTEIN, M. Evidence for a dopaminergic pathway in the rat descending from the A11 cell group to the spinal cord. **Acta Physiol. Scand**., 107: 393-395, 1979.

HORIUCHI, A.; ALBRECHT, F.; EISNER, G. M.; FELDER, R. A. Renal dopamine receptors and pre- and post-c-AMP-mediated sodium transport defect in the spontaneously hypertensive rat. **Am. J. Physiol.**, 263: F1105-F1111, 1992.

HORNIKIEWICZ, K. Biogenic amines and physiological membranes in drug therapy. **Chem. Res.**, 5: 173-258, 1971.

HUSSAIN, T.; LOKHANDWALA, M. F. Renal dopamine receptor function in hypertension. **Hypertens.ion**, 32: 187-197, 1998.

JACKSON, G. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. **Int. J. Clin. Pract.**, 53: 363-368, 1999.

JADHAV, A.L.; WILLETT, R. N.; SAPRU, H. N.; LOKHANDWALA, M. F. Involvement of central dopamine receptors in the hypotensive action of pergolide. **Naunym Schmiedeberg's Arch. Pharmacol**., 324: 281-286, 1983.

JENSEN, T. S.; SMITH, D. F. Dopaminergic effects on tail-flick response in spinal rats. **Eur. J. Pharmacol.**, 79: 129-133, 1982.

JENSEN, T. S.; SMITH, D. F. Role of 5-HT and NA in spinal dopaminergic analgesia. **Eur. J. Pharmacol**., 86: 65-70, 1983.

JOSE, P. A.; DRAGO, J.; ACCILI, D.; EISNER, G. M.; FELDER, R. A. Transgenic mice to study the role of dopamine receptors in cardiovascular function. **Clin. Exp. Hypertens**., 19: 15-25, 1997.

JOSE, P. A.; EISNER, G. M.; DRAGO, J.; CAREY, R. M.; FELDER, R. A. Dopamine receptor signaling defects in spontaneously hypertensive rat. **Am. J. Hypertens.**, 9: 400-405, 1996.

JOSE, P. A.; EISNER, G. M.; FEDLER, R. A. Role of dopamine receptors in the kidney in the regulation of blood pressure. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens**., 11: 87-92, 2002.

JOSE, P. A.; EISNER, G. M.; FELDER, R. A. Renal dopaminergic receptors in hypertension. **Mt. Sinai J. Med.**, 68: 362-369, 2001.

JOSE, P. A.; EISNER, G. M.; FELDER, R. A. Role of dopamine receptors in the kidney in the regulation of blood pressure. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, 2: 332-341, 1999.

JOSE, P. A.; FEDLER, R. A. What we can learn from the selective manipulation of dopaminergic receptors about the pathogenesis and treatment of hypertension? **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens**., 5: 447-451, 1996.

KAISER, C.; JAIM, T. Dopamine receptors: Functions, subtypes and emerging concepts. **Med. Res. Rev**., 5: 145-229, 1985.

KEBABIAN, J. W.; CALNE, B. D. Multiple receptors for dopamine. **Nature** (London) 277: 93-96, 1979.

KINOSHITA, S.; SIDHU, A.; FELDER, R. A. Defective dopamine-1 receptor adenylate cyclase coupling in the proximal convulted tubule from the spontaneously hypertensive rat. **J. Clin. Invest.**, 84: 1849-1856, 1989.

KIROUAC, G. J.; GANGULY, P. K. Up-regulation of dopamine rceptors in the brain of the spontaneously hypertensive rat: an autoradiographic analysis. **Neuroscience**, 52: 135-141, 1993.

KOHLI, J. D.; GLOCK, D.; GOLDBERG, L. I. Selective DA2 versus DA1 antagonist activity of domperidone in the periphery. **Eur. J. Pharmacol**., 89: 137-141, 1983.

KOLLOCH, R. E.; STUMPE, K. O.; ISMER, U.; KLETZKY, O.; DEQUATTRO, V. Central dopaminergic mechanisms in young patients with essential hypertension. **Clin. Sci.**, 61: 231-234, 1981.

KONDO, K.; SUZUKI, H.; HANDA, M.; NAGAHAMA, S.; SARUTA, T. Effects of intracerebroventricular administration of dopamine and metoclopramide on blood pressure in rats. **Arch. Intern. Pharmacodyn**., 250: 273-278, 1981.

KOPIN, I. J .; LAKE, R. C.; ZIEGLER, M. Plasma levels of norepinephrine. **Ann. Intern. Med**., 88: 671-680 1978.

KOYAMA, S.; SASAKI, M.; SETOYAMA, T.; TAKAHASHI, K.; TOGASHIK, A.; SUZUKI, K.; KAKKI, N.; IMAI, M. Dopaminergic modulation of renal effects of arginine-vasopressin in water loaded rats. **Jap. J. Pharmacol.**, 38: 25-30, 1985.

KURZ, K.; MAIN, B.; MOORE, R.; SMITH, T. Differential effects of the selective dopamine (DA) agonist, quinpirole, on blood pressure in conscious normotensive and hypertensive rats. **Fed. Proc**., 1986; 45 (abstract), 1071.

LADINES, C. A.; ZENG, C.; ASICO, L. D.; SUN, X.; POCCHIARI, F.; SEMERARO, C. P.; PISEGNA, J.; YAMAGUCHI, I.; EISNER, G. M.; JOSE, P. A. Impaired renal D1-like and D2-likes dopamine receptors interaction in spontaneously hypertensive rats. **Am. J. Physiol.**, 281: 1071-1078, 2001.

LADURON, P. M.; LEYSEN, J. E. Domperidone, a specific in vitro dopamine antagonist, devoid of in vivo central dopaminergic activity. **Biochem. Pharmacol.**, 28: 2161-2165, 1979.

LAHLOU, S. Blockade of spinal dopamine D2 receptors enhances the pressor effect of intravenous quinpirole in normotensive conscious rats. **Pharmacol. Toxicol.**, 90: 94-99, 2002a.

LAHLOU, S. Blunted pressor response to intravenous quinpirole in conscious, chronic spinal cord-transected rats: peripheral vs. spinal mechanisms. **Eur. J. Pharmacol.**, 408: 31-42, 2000.

LAHLOU, S. Cardiovascular responses to intrathecal dopamine receptor agonists in conscious DOCA-salt hypertensive rats. **Fundam. Clin. Pharmacol.**, 13: 624-634 1999.

LAHLOU, S. Central bromocriptine-induced tachycardia is reversed to bradycardia in conscious, deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. **Pharmacol. Toxicol.**, 88: 238-243, 2001.

LAHLOU, S. Involvement of spinal dopamine receptors in mediation of the hypotensive and bradycardic effects of systemic quinpirole in anaesthetised rats. **Eur. J. Pharmacol.**, 353: 227-237, 1998.

LAHLOU, S. Spinal mediation of the cardiovascular effects of intrathecally-administered apomorphine in anaesthetised rats. **Brain Res.** (submetido) 2002b.

LAHLOU, S.; DEMENGE, P. Cardiovascular responses to intrathecal dopamine receptor agonists after spinal transection in conscious rats. **Cardiovasc. Res**., 27: 222-230, 1993.

LAHLOU, S.; DEMENGE, P. Contribution of spinal dopamine receptors to the hypotensive action of bromocriptine in rats. **J. Cardiovasc. Pharmacol**., 18: 317-325, 1991.

LAHLOU, S.; DEMENGE, P. Increase in the hypotensive effect of bromocriptine induced by spinal transection in rats: contribution of spinal dopamine receptors. **J. Cardiovasc. Pharmacol**.,19: 723-731, 1992.

LAHLOU, S.; LEAL-CARDOSO, J. H.; MAGALHÃES, P. J. C. Essential oil of *Croton nepetaefolius* decreases blood pressure through an action upon vascular smooth muscle: studies in DOCA-salt hypertensive rats. **Planta Med**., 66: 138-143, 2000.

LAHLOU, S.; PETITJEAN, P.; PELLISSIER, G.; MOUCHET, P.; FEUERSTEIN, C.; DEMENGE, P. Rostrocaudal localization of cardiovascular responses induced by intrathecal

administration of apomorphine in conscious, freely moving rats. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, 16: 331-337, 1990.

LAHLOU, S.; PINTO DUARTE, G. Hypotensive action of bromocriptine in the DOCA-salt hypertensive rat: contribution of spinal dopamine receptors. **Fundam. Clin. Pharmacol**., 12: 599-606, 1998.

LAHLOU, S.; PINTO DUARTE, G.; DEMENGE, P. Central dopaminergic origin of bromocriptine induced tachycardia in normotensive rats. **Cardiovasc. Res.**, 27: 2022-2027, 1993.

LANGER, S. Z. Comparative analysis of presynaptic inhibition of noradrenaline release by alpha-2 and dopamine receptors. **Acta Pharmacol. Toxicol.**, 49: 20-21, 1981a.

LANGER, S. Z. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. **Pharmacol. Rev**., 32: 337-362, 1981b.

LAPPE, R. W.; TODT, J. A.; WENDT, R. L. Effects of fenoldopam on regional vascular resistance in conscious spontaneously hypertensive rats. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 236:187-191, 1986.

LAWRENCE, A. J.; KRSTEW, E.; JARROTT, B. Functional dopamine D_2 receptors on rat vagal afferent neurones**. Br. J. Pharmacol.**, 114: 1329-1334, 1995.

LE FUR, G.; GUILLOUS, F.; KABOUCHE, M.; MITRANI, N.; FERRIS, O.; UZAN A. Central dopaminergic neurons during development of genetic and DOCA-salt hypertension in the rat. **Dev. Brain Res.**, 1: 153-163, 1981.

LEES, A. J. Dopamine agonists in Parkinson's disease: a look at apomorphine. **Fundam. Clin. Pharmacol.**, 7: 121-128, 1993.

LEFEVRE-BORG, F.; LORRAIN, J.; LECHAIRE, J.; THIRY, C.; HICKS, P.; CAVERO, I. Studies on the mechanism of the development of tolerance to the hypotensive effects of fenoldopam in rats. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, 11: 445-455, 1988.

LEFEVRE-BORG, F.; LORRAIN, J.; LECHAIRE, J.; THIRY, C.; LHOSTE, F.; HICKS, P. E.; CAVERO, I. Cardiovascular characterization of the DA_2 dopamine receptor agonist in rats. **Fundam. Clin. Pharmacol**., 1: 179-200, 1987.

LI, X. X., BEK M., ASICO L. D., YANG Z., GRANDY D. K.; GOLDSTEIN D. S., RUBINSTEIN M., EISNER G.M., JOSE P.A. Adrenergic and endothelin B receptor-dependent hypertension in dopamine receptor type-2 knockout mice. **Hypertension**, 38: 303-308, 2001.

LIBET, B.; OWMAN, C. H. Concomitant changes in formaldehyde-induced fluorescence of dopamine interneurons and in slow inhibitory post-synaptic potentials on the rabbit superior cervical ganglion, induced by stimulation of the preganglionic nerve or by a muscarinic agent. **J. Physiol.** (London), 237: 635-662, 1974.

LINTHORST, A. C. E.; DE LANG, H.; DE JONG, W.; VERSTEEG, D. H. G. Effect of the dopamine D_2 receptor quinpirole on the in vivo release of dopamine in he caudate nucleus of hypertensive rats. **Eur. J. Pharmacol.**, 201: 125-133, 1991.

LINTHORST, A. C. E.; VAN DEN BUUSE, M.; DE JONG, W.; VERSTEEG, D. H. G. Electrically stimulated [^{3}H]dopamine and [^{14}C]acetylcholine release from nucleus caudatus slices: diffrences between spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats. **Brain Res**., 509: 266-272, 1990.

LINTHORST, A. C. E.; VAN GIERSBERGEN, P. L. M.; GRAS, M.; VERSTEEG, D. H. G.; DE JONG, W. The nigrostriatal dopamine system: role in the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. **Brain Res**., 639: 261-268, 1994.

LLAU, M. E.; DURRIEU, G.; TRAN, M. A.; SENARD, J. M.; RASCOL, O.; MONTASTRUC, J. L. A study of dopaminergic sensitivity in Parkinson's disease: comparison in "de novo" and levodopa-treated patients. **Clin. Neuropharmacol.**, 19: 452-427, 1996.

LOEWY, A. D.; MCKELLAR, S.; SVENSON, E. E.; PANNETON, W. M. Onset of hypertension in spontaneously hypertensive rats despite depletion of spinal catecholamines. **Brain Res**., 185: 266-272, 1980.

LOEWY, A.; NEIL, J. The role of descending monoaminergic sytems in central control of blood pressure. **Fed. Proc.**, 40: 2778-2785, 1981.

LOKHANDWALA, M. F.; BARRETT, R. J. Cardiovascular dopamine receptors: physiological, pharmacological and therapeutic implications. **J. Auton. Pharmacol.**, 2: 189-215, 1982.

LOKHANDWALA, M. F.; KIVLIGHN, S. D.; JANDHYLA, B. S. Characterization of the neurogenic vasodilatation elicited by central dopamine receptor stimulation by pergolide. **J. Pharmacol. Exp. Ther**., 228: 696-703, 1984.

LOKHANDWALA, M. F.; SABOUNI, M. H. Ganglionic dopamine receptors as mediators of inhibition of neurogenic vasoconstriction produced by fenoldopam. **J. Auton. Pharmacol.**, 5: 301-305, 1985.

LOKHANDWALA, M. F.; STEENBERG, M. L. Selective activation by LY 14165 and apomorphine of presynaptic dopamine receptors in the rat kidney and influence of stimulation parameters in the action of dopamine. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 22: 161-167, 1984.

LOKHANDWALA, M. F.; WATKINS, H. O.; SABOUNI, M. H.; ALKHADI, K. A. Pharmacological analysis of the action of SK&F 82526 on cardiovascular dopamine receptors. **J. Pharmacol. Exp. Ther**., 234: 337-344, 1985.

MATHIAS, C. J. Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinsonian patients. **Clin. Neurosci**., 5: 153-166, 1998.

McNAY, J. L.; HENRY, D. P.; DELONG, A. F. LY 171555, a selective dopamine (DA-2) agonist, increases the blood pressure of hypertensive patients. **Clin. Exp. Hypertens.**, A9: 1098, 1987.

MESEC, A.; SEGA, S.; TROST, M.; POGACNIK, T. The deterioration of cardiovascular reflexes in Parkinson's disease. **Acta Neurol. Scand**., 100: 296-299, 1999.

MILLER, G. W.; GAINETDINOV, R. R.; LEVEY, A. I; CARON, G. M. Dopamine transporters andneuronal injury. **Trends Pharmacol. Sci**., 20: 424-428, 1999.

MISSALE C.; NASH, S. R.; ROBINSON, S. W.; JABER, M.; CARON, M. G. Dopamine receptors: from structure to function. **Physiol. Rev**., 78: 189-225, 1998.

MISSALE, C.; CASTELLETTI, L; MEMO, M.; CARRUBA, M. O.; SPANO, P. F. Identification of postsynaptic D1 e D2 dopamine receptors in cardiovascular system. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, 11: 643-650, 1988.

MISSALE, C.; LIBERINI, P.; MEMO, M.; CARRUBA, M. O.; SPANO, P. E. Characterization of dopamine receptors associated with aldosterone secretion in rat adrenal glomerulosa. **Endocrinology**, 119: 2227-2232, 1986.

MONSMA, F. J.; MAHAN, L. C.; MCVITTIE, L. D.; GERFEN, C. R.; SIBLEY, D. R. Molecular cloning and expression of a D1 dopamine receptor linked to adenyl cyclase activation. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, 88: 3135-3139, 1990.

MONTASTRUC, J. L.; CHAMOTIN, B.; ROSTIN, M.; RASCOL, O.; VALET, P.; GAILLARD, G.; TRAN, M. A.; VAN, T. T.; ADER, J. L.; MONTASTRUC, P. Experimental and clinical approaches to treatment of hypertension by dopamine receptor agonists. **Clin. Exp. Hypertens**., A9: 1069-1084, 1987.

MONTASTRUC, J. L.; GAILLARD, G.; RASCOL, O.; TRAN, M. A.; MONTASTRUC, P. Effect of apomorphine on adrenal medullary catecholamine levels. **Fundam. Clin. Pharmacol.**, 3: 665-670, 1989.

MONTASTRUC, J. L.; GUIOL, C. Experimental study of the hypotensive effect of apomorphine. **Arch. Mal. Coeur Vaiss**., 77: 1176-1180, 1984.

MONTASTRUC, J. L.; GUIOL, C.; TRAN, M. A.; LHOSTE, F.; MONTASTRUC, P. Studies on the cardiovascular actions of apomorphine in dogs: central versus peripheral mechanism and role of the adrenal medulla. **Arch. Int. Pharmacodyn**., 277: 92-103, 1985.

MONTASTRUC, J. L.; LLAU, M. E.; SENARD, J. M.; TRAN, M. A.; RASCOL, O.; MONTASTRUC, P. A study of tolerance to apomorphine. **Br. J. Pharmacol**., 117: 781-786, 1996.

MONTASTRUC, J. L.; MONTASTRUC, P. The role of the adrenal medulla in the antihypertensive action of bromocriptine in neurogenic hypertensive dogs. **J. Pharmacol.** (Paris), 14: 183-187, 1983

MONTASTRUC, J. L.; RASCOL, O.; SENARD J. M. Current status of dopamine agonists in Parkinson's disease management. **Drugs**, 46: 384-393, 1993.

MOUCHET, P.; PETITJEAN, P.; MANIER, M.; PELLISSIER, G.; FEUERSTEIN, C.; DEMENGE, P. Le système dopaminergique spinal. **J. Pharmacol.** (Paris), 17: 523-540, 1986.

MUGABO, P.; BUYLAERT, W.; BOGAERT, M. Cardiovascular effects of apomorphine in the rat. **Arch. Int. Pharmacodyn.**, 262: 324-325, 1983.

MUTO, S.; TABEI, K.; ASANO, Y.; IMAI, M. Dopaminergic inhibition of action of vasopressin of the cortical collecting tubule. **Eur. J. Pharmacol.**, 114 (3): 393-397, 1985.

NAGAHAMA, S.; ANN, H. S.; CHEN, Y. F.; LINDHEIMER, M. D.; OPARIL, S. Role of vasopressin in the cardiovascular effects of LY171555, a selective dopamine D_2 receptor agonist: studies in conscious Brattleboro and Long-Evans rats. **J. Pharmacol. Exp. Ther**., 242: 143-151, 1987.

NAGAHAMA, S.; CHEN, Y. F.; LINDHEIMER, M. D.; OPARIL, S. Mechanism of the depressor action of LY171555, a selective dopamine D_2 receptor agonist, in the anesthetized rat. **J. Pharmacol. Exp. Ther**., 239: 426-432, 1986a.

NAGAHAMA, S.; CHEN, Y. F.; LINDHEIMER, M. D.; OPARIL, S. Mechanism of the pressor action of LY171555, a specific dopamine D_2 receptor agonist, in the conscious rat. **J. Pharmacol. Exp. Ther**., 236: 735-742, 1986b.

NAGAHAMA, S.; CHEN, Y. F.; OPARIL, S. Enhanced depressor effect of bromocriptine in the DOCA/NaCl hypertensive rat. **Am. J. Physiol.**, 18: H64-H70, 1985.

NAKAYAMA, H.; NAKAYAMA, T.; CARNES, C. A., STRAUCH, S. M.; HAMLIN, R.L. Electrophysiologic and hemodynamic effects of apomorphine in dogs. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 177: 157-161, 2001.

NARUSE, M.; NARUSE, K.; YOSHIMOTO, T. Dopaminergic regulation of aldosterone secretion: its pathophysiologic significance in subsets of primary aldosteronism. **Hypertens. Res.**, 18: S59-S64, 1995.

NEFF, N. H.; KAROUM, F.; HADJICONSTANTINOU, M. Dopamine-containing small intensely fluorescent cells and ganglion function. **Fed. Proc**., 42: 3009-3010, 1983.

NG, S. S. W.; PANG, C. C. Y. In vivo venodilator action of fenoldopam, a dopamine D_1-receptor agonist. **Br. J. Pharmacol**., 129: 853-858, 2000.

NICOLLE, E.; POLLACK, P.; SERRE-DEBEAUVAIS, F.; RICHARD, P.; GERVASON, U.; BROUSSOLLE, E.; GAVEND, M. Pharmacokinetics of apomorphine in parkinsonian patients. **Fundam. Clin. Pharmacol.**, 7: 245-252, 1993.

NISHI, A.; EKLOF, A. -C.; BERTORELLO, A. M.; APERIA, A. Dopamine regulation of renal Na+, K+-ATPase activity is lacking in Dahl salt-sensitive rats. **Hypertension**, 12: 767-771, 1993.

NORBIATO, G.; BEVILACQUA, M.; RAGGI, U.; MICOSSI, P.; MORONI, J. Metoclopramide increases plasma aldosterone concentration in men. **J. Clin. Endocrinol. Metab**., 1313-1316, 1977.

O' CONNEL, D. P.; AHERNE, A. M. Renal dopaminergic mechanisms and hypertension: a chronology of advances. **Clin. Exp. Hypertens**., 22: 217-249, 2000.

O' CONNEL, D. P.; AHERNE, A. M.; LANE, E.; FELDER, R. A.; CAREY, R. M. Detection of dopamine receptor D1A subtype-specific mRNA in rat kidney by in situ amplification. **Am. J. Physiol.**, 43: 232-241, 1998b.

O' CONNEL, D. P.; VAUGHAN, C. J.; AHERNE, A. M.; BOTKIN, S. J.; WANG, Z. Q.; FELDER, R. A.; CAREY, R. M. Expression of dopamine D3 receptor protein in the rat kidney. **Hypertension**, 32: 886-895, 1998a.

OHBU, K.; FELDER, R. A. Nephron specificity of dopamine receptor-adenylyl cyclase defect in spontaneous hypertension. **Am. J. Physiol.**, F274-F279, 1993.

ONDO, W.; HUNTER, C.; ALMAGUER, M.; GANCHER S.; JANKOVIC, J. Efficacy and tolerability of a novel sublingual apomorphine preparation in patients with fluctuating Parkinson's disease. **Clin. Neuropharmacol**., **22**: 1-4, 1999a.

ONDO, W.; HUNTER, C.; ALMAGUER, M.; JANKOVIC, J. A novel sublingual apomorphine treatment for patients with fluctuating Parkinson's disease. **Mov. Disord**., 14: 664-668, 1999b.

OPARIL, S; CHAIR, S; SOLOMON, A.; DEEB, M.; EPSTEIN, M.; LEVY, J. H.; LUTHER, R. R.; PRIELIP, R.; TAYLOR, A. Fenoldopam: a new parenteral antihypertensive. **Am. J. Hypertens.,** 12: 653-664, 1999.

PADMA-NATHAN, H. A new era in the treatment of erectile dysfunction. **Am. J. Cardiol.** , 84 (5B):18N-23N, 1999.

PARKER, S. G.; RAVAL, P.; YEULET, S.; EDEN, R. J. Tolerance to peripheral, but not central, effects of ropinirole, a selective D-2-like receptor agonist. **Eur. J. Pharmacol**., 265: 17-26, 1994.

PELAYO, J. C.; FILDES, R. D.; EISNER, G. M.; JOSE, P. A. Effects of dopamine blockade on renal sodium excretion. **Am. J. Physiol**., 45 (2): F247-253, 1983.

PELLISSIER, G.; DEMENGE, P. Hypotensive and bradycardic effects elicited by spinal dopamine receptor stimulation: effects of D1 and D2 receptor agonists and antagonists. **J. Cardiovasc. Pharmacol**., 18: 548-555, 1991.

PERINGER, E.; JENNER, P.; DONALDSON, I. M.; MARSDEN, C. D. Metoclopramide and dopamine receptor blockade. **Neuropharmacology**, 15: 463-469, 1976.

PETITJEAN, P.; MOUCHET, P.; PELLISSIER, G.; MANIER, M.; FEUERSTEIN, C.; DEMENGE, P. Cardiovascular effects in the rat of intrathecal injections of apomorphine at the thoracic spinal cord level. **Eur. J. Pharmacol.**, 105: 355-359, 1984.

POEWE, W.; WENNING, G. K. Apomorphine: an underutilized therapy for Parkinson's disease. **Mov. Disord**., 15: 789-794, 2000.

POLLAK, P.; MALLARET, M.; GAIO, J. M.; HOMMEL, M.; PERRET, J. Blood pressure effects of apomorphine and domperidone in Parkinsonism. **Adv. Neurol**., 45: 263-266, 1986.

QUEVEDO, M.; PRIETO, J. C.; MIRANDA, H. F.; PINARDI, G. Isobolographic analysis of the interaction between fenoldopam and levodopa on arterial blood pressure of the rat. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, 36: 413-415, 2000.

QUEVEDO, M.; PRIETO, J. C.; PEREZ-OLEA, J. The effect of fenoldopam on the blood pressure of the rat. **Gen. Pharmacol.**, 32: 123-125, 1999.

RAMIREZ, A. J .; ENERO, M. A. Blood pressure and heart rate responses to apomorphine in urethane anaesthetized rats. **Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam**., 30: 199-203, 1980.

RASCOL, O.; MONTASTRUC, J. L. Cardiovascular effects of apomorphine in humans: evidence for peripheral mechanisms. **Clin. Neuropharmacol**., 9: 566-569, 1986.

ROQUEBERT, J.; ALAOUI, K.; MORÁN BENITO, A. Cardiovascular effects of bromocriptine in rats: role of peripheral adrenergic and dopaminergic receptors. **J. Auton. Pharmacol.**, 10: 85-96, 1990.

ROQUEBERT, J.; MORAN, A.; SAUVAGE, M. F.; DEMICHEL, P. Effects of quinpirole on autonomic nervous control of heart rate in rats. **Fundam. Clin. Pharmacol**., 6: 67-73, 1992.

ROSADO-FILHO, A.; LEÃO-CARNEIRO, R. F. L.; MONTEIRO-FILHO, W. O.; TOSCANO, C. F.; PINTO DUARTE, G.; LAHLOU, S. Depressor action of apomorphine in anesthetized rats: central versus peripheral mechanism. XIV REUNIÃO ANUAL DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL, 25-28 agosto, Caxambu-MG, Brasil, 1999.

ROSENGARTEN, H.; SCHWEITZER, J. W.; FRIEDHOFF, A. J. Induction of oral dyskinesias in naive rats by D1 receptor stimulation. **Life. Sci**., 33: 2479-2482, 1983.

ROTH, R. H.; ELSWORTH, A. Biochemical pharmacology of midbrain dopamine neurons. *In*: Bloom F. E., Kupfer D. J. Psychopharmacology, New York, Raven Press, pp. 227-242, 1995.

RUFFOLO, R. R. Jr.; HIEBLE, J. P.; BROOKS, D. P.; FEUERSTEIN, G. Z.; NICHOLS, A. J. Drugs receptors and control of the cardiovascular system: recent advances. **Prog. Drug Res.**, 36: 117-136, 1991.

RUFFOLO, R. R. Jr.; SHAAR, C. J. Relative potency of LY141865 at dopamine DA_2 and histamine H_2 receptors. **Eur. J. Pharmacol**., 92: 295-296, 1983.

SABOUNI, M. H.; ALKHADI, K. A.; LOKHANDWALA, M. F. Effect of dopamine receptor activation on postganglionic transmission and cyclic AMP levels in the stellate ganglia and renal arteries of the dog. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 240: 93-98, 1987.

SABOUNI, M. H.; ALKHADI, K. A.; LOKHANDWALA, M. F. Pharmacological characterization of dopamine receptors in the stellate ganglia with selective DA1 and DA2 receptor agonists and antagonists. **J. Pharmacol. Exp. Ther**., 236: 65-70, 1986.

SAITO, O; ANDO, Y; KUMANO, E; ASANO, Y. Functional characterization of basolateral and luminal dopamine receptors in rabbit CCD**. Am. J. Physiol.,** 21: F112-F114, 2001.

SAMSON, S. C.; MUTO, S.; GIEBISCH, G. Na-dependent effects of DOCA on cellular transport properties of CCDs from ADX rabbits. **Am. J. Physiol.**, 253: F753-759, 1987.

SAMSON, S. C.; O'NEIL, R. G. Effects of mineralocorticoids on transport properties of cortical collecting duct basolateral membrane. **Am. J. Physiol.**, 251: F743-F757, 1986.

SANADA, H.; JOSE, P. A.; HARZIN-MARTIN, D.; YU, P. -Y.; XU, J.; BRUNS, J.E.; PHIPPS, J.; CAREY, R. M.; FELDER, R. A. Dopamine-1 receptor defect in renal proximal tubular cells in essential hypertension. **Hypertension**, 33: 1036-1042, 1999.

SAPRU, H. N.; GONZALEZ, E. R.; KRIEGER, A. J. Greater splanchnic nerve activity in the rat. **Brain Res. Bull.,** 8: 267-272, 1982.

SEEMAN, P. Dopamine receptors sequence. Therapeutic levels of neuroleptics occupacy D2 receptors, clozapine occupacies D4. **Neuropsychopharmacol**, 7: 261-284, 1992.

SEEMAN, P.; CHAU-WONG, M.; WONG, M. K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic dopamine receptors. **Nature**, 261, 717-719, 1996.

SEEMAN, P.; SCHAUS, J. M. Dopamine receptors labelled by [^{3}H]quinpirole. **Eur. J. Pharmacol**., 203, 105-109, 1991.

SEGUNPTA, D.; LOKHANDWALA, M. F. Characterization of the hypotensive action of dopamine receptor agonists fenoldopam and quinpirole in anesthetized rats. **J. Auton. Pharmacol.**, 5: 289-294, 1985.

SHEBUSKI, R. J.; FUJITA, T.; SMITH, J. M.; KOPACIEWICZ, L. J.; BLUMBERG, A. L.; HIEBLE, J. P. Suppression of sympathetic ganglionic neurotransmission by the selective dopamine-1 receptor agonist (SK&F 82526) in the anesthetized dog. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 235: 735-740, 1985.

SIRAGY, H. M.; FELDER, R. A.; HOWEL, M. I.; CHEVALLIER, R. L.; PEACH, M. J.; CAREY, R. M. Evidence that intrarenal dopamine acts as paracrine substance at the renal tubule. **Am. J. Physiol.**, 257: 469-477, 1989.

SKAGERBERG, G.; BJORKLUND, A.; LINDVALL, O.; SCHMIDT, R. H. Origin and termination of the diencephalo-spinal dopamine system in the rat. **Brain Res Bull.**, 9 (1-6): 237-244, 1982.

SKAGERBERG, G.; LINDVALL, O. Organization of diencephalic dopamine neurons projeting to the spinal cord in the rat. **Brain Res. Bull**., 9: 237-244, 1985.

SKLAR, A. H.; SCHRIER, R. W. Central nervous system mediators of vasopressin release. **Physiol. Rev**., 63: 1243-1280, 1983.

SOARES-DA-SILVA, P.; SERRAO, M. P.; VIEIRA-COELHO, M. A. Apical and basolateral uptake and intracellular fate of dopamine precursor L-dopa in LLC-PK1 cells. **Am. J. Physiol.**, 274: F243-F251, 1998**.**

SOLOKOF, P.; MARTRES, M. P.; SCHWARTZ, J. C. The dopaminergic receptor family. **Med. Sci**., 9: 12-20, 1993.

SOWERS, R. J., RESCH, G.; TEMPEL, G.; HERZOG, J.; COLANTINO, M. Hyperprolactinaemia in the spontaneously hypertensive rat. **Acta Endocrinol**., 90: 1-7, 1979.

SOWERS, J. R.; NYBY M.; JASBERG, K. Dopaminergic control of proclatin and blood pressure: altered control in essential hypertension. **Hypertension**, 4: 431-438, 1982.

SOWINSKI, B. A.; LOKHANDWALA, M. F. Identification of dopamine receptors subtypes in the hypotensive action of SK&F 85174 in anesthetized rats. **J. Auton. Pharmacol.**, 7: 105-109, 1987.

SPANO, P. F.; GONOVI, S.; TRABUCCHI, M. Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of central nervous system. **Adv. Biochem. Psychopharmacol.**, 19: 155-165, 1978.

STOOF, J. C.; KEBABIAN, J. W. Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology. **Life Sci**., 35: 2281-2296, 1984.

SUN, D.; WILLIAMS, T. W.; SCHAFER, J. A. Dopamine D4 receptor isoform RNA and protein are expressed in rat kidney. **Hypertension**, 32: 886-895, 1998.

SVED, A. F.; FERNSTRÖM, J. D. Evidence for a peripheral dopaminergic mechanism in the antihypertensive action of lergotrile. **Life Sci**., 27: 349-354, 1980.

TAKANO, Y.; MARTIN, J. E.; LEEMAN, S. E.; LOEWY, A. D. Substance P immunoreactivity released from rat spinal cord after kainic acid excitation of the ventral medulla oblongata: a correlation with increases in blood pressure. **Brain Res**., 291: 168-167, 1984.

TIBERI, M.; JARVIE, K. R.; SILVIA, C.; FALARDEAU, J. A.; GINGRICH, N.; GODINOT, N.; BERTRAND, L.; YANG-FENG, T. L.; FREMEAU, R. T.; CARON, M. G. Cloning molecular characterization and chromosomal assignment of a gene encoding a second D1 dopamine receptor subtype: differential expression pattern in rat brain compared with a D1a receptor. **Proc. Natl .Acad. Sci.**, 88: 7491-7495, 1981.

TILLET, Y.; KITAHAMA, M. Distribution of central catecholaminergic neurons: a comparison between ungulates, humans and others species. **Histol. Histopathol.**, 13: 1163-1177, 1998.

TSURUTA, K.; FREY, E.; GREWE, C.; COTE, T.; ESKAY, R.; KEBABIAN, J. W. Evidence that LY141865 specifically stimulates the D2 dopamine receptor. **Nature**, 292: 463-465, 1981.

URPO, K. R. Dopamine agonists as primary treatment in Parkinson disease. **Adv. Neurol.**, 45: 519, 1986.

VAN DEN BUUSE, M. Central effects of quinpirole on blood pressure of spontaneously hypertensive rats. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 262: 303-311, 1992.

VAN DEN BUUSE, M. Pressor responses to brain dopaminergic stimulation. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol**., 24 (9-10): 764-769, 1997a.

VAN DEN BUUSE, M. Pretreatment with quinpirole inhibits the central antihypertensive effects of rilmenidine and alpha-methyldopa in conscious rats. **Eur. J. Pharmacol.**, 322: 191-199, 1997b.

VAN DEN BUUSE, M. Role of the mesolimbic dopamine system in cardiovascular homeostasis. Stimulation of the ventral tegmental area modulates the effect of vasopressin on blood pressure in conscious rats. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol**., 25: 661-668, 1998.

VAN DEN BUUSE, M.; DE JONG W. Pharmacology of central dopaminergic modulation in hypertension. *In*: Saito ET AL. (Eds.), **Progress in Hypertens**., 2: 157-188, 1991.

VAN DEN BUUSE, M.; DE KLOET, E. R.; VERSTEEG, D. H. G.; DE JONG, W. Role of dopamine in the development of spontaneous hypertension. **Hypertension**, 6: 899-905, 1984b.

VAN DEN BUUSE, M.; JONES, C. R.; WAGNER, J. Brain dopamine D_2 receptor mechanism in spontaneously hypertensive rats. **Brain Res. Bull**., 28: 289-297, 1992.

VAN DEN BUUSE, M.; MORTON, S. J.; CORNISH, J. L.; HEAD, G. A. Prolonged central effects of quinpirole on cardiovascular regulation. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 227: 473-483, 1996.

VAN DEN BUUSE, M.; VERSTEEG, D. H. G.; DE JONG, W. Brain dopamine depletion by lesions in the substantia nigra attenuates the developement of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. **Brain Res**., 368: 69-78, 1986.

VAN DEN BUUSE, M.; WILKS, D. P.; CORNISH, J. L. Inhibition of cardiac baroreflex sensitivity after central dopaminergic stimulation. **Clin Exp. Pharmacol. Physiol.**, 25: 624-626, 1998.

VAN DEN BUUSE, M; DE KLOET, E. R.; VERSTEEG, D. H. G.; DE JONG, W. Regional brain catecholamine levels and the development of hypertension in the spontaneously hypertensive rat: the effect of 6-hydroxydopamine. **Brain Res**., 301: 221-229, 1984a.

VAN DIJKEN, H.; DIJK, J.; VOOM, P.; HOLSTEGE, J. C. Localization of dopamine D_2 receptor in rat spinal cord identified with immunocytochemistry and in situ hybridation. **Eur. J. Neurosci.**, 8: 631-628, 1996.

VAN TOL, H. H. M.; BUNZOW, J. R.; GUAN, H. C.; SUNAHARA, R. K.; SEEMAN, P.; NIZNIK, H. B.; CIVELLI, O. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the anthipsychotic clozapine. **Nature**, 350: 610-614, 1991.

VAN TOL, H; WU, C; GUAN, H.; OHARA, K.; BUNZOUR, J. R.; CIVELLI, O.; KENNEDY, J.; SEEMAN, P.; NIZNIK, H. B.; JAVONOVIC, V. Multiples dopamine D4 receptor variants in the human population. **Nature**, 358: 149-152, 1992.

VASQUEZ, E. C.; KRIEGER, E. M. Decreased chronotropic responses to adrenergic stimulation following sinoaortic denervation in the rat. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, 15 (6): 377-387, 1982.

VAUGHAN, C. E.; ROLAND, B. L.; VAN DEN BUUSE, M. Dopamine D_2 mRNA levels are elevated in brain of young spontaneously hypertensive rats compared to age-matched Wistar-Kyoto rats. *In***:** Ching MS, Widdop Re (Eds). Proc. of ASCEPT. Australian Society of Clinical and Experimental Pharmacologists, Melbourne. 3: 42, 1996.

VERIMER, T.; LONG, J. P.; FLYNN, J. R.; ARNERIC, S. P., WALSH, B. J. Subsensitivity of the presynaptic dopamine receptors in cat heart after termination of chronic haloperidol treatment. **Arch. Int. Pharmacodyn.**, 253: 233-240, 1981.

WATKINS, H. O.; DEFEO, M. L; DLEWATI, A; LOKHANDWALA, M. F. Effects of DA-1 receptor stimulation with fenoldopam on renal sodium excretion, plasma renin activity, plasma aldosterone and atrial natriuretic factor in anethethized dogs. **FASEB J.**, 2: 1793-1793, 1988.

WEIL-FUGAZZA, J.; GODEFROY, F. Further evidence for the involvement of the diencephalo-dopaminergic system in pain modulation: a neurochemical study on the effect of morphine in the arthritic rat. **Int. J. Tissue React.**, 6: 305-310, 1991.

WILLEMS, J. L.; BUYLAERT, W. A.; LEFEVRE, R. A.; BOGAERT, M. G. Neuronal dopamine receptors on autonomic ganglia and sympathetic nerves and dopamine receptors in the gastrointestinal system. **Pharmacol. Rev.**, **37**: 165-216, 1985.

XIE, G. X.; JONES, K.; PEROUTKA, S. J.; PALMER P. P. Detection of RNAm and alternatively spliced transcripts of dopamine receptors in rat peripheral sensory and sympathetic ganglia. **Brain Res.**, 785: 129-35, 1998.

YANG, R. H.; IGARASHI, Y.; WYSS, J. M.; CHEN, Y. F. Dopamine D2 receptors in the posterior region of the nucleus of tractus solitarius mediate the central pressor action of quinpirole (LY171555). **Brain Res. Bull.**, 24: 97-103, 1990.

YU, P. -Y.; ASICO, L. D.; EISNER, G. M.; HOPFER, U.; CAREY, R. M.; FELDER, R. A.; JOSE, P. A. Renal protein phosphatase 2A activity and spontaneous hypertension in rats. **Hypertension**, 36: 1053-1058, 2000.