

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

**EFEITOS CARDIOVASCULARES DA APOMORFINA, UM AGONISTA
DOPAMINERGICO D₁/D₂, 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 D₁/D₂, 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 D₁/D₂, 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

Prof^a 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

| | |
|---|----------|
| RESUMO | pág 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, recaptção 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 |
| III - MATERIAIS E MÉTODOS | 42 |
| 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(CH₂)₅Tyr(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 T₉-T₁₀), 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 está relacionado a inibição da noradrenalina liberada das terminações nervosas através da ativação de receptores D₂, alguns dos quais localizados na medula espinhal e alguns na circulação periférica. O componente pressor central manifesta-se após o bloqueio dos receptores dopaminérgicos D₂ periféricos, e parece estar relacionado ao aumento da liberação de AVP e do tônus simpático através da ativação dos receptores dopaminérgicos D₂ 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 which 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(CH₂)₅Tyr(Me)arginine vasopressin (AVP) (10 mg/kg) 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 T₉-T₁₀ 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 D₂ 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 D₂ receptor blockade, appears to be related to an increase in AVP release and sympathetic tone through activation of brain dopamine D₂ receptors.