

Sistema dopaminérgico e hipertensão arterial sistêmica

Alexandre Alessi

Presidente do Departamento de HAS da Sociedade Paranaense de Cardiologia

Ex-Fellow em Hipertensão pela Baylor College of Medicine – Houston – TX

Membro da Pós-Graduação/Doutorado em Ciências Médicas – PUC Paraná

O sistema dopaminérgico recentemente tem sido reconhecido como importante regulador da pressão arterial, por sua ação direta renal, controlando balanço hídrico e de eletrólitos, bem como sua ação sobre uma variedade de hormônios com capacidade vasoativa: aldosterona, catecolaminas, endotelina, prolactina, renina, vasopressina e proopiomelanocortina. Há importante correlação entre a gênese de hipertensão arterial e o sistema dopaminérgico. Anormalidades de produção ou defeitos funcionais dos receptores dopaminérgicos foram descritos em modelos animais de hipertensão arterial.

Por várias décadas, pesquisas com dopamina foram conduzidas exclusivamente na área da neurobiologia, entretanto, foram os efeitos cardiovasculares da dopamina que atraíram a atenção dos pioneiros em farmacologia, como Sir Henry Dale, em 1910, que demonstrou os efeitos da sua ação simpática, como a elevação da pressão arterial. Mesmo após relatos, em 1930 e em 1942, dos efeitos paradoxais de redução da pressão arterial em várias espécies de animais, a crença de que a dopamina era simplesmente um agente pressor e inotrópico positivo como a adrenalina e a noradrenalina foi largamente difundida. Porém, foi em 1959 que Goldeberg e Sjoerdsma determinaram as ações complexas doses-dependente da dopamina, como a infusão de baixas doses ser capaz de reduzir a pressão arterial; as doses intermediárias serem capazes de aumentar a frequência e a contratilidade cardíaca e, em altas doses, causar

vasoconstrição e hipertensão arterial. Goldeberg et al. também definiram farmacologicamente os receptores dopamina-1 e dopamina-2, tanto para o sistema nervoso central como para os receptores chamados periféricos. Ele observou que uma droga que atuasse especificamente nos receptores dopaminérgicos seria capaz de reduzir a pressão arterial. Sua previsão tornou-se realidade após 30 anos, em 1982, com a síntese do fenoldopam, por Hahn et al. Basicamente por meio de análise farmacológica e clonagem são conhecidos cinco diferentes receptores periféricos para a dopamina. Eles têm diferentes ações cardiovasculares, sendo os receptores chamados DA-1, DA-2 e provavelmente os DA-3 capazes de reduzir a pressão arterial. O mecanismo básico é o bloqueio da descarga simpática em nível pré-sináptico, a inibição da ativação da adenilciclase em nível da musculatura vascular e a inibição da reabsorção de sódio em nível de túbulo contornado proximal.

O sistema dopaminérgico exerce sua ação pela ativação de receptores de superfície celular acoplados à proteína G. A estimulação destes receptores é capaz de regular a excreção de água e eletrólitos atuando indiretamente sobre a hemodinâmica renal e as liberações de hormônios e peptídeos vasoativos, por meio de sua direta de inibição de reabsorção de sódio em vários segmentos do néfron, mais especificamente na sua porção proximal. Esta inibição ocorre devido à estimulação dos receptores dopaminérgicos DA-1, que ativam monofosfato

adenosina-ciclase (AMPC) proteína-quinase A e pela via dos eicosanóides. Em contraste, a estimulação dos receptores DA-2 reduz as atividades da monofosfato adenosina-ciclase (AMPC), porém antagonizam as ações da aldosterona e vasopressina em células do túbulo coletor.

A resposta farmacológica da estimulação do sistema dopaminérgico é dependente do balanço do teor de sódio. O efeito natriurético é observado em situações de sódio normal e é amplificado em situações de repleção de sódio, sendo o sistema dopaminérgico responsável por mais de 50% da excreção de sódio nestas situações.

Além do efeito natriurético, o sistema dopaminérgico atua com a liberação de catecolaminas pelo sistema nervoso simpático e medula adrenal, com efeitos direto e indireto final de vasodilatação arterial. Em altas concentrações ocorre vasoconstrição pela ativação dos receptores alfa-1-adrenérgicos.

O fenoldopam mesilato, um derivado de benzatina, é o primeiro e único agonista do receptor da dopamina (DA-1) licenciado para utilização clínica nos Estados Unidos. Administrado de modo parenteral (endovenoso), ele atua nos receptores periféricos da dopamina, chamados DA-1, que estão localizados predominantemente nos vasos arteriais sistêmicos e rins. Ele age de forma combinada, com ações de vasodilatador arterial e diurético, recebendo aprovação pela Food and Drug Administration (FDA), em setembro de 1997, para uso hospitalar, durante curto tempo (até 48

horas), para controle de crise hipertensiva, quando rápida redução dos níveis tensionais é requerida, incluindo hipertensão arterial maligna e ele-

vações súbitas da pressão arterial com comprometimento agudo funcional de órgãos-alvo. No Brasil ele ainda não é comercializado e pesquisas atuais têm

mostrado excelentes resultados desta droga para proteção renal durante a exposição a contraste iodado em paciente sob risco de disfunção renal.

Leitura recomendada

1. Oparil S, Aronson S, Deeb GM et al. Fenoldopam: a new parenteral antihypertensive: consensus roundtable on the management of perioperative hypertension and hypertensive crises. *Am J Hypertens* 1999;12(7):653-64.
2. Taylor AA, Shepherd AM, Polvino W et al. Prolonged fenoldopam infusions in patients with mild to moderate hypertension: pharmacodynamic and pharmacokinetic effects. *Am J Hypertens* 1999;12(9 Pt 1):906-14.
3. Murphy MB. Dopamine: a role in the pathogenesis and treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14 (suppl 1): S47-S50.
4. Tumlin JA, Dunbar LM, Oparil S et al. Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial. Fenoldopam Study Group. *Acad Emerg Med* 2000;7(6): 653-62.
5. Madyoon H. Clinical experience with the use of fenoldopam for prevention of radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2 (suppl 1):S26-S30.
6. Murphy MB, Murray C, Shorten GD. Fenoldopam: a selective peripheral dopamine-receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med* 2001;345(21):1548-57.
7. Sehgal CM, Arger PH, Silver AC et al. Renal blood flow changes induced with endothelin-1 and fenoldopam mesylate at quantitative Doppler US: initial results in a canine study. *Radiology* 2001;219(2): 419-26.
8. Chamsuddin AA, Kowalik KJ, Bjarnason H et al. Using a dopamine type 1A receptor agonist in high-risk patients to ameliorate contrast-associated nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179(3):591-6.
9. Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med* 2002; 17(12):937-45.
10. Doggrel SA. The therapeutic potential of dopamine modulators on the cardiovascular and renal systems. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11(5):631-44.
11. Lepor NE. A review of contemporary prevention strategies for radiocontrast nephropathy: a focus on fenoldopam and N-acetylcysteine. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (suppl 1):S15-S20.