

Receptores Autonômicos Centrais[‡]

Z. B. Fortes[¶] & E. Cremonesi, TSA[§]

Fortes Z B, Cremonesi E – Central autonomic receptors. Rev Bras Anest, 1984; 34: 5: 337 - 344

Characteristics of central receptors for acetylcholine, nor epinephrine, epinephrine and dopamine are presented in this work. For each kind of receptor, it is discussed the pharmacological characterization, classification, localization and structure-activity relationship of agonists and antagonists to these receptors.

There are evidences for, at least, three types of cholinergic receptors on the central nervous system (CNS). They were pharmacologically characterized as muscarinic, nicotinic and "hibrid" muscarinic-nicotinic. There also appear to be two subtypes of α -adrenergic-receptors classified as α_1 and α_2 . This classification is not related to their localization on the pre or pos synaptic membrane as in peripheral tissues. Two types of β -adrenoceptors are described on the CNS which characterization and localization are not so well established. Accepting the hypothesis of presence on the CNS of epinephrine-containing neurons the existence of specific receptor for this amine is postulated. However, the lacking of specific drugs which could interfere with these receptors does not allow the full acceptance of the hypothesis.

Dopamine is also a neurotransmitter in the CNS. It is now accepted that there is more than one type of dopaminergic receptors and it was demonstrated that one of these receptors such as that in the caudate nucleus, is coupled to adenylate cyclase.

Key - Words: PARASYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM; RECEPTORS: central; SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

1 - Introdução:

DESDE os trabalhos pioneiros de Sir Hanry Dale⁶ descrevendo os efeitos provocados por ésteres de colina em várias preparações, ficou clássica a divisão das ações de acetilcolina (ACh) em nicotínicas e muscarínicas. As ações nicotínicas têm de modo geral aparecimento rápido e curta duração, sendo bloqueadas por excesso de nicotina, por curare e por agentes curatiformes. Por outro lado, as ações muscarínicas tendem a apresentar efeito mais prolongado e têm o seu aparecimento mais lento, são bloqueadas por atropina e compostos relacionados.

De modo geral, o sistema parassimpático age nos seus órgãos através de transmissão de tipo muscarínico enquanto as ações nicotínicas são observadas na junção neuromuscular e nos gânglios autonômicos. (Mas a ACh pode agir de ambas as formas numa mesma célula, como ocorre no gânglio simpático).

Esta classificação também se mostrou útil para distinguir as ações colinérgicas no sistema nervoso central (SNC). Entretanto, como veremos adiante, muitos neurônios apresentam efeitos mistos que não são compatíveis com

um esquema tão simples. Estudos sistemáticos de agentes nicotínicos e muscarínicos sugerem que estas duas classes de substâncias interagem com receptores diferentes na membrana que são ativados por diversas partes da molécula de ACh. Os efeitos decorrentes da ativação do receptor podem ser excitatórios ou inibitórios. A característica do receptor parece depender principalmente de sua localização (tipo de célula na qual é encontrado); entretanto, mais de um tipo de receptor pode estar presente na mesma célula, como acontece por exemplo, nas células ganglionares e nas células de Renshaw (espinais), que apresentam ambos os tipos de receptores, nicotínicos e muscarínicos¹³.

1.2 - Caracterização Farmacológica dos Receptores Colinérgicos

A ACh e agonistas colinérgicos podem estimular e/ou inibir diferentes áreas cerebrais. As ações excitatórias da ACh podem apresentar características nicotínicas, muscarínicas ou ambas, enquanto as ações inibitórias parecem ser exclusivamente muscarínicas.

Utilizando-se agonistas e antagonistas específicos, foi demonstrada uma ação excitatória muscarínica quase pura na córtex cerebral, (muitas outras áreas apresentaram resposta excitatória à ACh, mas não de uma forma tão pura). Apesar da ação excitatória nicotínica poder ocorrer em várias áreas do SNC, o único sistema bem definido encontra-se nas células de Renshaw, apesar de a resposta não ser pura, como já foi referido.

A ação inibitória muscarínica ocorre geralmente em neurônios que apresentam característica mista (excitatória e inibitória), como se dá nas células neurosecretoras hipotalâmicas, nos neurônios da ponte e medula, entre outros.

¶ Professor Livre Docente do Departamento de Fisiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

§ Diretor Técnico do Serviço, Nivel II – Divisão de Neurocirurgia Funcional. Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Correspondência para Eugesse Cremonesi
Rua Joaquim Pisa, 38
01528 - São Paulo, SP

Recebido em 12 de abril de 1983

Aceito para publicação em 15 de junho de 1983

© 1984, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Trabalhos recentes sugerem que os receptores colinérgicos nas células piramidais do hipocampo têm as características de ambos os tipos de receptores colinérgicos (muscarínicos e nicotínicos) ou que há interação entre os dois tipos. Na periferia, os dois tipos de receptores são independentes, entretanto, nos trabalhos referidos, tanto agonistas muscarínicos quanto o agonista nicotínico (feniltrimetilamônio) provocaram estimulação das células piramidais. Esta excitação induzida por ACh foi bloqueada por antagonistas muscarínicos, sugerindo, assim, a presença de receptores muscarínicos. A galamina, antagonista nicotínico, bloqueou a estimulação induzida por ACh, enquanto a d-tubocurarina não provocou bloqueio. Sugere-se, assim, a presença de um receptor nicotínico "não-usual". Além do mais, a ação da muscarina foi bloqueada pela dihidro β -eritroidina, um antagonista nicotínico, indicando "cruzamento" de ambas as propriedades, muscarínicas e nicotínicas, do receptor¹. Portanto parece haver um tipo "híbrido" de receptor nas células piramidais do hipocampo.

Outros pesquisadores também encontraram receptores colinérgicos no cérebro, que podem ser diferentes do tipo nicotínico ou muscarínico. Curtis e col⁵ examinaram a resposta neuronal à ACh no tálamo ventro basal. Concluíram que os sítios colinoceptivos "não são tão nicotínicos como aqueles das células de Renshaw, nem tão muscarínicos quanto aqueles dos neurônios corticais". Foi também concluído que os termos "nicotínicos" e "muscarínicos", que foram originalmente usados para descrever receptores colinérgicos, não se podem aplicar a todos os receptores centrais.

Técnicas bioquímicas recentemente desenvolvidas são utilizadas no estudo de receptores centrais ao lado de método eletrofisiológicos. Uma dessas técnicas utilizada a guanilato ciclase como modelo para estudo dos receptores muscarínicos. Outra técnica utiliza antagonistas nicotínicos e muscarínicos marcados com isótopos radioativos para a marcação específica e direta dos pressupostos receptores. Entre os ligantes radioativos, os mais usados são o quinuclidinil benzilato, a mostarda propilbenzilil colina, bem como a α -bungarotoxina. Pelos dados obtidos, concluiu-se que os sítios de ligação são bastante espalhados, principalmente na região telencefálica e foram encontrados em áreas cerebrais que se sabe conterem neurônios colinérgicos. Em muitos desses estudos observou-se que a ligação foi encontrada entre os corpos celulares, indicando uma possível localização axo-dentrítica. Particularmente no hipocampo a distribuição dos sítios de ligação coincide com a distribuição das terminações nervosas colinérgicas¹⁴.

Muitas das drogas muscarínicas, antimuscarínicas, bloqueadoras neuromusculares e anticolinesterásicas clássicas não afetam o SNC devido à sua pouca difusibilidade através da barreira hematoencefálica. Entretanto, a atropina, a escopolamina e o DFP (diisopropilfluorofosfato) penetram no SNC e seus principais efeitos foram aí estudados.

A administração sistêmica de atropina ou escopolamina provocou diminuição do conteúdo de ACh no cérebro. Essa redução foi confinada aos hemisférios cerebrais. A administração de agentes antimuscarínicos induziu liberação de ACh em fatias de córtex cerebral. Por outro lado, agentes muscarínicos como a oxotremorina inibi-

ram a liberação de ACh em fatias de hipocampo, bem como de córtex cerebral. Essa inibição foi antagonizada por atropina. O mecanismo pelo qual os agentes antimuscarínicos diminuem o conteúdo do ACh no cérebro e estimulam sua liberação é ainda desconhecido. Entretanto, a diminuição é correntemente interpretada como um reflexo de receptores muscarínicos pré-sinápticos que estão sujeitos à retroinibição por ACh. Dessa forma, argumenta-se que a atropina, por bloquear esses receptores, aumenta a liberação do neurotransmissor. O que se sabe, porém, é que o efeito amnésico da atropina e escopolamina não se correlaciona com os níveis diminuídos de ACh no cérebro, pois injeção intra-ventricular de hemicolínia, que diminui a concentração de ACh, não tem efeito na atuação de ratos treinados em labirinto⁴.

Diferentes estudos realizados com anticolinesterásicos e antimuscarínicos em suas ações centrais não levaram a conclusões definitivas sobre a relação entre estas drogas e os mecanismos colinérgicos centrais. Por exemplo, a apreensão, desorientação e delírio causados por algumas drogas antimuscarínicas e alguns anti-depressivos tricíclicos que, em altas doses, se comportam como antimuscarínicos, podem ser antagonizados por fisostigmina mas não por DFP e Sarin, que são, eles próprios, fracamente alucinogênicos⁴.

1.3 - Relação Estrutura-Atividade

Para interação da acetilcolina com seus receptores, sabe-se que alguns pontos da molécula são importantes como a cabeça catiônica, cujo aumento de volume provoca diminuição do efeito por dificultar a interação do composto resultante com os receptores. Outros pontos importante para interação acetilcolina-receptor são o oxigênio estérico e o grupo metílico terminal.

Segundo alguns autores, a ação muscarínica de acetilcolina resultaria da complexação com o receptor muscarínico pelo nitrogênio quaternário (por atração eletrostática); oxigênio estérico (que participaria na formação de ponte de hidrogênio com o aceptor) e grupo metílico terminal (por interação hidrofóbica). A ação nicotínica seria consequência da combinação com o receptor nicotínico através do nitrogênio quaternário e o oxigênio estérico.

Existem, entretanto, várias outras teorias que tentam explicar a interação da acetilcolina com seus receptores (para maiores detalhes ver Giesbrecht)⁹.

1.4 - Localização de Receptores Colinérgicos Centrais

A localização precisa de todos os neurônios que contém acetilcolina é ainda desconhecida. Entretanto, sabe-se que há receptores colinérgicos em várias regiões do cérebro¹⁴, apesar da precisa distribuição citológica em qualquer região não ser ainda clara.

O sistema colinérgico septo-hipocampo é um dos tratos mais estudados no SNC. Foram porém localizados outros tratos colinérgicos, como o núcleo caudado, onde os neurônios parecem estar contidos dentro do núcleo; o trato habenulo interpenduncular e um trato que parte próximo do núcleo centromedial no tálamo até a cabeça do caudado. Apesar de não estar ainda claramente definido, propõe-se a existência de neurônios colinérgicos

que se projetam da córtex para áreas subcorticais e ainda parece que há células amácrinas colinérgicas na retina¹⁴.

2 - RECEPTORES ADRENÉRGICOS

2.1 - Introdução

Entre os hormônios e drogas exógenas, poucas tem efeitos mais potentes e disseminados do que as catecolaminas. Tanto noradrenalina como adrenalina e, de conhecimentos mais recentes, dopamina, têm importantes funções como neurotransmissores e induzem alterações fisiológicas e bioquímicas no SNC e na periferia.

Ahlquist, há mais de 30 anos atrás, foi o primeiro a propor a classificação dos receptores adrenérgicos que é usada até hoje. Através do uso de técnicas farmacológicas clássicas, chegou à conclusão que deviam existir dois tipos principais de receptores adrenérgicos. Denominou-os de α e β . Esta classificação foi baseada na potência relativa das várias catecolaminas em induzir diferentes efeitos. Para determinado tipo de resposta, a adrenalina era a mais potente seguida de noradrenalina, sendo o isoproterenol o menos potente. Estas respostas, entre elas a vasoconstrição, foram referidas como α . Outros tipos de respostas, entre elas a contratilidade cardíaca, foram caracterizadas por ordem diferentes de potência. Assim, o isoproterenol foi o mais potente seguido pela adrenalina, sendo a noradrenalina a mais fraca. Estas ações foram referidas como β .

Na época em que Ahlquist realizou seus estudos não havia bloqueadores de receptores β disponíveis. Hoje, pode-se classificar os receptores não só examinando a potência de agonistas, mas também, a dos antagonistas específicos¹⁷.

Nos últimos anos, um terceiro tipo de receptor adrenérgico foi definido pelos estudos farmacológicos, o receptor dopaminérgico, que será tratado à parte.

A existência de receptor específico para adrenalina no SNC também foi proposta e será discutida adiante.

2.2 - Receptores Adrenérgicos α

Dois tipos de receptores α foram identificados no SNC, utilizando diferentes ligantes radioativos como a dihidroergocriptina, clonidina, prazosim e WB-4104 tritiados.

Segundo alguns autores, a distinção entre os dois sítios se faz por sua seletividade para agonistas e antagonistas. Muitos dos estudos com ligantes radioativos indicam que os dois tipos de receptores correspondem aos receptores α_1 e α_2 , definidos a partir de estudos farmacológicos. Esta classificação não implica necessariamente numa distribuição anatômica que, nos tecidos periféricos, distingue receptores pré e pós-sinápticos²⁰.

2.2.1 - Caracterização Farmacológica dos Receptores Adrenérgicos α

A identificação dos receptores α utilizando ligantes radioativos é relativamente recente. Duas formas de identificação por este método foram descritas. Em uma delas a população total de receptores é marcada utilizando ligante radioativos não específico e a proporção de cada um dos sub-tipos é determinada pelas curvas de competição entre este ligante não específico e o ligante seletivo para cada sub-tipo. Alternativamente, no outro método, utili-

za-se o ligante radioativo específico para cada sub-tipo.

A identificação de sítios adrenérgicos α em preparações de cérebro de mamífero foi feita por Snyder e col utilizando a clonidina² e o antagonista WB-4101 tritiados. Estes sítios parecem ter as características esperadas de um receptor α . O grupo de Lefkowitz utilizou a dihidroergocriptina tritiada, um potente antagonista α , para marcar sítios no músculo liso uterino. De novo, as características destes sítios parecem ser idênticas aquelas que se esperaria de um sítio de ligação adrenérgico α fisiológico¹⁷.

Entretanto, a interpretação dos dados obtidos nos estudos como ligantes radioativos é bastante complexa e existem muitas dúvidas a serem esclarecidas.

2.2.2 Classificação e Localização dos Receptores Adrenérgicos α

Os estudos fisiológicos que servem de base para o conceito da existência de sub-tipos de receptores α , tem se desenvolvido muito nos últimos dez anos. Infelizmente, não há uniformidade nos termos usados para descrever estes sub-tipos.

Os receptores α autorregulatórios que inibem a liberação de noradrenalina a partir das terminações nervosas são chamados de pré-sinápticos e α_2 , enquanto que os receptores α encontrados tipicamente nas células efetoras são chamados pós-sinápticos e α_1 . A classificação baseada nos termos α_1 e α_2 parece ser a preferida¹⁸.

Na periferia, os receptores α_1 tem localização pós-sináptica, estão envolvidos na contração do músculo liso e são seletivamente bloqueados por prazosin. Os receptores α_2 encontram-se nas terminações nervosas simpáticas pré-sinápticas, estão envolvidos na inibição da liberação de noradrenalina e são seletivamente bloqueados por yohimbina. Os receptores α_2 também são encontrados nas plaquetas, onde estão envolvidos na agregação plaquetária. A fenoxibenzamina é um antagonista seletivo de receptores, α , enquanto a fentolamina é equipotente em ambos os tipos de receptores α . Para os agonistas, sugere-se que tanto a metoxamina, quanto a fenilefrina são seletivas para α_1 e a clonidina é seletiva para α_2 ¹⁹.

Não se pode até o momento concluir de forma definitiva a respeito de localização dos receptores α no SNC; entretanto, não parece haver, como na periferia, localização preferencial de α_1 na região pós-sináptica e de α_2 na pré-sináptica. Assim, U' Princhard e col²³ bem como Morris e col²⁰ concluíram que, na córtex cerebral de rato, os receptores α_2 tem localização preferencial pós-sináptica.

Por outro lado, o próprio grupo de U' Prichard²³ também concluiu que podem existir receptores α_2 na região pré-sináptica no septo e amígdala. No cerebelo, parecem existir receptores α_1 pós sinápticamente.

Sem dúvida, há necessidade de mais informações e dados para que se possa delinear um quadro de distribuição de receptores α centrais.

2.3 - RECEPTORES ADRENÉRGICOS β

Os receptores adrenérgicos β podem ser subdivididos em β_1 e β_2 . Esta subdivisão foi proposta por Lands e col¹⁶, a partir da observação de que a ordem de potência das catecolaminas variava com o tecido em estudo. Mais tarde, outros autores observaram que os antagonistas β não

eram igualmente eficazes em todas as preparações que contêm receptores β .

Os receptores β_1 estão envolvidos nos efeitos inotrópicos cardíacos e são igualmente sensíveis à adrenalina e noradrenalina. Por outro lado, os receptores β_2 estão envolvidos no relaxamento dos músculos lisos vascular e bronquiolar e são mais sensíveis à adrenalina do que à noradrenalina.

Os efeitos da estimulação β são medidos intracelularmente por AMP cíclico que é freqüentemente chamado "segundo mensageiro". O primeiro mensageiro seria o agonista, a catecolamina que é hidrossolúvel e não pode atravessar a barreira lipídica da membrana.

2.3.1 Caracterização Farmacológica e Localização dos Receptores β .

Nos últimos dez anos houve grande desenvolvimento na pesquisa de receptores β , principalmente utilizando ligantes radioativos. Os mais usados são os antagonistas β não específicos, o iodohidroxi benzilpindolol marcado com I^{125} e o dihidro alprenolol tritiado. Pode-se assim analisar a proporção de receptores β_1 e β_2 numa série de tecidos de mamíferos, usando o deslocamento de curvas por competição. Os resultados obtidos sugerem que:

1) - há somente dois tipos de receptores β em tecidos de mamíferos e que eles correspondem às subclasses β_1 e β_2 , previamente sugeridos por estudos farmacológicos clássicos.

2) - em muitos tecidos, os receptores β_1 e β_2 podem coexistir mas a proporção de cada tipo depende do tecido em estudo. Há diferenças entre os vários tecidos de uma mesma espécie, bem como no mesmo tecido de diferentes espécies²¹.

No SNC é provável que existam receptores β nas células gliais bem como nos vasos e neurônios cerebrais.

Existem dois aglomerados principais de corpos celulares noradrenérgicos de onde partem os axônios para inervar alvos em todo o neuro eixo: o "locus coeruleus", onde parece existir receptores β predominantemente; e os neurônios noradrenérgicos tegumentares laterais, onde não se pode afirmar com segurança se o mesmo mecanismo β -AMP cíclico está operando⁴.

Na tabela I, apresenta-se a distribuição dos sub-tipos de receptores β e respectivas proporções, em algumas regiões do SNC²¹.

Tabela I - Estudos realizados em ratos

Tecido	β_1	β_2
Córtex Cerebral	65	35
Cerebelo	0	100
Estriado	65	35
Sistema Límbico	55	45

Distribuição dos receptores β -adrenérgicos em algumas regiões do sistema nervoso central (de a/c Nahorski)²¹.

Entretanto, uma melhor localização dos receptores β é ainda necessária. Parece provável que o aprimoramento dos estudos autorradiográficos para muitos neurotransmissores fornecerá maiores informações num futuro próximo.

2.4. RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

A relação estrutura-atividade das drogas simpatomiméticas (entre elas a adrenalina e a noradrenalina) foi bastante estudada.

A potência dos agonistas adrenérgicos parece depender de vários requisitos como:

a) - separação entre o anel aromático e o grupo amino: o máximo de atividade ocorre quando dois átomos de carbono separam o anel do grupo amino.

b) - substituintes no grupo amino: aumentando-se o tamanho do substituinte, aumenta a atividade β . Por outro lado, quanto menor o substituinte no grupo amino, maior a seletividade para receptor α .

c) - substituintes no núcleo aromático: atividade α e β máximas dependem da presença de grupos OH nas posições 3 e 4. A substituição de grupamentos polares na estrutura da molécula torna o composto menos lipofílico. Compostos não-substituídos ou alquilados atravessam mais facilmente a barreira hematoencefálica e têm maior atividade central. As catecolaminas tem ação fugaz e são ineficazes por via oral por sua rápida metabolização na mucosa intestinal e no fígado. Ausência de um ou ambos substituintes, particularmente da 3-OH, aumenta a eficácia por via oral e a duração da ação.

d) - substituintes no átomo de carbono α : esta substituição bloqueia a oxidação pela MAO, dessa forma prolonga a duração da ação de não catecolaminas.

e) - substituintes no carbono β : substituição de um grupo OH no carbono β geralmente diminui a ação estimulante central, principalmente por sua menor lipossolubilidade. Esta substituição, por outro lado, aumenta a atividade agonística em α e β receptores.

f) - ausência do anel benzênico: há diminuição de atividade no SNC sem diminuição correspondente na atividade α ou β quando se substitui o anel por cadeia alifática, por anel saturado ou insaturado.

g) - isomeria óptica: os isômeros l são mais ativos na periferia enquanto que os isômeros d são mais ativos no SNC¹⁰.

2.5 - RECEPTORES CENTRAIS PARA ADRENALINA

Sabe-se que no cérebro existem receptores α e β , entretanto, não há, até o momento nenhum conhecimento a respeito da natureza dos receptores em estruturas inervadas especificamente por terminações nervosas que contêm adrenalina.

A adrenalina tritiada foi usada como ligante radioativo e uniu-se a membranas cerebrais, porém não se pode afirmar com certeza se esta ligação ocorreu em receptores que reconhecem a adrenalina como o neurotransmissor fisiológico⁷.

Os autorreceptores pré-sinápticos para adrenalina, no cérebro, podem ser mais facilmente estudados de que os receptores pós-sinápticos. Em geral, a ação de agonistas

e antagonistas de receptores pré-sinápticos pode ser demonstrada, estudando seu efeito na liberação (basal ou estimulada) do neurotransmissor. Mas até hoje pouco foi estudado nesse sentido, usando agonistas e antagonistas de receptores para adrenalina.

A liberação da adrenalina tritiada a partir do tecido cerebral foi estudada "in vitro". A liberação induzida por K^+ foi inibida por clonidina e aumentada por yimbina. Entre tanto, resta a possibilidade de que a adrenalina tritiada não tenha sido capturada exclusivamente por terminações nervosas que contém adrenalina.

Uma forma de se evitar esta incerteza seria medir a liberação de adrenalina endógena. A yimbina aumentou a liberação de adrenalina quando administrada "in vitro" através de cânula implantada no hipotálamo posterior. O efeito foi evitado por transecção caudal, indicando assim ser dependente dos impulsos nervosos. Tanto agonistas β_1 quanto β_2 aumentaram a liberação de adrenalina. Nestes experimentos foram observadas alterações paralelas na liberação de dopamina e noradrenalina. Portanto, permaneceu ainda para ser demonstrado que a liberação de adrenalina pode se fazer independentemente das outras duas catecolaminas.

Dados obtidos "in vitro" também sugerem uma possível diferenciação farmacológica dos receptores para noradrenalina e adrenalina. Foi sugerido que os efeitos autonômicos da clonidina seriam devidos à estimulação de receptores para adrenalina, enquanto que os reflexos espinais seriam devidos à estimulação de receptores noradrenérgicos. O piperoxan e o yimbina bloquearam os efeitos respiratórios e hipotensores da clonidina em doses que não antagonizaram o aumento de atividade reflexa espinal induzido pela referida droga.

A partir dos dados relacionados até aqui, pode-se supor que os neurônios que contém adrenalina devem estar envolvidos no controle vasomotor e respiratórios e que a clonidina interfere com a pressão arterial e respiração interagindo com receptores para adrenalina (diferentes daqueles para noradrenalina)². O piperoxan em doses baixas (5 mg. kg^{-1} venosa) aumentou a porcentagem de tempo de despertar em ratos, levando Fluxe e col⁸ a postularem que a clonidina provoca sedação por ativar receptores em sinapses inibitórias adrenérgicas que controlam o sistema de despertar noradrenérgico e que o piperoxan provoca despertar por bloquear estes receptores sinápticos adrenérgicos.

Estudos eletrofisiológicos mostraram que adrenalina aplicada iontoforéticamente inibe o disparo das células do "locus coeruleus", enquanto que o piperoxan injetado i. v. aumentou o disparo dessas células e evitou ou revertou a inibição induzida por adrenalina ou clonidina. Estes achados são compatíveis com a hipótese de que os receptores para as terminações nervosas adrenérgicas tem um efeito inibitório sobre os corpos celulares que contém noradrenalina no "locus coeruleus". Drogas que interfiram mais seletivamente com receptores para noradrenalina e adrenalina serão de grande valor para testar estas hipóteses⁷.

3 - RECEPTORES PARA DOPAMINA

3.1 - Introdução

A classificação dos receptores dopaminérgicos pode ser feita utilizando-se critérios fisiológicos, farmacológi-

cos, bioquímicos. Inicialmente, pensava-se que existia um equilíbrio dinâmico de um único receptor adquirindo dois estados ou configurações. A demonstração da existência de uma adenilato-ciclase sensível à dopamina (DA) permitiu a elaboração de um modelo "in vitro" para o estudo de receptores dopaminérgicos, além de sugerir o possível mecanismo da resposta fisiológica à referida amina. Entretanto nem todos os receptores dopaminérgicos estão associados a adenilato-ciclase¹¹.

Um aumento do AMP cíclico decorrente da estimulação de uma adenilato-ciclase especificamente sensível à DA é uma das ações fisiológicas atribuídas a esta amina. A referida enzima encontra-se amplamente distribuída no tecido neural, desde gastrópodos e insetos até o homem, e parece ser regulada por receptores pós-sinápticos, pois foi encontrada em preparação do núcleo caudado isenta de células. Estudos utilizando agonistas e antagonistas dopaminérgicos também comprovam a existência da enzima. Entre as catecolaminas, a epinina (N-metil-DA) foi a única que se mostrou equipotente com a DA para induzir efeitos sobre a adenilato-ciclase. A apomorfina, classicamente considerada um mimético de DA quando testada no sistema estriatal comportou-se como agonista parcial. Antagonistas farmacológicos de receptores adrenérgicos α e β se mostraram relativamente ineficazes como antagonistas de DA, enquanto que as drogas antipsicóticas são potentes antagonistas competitivos.

Outras respostas fisiológicas à DA não parecem envolver a estimulação de adenilato-ciclase e, conseqüentemente, o aumento de AMP cíclico intracelular. Entre estas respostas cita-se a inibição da liberação de prolactina. Evidências anatômicas, fisiológicas, farmacológicas e bioquímicas existem demonstrando a participação de DA neste efeito. Outro exemplo de receptor dopaminérgico que não envolveria a adenilato-ciclase é o receptor de DA existente nos neurônios negroneostriais (auto-receptores) encontrados nas terminações pré-sinápticas no estriado e também nos corpos celulares dos mesmos neurônios na substância negra¹¹.

3.2 - Caracterização farmacológica dos receptores dopaminérgicos

O conceito da existência de mais de um receptor dopaminérgico parece estar se firmando, apesar da opinião discordante de alguns, entre eles, Laduron¹⁵.

Diferentes antagonistas não são igualmente eficazes sobre os receptores dopaminérgicos. Por exemplo: drogas antipsicóticas como molindone e sulpiride e o antiemético metoclopramina são antagonistas de DA quando testados na hipófise anterior ou no cérebro. Entretanto, nem a metoclopramida nem sulpiride bloqueiam a adenilato ciclase sensível à DA no estriado.

A própria DA não é igualmente ativa em seus próprios receptores. Assim concentrações maiores de DA são necessárias para estimular os autorreceptores pré-sinápticos nas terminações dos neurônios negro-estriais do que nos receptores localizados na hipófise anterior ou nos receptores pré-sinápticos das terminações simpáticas da artéria de orelha de coelho. Dessa forma, a potência relativa de DA pode ser a base para a caracterização de seus próprios receptores.

A apomorfina é outro composto com atividade seleti-

va nos diferentes receptores dopaminérgicos. Em muitos tecidos ela mimetiza os efeitos de DA (por exemplo, na hipófise e nos receptores pré-sinápticos da artéria da orelha de coelho). Em outros tecidos, a apomorfina antagoniza a DA. No sistema de adenilato-ciclase sensível à DA na região negro-estriatal, a apomorfina tem ambos os comportamentos, como agonista (em concentrações menores) e antagonista (em concentrações maiores). Estes dados sugerem a existência de mais de um tipo de receptor dopaminérgico.

Vários alcalóides do ergot (bromocriptina, lisuride e lergotriple) podem também ser úteis na diferenciação dos receptores dopaminérgicos. As drogas antipsicóticas, apesar de serem potentes antagonistas de receptores da DA em muitos tecidos, são de uso limitado na caracterização dos receptores dopaminérgicos. Entre as diferentes classes de antipsicóticos, somente as butirofenonas, particularmente o haloperidol, contribuem na identificação dos tipos de receptores de DA.

Nos últimos anos, várias drogas dopaminérgicas marcadas com isótopos radioativos têm sido usadas para identificar sítios de ligação dopaminérgicos. Entre os ligantes radioativos utilizados citam-se: spiroperidol, dihidroergocriptina, haloperidol, cis-flupentixol e a própria dopamina.

3.3 - Classificação dos receptores dopaminérgicos

Segundo Kebabian e Calne¹¹ os receptores dopaminérgicos podem ser classificados em D₁ e D₂, cujas propriedades estão resumidas na tabela II (extraída de Kebabian e Cote¹²).

Entretanto, mais recentemente, Seeman²², propõe uma pequena modificação na terminologia dos receptores de DA. Assim, D₁ simplesmente se refere ao sítio para a adenilato ciclase sensível à DA, sem qualquer implicação se esta enzima está ligada a outro receptor dopaminérgico ou associado a resposta comportamental. Este sítio D₁ se caracteriza por ser estimulado por micromoles de DA e antagonizado por micromoles de muitos neurolépticos. O sítio D₂ é sensível a micromoles de DA mas a nanomoles de neurolépticos. D₃ é o sítio sensível a nanomoles de DA mas a micromoles de neurolépticos. D₄ se refere ao sítio dopaminérgico que é sensível a nanomoles de DA e neurolépticos.

Nesta revisão Seeman²² apresenta evidências de que os sítios D₁, D₃ e D₄ são entidades individualizadas e que somente o sítio D₂ preenche todos os requisitos para ser um receptor dopaminérgico, pois está relacionado com a esterotipia, rotação, locomoção anti-parkinsoniana, inibição de prolactina, emese e ação anti-psicótica.

3.3 - Relação estrutura-atividade de agonistas dopaminérgicos

A potência dos agonistas dopaminérgicos parece depender de vários requisitos, como:

1) - Grupamentos que permitam a formação de pontes de hidrogênio: geralmente uma hidroxila localizada no anel benzênico na posição 3 na DA. Uma segunda hidroxila no anel na posição 4 também favorece a interação, mas não é essencial.

2) - Alta lipossolubilidade: apesar de não ser essencial, é importante existir alta lipossolubilidade.

Tabela II - Critérios para classificação dos receptores DA

Nome	D ₁	D ₂
Assoc. à Adenilato Ciclase	Sim	Não
Localização do receptor protótipo	Paratiróide bovina	Lobo intermediário do rato
Dopamina	agonista (em micro- moles)	Agonista (em nanomoles)
Apomorfina	Agonista parcial ou antagonista	Agonista (em nanomoles)
Alcalóides ergot	Antagonista potente (em nanomoles) Agonista fraco (em micromoles)	Agonista (em nanomole)
Antagonista seletivo	Até agora não há	Metoclopramida, sulpiride

3) - Átomo de nitrogênio localizado a 0,6 Å do plano do anel.

4) - Distância não menor do que 7,3 Å entre o H e o N.

5) - Foi postulada a necessidade da existência de fatores de impedimento estérico que são evitados por todos os compostos ativos mas não pelos bloqueadores²².

3.4 - Localização dos receptores dopaminérgicos centrais

O recente desenvolvimento de métodos histoquímicos e imunológicos para identificação de catecolaminas e enzimas específicas permitiu conhecer com certa precisão as conexões anatómicas dos neurônios dopaminérgicos.

Esses estudos indicam que há três classes morfológicas de neurônios dopaminérgicos:

a) - neurônios ultracurtos: nas células amácrinas da retina e nas células periglomerulares do bulbo olfatório.

b) - neurônios de comprimento intermediário: neurônios hipotalâmicos, que inervam a eminência média e o lobo intermediário de hipófise; neurônios que conectam o hipotálamo dorsal e posterior com os núcleos laterais do septo e neurônios dentro do perímetro do núcleo motor dorsal do vago; do núcleo do trato solitário e da substância cinzenta periaquedutal.

c) - longas projeções entre os núcleos dopaminérgicos na substância negra e o segmento ventral e seus alvos no estriado, nas zonas límbicas da córtex cerebral e em outras regiões límbicas exceto o hipocampo¹⁰.

O sistema negro estriatal é um dos tratos dopaminérgicos mais estudados. Neste sistema os receptores estão localizados:

1) - nas células dopaminérgicas localizadas na zona compacta da substância negra.

2) - na região pré-sináptica de axônios dopaminérgicos no estriado, que derivam de células dopaminérgicas da substância negra.

3) - na região pré-sináptica de axônios estriatais provenientes de neurônios situados na córtex cerebral.

4) - na membrana pós-sináptica de neurônios estriatais.

5) - nas regiões pré-sinápticas de axônios na substância negra, partindo de neurônios situados no gânglio basal.

Os receptores dopaminérgicos situados em 1, 2, 3 são do tipo D₂, enquanto aqueles em 4 e 5 são do tipo D₁³.

Não é ainda possível elaborar um esquema teórico atribuindo uma função em termos de controle motor, a qualquer dos mecanismos dopaminérgicos estudados. Entretanto, o conhecimento das diferentes categorias de receptores dopaminérgicos tem importantes implicações clínicas.

Por exemplo:

- a estimulação de receptor D₁ aumenta o fluxo sanguíneo renal; agonistas D₁ são correntemente utilizados no tratamento do choque circulatórios;
- a bromocriptina, agonista D₂, é a droga mais satisfatória para interromper a lactação no pós-parto normal ou na lactação patológica de homens e mulheres.
- no Parkinsonismo, parece haver transmissão inadequada em certos receptores D₂. A bromocriptina tem efeito terapêutico nesta doença e o antagonista seletivo de D₂, molindone, é capaz de induzir o síndrome.
- na esquizofrenia, as drogas bloqueadoras dopaminérgicas são utilizadas como, por exemplo, o molindone. É de se notar que a bromocriptina pode induzir psicose/paranóide, o que pode sugerir o envolvimento de receptores D₂ na esquizofrenia¹¹.

Fortes Z B, Cremonesi E – Receptores autonômicos centrais. Rev Bras Anest, 1984; 34: 5: 337 - 344

No presente trabalho são apresentadas as características principais dos receptores centrais para acetilcolina, noradrenalina, adrenalina e dopamina. Para cada tipo de receptor referido comentam-se a caracterização farmacológica, a classificação bem como a relação estrutura-atividade de agonistas e antagonistas desses receptores. Refere-se de forma breve, à localização desses mesmos receptores no SNC.

Receptores para Acetilcolina:

São apresentadas evidências que mostram a existência no SNC de, pelo menos, três tipos de receptores colinérgicos, caracterizados farmacologicamente: os muscarínicos, os nicotínicos e um tipo "híbrido" muscarínico-nicotínico.

Receptores Adrenérgicos:

Evidências são apresentadas que apontam a presença de dois tipos de receptores adrenérgicos α , caracterizados farmacologicamente como α_1 e α_2 , mas cuja localização não guarda relação com a pós ou pré-sinapse como na periferia. Dois tipos de receptores adrenérgicos β são descritos no SNC cuja caracterização e localização não estão ainda tão bem estabelecidas como no caso dos receptores α . Aceitando-se a hipótese de presença de terminação nervosa no SNC que contém adrenalina, postula-se a existência de receptores específicos para esta amina. Entretanto, a inexistência de drogas que interfiram especificamen-

Fortes Z B, Cremonesi E – Receptores autonômicos centrais. Rev Bras Anest, 1984; 34: 5: 337 - 344

En el presente trabajo son presentadas las características principales de los receptores centrales para acetilcolina, noradrenalina y dopamina. Para cada tipo de receptor referido se comenta la caracterización farmacológica, la clasificación bien como la relación estructura-actividad y antagonistas de esos receptores. Se refiere de forma breve, a la localización de esos mismos receptores en el SNC.

Receptores para Acetilcolina:

Son presentadas evidencias que muestran la existencia en el SNC de, por lo menos, tres tipos de receptores colinérgicos, caracterizados farmacologicamente: los muscarínicos, los nicotínicos y un tipo "híbrido" muscarínico-nicotínico.

Receptores Adrenérgicos:

Se presentan evidencias que apuntan la presencia de dos tipos de receptores adrenérgicos, caracterizados farmacologicamente como α_1 y α_2 , mas cuya localización no guarda relación con la pos o pré sinapsis como en la periferia. Dos tipos de receptores adrenérgicos β son descritos en el SNC cuya caracterización y localización no están aún muy bien establecidas como en el caso de los receptores α .

Aceitamos la hipótese de presencia de terminación nerviosa en el SNC que contiene adrenalina, se postula la existencia de receptores específicos para esta amina. En-

te com estes receptores não permite ainda aceitar totalmente esta hipótese.

A existência de receptores específicos para dopamina no SNC já é bem aceita e apresentam-se evidências de presença de mais de um receptor dopaminérgico central. Um ligado à adenilatociclase e outro não ligado a esta enzima. A localização e caracterização dos receptores dopaminérgicos centrais é bem mais precisa do que aquela dos outros receptores adrenérgicos.

Unitermos: RECEPTORES: central; SISTEMA NERVO-SO PARASSIMPÁTICO; SISTEMA NERVO-SO SIMPÁTICO

tretanto, la inexistencia de drogas que interfieren específicamente con estos receptores no permite aún aceptar totalmente esta hipótesis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bird S J, Aghajanián G K, Lipton M A, Di Mascio A e Killam K F – *Psychopharmacology. A Generation in Progress*, Raven Press, N Y, 1978.
2. Bolme P M, Corrodi H, Fuxe H, Hokfelt T, Lidbrink P, Goldstein M – Possible involvement of central adrenaline neurones in vasomotor and respiratory control. Studies with clonidine and its interaction with piperoxan and yohimbine. *Eur. J. Pharmacol*, 1974; 28: 89 - 94.
3. Calne D B, Lamble J W – Towards understanding receptors. *Current Rev Biomed I*, 1981.
4. Cooper J R, Bloom F E, Roth R H – *The biochemical basis of neuropharmacology*. Oxford Univ. Press, N Y, 1979.
5. Curtis E, Lipton M A, Di Mascio A, Killam K F – *Psychopharmacology. A generation in Progress*, Raven Press, N Y, 1978.
6. Dale H – The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine. *J. Pharmacol. exper. Ther.* 1914; 6: 147 - 159.
7. Fuller R W – Pharmacology of brain epinephrine neurons. *Ann. Rev. Pharmacol*, 1982; 22: 31 - 55.
8. Fuxe K P, Lidbrink P, Hokfelt T, Bolme P, Goldstein M – Effects of piperoxane on sleep and waking in the rat. Evidence for increased waking by blocking inhibitory adrenaline receptors on the locus coeruleus. *Acta Physiol. Scand*, 1974; 91: 566 - 567.
9. Giesbrecht A M, Corbett C E – *Farmacodinâmica*, Rio de Janeiro, Guanabara-Kogan, 1977.
10. Goodman L S, Gilman A – *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York - MacMillan Publishing Co, 1980.
11. Keabian J W, Calne D B – Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 1979; 277: 93 - 96.
12. Keabian J W, Cote T E, Lamble J W – Towards understanding receptors. *Current Rev. Biomed I.*, 1981.
13. Krnjevic K – Vertebrate synaptic transmission. *Physiol Rev*, 1974; 54: 423 - 445.
14. Kuhar M J, Lipton M A, Di Mascio A, Killam K I – *Psychopharmacology. A generation in Progress*. Raven Press, N Y, 1978.
15. Laduron P, Lamble J W – Towards understanding receptors. *Current Rev. Biomed. I.*, 1981.
16. Lands A M, Luduena F P, Buzzo H J – Differentiation of receptor responsive to isoproterenol. *Life Sci.*, 1967; 6: 2241 - 2249.
17. Lefkowitz R J, Lipton M A, Di Mascio A, Lillam K F – Raven Press, N Y, 1978. *Psychopharmacology. A generation in Progress*. Raven Press, N Y, 1978.
18. Lefkowitz R J, Hoffman B B, Lamble J W – Towards understanding receptors. *Current Rev. Biomed. I.*, 1981.
19. Maze M – Clinical implications of membrane receptor function in Anesthesia. *Anesthesiology*, 1981; 55: 160 - 171.
20. Morris M J, Elgoz J L, Dausse J P, Meyer P – α_1 - α_2 adrenoceptors in rat cerebral cortex: effect of frontal lobotomy. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1981; 316: 42 - 44.
21. Nahorski J R, Lamble J W – Towards understanding receptors. *Current Rev. Biomed. I.*, 1981.
22. Seemam P – Brain dopamine receptors. *Pharmacol. Rev*, 1980; 32: 229 - 313.
23. U'Prichard D C, Reisine T D, Mason S T, Fibiger H C, Yamamura H I – Modulation of rat brain and - adrenergic receptor population by lesion of the dorsal noradrenergic bundle. *Brain Res.* 1980; 187: 143 - 154.