



**CATECOLAMINAS: SÍNTESE, METABOLISMO E AÇÕES**

*WILIAN NICOLAU e LÍCIO MARQUES DE ASSIS*

**PUBLICAÇÃO IEA N.º 201**  
Dezembro — 1969

⑥  
**INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA**  
Caixa Postal 11049 (Pinheiros)  
CIDADE UNIVERSITÁRIA "ARMANDO DE SALLES OLIVEIRA"  
SAO PAULO — BRASIL

CATECOLAMINAS: SÍNTESE, METABOLISMO E AÇÕES

Wilian Nicolau e Lício Marques de Assis

Divisão de Radiobiologia  
Instituto de Energia Atômica  
São Paulo - Brasil

Publicação IEA Nº 201

Dezembro - 1969

Comissão Nacional de Energia Nuclear

Presidente: Prof.Dr. Hervásio Guimarães de Carvalho

Universidade de São Paulo

Reitor: Prof.Dr. Miguel Reale

Instituto de Energia Atômica

Diretor: Prof.Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni

Conselho Técnico-Científico do IEA

Prof.Dr. José Moura Gonçalves	}	pela USP		
Prof.Dr. José Augusto Martins				
Prof.Dr. Rui Ribeiro Franco			}	pela CNEN
Prof.Dr. Theodoreto H.I. de Arruda Souto				

Divisões Didático-Científicas

Divisão de Física Nuclear -  
Chefe: Prof.Dr. José Goldenberg

Divisão de Radioquímica -  
Chefe: Prof.Dr. Fausto Walter de Lima

Divisão de Radiobiologia -  
Chefe: Prof.Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni

Divisão de Metalurgia Nuclear -  
Chefe: Prof.Dr. Tharcísio D.S. Santos

Divisão de Engenharia Química -  
Chefe: Lic. Alcídio Abrao

Divisão de Engenharia Nuclear -  
Chefe: Engº Pedro Bento de Camargo

Divisão de Operação e Manutenção de Reatores -  
Chefe: Engº Azor Camargo Penteado Filho

Divisão de Física de Reatores -  
Chefe: Prof.Dr. Paulo Saraiva de Toledo

Divisão de Ensino e Formação -  
Chefe: Prof.Dr. Rui Ribeiro Franco

## CATECOLAMINAS: SÍNTESE, METABOLISMO E AÇÕES

Wilian Nicolau\* e Lício Marques de Assis\*\*

### RESUMO

É revista a biossíntese das catecolaminas, estocagem e mecanismo de secreção; com partimentalização e metabolismo das catecolaminas e destino de seus produtos finais. Destaque especial é dado a todos os principais grupos de fatores que influenciam a secreção das aminas: efeito dos bloqueadores de síntese, ação dos mecanismos de regulação, humoral endógena e influência das solicitações de diversas naturezas ("Stress"). Também é estudada a relação entre hipertensão arterial e catecolaminas. Os efeitos metabólicos das catecolaminas são estudados em relação ao seu mecanismo comum de ação sobre o sistema adenil-ciclase. Neste particular é abordada a ação sobre o metabolismo das gorduras, hidratos de carbono, as ações calorigênicas e os efeitos sobre o sistema cardiovascular. São feitas rápidas considerações a respeito da participação da dopamina na regulação de certas funções cerebrais.

A resposta exibida pelos mamíferos aos estímulos do meio ambiente são mediadas por modificações de atividade dos sistemas enzimáticos. Estas modificações ocorrem em períodos de tempo que vão desde horas até dias e, mesmo, meses. Algumas respostas, entretanto, ocorrem instantaneamente e são particularmente importantes, tendo em vista as flutuações das necessidades energéticas do organismo.

Até recentemente os biólogos se ocuparam, principalmente, com enzimas que são adaptadas, influenciadas vagarosamente, por processos que alteram os seus sistemas formadores. Muitas respostas, porém, são mediadas pelo sistema nervoso; grande interesse tem despertado o estudo da natureza dos mecanismos pelos quais os neuro-hormônios são liberados e ativam enzimas quase que instantaneamente.

O sistema adrenérgico liga um conjunto de funções somáticas de tal maneira que, quando o organismo requer, por exemplo,

\* Assistente-Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Médico-Pesquisador da D.R.B., Instituto de Energia Atômica, São Paulo.

\*\* Professor-Assistente docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Médico-Pesquisador da D.R.B., Instituto de Energia Atômica, São Paulo.

uma adaptação através de liberação de energia, esta é assegurada por meio das catecolaminas (CA) as quais, por sua vez, ativam todo um complexo enzimático que permite a realização daquela adaptação, mantendo-se, assim, a integridade do organismo.

## I - BIOSSÍNTESE DAS CATECOLAMINAS

A dopamina, norepinefrina (NE) e epinefrina (E) são sintetizadas no cérebro, nas terminações nervosas e nas células provenientes da crista neural (medular supra-renal, órgãos de .. Zuckerkandl e restos ectópicos de tecido da crista neural).

Para a síntese destas aminas é necessária a presença da tirosina, aminoácido derivado da fenilalanina por hidroxilação hepática e de todo um sistema enzimático íntegro.

A etapa inicial da biossíntese das CA é a transformação da tirosina em dihidroxifenilalanina (DOPA) (fig. 1). A tirosinase, enzima responsável pela mesma reação nos tecidos formadores de melanina, foi atribuída a responsabilidade desta reação. Os trabalhos de Nagatsu e col.<sup>69</sup>, entretanto, demonstraram a existência de uma outra enzima, a tirosina hidroxilase<sup>92</sup>, responsável pela formação da DOPA a partir daquele aminoácido. A ela dá-se a importância fisiológica de representar o fator limitante na formação de CA no tecido nervoso simpático; e seus inibidores tais como a alfa-metil tirosina, a 3-iodotirosina e a 3,5-diiidotirosina (tabela 1) diminuem como seria de se esperar, a produção endógena de NE e dopamina nos tecidos humanos.

A fenilalanina constitui-se, também, num inibidor da tirosina hidroxilase. Esta condição de inibição é encontrada na prática nos casos de fenilcetonúria, moléstia genética, caracterizada por deficiência de fenilalanina hidroxilase.

A descarboxilação da DOPA, segunda etapa na biossíntese, que dá, como resultado a formação da dopamina, é mediada pela en-

zima dopadecarboxilase, devidamente caracterizada pelos trabalhos de Holtz e col.<sup>47</sup>. Esta enzima é dotada de pouca especificidade, como demonstrado pelas experiências de Yuwiler e col.<sup>97</sup>, que verificaram a sua ação na síntese da serotonina a partir do 5-hidroxitriptófano e na descarboxilação de outros substratos, tais como a alfa-metil dopa e aminoácidos.

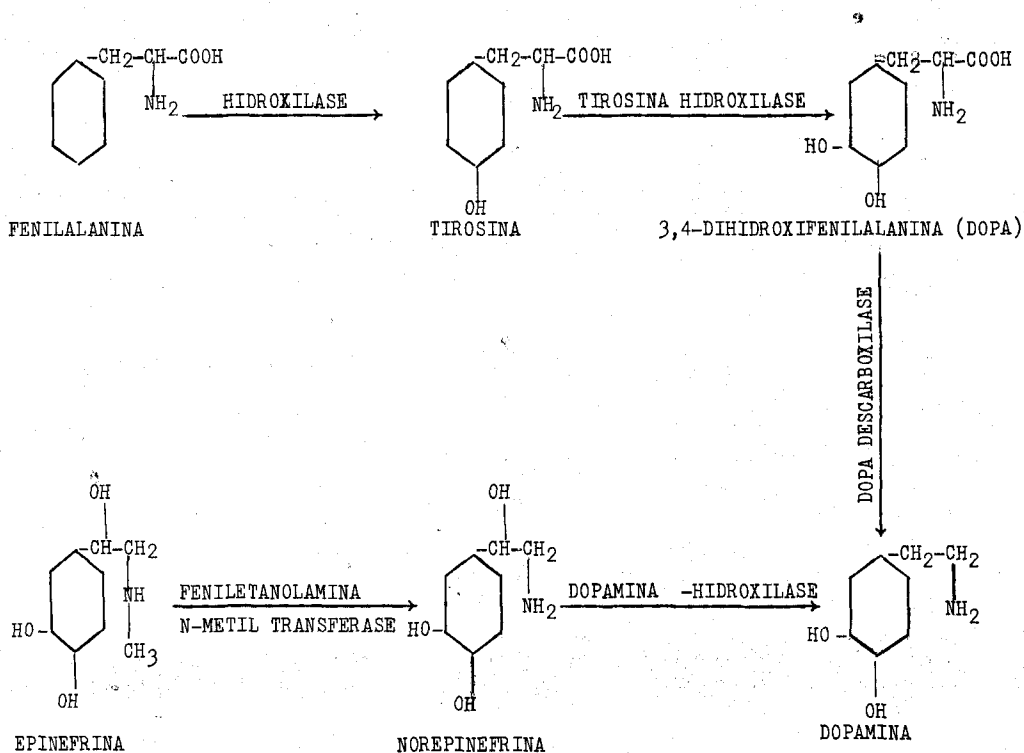


Fig. 1 - Biossíntese da norepinefrina e epinefrina

TABELA 1 - Inibidores das várias etapas da biossíntese da NE "in vitro"

Enzima	Inibidores
Tirosina-hidroxilase	alfa - metiltirosina 3 - iodotirosina 3 - iodo-alfa-metiltirosina alfa - metilfenilalanina 3-4 - dihidroxifenilpropilacetamina
Dopa-decarboxilase	alfa - metildopa alfa - metil-m-tirosina alfa - metil-dopahidrazina 4 - bromo-3-hidroxi-benziloxiamina Análogos do ácido hidroxicinâmico
Dopamina-beta-hidroxilase	NSD - 1055 benziloxiamina dissulfiram

\* SPECTOR, S. - In Second Symposium on Catecholamines, Section VI. Modification of sympathetic function. F. Inhibitors of endogenous catecholamine biosynthesis. Pharmacol. Rev. 18: 599-609, 1966.

Esta enzima é ativada pela piridoxina<sup>76</sup> e a carência desta vitamina diminui a síntese de CA. Os seus inibidores, a l-alfa-metil dopa e a l-alfa-metil tirosina (tabela 1), apresentam interesse não só devido às suas propriedades bioquímicas e farmacológicas, como também pela sua introdução no arsenal de drogas anti-hipertensivas.

Pela introdução de um grupamento hidroxílico, a dopamina é transformada em NE. A enzima mediadora desta reação é a dopamina-beta-hidroxilase e sua pouca especificidade faz com que ela aceite como substrato uma série de compostos estruturalmente relacionados à dopamina<sup>24,40</sup>. Assim, poderia mediar a beta-hidroxilação de uma série de aminas simpatomiméticas que, sob a forma beta-hidroxilada, poderia penetrar nos locais de estocagem das CA, deslocando os neurotransmissores adrenérgicos. Estaria assim explicada a ação destas drogas simpatomiméticas.

A dopamina-beta-hidroxilase é inibida pelos análogos da epinefrina (E) e NE (arterenona e adrenalona) e pelos agentes quelantes que atuam sobre o cobre, ao qual está ligada sua atividade enzimática. O dissulfiram (antabuse), que inibe esta fase da biossíntese, pode produzir hipotensão.

A etapa final da síntese das CA é a N-metilação da NE, daí resultando a E. O doador do grupo metílico foi identificado como sendo a S-adenosil metionina<sup>3</sup>. A enzima mediadora mostra uma

absoluta especificidade para metilar os derivados da feniletanolamina, razão pela qual lhe foi dado o nome de feniletanolamina N-metil transferase. A sua atividade é encontrada nas frações solúveis sobrenadantes de homogenados de medular de supra-renal<sup>3</sup>. Deduz-se, em vista disto, que a NE, para ser metilada, deve deixar os seus grânulos de estocagem e penetrar no citoplasma. Após sofrer a N-metilação, a E, assim formada, retorna a grânulos, possivelmente diferentes daqueles que contêm a NE. No recém-nascido, somente os órgãos de Zuckerkandl contêm esta enzima.

Foi recentemente verificado, em ratos, que os níveis de feniletanolamina-N-metil transferase dependem da secreção de glicocorticóides. A capacidade de formar E reduz-se acentuadamente.. nos animais hipofisectomizados; concomitantemente há diminuída atividade enzimática. Esta é totalmente restabelecida pela administração de hormônio adrenocorticotrófico em doses substitutivas ou por grandes doses de glicocorticóides.

Pelo fato da feniletanolamina-N-metil transferase ser encontrada somente na medular da supra-renal e nos órgãos de Zuckerkandl, o achado de grandes quantidades de epinefrina em pacientes com feocromocitoma, facilita a localização do tumor.

## II - ESTOCAGEM E MECANISMOS DE SECREÇÃO DAS CATECOLAMINAS

A estocagem das catecolaminas é feita em grânulos no interior de vesículas citoplasmáticas<sup>95</sup> tanto na medular da supra-renal (E e NE), como nas terminações nervosas simpáticas (NE) .. (fig. 2).

A retenção das aminas simpáticas nos grânulos parece não depender de um suprimento contínuo de energia, como a retenção de  $K^+$  nos glóbulos vermelhos, e as forças que mantêm a concentração das aminas no grânulos são relativamente frágeis<sup>10</sup>.

A medular da supra-renal é rica em adenosina-tri-fosfato



(ATP)<sup>44,45</sup> e sua localização nos grânulos levou à hipótese de que as cargas positivas das CA poderiam estar ligadas às negativas do ATP. Esta hipótese foi fortalecida quando se determinou a relação molar de ATP/CA em relação às cargas positivas e negativas dos dois compostos. Partindo desta relação chegou-se a um complexo que poderia ser expresso  $ATP (CA)_4^{41,79}$ . Verificou-se ainda que as células cromafinicas possuem uma ATP-ase microsomal bem ativa e quando as CA são secretadas o conteúdo de ATP diminui<sup>10</sup>.



Fig. 2 — Electron micrografia de terminação nervosa isolada proveniente de hipotálamo anterior de rato. Vêem-se: vesículas granuladas (gv), mitocôndrias (mit) (80.000 X). (Apud De Robertis e col. — Life Sci. 4:193, 1965).

Experiências realizadas para evidenciar o mecanismo de secreção das CA da medular da supra-renal mostraram que esta secreção é dependente da concentração do íon cálcio<sup>31</sup>. Assim, o impulso nervoso promove primariamente a secreção de acetilcolina que, alterando a permeabilidade da membrana da fibra pós-ganglionar, torna-a mais permeável ao íon cálcio, penetrando na fibra, promove a liberação de CA.

O íon potássio, que promove maior secreção de CA<sup>9</sup>, o faz através de um mecanismo de facilitação da entrada do cálcio pela

membrana da fibra<sup>32</sup>. Algumas substâncias secretagogas são ineficazes quando o cálcio está ausente do meio extracelular. Entre as substâncias secretagogas, incluem-se: a) a nicotina e drogas relacionadas<sup>33</sup> - muscarina, pilocarpina e metacolina; b) as aminas - histamina e 5-hidroxitriptamina; c) os polipeptídeos - angiotensina e bradicinina<sup>71</sup>.

Evidências existem de que as substâncias citadas atuam sobre a membrana celular promovendo a entrada de cálcio na célula. A reintrodução do cálcio em um meio de perfusão privado deste íon, causa rápida e violenta secreção de CA, comparável em intensidade, à ocasionada por uma grande administração de acetilcolina<sup>34</sup>.

### III - COMPARTIMENTALIZAÇÃO E METABOLISMO DAS CA.

A NE e E, formadas e estocadas em grânulos no interior de vesículas citoplasmáticas, devem ser liberadas da medular da supra-renal, ou das terminações nervosas do sistema nervoso simpático, para produzir seus efeitos metabólicos e sobre a pressão arterial.

Secretados pela supra-renal diretamente na circulação (NE e E) ou pelas terminações nervosas em contato com os órgãos efetores (NE), as CA devem ser submetidas a processos múltiplos tendentes a diminuir sua atividade. Nestes processos incluem-se: a difusão rápida das CA, liberando o receptor da alta concentração local; a recaptação e a ligação pelas terminações nervosas simpáticas das CA livre; a ação intra-axônica de monoamino oxidase (MAO) e a ação extra-axônica de catecol-O-metil transferase<sup>74</sup>.. (COMT).

Quando se desnerva um animal, consegue-se efeito mais agudo das CA, já que o mecanismo de captação dos animais está abolido. A administração de cocaína produz os mesmos efeitos, já que esta droga impede a entrada das CA nas terminações nervosas. Exis

tem algumas condições na clínica que poderiam sugerir uma maior ação das CA por êste mecanismo (miocardiopatias, cardiomegalia, diabetes mellitus e algumas síndromes de deficiência alimentar).

Estudos com a utilização de NE, marcada, aliados à administração de várias drogas tendentes a liberarem os estoques de CA, puseram em evidência a existência de diversos compartimentos de NE. Êstes experimentos vieram lançar alguma luz sôbre a maneira de secreção e metabolização das CA.

Foi descrito um primeiro compartimento (fig. 3) de dimensões maiores, intra-axônico, no qual a NE se encontra firmemente ligada e do qual é liberada fisiologicamente. A reserpina é capaz de reduzir lentamente êstes estoques, o que não é conseguido pela administração de tiramina ou pela excitação do nervo.

A CA, liberada por êste processo no líquido citoplasmático axônico, pode sofrer a ação da MAO<sup>5</sup>. Assim, uma porção desta CA que ganha a circulação ou órgão efector já é desaminada e, portanto, de fraca atividade simpática. O mesmo processo metabólico ocorre na medular da supra-renal à MAO e E.

A fração da NE que não sofreu a ação da MAO alimenta dois outros compartimentos menores: um resistente à ação da reserpina, porém, esgotável pela administração de tiramina<sup>5</sup>, e outro que somente libera a amina pressora pela estimulação nervosa.

A administração de CA marcada demonstra que êstes compostos não são eliminados rapidamente<sup>94</sup> mas, pelo contrário, ficam retidos nos tecidos, por longo tempo, sob a forma ligada e, portanto, inativos. Êste é, talvez, o mecanismo mais importante na proteção do organismo contra os excessos de secreção simpática.

Trendelenburg<sup>89</sup> mostrou que a taquifilaxia à tiramina só podia ser observada após administração muito prolongada de reserpina, situação em que os estoques de NE teriam quase se esgotado do compartimento maior.

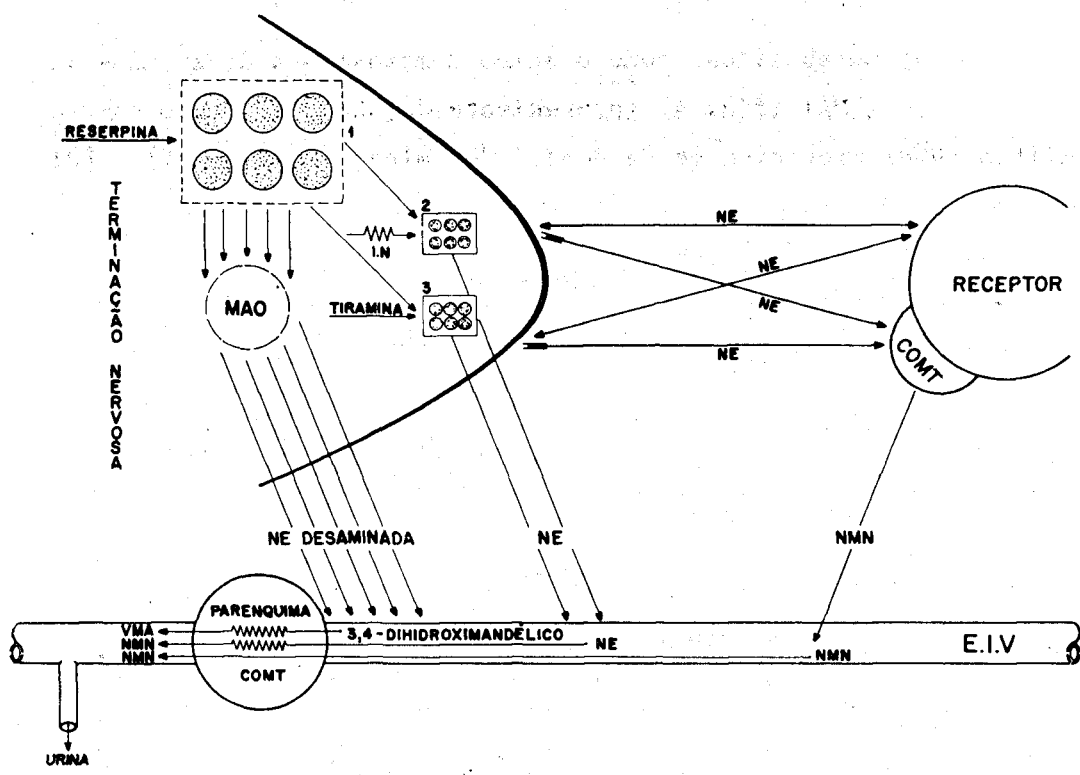


Fig. 3 — Representação esquemática dos compartimentos de NE e seu ciclo metabólico. A reserpina, os impulsos nervosos (I.N.) e a tiramina atuam respectivamente sobre os compartimentos 1-2-3. MAO — monoamino-oxidase; COMT — catecol-O-metil transferase; VMA — ácido vanil-mandélico; NMN — normetanefrina; MN — metanefrina; NE — norepinefrina; E.I.V. — espaço intravascular. Mod. de Kopin, J. D. Pharm. Rev. 16:179, 1964.

A administração adequada de reserpina, por tempo prolongado, resulta num quase total esgotamento da NE.

O compartimento responsável pela liberação de NE, sob a ação do estímulo nervoso, é resistente à tiramina e à reserpina. Mesmo quando se administram aminas simpaticomiméticas até o ponto da taquifilaxia, este compartimento ainda possui CA suficiente para ser liberada pelos impulsos nervosos<sup>23</sup>.

Das diversas alternativas de ação da COMT e da MAO sobre

as CA e compostos afins, secretados pelos diversos compartimentos, resultam:

a) Metabólitos como o ácido 3-metoxi-4-hidroxi-mandélico (VMA) (fig. 4) (proveniente da NE e E), ácido homovanílico (HVM) provenientes da dopa e dopamina, etc (fig. 5). Para

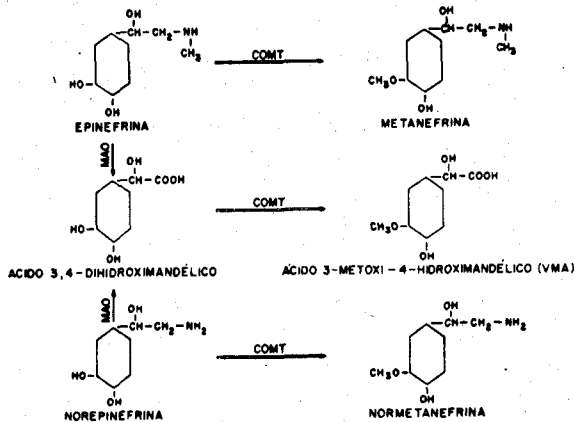


Fig. 4 — Principais vias de metabolização das catecolaminas.

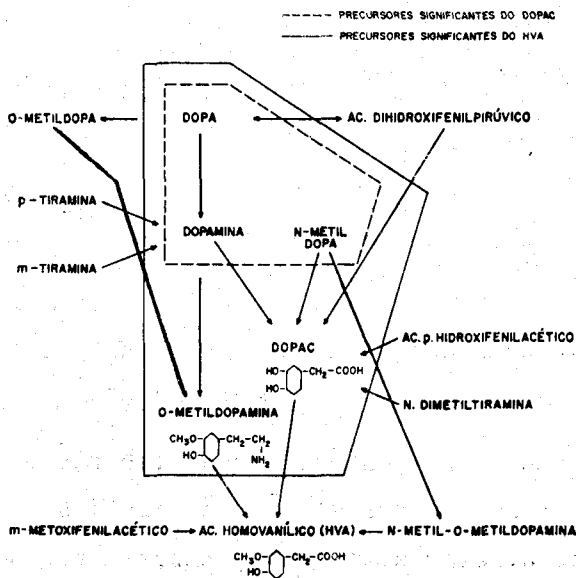


Fig. 5 - Possíveis vias na formação do ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilacético (ácido homovanílico, HVA) e do ácido 3,4-dihidroxi-fenilacético (DOPAC, ácido dopacético). Modificado de Wieman - Distler, M. H.; Soukes, T. L. and Carabin, S.: Precursors of 3-4-dihydroxyphenylacetic acid and 4-hydroxy-3-methoxy phenylacetic acid in rat. Clin. chim. Acta 12: 335, 1965.

chegar até à forma destes metabólitos, os compostos de origem devem sofrer, primeiramente, a desaminação resultante da ação da MAO e, posteriormente, nas células parenquimatosas, a O-metilação mediada pela COMT.

b) Metabólitos que não sofreram a ação da MAO por serem secretados em sua forma ativa, principalmente pelos dois compartimentos menores. Estas formas ativas, após caírem em circulação, sofrem a ação da COMT<sup>56</sup> em contato com o efetor ou em órgãos mais distantes, como o fígado, e são excretados sob a forma de metanefrina (MN) e normetanefrina (NMN) (figs. 3 e 4).

c) Metabólitos que são desaminados pela MAO, que não são metilados pela COMT como o ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) e 3,4-dihidroximandélico (figs. 4 e 5).

#### Catecol-O-metil-transferase (COMT)

O achado de Armstrong<sup>1</sup> de que indivíduos com feocromocitoma excretavam, na urina, grandes quantidades de um composto O-metilado, o VMA, abriu o caminho do estudo de enzimas que pudessem O-metilizar as CA.

Verificou-se que a enzima purificada<sup>8</sup>, responsável pela reação, quando colocada em presença de E, S-adenosilmetionina e  $Mg^{++}$  dava origem à MN, reação que se processava em quantidades equimolares.

Todos os catecóis podem ser O-metilados, independentemente do radical substituinte do núcleo aromático. Incluem-se neste grupo aqueles que ocorrem naturalmente no organismo, tais como a NE, E, dopamina, dopa, ácido 3,4-dihidroximandélico e ácido 3,4-dihidroxifenilacético (fig. 5). Os monofenóis não são metilados por esta enzima. Em razão da sua especificidade para O-metilizar catecóis, foi chamada de catecol-O-metil transferase. Largamente distribuída no organismo (glândulas, vasos sanguíneos, nervos, gânglios simpáticos e parassimpáticos e áreas do cérebro)<sup>4</sup> ela se en

contra confinada, principalmente, nas frações solúveis sobrenadantes dos tecidos<sup>8</sup>.

O VMA resulta da ação da COMT sobre o ácido 3,4-dihidroximandêlico, produto este proveniente da NE e E, que já sofreram a ação da MAO<sup>2</sup>. (fig. 4).

Axelrod e col. mostraram, em 1968<sup>2,7</sup>, utilizando CA marcadas, que a MN e NMN, metabólitos O-metilados que não sofreram a desaminação pela MAO, eram compostos excretáveis na urina de indivíduos normais. Os fatos sugerem que a O-metilação pode ser a etapa inicial do metabolismo das CA liberadas.

Os estudos metabólicos com NE e E marcadas e injetadas na veia porta indicam que o fígado é o principal responsável pela O-metilação, ainda que esta inativação possa ocorrer em outros tecidos<sup>42</sup>.

A inibição da COMT pelo pirogalol resulta num prolongamento do efeito pressor das CA, como demonstrou Bacq<sup>9</sup>, há muitos anos e mais recentemente Wylie e col.<sup>96</sup>. As experiências com esta droga foram retomadas e esta inibição interpretada como sendo competitiva para a enzima<sup>6</sup>.

Os inibidores da COMT aumentam a excreção de CA intactas e metabólitos ácidos não metilados (fig. 4), (ácido 3,4-dihidroxi mandêlico) enquanto os inibidores da MAO aumentam a eliminação de MN e NMN (produtos metilados que não foram desaminados pela MAO)<sup>54</sup>.

#### Monoamino-oxidase (MAO)

O termo "monoamino-oxidase" é usado para designar um grupo de enzimas que catalizam a desaminação da tiramina, triptofano, serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina e outras monoaminas.

Ela se acha ligada, principalmente, às mitocôndrias<sup>14</sup>...

que encerram cêrca de 70% do total contido em homogeneizados de células hepáticas<sup>11</sup>.

A inibição da MAO resulta num aumento tanto de monoaminas endôgenas como daquelas administradas exôgenamente. Concomitantemente, há uma diminuição de metabólitos desaminados (VMA, ácido do homovanílico, ácido 3,4-dihidroxi mandélico, ácido 5-hidroxi indolacético).

A dopamina constitui-se no melhor substrato para a MAO<sup>28</sup>, dando como resultado o ácido 3-4-dihidroxi fenilacético (DOPAC). Êste composto, quando O-metilado, dará origem ao ácido homovanílico (fig. 5).

A ausência quase total de dopamina na medular da supra-renal pode ser devida à sua rápida metabolização, como provável mecanismo de defesa para a super-produção de CA.

Todos os metabólitos são excretados pelos rins in natura e sob a forma conjugada (glicuronidatos).

#### Falsos neurotransmissores

Algumas substâncias administradas exôgenamente, como a alfa-metil-dopa e alfa-metil-metatirosina e outras, de ocorrência normal no organismo, como a tiramina, podem entrar no ciclo metabólico das CA e agem como falsos neurotransmissores.

Assim, como exemplo, a alfa-metil-dopa pode seguir as mesmas etapas da síntese de NE<sup>43</sup> (fig. 6), isto é, ser descarboxilada e beta-hidroxiada nos compartimentos de síntese da NE. Desloca desta maneira o verdadeiro neurotransmissor e toma o seu lugar.

Se êste deslocamento fôr agudo, o seu efeito inicial é hipertensor, seguindo-se uma hipotensão, após a retirada da droga. Se o deslocamento fôr paulatino o resultado será de uma hipotensão.



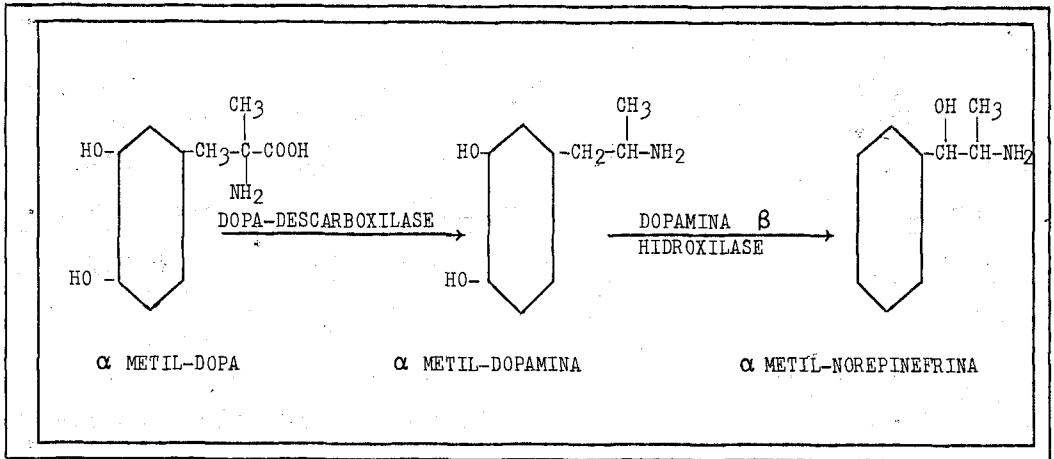


Fig. 6 - Mecanismo pelo qual a alfa-metil dopa atua como falso neurotransmissor

Durante a estimulação nervosa, o falso neurotransmissor será liberado pela terminação nervosa; sua potência é, contudo, extremamente reduzida em relação à NE. Alguns falsos transmissores também atuam como bloqueadores de síntese, como é o caso da alfa-metildopa; esta substância, utilizada largamente no tratamento da hipertensão arterial, atua, predominantemente, como falso neurotransmissor e não como bloqueador da síntese<sup>26</sup>.

Com a alfa-metil-metatirosina ocorrem as mesmas reações bioquímicas citadas<sup>25</sup>. Ela é transformada no metaraminol (aramina) nas terminações nervosas e desloca os neurotransmissores. O metaraminol pode também ser administrado diretamente ao paciente e é captado pelas terminações nervosas. Em clínica, utiliza-se esta substância com o objetivo de aumentar a resistência periférica através de liberação do NE.

Os efeitos hipotensores dos bloqueadores da MAO são aparentemente dependentes da formação de falsos neurotransmissores. Durante o bloqueio da MAO a tiramina, que normalmente é oxidada, acumula-se nos tecidos e serve de substrato para a dopamina beta-hidroxilase e é convertida na octopamina, que se acumula nos grã

nulos de estocagem juntamente com NE. Quando da sua liberação pelo estímulo nervoso, pode ser observada diminuição de atividade simpática apesar da diminuição do catabolismo da NE pela inibição da MAO, já que a octopamina tem 1/800 da potência do verdadeiro neurotransmissor<sup>63</sup>.

#### IV - FATORES QUE INFLUENCIAM A SECREÇÃO DE CA

##### a) Efeito dos bloqueadores de síntese

O bloqueio de uma das fases de hidroxilação da tirosina diminui, como seria de se esperar, a biossíntese das CA in vivo. Os inibidores da tirosina hidroxilase são os mais ativos, talvez porque esta enzima seja fator limitante da síntese de CA<sup>91</sup>. Com exceção do dissulfiram (antabuse), inibidor da dopamina beta-hidroxilase (tabela 1), os outros inibidores desta enzima ou da des-carboxilação não reduzem apreciavelmente os níveis de CA endógenas<sup>66</sup>.

Muitos inibidores também esvaziam os tecidos do conteúdo de CA, particularmente agentes como a alfa-metil-dopa e alfa-metil-tirosina, por mecanismo de deslocamento das aminas naturais pelos aminoácidos alfa-metilados (vide falsos neurotransmissores).

Com a administração da alfa-metil-tirosina as pacientes que devem ir à cirurgia por feocromocitoma, consegue-se a redução da NE a níveis indosáveis; entretanto, na medular supra-renal, os níveis de CA são apenas parcialmente reduzidos. A tabela 1 relaciona os diversos bloqueadores de síntese.

##### b) Ação dos mecanismos de regulação humoral endógena

Existe íntima interação dos diversos hormônios frente a uma situação tendente a alterar a integridade do organismo. Assim, a figura 7 mostra esquematicamente, este tipo de interação entre a serotonina e histamina e calicreína-cinina. Verifica-se que a

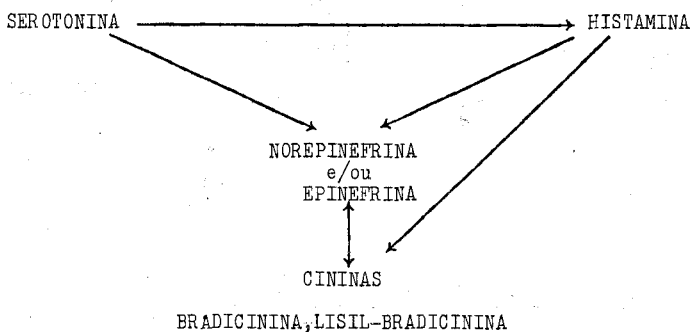


Fig. 7 - Diagrama mostrando as interações entre os peptídios vasoativos e aminas. As flechas assinalam que uma substância pode ser liberada em circulação pela ação da outra. Apud Melmon e col.<sup>64</sup>.

serotonina e histamina promovem a liberação de CA e vice-versa. O mesmo fato é verdadeiro para as cininas. Estes são peptídios ativos que se constituem nos mais potentes vasodilatadores conhecidos. Sua ação não é afetada pelos alfa ou beta bloqueadores adrenérgicos, produzem a constrição dos músculos bronquiais, aumentam o tonus e a motilidade intestinal, aumentam a permeabilidade capilar e promovem a leucotaxia. A figura 8 mostra a interseção do sistema-caliceína-cinina-cininas<sup>64</sup>, ilustrando as várias fontes de caliceína e a participação do fator Hageman, as fontes das cininases e os fatores farmacológicos que atuam sobre este sistema. Assim o cininogênio, uma alfa<sub>2</sub>-globulina é ativada pela caliceína (glandular, granulocítica ou circulante inativa) e dá origem à cinina que é destruída pela cininase.

Algumas experiências mostram que a caliceína é liberada da glândula salivar quando perfundida por NE<sup>46</sup> e de tumores carcinóides quando da administração de E ou álcool<sup>69,65</sup>.

Existe íntima relação entre o sistema gerador de cininas

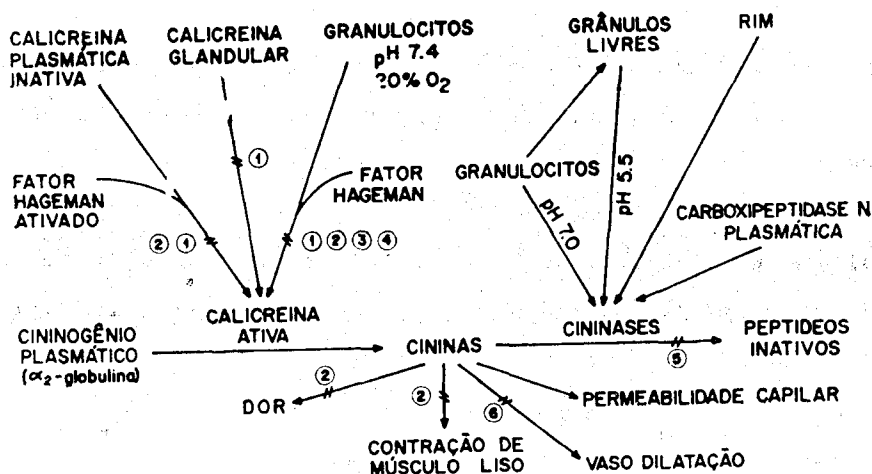


Fig. 8 - Interação do sistema calicreína - ðinina - cininase, ilustrando as várias fontes de calicreína, a participação do fator Hageman e fontes de cininases e fases nas quais a síntese, destruição e efeitos das aminas são influenciadas por agentes farmacológicos; (1) glicocorticóides; (2) salicilatos; (3) colchicina; (4) baixa oxigenação, cianeto, EDTA, ácido E - aminocapróico e (6) fenotiazinas. Apud Melmon e col.<sup>64</sup>.

e as CA e entre a bradiceína formada e uma variedade de aminas exógenas e endógenas. Tumores compostos de tecido cromafínico bem diferenciado podem liberar calicreína no sangue<sup>70</sup>, que produz a lisil-bradiceína, decapeptídeo que é rapidamente convertido em bradiceína por uma aminopeptidase do plasma. A bradiceína, assim formada, produz todos os seus efeitos inclusive na vasodilatação. As mais altas concentrações das cininas são verificadas durante o "flushing"<sup>69,70,71</sup>, que certos pacientes com feocromocitoma apresentam. Ainda que estas interações estejam bem estabelecidas o seu significado teleológico não é compreendido.

Experiências mostram que a ação da angiotensina era quase completamente abolida pelo bloqueio do neurônio adrenérgico. Este fato sugere que a ação de pequenas doses deste polipeptídeo poderia ser mediada pelo sistema nervoso autônomo. Estas pequenas doses têm profundo efeito facilitador nas descargas dos nervos simpáticos produzidas artificialmente, facilitando a liberação de NE<sup>60</sup>. Quando se administra tiramina ao indivíduo que recebeu prê-

viamente angiotensina tem-se liberação consideravelmente maior de NE. As experiências mostraram que nas fases agudas e crônicas da hipertensão arterial obtêm-se resposta pressora pela infusão da angiotensina e tiramina, fato que não se observa quando somente esta última é infundida<sup>53</sup>. Na hipertensão renovascular, os pacientes que apresentaram aumento da pressão arterial pela administração da tiramina não tiveram incremento desta resposta com a administração simultânea da angiotensina, o que é explicado pelo prévio aumento de renina que ocorre nestes pacientes.

### c) Influência do "stress" de diversas naturezas

Experiências em animais<sup>37</sup> mostraram que ratos normais, quando colocados a 4°C, aumentam o seu metabolismo basal em cerca de 2 vezes, o que é acompanhado de um aumento da atividade da lipase nos tecidos gordurosos e mobilização de ácidos graxos livres. Além de duplicar a mobilização dos ácidos graxos há aumento de cerca de 70% da glicemia, mecanismo este que será discutido mais adiante. O bloqueio adrenérgico nestes animais faz com que ele perca temperatura e morra, em cerca de 3 horas, com temperatura corpórea de 15°C. Nesta situação de bloqueio, os efeitos sobre o metabolismo dos ácidos graxos livres e da glicose não são observados.

Em casos de queimaduras extensas por nós seguidos com dosagem de VMA, não tivemos oportunidade de verificar aumento deste metabólito. No "stress" cirúrgico, entretanto, estudos preliminares por nós realizados, em 4 casos, mostraram incremento nítido do VMA, tanto no intra como no pós-operatório imediato.

O aumento da secreção de aminas simpáticas, que ocorre em resposta a hipoglicemia, foi posto em evidência concomitantemente por Cannon e col.<sup>19</sup> e Houssay e col.<sup>50</sup>.

Em cães levados à hipoglicemia, Satak<sup>75</sup> encontrou aumento destas substâncias no sangue coletado diretamente da veia su-

pra-renal, enquanto Holzbauer e Vogt<sup>48</sup>, utilizando as mesmas preparações, punham em evidência o incremento plasmático da E.

Com a demonstração da presença da NE na medular da supra-renal por Bülbring e col.<sup>16</sup>, experiências foram realizadas em gatos em hipoglicemia, tendentes a demonstrar o incremento desta amina simpática. Ficou evidenciado que o aumento de NE era de pequena magnitude, ao passo que a E era responsável pela maior parte da secreção glandular.

Trabalhos posteriores de Goldfien e col.<sup>39</sup>, utilizando-se de técnicas fluorimétricas para CA totais, N e NE, vieram confirmar estes dados. A secreção que se segue à hipoglicemia é rápida e acentuada e os níveis secretórios retornam à normalidade com a administração de glicose. O incremento de NE ocorre mais tardiamente, cerca de 2 1/2 a 4 horas após a insulina.

A reatividade do sistema nervoso simpático foi estudada através da secreção urinária de VMA em normais e hipertensos, após a administração de insulina isenta de glucagon<sup>58</sup>. Os pacientes hipertensos mostraram aumento significativo na excreção de VMA durante a hipoglicemia, ao passo que nos indivíduos normais o incremento não foi estatisticamente significativo pelos parâmetros usados na experiência (fig. 9).

É referido na literatura que o exercício muscular e as emoções aumentam a secreção de CA. Leonowicz<sup>57</sup> mostrou que mulheres neuróticas, submetidas a emoções por cateterização vesical, mostravam aumento de VMA.

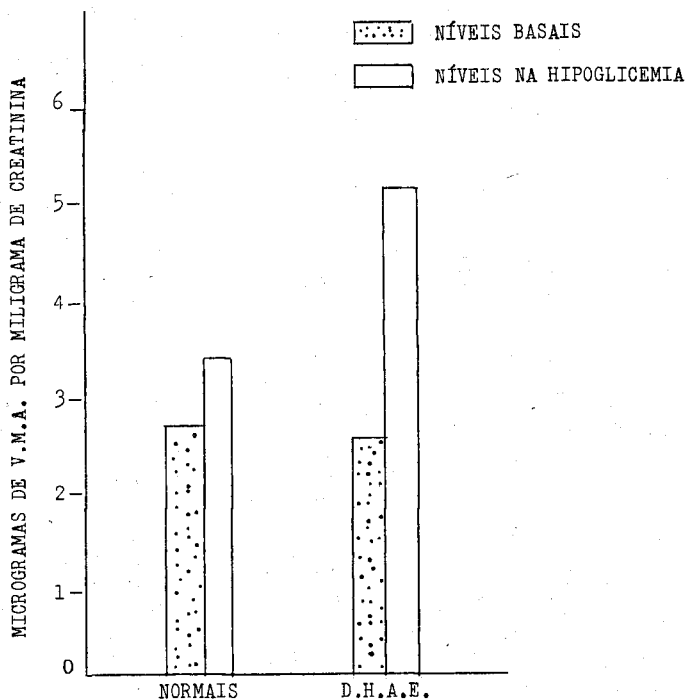


Fig. 9 - Comparação das médias dos valores basais de V.M.A. urinário com os de hipoglicemia em indivíduos normais e em portadores de doença hipertensiva arterial essencial (D.H.A.E.)<sup>68</sup>.

#### d) Hipertensão arterial e catecolaminas

Seria de se esperar que se tentassem relacionar os níveis de excreção de CA e seus metabólitos com estados patológicos outros que não o feocromocitoma, em que a pressão arterial estivesse alterada. Dêste ponto de vista, uma das primeiras correlações surgiu com o trabalho de Luft e von Euler<sup>58</sup>, no qual êstes autores demonstraram menor excreção de NE em pacientes com hipotensão postural por bloqueio do sistema nervoso simpático.

Na doença hipertensiva arterial essencial (DHAE) vários autores têm estudado a excreção de VMA. Os achados são, contudo,

contraditórios. Os níveis altos encontrados por von Studnitz<sup>95</sup> contrastam com os dados de outros investigadores. Para Brunjes e col.<sup>15</sup> os valôres urinários VMA na DHAE são menores que em indivíduos normais. A maioria dos trabalhos<sup>15,38,61,68,83,88</sup>, entretanto, não relata diferenças significantes entre os dois grupos. Aos mesmos resultados chegaram Dotti e col.<sup>30</sup> que estudando hipertensos, somente notaram diferenças em indivíduos do sexo masculino e que eram portadores de moléstia cardíaca coronariana. Nestes, o VMA era maior que no grupo de normais e nos portadores de DHAE de ambos os sexos.

O encontro de VMA normal na hipertensão não autoriza a concluir que o sistema nervoso simpático não tenha o seu papel na etiopatogenia da doença.

A excreção de CA ou seus metabólitos pode sofrer a influência de diversos fatores, fisiológicos e patológicos.

Assim, a cinética compartimental mostra que, após a sua liberação, grande parte das CA é captada pelas terminações nervosas. O bloqueio desta captação, em condições patológicas ou pela administração de drogas, poderia modificar os níveis excretórios de VMA (ao mesmo tempo que as CA atuariam mais intensamente sobre os órgãos efetores), sem que isto representasse hiperatividade do sistema nervoso simpático. Em ratos, levados a estados hipertensivos pela administração de acetato de desoxicorticosterona e dieta rica em sal, de Champlain e col.<sup>27</sup> demonstraram menor captação de E radioativa em diversos órgãos, como baço, coração, intestinos, músculo esquelético e rins.

Inversamente, uma maior secreção de CA, acompanhada por sua vez de maior estocagem ou reciclagem entre os vários compartimentos, poderia não alterar a excreção de VMA, apesar de uma hiperatividade do sistema nervoso simpático.

Aos mesmos resultados finais já expostos poderiam levar



as variações da atividade das enzimas catabolizantes COMT e MAO. Estas atividades enzimáticas foram, contudo, investigadas nos casos de DHAE sem que se pudesse evidenciar sua diminuição, o que poderia explicar uma maior exposição do organismo às formas ativas das aminas simpáticas.

Deve-se levar também, em consideração possível comprometimento da depuração renal, quando se sabe que, frequentemente, nos casos de DHAE se encontram alterações naquele órgão, ainda que von Studnitz não tenha achado diferenças de excreção de VMA nos casos de insuficiência renal.

Na suposição de que todos os mecanismos de interferência aqui eventados não influenciasssem os níveis de CA e de seus metabólitos, e que os dados de excreção urinária fossem representação fiel da secreção simpática, restaria ainda a hipótese de uma maior sensibilidade dos hipertensos à ação das aminas pressoras, como sugerem as investigações de Doyle e Fraser.

Os trabalhos realizados em pacientes com DHAE, sob ação da insulina, mostraram que concomitantemente à elevação do VMA há via nestes pacientes queda mais lenta da glicemia, quando comparados aos normais (fig. 10).

Dados de literatura têm mostrado que, em animais, a infusão da E diminui a captação periférica de glicose. Assim, Fritz e col. observaram que a infusão de E inibe o desaparecimento da glicose, em caes eviscerados e sujeitos a ação da insulina, fato verificado tanto nos estados de hipo como de hiperglicemia.

Sutherland sugere que a E atua induzindo a glicogenólise nos tecidos periféricos com subsequente aumento da glicose-6-fosfato, inibindo assim a ação da hexoquinase.

Por outro lado, é conhecida a ação da E sobre a glicogenólise hepática que seria o segundo fator a explicar esta alteração no metabolismo dos hidratos de carbono. Sokal e col. verificaram

caram que o efeito sôbre o glicogênio muscular se fazia sentir com doses muito menores de E daquelas necessárias para produzir a glicogenólise hepática. Mesmo quando a administração de E era feita por via intraperitoneal o que leva a uma concentração hepática muito maior, o efeito observado era mais intenso na glicogenólise muscular.

Um terceiro mecanismo de ação da E neste setor tem sido mostrado; a inibição da secreção insulínica pelas aminas simpáticas, atuando sôbre os receptores adrenérgicos pancreáticos<sup>62,73</sup>.

Êste quadro poderia, em muitos casos, simular o criptohiperaldosteronismo primário oligossintomático postulado por Conn<sup>22</sup>, em seus trabalhos, nos quais êste autor encontra altas incidências desta nosologia nos pacientes com DHAE<sup>68</sup>.

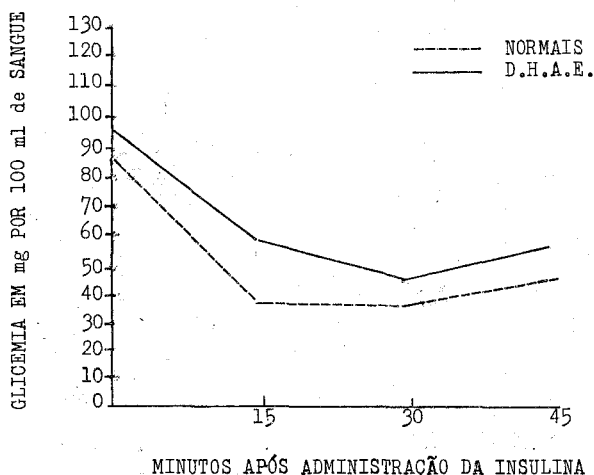


Figura 10 : Curvas traçadas tomando-se as médias dos valores das glicemias dos indivíduos normais e portadores de D.H.A.E. sob a ação de insulina.

### Efeitos metabólicos das CA

O mecanismo pelo qual diversos hormônios atuam tem sido atribuído a uma interação com o sistema adenil ciclase da membrana<sup>86</sup>. Este promoveria o acúmulo da 3'-5' adenosil monofosfato cíclico (3'-5' AMP<sub>c</sub>), segundo mensageiro que promoveria as reações enzimáticas celulares. A resposta metabólica celular a este mesmo estímulo se daria segundo as características próprias de cada célula. Assim, o acúmulo de 3'-5'-AMP<sub>c</sub> nas células tubulares renais modificariam a sua permeabilidade à água, enquanto que a córtex supra-renal aumentaria a síntese de esteróides e as células hepáticas promoveriam a glicogenólise. Em cada tipo destas células um receptor específico (fig. 11) reconheceria a vasopressina, E ou a adrenocorticotrofina (ACTH).

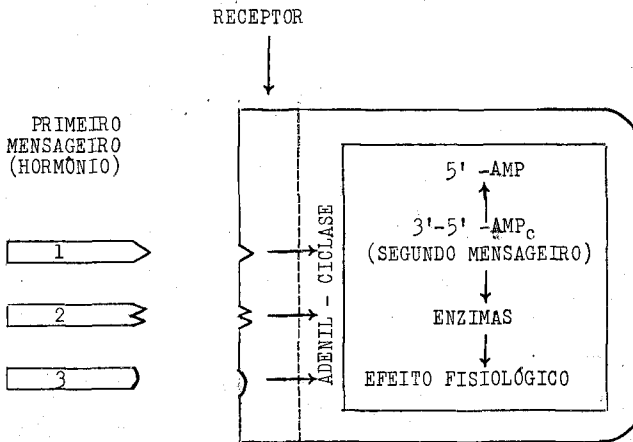


Fig. 11 - Esquematização teórica da interação dos hormônios e do sistema adenil-ciclase na célula. 1,2,3 - hormônios ; 5'-AMP = 5' adenosil-monofosfato. 3'5'-AMP = adenosil-monofosfato cíclico. Modificado de Sutherland e col.<sup>86</sup>.

O acúmulo da 3'-5' AMP<sub>c</sub> parece ser estimulado pelas CA nos seguintes tecidos: fígado, coração, músculo esquelético, tecido adiposo, musculatura lisa intestinal, útero, pulmões, baço, cérebro, glândula parótida<sup>87</sup>. Esta enzima está presente em todas as

células animais examinadas, exceto nos eritrócitos não nucleados.

O ATP é o substrato da reação de formação do 3'-5' AMP<sub>c</sub> que por sua vez é inativado pela fosfodiesterase. Outra maneira pela qual poderíamos ter aumento do 3'-5' AMP<sub>c</sub> seria pela inibição da fosfodiesterase (fig. 12). Esta condição é verificada na prática pela incubação de tecidos ou administração de teofilina que inibe a fosfodiesterase.

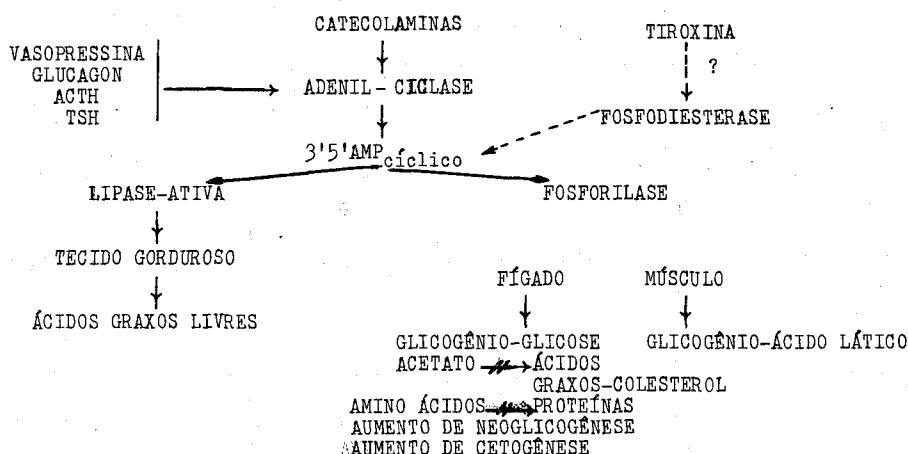


Fig. 12 - Mecanismo pelo qual as catecolaminas promovem algumas das suas ações metabólicas.

A fosfodiesterase não foi, porém, estudada, convenientemente, em relação a outros agentes farmacológicos que podem afetar a sua ação como, por exemplo, a tiroxina, que diminuiria a sua atividade. Esta enzima é de distribuição mais universal que a adenil-ciclase e está parcialmente localizada tanto na partícula como na fração solúvel celular<sup>17,21,29</sup>.

Várias drogas, como as metilxantinas, certos derivados de benzotiadiazina e puromicina, são capazes de inibir a fosfodiesterase o que poderia explicar certas ações farmacológicas destas drogas. Entre os componentes celulares que inibem esta enzima<sup>17,77,78</sup> encontram-se o ATP, pirofosfato e o citrato<sup>21</sup>.

a) Ação sobre o metabolismo das gorduras

É bem estudada a ação lipolítica das CA, ACTH, glucagon e tireotrofina (TSH). As CA estimulam a liberação dos ácidos graxos a partir de triglicérides. Esta ação é antagonizada por uma variedade de agentes entre os quais se incluem a insulina, as prostaglandinas<sup>13</sup>, o ácido nicotínico e os bloqueadores adrenérgicos<sup>20,92</sup>.

Estas ações lipolíticas das CA e os mecanismos de antagonismo revelados pelos agentes citados parecem ser mediados pelo sistema adenil-ciclase com acúmulo de 3'-5' AMP<sub>c</sub> (fig. 12), que aumentaria a atividade da lipase em forma ativa. Tanto a lipólise como a concentração de 3'-5' AMP<sub>c</sub> aumentam quando tecido gorduroso é incubado com E e os níveis de lipólise são proporcionais aos níveis do AMP<sub>c</sub>.

A insulina que, pelos trabalhos de Jungs e Bals<sup>32</sup>, antagoniza os efeitos da CA na lipólise, causa uma rápida e dramática queda dos níveis de AMP<sub>c</sub> no tecido gorduroso. Semelhantemente, a prostaglandina também tem sido estudada quanto à diminuição do AMP<sub>c</sub> no tecido gorduroso<sup>12, 18, 86</sup>. A prostaglandina E, mostrou antagonizar a ação lipolítica do ACTH<sup>13</sup>, glucagon e TSH<sup>92</sup>.

Descobertas, há 30 anos, no líquido seminal humano, as prostaglandinas<sup>13</sup> são compostos lipídicos recentemente identificados na maioria dos tecidos dos mamíferos e que possuem uma grande variedade de ações fisiológicas. Quimicamente são ácidos graxos modificados por reações de ciclização e oxidação. As enzimas responsáveis por estas reações foram demonstradas em vários tecidos e, especialmente, nas glândulas vesiculosas do carneiro, de onde são extraídas para serem utilizadas em métodos práticos de biosíntese.

As prostaglandinas diferem entre si qualitativa e quantitativamente, possuindo um espectro muito amplo de ações fisiológicas.

cas. São estimuladoras da musculatura lisa, e inibem a lipólise, a agregação plaquetária e a secreção gástrica. Sob estes aspectos elas se situam entre os mais potentes compostos conhecidos. A formação e liberação das prostaglandinas é determinada pela atividade nervosa central e periférica. O significado da sua presença em alta concentração biológica no líquido menstrual e no líquido amniótico, a termo, é desconhecido. O verdadeiro papel fisiológico destes compostos recentemente descobertos está ainda para ser estabelecido. As prostaglandinas são liberadas pela estimulação nervosa e têm ações opostas à da estimulação nervosa, o que sugere um mecanismo de auto-regulação negativa ("feed-back" negativo). Assim, a estimulação simpática induz a lipólise no tecido gorduroso (através da secreção de CA) ao mesmo tempo que é promovida a liberação de prostaglandinas que têm ações anti-lipolíticas. No estômago, a estimulação vagal determina aumento secretório, antagonizado pela liberação simultânea de prostaglandinas que possuem uma potente ação antisecretória.

No fígado, a E inibe a incorporação de acetato em ácidos graxos e colesterol e aumenta a cetogênese. O efeito lipolítico.. das CA pode ser bloqueado pelos alfa e beta bloqueadores adrenérgicos.

#### b) Ação sobre o metabolismo dos hidratos de carbono (HC)

As CA atuam sobre o metabolismo dos HC através de três mecanismos. Um deles é representado pela liberação hepática de glicose proveniente dos estoques de glicogênio. Este efeito é mediado pelo sistema adenil-ciclase que ativa a fosforilase que se constitui, no fígado, no fator limitante da conversão de glicogênio em glicose. Experiências em ratos demonstraram que o tratamento prévio do animal com xantinas potencializa a resposta hiperglicemiante do animal que recebeu CA.

No músculo, as CA determinam menor captação de glicose

ao mesmo tempo que promovem o consumo do glicogênio muscular. Este segundo mecanismo é, provavelmente, semelhante, mas não idêntico, ao que ocorre no fígado. A ativação da fosforilase muscular leva a uma hiperlactacidemia ao invés de uma hiperglicemia devido ao padrão enzimático diverso, incluindo a falta da glicose-6 - fosfatase no músculo. No fígado, as CA promovem aumento da neoglicogenese e impedem a incorporação de aminoácidos em proteínas ... (fig. 12). Estas ações hepáticas das CA são evidenciadas ainda com maior potência pelo glucagon.

Porte<sup>7</sup> demonstrou que o estímulo na secreção de insulina pelo pâncreas é mediado através dos beta-receptores, enquanto que a supressão desta liberação é mediada pelos alfa-receptores. Assim, a administração de CA inibiria a liberação de insulina, sendo de esperar-se uma tendência à normalização de curvas glicêmicas anormais, em portadores de feocromocitoma, pela administração de alfa-bloqueadores adrenérgicos.

Estes três mecanismos provocam uma tendência à hiperglicemia em pacientes com hipercatecolaminemia endógena ou exógena.

#### c) Ações calorígenéticas das CA

Já foram referidas as experiências em ratos normais que, quando colocados a 4°C<sup>37</sup>, têm o seu metabolismo aumentado em cerca de duas vezes, ao mesmo tempo em que se verifica aumento na atividade da lipase do tecido gorduroso, causando a mobilização de ácidos graxos livres. A concentração plasmática destes ácidos aumenta em cerca de duas vezes e a glicemia eleva-se em 70%. O bloqueio adrenérgico nestes animais faz com que percam temperatura e morram em cerca de 3 horas. Nesta situação, a sua temperatura corpórea é de 15°C e os efeitos sobre os ácidos graxos livres e glicose não são observados.

O efeito calorigênico da E depende da produção de ácido láctico<sup>61</sup> e quando esta produção está impedida por qualquer fator,

o aumento de consumo de  $O_2$ , que acompanha este efeito calorigênico, não se verifica. A administração de ioimbina, ergotamina, clo-ro-iso-prenalina e pronetalol inibem tanto a produção de calor como o consumo de  $O_2$ . O ácido nicotínico, que bloqueia o efeito lipolítico da E sem influenciar a produção do ácido lático, não modifica o efeito calorigênico das CA. A NE tem efeito menor que a E sobre a produção do calor, o que está de acordo com a menor elevação de ácido lático, observada com a administração deste composto. A administração de NE, entretanto, tem se mostrado mais ativa na mobilização de ácidos graxos livres. A figura 13 esquematiza<sup>59</sup> as diversas vias pelas quais as CA influenciam a produção de calor.

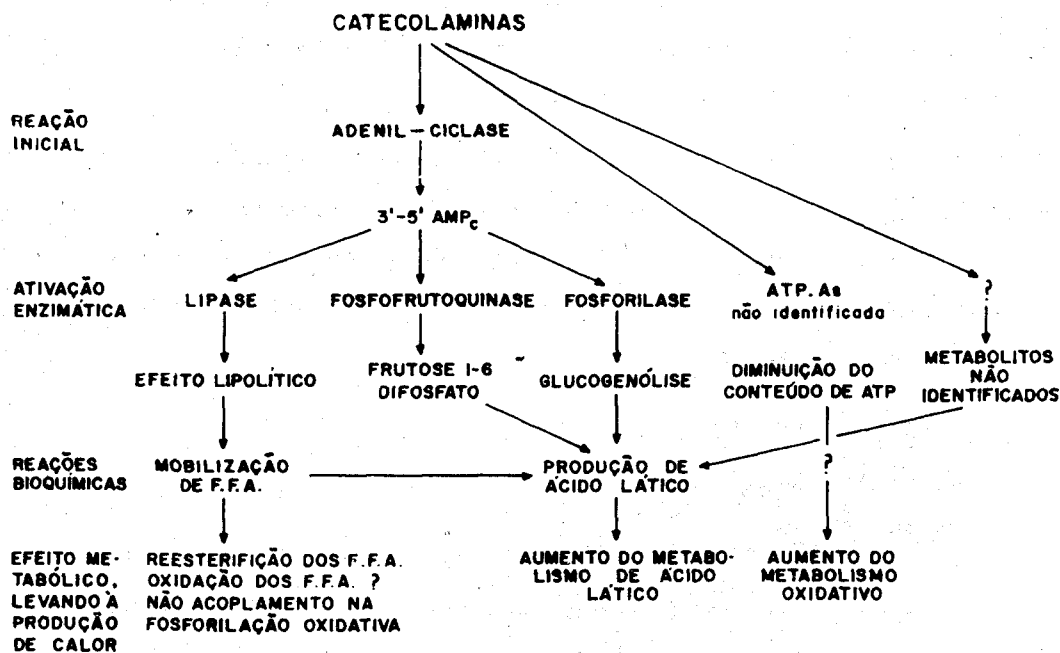


Fig. 13 — Diferentes mecanismos que podem ser importantes na produção de calor pelas catecolaminas. *Apud* Lundholm e col.<sup>59</sup>.



d) Efeitos sôbre o sistema cardiovascular (SCV)

O estímulo simpático no SCV leva a um cronotropismo e inotropismo positivos, diminuição da atividade de glicogênio-sintetase e aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio<sup>87</sup>.

É possível que o AMP<sub>c</sub> tenha papel importante na regulação da função cardiovascular. Evidências consideráveis indicam que nestes tecidos, onde os receptores beta estão presentes, eles são associados ao sistema adenil-ciclase.

O estímulo dos beta-receptores ocasionaria aumento do AMP<sub>c</sub>, enquanto que o estímulo alfa-receptor diminuiria o acúmulo deste composto. Isto foi sugerido por Turttle e col.<sup>90</sup> com base em seus experimentos sôbre o efeito da teofilina e bloqueadores adrenérgicos em relação a secreção de insulina. A implicação destes fatos é a de que no SCV a vasoconstricção poderia ser mediada por diminuição nos níveis de AMP<sub>c</sub> na musculatura lisa. Isto, entretanto, não se baseia em dados concretos.

Os níveis da 3'-5' AMP<sub>c</sub> aumentam 3 segundos após a administração da E. O pronetalol (netalide), bloqueando o acúmulo do AMP<sub>c</sub>, impede a ação do isoproterenol sôbre a força contráctil<sup>84</sup>. A teofilina é descrita como atuando sôbre a fosfodiesterase, aumentando em 8 vezes a ação da NE.

O efeito vasodilatador pode ser provocado por diferentes mecanismos (fig. 14)<sup>59</sup>. A ação das CA na vasodilatação é classicamente atribuída ao estímulo dos beta-receptores da musculatura lisa. Este efeito é verificado sob a administração de alfa-bloqueadores adrenérgicos. Os efeitos vasoconstritores normalmente, sobrepujam os efeitos relaxadores. Os únicos vasos isolados que se dilatam pela ação da E são os coronarianos de certos animais (sem o prévio tratamento com bloqueadores alfa-adrenérgicos). Desde que eles não se contraem mesmo com a administração de altas doses de E é provável que estes vasos não possuam alfa-receptores (fig.14).

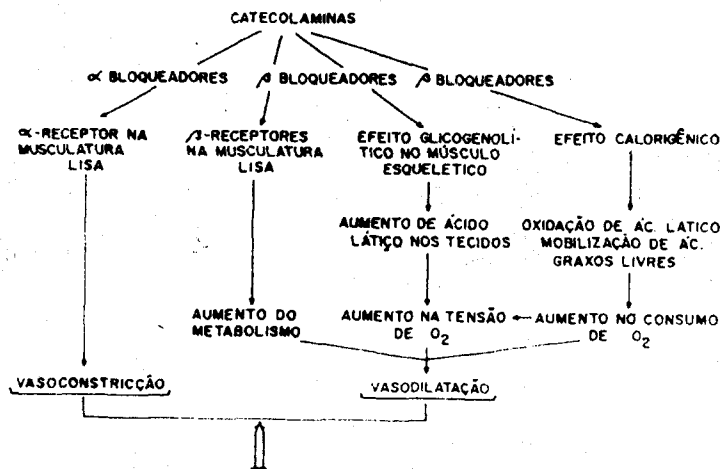


Fig. 14 - Diferentes mecanismos pelos quais as catecolaminas podem induzir à vasodilatação. O efeito vasodilatatório é antagonizado pela ação vasoconstrictiva e existe um equilíbrio entre os dois efeitos das catecolaminas. Apud Lundholm e col.<sup>59</sup>.

### Dopamina e função cerebral

A dopamina pode hoje em dia ser encarada como uma substância potente na regulação de alguns centros extrapiramidais<sup>49</sup>, especialmente a substância negra e pálida. Está, principalmente, confinada às regiões citadas, localizando-se em neurônios específicos e terminações nervosas. Existe uma correlação entre a concentração de dopamina no cérebro e o estado funcional dos centros extrapiramidais após a administração de certas drogas. Esta correlação é também observada em algumas alterações extrapiramidais (parkinsonismo genuíno e induzido por drogas) e a diminuição da dopamina na substância negra, no estriado e no pálido. A substância negra parece ter influência sobre a concentração de dopamina no pálido através das fibras nigro-estriadas, ricas destas aminas.

Diversos dados, mostrando que na retina e na eminência média (incluindo a haste pituitária) a dopamina pode ser a CA predominante, levam à suposição de que esta amina, nestas estruturas,

exerce uma ação específica.

ABSTRACT

Reviewed herein is an up to date survey of the biosynthesis, storage, secretion, compartmentalization, metabolism of catecholamines, and fate of its end products. Special emphasis is focused on the main factors which influences the secretion of amines: effects of the blockade agents, action of the mechanism of the humoral endogen regulation and effect of the various stressors. The relationship between arterial hypertension and catecholamines is also reviewed. Metabolic effects of catecholamines are studied in relation to its common action upon adenyliclase system. In particular is reviewed the action of catecholamines on carbohydrate, lipides, its calorigenic action and action on cardiovascular system.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARMSTRONG, M.D.; McMILLAN, A. & SHAW, K.N.F. - 3-Methoxy -  
-4-hydroxy-D-mandelic acid, a urinary metabolite of nore-  
pinephrine. *Biochem. biophys. Acta (Amst.)* 25:422-423, 1957.
2. AXELROD, J. - O-methylation of epinephrine and other cate-  
chols in vitro and in vivo. *Science* 126: 400-401, 1957.
3. AXELROD, J. - Purification and properties of phenylethano-  
-amine-N-methyl transferase. *J. biol. Chem.* 237: 1657-1660,  
1962.
4. AXELROD, J.; ALBERS, W. & CLEMENTE, C.D. - Distribution of  
catechol O-methyl transferase in the nervous system and  
other tissues. *J. Neurochem.* 55: 68-72, 1959.
5. AXELROD, J.; GORDON, E.; HERTTING, G.; KOPIN, I. J. &  
POTTER, L.T. - On the mechanisms of tachyphylaxis to tyra-  
mine in isolated rat heart. *Brit. J. Pharmacol.* 19: 53-63,  
1962.
6. AXELROD, J. & LAROCHE, J.M. - Inhibition of O-methylation  
of epinephrine and norepinephrine in vitro and in vivo.  
*Science* 130: 800, 1959.
7. AXELROD, J.; SENOH, S. & WITKOP, B. - O-methylation of cate-  
chol amines in vivo. *J. Biol. Chem.* 233: 697-701, 1958.

8. AXELROD, J. & TOMCHICK, R. - Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J. biol. Chem.* 233: 702-705, 1958.
9. BACQ, Z. M. - Recherches sur la physiologie et la pharmacologie du système nerveux autonome. Sensibilisation à l'adrénaline et à l'excitation des nerfs adrénergiques par les antioxygènes. *Bull. Acad. roy. Méd. Bel.* 15: 627-647, 1935.
10. BANKS, P. & BLASCHKO, H. - In second Symposium on Catecholamines. Section IV. Properties of adrenergic tissues. I. Chromaffin tissue. *Pharmacol. Rev.* 18: 453-456, 1966.
11. BAUDHUIN, P.; BEAUFAY, H.; RAHMANLI, Y.; SELLINGER, O.Z.; WATTIAUX, R.; JACQUES, P. & de DUVE, C. - Tissue fractionation studies. 17. Intracellular distribution of monoamine oxidase, aspartate aminotransferase, alamine aminotransferase, D-amino acid oxidase and catalase in rat-liver tissue. *Biochem. J.* 92: 179-184, 1964.
12. BERGSTRÖM, S. - Prostaglandins: members of a new hormonal system. *Science* 157: 382-391, 1967.
13. BERGSTRÖM, S.; CARLSON, L. A. & WEEKS, J.R. - The prostaglandins: a family of biologically active lipids. *Pharmacol. Rev.* 20: 1-48, 1968.
14. BLASCHKO, H. - Amineoxidase. In BOYER, P. O.; LARDY, H.A. & MYRBÄCK, K., ed. - *The enzymes*. 2nd ed. New York, Academic Press, 1963. vol. 8, p. 337.
15. BRUNJES, S.; HAYWOOD, L.J. & MARONDE, R.E. - A controlled study of the antihypertensive response to an MAO inhibitor. B. Urinary excretion of catecholamines and their metabolites. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 107: 982-992, 1963.

16. BULBRING, E. & BURN, J. H. - Liberation of noradrenaline from the suprarenal gland. *Brit. J. Pharmacol.* 4: 202-208, 1949.
17. BUTCHER, R. W. & SUTHERLAND, E. W. - Adenosine 3'-5'-phosphate in biological materials. I. Purification and properties of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase and use of this enzyme to characterize adenosine 3',5'-phosphate in human urine. *J. biol. Chem.* 237: 1244-1250, 1962.
18. BUTCHER, R. W. & SUTHERLAND, E. W. - The effects of the catecholamines, adrenergic blocking agents, prostaglandin E<sub>1</sub>, and insulin on cyclic AMP levels in the rat epididymal fat pad in vitro. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 139: 849-859, 1967.
19. CANNON, W.B.; McIVER, M. A. & BLISS, S. W. - Studies on the conditions of activity in endocrine glands. XIII. A sympathetic and adrenal mechanism for mobilizing sugar in hypoglycemia. *Amer. J. Physiol.* 69: 46-66, 1924.
20. CARLSON, L. A. & BALLY, R. P. - Inhibition of lipid mobilization. In RENOLD, A. E. & CAHILL, G. F. - Handbook of Physiology. Section 5: Adipose tissue. Washington, American Physiological Society, 1965. p. 557.
21. CHEUNG, W. Y. - Properties of cyclic 3'-5'-nucleotide phosphodiesterase from rat brain. *Biochemistry* 6: 1079-1087, 1967.
22. CONN, J. W. - Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *New Engl. J. Med.* 273: 1135-1143, 1965.
23. COWAN, F. F.; CANNON, C.; KOPPANYI, T. & MAENGWYN-DAVIES, G.D. - Reversal of phenylalkylamine tachyphylaxis by nore-

- pinephrine. *Science* 134: 1069-1070, 1961.
24. CREVELING, C.R.; DALY, J.W.; WITKOP, B. & UDENFRIEND, S. - Substrates and inhibitors of dopamine- $\beta$ -oxidase, *Biochem. biophys. Acta* 64: 125-134, 1962.
  25. CROUT, J.R. & SHORE, P.A. - Release of metaraminol (Aramine) from the heart by sympathetic nerve stimulation *Clin. Res.* 12: 180, 1964.
  26. DAY, M.D. & RAND, M.J. - A hypothesis for the mode of action of  $\alpha$ -methyldopa in relieving hypertension. *J. Pharm. Pharmacol.* 15: 221-224, 1963.
  27. de CHAMPLAIN, J.; KRAKOFF, L.R. & AXELROD, J. - Catecholamine metabolism in experimental hypertension in the rat. *Circulation Res.* 20: 136-145, 1967.
  28. DEEDS, F.; BOOTH, A.N. & JONES, F.T. - Methylation and dehydroxylation of phenolic compounds by rats and rabbits. *J. biol. Chem.* 225: 615-621, 1957.
  29. de ROBERTIS, E.; ARNAIZ, G.R.D.L.; ALBERICI, M.; BUTCHER, R.W. & SUTHERLAND, E.W. - Subcellular distribution of adenylyl cyclase and cyclic phosphodiesterase in rat brain cortex. *J. biol. Chem.* 242: 3487-3493, 1967.
  30. DOTTI, L.B.; SHILLING, F. & HASHIM, S.A. - Urinary excretion of vanillyl mandelic acid (VMA) in normal subjects and patients with coronary heart disease. *Fed. Proc.* 23: 566, 1964 (Abstract n. 2785).
  31. DOUGLAS, W.W. & POISNER, A.M. - On the mode of action of acetylcholine in evoking adrenal medullary secretion: increased uptake of calcium during the secretory response. *J. Physiol. (Lond.)* 162: 385-392, 1962.

32. DOUGLAS, W.W. & RUBIN, R.P. - The mechanism of catecholamine release from the adrenal medulla and the role of calcium in stimulus-secretion coupling. *J. Physiol. (Lond.)* 167: 288-310, 1963.
33. DOUGLAS, W.W. & RUBIN, R.P. - Mechanism of nicotinic action at the adrenal medulla: calcium as a link in stimulus secretion coupling. *Nature (Lond.)* 192: 1087-1089, 1961.
34. DOUGLAS, W.W. & RUBIN, R.P. - The role of calcium in the secretory response of the adrenal medulla to acetylcholine. *J. Physiol. (Lond.)* 159: 40-57, 1961.
35. DOYLE, A.E. & FRASER, J.R. - Vascular reactivity in hypertension. *Circulat. Res.* 9: 755-761, 1961.
36. FRITZ, I.B.; SHATTON, J.; MORTON, J.J. & LEVINE, R. - Effects of epinephrine and insulin on glucose disappearance in eviscerated dogs. *Amer. J. Physiol.* 189: 57-62, 1957.
37. GILGEN, A.; MAICKEL, R.P.; NIKODIJEVIC, O. & BRODIE, B.B. - Essential role of catecholamines in the mobilization of free fatty acids and glucose after exposure to cold. *Life Sci.* 1: 709-715, 1962.
38. GITLOW, S.E.; MENDLOWITZ, M.; KHASSIS, S.; COHEN, G. & SHA, J. - The diagnosis of pheochromocytoma by determination of urinary 3-methoxy, 4-hydroxymandelic acid. *J. Clin. Invest.* 39: 221-226, 1960.
39. GOLDFIEN, A.; ZILELI, M.S.; DESPOINTES, R.H. & BETHUNE, J.E. - The effect of hypoglycemia on the adrenal secretion of epinephrine and norepinephrine in the dog. *Endocrinology* 62: 749-757, 1958.
40. GOLDSTEIN, M. & CONTRERA, J.F. - The substrate specificity

- of phenylamine- $\beta$ -hydroxylase. J. Biol. Chem. 237: 1898-1902, 1962.
41. HAGEN, P. - The storage and release of catecholamines. Pharmacol. Rev. 11: 361-373, 1959.
  42. HERTTING, G. & LaBROSSE, E.H. - Biliary and urinary excretion of metabolites of 7- $H^3$ -epinephrine in the rat. J. Biol. Chem. 237: 2291-2295, 1962.
  43. HESS, S.M.; CONNAMACHER, R.H.; OZAKI, M. & UDENFRIEND, S. - The effects of  $\alpha$ -methyl-DOPA and  $\alpha$ -methyl-metatyrosine on metabolism of norepinephrine and serotonin in vivo. J. Pharmacol. exp. Ther. 134: 129-138, 1961.
  44. HILLARP, N.A. - Isolation and some biochemical properties of the catechol amine granules in the cow adrenal medulla Acta physiol. scand. 43: 82-96, 1958.
  45. HILLARP, N.A.; NILSON, B. & HÖGGER, B. - Adenosine triphosphate in the adrenal medulla of the cow. Nature (Lond.) 176: 1032-1033, 1955.
  46. HILTON, S.M. & LEWIS, G.P. - The relationship between glandular activity, bradykinin formation and functional vasodilatation in the submandibular salivary gland. J. ... Physiol. (Lond.) 134: 471-483, 1956.
  47. HOLTZ, P.; CREDNER, K. & KRONEBERG, G. - Über das sympathicomimetische pressorische Prinzip des Harns ("Urossympathin"). Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 204: 228-243, 1947.
  48. HOLZBAUER, M. & VOGT, M. - The concentration of adrenaline in the peripheral blood during insulin hypoglycaemia. Brit. J. Pharmacol. 9: 249-252, 1954.



49. HORNYKIEWICZ, O. - Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol. Rev.* 18: 925-964, 1966.
50. HOUSSAY, D.B.A.; MOLINELLI, E.A. & LEWIS, J.T. - Acción de la insulina sobre la secreción de adrenalina. *Rev. Asoc. méd. argent.* 37: 486-499, 1924.
51. Humoral basis of carcinoid flush. *Lancet* 2: 1013-1014 , 1966.
52. JUNGAS, R.L. & BALL, E.G. - Studies on the metabolism of adipose tissue: XII. The effects of insulin and epinephrine on free fatty acid and glycerol production in the presence and absence of glucose. *Biochemistry* 2: 383-388, 1963.
53. KANEKO, Y.; TAKEDA, T.; NAKAJIMA, K. & UEDA, H. - Effect of angiotensin on the pressor response to tyramine in normotensive subjects and hypertensive patients. *Circulat. Res.* 19: 673-680, 1966.
54. KOPIN, I.J.; AXELROD, J. & GORDON, E. - The metabolic fate of H<sup>3</sup>-epinephrine and C<sup>14</sup>-metanephrine in the rat. *J. biol. Chem.* 236: 2109-2113, 1961.
55. KOPIN, I.J. & GORDON, E.K. - Metabolism of administered and drug-released norepinephrine - 7-H<sup>3</sup> in the rat. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 140: 207-216, 1963.
56. KOPIN, I.J. & GORDON, E.K. - Metabolism of norepinephrine-H<sup>3</sup> released by tyramine and reserpine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 138: 351-359, 1962.
57. LEONOWICZ, K. - Wpływ emocji wywołanych cewnikowaniem pęcherza moczowego na wydalanie w moczu kwasu 3-metoksy-4-hydroksymidalowego (KMHM). (The effect of emotion caused by bladder catheterization on urinary excretion of 3-methoxy-4-hydroxy

- mandelic acid). Pol. Tyg. lek. 19: 1953-1955, 1964.
58. LUFT, R. & EULER, U.S. von - Two cases of postural hypotension showing a deficiency in release of nor-epinephrine and epinephrine. J. clin. Invest. 32: 1065-1069, 1953.
59. LUNDHOLM, L.; MOHME-LUNDHOLM, E. & SVEDMYR, N. - In Second Symposium on Catecholamines. Section II. Metabolic effects of catecholamines. Physiological interrelationships. O. In troductory remarks. Pharmacol. Rev. 18: 255-272, 1966.
60. McCUBBIN, J.W. & PAGE, I.H. - Renal pressor system and neurogenic control of arterial pressure. Circulat. Res. 12: 553-559, 1963.
61. MAHLER, D.J. & HUMOLLER, F.L. - A comparison of methods for determining catechol amines and 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in urine. Clin. Chem. 8: 47-55, 1962.
62. MALAISSE, W.; MALAISSE-LAGAE, F.; WRIGHT, P.H. & ASHMORE, J. - Effects of adrenergic and cholinergic agents upon insulin secretion "in vitro". Endocrinology 80: 975-978, 1967,
63. MELMON, K.L. - Catecholamines and the adrenal medulla. In WILLIAMS, R. H., ed. - Textbook of Endrocrinology. 4th ed. Phyladelphia, W.B. Saunders, 1968.
64. MELMON, K.L. & CLINE, M.L. - Kinins (Editorial). Amer. J. Med. 43: 153-160, 1967.
65. MELMON, K.L.; LOVENBERG, W. & SJOERDSMA, A. - Characteristics of carcinoid tumor kallikrein identification of lysyl-bradykinin as a peptide it produces in vitro. Clin. chim. Acta 12: 292-297, 1965.

66. MUSACCHIO, J.; KOPIN, I.J. & SNYDER, S. - Effects of disulfiram on tissue norepinephrine content and subcellular distribution of dopamine, tyramine and their beta-hydroxylated metabolites. *Life Sci.* 3: 769-775, 1964.
67. NAGATSU, T.; LEVITT, M. & UDENFRIEND, S. - Tyrosine hydroxylase. The initial step in norepinephrine biosynthesis. *J. biol. Chem.* 239: 2910-2917, 1964.
68. NICOLAU, W. - A dosagem do ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico na urina por técnica cromatográfica monodimensional. Sua aplicação no estudo de indivíduos normais e em portadores de doença hipertensiva arterial essencial em condições basais e de hipoglicemia. Tese- Fac. Med. Univ. São Paulo , 1967.
69. OATES, J.A. & MELMON, K.L. - Biochemical and physiologic studies of the kinins in carcinoid syndrome. In Proceeding of the International Symposium on Hypotensive Peptides, Florence, October 25-29, 1965.
70. OATES, J.A.; PETTINGER, W.A. & DOCTOR, R.B. - Evidence for the release of bradykinin in carcinoid syndrome. *J. clin. Invest.* 45: 173-178, 1966.
71. POISNER, A.M. & DOUGLAS, W.W. - The requirement for calcium in adrenomedullary secretion evoked by histamine, serotonin, angiotensin and bradykinin. *Fed. Proc.* 24: 488 , 1965 (Abstract n. 1995).
72. PORTE, D., Jr. - Beta adrenergic stimulation of insulin release in man. *Diabetes* 16: 150-155, 1967.
73. PORTE, D., Jr.; GRABER, A.; KUZUYA, T. & WILLIAMS, R. H. - Epinephrine inhibition of insulin release. In Proceedings of the Fifty-seventh Annual Meeting of the American

Society for Clinical Investigation Inc., held in Atlantic City, N.J., May 3, 1965 (Abstracts). J. clin. Invest. 44: 1087, 1965.

74. ROSELL, S.; KOPIN, I.J. & AXELROD, J. - Fate of H<sup>3</sup>-nora-drenaline in skeletal muscle before and following sympathetic stimulation. Amer. J. Physiol. 205: 317-321, 1963.
75. SATAKE, Y. - Apud GOLDFIEN, A. et alii<sup>39</sup>.
76. SCHALES, O. & SCHALES, S.S. - Dihydroxyphenylalanine decarboxylase: preparation and properties of a stable dry powder. Arch. Biochem. 24: 83-91, 1949.
77. SCHULTZ, G. & SENFT, G. - Der Einfluss von Diuretica auf die 3'-5'-AMP-Phosphodiesterase. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 257: 61-62, 1967.
78. SCHULTZ, G.; SENFT, G.; LOSERT, W. & SITT, R. - Biochemische Grundlagen der Diazoxid-Hyperglykämie. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 253: 372-387, 1966.
79. SCHÜMANN, H.J. & PHILIPPU, A. - Untersuchungen zum Mechanismus der Freisetzung von Brenzcatechinaminen durch Tyramin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 241: 273-280, 1961.
80. SJOERDSMA, A. - Relationship between alternations in amine metabolism and blood pressure. Circulat. Res. 9: 734-745, 1961.
81. SOKAL, J.E. & SARCIONE, E.J. - Effect of epinephrine on glycogen stores. Amer. J. Physiol. 196: 1253-1257, 1959.
82. v. STUDNITZ, W. - Methodische und Klinische Untersuchungen über die Ausscheidung der 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure

- im Urin. Scand. J. clin. Lab. Invest. (suppl. 48) 12: 1-73, 1960.
83. SUNDERMAN, F.W., Jr.; CLEVELAND, P.D.; LAW, N.C. & SUNDERMAN, F.W. - A method for the determination of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid ("vanilmandelic acid") for the diagnosis of pheochromocytoma. Amer. J. Clin. Path. 34: 293-312, 1960.
84. SUTHERLAND, E.W. - The effect of the hyperglycemic factor and epinephrine on enzyme systems of liver and muscle. Ann. N. Y. Acad. Sci. 5: 693-706, 1951.
85. SUTHERLAND, E.W. - Apud FRITZ, I.B. et alii<sup>36</sup>.
86. SUTHERLAND, E.W. & ROBISON, G.A. - In second Symposium on Catecholamines. Section II. Metabolic effects of catecholamines. Carbohydrate metabolism. A. The role of cyclic 3'-5'-AMP in responses to catecholamines and other hormones. Pharmacol. Rev. 18: 145-161, 1966.
87. SUTHERLAND, E.W.; ROBISON, G.A. & BUTCHER, R.W. - Some aspects of the biological role of adenosine 3'-5'-monophosphate (cyclic AMP). Circulation 37: 279-306, 1968.
88. THEIL, G.B. & GARCIA, V.C. - The effect of intravenous histamine on the urinary excretion of epinephrine, norepinephrine and 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in essential hypertension. Amer. J. med. Sci. 249: 654-662, 1965.
89. TRENDELENBURG, U. - Modification of the effect of tyramine by various agents and procedures. J. Pharmacol. exp. Ther. 134: 8-17, 1961.
90. TURTLER, J.R.; LITTLETON, G.K. & KIPNIS, D.M. - Stimulation

- of insulin secretion by theophylline. *Nature* 213: 727-728, 1967.
91. UDENFRIEND, S. - In Second Symposium on Catecholamines. Section I. Enzymology. B. Tyrosine hydroxylase. *Pharmacol. Rev.* 18: 43-51, 1966.
  92. VAUGHAN, M. & STUNBERG, D. - Glyceride biosynthesis, breakdown and glycogen breakdown in adipose tissue: mechanism and regulation. In RENOLD, A. S. & CAHILL, G.F. ed. - *Handbook of Physiology. Section 5: Adipose tissue.* Washington. American Physiological Society, 1965. p. 239.
  93. VOGT, M. - The secretion of the denervated adrenal medulla of the cat. *Brit. J. Pharmacol.* 7: 325-330, 1952.
  94. WHITBY, L.G.; AXELROD, J. & WEIL-MALHERBE, H. - The fate of  $H^3$ -norepinephrine in animals. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 132: 193-201, 1961.
  95. WOLFE, D.E.; POTTER, L.T.; RICHARDSON, K.C. & AXELROD, J. - Localizing tritiated norepinephrine in sympathetic axons by electron microscopic autoradiography. *Science* 138: 440-442, 1962.
  96. WYLIE, D.W.; ARCHER, S. & ARNOLD, A. - Augmentation of pharmacological properties of catecholamines by O-methyl transferase inhibitors. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 130: 239-244, 1960.
  97. YUWILER, A.; GELLER, E. & EIDUSON, S. - Studies on 5-hydroxytryptophan decarboxylase. II. Additional inhibition studies and suggestions on the nature of the enzymic site. *Arch. Biochem.* 89: 143-147, 1960.