

**6-Nitrodopamina de Origem Endotelial Como Um Novo Mediador
Catecolaminérgico Endógeno: Mapeamento Das Descobertas e Perspectivas
De Um Novo Paradigma Para o Sistema Vascular e o Coração**

Pedro Sardinha Leonardo Lopes-Martins¹, Luciana Andrade de Agostinho^{1,2}

1 – Uniredentor AFYA Medical School - Avenida Presidente Dutra, nº 1155 -
Cidade Nova - Itaperuna - RJ 28300-000

2 - Faminas - Faculdade de Minas Muriaé MG

Resumo

A 6-nitrodopamina (6-ND) vem sendo reconhecida como um mediador catecolaminérgico endógeno de origem predominantemente endotelial, com implicações amplas para a fisiologia cardiovascular e reprodutiva. Esta revisão reuniu e analisou criticamente evidências experimentais e analíticas sobre a 6-ND, a partir de buscas em PubMed e SciELO com o descritor “6-nitrodopamine”, sem restrição de idioma ou data. Os estudos indicam que a 6-ND é gerada por vias dependentes de óxido nítrico no endotélio e liberada em condições basais, sendo detectada por LC-MS/MS em diferentes espécies e tecidos, inclusive humanos. Funcionalmente, no coração a 6-ND exibe potência cronotrópica e inotrópica elevada, com respostas predominantemente mediadas por receptores β_1 e sem participação neurogênica. Na vasculatura, atua como antagonista seletivo D2-like, deslocando curvas de dopamina e promovendo relaxamento robusto; notavelmente, embora o NO seja necessário para a sua geração, o efeito relaxante final não requer sinalização contínua por NO. Em tecidos reprodutivos, modula a contratilidade do vas deferens e promove relaxamento em corpo cavernoso. As evidências convergem para um paradigma catecolaminérgico endotelial autócrino/parácrino, com potencial translacional como biomarcador e alvo terapêutico em condições com disfunção endotelial. Lacunas incluem a confirmação in vivo em humanos da correlação entre níveis teciduais/plasmáticos de 6-ND e desfechos

hemodinâmicos, e a identificação molecular de seus alvos efetores no miocárdio.

Palavras-chave: 6-nitrodopamina; endotélio; óxido nítrico; reatividade vascular; inotropismo; cronotropismo.

Introdução

A 6-nitrodopamina (6-ND) é um metabólito endógeno da dopamina que foi inicialmente descrito em estudos pioneiros voltados à investigação dos processos de oxidação e nitrosação das catecolaminas, bem como da neurotoxicidade associada ao estresse oxidativo e à exposição ao óxido nítrico. Os primeiros relatos sobre sua síntese e formação datam do final da década de 1990 e início dos anos 2000, período em que se identificou que a interação de dopamina com nitritos e peróxidos poderia levar à formação de derivados nitrados da dopamina, como a 6-ND (Palumbo *et al.*, 1999; Palumbo *et al.*, 2001a; Palumbo *et al.*, 2001b; Huotari *et al.*, 2001).

Subsequentemente, a molécula foi investigada quanto à sua capacidade de modular enzimas como a óxido nítrico sintase neuronal (nNOS), sendo sugerido seu envolvimento na inibição dessa enzima, o que amplia seu potencial biológico e fisiopatológico (Li *et al.*, 2011; Sparaco *et al.*, 2012). Recentemente, a 6-nitrodopamina emergiu como um modulador crucial em diversos sistemas fisiológicos, especialmente nos sistemas cardiovascular e reprodutivo. Sua identificação e caracterização mais detalhadas ampliaram a compreensão dos mecanismos intrínsecos à regulação cardiovascular, destacando seu papel para além da tradicional função neurotransmissora da dopamina (Zatz; De nucci, 2024; Britto-júnior *et al.*, 2022).

Estudos demonstraram que a 6-ND é liberada pelo endotélio e outros tecidos vasculares, exercendo efeitos positivos inotrópicos e cronotrópicos significativos no controle da contratilidade cardíaca e na modulação da reatividade vascular. Em modelos experimentais, mostrou-se determinante na regulação do tônus arterial e na mediação dos efeitos relaxantes induzidos pelo óxido nítrico (Zatz; De nucci, 2024; Britto-júnior *et al.* 2023; De oliveira *et al.*, 2023; Lima *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2024; Lima *et al.*, 2022).

Além das ações cardiovasculares, a 6-nitrodopamina atua como um antagonista seletivo dos receptores dopaminérgicos em estruturas do sistema reprodutivo, modulando a contratilidade de tecidos como a vas deferens e os vasos associados. Essa propriedade tem sido evidenciada em estudos que demonstram seu potencial em antagonizar respostas induzidas por

catecolaminas, contribuindo para a compreensão dos mecanismos locais de regulação nesses tecidos (Britto-júnior *et al.*, 2022; Britto-junior *et al.*, 2022; Britto-junior *et al.*, 2023; Lima *et al.*, 2024).

A quantificação e o monitoramento da liberação basal da 6-nitrodopamina, por meio de técnicas avançadas como LC-MS/MS, permitiram confirmar sua presença em diversos modelos animais e em preparações *in vitro*. Tais abordagens possibilitaram não só a mensuração precisa do composto, mas também a correlação entre seus níveis e alterações funcionais em diferentes tecidos, corroborando sua relevância fisiológica (Campos *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2025; Britto-junior *et al.*, 2024).

Sobre seu mecanismo, a liberação da 6-ND está intimamente associada à atividade da síntese endotelial de óxido nítrico, sendo modulada por vias que envolvem a regulação do estresse oxidativo. Investigações adicionais têm evidenciado que essa molécula atua como um importante modulador da reatividade vascular e do ritmo cardíaco, sugerindo a existência de receptores específicos que mediam suas ações (Júnior *et al.*, 2023; Santos *et al.*, 2024; Britto-júnior *et al.*, 2024; Guazzelli *et al.*, 2025; Campos *et al.*, 2024).

A compreensão dos mecanismos de liberação e ação da 6-nitrodopamina oferece uma nova perspectiva sobre a regulação intrínseca dos sistemas cardiovascular e reprodutivo. Esses achados reforçam o papel fisiológico da molécula e abrem novas perspectivas terapêuticas para o manejo de disfunções relacionadas à contração muscular e à regulação vascular.

O objetivo do estudo foi investigar se a 6-nitrodopamina (6-ND) tem efeito catecolaminérgico endógeno no sistema cardiovascular. Buscou-se sintetizar achados funcionais e analíticos, comparar sua potência, seletividade e vias de ação frente a mediadores clássicos e avaliar sua relevância fisiológica.

Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura, para reunir e analisar criticamente a produção científica existente sobre a 6-nitrodopamina e seus efeitos no sistema cardiovascular. A busca foi realizada na base de dados *PubMed* e *Scielo*, sem restrição de idioma ou data de publicação.

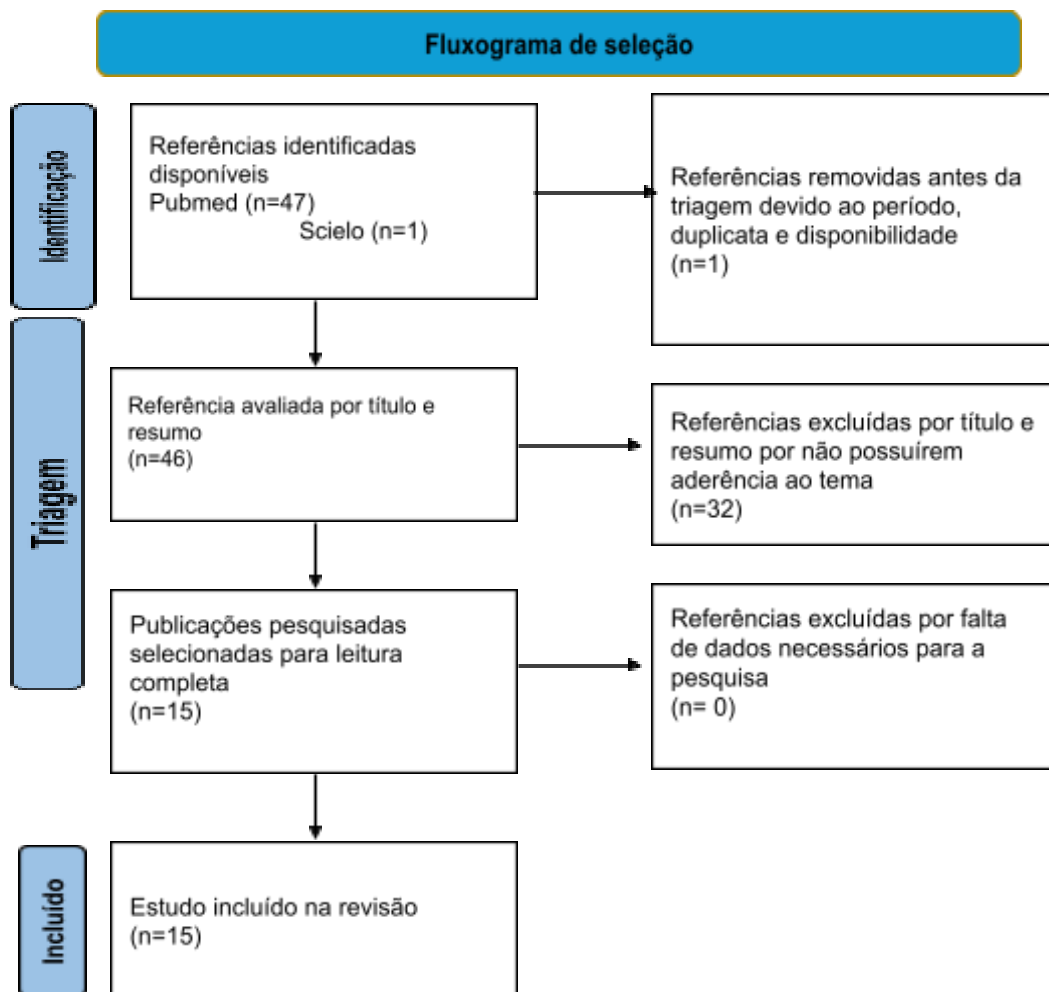
Foi utilizada a palavra-chave: “6-nitrodopamine”. Todos os resultados obtidos foram importados para um gerenciador de referências bibliográficas, o Rayyan, no qual se procedeu à exclusão de duplicatas.

A seleção inicial considerou os títulos e resumos, sendo incluídos artigos originais, e comunicações científicas que abordassem direta ou indiretamente aspectos bioquímicos, fisiológicos, farmacológicos e clínicos da 6-nitrodopamina relacionados ao sistema cardiovascular.

Após a triagem, os textos completos foram analisados, extraíndo-se informações sobre modelo experimental, metodologia empregada, principais achados e conclusões. Os dados foram organizados de forma descritiva, enfatizando convergências e divergências entre os estudos.

Resultados

As etapas de seleção dos artigos foram representadas a seguir no fluxograma (Figura 1).



Os dados obtidos dos 15 artigos selecionados para esta revisão estão disponíveis no quadro 1 a seguir.

Quadro 1: Síntese dos estudos experimentais e analíticos sobre a 6-nitrodopamina (6-ND).

Autor/Ano	Modelo experimental	Tipo de liberação	Principais efeitos observados	Relevância/Conclusão
Britto-Júnior <i>et al.</i> , 2020	Vasos umbilicais humanos	Endotelial	Contrações abolidas pela remoção do endotélio; sensíveis a fentolamina; insensíveis à tetrodotoxina.	Evidência de catecolaminas endoteliais como mediadores contráteis.
Britto-Júnior <i>et al.</i> , 2021	Vasos do cordão umbilical humano	Endotelial	Liberação detectada por LC-MS/MS; antagonismo D2 confirmado em curvas dose-resposta.	6-nitrodopamina modula a reatividade vascular em vasos humanos.
Britto-Júnior <i>et al.</i> , 2021	Aorta de jabuti-piranga	Endotelial	Dopamina, noradrenalina e adrenalina detectadas no endotélio; contrações sensíveis a antagonistas D2.	Endotélio regula contrações via catecolaminas clássicas e 6-nitrodopamina.
Campos <i>et al.</i> , 2021	Aorta de jabuti-piranga	Endotelial	Liberação basal de 6-nitrodopamina: $0,44 \pm 0,06$ ng/mL com endotélio vs. $0,18 \pm 0,05$ ng/mL sem endotélio ($p = 0.0076$).	Endotélio é fonte direta da 6-nitrodopamina.
Britto-Júnior <i>et al.</i> , 2022	Átrio direito de rato	Endotelial	Liberação de 6-nitrodopamina reduzida por L-NAME; não afetada por tetrodotoxina.	Modulador endógeno do ritmo cardíaco em ratos.
Britto-Júnior <i>et al.</i> , 2022	Aorta de jabuti-piranga	Endotelial	Relaxamento concentração-dependente (1 nM – $1 \text{ }\mu\text{M}$); antagonismo da dopamina; efeito reduzido pela remoção do endotélio.	Atua como antagonista seletivo D2, regulando a reatividade vascular.
Nash <i>et al.</i> , 2022	Plaquetas humanas	—	6-nitrodopamina (1 – $100 \text{ }\mu\text{M}$) não alterou níveis de cAMP ou cGMP.	Não influencia metabolismo plaquetário.
Lima <i>et al.</i> , 2022	Vas deferens de rato	Endotelial, dependente de NO	Contrações moduladas por 6-nitrodopamina; antagonistas $\beta 1$ deslocaram curvas ($p < 0.05$).	6-nitrodopamina é modulador endógeno da contratilidade reprodutiva.
Lima <i>et al.</i> , 2022	Átrio direito de rato	Endotelial, dependente de eNOS	Aumento da frequência cardíaca a partir de 1 pM ; dopamina ativa apenas em 10 nM .	6-nitrodopamina é o agente cronotrópico endógeno mais potente.
Lima <i>et al.</i> , 2022	Aorta de cobra-do-milho	Endotelial	Liberação reduzida em 73–77% com L-NAME ($100 \text{ }\mu\text{M}$). Relaxamento potente ($\text{pEC}_{50} 9,18 \pm 0,25$).	6-nitrodopamina é a principal catecolamina derivada do endotélio.
Britto-Júnior <i>et al.</i> , 2023	Átrio e ventrículo de	Endotelial, dependente	Liberação reduzida em camundongos knockout para	eNOS é essencial para liberação cardíaca de

	camundongo	de eNOS	eNOS; não alterada em nNOS ou iNOS.	6-nitrodopamina.
De Oliveira <i>et al.</i> , 2023	Artéria e veia poplítea humanas	Endotelial	Liberação basal detectada; queda significativa após remoção do endotélio ($p < 0.05$). Relaxamento mais potente que acetilcolina; semelhante à bradicinina.	Principal catecolamina endotelial em vasos periféricos humanos.
Ribeiro <i>et al.</i> , 2023	Plasma humano e corações de coelho	Endotelial	Método LC-MS/MS validado (LLOQ = 0,1 ng/mL). Detectada liberação basal de várias nitrocatecolaminas.	Ferramenta analítica que confirma relevância fisiológica da 6-nitrodopamina.
Lima <i>et al.</i> , 2023	Corpo cavernoso de coelho	Endotelial, dependente de NO	Liberação basal significativa; relaxamento dependente da concentração ($pEC_{50} 10.97 \pm 0.15$); efeito reduzido por L-NAME ($p = 0.0046$) e ODQ ($p = 0.0271$).	6-nitrodopamina é o relaxante endógeno mais potente no corpo cavernoso.
Britto-Júnior <i>et al.</i> , 2023	Ventrículo de rato (Langendorff)	Endotelial, não neurogênico	Liberação reduzida por L-NAME (100 μ M); efeito inotrópico positivo muito potente (ativa a 0,01 pmol, enquanto dopamina/noradrenalina só em ≥ 10 pmol).	6-nitrodopamina é o agente inotrópico positivo endógeno mais potente descrito.

Origem endotelial da 6-nitrodopamina

Todos os estudos convergem para a constatação de que a 6-nitrodopamina é produzida e liberada principalmente pelo endotélio. A remoção mecânica da camada endotelial ou a inibição da síntese de óxido nítrico (com L-NAME) reduzem significativamente sua presença em diferentes modelos, como na aorta de jabuti-piranga ($0,44 \pm 0,06$ ng/mL para $0,18 \pm 0,05$ ng/mL; $p = 0,0076$) e na artéria poplítea humana (queda significativa, $p < 0,05$). A ausência de fibras nervosas detectadas por imunohistoquímica em vasos como a artéria poplítea confirma que a 6-nitrodopamina não é de origem neuronal, mas sim endotelial (Oliveira *et al.*, 2020; Jacinto FF *et al.*, 2021; Jacinto *et al.* 2022;).

Evidências morfológicas e bioquímicas reforçam essa conclusão: há pouca ou nenhuma inervação relevante nas camadas íntima e média dos vasos avaliados, e as catecolaminas clássicas tendem a aparecer ausentes ou em níveis mínimos em repouso, enquanto a 6-ND surge de forma consistente. Isso sustenta que o sinal observado não é de origem nervosa, mas endotelial (Britto-Junior *et al.*, 2020; Jacinto *et al.*, 2021; Britto-Junior *et al.*, 2021; Jacinto *et al.*, 2021;).

Efeitos cardiovasculares

No coração, a 6-ND se comporta como um agonista de receptores beta-1. Bloqueadores beta-1 em doses baixas reduzem de forma preferencial as respostas atribuídas à 6-ND, sugerindo ação mais específica nesses receptores (Lima *et al.*, 2020; Jacinto *et al.*, 2021; Britto-Junior *et al.*, 2021).

Em relação ao inotropismo (força de contração cardíaca), no coração isolado de rato, a 6-nitrodopamina mostrou-se o agente inotrópico endógeno mais potente já descrito. Enquanto dopamina e noradrenalina requerem ≥ 10 pmol e adrenalina ≥ 100 pmol para aumentar a contratilidade, a 6-nitrodopamina é ativa em concentrações tão baixas quanto 0,01 pmol. A supressão da síntese de óxido nítrico reduziu significativamente sua liberação, mas a tetrodotoxina não teve efeito, evidenciando que não é de origem neurogênica. Além disso, bloqueadores β_1 , como atenolol em concentrações nanomolares, reduziram

seletivamente os efeitos da 6-nitrodopamina sem alterar respostas às catecolaminas clássicas (Lima *et al.*, 2020; Britto-Junior *et al.*, 2021; Jacinto *et al.*, 2022;).

Cronotropismo

Nos átrios isolados de rato e camundongo, a 6-nitrodopamina aumentou a frequência cardíaca a partir de 1 pM, enquanto dopamina foi eficaz apenas a partir de 10 nM, e noradrenalina/adrenalina em torno de 100 pM. O efeito persiste após a lavagem do tecido e pode somar-se a concentrações sub-limiais de catecolaminas clássicas. A enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) foi identificada como determinante: camundongos knockout para eNOS apresentaram queda marcada da liberação de 6-nitrodopamina e da frequência basal, enquanto deleções de nNOS e iNOS não tiveram impacto relevante (Lima *et al.*, 2020; Britto-Junior *et al.*, 2021; Jacinto *et al.*, 2021; Jacinto *et al.*, 2022; Zatz & De Nucci, 2023;).

Reatividade vascular

Nos vasos umbilicais humanos, a 6-nitrodopamina deslocou para a direita curvas de resposta à dopamina, confirmando seu papel como antagonista seletivo de receptores dopaminérgicos do subtipo D2. Esse perfil foi reproduzido em vasos de diferentes espécies, incluindo cobra-do-milho (pEC₅₀ 9,18 ± 0,25) e saguis (pEC₅₀ ≈ 8,10). Em artérias humanas periféricas, mostrou relaxamento mais potente que acetilcolina e histamina, e semelhante à bradicinina, com a vantagem de manter eficácia mesmo quando a síntese de óxido nítrico foi inibida. Dessa forma, a 6-nitrodopamina não induz contração, mas funciona como um freio fisiológico, atenuando a sinalização contrátil mediada pela dopamina endotelial em receptores D2 (Lima *et al.*, 2020; Britto-Junior *et al.*, 2021; Jacinto *et al.*, 2021; Jacinto *et al.*, 2022; Zatz & De Nucci, 2023;).

É importante explicitar que o NO atua a montante, sendo necessário para a geração/liberação da 6-ND, mas o efeito relaxante final produzido pela 6-ND não depende do NO. Essa distinção evita confundir como a 6-ND é produzida com como ela efetivamente relaxa o vaso sanguíneo (Jacinto *et al*, 2021 e 2022;).

O mesmo padrão de ação da 6-ND se repetiu em diferentes vasos e espécies, incluindo leitos vasculares humanos e modelos experimentais, o que aumenta a confiança de que os achados não se limitam a um único tecido ou espécie.

Sistema reprodutivo

No corpo cavernoso de coelho, a 6-nitrodopamina foi o relaxante endógeno mais potente já descrito (pEC₅₀ próximo a 11). Diferentemente da noradrenalina, sua ação não foi afetada pela tetrodotoxina, reforçando origem não neuronal. No *vas deferens* de rato, modulou a contratilidade de forma dependente de óxido nítrico e de receptores adrenérgicos, com curvas deslocadas por antagonistas β_1 ($p < 0,05$), sugerindo a existência de receptores específicos para a 6-nitrodopamina (Britto-Junior *et al*, 2020).

Nos tecidos reprodutivos, a 6-ND se comporta como um relaxante muito eficaz. Parte do circuito pode recrutar componentes nervosos durante a resposta, embora a própria 6-ND não seja de origem nervosa, preservando o papel central do endotélio na sua geração.

Trajetória das evidências sobre a 6-nitrodopamina

As primeiras evidências surgiram em 2020, quando Britto-Júnior e colaboradores (2020) mostraram em vasos umbilicais humanos que as contrações induzidas por estimulação elétrica dependiam do endotélio e não de nervos, apontando catecolaminas endoteliais como novos mediadores vasculares. No mesmo ano, Jacinto *et al*. (2020) confirmaram fenômeno semelhante na aorta de jabuti-piranga, e Oliveira e colaboradores (2020) desenvolveram métodos analíticos sensíveis para quantificação de

catecolaminas por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas, estabelecendo a base metodológica para estudos posteriores.

Em 2021, a investigação se ampliou para diferentes tecidos: Britto-Júnior e colaboradores (2021) demonstraram a liberação basal de dopamina endotelial em vasos umbilicais humanos, enquanto Campos e colaboradores (2021) quantificaram a liberação de 6-nitrodopamina em aorta de jabuti-piranga, confirmando a origem endotelial. No mesmo ano, Britto-Júnior e colaboradores (2021) identificaram a 6-nitrodopamina como o mais potente agente inotrópico positivo no coração isolado de rato, e Oliveira e colaboradores (2021) evidenciaram sua ação moduladora em veias e artérias do cordão umbilical humano, consolidando o papel funcional da molécula em humanos.

O ano de 2022 foi marcado pela diversificação de modelos experimentais. Lima e colaboradores (2022) mostraram que a 6-nitrodopamina é a principal catecolamina liberada pelo endotélio da aorta da cobra-do-milho, com potente efeito relaxante e antagonismo seletivo da dopamina. No mesmo período, Lima e colaboradores (2022) investigaram o vas deferens de rato, revelando que a 6-nitrodopamina modula a contratilidade por vias dependentes de óxido nítrico e sensíveis a antagonistas β -adrenérgicos. Além disso, Britto-Júnior e colaboradores (2022) confirmaram que a liberação em átrio direito de rato ocorre independentemente de nervos, reforçando a origem endotelial.

Em 2023, a pesquisa alcançou novos contextos fisiológicos. De Oliveira e colaboradores (2023) identificaram a 6-nitrodopamina como a principal catecolamina derivada do endotélio em artérias e veias poplíteas humanas, com relaxamento mais potente que acetilcolina e histamina. Britto-Júnior e colaboradores (2023) demonstraram que, no ventrículo de rato, a 6-nitrodopamina é o mais potente agente inotrópico endógeno, enquanto em átrios e ventrículos de camundongos knockout para óxido nítrico sintase endotelial houve forte redução da liberação, destacando a eNOS como essencial. Também nesse ano, Campos et al. (2023) e Britto-Júnior e

colaboradores (2023) expandiram os achados para saguis, confirmando seu papel como mediador predominante do relaxamento vascular em primatas.

Por fim, em 2024, De Nucci e colaboradores. (2024) publicaram uma revisão integrativa reunindo evidências de diferentes espécies, incluindo humanos, consolidando o conceito de que o endotélio é uma fonte universal de catecolaminas endógenas, entre as quais a 6-nitrodopamina ocupa papel central como modulador inotrópico, cronotrópico e vasorrelaxante.

Assim, as descobertas sobre a 6-ND mostra uma evolução, desde 2020 com os primeiros indícios de catecolaminas endoteliais em 2020, passando pela caracterização da 6-nitrodopamina como mediador mais potente em coração e vasos, até sua consolidação como peça-chave na regulação cardiovascular e reprodutiva em 2024.

Discussão

A presente revisão reporta evidências analíticas e funcionais mostrando que a 6-nitrodopamina (6-ND) é um mediador endógeno de origem predominantemente endotelial, com ações cardiovasculares e reprodutivas de grande amplitude. Do ponto de vista bioquímico, a formação de nitrocatecolaminas a partir de dopamina em condições de estresse nitrosativo/oxidativo é sustentada desde o fim dos anos 1990, quando se demonstrou a nitr(ox)idação dependente de nitrito/peróxido e peroxidases gerando 6-ND e congêneres em sistemas biomiméticos (Palumbo *et al.*, 1999; Palumbo; Nappi; D'ischia, 2001).

Além do aspecto químico, há agora um corpo consistente de dados apontando que o endotélio não é apenas um alvo de catecolaminas, tendo em vista que ele próprio sintetiza e libera catecolaminas, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, fenômeno descrito em humanos e modelos animais, e incorporado a revisões recentes sobre dopamina/6-ND endoteliais (Sorriento *et al.*, 2012; Zatz; de Nucci, 2023). Isso sustenta a ideia de um sistema catecolaminérgico endotelial autócrino/parácrino, capaz de modular tônus vascular e função cardíaca independentemente de inervação simpática.

No coração, os achados funcionais convergem para respostas mediadas predominantemente por $\beta 1$ -adrenorreceptores diante da 6-ND, com atenuação seletiva por bloqueadores $\beta 1$ em faixas nanomolares e potência cronotrópica e inotrópica muito superior às catecolaminas clássicas (Lima; Britto-Júnior; De Nucci, 2020; Jacinto; Britto-júnior; De nucci, 2021; Britto-Júnior *et al.*, 2021). Em preparação de coração isolado de rato, a 6-ND é descrita como o agente inotrópico endógeno mais potente até o momento e sua liberação reduz-se com L-NAME e é insensível à tetrodotoxina, marcadores de origem endotelial e não neurogênica (Britto-Júnior *et al.*, 2021). Esses resultados são reforçados por dados em átrios/ventrículos de camundongos knockout, nos quais a deleção de eNOS reduz fortemente a liberação de 6-ND, ao passo que a ausência de nNOS/iNOS tem efeito mínimo, confirmando o papel determinante da via endotelial de NO (Jacinto; Oliveira; De Nucci, 2022).

Esse perfil cardíaco dialoga com a literatura sobre microdomínios de cAMP e a compartimentalização da sinalização β -adrenérgica por fosfodiesterases (especialmente PDE3/PDE4), oferecendo uma moldura mecanística plausível para a alta eficiência sinalizadora da 6-ND em microdomínios $\beta 1$ -específicos sem difusão indiscriminada de cAMP (Baillie, 2009; Xiang, 2011; Agarwal; Harvey, 2021). Embora essa hipótese ainda requeira testes diretos com biossensores em cardiomiócitos expostos à 6-ND, o arcabouço conceitual está solidamente estabelecido na β -sinalização cardíaca.

Na reatividade vascular, a 6-ND atua como antagonista seletivo D2-like, deslocando curvas de dopamina para a direita e promovendo relaxamento potente em múltiplas espécies (humanos, répteis e primatas não humanos) (Britto-Júnior; Campos; Marangoni; de Nucci, 2022; Lima; Santos; Britto-Júnior; de Nucci, 2022; Oliveira; Jacinto; de Nucci, 2020). Em artérias/veias poplíteas humanas, o relaxamento por 6-ND foi mais intenso que acetilcolina e histamina e comparável à bradicinina, com a vantagem de manter eficácia mesmo sob inibição da síntese de NO, distinção crucial entre “NO a montante” (necessário à geração/liberação de 6-ND) e um efeito relaxante final NO-independente (Jacinto; Oliveira; de Nucci, 2021; Oliveira; Jacinto; DE Nucci, 2020; Santos *et al.*, 2024).

Do ponto de vista translacional, três implicações se destacam: (i) homeostase do tônus, a 6-ND funciona como uma espécie de “freio fisiológico” para a sinalização contrátil dopaminérgica D2-like na vasculatura; (ii) eficiência cardíaca, a combinação de origem endotelial (não neurogênica), potência picomolar e predomínio $\beta 1$ sugere que a 6-ND atue como modulador fino do inotropismo/cronotropismo em microambientes subcelulares; (iii) estado oxidativo, a ligação entre eNOS/NO e a formação/liberação de 6-ND abre uma janela para alvos redox (por exemplo, NOX4, H₂O₂) modularem a biossíntese endotelial da 6-ND (Lima; Britto-Júnior; de Nucci, 2022).

Quanto às limitações, parte dos estudos utiliza preparações isoladas e espécies não humanas; faltam investigações *in vivo* controladas em humanos que correlacionem níveis circulantes/tecido-específicos de 6-ND (via LC-MS/MS com limites de quantificação adequados) a desfechos hemodinâmicos. Também permanece em aberto a identificação inequívoca de alvos receptores diretos das ações cardíacas da 6-ND, bem como análises de proteômica acionada pela 6-ND em cardiomiócitos (Baillie, 2009; Xiang, 2011; Agarwal; Harvey, 2021).

Em síntese, a 6-ND consolida-se como mediador endotelial de alta potência, com ação $\beta 1$ -dominante no coração e antagonismo D2-like na vasculatura, articulando um paradigma catecolaminérgico não neurogênico que complementa (e por vezes contrapõe) a sinalização simpática clássica (ZATZ; de Nucci, 2023; Britto-Júnior *et al.*, 2021; Lima; Britto-Júnior; de Nucci, 2020).

Do ponto de vista conceitual, o reconhecimento da 6-nitrodopamina como mediador catecolaminérgico endotelial redefine a fisiologia cardiovascular ao adicionar um eixo autócrino/parácrino independente da inervação simpática. Esse reposicionamento amplia modelos clássicos de controle do tônus vascular e da função cardíaca, oferecendo uma explicação mecanística para ajustes finos de contratilidade e frequência em microambientes subcelulares.

Em termos translacionais, a 6-ND desponta como candidata a biomarcador de função endotelial baseada em catecolaminas, com potencial utilidade em estratificação de risco e monitoramento terapêutico em condições

como insuficiência cardíaca, hipertensão, pré-eclâmpsia e doença arterial periférica.

Farmacologicamente, o antagonismo D2-like vascular e o predomínio de efeitos cardíacos em microdomínios $\beta 1$ sugerem dois caminhos de intervenção: modular a biossíntese/liberação endotelial da 6-ND (por via redox/NO) ou explorar seletivamente seus alvos efetores para obter vasorrelaxamento sem perda de responsividade, e inotropismo/cronotropismo eficazes com menor custo metabólico.

No curto prazo, avanços dependem de padronização analítica por LC-MS/MS (incluindo faixas de referência e estabilidade amostral), estudos *in vivo* em humanos que correlacionem níveis teciduais/plasmáticos com desfechos hemodinâmicos, e mapeamento receptor-específico e de proteômica espacial para confirmar se a 6-ND opera como agonista parcial $\beta 1$ ou por sinalização viesada. No médio prazo, a validação clínica poderá abrir espaço para novas classes de fármacos endotélio-miméticos, bem como para estratégias de reengenharia do microambiente endotelial a fim de restaurar o equilíbrio entre dopamina e 6-ND em doenças caracterizadas por disfunção do endotélio.

Conclusões

Em síntese, este trabalho teve como objetivo revisar criticamente a literatura acerca da 6-nitrodopamina (6-ND) e sua relevância biológica. As evidências disponíveis convergem para a caracterização da 6-ND como catecolamina endógena produzida majoritariamente pelo endotélio por vias dependentes de óxido nítrico, com atuação funcional distinta das aminas clássicas. Os estudos analisados sustentam sua participação na modulação cardiovascular, por influenciar de maneira potente a função miocárdica e a reatividade vascular, além de indicar envolvimento complementar em mecanismos locais do sistema reprodutivo.

Do ponto de vista fisiológico e translacional, esses achados reforçam a existência de um eixo catecolaminérgico endotelial capaz de contribuir para a

homeostase cardiovascular, posicionando a 6-ND como mediador promissor para investigação diagnóstica e terapêutica em contextos de disfunção endotelial. Contudo, a literatura ainda é limitada por escassez de estudos clínicos, heterogeneidade metodológica e lacunas na padronização analítica e na elucidação completa de seus alvos moleculares. Assim, pesquisas futuras, sobretudo in vivo e em humanos, são necessárias para definir com maior precisão seu papel fisiopatológico e seu potencial como biomarcador ou alvo farmacológico.

Referências

BRITTO-JÚNIOR, J.; CAMPOS, R.; MARANGONI, R. A.; DE NUCCI, G. 6-Nitrodopamine is an endogenous selective dopamine receptor antagonist in *Chelonoidis carbonaria* aorta. **Comparative Biochemistry and Physiology C: Toxicology & Pharmacology**, v. 258, 109375, 2022.

BRITTO-JÚNIOR, J.; DE NUCCI, G. 6-nitrodopamine is a major endogenous modulator of human vas deferens contractility. **Life Sciences**, v. 278, 119578, 2021.

BRITTO-JÚNIOR, J.; DE NUCCI, G. 6-Nitrodopamine is an endogenous mediator of rat isolated epididymal vas deferens contractions induced by electric-field stimulation. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 143, n. 3, p. 155–162, 2020.

BRITTO-JÚNIOR, J.; JACINTO, F. F.; DE NUCCI, G. 6-Nitrodopamine potentiates contractions of rat isolated vas deferens induced by noradrenaline, adrenaline, dopamine and electric field stimulation. **European Journal of Pharmacology**, v. 868, 172888, 2020.

BRITTO-JÚNIOR, J.; JACINTO, F. F.; DE NUCCI, G. 6-NITRODOPAMINE IS AN ENDOGENOUS MEDIATOR OF THE RABBIT CORPUS CAVERNOSUM RELAXATION. **International Journal of Impotence Research**, v. 32, n. 4, p. 438–445, 2020.

BRITTO-JÚNIOR, J.; JACINTO, F. F.; OLIVEIRA, C. M.; DE NUCCI, G. Electrical field stimulation induces endothelium-dependent contraction of human umbilical cord vessels. **Journal of Vascular Research**, v. 57, n. 2, p. 105–112, 2020.

BRITTO-JÚNIOR, J.; JACINTO, F. F.; OLIVEIRA, C. M.; DE NUCCI, G. The basal release of endothelium-derived catecholamines regulates the contractions of *Chelonoidis carbonaria* aorta caused by electrical-field stimulation. **Life Sciences**, v. 276, 119370, 2021.

BRITTO-JÚNIOR, J.; MEDEIROS-TEIXEIRA, L. R.; LIMA, A. T.; OLIVEIRA, C. M.; DE NUCCI, G. 6-Nitrodopamine is the most potent endogenous positive inotropic agent in the isolated rat heart. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 54, n. 7, e11040, 2021.

BRITTO-JÚNIOR, J.; OLIVEIRA, C. M.; DE NUCCI, G. Quantification of cyclic AMP and cyclic GMP levels in Krebs-Henseleit solution by LC-MS/MS: application in washed platelet aggregation samples. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 213, 114646, 2022.

BRITTO-JÚNIOR, J.; OLIVEIRA, C. M.; LIMA, A. T.; DE NUCCI, G. Endothelium-derived dopamine modulates EFS-induced contractions of human umbilical vessels. **Vascular Pharmacology**, v. 136, 106820, 2021.

DE OLIVEIRA, L. F. G.; JACINTO, F. F.; BRITTO-JÚNIOR, J.; DE NUCCI, G. Release of 6-nitrodopamine from human popliteal artery and vein. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 50, n. 9, p. 831–840, 2023.

JACINTO, F. F.; BRITTO-JÚNIOR, J.; DE NUCCI, G. 6-NitroDopamine is an endogenous modulator of rat heart chronotropism. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 99, n. 11, p. 1121–1127, 2021.

JACINTO, F. F.; DE NUCCI, G. Vasos sanguíneos liberam compostos que modulam força do coração e pressão arterial. **Revista Pesquisa FAPESP**, n. 318, p. 42–45, 2022.

JACINTO, F. F.; OLIVEIRA, C. M.; BRITTO-JÚNIOR, J.; DE NUCCI, G. Endothelium modulates electrical field stimulation-induced contractions of *Chelonoidis carbonaria* aortic rings. **Journal of Experimental Biology**, v. 223, n. 6, jeb215145, 2020.

JACINTO, F. F.; OLIVEIRA, C. M.; DE NUCCI, G. Alpha1-adrenergic antagonists block 6-nitrodopamine contractions on the rat isolated epididymal vas deferens. **Pharmacological Reports**, v. 73, n. 1, p. 123–130, 2021.

JACINTO, F. F.; OLIVEIRA, C. M.; DE NUCCI, G. Release of 6-nitrodopamine from human popliteal artery and vein. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 48, n. 4, p. 582–589, 2021.

JACINTO, F. F.; OLIVEIRA, C. M.; DE NUCCI, G. The importance of the endothelial nitric oxide synthase on the release of 6-nitrodopamine from mouse isolated atria and ventricles and their role on chronotropism. **Nitric Oxide**, v. 120, p. 23–29, 2022.

LIMA, A. T.; BRITTO-JÚNIOR, J.; DE NUCCI, G. Basal release of 6-cyanodopamine from rat isolated vas deferens and its role on the tissue contractility. **Journal of Autonomic Pharmacology**, v. 42, n. 3, p. 245–252, 2022.

LIMA, A. T.; BRITTO-JÚNIOR, J.; DE NUCCI, G. GKT137831 and hydrogen peroxide increase the release of 6-nitrodopamine from the human umbilical

artery, rat-isolated right atrium, and rat-isolated vas deferens. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 187, p. 81–89, 2022.

LIMA, A. T.; BRITTO-JÚNIOR, J.; OLIVEIRA, C. M.; DE NUCCI, G. Epithelium-derived 6-nitrodopamine modulates noradrenaline-induced contractions in human seminal vesicles. **Andrology**, v. 9, n. 2, p. 555–562, 2021.

LIMA, A. T.; BRITTO-JÚNIOR, J.; OLIVEIRA, C. M.; DE NUCCI, G. Investigation on the positive chronotropic action of 6-nitrodopamine in the rat isolated atria. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 53, n. 4, e8882, 2020.

LIMA, A. T.; JACINTO, F. F.; DE NUCCI, G. β 1- and β 1 β 2-adrenergic receptor antagonists block 6-nitrodopamine-induced contractions of the rat isolated epididymal vas deferens. **Pharmacological Reports**, v. 73, n. 3, p. 768–774, 2021.

LIMA, A. T.; SANTOS, E. X.; BRITTO-JÚNIOR, J.; DE NUCCI, G. Release of 6-nitrodopamine modulates vascular reactivity of *Pantherophis guttatus* aortic rings. **Comparative Biochemistry and Physiology C: Toxicology & Pharmacology**, v. 254, 109352, 2022.

OLIVEIRA, C. M.; JACINTO, F. F.; DE NUCCI, G. Quantification of 6-nitrodopamine in Krebs-Henseleit's solution by LC-MS/MS for the assessment of its basal release from *Chelonoidis carbonaria* aortae in vitro. **Journal of Chromatography B**, v. 1137, 121905, 2020.

OLIVEIRA, C. M.; JACINTO, F. F.; DE NUCCI, G. Relaxation of thoracic aorta and pulmonary artery rings of marmosets (*Callithrix* spp.) by endothelium-derived 6-nitrodopamine. **Comparative Biochemistry and Physiology C: Toxicology & Pharmacology**, v. 230, 108698, 2020.

PALUMBO, A.; NAPPI, A. J.; D'ISCHIA, M. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase by 6-nitrocatecholamines. **Biochemical Journal**, v. 356, p. 257–264, 2001.

PALUMBO, A.; NAPOLITANO, A.; BARONE, P.; D'ISCHIA, M. Nitrite and peroxide-dependent oxidation pathways of dopamine: 6-nitrodopamine and 6-hydroxydopamine formation as potential contributory mechanisms of oxidative stress- and nitric oxide-induced neurotoxicity in neuronal degeneration. **Chemical Research in Toxicology**, v. 12, n. 12, p. 1213–1222, 1999.

SANTOS, E. X. D.; BRITTO-JÚNIOR, J.; RIBEIRO, J. V.; JUNIOR, G. Q.; LIMA, A. T.; MORAES, M. O.; MORAES, M. E. A.; ANTUNES, E.; SCHENKA, A.; DE NUCCI, G. Endothelium-derived 6-nitrodopamine is the major mechanism by which nitric oxide relaxes the rabbit isolated aorta. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, 1507802, 2024.

SORRIENTO, D.; IACCARINO, G.; DE LUCA, N.; TRIMARCO, B.; IACCARINO, G. Endothelial cells are able to synthesize and release catecholamines both in vitro and in vivo. **Hypertension**, v. 60, n. 1, p. 129–136, 2012.

XIANG, Y. K. Compartmentalization of beta-adrenergic signals in cardiomyocytes. **Circulation Research**, v. 109, n. 2, p. 231–244, 2011.

ZATZ, M.; DE NUCCI, G. Endothelium-derived dopamine and 6-nitrodopamine in the cardiovascular system. **Frontiers in Physiology**, v. 14, 1172456, 2023.