

Artigo de Revisão

Clonidina: De Descongestionante Nasal a Analgésico Potente. Considerações Históricas e Farmacológicas*

Maria P. B. Simonetti, TSA¹; Emilia A. Valinetti, TSA²; Flávio Mauá Chaves Ferreira³

Simonetti MPB, Valinetti EA, Ferreira FMC - Clonidine: From Nasal Decongestive to Potent Analgesic. Hystorical and Pharmacological Considerations

KEY WORDS: ANALGESICS: clonidine; PHARMACOLOGY

A síntese do composto de natureza imidazólica, clonidina, ocorreu no início de 1960 (Figura 1).

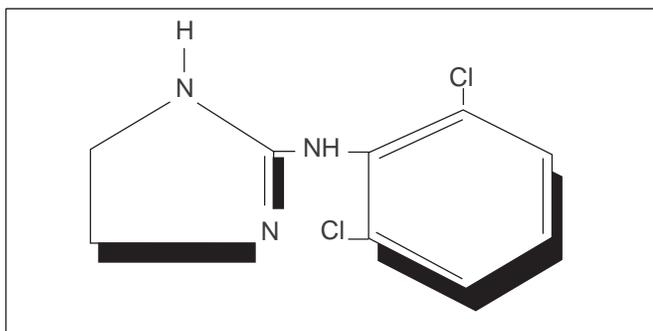


Fig 1 - Clonidina (2,6 - diclorofenil alaninimidazolina)

Este composto se caracterizava por apresentar atividade vasoconstritora, tendo sido inicialmente ensaiado como descongestionante

* Trabalho realizado no Laboratório de Anestésicos Locais, do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, SP

1 Professora Assistente Doutora do Depto. de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo
2 Assistente do Serviço de Anestesia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Estagiária do Laboratório de Anestésicos Locais do Departamento de Farmacologia do ICB-SP

3 Assistente do Serviço de Anestesia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Pós-graduando em Anestesiologia da FMUSP

Correspondência para Maria P B Simonetti
Alameda Franca 1436 Ap 161
01422-001 São Paulo - SP

Apresentado em 27 de março de 1996

Aceito para publicação em 10 de junho de 1996

© 1996, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

nasal. No decorrer desta utilização foram detectados efeitos sistêmicos surpreendentes: hipotensão arterial, sedação e bradicardia¹.

O efeito hipotensivo da clonidina, contudo, foi aproveitado no tratamento da hipertensão arterial, para o qual demonstrou eficácia e neste sentido permaneceu útil durante 25 anos. Nos últimos 25 anos foram esclarecidos os mecanismos de ação da clonidina e seu efeito sedativo, uma vez desvendado, passou a ser o ponto de partida para outras indicações na clínica.

Assim a clonidina, um agonista α_2 -adrenérgico, vem merecendo expressivo interesse em anestesiologia, cobrindo uma extensa gama de utilização a saber: na medicação pré-anestésica, como um adjuvante na anestesia para cirurgia cardíaca e oftalmológica, na anestesia regional, na analgesia pós-operatória, inclusive de pacientes pediátricos.

À medida que os receptores autonômicos estão sendo melhor compreendidos do ponto de vista molecular, a clonidina e a dexmedetomidina, cuja seletividade para o receptor α_2 -adrenérgico é de 200:1 e 1600:1 (α_2/α_1) respectivamente, vêm revolucionando os esquemas terapêuticos vigentes, principalmente no que concerne à analgesia.

Clonidina e o Receptor α_2 -Adrenérgico

A diferenciação de receptores adrenérgicos em α e β e suas subdivisões, em β_1 e β_2 ,

contribuíram para a identificação dos subtipos do receptor alfa (α_1 α_2 adrenérgicos) na terminação nervosa adrenérgica pós e pré-sináptica, respectivamente ¹. Estes receptores estão ligados ao controle da liberação de neurotransmissores.

Atualmente foi comprovado que os receptores α -adrenérgicos existem não só na terminação pré-sináptica como ainda extracelularmente ¹. A diferenciação dos dois tipos de receptores baseia-se nas diferenças de potência de vários agonistas e antagonistas.

O neurotransmissor norepinefrina, atuando em ambos receptores α_1 e α_2 , ativa a contração do músculo liso por efeito em α_1 e, ao mesmo tempo inibe sua própria liberação por estimulação de receptores pré-sinápticos α_2 . Em outras palavras, a estimulação dos receptores α_2 adrenérgicos inibe a liberação da norepinefrina por um mecanismo de retroalimentação negativo ², figura 2.

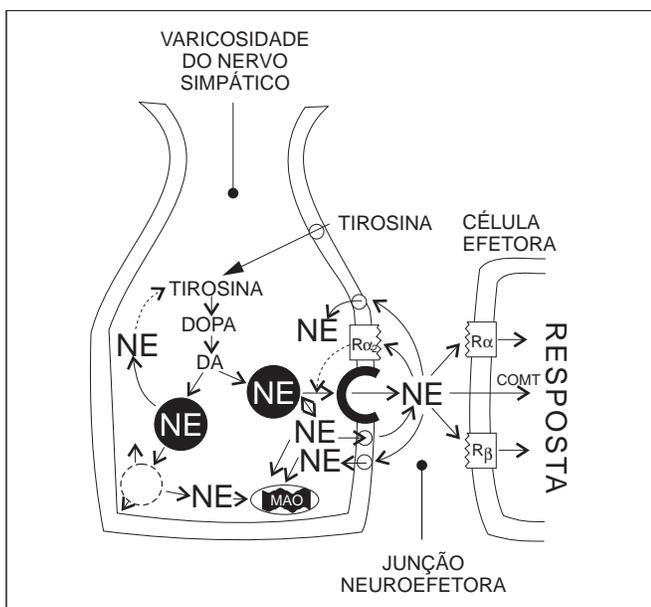


Fig 2 - Terminal nervoso adrenérgico (Ref 1)

Para que ocorra a resposta α_2 -adrenérgica, existe um sistema de mecanismos sinalizadores que promove a transdução da mensagem do receptor para a célula. Este sistema de sinalização no receptor α_2 -adrenérgico com-

preende três componentes: a proteína receptora, a proteína G (proteína ligante nucleotídeo guanina) e o mecanismo efetor ¹.

Estrutura do Receptor α_2 -adrenérgico

O receptor adrenérgico consiste de uma cadeia polipeptídica que volta sete vezes o plano da membrana (sendo considerado um receptor serpentiforme típico). Os segmentos transmembranas são os chamados sítios ligantes e de reconhecimento para o neurotransmissor.

Na face citoplasmática da membrana existem os pontos de contato para a proteína G (proteína ligante nucleotídeo guanina), figura 3.

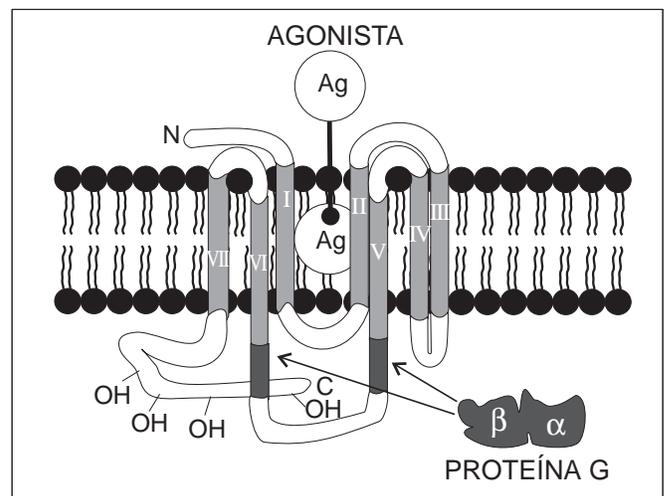


Fig 3 - Estrutura do receptor α -adrenérgico ligado à proteína G

Sistema de Sinalização Transmembrana

O receptor, por sua vez, sendo ativado desencadeia a ativação da proteína G, que altera a atividade de um elemento efetor, usualmente uma enzima ou canal iônico.

A característica comum dos receptores α_2 -adrenérgicos é sua capacidade de inibir a adenilciclase (uma enzima que converte o ATP intracelular em AMP cíclico). Assim, a proteína G inibitória (G_i) diminui a concentração de AMP

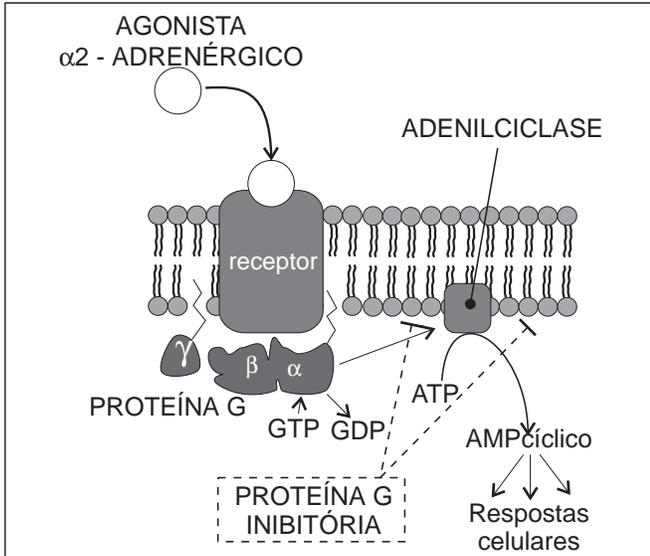


Fig 4 - Mecanismo molecular de agonistas α-adrenérgicos ligados à proteína G inibitória (Gi) induzindo a inibição da adenilciclase

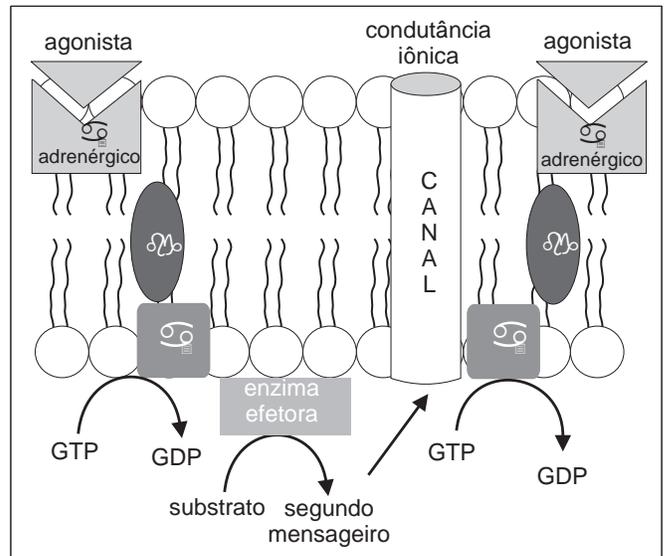


Fig 5 - Mecanismo de ação anestésica geral de agonista α-adrenérgico proposto por Maze & Tranquilli (Ref 3)

cíclico (segundo mensageiro) e impede a fosforilação de proteínas-alvo reguladoras. Mudanças no estado de fosforilação alteram a resposta biológica da célula. Outros mecanismos são imputados à proteína G, quanto ao efluxo de K^+ e supressão do influxo de Ca^{++} , através de seus respectivos canais³, figura 4.

Mecanismo Molecular Proposto para a Ação Anestésica

A proteína G usa um mecanismo que envolve a ligação e a hidrólise de GTP (guanosina trifosfato). Quando o receptor α2-adrenérgico é ocupado, o GDP (difosfato de guanosina) é substituído por GTP (trifosfato de guanosina) na subunidade α da proteína G.

A enzima efetora (GTPase) altera a velocidade de geração do segundo mensageiro (AMP cíclico) e finalmente a modulação do canal iônico. Este mecanismo foi proposto por Maze & Tranquilli³, que usaram técnicas de biologia molecular e inferiram a existência de um receptor central que mediará a resposta anestésica pelos agonistas α2-adrenérgicos, figura 5.

Vias Descendentes Noradrenérgicas

Originando-se em regiões mais superiores do Sistema Nervoso Central, as vias descendentes noradrenérgicas (VDNA) se continuam pela região do bulbo espinhal em direção ao corno dorsal da medula espinhal, projetando-se para as lâminas I, III e V², figura 6.

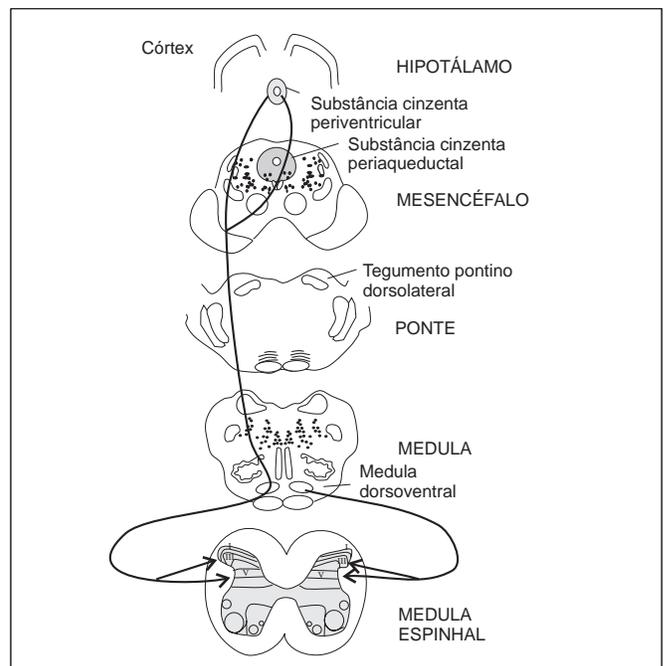


Fig 6 - Vias descendentes noradrenérgicas (Ref 2)

Nesta região foi encontrado um grande número de terminais noradrenérgicos.

O neurotransmissor norepinefrina, ativando os receptores da VDNA, induz analgesia, e os agonistas α_2 -adrenérgicos (clonidina) promovem analgesia por mimetizar a ação da norepinefrina nesses receptores. A evidência desta resposta se respalda na ação de antagonistas α -adrenérgicos (ioimbina) que reverte a analgesia induzida pelos agonistas. Por outro lado, foi descartada a participação de um mecanismo opióide na resposta antinociceptiva induzido pela estimulação de agonistas α_2 -adrenérgicos, uma vez que a naloxona não reverte esta resposta analgésica ⁴.

Coparticipação Colinérgica na Ativação da Vias Descendentes Noradrenérgicas

Em 1989, Gordh e col ⁵ levantaram a hipótese de uma interação entre mecanismos noradrenérgicos e colinérgicos no processo nociceptivo medular. Nesse sentido, a norepinefrina estimularia a liberação de acetilcolina para produzir analgesia.

A experimentação básica permitiu a confirmação do envolvimento colinérgico (via ativação muscarínica) na analgesia induzida por agonistas α_2 -adrenérgicos. De fato, a analgesia induzida pela clonidina por via intratecal em ovelhas foi inibida pela atropina e aumentada pela neostigmina, tendo-se detectado liberação de acetilcolina no liquor céfalo-raquidiano destes animais ⁶.

Estas evidências vêm revolucionando a abordagem no tratamento da dor devido ao efeito analgésico obtido pela neostigmina. Em prosseguimento à descoberta das propriedades analgésicas da neostigmina foram realizadas investigações animais em termos toxicológicos, tendo se concluído pela inocuidade da neostigmina intratecal quanto a lesões histológicas medulares, alterações de fluxo sanguíneo medular e efeitos cardiorrespiratórios ou neuromusculares ⁶.

Isto impulsionou o estudo da neostigmina em humanos, o qual já prosseguiu da fase I para a fase II da experimentação clínica, e as associações clonidina/neostigmina e opióides/neostigmina começaram a ser pesquisadas. Com estas associações obtém-se analgesia desejável, porém sem os inconvenientes de efeitos colaterais, como sedação e depressão respiratória devido à interação ou somatória ou sinérgica entre esses agentes. Com o uso de neostigmina intratecal tem sido observado uma alta incidência de náuseas e vômitos, que são atenuados pela adição de glicose ⁵.

Em nosso meio, Lauretti e col ⁷ estão usando neostigmina por via subaracnóidea para a analgesia pós-operatória em pacientes ginecológicas, com resultados favoráveis. Klamt e col ⁸ estão associando neostigmina à bupivacaína por essa mesma via, e obtiveram analgesia prolongada e proteção contra os efeitos hipotensivos induzidos pelo anestésico local administrados por via subaracnóidea, confirmando assim as observações oriundas da pesquisa básica.

Clonidina e Hipertensão Arterial

O efeito hipotensivo da clonidina no tratamento da hipertensão arterial se deve à ativação de receptores α_2 -adrenérgicos nos centros de controle cardiovascular, mais especificamente na região do núcleo trato solitário do Sistema Nervoso Central, onde prevalece a maior densidade desses receptores ⁹.

O resultado desta ativação é a inibição de efluxos simpáticos espinhais e supraespinhais da liberação de neurotransmissores centrais (epinefrina e norepinefrina), bem como da liberação de norepinefrina nas terminações pré-juncionais periféricas ¹.

É atribuída também à clonidina a capacidade de inibir o efluxo simpático adrenal, evidenciada pela diminuição dos níveis plasmáticos de epinefrina e de metabólitos de catecolaminas na urina de pacientes sob tratamento com a clonidina ¹⁰.

Participam ainda dos efeitos da clonidina uma nova classe de receptores, os imidazólicos, mais diretamente envolvidos na resposta anti-hipertensiva¹¹, contudo sem envolvimento no efeito sedativo¹².

Nos vasos, a clonidina inicialmente produz vasoconstrição (por estimulação de receptores α_1 -adrenérgicos), que é um efeito indesejável e perigoso na hipertensão arterial. Em decorrência desta resposta hipertensiva, do aparecimento do efeito rebote (de observação freqüente quando o tratamento com a clonidina é interrompido abruptamente), e principalmente devido a persistência da sedação que incapacita física e intelectualmente o paciente, a clonidina está sendo abandonada na terapêutica anti-hipertensiva¹³.

Clonidina e Anestesia

Enquanto preterida como agente anti-hipertensivo, os efeitos sedativos e analgésicos da clonidina, (conseqüente à ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos centrais e periféricos), passaram a ser considerados.

Existe a hipótese de Maze & Tranqüilli³ que relaciona o papel modulador da neurotransmissão noradrenérgica em relação à profundidade da resposta anestésica.

Foi demonstrado que a clonidina reduz a CAM do halotano em animais¹⁴, sendo esta propriedade atribuída à ativação de receptores α_2 -adrenérgicos. Desta forma, a clonidina interfere na modulação da neurotransmissão noradrenérgica central.

A clonidina induz também efeito hipnótico, demonstrado por estudos eletroencefalográficos. Admite-se que este efeito seja provavelmente mediado pela ativação de receptores α_2 -adrenérgicos localizados no locus coeruleus¹⁵.

A atividade analgésica da clonidina foi observada quando administrada por via sistêmica em animais de experimentação¹⁶. Todavia, coube a Tamsen & Gordh¹⁷ a primazia na

demonstração desta atividade antinociceptiva no homem. Estes autores obtiveram analgesia em pacientes oncológicos tolerantes à morfina, com a utilização da clonidina por via peridural.

A partir destas descobertas, a clonidina foi submetida à avaliação experimental e clínica na Europa. Nos Estados Unidos, um grupo liderado por Eisenach^{18,19} retomou os estudos que consolidaram a indicação da clonidina na anestesia regional. A clonidina que até então não era disponível para uso sistêmico nos Estados Unidos, foi recentemente aprovada para esta finalidade²⁰. Enquanto na Europa, a não restrição da clonidina para uso parenteral contribuiu para sua utilização em bloqueios centrais (raqui e peridural), inclusive para a Anestesia Obstétrica²¹⁻²³.

Ação Anestésico Local-Símile da Clonidina

Uma outra propriedade da clonidina foi demonstrada pelos investigadores europeus: ação anestésica local própria, que ensejou sua utilização em combinação com anestésicos locais para bloqueio de nervos periféricos no homem²⁴⁻³⁰. As associações clonidina/anestésicos locais foram eficazes em prolongar a duração do bloqueio motor com analgesia pós-operatória persistente.

Esta ação anestésico local-símile da clonidina foi comprovada através de estudos eletrofisiológicos sofisticados em nervos isolados^{31,32}, porém o mecanismo de ação anestésica local da clonidina permanece controverso.

Clonidina Como Adjuvante da Anestesia

A demonstração da redução da CAM do halotano pela clonidina¹³ em animais de experimentação direcionou o interesse para os agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos como adjuvantes da anestesia^{33,34}, e para a extensa gama de outras indicações, conforme já mencionado.

O perfil farmacológico da clonidina se enquadra perfeitamente na busca de um agente que promova estabilidade hemodinâmica durante a cirurgia, visto que a clonidina reduz os níveis de catecolaminas circulantes⁹. A redução das necessidades de suplementação de anestésicos gerais e analgésicos opióides e seu efeito ansiolítico (comparável aos benzodiazepínicos) justificaram sua utilização em cirurgia cardíaca, cujos resultados se mostraram promissores³³.

Contudo, o interesse maior por este agonista α_2 -adrenérgico na atualidade se encaminha para a anestesia regional (subaracnóidea e peridural). Isto se deve a existência de vias descendentes noradrenérgicas no Sistema Nervoso Central e a identificação da mediação da norepinefrina na ativação destas vias, promovendo antinocicepção⁴.

Clonidina na Anestesia Pediátrica

A grande contribuição para o entendimento do mecanismo de ação da clonidina, e por extensão dos agonistas α_2 -adrenérgicos deve-se, seguramente, à não restrição do uso parenteral da clonidina na Europa. Destarte, foi possível o ensaio deste agente como adjuvante na anestesia para cirurgias cardíacas, com as vantagens já apontadas, tais como: sedação, redução da ansiedade, redução das necessidades de suplementação de analgésicos (opióides) e anestésicos (halotano, isoflurano), redução dos níveis plasmáticos de catecolaminas e estabilidade cardiocirculatória, destacando a significativa redução de episódios isquêmicos intraoperatórios em pacientes submetidos à circulação extra-corpórea³³.

A clonidina foi também utilizada na medicação pré-anestésica, tendo se mostrado eficaz em reduzir a resposta taquicardizante à intubação traqueal, e em reduzir as alterações da pressão intraocular³⁴.

Esta gama de propriedades farmacológicas exibida pela clonidina vem sendo aproveitada em anestesia pediátrica.

Jameli e col³⁵ foram os primeiros a utilizar a associação clonidina/bupivacaína na anestesia caudal em crianças. A ausência de efeitos colaterais opióide-símiles, e o prolongamento significativo da analgesia pós-operatória nestes pacientes, abriu espaço para esse agente na anestesia regional pediátrica.

Desde 1993, a clonidina vem sendo utilizada na medicação pré-anestésica em pediatria, visando a obtenção de sedação, a diminuição das necessidades de doses de hipnóticos na indução da anestesia e proteção contra os efeitos hipertensivos em resposta à intubação traqueal³⁶.

Recentemente foi obtido analgesia pós-operatória com a clonidina administrada por via oral ($4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, veiculada em suco de maçã), 105 minutos antes da indução da anestesia de crianças a serem submetidas à diferentes procedimentos cirúrgicos. A avaliação dos resultados obtidos entre os grupos (placebo *versus* experimental) foi encoberta, sendo adotada nesta avaliação a escala de dor objetiva. A conclusão a que chegaram os autores é que a medicação pré-anestésica com a clonidina produz analgesia prolongada e reduz a suplementação de analgésicos, com ausência de efeitos colaterais adversos³⁷.

A clonidina apresenta algumas características farmacocinéticas que justificam seu uso por via oral: a instalação de efeito ocorre entre 30 e 60 minutos, enquanto que a duração de ação é prolongada para quase 12 horas. Se por um lado estas características da clonidina são desvantajosas em pacientes ambulatoriais, por outro se enquadram dentro do conceito da analgesia prevalescente³⁸, por reduzir o estímulo nócico para o sistema nervoso central. Ainda em termos de custo/benefício, tem que se levar em consideração o baixo custo da clonidina e particularmente seu baixo potencial de depressão respiratória³⁷.

No entanto, devido ao aumento da atividade do sistema nervoso autônomo simpático no tronco cerebral³⁹, a clonidina induz alta incidência de bradicardia com concomitante hipotensão

arterial, que respondem satisfatoriamente à atropina e à efedrina³⁷.

Interação Clonidina/Anestésicos Locais em Nervo Periférico

Vem de longa data a prática de se adicionar aos anestésicos locais compostos pertencentes a grupos farmacológicos diversos e/ou combinar anestésicos locais com perfis físico-químicos diferentes. A finalidade destas combinações se fundamenta na obtenção das vantagens que cada agente oferece, visando o prolongamento da duração de ação do bloqueio neural e redução da toxicidade sistêmica. Esse artifício provê ainda outras vantagens, tais como: redução da latência e aumento da intensidade do bloqueio, melhoria da qualidade da anestesia e analgesia pós-operatória.

Atualmente, o interesse pela analgesia pós-operatória vem se consolidando na anestesiologia clínica⁴⁰, onde predomina o uso de opióides⁴¹, com ou sem a técnica de analgesia balanceada. Entretanto, a necessidade de reavaliação na terapia antinociceptiva com os opióides foi levantada por Gustafsson e col⁴², que se respaldaram nos efeitos colaterais induzidos pelos opióides (depressão respiratória tardia, por exemplo) que por vezes redundam em risco de vida.

Enquanto isso, a clonidina, que vem ocupando uma posição ubíqua na anestesiologia⁸, promete se firmar no terreno da analgesia pós-operatória por não apresentar os efeitos colaterais dos opióides.

Em contrapartida, essa onipresença da clonidina na anestesiologia não se faz sentir efetivamente no terreno dos bloqueios de nervos periféricos, embora ela seja importante neste particular. Em razão disto, urge a retomada da valorização da clonidina como adjuvante nesta modalidade de técnica regional.

A clonidina foi usada judiciosamente como adjuvante de bloqueios de nervos periféricos por apresentar atividade anestésica local.

Desde 1972 começaram as primeiras investigações básicas dirigidas para a averiguação da atividade anestésica local da clonidina. Starke e col⁴³, em um mesmo estudo, compararam a clonidina com a procaína na córnea de coelho e em ciático de rã. A clonidina foi aproximadamente 140 vezes mais potente quanto à inibição das fibras C e A δ que inervam a córnea de coelho, enquanto em nervo ciático de rã a clonidina e procaína foram equipotentes quanto à inibição da propagação do potencial de ação.

A descoberta desta propriedade suscitou a averiguação da clonidina em associação com diferentes anestésicos locais, para diferentes bloqueios de nervos periféricos (nervo femoral, nervos do plexo braquial) e com diferentes técnicas de bloqueio (axilar, supraclavicular) no homem¹⁹⁻²⁵.

Os resultados obtidos com estas associações foram expressivamente vantajosos, principalmente em termos da analgesia pós-operatória residual. Por outro lado, a clonidina induziu efeitos sistêmicos como sedação e redução dos níveis plasmáticos de catecolaminas, efeitos estes também vantajosos para a anestesia regional.

Atribui-se a estes efeitos a facilidade da clonidina em ser absorvida em razão de sua alta lipossolubilidade, cujo coeficiente de partição octanol-água é da ordem de 114⁴⁴.

Subseqüentemente, a ação anestésica local da clonidina foi confirmada através de estudos eletrofisiológicos em nervo vago de coelho, onde se constatou que a clonidina inibe o potencial de ação da fibra C²⁹, enquanto que em nervo ciático de rato³⁰ obteve-se depressão da velocidade de condução de fibras C e de fibras A α .

Embora comprovassem a ação anestésico local-símile da clonidina, estas investigações não foram capazes de esclarecer o mecanismo de ação molecular. Contudo, os estudos de Hampl e col⁴⁵ concluem que o mecanismo de ação independe do receptor adrenérgico.

A utilização da associação clonidina/anestésicos locais em nervo periférico se limitou inexplicavelmente a apenas alguns casos na clínica, sem qualquer contribuição da pesquisa básica. Mesmo assim suscitou a credibilidade de renomados estudiosos.

Assim de Jong⁴⁶ se referiu à associação clonidina/anestésicos locais como um impacto potencial para a clínica, por duplicar a duração do bloqueio neural bem como propiciar analgesia pós-operatória. Nesse sentido, a retomada na investigação com esta associação merece consideração com vistas a sua aplicabilidade clínica.

Em nosso meio uma pesquisa básica com essa associação clonidina/anestésicos locais foi desenvolvida por Valinetti⁴⁷, que utilizou a clonidina associada à lidocaína e à bupivacaína na preparação de nervo ciático de rato *in vivo*.

Nessa investigação foram estudadas as seguintes variáveis: latência, duração do bloqueio motor e do bloqueio sensitivo, onde as associações foram comparadas com os anestésicos locais usados isoladamente. Foi adotado o método de Truant (descrito para o estudo do bloqueio motor em nervo ciático de rato), e utilizado o equipamento *analgesy meter* que permite a quantificação do bloqueio sensitivo, adotando o teste de Randall-Sellitto.

Os resultados obtidos neste estudo não só reproduziram os dados de literatura destas associações no bloqueio de nervo periférico no homem como demonstraram que a associação clonidina/anestésicos locais reduz significativamente o tempo de instalação do efeito bloqueador quando comparado aos anestésicos locais utilizados isoladamente. A redução do tempo de instalação do bloqueio motor com as associações representa uma das vantagens a ser considerada (Figura 7).

As associações clonidina/anestésicos locais prolongaram a duração do bloqueio motor e a duração e intensidade da analgesia. Cabe ressaltar que nas associações, a dose do anestésico local foi reduzida em 50% em relação à dose do anestésico local utilizado isoladamente, (Figura 8 e Figura 9).

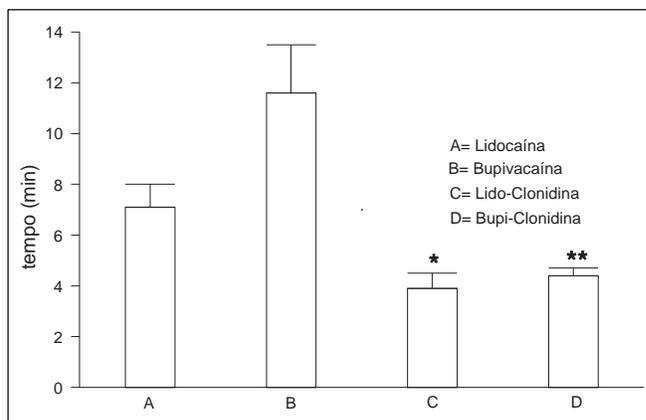


Fig 7 - Latência (min) após injeção de lidocaína (4 mg), bupivacaína (1 mg) e das associações (lidocaína 2 mg, bupivacaína 0,5 mg) com a clonidina (25 µg) na região do nervo ciático do rato
*diferença significativa em relação à lidocaína, $p < 0.05$.
**diferença significativa em relação a bupivacaína, $p < 0.05$.
(Ref 47)

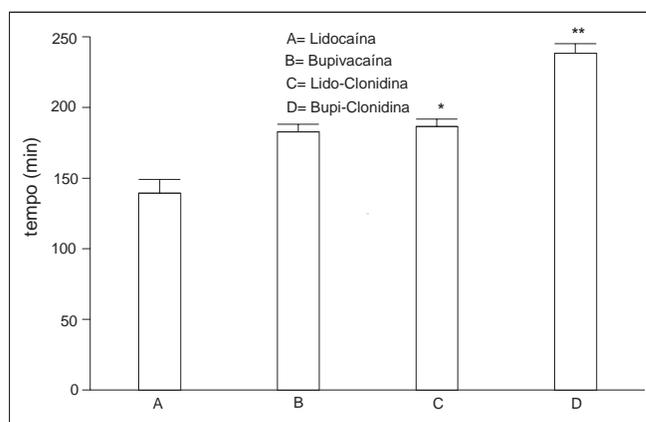


Fig 8 - Duração do bloqueio motor (min) após injeção de lidocaína (4 mg), bupivacaína (1 mg) e das associações (lidocaína 2 mg, bupivacaína 0,5 mg) com a clonidina (25 µg) na região do nervo ciático de rato.
*diferença significativa em relação a lidocaína; $p < 0.05$.
**diferença significativa em relação a bupivacaína, $p < 0.05$.

O aparecimento de sedação foi observado em todos os animais estudados, um efeito devido a ação sistêmica da clonidina. Esta ação é responsável pela redução de catecolaminas circulantes, mesmo sendo a clonidina administrada perineuralmente pela técnica de bloqueio de nervo ciático no rato (Tabela I).

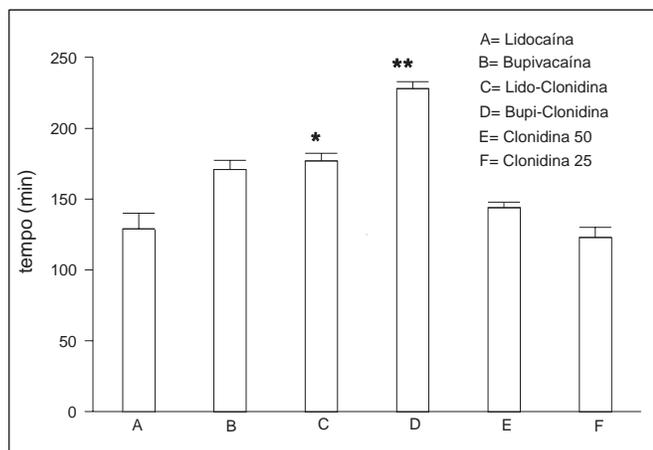


Fig 9 - Duração da analgesia após a injeção de lidocaína (4 mg), bupivacaína (1 mg) e das associações (lidocaína 2 mg, bupivacaína 0,5mg) com a clonidina.
*diferença significativa em relação a lidocaína, $p < 0.05$.
**diferença significativa em relação a bupivacaína-clonidina, $p < 0.05$.

Concluindo, a clonidina adicionada aos anestésicos locais promove efeitos benéficos: a) redução significativa do tempo de instalação do efeito bloqueador (latência); b) prolongamento da duração do bloqueio motor; c) prolongamento da duração e intensificação do efeito bloqueador sensitivo, possivelmente por ação anestésica local própria nas fibras C e A δ ; d) sedação devido à absorção sistêmica (uma propriedade desejável, desde que a clonidina vem sendo utilizada como medicação pré-anestésica); e) redução dos níveis plasmáticos de catecolaminas (norepinefrina e epinefrina).

Esta contribuição fornecida pela pesquisa básica vem comprovar as vantagens na utilização da associação clonidina/anestésicos locais. A somação e/ou potencialização do efeito anestésico local que a clonidina induz, e as

repercussões sistêmicas no que tange à sedação e redução dos níveis plasmáticos de norepinefrina e epinefrina, são atributos desejáveis na redução da resposta adrenérgica ao estresse anestésico-cirúrgico.

Por tudo isso, a clonidina vem se firmando como o agente onnipresente na anesthesiologia moderna.

Simonetti MPB, Valinetti EA, Ferreira FMC - Clonidina: De Descongestionante Nasal a Analgésico Potente. Considerações Históricas e Farmacológicas

UNITERMOS: ANALGÉSICOS: clonidina; FARMACOLOGIA

REFERÊNCIAS

- Hoffman BB, Lefkowitz RJ - Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed, New York, McGraw-Hill, 1996;199-248.
- Katz N, Ferrante FM - Nociception. In: Ferrante FM, VadeBoncouer TR - Postoperative pain management, 1st Ed, New York, Churchill Livingstone, 1993;17-67.
- Maze M, Tarnquilli W - Alpha 2 adrenoceptor agonist: defining the role in clinical anesthesia. Anesthesiology, 1991;74:581-605.
- Yash TL - Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. Pharmacol Biochem Behav, 1985; 22: 845-858.

Tabela I - Média e erro padrão da média ($\bar{X} \pm EPM$) dos valores dos níveis plasmáticos de norepinefrina do sangue coletado da aorta de ratos após 30 minutos da injeção dos diferentes anestésicos locais e de suas associações na região do nervo ciático

Controle (n=3)	Lidocaína (n=3)	Lidocaina Clonidina (n=3)	Bupivacaína (n=3)	Bupivacaína Clonidina (n=3)	Clonidina-50 (n=3)	Clonidina-25 (n=3)
101,33±3,17	116,33±2,33	105,00±2,64	132,00±3,60	60,00±1,52*	36,33±1,66	45,00±2,51

n = número de animais

* $p < 0,05$ em relação aos grupos bupivacaína e controle

05. Gordh Tjr, Jansson I, Hortvig P et al - Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanism involved in spinal nociceptive processing. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1989;33:39-47.
06. Hood DD - New spinal analgesics. 20th Annual Meeting ASRA, 1995:181-185.
07. Lauretti GR, Reis MP, Prado A et al - Intrathecal morphine and neostigmine: effective combined analgesic for postoperative pain in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. *Reg Anesth*, 1995;20:60.
08. Klamt JK, Garcia AV, Slulliptel A - Effects of intrathecal neostigmine on the quality of spinal anesthesia and on postoperative pain. *Rev Chil Anest*, 1995;24:151.
09. Kobinger W - Central blood pressure regulation: involvement of presynaptic or postsynaptic alpha 1 or alpha 2 adrenoceptors. *Chest*, 1983;83:296-299.
10. Hokfelt B, Hedeland H, Hansson BG - The effect of clonidine and pebutolol, respectively on catecholamines in blood and urinary aldosterone in hypertensive patients. *Int Pharmacodyn Ther*, 1975; 213:307-321.
11. Bousquet P, Feldman J, Schawarts J - Central cardiovascular effects of alpha adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther*, 1984;230:323-336.
12. Tibiriçá E, Feldman J, Mermet C et al - An imidazole-specific mechanism for the hypotensive effect of clonidine: a study with yohimbine and idazoxan. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991;256:606-613.
13. Bernard JM, Lechevalier T, Pinaud M et al - Postoperative analgesia by i.v. clonidine. *Anesthesiology*, 1989;71(suppl):154A.
14. Maze M, Birch B, Vickery RG - Clonidine reduces halotane MAC in rats. *Anesthesiology*, 1987; 76: 868-869.
15. Hossman V, Maling TJB, Hamilton CA et al - Sedative and cardiovascular effects of clonidine and nitrazepam. *Clin Pharmacol Ther*, 1980;28:167-176.
16. Paalzow L - Analgesia produced by clonidine in mice and rats. *J Pharm Pharmacol*, 1974;26:361-363.
17. Tamsen A, Gordh T - Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet*, 1984;2:231-232.
18. Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM - Epidural clonidine analgesia following surgery: Phase I. *Anesthesiology*, 1989;71:640-646.
19. Eisenach JC, Rauck RL, Buzzanelli C et al - Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: Phase II. *Anesthesiology*, 1989;71:647-652.
20. Eisenach JC - Modulation espinal del dolor. *Rev Chil Anest*, 1996;25:95-96.
21. Filos KS - Clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarian section. *Anesthesiology*, 1992;77:267-274.
22. O'Meara ME - Bupivacaine 0,125% versus bupivacaine 0,125% + clonidine as extradural analgesia in the first stage of labour. *Br J Anaesth*, 1993;71:651-656.
23. Le Polain B - Clonidine combined with sufentanil and bupivacaine plus adrenaline for obstetric anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1993;71:657-660.
24. Goldfarb G, Ang ET, Debaene B et al - Duration of analgesia after femoral nerve block with lidocaine: effect of clonidine added to the anesthetic solution. *Anesthesiology*, 1989;71(suppl):644A.
25. Goldfarb G, Ang ET, Debaene B et al - Duration of analgesia after femoral nerve block with bupivacaine: effect of clonidine added to the anesthetic solution *Anesthesiology*, 1989; 71(suppl): 643A.
26. Wyss E, Karp P, Belhacen R et al - Effects of intramuscular or local clonidine for prolongation of brachial plexus with lidocaine. *Anesthesiology*, 1990;73(suppl):821A.
27. Gaumann DM, Forster A, Griessen M et al - Comparison between clonidine and epinephrine admixture to lidocaine in brachial plexus block. *Anesth Analg*, 1992;75:69-74.
28. Eledjam JJ, Viel E, Deschodt J et al - Brachial plexus block with bupivacaine. Effects of added alpha adrenergic agonist: a randomized double-blind trial comparing epinephrine versus clonidine. *Can J Anaesth*, 1991;38:870-875.
29. Singelyn FJ, Dangoisse M, Bartholomé S et al - Adding clonidine to mepivacaine prolongs the duration of anesthesia and analgesia after axillary brachial plexus block. *Reg Anesth*, 1992;17:148-150.
30. Büttner B, Ott B, Klose R - Effects of clonidine added to mepivacaine for brachial plexus blockade. *Reg Anesth*, 1992;17:45(3S).
31. Gaumann DM, Brunet PC, Jirouneck P - Clonidine enhances the effects of lidocaine on C-fiber action potential. *Anesth Analg*, 1992;74:719-725.
32. Butterworth JF, Strichartz GR - The alpha 2 adrenergic agonists clonidine and guanfacine produces tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. *Anesth Analg*, 1993;76:295-305.
33. Flacke JW, Bloor BC, Flack WE et al - Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology*, 1987;67:11-19.

34. Ghignone M, Noe C, Calvillo O et al - Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly: the effects of clonidine on intraocular pressure, preoperative hemodynamic, and anesthesia requirement. *Anesthesiology*, 1988;68:707-716.
35. Jameli S, Monin S, Begon C et al - Clonidine in pediatric caudal anesthesia. *Anesth Analg*, 1994; 78:663-666.
36. Nishima K, Mirakwa K, Maekawa N et al - Clonidine decreases the dose of thiamylal required to induce anesthesia in children. *Anesth Analg*, 1994;79:766-768.
37. Mirakawa K, Nishima K, Maekawa N et al - Oral clonidine premedication reduces postoperative pain in children. *Anesth Analg*, 1996;82:225-230.
38. Conceição MJ - Preemptive analgesia. *Rev Bras Anesthesiol*, 1995;45:214.
39. Häusler G - Central alpha-adrenoceptors involved in cardiovascular regulation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1982;4:572-576.
40. Simonetti MPB, Andrade MP - Anestésicos locais e opióides encapsulados em lipossoma: Um avanço farmacotécnico em progresso. *Rev Bras Anesthesiol*, 1996;46:35-42.
41. Franceschelli N, Marrone S, March S - Usefulness of fentanyl in reducing bupivacaine dosage for pain relief in labour. *Reg Anesth*, 1992;35:57.
42. Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K - Adverse effects of extradural and intrathecal opioids: report of a nationwide survey in Sweden. *Br J Anaesth*, 1982;54:479-486.
43. Starke K, Wagner J, Schümann HJ - Adrenergic neuron blockade by clonidine: comparison with guanethidine and local anesthetics. *Arch Int Pharmacodyn*, 1972;195:291-308.
44. Castro MI, Eisenach JC - Pharmacokinetics and dynamic of intravenous, intrathecal and epidural clonidine in sheep. *Anesthesiology*, 1989;74:418-425.
45. Hampl KF, Brand F, Drewe J et al - Effects of clonidine and yohimbine on C-fiber impulse conduction during repetitive stimulation. *Reg Anesth*, 1995;20(S):94.
46. DeJong RH - On the horizon. In: *Local anesthetics*, St Louis, Mosby-Year Book, 1994;381-401.
47. Valinetti EA - Estudo dos efeitos da clonidina e da associação clonidina/anestésicos locais no nervo periférico de rato. Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Medicina, 1995.