
Clonidina e agonistas α_2 adrenérgicos no tratamento da dor**Maruã Omais ***

As drogas agonistas adrenérgicas seletivas para receptores α_2 vêm sendo utilizadas na prática clínica com grande frequência. A caracterização desses receptores, sua localização e funções são alvos de extensos estudos desde que Ahlquist, em 1948, classificou os receptores adrenérgicos em α e β , posteriormente subdivididos em α_1 e α_2 e β_1 e β_2 . Outras classificações baseadas em estudos farmacológicos (α_2 -A, α_2 -B e α_2 -C) e de biologia molecular (α_2c_2 , α_2c_4 e α_2c_{10}) foram feitas recentemente. A determinação das localizações pré e pós-sináptica destas estruturas forneceu bases para o estabelecimento das atividades específicas reguladas por esses receptores, como, por exemplo, a regulação de liberação de noradrenalina e ATP pelos receptores α_2 pré-sinápticos, ou a vasoconstrição, mediada pelos receptores α_2 pós-sinápticos situados na musculatura lisa vascular. Presentes também no sistema nervoso central e periférico, nas plaquetas, no fígado, pâncreas, rins e olhos, possuem funções fisiológicas específicas que podem ser reguladas por drogas seletivas para esses receptores.

Quando ativados por agonistas, os α_2 adrenoreceptores inibem a enzima adenilato ciclase, levando à diminuição de AMP cíclico intracelular, com conseqüente atenuação da ativação das proteínas-alvo reguladoras, alterando assim a resposta fisiológica da célula. A estimulação dos receptores α_2 pré-sinápticos pode bloquear a entrada de cálcio no terminal nervoso, impedindo a liberação de neurotransmissores como a noradrenalina. Tais dados não descartam outras possibilidades de mecanismo de ação destas drogas agonistas, ainda em estudo.

Entre os agonistas α_2 adrenérgicos podemos encontrar a xilazina, a medetomidina, a dexmedetomidina, o mivazerol e a clonidina. No momento esta última é a mais frequentemente utilizada na clínica.

A clonidina, um composto imidazonílico, é agonista α_2 adrenérgico, com seletividade relativamente alta (é em torno de 200 vezes mais seletivo para receptores α_2 que para α_1). Sintetizada na década de 60, possui diversos efeitos, dependentes ou não da dose, como descongestionante nasal (indicação clínica inicial), hipotensão arterial, bradicardia, sedação, depressão respiratória leve (semelhante ao sono fisiológico), inibição de ACTH e insulina, efeito antisialogogo, efeito diurético direto ou indireto, alteração de respostas termoregulatórias – incluindo tremor – e analgesia. Porém o maior uso terapêutico da clonidina é no tratamento da hipertensão, embora tenha aparente eficácia no tratamento de uma grande lista de desordens.

A analgesia conseqüente ao uso de agonistas α_2 adrenérgicos decorre de ação central (por ativação de receptores α_2 pós-sinápticos das vias descendentes noradrenérgicas) e periférica. A clonidina contribui com a co-participação colinérgica na ativação das vias descendentes espinais noradrenérgicas, aumentando o nível de acetilcolina no líquido céfalo-raquidiano com conseqüente liberação de óxido nítrico e encefalinas, levando à analgesia. A ação encefálica da clonidina produzindo analgesia envolve áreas superiores como o núcleo dorsal da rafe, a substância cinzenta periaquedutal e o *locus coeruleus*. Algumas evidências foram apresentadas demonstrando ação inibitória sobre fibras Ad e C, responsáveis pela transmissão nociceptiva. Quando associada a opióides ocorre sinergismo de efeitos, sendo possível a diminuição das doses utilizadas, embora os mecanismos de ação sejam diferentes, uma vez que a clonidina não tem seu efeito revertido pelo naloxone.

A utilização da clonidina na prática clínica como tratamento para dor aguda e crônica representa uma boa opção, embora uma série de medicamentos agonistas α_2 altamente seletivos e de ação central estejam ainda sendo desenvolvidos e testados, como a dexmedetomina e o mivazerol.



Dor On Line

www.dol.inf.br

* Médico, Departamento de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP