

Agonistas α_2 -Adrenérgicos: Perspectiva Atual

Os agonistas α_2 -adrenérgicos constituem uma classe de drogas com propriedades potencialmente úteis em anestesia e terapia intensiva, que incluem ¹: efeito anti-hipertensivo, analgesia, sedação, diminuição da concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios, redução de tremores pós-operatórios.

O efeito anti-hipertensivo da clonidina, protótipo dos agonistas α_2 -adrenérgicos, é devido à simpatomólise resultante da inibição do *locus ceruleus* (núcleo ligado à atividade noradrenérgica situado no tronco cerebral) bem como da inibição da liberação de noradrenalina no neuroefetor ². Na realidade, a curva dose-resposta não é tão simples: enquanto a clonidina reduz a atividade noradrenérgica em baixas doses (que são as utilizadas no controle da hipertensão), ela potencializa esta atividade em altas doses, pela ativação de receptores α_2 B-adrenérgicos localizados nas células musculares lisas dos vasos de resistência. De qualquer modo, hipotensão arterial e bradicardia (ou diminuição da taquicardia) podem acompanhar o emprego da clonidina em anestesia e terapia intensiva.

A analgesia parece estar ligada ao efeito sobre o corno posterior da medula espinhal, onde a clonidina provoca aumento da liberação de acetilcolina ³; a administração concomitante de neostigmina potencializa o efeito analgésico dos agonistas α_2 -adrenérgicos ⁴.

A sedação decorre do efeito destas drogas sobre o *locus ceruleus* do tronco cerebral e possui uma característica interessante: embora aparente sedação profunda, comprovada pelo índice bispectral (BIS), o indivíduo pode ser completamente acordado através de um estímulo externo (auditivo, por exemplo) e não demonstrar nenhum comprometimento do desempenho psicomotor ⁵. Isto dificilmente se consegue com outros fármacos utilizados para sedação e pode constituir uma vantagem evidente, como por exemplo em pacien-

tes sedados na Unidade de Terapia Intensiva que podem ser solicitados a colaborar com o fisioterapeuta, voltando a dormir quando deixados em silêncio após a sessão ⁶. É interessante salientar também que a dexmedetomidina, o mais recente agonista α_2 -adrenérgico liberado para uso clínico, diminui significativamente o consumo de propofol para obtenção de determinado nível de sedação, podendo o paciente ser facilmente acordado e retornar ao estado de sono conforme as necessidades ⁷.

O efeito da clonidina reduzindo a CAM de agentes inalatórios foi bem estudado e levanta a possibilidade de interações com depressores do Sistema Nervoso Central a nível supraespinhal ^{8,9}.

A clonidina administrada por via venosa elimina a ocorrência de tremores pós-operatórios em pacientes operados tanto sob anestesia geral como sob o efeito de bloqueio peridural ^{1,10,11}. O mecanismo está por ser melhor esclarecido.

Em função dos efeitos acima descritos, em especial o analgésico e o sedativo, os agonistas α_2 -adrenérgicos estão incorporados ao arsenal terapêutico de anesthesiologistas e intensivistas. A dexmedetomidina é altamente específica para o receptor α_2 , de tal modo que sua relação de especificidade α_2/α_1 é cerca de 7 vezes maior que a da clonidina; por outro lado, possui meia-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 2 horas, bem menor que a da clonidina, que é superior a 8 horas ^{12,13}. Estas propriedades, aliadas a um efeito redutor moderado e mais previsível sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca, fazem dela um agente promissor na busca da otimização dos cuidados com sedação e analgesia.

José Roberto Nociti, TSA
Rua Stélio Machado Loureiro, 21
Alto da Boa Vista
14025-470 Ribeirão Preto, SP

α_2 -Adrenergic Agonists: Current Status

α_2 -Adrenergic agonists have potentially useful properties in anesthesia and intensive care including ¹: anti-hypertensive effect, analgesia, sedation, minimum alveolar concentration (MAC) decrease of inhalational anesthetics and postoperative shivering reduction.

Anti-hypertensive effects of clonidine, the α_2 -adrenergic agonists prototype, is due to the sympatholysis resulting from the inhibition of *locus ceruleus* (brainstem nucleus related to noradrenergic activity) as well as of norepinephrine release at the neuroeffector ². In fact, the dose-response curve is not so simple: while clonidine decreases noradrenergic activity in low doses (which are used in hypertension control), it exacerbates such activity in high doses by activating α_2 B-adrenergic receptors located in smooth muscle cells of resistance vessels. Anyway, hypotension and bradycardia (or tachycardia decrease) may result from the use of clonidine in anesthesia and intensive care.

Analgesia seems to be related to the effect on spinal cord posterior horn where clonidine causes an increase in acetylcholine release ³. The simultaneous administration of neostigmine maximizes the analgesic effect of α_2 -adrenergic agonists ⁴.

Sedation is a consequence of the effect of such drugs on the brainstem *locus ceruleus* and presents an interesting characteristic: although apparently at deep sedation shown by bispectral index (BIS), the individual may be completely awakened by an external stimulus (auditory, for example) with no impairment in his psychomotor abilities ⁵. This is seldom obtained with other drugs used for sedation and may be a clear advantage, for example, in Intensive Care sedated patients, who may be asked to cooperate with the physiotherapist, going back to sleep again when left alone after the procedure ⁶. It is worth stressing also that dexmedetomidine, the newest α_2 -adrenergic agonist approved for clinical use, significantly decreases propofol requirement for a given sedation level,

allowing the patient to be easily awoken and return to sleep as needed⁷.

The effect of clonidine in decreasing inhalational agents MAC has been well studied and raises the possibility of interactions with Central Nervous System supraspinal depressants^{8,9}.

Intravenous clonidine prevents postoperative shivering in patients submitted to both general and epidural anesthesia^{1,10,11}. The mechanism is still to be better explained.

For what has been described above, especially the analgesic and sedative effects, α_2 -adrenergic agonists have already become part of anesthesiologists and intensivists therapeutic arsenal. Dexmedetomidine is highly specific for the α_2 receptor with an α_2/α_1 specificity ratio seven times higher than that of clonidine; on the other hand, its plasma elimination half-life is approximately 2 hours, much lower than the one of clonidine, which is more than 8 hours^{12,13}. Such properties, added to a moderate and more predictable decrease in blood pressure and heart rate, make dexmedetomidine a promising agent for optimizing sedation and analgesia management.

José Roberto Nociti, M.D.
Rua Stélio Machado Loureiro, 21
Alto da Boa Vista
14025-470 Ribeirão Preto, SP

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Kamibayashi T, Maze M - Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology*, 2000; 93:1345-1349.
02. McCallum JB, Boban N, Hogan Q et al - The mechanism of α_2 -adrenergic inhibition of sympathetic ganglionic transmission. *Anesth Analg*, 1998;87:503-510.
03. Klimscha W, Tong C, Eisenach JC - Intrathecal α_2 -adrenergic agonists stimulate acetylcholine and norepinephrine release from the spinal cord dorsal horn in sheep. An in vivo microdialysis study. *Anesthesiology*, 1997; 87:110-116.
04. Bouaziz H, Hewitt C, Eisenach JC - Subarachnoid neostigmine potentiation of alpha 2-adrenergic agonist analgesia. *Dexmedetomidine versus clonidine*. *Reg Anesth*, 1995;20:121-127.
05. Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ - The sedative analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. *Br J Anaesth*, 2001;86:5-11.
06. Jones MEP, Maze M - Can we characterize the central nervous system actions of α_2 -adrenergic agonists? *Br J Anaesth*, 2001;86:1-3.
07. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA et al - Sedative, amnesic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*, 2000;90:699-705.
08. Bloor BC, Flack WE - Reduction in halothane anesthetic requirements by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. *Anesth Analg*, 1982;61:741-745.
09. Ghignone M, Calvillo O, Quintin L - Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology*, 1987;67:3-10.
10. Buggy D, Higgins P, O'Donovan F - Clonidine at induction reduces shivering after general anaesthesia. *Can J Anaesth*, 1997;44:263-267.
11. Horn EP, Standl T, Sessler DI et al - Physostigmine prevents postanesthetic shivering as does meperidine or clonidine. *Anesthesiology*, 1998;88:108-113.
12. Dick JB, Shafer SL - Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesth Pharm Review*, 1993;1:238-245.
13. Hayashi Y, Maze M - Alpha 2-adrenoreceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1993;71:108-118.