

## $\alpha_2$ -Agonistas em Anestesiologia: Aspectos Clínicos e Farmacológicos \*

Túlio César Azevedo Alves, TSA<sup>1</sup>, José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA<sup>2</sup>, Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA<sup>2</sup>

Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG -  $\alpha_2$ -Agonistas em Anestesiologia: Aspectos Clínicos e Farmacológicos

Unitermos - DROGAS: clonidina, dexmedetomidina

Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG -  $\alpha_2$ -Agonists in Anesthesiology: Clinical and Pharmacological Aspects

Key words - DRUGS: clonidine, dexmedetomidine

Embora os anesthesiologistas veterinários já utilizem há duas décadas os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, como a xilazina e a medetomidina, somente agora, a clonidina, droga desse grupo, começa a ser utilizada no homem, na prática clínica anestesiológica, como adjuvante da anestesia. Inicialmente, a clonidina foi introduzida como descongestionante nasal e depois como medicação anti-hipertensiva, mas por promover sedação, hipnose e analgesia, começou a ser utilizada por anesthesiologistas europeus, no início da década de 1990, na medicação pré-anestésica, na anestesia geral e em anestésias raquídeas. A medetomidina e, mais recentemente, a dexmedetomidina e o mivazerol, que, diferentemente da clonidina, são agonistas altamente seletivos dos  $\alpha_2$ -receptores, começam a ser também utilizados em anestesiologia. No Brasil, para uso em anestesiologia, temos apenas a clonidina.

### MECANISMO DE AÇÃO

Ao contrário dos analgésicos opióides, que foram introduzidos na prática clínica antes do conhecimento dos receptores ou dos seus mecanismos moleculares de ação, os agonistas dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos foram introduzidos na prática clínica, após estudos extensivos da biologia dos seus receptores, sua localização e suas funções<sup>1</sup>.

Os receptores adrenérgicos foram classificados inicialmente por Ahlquist (1948) em alfa ( $\alpha$ ) e beta ( $\beta$ ). O desenvolvimento de antagonistas seletivos dos receptores alfa resultou na divisão destes em dois subtipos: alfa 1 ( $\alpha_1$ ) e alfa 2

( $\alpha_2$ ). O prazosin bloqueia seletivamente os receptores  $\alpha_1$ , enquanto a ioimbina bloqueia seletivamente os receptores  $\alpha_2$ <sup>1</sup>.

Duas nomenclaturas distintas reconhecem a existência de pelo menos três subtipos de receptores  $\alpha_2$ : a nomenclatura baseada em estudos farmacológicos ( $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$  e  $\alpha_2C$ ) e a nomenclatura baseada em estudos de biologia molecular ( $\alpha_2C_2$ ,  $\alpha_2C_4$ ,  $\alpha_2C_{10}$ )<sup>2</sup>. Esta última nomenclatura utiliza o critério da localização cromossômica do gene para o subtipo do receptor.

Os  $\alpha_2$ -receptores podem ser pré ou pós-sinápticos. Os pré-sinápticos regulam a liberação de noradrenalina e ATP através de mecanismo de retroalimentação negativo. Assim, quando ativados por  $\alpha_2$ -agonistas inibem a liberação de noradrenalina. Já a ativação dos  $\alpha_2$ -receptores pós-sinápticos situados na musculatura lisa dos vasos promove vasoconstrição.

Os  $\alpha_2$ -receptores são encontrados no sistema nervoso central e periférico. São encontrados, também, em tecidos não-neuronais, como plaquetas, fígados, pâncreas, rim, olhos, onde exercem funções fisiológicas específicas.

Os receptores  $\alpha_2$  estão funcionalmente ligados a uma proteína G intermediária. Esta proteína possui três subunidades denominadas alfa, beta e gama. Diferenças na seqüência de aminoácidos da subunidade alfa dão origem a mais de 20 espécies de proteínas G. Pelo menos quatro diferentes espécies estão funcionalmente ligadas aos receptores  $\alpha_2$ , incluindo a  $G_{i1}$ ,  $G_{i2}$ ,  $G_{i3}$  e  $G_o$ . Estas proteínas, responsáveis pela sinalização celular, acoplam o adrenoceptor  $\alpha_2$  aos seus sistemas efetores, que podem ser um canal iônico ou uma enzima<sup>3-6</sup>.

Os mecanismos moleculares de ativação dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos têm sido tema de vários estudos. Quando ativados por um agonista, os  $\alpha_2$ -adrenoceptores inibem a enzima adenilato-ciclase, com diminuição subsequente de AMP cíclico (AMPc) intracelular<sup>7-10</sup>. A diminuição dos níveis de AMPc (segundo mensageiro) parece atenuar a ativação das proteínas-alvo reguladoras, ao impedir sua fosforilação<sup>11</sup>. Mudanças no estado de fosforilação alteram a resposta biológica da célula<sup>4, 12</sup>.

Em muitos casos, porém, a diminuição da produção de AMPc não é suficiente para mediar os efeitos dos  $\alpha_2$ -adrenoceptores. Um outro mecanismo efetor é o efluxo de potássio ( $K^+$ ) através de um canal ativado; essa alteração na condutância

\* Trabalho realizado no CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - (FMB) UNESP, SP  
1. Pós-Graduando (Doutorado) do Curso de Pós-Graduação em Anestesiologia da FMB - UNESP, Bolsa de Doutorado da CAPES.  
2. Professor Titular do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP

Apresentado em 15 de fevereiro de 2000  
Aceito para publicação em 30 de março de 2000

Correspondência para Dr. José Reinaldo Cerqueira Braz  
Deptº de Anestesiologia da FMB - UNESP  
Distrito de Rubião Júnior  
18618-970 Botucatu, SP

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

da membrana ao íon  $K^+$  pode hiperpolarizar a membrana excitável e suprimir a descarga neuronal<sup>4,6,12-14</sup>.

A ativação dos  $\alpha_2$ -adrenorreceptores pré-sinápticos pode, ainda, bloquear a entrada de cálcio no terminal nervoso. Esta ação pode ser responsável pelos efeitos inibitórios que os agonistas  $\alpha_2$  exercem sobre a exocitose de neurotransmissores, como a noradrenalina<sup>6</sup>.

Apesar das evidências que apoiam a teoria da ocupação dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, não se exclui a participação de outros mecanismos de ação para os efeitos farmacológicos da clonidina. Recentemente, tem-se alcançado progressos substanciais na caracterização das propriedades e funções farmacológicas dos receptores imidazolinícos<sup>15</sup>. Provavelmente, o avanço mais importante deveu-se à identificação da agmatina como ligante endógeno dos receptores imidazolinícos  $I_1$  e  $I_2$ <sup>16</sup>. Algumas drogas, com atividade agonista sobre os receptores  $I_1$ , estão sendo usadas como anti-hipertensivas. Acredita-se que o mecanismo de ação desses fármacos deve-se à ativação dos receptores  $I_1$  no sistema nervoso central<sup>17</sup>.

Os receptores  $I_1$  têm elevada afinidade para diversos agonistas dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, incluindo a clonidina, rilmenidina, tizanidina e moxonidina. Em muitos casos, a estimulação dos receptores  $I_1$  e  $\alpha_2$ -adrenérgicos produz respostas fisiológicas semelhantes<sup>18-20</sup>. As evidências indicam que a atividade hipotensora da clonidina e outras imidazolininas é mediada pelos receptores imidazolinícos, existindo boa correlação entre o grau de hipotensão e o número de receptores imidazolinícos ocupados, mas não com o de  $\alpha_2$ -receptores<sup>20</sup>.

## FARMACOCINÉTICA

Os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos estão divididos em três grupos: imidazolininas, feniletilaminas e oxalozepinas. A clonidina, um composto imidazoliníco (Figura 1), é um agonista parcial dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, exibindo seletividade de 200:1 para os receptores  $\alpha_2$ , em relação aos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos<sup>21</sup>.

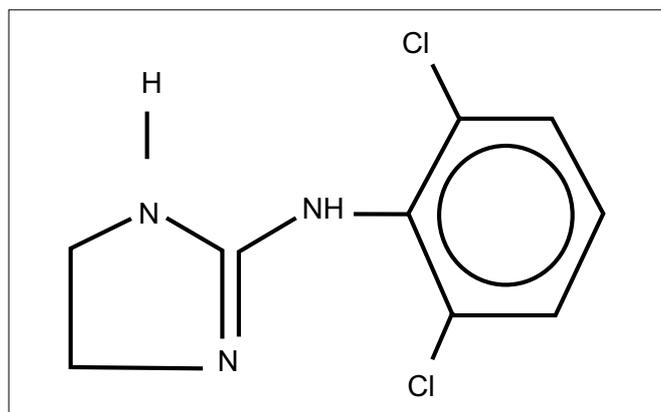


Figura 1 - Estrutura Química da Clonidina

Após administração por via oral, a absorção da clonidina é rápida, entre 20 a 30 minutos, e quase completa (70% a 80%), atingindo nível sérico máximo dentro de 60 a 90 minutos<sup>22</sup>. Em função da alta lipossolubilidade, atravessa a barreira hemato-encefálica, distribuindo-se amplamente no sistema nervoso central, onde interage com receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, em nível espinal e supra-espinal. Apresenta grande volume de distribuição (2 l/kg). A meia-vida de eliminação varia de 9 a 12 horas<sup>23</sup>. Pelo menos metade da dose administrada pode ser recuperada de modo inalterado na urina, podendo-se verificar aumento da meia-vida do fármaco na presença de insuficiência renal<sup>22</sup>; a outra metade é metabolizada no fígado em metabólitos inativos<sup>24</sup>. Pode, também, ser utilizada por via retal em crianças, com biodisponibilidade de 95%<sup>25</sup>.

Após administração por via peridural, a clonidina é rapidamente absorvida, atingindo pico de concentração plasmática em torno de 30 minutos<sup>26</sup>, coincidente com o nível máximo de analgesia. A meia-vida de eliminação é lenta, cerca de 13 horas, comparada com a duração de três a cinco horas do efeito analgésico. No entanto, existe correlação muito forte entre a concentração desse fármaco no fluido cérebro-espinal e a duração da analgesia<sup>26</sup>.

A clonidina também tem sido administrada no espaço subaracnóideo, onde produz efeitos mais intensos e seletivos do que aqueles observados com doses semelhantes no espaço peridural<sup>27</sup>.

A dexmedetomidina (Figura 2), o enantiômero dextrógiro da medetomidina, é o protótipo dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos superseletivos. Esse composto está sendo desenvolvido para uso clínico por via venosa, com uma relação de seletividade de  $\alpha_2$  para  $\alpha_1$  de 2000:1<sup>21,28</sup>. A alta seletividade pode ser útil quando as ações sobre os receptores  $\alpha_1$  se opõem àquelas sobre os receptores  $\alpha_2$ , como na produção de analgesia no *locus coeruleus*<sup>21,29</sup>. Estudos em animais<sup>30,31</sup> mostram que a dexmedetomidina, por via venosa, reduz, em mais de 95%, a concentração alveolar mínima do halotano, indicando que pode produzir estado anestésico, isoladamente.

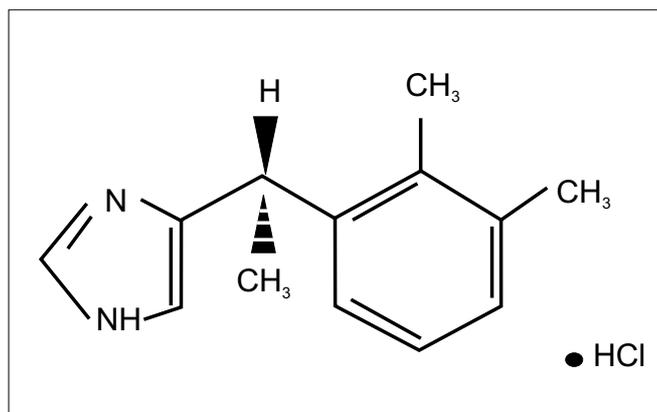


Figura 2 - Estrutura Química da Dexmedetomidina

Ainda não é bem conhecido, no homem, o metabolismo da dexmedetomidina. Acredita-se que essa droga seja inicialmente hidroxilada e após dehidrogenada, formando um derivado do ácido carboxílico, sendo eliminada do organismo por glucuronidação. Apresenta alta porcentagem (90%) de ligação protéica<sup>32</sup>.

A dexmedetomidina apresenta efeitos importantes nos parâmetros cardiovasculares, que parecem influenciar a sua própria farmacocinética. Assim, em doses maiores, provoca vasoconstrição importante, o que, provavelmente, reduz o seu volume de distribuição. Por isso, essa droga não apresenta perfil farmacocinético linear<sup>32</sup>. Considerando-se que o nível plasmático terapêutico da droga deve ficar na faixa de 0,5 a 1,0 ng.ml<sup>-1</sup>, os parâmetros farmacocinéticos, dentro dessa faixa, são melhores descritos em um modelo tricompartmental<sup>32</sup>. Sua meia-vida contexto pertinente, relacionada ao tempo de infusão, é de 4 minutos após 10 minutos de infusão e de 250 minutos após 8 horas de infusão.

Por via muscular (deltóide), a dexmedetomidina, na dose de 2 µg.kg<sup>-1</sup>, apresenta biodisponibilidade de 73%, atingindo pico de concentração plasmática de 0,8 ng.ml<sup>-1</sup> em 15 minutos<sup>32</sup>.

O mivazerol é um derivado imidazólico  $\alpha_2$ -agonista superseletivo, que está sendo utilizado na Europa, em estudos clínicos iniciais, em pacientes com doença coronariana para se verificar a sua utilidade durante e após a anestesia.

## AÇÕES FARMACOLÓGICAS

### Sistema Nervoso Central

O efeito sedativo e, algumas vezes, o de hipnose são observados com a utilização da clonidina, independentemente da via administrada<sup>27, 33-35</sup>. A sedação e a hipnose são dose dependentes, apresentando a sedação início rápido, em torno de 20-30 minutos.

A ativação dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos no SNC, com diminuição da liberação de noradrenalina, parece ser a causa do efeito sedativo-hipnótico dos agonistas desses receptores<sup>36</sup>. Liu e col (1993)<sup>7</sup> demonstraram a reversão do efeito sedativo da clonidina, administrada por via peridural, com a utilização da ioimbina, um antagonista específico dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos.

O *locus coeruleus* é a principal região do SNC envolvida com o efeito sedativo dos agonistas dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos<sup>8-10</sup>. As principais vias noradrenérgicas ascendentes e descendentes originam-se desta importante área. A ativação dos receptores  $\alpha_2$  dessa área produz supressão de sua atividade, resultando em aumento da atividade de interneurônios inibitórios, como o da via do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), o que determina depressão do SNC.

Após administração peridural, doses de clonidina iguais ou superiores a 700 µg produzem sedação intensa, que persiste

por 4 a 6 horas<sup>26,27</sup>. Por outro lado, não se observa efeito sedativo evidente, quando se utiliza a clonidina, por via peridural, em infusão contínua de 20 µg.h<sup>-1</sup><sup>37</sup>, embora Eisenach e col (1995)<sup>38</sup> demonstrassem esse efeito sedativo, quando utilizaram a clonidina, por via peridural, em infusão contínua de 30 µg.h<sup>-1</sup>. Curatolo e col (1997)<sup>39</sup>, ao estudarem em voluntários os efeitos da clonidina, por via peridural, na dose de 8 µg.kg<sup>-1</sup>, também verificaram efeito sedativo significante.

Outra característica dos  $\alpha_2$ -agonistas é o efeito ansiolítico, comparável ao dos benzodiazepínicos<sup>40</sup>. No entanto, altas doses dessa droga podem determinar respostas ansiogênicas, por causa da ativação dos  $\alpha_1$ -receptores<sup>41</sup>.

O efeito analgésico dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos é decorrente de sua ação em locais periféricos, supra-espinhal e, principalmente, espinhal, incluindo ativação dos receptores  $\alpha_2$  pós-sinápticos das vias descendentes noradrenérgicas e dos neurônios colinérgicos<sup>42</sup> e liberação de óxido nítrico<sup>26,27</sup> e de substâncias tipo encefalina<sup>43</sup>.

Diferentes regiões do cérebro, como o núcleo dorsal da rafe, área cinzenta periaquedutal e *locus coeruleus*, são considerados os locais de ação do SNC para o efeito analgésico da clonidina<sup>29</sup>.

Estudos recentes têm demonstrado que essa droga também apresenta papel importante na modulação da dor, inibindo a condução nervosa através das fibras A $\delta$  e C<sup>44,45</sup>. A clonidina por via subaracnóide ou peridural também apresenta ação analgésica, ao ativar os  $\alpha_2$ -adrenorreceptores da substância cinzenta da coluna dorsal da medula espinhal.

Existe efeito sinérgico entre os opióides e a clonidina em relação à analgesia, com diminuição das doses necessárias e da incidência dos efeitos colaterais de cada droga<sup>46</sup>. No entanto, a potente ação analgésica da clonidina não é revertida pela naloxona, um antagonista opióide, o que é indicativo de que os dois grupos de drogas provocam analgesia por mecanismos diferentes<sup>46</sup>.

Por causa das ações no SNC, a clonidina reduz as doses dos anestésicos, mas com efeito-teto<sup>23</sup>, por apresentar propriedades agonistas parciais e ativação dos  $\alpha_1$ -receptores, o que poderia antagonizar, funcionalmente, a ação agonista dos  $\alpha_2$  no SNC. Com os  $\alpha_2$ -agonistas mais seletivos, como a dexmedetomidina, seria esperada uma redução, em proporção maior, da concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios, como demonstrada em animais<sup>30,31</sup>. Entretanto, os resultados iniciais, com a dexmedetomidina, no homem, tem sido conflitantes em relação a possibilidade de maior redução da CAM dos halogenados, com os autores encontrando redução de 47% a 90% da CAM do isoflurano<sup>47,48</sup> mas de apenas 17% do sevoflurano<sup>49</sup>.

Os  $\alpha_2$ -agonistas parecem reduzir a pressão intraocular<sup>50</sup>, pela combinação de dois mecanismos: vasoconstrição das arteríolas eferentes do processo ciliar e aumento da drenagem aquosa secundária à diminuição do tônus vascular simpático, podendo ser utilizados em pacientes com glaucoma. Com a dexmedetomidina, apesar da droga apresentar atividade proconvulsivante, não há relato de ocorrência de convulsão no homem.

## Sistema cardiovascular

A ação dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos sobre o sistema cardiovascular pode ser classificada como periférica e central. A ativação dos  $\alpha_2$ -adrenoceptores pré-sinápticos, nas terminações nervosas periféricas, inibe a exocitose da noradrenalina, explicando, parcialmente, o efeito hipotensor e bradicardizante dos agonistas desses receptores<sup>51</sup>. No entanto, a ativação dos receptores  $\alpha_2$  pós-sinápticos, na musculatura lisa dos vasos sanguíneos arteriais e venosos, produz vasoconstricção<sup>52-54</sup>. No SNC, a ativação dos receptores  $\alpha_2$  do centro vasomotor diminui o efluxo simpático, diminuindo as catecolaminas circulantes, com potencialização da atividade nervosa parassimpática, induzindo, dessa forma, redução na pressão arterial<sup>52,55</sup>. Embora o núcleo do trato solitário seja o principal local para a ação dos agonistas  $\alpha_2$  no SNC, outros locais também são importantes, como o núcleo reticular lateral, o *locus coeruleus* e o núcleo motor dorsal do vago<sup>55-58</sup>.

No endotélio das paredes vasculares, a estimulação dos  $\alpha_2$ -receptores provoca vasoconstricção. Esta ação explica as hipertensões transitórias, que ocorrem após a injeção venosa rápida de clonidina, e que se opõe à ação vasodilatadora, resultante dos efeitos centrais da droga<sup>59</sup>. Na circulação coronariana, a estimulação dos  $\alpha_2$ -receptores produz vasoconstricção das pequenas artérias, mas o efeito predominante é de vasodilatação, produzida possivelmente pela liberação de óxido nítrico, no endotélio das artérias coronarianas, ou de adenosina<sup>60</sup>.

A administração da clonidina, por via subaracnóidea, pode determinar efeito bifásico sobre a pressão arterial: doses menores (150  $\mu$ g) induzem hipotensão, enquanto doses mais elevadas (450  $\mu$ g) determinam hipertensão<sup>61</sup>. O efeito hipotensor é decorrente, provavelmente, da ação simpaticolítica da clonidina no SNC, e o efeito hipertensor é decorrente da ação periférica desse fármaco sobre os  $\alpha_2$ -receptores pós-sinápticos e  $\alpha_1$ -receptores.

Apesar de o conjunto de evidências, que relaciona a ativação dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos com o efeito hipotensor dos agonistas desses receptores, não se exclui a participação de outros mecanismos de ação<sup>15</sup>. Algumas drogas, com atividade agonista sobre os receptores imidazolínicos  $I_1$ , estão sendo usadas como anti-hipertensivos. Acredita-se que o efeito desses fármacos seja decorrente da ativação desses receptores no SNC<sup>17</sup>. Os receptores  $I_1$  têm elevada afinidade para diversos agonistas dos receptores  $\alpha_2$ , incluindo a clonidina, sugerindo que a ativação desses receptores parece desempenhar papel importante no efeito hipotensor desses fármacos<sup>18-20</sup>.

A intensidade da hipotensão, induzida pela clonidina, por via peridural, parece estar relacionada com o nível do dermatomo onde é administrada<sup>27</sup>. Em níveis torácico baixo e lombar, a administração peridural da clonidina não aumenta a incidência de hipotensão arterial<sup>62</sup>, mas quando a administração é feita em nível torácico alto, observa-se incidência aumentada desse efeito<sup>63,64</sup>. Estes resultados podem ser decorrentes da maior inibição dos neurônios simpáticos

pré-ganglionares que suprem o coração, quando a administração da clonidina é feita em nível torácico alto, determinando, desse modo, uma alteração mais profunda sobre a pressão arterial<sup>27, 65</sup>.

A frequência cardíaca é reduzida em graus variáveis após a administração dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos<sup>27</sup>. Esta ação pode ser explicada pela ativação dos  $\alpha_2$ -receptores pré-sinápticos das terminações nervosas periféricas, com redução da exocitose da noradrenalina e pelo efeito simpatolítico da clonidina sobre o SNC<sup>51,55,62</sup>.

A clonidina diminui as descargas nas fibras pré-ganglionares simpáticas do nervo esplâncico, bem como nas fibras pós-ganglionares dos nervos cardíacos<sup>66,67</sup>. Por outro lado, estimula o fluxo parassimpático, o que pode contribuir para a redução da frequência cardíaca, em consequência do aumento do tono vagal, bem como para a redução do impulso simpático<sup>24, 67</sup>.

A ativação dos receptores imidazolínicos situados no núcleo reticular, provavelmente no núcleo do trato solitário, parece também contribuir para a bradicardia determinada pelos  $\alpha_2$ -agonistas<sup>68</sup>.

Embora a clonidina diminua a condução atrioventricular, a ocorrência de bradiarritmias intensas e persistentes não são freqüentes, mesmo com o uso crônico da droga<sup>69</sup>. A atropina é a droga de escolha para o tratamento dos episódios de bradicardia<sup>6</sup>, sendo necessárias, alguma vez, doses elevadas desse medicamento<sup>70</sup>.

A hipotensão arterial por  $\alpha_2$ -agonista é facilmente corrigida pela administração de  $\alpha_1$ -adrenérgicos, como a efedrina, que apresenta resposta vasoconstritora aumentada na presença dessas drogas<sup>71</sup>.

## Sistema Respiratório

Embora os  $\alpha_2$ -agonistas adrenérgicos possam causar hipoxemia em animais, esse efeito não é comumente observado no homem<sup>72</sup>. No entanto, a clonidina pode induzir depressão respiratória quando administrada em doses muito elevadas<sup>73</sup>, embora Marruecos e col (1988)<sup>74</sup> não conseguissem demonstrar esse efeito. Os autores acreditam que os  $\alpha_2$ -agonistas, em doses terapêuticas, possam causar depressão respiratória leve, equivalente àquela que pode ocorrer durante o sono fisiológico<sup>75</sup>. Não potencializam a depressão respiratória induzida pelos opióides<sup>76</sup>.

## Sistema Endócrino

As drogas  $\alpha_2$ -agonistas, ao diminuírem a estimulação simpatoadrenal, diminuem a resposta ao estresse cirúrgico<sup>77</sup>. A presença do anel imidazólico nos  $\alpha_2$ -agonistas inibe, de forma moderada, a liberação de ACTH, mas sem produzir consequências importantes<sup>78</sup>. Inibem diretamente a liberação de insulina das células  $\beta$  pancreáticas, mas sem determinarem hiperglicemia importante<sup>77</sup>.

### Sistema Gastrointestinal

Apresentam importante efeito antisialagogo, que pode ser útil quando utilizados na medicação pré-anestésica, embora possa ser causa de queixa (boca seca) pelos pacientes. A estimulação dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos no trato gastrointestinal pode aumentar a absorção de cloreto de sódio e de líquido e inibir a secreção de bicarbonato<sup>79</sup>. Esta ação pode explicar o efeito da clonidina sobre a diarreia em pacientes diabéticos com neuropatia autonômica<sup>80</sup>.

### Sistema Termorregulador

Os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos podem alterar as respostas termorreguladoras, incluindo o tremor<sup>81</sup>. A clonidina exerce ação inibitória sobre o centro termorregulador do hipotálamo, decorrente da redução da liberação de noradrenalina em terminais pré-sinápticos<sup>82</sup>. A droga não impede a ocorrência de hipotermia por redistribuição após a indução da anestesia<sup>83</sup>.

### Sistema Renal

No sistema renal, induzem efeito diurético, observado em homens e animais.<sup>21</sup> Há evidências de que esse fármacos inibem a liberação do hormônio antidiurético<sup>84</sup>, além de antagonizarem a ação desse hormônio no túbulo renal<sup>85</sup> e aumentarem a taxa de filtração glomerular<sup>86</sup>. Outro mecanismo sugerido para explicar o efeito diurético é representado pela liberação do fator natriurético atrial<sup>87</sup>. Diferentemente dos opióides, não apresentam efeito de retenção urinária. O tratamento pré-operatório com clonidina ( $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) previne as alterações renais que podem ocorrer após cirurgias cardíacas<sup>88</sup>.

## USO CLÍNICO

As principais indicações de  $\alpha_2$ -agonistas em anestesiologia são: medicação pré-anestésica; adjuvantes da anestesia inalatória, venosa e regional; e analgesia.

A clonidina, na dose de  $2$  a  $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , é utilizada na medicação pré-anestésica em adultos e crianças, por apresentar efeito sedativo, hipnótico, ansiolítico e antisialagogo.

Quando utilizada por via oral, na dose de  $3$  a  $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , a clonidina diminui em adultos e crianças, a resposta excitatória simpática, caracterizada por aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, que pode ocorrer no momento da intubação traqueal<sup>89,90</sup> e durante a fase inicial da anestesia, com o desflurano<sup>91</sup> e com a cetamina<sup>92</sup>. Hipertensão e taquicardia associadas à intubação traqueal podem ter pouca importância em crianças e adultos hígidos, mas o bloqueio dessas respostas à intubação traqueal pode ser muito importante em pacientes com alterações cardíacas e hipertensão.

Ao potencializar a ação dos anestésicos, tanto no adulto como na criança, diminuindo a concentração alveolar mínima dos inalatórios halogenados<sup>93,94</sup> e as doses necessárias dos venosos<sup>60,95</sup>, o uso da clonidina diminui, conseqüentemente, o custo das anestésias.

A clonidina, por via oral, aumenta, em até duas vezes, a duração do bloqueio sensitivo e motor da tetracaína<sup>96</sup> e da lidocaína<sup>97</sup>, mas não da bupivacaína<sup>34</sup>, quando utilizadas por via subaracnóidea. A incidência de bradicardia pode aumentar com o uso associado de opióides<sup>35</sup>.

Os  $\alpha_2$ -agonistas também podem ser utilizados como drogas adjuvantes durante a anestesia. A clonidina é utilizada na dose inicial de  $2$  a  $6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , seguida de infusão de  $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ , enquanto a dexmedetomidina é empregada inicialmente na dose de  $170 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , seguido de infusão de  $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . Deve-se ressaltar que as doses iniciais dos  $\alpha_2$ -agonistas devem ser realizadas, pelo menos, 10 minutos antes da indução anestésica, para que os níveis plasmáticos das drogas sejam adequados ao se iniciar a anestesia. Por via venosa, as ações farmacológicas e de potencialização dos anestésicos são semelhantes às observadas com o emprego de clonidina por via oral<sup>60,98,99</sup> mas podem ocorrer maior incidência de bradicardia e de hipotensão, responsivas, respectivamente, à atropina e à efedrina (pequenas doses). A dexmedetomidina, a exemplo da clonidina, também diminui a resposta excitatória simpática e a vasoconstrição coronariana determinadas pela cocaína<sup>100</sup>.

Já existem modelos farmacocinéticos para a dexmedetomidina, para que a droga possa ser empregada em anestesia em infusão contínua por via venosa, através da concentração plasmática alvo, geralmente de  $0,3$  a  $0,7 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ <sup>49</sup>, como já ocorre com o propofol e os opióides.

O uso desses agentes durante a anestesia de pacientes coronariopatas ainda não está perfeitamente estabelecido, pois ao lado dos nítidos benefícios, como o de evitar e mesmo tratar episódios hipertensivos ou de taquicardia, que podem provocar isquemia miocárdica<sup>60</sup>, podem determinar hipotensão arterial, que também pode desencadear isquemia miocárdica. E pacientes com doença coronariana submetidos a cirurgia não cardíaca, o emprego do mivazerol, na dose inicial de  $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  seguido de infusão contínua de  $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  durante a cirurgia e até 72 horas do pós-operatório, diminui, embora não significativamente, a proporção de infarto do miocárdio e de morte de causa cardíaca<sup>101</sup>.

Na Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA), os efeitos cardiovasculares dos  $\alpha_2$ -agonistas, associados à diminuição da frequência de tremores, podem ser importantes na diminuição da incidência de episódios de isquemia miocárdica. Também há que se considerar que a necessidade de analgesia no pós-operatório diminui com o emprego intra-operatório dessas drogas. A ocorrência de sedação com os  $\alpha_2$ -agonistas, nas doses habituais, parece não aumentar o tempo de permanência dos pacientes na SRPA.

A clonidina também tem sido utilizada, por via peridural, no tratamento da dor de câncer, especialmente naquela que não responde à terapia com opióides. A dose utilizada é de  $10$  a  $50 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ , através de infusão peridural contínua<sup>102</sup>.

Como já observado com os opióides lipofílicos, como sufentanil e fentanil, a clonidina na analgesia peridural, por sua elevada lipossolubilidade, também requer doses que se aproximam das doses sistêmicas, por causa da rápida absorção e elevada ligação à gordura peridural.<sup>27</sup> Por outro

lado, há necessidade de doses muito menores de clonidina por via subaracnóidea, como ocorre com o fentanil e o sufentanil<sup>27</sup>.

Na anestesia regional, a clonidina pode ser utilizada como adjuvante, tanto em bloqueios raquídeos como nos periféricos. Assim, a adição de clonidina, na dose de 1 a 2 µg.kg<sup>-1</sup>, ao anestésico local para bloqueio de nervos periféricos, aumenta a duração da anestesia cirúrgica em, aproximadamente, 75% e a analgesia pós-operatória em até 200%<sup>27,102</sup>. Durante a anestesia regional intravenosa, a associação de clonidina, na dose de 1 µg.kg<sup>-1</sup>, à lidocaína a 0,5%, na dose de 200 mg, aumenta a intensidade da analgesia nas primeiras 2 horas do pós-operatório e diminui a necessidade de analgésicos nas primeiras 24 horas, sem aumentar a ocorrência de efeitos colaterais, como sonolência, hipotensão e bradicardia<sup>103</sup>. Na anestesia subaracnóidea ou peridural, a clonidina, respectivamente, nas doses de 1 a 2 µg.kg<sup>-1</sup> e 2 a 4 µg.kg<sup>-1</sup>, dobra a duração de anestesia cirúrgica e do bloqueio motor e melhora a qualidade do bloqueio anestésico, com boa atividade sedativa<sup>27,35,102</sup>.

No bloqueio peridural sacral em crianças, a adição de clonidina, na dose de 1 a 2 µg.kg<sup>-1</sup> ao anestésico local, dobra a duração da analgesia no pós-operatório, sem que ocorram alterações hemodinâmicas importantes<sup>104,105</sup>.

A clonidina também tem sido utilizada isoladamente, por via peridural, na dose de 8 a 10 µg.kg<sup>-1</sup>, para diminuir as doses necessárias dos anestésicos venosos e inalatórios durante a anestesia geral, aumentar a estabilidade hemodinâmica durante a anestesia e prolongar a analgesia no pós-operatório<sup>62,64</sup>. Devido a esses efeitos, o custo da anestesia também diminui. Há que se considerar que o custo da clonidina no Brasil é baixo em comparação com o de outros países, como Estados Unidos. Por outro lado, a clonidina, em doses elevadas, pode causar sedação mais duradoura no pós-operatório, o que pode retardar a alta do paciente da Sala de Recuperação Pós-Anestésica.

Na analgesia pós-operatória, a clonidina é mais efetiva quando utilizada por via subaracnóidea, seguida da via peridural e após pela via venosa<sup>106-108</sup>, de maneira dose-dependente<sup>102</sup>. Sua ação analgésica aumenta quando em associação com opióides<sup>102</sup>.

Os resultados iniciais em relação a analgesia no pós-operatório com o uso intra-articular (joelho) da clonidina foram satisfatórios, com aumento da duração da analgesia e diminuição da necessidade de analgésicos no pós-operatório<sup>109</sup>. O mesmo não ocorreu durante anestesia local para cirurgia de hérnia inguinal, quando o uso associado do anestésico local à clonidina em pequenas doses (0,5 µg.kg<sup>-1</sup>), não diminuiu o consumo de analgésicos no pós-operatório<sup>33</sup>, apesar de diminuir o escore da dor nas primeiras duas horas do pós-operatório<sup>110</sup>.

O uso da clonidina como um dos componentes do bloqueio peribulbar em pacientes para cirurgia de catarata parece não ser adequado, por não produzir sedação, não diminuir o tempo de instalação da acinesia (inabilidade para movimentar os olhos nas quatro direções), não alterar a pressão intrao-

cular e não diminuir o consumo de analgésicos nas primeiras 24 horas<sup>111</sup>.

Segundo Eisenach e col (1996)<sup>27</sup>, para explicar a interação da clonidina com os anestésicos locais nos bloqueios regionais, são sugeridos dois mecanismos possíveis: a clonidina atua tanto diretamente, ao bloquear a condução do estímulo nas fibras Aδ e C<sup>45</sup>, aumentar a condutância ao potássio em neurônios isolados<sup>112</sup> e intensificar o bloqueio de condução dos anestésicos locais<sup>44, 113</sup> como indiretamente, ao reduzir a absorção dos anestésicos locais, através de efeito vasoconstritor mediado pelos receptores α<sub>2</sub> pós-sinápticos, localizados na musculatura lisa de vasos peridurais<sup>21</sup>.

Em relação ao uso da clonidina em anestesia obstétrica, observou-se na anestesia peridural do trabalho de parto, que a adição de clonidina, na dose de 37,5 mg, à bupivacaína a 0,125% não altera a duração da analgesia, enquanto doses de 75, 120 e 150 µg dobram a duração da analgesia<sup>114</sup>. Os autores não observaram com a adição da clonidina alterações fetais, do bloqueio motor e da pressão arterial materna, mas verificaram sedação transitória e redução da frequência cardíaca materna, nas doses acima de 100 µg. Frente aos resultados obtidos, os autores sugerem ser a dose de 75 µg de clonidina apropriada para uso associado à bupivacaína, para analgesia do trabalho de parto.

Os efeitos da adição da clonidina ao anestésico local durante anestesia peridural para cesariana não parecem ser diferentes dos que ocorrem na população não obstétrica. Assim, com a adição, ocorre aumento da duração dos bloqueios sensitivo e motor<sup>115</sup>. A ocorrência de sedação é dose-dependente, após *bolus* iguais ou maiores a 100 µg, mas parece não ocorrer em doses iguais ou inferiores a 50 µg.

O uso isolado da clonidina por via subaracnóidea, na dose de 50 a 200 µg, para analgesia do trabalho de parto parece ser eficiente, aumentando a duração e a qualidade da analgesia, de forma dose-dependente (45 - 140 minutos), com a ocorrência de sedação, cuja intensidade também é dose-dependente. No entanto, com a dose de 200 µg ocorre maior incidência (58%) de hipotensão, que necessita de correção com efedrina<sup>116</sup>. Frente aos resultados obtidos, os autores não recomendam doses subaracnóideas maiores do que 100 µg para analgesia do trabalho de parto.

Em conclusão, a clonidina e os demais α<sub>2</sub>-agonistas representam aquisição importante para a prática clínica da anestesilogia por apresentarem adequada relação custo/benefício, podendo ser empregados na medicação pré-anestésica como drogas adjuvantes durante a anestesia geral e regional e no tratamento da dor aguda e crônica de origem maligna.

## REFERÊNCIAS

- Bylund DB, U'Pritchard DC - Characterization of alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors. *Int Rev Neurobiol*, 1983;24: 343-431.
- Bylund DB - Subtypes of α<sub>2</sub>-adrenoceptors: pharmacological and molecular biological evidence converge. *Trends Pharmacol Sci*, 1988;9:356-361.

03. Casey PJ, Gilman AG - G protein involvement in receptor-effector coupling. *J Biol Chem*, 1988; 263:2577-2580.
04. Birnbaumer L - G proteins in signal transduction. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1990;30:675-705.
05. Clapham DE, Neer EJ - New roles for G protein  $\beta\gamma$  - dimmer's in transmembrane signaling. *Nature*, 1993;365:403-406.
06. Hayashi Y, Maze M - Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1993; 71:108-118.
07. Liu N, Bonnet F, Delaunay L et al - Partial reversal of the effects of extradural clonidine by oral yohimbine in postoperative patients. *Br J Anaesth*, 1993;70:515-518.
08. Correa-Sales C, Nacif-Coelho C, Reid K et al - Inhibition of adenylyl cyclase in the locus coeruleus mediates the hypnotic response to an alpha 2 agonist in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992;263:1046-1049.
09. Correa-Sales C, Rabin B, Maze M - A hypnotic response to dexmedetomidine, an  $\alpha_2$ -agonist, is mediated in the *locus coeruleus* in rats. *Anesthesiology*, 1992;76:948-952.
10. Correa-Sales C, Reid K, Maze M - Pertussis toxin mediated ribosylation of G proteins blocks the hypnotic response to an  $\alpha_2$ -agonist in the locus coeruleus of the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 1992;43:723-727.
11. Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL et al - Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the  $\alpha_2$ -adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. *Anesthesiology*, 1994;81:1527-1534.
12. Linder ME, Gilman AG - G proteins. *Sci Am*, 1992;267:36-43.
13. Schultz JA, Hoffman WE, Albrecht RF - Sympathetic stimulation with physostigmine worsens outcome from incomplete brain ischemia in rats. *Anesthesiology*, 1993;79:114-121.
14. Alves TCA, Dórea EML, Santos PSS - Anestésicos Gerais Intravenosos, em: Silva P - Farmacologia. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1998:348-360.
15. Hieble JP, Rufolo Jr RR - Imidazoline receptors: historical perspective. *Fundam Clin Pharmacol*, 1992;6:7-13.
16. Li G, Regunathan S, Barrow CJ et al - Agmatine is endogenous clonidine-displacing substance in brain. *Science*, 1994;263:966-969.
17. Reis DJ, Ruggiero DA, Morrison SF - The  $C_1$  area of the rostral-ventrolateral medulla oblongata. A critical brainstem region for control of resting and reflex integration of arterial pressure. *Am J Hypertens*, 1989;2:368-374.
18. Ernsberger P, Meeley MP, Mann JJ et al - Clonidine binds to imidazole binding sites as well as alpha<sub>2</sub>-adrenoceptors in the ventrolateral medulla. *Eur J Pharmacol*, 1987;134:1-13.
19. Ernsberger P, Giuliano R, Willette RN et al - Role of imidazole receptors in the vasodepressor response to clonidine analogs in the rostral ventrolateral medulla. *J Pharmacol Exp Ther*, 1990;253:408-418.
20. Reis DJ, Regunathan S, Meeley MP - Imidazole receptors and clonidine-displacing substance in relationship to control of blood pressure, neuroprotection and adrenomedullary secretion. *Am J Hypertens*, 1992;5:51-57.
21. Mizobe T, Maze M -  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists and anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*, 1995; 33:81-102.
22. Hoffman BB, Lefkowitz RJ - Catecholamines and Sympathomimetic Drugs and Adrenergic Receptor Antagonists, em: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al - Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9<sup>th</sup> Ed, New York: McGraw-Hill, 1996;199-248.
23. Maze M, Buttermann AE, Kamibayashi T et al - Alpha-2 Adrenergic Agonists, em: White PF - Textbook of Intravenous Anesthesia. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997;433-445.
24. Lowenthal DT, Matzek KM, Macgregor TR - Clinical pharmacokinetics of clonidine. *Clin Pharmacokinet*, 1988;14:287-310.
25. Lonqvist PA, Bergendahl HTG, Eksborg S - Pharmacokinetics of clonidine after rectal administration in children. *Anesthesiology*, 1994;81:1097-1101.
26. Eisenach JC, Detweiler D, Hood D - Hemodynamic and analgesic actions of epidural administered clonidine. *Anesthesiology*, 1993;78:277-287.
27. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W -  $\alpha_2$ -adrenergic agonists for regional anesthesia. *Anesthesiology*, 1996;85:655-674.
28. Talke P, Jain U, Leung J et al - Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology*, 1995;82:632-633.
29. Reddy SV, Yaksh TL - Spinal noradrenergic terminal system mediates antinociception. *Brain Res*, 1980;189:391-400.
30. Segal IS, Vickery RG, Walton JK et al - Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha 2 adrenergic receptors. *Anesthesiology*, 1988;69:818-823.
31. Vickery RG, Sheridan BS, Segal IS et al - Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth Analg*, 1988;67:611-615.
32. Dyck JB, Maze M, Haack C et al - The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology*, 1993;78:813-820.
33. Maze M, Tranquilli W - Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*, 1991;74:581-605.
34. Alves TCA, Braz JRC, Ganem EM - Influência da medicação pré-anestésica com clonidina sobre a associação do sufentanil e bupivacaína na anestesia subaracnóidea. *Rev Bras Anestesiologia*, 1999;49:320-326.
35. Alves TCA - Efeitos da associação da clonidina à ropivacaína na anestesia peridural. Tese de Doutorado em Anestesiologia apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, 1999;83.
36. Doze VA, Chen B-X, Maze M - Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central  $\alpha_2$ -adrenoceptors. *Anesthesiology*, 1989;71:75-79.
37. Paech MJ, Pavy TJG, Orlikowski CEP et al - Postoperative epidural infusion: a randomized, double-blind, dose-finding trial of clonidine in combination with bupivacaine and fentanyl. *Anesth Analg*, 1997;84:1323-1328.
38. Eisenach JC, Hood DD, Tuttle R et al - Computer-controlled epidural infusion to targeted cerebro-spinal fluid concentrations in humans. *Anesthesiology*, 1995;83:33-47.
39. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L et al - Epidural epinephrine and clonidine: segmental analgesia and effects on different pain modalities. *Anesthesiology*, 1997;87:785-794.
40. Carabine UA, Milligan KR, Moore JA - Adrenergic modulation of preoperative anxiety: a comparison of temazepam, clonidine and timolol. *Anesth Analg*, 1991;73:633-637.
41. Soderpalm B, Engel JA - Biphasic effects of clonidine on conflict behavior: involvement of different alpha-adrenoceptors. *Pharmacol Biochem Behav*, 1988;30:471-477.
42. Nagurib M, Yaksh TL - Antinociceptive effects of spinal cholinesterase inhibition and isobolographic analysis of the interaction with  $\mu$  and  $\alpha_2$  receptor systems. *Anesthesiology*, 1994; 80:1338-1348.
43. Nakamura M, Ferreira SH - Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin-like substances. *Eur J Pharmacol*, 1988;146:223-228.

44. Gaumann DM, Brunet PC, Jirounek P - Clonidine enhances the effects of lidocaine on C-fiber action potential. *Anesth Analg*, 1992;74:719-725.
45. Butterworth JF, Strichartz GR - The  $\alpha_2$ -adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. *Anesth Analg*, 1993;76: 295-301.
46. Spaulding TC, Fielding S, Venafro JJ et al - Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. *Eur J Pharmacol*, 1979;58:19-25.
47. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A et al - Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology*, 1997;86:1055-1060.
48. Aho M, Erkola O, Kalho A - Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*, 1992;75:940-946.
49. Fragen RJ, Fitzgerald PC - Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years. *J Clin Anesth*, 1999;11:466-470.
50. Ferreira AA, Vicente JB, Queiroz Filho LS et al - Clonidina: medicação pré-operatória ideal para cirurgia oftálmica. *Arquivos do Instituto Penido Burnier*, 1990;32:7-10.
51. de Jonge A, Timmermans PB, van Zweiten PA - Participation of cardiac presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the bradycardic effects of clonidine and analogues. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1981;137:8-12.
52. Ruffolo Jr RR - Distribution and function of peripheral adrenoceptors on the cardiovascular system. *Pharmacol Biochem Behav*, 1985;22:827-833.
53. O'Meara ME, Gin T - Comparison of 0.125% bupivacaine with 0.125%, bupivacaine and clonidine as extradural analgesia in the first stage of labour. *Br J Anaesth*, 1993;71:651-656.
54. Klimscha W, Chiari A, Krafft P et al - Hemodynamic and analgesic effects of clonidine added repetitively to continuous epidural and spinal blocks. *Anesth Analg*, 1995;80:322-327.
55. Kubo T, Misu Y - Pharmacological characterization on the  $\alpha$ -adrenoceptor responsible for a decrease of blood pressure in the nucleus tractus solitarii of the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1981;317:120-125.
56. Svensson TH, Bunney BS, Aghajanian GK - Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the alpha-adrenergic agonist clonidine. *Brain Res*, 1975;92:291-306.
57. Unnerstall J, Kopajtic TA, Kuhar MJ - Distribution of alpha-2 agonists binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, autonomic correlates of the pharmacology effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Res*, 1984;319:69-101.
58. Ross CA, Ruggiero DA, Reis DJ - Projections from the nucleus tractus solitarii to the rostral ventrolateral medulla. *J Comp Neurol*, 1985;242:511-534.
59. Bonnet F, Darmon PL - Interférence entre les Médicaments Cardio-vasculaires et L'anesthésie: IV Les Agonistes alpha 2 - Adrenergiques, em: Coriat P - Les Contraintes Circulatoires et le Risque Cardiaque de L'Anesthésie. Paris, Arnette, 1997; 291-305.
60. Flack JW, Bloor BC, Flack WE et al - Reduced narcotic requirements by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patient undergoing coronary surgery. *Anesthesiology*, 1987;67:11-19.
61. Frisk-Holmberg M, Paalzow L, Wibell L - Relationship between the cardiovascular effects and steady-state kinetics of clonidine in hypertension: demonstration of a therapeutic window in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 1984;26:309-313.
62. De Kock M, Crocher B, Morimont C et al - Intravenous or epidural clonidine for intra- and postoperative analgesia. *Anesthesiology*, 1993;77:525-531.
63. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K et al - Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology*, 1993;79:1163-1169.
64. De Kock M, Wiederkher P, Laghmiche A et al - Epidural clonidine used as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery: a dose-response study. *Anesthesiology*, 1997;86: 285-292.
65. Fluxe K, Tinner B, Bjelke B et al - Monoaminergic and peptidergic innervation of the intermedio-lateral horn of the spinal cord. II. Relationship to preganglionic sympathetic neurons. *Eur J Neurosci*, 1980;2:451-460.
66. Langer SZ - Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev*, 1981; 32:337-363.
67. Langer SZ, Cavero I, Massingham R - Recent developments in noradrenergic neurotransmission and its relevance to the mechanism of action of certain antihypertensive agents. *Hypertension*, 1980;2:372-382.
68. Tibiriça E, Feldman J, Mermet C et al - An amidazoline-specific mechanism for the hypotensive effect of clonidine. A study with yohimbine and idazoxan. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991;256: 606-613.
69. Ferder L, Inserra F, Medina F - Safety aspects of long-term anti-hypertensive therapy (10 years) with clonidine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1987;10 (Suppl 12):104-108.
70. Nishikawa T, Dohi S - Oral clonidine blunts the heart rate response to intravenous atropine in humans. *Anesthesiology*, 1991;75:217-222.
71. Nishikawa T, Kimura T, Taguchi N et al - Oral clonidine preanesthetic medication augments the pressor responses to intravenous ephedrine in awake or anesthetized patients. *Anesthesiology*, 1991;74:705-710.
72. Eisenach JC - Intravenous clonidine produces hypoxia by a peripheral  $\alpha_2$  adrenergic mechanism. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988;244:247-252.
73. Anderson RJ, Hart GR, Crumpler CP et al - Clonidine overdoses: report of six cases and review of the literature. *Ann Emerg Med*, 1989;10:107-112.
74. Marruecos L, Roglan A, Frati ME et al - Clonidine overdose. *Crit Care Med*, 1988;11:959-960.
75. Penon C, Ecoffey C, Cohen SE - Ventilatory response to carbon dioxide after epidural clonidine injection. *Anesth Analg*, 1991;72:761-764.
76. Bailey PL, Sperry RJ, Johnson GK et al - Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine in humans. *Anesthesiology*, 1991;74:43-48.
77. Gaumann DM, Tassonyi E, Rivest RW et al - Cardiovascular and endocrine effects of clonidine premedication in neurosurgical patients. *Can J Anaesth*, 1991;38:837-843.
78. Maze M, Virtanen R, Daunt D et al - Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal stereogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesth Analg*, 1991; 73:204-208.
79. Chang EB, Fedorak RN, Field M - Experimental diabetic diarrhea in rats: intestinal mucosal denervation hypersensitivity and treatment with clonidine. *Gastroenterology*, 1986;91:564-569.
80. Fedorak RN, Field M, Chang EB - Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med*, 1985;102:197-199.
81. Nicolaou G, Chen AA, Johnston CE et al - Clonidine decreases vasoconstriction and shivering thresholds, without affecting the sweating threshold. *Can J Anaesth*, 1997;44:636-642.

82. Suprenant A, North RA - Mechanism of synaptic inhibition by noradrenaline acting at alpha 2-adrenoceptors. Proceedings of the Royal Society of London, 1988;234:85-114.
83. Bernard JM, Fulgemio JP, Delaunay L et al - Clonidine does not impair redistribution hypothermia after the induction of anesthesia. *Anesth Analg*, 1998;87:168-172.
84. Peskind ER, Raskind, MA, Leake RD et al - Clonidine decreases plasma and cerebrospinal fluid arginine vasopressin but not oxytocin in humans. *Neuroendocrinology*, 1987;46:395-400.
85. Stanton B, Puglisi E, Gellai M - Localization of alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor-mediated increase in renal Na, K, and water excretion. *Am J Physiol*, 1987;252:1016-1021.
86. Strandhoy JW - Role of alpha<sub>2</sub> receptors in the regulation of renal function. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1985;7:S28-S33.
87. Hamaya Y, Nishikawa T, Dohi S - Diuretic effect of clonidine during isoflurane, nitrous oxide, and oxygen anesthesia. *Anesthesiology*, 1994;81:811-819.
88. Kulka PJ, Tryha M, Zenz M - Preoperative alpha<sub>2</sub>-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of randomized, controlled trial. *Crit Care Med*, 1996;24:947-952.
89. Orko R, Pouttu J, Ghignone M et al - Effects of clonidine on haemodynamic responses to endotracheal intubation and gastric acidity. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987;31:325-329.
90. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N et al - Attenuation of the catecholamine response to tracheal intubation with oral clonidine in children. *Can J Anaesth*, 1995;42:869-874.
91. Weiskopf RB, Eger EI, Noorami M et al - Fentanyl, esmolol and clonidine blunt the transient cardiovascular stimulation induced by desflurane in humans. *Anesthesiology*, 1994;81:1350-1355.
92. Tanaka M, Nishikawa T - Oral clonidine premedication attenuates the hypertensive response to ketamine. *Br J Anaesth*, 1994;73:758-762.
93. Nishina K, Mikawa K, Shiga M et al - Oral clonidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for tracheal intubation in children. *Anesthesiology*, 1997;1324-1327.
94. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T - Oral clonidine premedications reduces the awakening concentration of isoflurane. *Anesth Analg*, 1998;86:410-413.
95. Richards MJ, Skues MA, Jarves A et al - Total i.v. anaesthesia with propofol and alfentanil: dose requirements by propranolol and the effect of premedication with clonidine. *Br J Anaesth*, 1990; 65:157-163.
96. Ota K, Namiki A, Ujike Y et al - Prolongation of tetracaine spinal anesthesia by oral clonidine. *Anesth Analg*, 1992;75:262-264.
97. Liu S, Chiu AA, Neal JM et al - Oral clonidine prolongs spinal anesthesia in human volunteers. *Anesthesiology*, 1995;82:1353-1359.
98. Ghignone M, Quintin L, Duke P et al - Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology*, 1986;64:36-42.
99. Nunes RR, Cavalcante SL, Zeferino T - Influência da clonidina na anestesia inalatória com sevoflurano em adultos. Avaliação pelo índice bispectral. *Rev Bras Anesthesiol*, 1999;49:89-93.
100. Kersten J, Pagel PS, Hettrick A et al - Dexmedetomidine postially attenuates the sympathetically mediated systemic and coronary effects of cocaine. *Anesth Analg*, 1995;80:114-121.
101. Oliver MF, Goldman L, Julian DG et al - Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: The European mivazerol trial (EMIT). *Anesthesiology*, 1999;91:951-961.
102. Eisenach JC -  $\alpha_2$ -adrenergic agonists in anesthesia practice. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*, 1999;25:55-62.
103. Reuben SS, Steinberg RB, Klatt JL et al - Intravenous regional anesthesia using lidocaine and clonidine. *Anesthesiology*, 1999;91:654-658.
104. Lee JJ, Rubin AP - Comparison of a bupivacaine-clonidine mixture with plain bupivacaine for caudal analgesia in children. *Br J Anaesth*, 1994;72:258-262.
105. Klimscha W, Chiari A, Michalek-Sauberer et al - The efficacy and safety of a clonidine/bupivacaine combination in caudal blockade for pediatric hernia repair. *Anesth Analg*, 1998;86:54-61.
106. Eisenach JC, Hood DD, Curry R - Intrathecal but not intravenous clonidine reduces experimental thermal or capsaicin-induced pain and hyperalgesia in normal volunteers. *Anesth Analg*, 1998;87:591-596.
107. Filos KS, Goudas LC, Patroni O et al - Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans: A dose-response study. *Anesthesiology*, 1994;81:591-601.
108. Bernard JM, Kick O, Bonnet F - Comparison of intravenous and epidural clonidine for postoperative patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*, 1995;81:706-712.
109. Reuben SS, Connelly NR - Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular clonidine. *Anesth Analg*, 1999;88:729-733.
110. Connelly NR, Reuben SS, Albert M et al - Use of clonidine in hernia patients: intramuscular versus surgical site. *Reg Anesth Pain Med*, 1999;24:422-425.
111. Connelly NR, Camerlenghi G, Bilodeau M et al - Use of clonidine as a component of the peribulbar block in patients undergoing cataract surgery. *Reg Anesth Pain Med*, 1999;24:426-429.
112. Andrade R, Aghajanian GK - Opiate and alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor-induced hyperpolarization of locus coeruleus neurons in brain slices: reversal by cyclic adenosine 3'5'-monophosphate analogues. *J Neurosci*, 1985;5:2359-2364.
113. Gaumann DM, Brunet PC, Jirounek P - Hyperpolarizing after potentials in C fibers and local anesthetic effects of clonidine and lidocaine. *Pharmacology*, 1994;48:21-29.
114. Cigarini I, Kaba A, Bonnet F et al - Epidural clonidine combined with bupivacaine for analgesia in labor: Effects on mother and neonate. *Reg Anesth*, 1995;20:113-120.
115. Huntoon M, Eisenach JC, Boese P - Epidural clonidine after cesarean section: Appropriate dose and effect of prior local anesthetic. *Anesthesiology*, 1992;76:187-193.
116. Chiari A, Lorber C, Eisenach JC et al - Analgesic and hemodynamic effects of intrathecal clonidine as the sole analgesic agent during first stage of labor. *Anesthesiology*, 1999;91:388-396.