

COMPARAÇÃO DOS EFEITOS ANALGÉSICOS DA CLONIDINA, DAPIRONA E PETIDINA*

Szulim BER ZYNGIER * *
José Almir ADENA * * *
Joana Lúcia TREFF * * * *
Márcia M. KIOTA * * * * *
Maria Emília L. GROSSO * * * * *
Sandra S. CUNHA * * * * *
Stefânia D. STERU * * * * *

BER ZYNGER, S.; ADENA, J. A.; TREFF, J. L.; KIOTA, M. M.; GROSSO, M. E. L.; CUNHA, S. S. & STERU, S. D. Comparação dos efeitos analgésicos da clonidina, dipirona e petidina. Arq. med. ABC, 1: 2-4, 1978.

RESUMO: 1. A clonidina apresentou efeito analgésico que se evidenciou durante 180 minutos.

2. O efeito analgésico da clonidina é de intensidade intermediária entre os efeitos da petidina e dipirona.

3. Lança-se a hipótese de que a ação analgésica da clonidina resulta de sua atividade estimulante de receptores de neurônios monoaminérgicos centrais. Como para os hipnalgésicos foi descrito um mecanismo análogo, sugere-se uma provável semelhança no modo de ação da clonidina e dos hipnalgésicos.

UNITERMOS: Nociceptores; Receptores monoaminérgicos; Clonidina.

INTRODUÇÃO

A clonidina é empregada largamente em clínica como agente anti-hipertensivo⁶. O mecanismo de ação hipotensora da clonidina é, principalmente, a nível de Sistema Nervoso Central^{1,2}.

Paalzow⁷ verificou, em camundongos, um efeito analgésico da substância.

Nesse estudo comparou-se o efeito analgésico da clonidina ao da petidina e da dipirona, drogas que também atuam a nível central, procurando-se encontrar prováveis mecanismos de ação analgésica da clonidina.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados ratos albinos Wistar, machos, cujos pesos oscilaram entre 150 e 200 g, mantidos previamente em jejum por 16 horas.

Os animais foram divididos em 4 grupos de 14 ratos. Cada grupo recebeu por via intraperitoneal uma das drogas e o controle solução salina.

As drogas administradas em 1 ml de volume foram:
- solução fisiológica
- dipirona (Novalgina, Hoechst) 500 mg/kg;
- petidina (Dolantina, Hoechst) 25 mg/kg;
- clonidina (cloridrato de 2-(2,6 - diclorofenilamina) - 2 - imidazolina, Usafarma) 0,25 mg/kg.

A sensibilidade dolorosa foi medida através de um aparelho, o "Dolorímetro" de Willianson, Hard, Wulff e Goodell. O método consiste em incidir um foco luminoso na cauda do rato, provocando, por uma reação termo-dolorosa, o recuo da cauda para longe do foco luminoso. A tolerância do animal ao estímulo, em segundos, foi tomada como parâmetro para medir o efeito analgésico das drogas. As medidas de sensibilidade foram feitas antes da injeção da droga e decorridos 15, 30, 45, 60, 90, 120 e 180

minutos da administração. Cada leitura foi tomada 3 vezes, considerando-se a média.

Os resultados foram submetidos à análise estatística pelo teste de PRUSKAL-WALLIS (H) a nível de significância de 5%, tomando-se como controle o próprio animal e o grupo de solução fisiológica.

RESULTADOS

Os resultados estão resumidos na tabela 1 e figura 1. Pela estatística empregada concluiu-se que as drogas usadas apresentaram atividade analgésica e os animais que receberam solução fisiológica não apresentaram alteração de sensibilidade em todo o decorrer da experiência.

Os animais do grupo da dipirona mostraram picos de analgesia após 30, 90 e 180 minutos da administração da droga. A analgesia fica estatisticamente estabelecida quando os dados são comparados aos obtidos com o grupo da solução fisiológica.

No grupo da petidina evidenciou-se grande atividade analgésica, atingindo o máximo decorridos 15 minutos de sua administração. No intervalo de 15 a 60 minutos houve acentuada diminuição do efeito. Cabe salientar que, devido ao grande poder analgésico da petidina durante a experiência, os ratos que permaneceram alheios ao estímulo por mais de 40 segundos de exposição eram padronizados em 40 segundos. Esse procedimento foi tomado para se evitar uma lesão dos tecidos da cauda provocada pelo excessivo calor incidente.

O grupo de clonidina apresentou um pico de analgesia aos 30 minutos sucedido de um decréscimo gradativo até os 90 minutos, quando atingiu os padrões iniciais. Seguiu-se um pico máximo de analgesia aos 120 minutos.

* Trabalho realizado na Disciplina de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC.

** Professor Titular da Disciplina de Farmacologia da Faculdade de Medicina do ABC.

*** Médico assistente voluntário da Disciplina de Farmacologia da FMFUABC.

**** Psicóloga estagiária do Ambulatório de Psiquiatria da FMFUABC.

***** Acadêmicos da FMFUABC..

A analgesia máxima foi registrada pela petidina aos 15 minutos de injeção com uma média de tolerância ao estímulo doloroso de 24,2 segundos.

A segunda droga que apresentou maior efeito analgésico foi a clonidina aos 120 minutos, quando os ratos apresentaram tolerância à dor em média por 12,9 segundos.

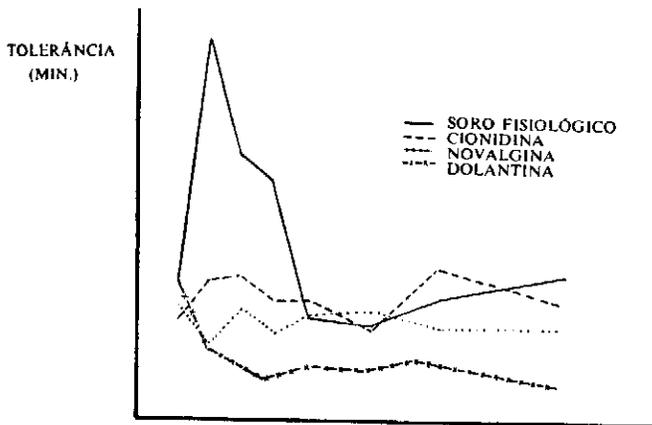
TABELA 1. Tolerância ao estímulo nociceptivo em relação ao tempo de administração das drogas

DRUGAS \ TEMPO (min)	0	15	30	45	60	90	120	180
Solução fisiológica	12,5	8,8	7,9	7,4	8,0	7,8	3,3	7,0
Novalgina	11,1	9,1	10,9	9,7	10,6	10,8	9,9	10,0
Clonidina	10,2	12,3	12,5	11,3	11,3	9,8	12,9	11,1
Dolantina	11,0	24,2	18,4	17,0	10,4	10,0	11,3	12,5

$n=15,75$ $P < 0,05$

Obs.: método estatístico aplicado: Pruskal-Wallis/e Teste de Pruskal-Wallis

Fig.1 Tempo de tolerância ao estímulo termo-doloroso em função do tempo decorrido da administração das drogas



DISCUSSÃO

A clonidina é tida como agonista parcial da nor-adrenalina isto é, substância capaz de ativar receptores nor-adrenérgicos, apesar de que esta ação é inferior à do mediador.

Aceita-se que os receptores de nor-adrenalina a nível de sistema nervoso central, quando ativados, provocam sedação e analgesia⁹⁷.

O efeito analgésico da petidina é explicado como resultante de sua ação liberadora de nor-adrenalina a nível de sistema nervoso central³⁴⁵⁷.

Nesta linha de raciocínio pode-se supor que os efeitos analgésicos da clonidina decorrem de sua ação como agonista parcial da nor-adrenalina também a nível do sistema nervoso central.

Desta forma, o mecanismo de ação analgésica da clonidina seria semelhante ao dos hipnalgésicos.

Quanto à dipirona, apesar das doses elevadas usadas, o efeito foi inferior ao das outras substâncias. O efeito analgésico da dipirona nestas experiências, evidencia-se quando se faz a comparação entre resultados obtidos neste grupo e os observados no grupo da solução fisiológica. Quando comparados ao tempo de tolerância

controle (0 minutos) verifica-se resultados aparentemente contraditórios. O emprego sucessivo do estímulo térmico leva à edema local com provável aumento da sensibilidade dolorosa, o que pode ser comprovado pelo evidente aumento de sensibilidade no grupo da solução fisiológica. Para dipirona, como os demais derivados pirazolônicos, não foi descrita atividade ao nível de receptores monoaminérgicos.

As atividades sedativa e analgésica da clonidina merecem estudos posteriores, já que não foram suficientemente avaliadas quanto às suas potencialidades clínicas, nem quanto ao seu valor na atividade anti-hipertensiva desta droga.

Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. José M. Marlet pela contribuição nos cálculos estatísticos; ao Dr. Ítalo Martirani, do laboratório Usafarma, pela doação da clonidina e ao acadêmico Sérgio D. Vieira, pelo auxílio nas práticas laboratoriais.

BER ZYNGIER, S.; ADENA, J. A.; TREFF, J. L.; KIOTA, M. M.; GROSSO, M. E. L.; CUNHA, S. S. & STERU, S. D.: A comparative study of the analgesic effects of clonidine, dipyrone and pethidine. *Arq. med. ABC*, 1: 2-4, 1978.

SUMMARY: 1. Clonidine has shown analgesia that lasts for 180 minutes.

2. The intensity of the analgesic effects of clonidine lies between those of pethidine and dipyrone.

3. It is postulated in this paper that the analgesia produced by clonidine results from its stimulating activity in the receptors of the central monoaminergic neurons. As such analogous mechanism of action was described for hypnoanalgesics, it is suggested that there may be a similar mode of action for clonidine and hypnoanalgesics.

UNITERMOS: Nociceptors; Monoaminergic receptors; Clonidine

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDÉN, N. E.; CORRODI, H.; FUXE, K.; HOKFELT, T.; RYDIN, C. & SVENSSON, T. Evidence for a central noradrenergic receptor stimulation by clonidine. *Lice Sci.* 9:513-23, 1970.

2. BOLME, P. & FUXE, K. Pharmacological studies on the hypotensive effects of clonidine. *Europ J. Pharmacol.* 13: 168-74, 1971.

3. CARLSSON, A. & LINDQVIST, M. Central and peripheral monoaminergic membrane-pump blockade by some addictive analgesics and antihistamines. *J. Pharm. Pharmacol.* 21:460-4, 1969.

4. DELBARRE, B. & SCHIMITT, H. A further attempt to characterize sedative receptors activated by clonidine in chickens and mice. *Eur. J. Pharmacol.* 22:355-9, 1973.

5. GOODMAN, L. S. & GILMAN, A. *The pharmacological basis of therapeutics*. 5. ed. New York, MacMillan, 1975.

6. HOEFKE, W. & KOBINGER, W. Pharmakologische Wirkungen des 2-(2,6-Dichlorphenylamino) - 2- Imidazolín - Dihydrochlorids, Einer, Neuen AntiHypertensivem Substanz. *Arzneimittel-Forsch.* 16:1038-50, 1966.

