



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Associação de clonidina e ropivacaína no bloqueio de plexo braquial para artroscopia de ombro



Raphael Faria-Silva*, Daniel Câmara de Rezende, Juarez Mundim Ribeiro, Telmo Heleno Gomes, Braulio Antônio Maciel Faria Mota Oliveira, Fábio Maciel R. Pereira, Ildeu Afonso de Almeida Filho e Antônio Enéas Rangel de Carvalho Junior

Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 4 de janeiro de 2013; aceito em 10 de junho de 2013
Disponível na Internet em 16 de setembro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Anestésicos locais;
Clonidina;
Artroscopia;
Dor pós-operatória

Resumo

Justificativa e objetivos: A artroscopia para afecções do ombro associa-se a dor de forte intensidade no pós-operatório, de difícil manejo. A adição de clonidina ao anestésico local em bloqueios periféricos tornou-se progressivamente maior graças à potencial habilidade dessa droga em reduzir a massa de anestésicos locais necessários e prolongar a analgesia no pós-operatório. O presente estudo teve como objetivo avaliar o sucesso do bloqueio de plexo braquial para a cirurgia artroscópica de manguito rotador com o uso de anestésico local associado ou não à clonidina.

Método: Foram selecionados 53 pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 70 anos, ASA I ou II, que seriam submetidos à cirurgia de ombro por artroscopia. Os pacientes foram então randomizados em dois grupos. A escala numérica verbal de dor e a presença de bloqueio motor eram obtidas na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) e com seis, 12, 18 e 24 horas de pós-operatório.

Resultados: A associação de clonidina (0,15 mg) à solução de ropivacaína 0,33% (30 mL) no bloqueio de plexo braquial para artroscopia de ombro não diminuiu os valores da escala visual numérica de dor, nem a necessidade de resgate com opioides no pós-operatório. Houve uma menor incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) e aumento considerável do tempo de bloqueio motor no grupo de pacientes que recebeu clonidina como adjuvante.

Conclusões: O uso do bloqueio de plexo braquial com anestésico local para controle analgésico pós-operatório está consolidado na literatura. A adição de clonidina na dose proposta para prolongamento do efeito analgésico e redução de resgate com opioides mostrou-se pouco útil.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: dr.rafael.faria@gmail.com (R. Faria-Silva).

KEYWORDS

Local anesthetics;
Clonidine;
Arthroscopy;
Postoperative pain

Association of clonidine and ropivacaine in brachial plexus block for shoulder arthroscopy**Abstract**

Background and objectives: Arthroscopy for shoulder disorders is associated with severe and difficult to control pain, postoperatively. The addition of clonidine to local anesthetics for peripheral nerve block has become increasingly common, thanks to the potential ability of this drug to reduce the mass of local anesthetic required and to prolonging analgesia postoperatively. The present study aimed to evaluate the success of brachial plexus block for arthroscopic rotator cuff surgery using local anesthetic with or without clonidine.

Method: 53 patients of both genders, between 18 and 70 years old, ASA I or II, who were scheduled to undergo arthroscopic shoulder surgery were selected. Patients were then randomized into two groups. The verbal numerical pain scale and the presence of motor block were obtained in the post-anesthetic recovery room and six, 12, 18 and 24 hours postoperatively.

Results: The association of clonidine (0.15 mg) to a solution of 0.33% ropivacaine (30 mL) in brachial plexus block for shoulder arthroscopy has not diminished the visual numeric pain scale values, nor the need for opioid rescue postoperatively. There was a lower incidence of nausea/vomiting postoperatively and a significant motor block time prolongation in the group of patients who received clonidine as adjuvant.

Conclusions: The use of brachial plexus block with local anesthetic for analgesic postoperative control is well established in the literature. The addition of clonidine in the dose proposed for prolongation of the analgesic effect and reduction of opioid rescue proved unhelpful.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os bloqueios do plexo braquial estão indicados para anestesia e analgesia em procedimentos endoscópicos do membro superior, incluindo a região do ombro e da clavícula. Essa técnica anestésica possibilita procedimentos cirúrgicos com tempo pequeno de internação hospitalar (sem pernoite) ou mesmo anestésias para procedimentos em regime ambulatorial, com consequente redução de custos. Sua eficácia analgésica e baixa incidência de efeitos colaterais são características importantes. Quando anestésicos locais de longa duração são usados, mesmo em dose única, o tempo de analgesia atinge entre 10 e 18 horas. Possibilitam ainda manipulações fisioterápicas indolores, muitas vezes fundamentais para a reabilitação.

A dor pós-operatória é talvez o principal complicador das cirurgias de ombro do tipo artroscopia que envolvem o manguito rotador.¹ O bloqueio de nervos periféricos pode proporcionar analgesia adequada no pós-operatório imediato por até 20 horas.² O sucesso do bloqueio do plexo braquial depende do volume de anestésico usado e da concentração da solução. A concentração é o principal determinante do bloqueio motor.³

A clonidina, uma droga alfa agonista com atividade parcial em receptores alfa-2, é usada há anos como anti-hipertensivo de ação central. Os potenciais benefícios da adição de clonidina ao anestésico local encontrados na literatura são controversos. Essa droga, quando adicionada a anestésicos locais de duração intermediária ou de longa duração para bloqueio de nervos periféricos ou plexo, prolonga a duração da analgesia e do bloqueio motor por aproximadamente duas horas.⁴

Seu uso em bloqueios tornou-se progressivamente maior graças à habilidade dessa droga em reduzir a massa de anestésicos locais necessários, assim como prolongar a analgesia no pós-operatório.⁵ Tal efeito potencializador também foi observado quando a clonidina foi associada à bupivacaína.⁶ O uso parenteral da clonidina, tanto por via muscular quanto venosa, não mostrou o mesmo benefício no bloqueio de nervo periférico quando comparado com o uso local da droga.⁶ A maioria dos resultados obtidos com clonidina não mostra efeitos adversos, como hipotensão ou sedação prolongada, ao usarmos a droga no bloqueio regional.^{7,8} A associação de clonidina com bupivacaína, por exemplo, prolongou o efeito analgésico do bloqueio regional por três-quatro horas quando usada na fossa poplítea para cirurgias de pé e tornozelo.²

No entanto, Duma et al.⁹ descreveram que a adição de clonidina ao anestésico local de duração prolongada (levobupivacaína ou bupivacaína) não prolongou o efeito analgésico no bloqueio de plexo braquial e aumentou a variabilidade da resposta do paciente ao anestésico local, em especial no que diz respeito à latência do bloqueio. Além disso, não existe ainda uma certeza sobre a dose adequada de clonidina para ser usada como adjuvante ao bloqueio.⁹ O aumento progressivo da dose relaciona-se a um maior número de efeitos adversos, em grande parte relacionados à absorção sistêmica da droga.

O objetivo deste trabalho foi avaliar se a adição de clonidina ao anestésico local no bloqueio de plexo braquial contribuiu para a qualidade da analgesia pós-operatória da cirurgia artroscópica de manguito rotador. Avaliamos a escala numérica visual de dor no pós-operatório imediato, na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) e nas primeiras

Tabela 1 Dados antropométricos, distribuição por sexo e estado físico da ASA

	AL	AL + Cl	P
Idade (anos)	54 ± 10	52 ± 11	0,37
Peso (kg)	77,4 ± 14	78 ± 11	0,89
Sexo	M (11) F (13)	M (11) F (15)	0,81
ASA	I (8) II (16)	I (9) II (17)	0,93

Valores expressos como média ± DPM ou valores absolutos.

AL, anestésico local; AL + Cl, anestésico local associado à clonidina; ASA, classificação pré-operatória.

24 horas após a cirurgia. Avaliamos também a necessidade de analgesia de resgate com opioides e comparamos a incidência de bloqueio motor residual e o tempo de internação hospitalar dos pacientes.

Método

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (CEP-HFR).

Foram selecionados inicialmente 53 pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 70 anos, classificados pela Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) em tipo I ou II, que seriam submetidos à cirurgia de ombro por artroscopia (tabela 1). Os pacientes foram aleatoriamente alocados nos dois grupos. O pesquisador responsável pela avaliação no pós-operatório não sabia a qual grupo cada paciente pertencia. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

Foram excluídos os pacientes portadores de doença cardíaca, respiratória, hepática ou renal; alérgicos a anestésicos locais ou seus diluentes; portadores de neuropatias ou déficits cognitivos; com índice de massa corpórea maior do que 45; e com infecção cutânea no local do bloqueio ou paralisia do hemidiafragma contralateral. Tabagismo não foi um critério usado pelos autores para seleção de pacientes neste projeto de pesquisa.

Efeitos esperados pelo uso de altas doses de clonidina, como sedação e xerostomia, não foram critérios avaliados neste projeto de pesquisa, já que os pacientes eram submetidos à anestesia geral logo após o bloqueio. Eventuais repercussões cardiovasculares do alfa-2 agonista também não foram avaliadas, já que as medicações para manutenção da anestesia geral (sevoflurano e sufentanil) poderiam ser fatores de confusão.

Para fazer o cálculo da amostra consideramos um poder de teste de 90% e um nível de significância de 5%, sendo então o tamanho da amostra para cada grupo de 23 pacientes.

Durante o procedimento anestésico, os pacientes foram monitorados com eletrocardiograma (DII, V5), oxímetro de pulso, pressão não invasiva, capnografia e analisador de gases inalados. Receberam como pré-medicação midazolam 2 mg intravenoso (iv). Após o bloqueio de plexo braquial, fez-se anestesia geral balanceada com as seguintes drogas: propofol (3 mg/kg); sufentanil (0,5 mcg/kg); cistacúrio (0,15 mg/kg); sevoflurano (1 CAM); dexametasona (10 mg); ondansetrona (4 mg); dipirona (2.000 mg); cetoprofeno (100 mg); morfina (usada exclusivamente se houvesse

necessidade de analgesia de resgate, 50 µg/kg). A diluição da solução de anestésico local era feita com ropivacaína 1% (10 mL) (Cristália Laboratório Farmacêutico) e água bidestilada estéril (20 mL), totalizando um volume a ser injetado de 30 mL no bloqueio.

Todos os pacientes recebiam no pós-operatório na enfermaria dipirona 2.000 mg (iv) fixo a cada seis horas. Para analgesia de resgate, o paciente receberia morfina (50 µg/kg) de acordo com a necessidade.

Protocolo 1: Efeito da ropivacaína 0,33% na analgesia pós-operatória de pacientes submetidos à cirurgia artroscópica de ombro

Foram selecionados inicialmente 26 pacientes para o grupo controle. O bloqueio de plexo braquial era feito com estimulador elétrico de nervos (Stimuplex DIG; BBraun) e agulha específica (Stimuplex A50, BBraun). Após localização adequada do sítio de injeção do anestésico, 30 mL da solução de ropivacaína 0,33% eram usados. Após o bloqueio fazíamos anestesia geral.

Ao término do procedimento cirúrgico, era avaliada a presença de dor por meio da escala numérica verbal de dor (0: ausência de dor; 10: pior dor possível). Se durante a permanência na SRPA houvesse necessidade de resgate com morfina em dose superior a 0,1 mg/kg (iv), o paciente era excluído do protocolo, por considerarmos falha do bloqueio de plexo.

A escala numérica verbal de dor e a presença de bloqueio motor eram obtidos na SRPA e com seis, 12, 18 e 24 horas de pós-operatório.

Protocolo 2: Efeito da ropivacaína 0,33% associada à clonidina (0,15 mg) na analgesia pós-operatória de pacientes submetidos à cirurgia artroscópica de ombro

Foram selecionados inicialmente 27 pacientes para o grupo controle. O bloqueio de plexo braquial era feito com estimulador elétrico de nervos (Stimuplex DIG; BBraun) e agulha específica (Stimuplex A50, BBraun). Após localização adequada do sítio de injeção do anestésico, 30 mL da solução de ropivacaína 0,33% associada à clonidina 0,15 mg (Cristália Lab. Farm.) foram usados. O paciente era submetido então à anestesia geral.

A escala numérica verbal de dor e a presença de bloqueio motor eram obtidos na SRPA e com seis, 12, 18 e 24 horas de pós-operatório.

Análise estatística

Para as variáveis quantitativas contínuas, os valores são apresentados como média ± desvio padrão da média e comparações foram feitas pelo teste *t* pareado de Student (variáveis normais). Para variáveis qualitativas ordinais, os valores são apresentados como mediana e intervalo interquartilico, seguido pelo teste de Wilcoxon (variáveis não paramétricas) (Software GraphPadPrism 6.0). O critério para significância estatística foi fixado em $p < 0,05$.

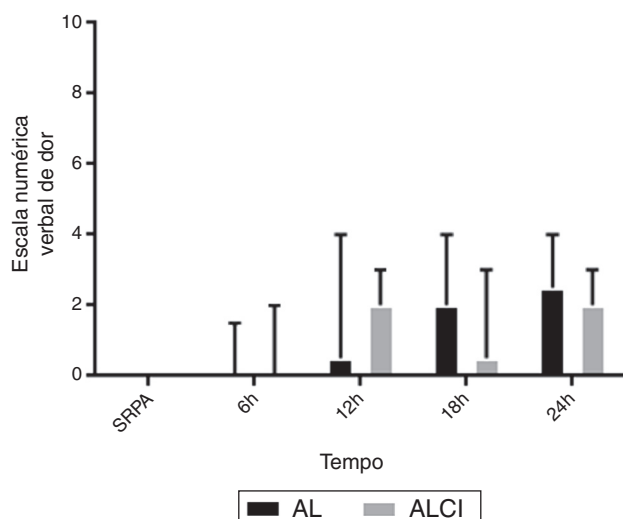


Figura 1 Escala numérica verbal da dor.

Resultados

No grupo controle, dois pacientes foram excluídos da análise (um foi perdido no acompanhamento pós-operatório; um foi posteriormente considerado como ASA III). No grupo da clonidina, um paciente foi excluído da análise por considerarmos que houve falha de bloqueio (recebeu dose superior a 0,1 mg/kg de morfina na SRPA).

O anestesiológista responsável pelo caso tinha a liberdade de escolher qual técnica de bloqueio usar. Dos 53 pacientes inicialmente selecionados, 49 foram submetidos a bloqueio de plexo braquial pela via interescaânica e apenas quatro pela via posterior (paravertebral cervical). Não houve diferença de técnica entre os dois grupos (valores omitidos). Não observamos complicações relacionadas à técnica anestésica em qualquer paciente submetido ao protocolo experimental.

O bloqueio do plexo braquial com 30 mL de solução de ropivacaína 0,33% promoveu analgesia satisfatória no pós-operatório dos pacientes estudados, em todos os tempos avaliados, conforme mostra a [fig. 1](#). A escala numérica visual de dor atingiu um valor mediano de 2 após 18 horas de procedimento cirúrgico, tempo esse compatível com a meia-vida da ropivacaína. Esses valores não diferem dos habitualmente encontrados na literatura para esse tipo de procedimento.⁵ Em relação à necessidade de resgate analgésico com morfina, o número médio de doses nesse grupo foi de dois ([tabela 2](#)). Seis pacientes (25%) apresentaram NVPO mesmo depois de receber profilaxia adequada com dexametasona e ondansetrona. O tempo de bloqueio motor nesse grupo após o término da cirurgia foi em média de 1,6 hora. O tempo de internação hospitalar foi em média de 20 horas. Como quase todos os pacientes receberam alta hospitalar antes do término do protocolo, havia continuação dele por busca ativa por meio de ligação telefônica (20 pacientes do grupo controle e 22 do grupo que recebeu clonidina).

No segundo grupo, o bloqueio do plexo braquial com 30 mL de solução de ropivacaína 0,33% associados a 0,15 mg de clonidina promoveu analgesia satisfatória no pós-operatório dos pacientes em todos os tempos

Tabela 2 Número de doses de resgate de morfina, incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios e tempo de duração médio do bloqueio motor e da internação hospitalar

	AL	AL + Cl	p
Doses de morfina (50 mcg/kg)	2 ± 2,9	1,1 ± 1,4	0,16
NVPO (n)	6	1	0,04
Bloqueio motor (h)	1,6 ± 2,5	7,4 ± 5,2	0,01
Tempo de internação (h)	20,7 ± 6,5	18,8 ± 3	0,24

AL, anestésico local; AL + Cl, anestésico local associado à clonidina; NVPO, náuseas e vômitos pós-operatórios. Valores expressos como média ± DPM.

avaliados, conforme mostra a [fig. 1](#). A escala numérica visual de dor não foi estatisticamente diferente do grupo controle em qualquer dos tempos estudados.

Em relação à necessidade de resgate analgésico com morfina, o número médio de doses nesse grupo foi de 1,1 ([tabela 2](#)), também sem diferença estatística quando comparado com o grupo controle. Em relação à incidência de NVPO, apenas um paciente (3%) apresentou queixas, apesar da profilaxia padrão instituída. O tempo de bloqueio motor residual após o término do procedimento cirúrgico foi em média de 7,4 horas (aproximadamente 4,5 vezes mais prolongado). O tempo médio de internação hospitalar foi de 18,8 horas. Uma única paciente desse grupo permaneceu internada mais de uma noite, mas o motivo não esteve associado ao ato anestésico.

Discussão

A associação de clonidina (0,15 mg) à solução de ropivacaína 0,33% (30 mL) no bloqueio de plexo braquial para cirurgia artroscópica de ombro não diminuiu os valores da escala visual numérica de dor, nem a necessidade de resgate com opioides no pós-operatório, resultado compatível com outras publicações que usaram clonidina em doses até superiores à do presente estudo.¹⁰⁻¹²

Os adjuvantes têm como objetivo prolongar a analgesia, melhorar a qualidade ou reduzir a latência do bloqueio pelo anestésico local. Podem ser usados adrenalina (numa concentração de 1:400.000-1:200.000), clonidina (0,5 a 1,0 µg/kg) ou opioides (morfina, sufentanil, fentanil, buprenorfina), sem, no entanto, haver sedação excessiva ou hipotensão.¹³⁻¹⁵

Os mecanismos da atividade antinociceptiva da clonidina são controversos, em especial no que diz respeito ao sinergismo com anestésicos locais para bloqueios periféricos, já que os axônios de nervos periféricos não têm receptores alfa2-adrenérgicos. Apesar do seu uso inicialmente ter sido como fármaco anti-hipertensivo e descongestionante nasal, a clonidina é um agonista do receptor alfa2-adrenérgico usado como adjuvante ao anestésico local, sobretudo em pacientes dependentes de opiáceos.¹⁶ O retardo ou bloqueio da condução nervosa através de canais de sódio pode explicar a origem da antinociceção induzida pela clonidina. A presença de receptores alfa2-agonistas nos nervos periféricos pode ser determinante na potenciação analgésica,

mas os resultados são ainda controversos.^{17,18} Outros possíveis mecanismos podem incluir efeito vasoconstritor local ou efeitos analgésicos no sistema nervoso central.⁶ Alguns autores sugerem que tecidos inflamados cursam com aumento da sensibilidade de fibras de dor A delta e fibras C, motivo pelo qual a adição de clonidina seria potencialmente benéfica.¹⁹

Existe sinergismo significativo da adição de clonidina aos anestésicos locais nos bloqueios oculares (retrobulbar, peribulbar e subtenoniano), o que leva ao prolongamento da acinesia e da analgesia.²⁰ Sua potenciação analgésica está bem descrita quando administrada no espaço intratecal e extradural (anestesia espinhal), especialmente associada aos anestésicos locais de curta duração.²¹

Em relação à combinação ideal de drogas, a clonidina parece ter maior benefício adjuvante com anestésicos locais de duração intermediária, como a lidocaína e a mepivacaína. Uma revisão sistemática da literatura avaliou 27 trabalhos, dos quais 15 tinham resultados positivos e 12 mostram pontos negativos à adição de clonidina.¹⁷ Efeitos adversos parecem não surgir em doses até 0,15 mg. Além disso, parece haver maior benefício da adição de clonidina em bloqueios dos membros superiores comparados com os dos membros inferiores.¹⁷

Existem evidências na literatura a favor da adição de clonidina para a redução da latência do bloqueio nervoso periférico com ropivacaína quando essa droga é usada para anestesia.²² Entretanto, com o intuito de promover prolongamento da analgesia pós-operatória, os resultados são controversos. Casati et al.⁸ descreveram que a clonidina era capaz de aumentar em 20% o tempo do efeito analgésico da ropivacaína no pós-operatório de cirurgias do membro inferior.

Em nosso estudo foi possível observar uma menor incidência de NVPO. Uma variável não estudada foi o tabagismo, conhecidamente um fator protetor contra NVPO,²³ o que pode criar uma interferência nos resultados obtidos.

A clonidina, quando administrada como pré-medicação pela via oral, mostrou-se eficaz como adjuvante na redução de NVPO em cirurgias oftalmológicas em crianças.²⁴ Efeito semelhante também foi observado para cirurgias otológicas²⁵ e para prevenção de náuseas e tremores pós-operatórios de idosos submetidos a bloqueios de neuroeixo.²⁶ Como droga única para profilaxia de NVPO, seu efeito já não é tão evidente.²⁷ A clonidina também mostrou benefício na redução de NVPO quando foi usada na indução anestésica de pacientes a serem submetidas à mastectomia,²⁸ sem que houvesse aumento da sedação ou o surgimento de outros efeitos adversos significativos. Na gênese de NVPO parece haver um componente de disfunção autonômica adrenérgica, motivo pelo qual o uso de clonidina parece ser benéfico.²⁹

A clonidina é uma medicação de custo mais baixo do que os antieméticos que atuam pela via 5-HT₃, como a ondansetrona e seus similares. No entanto, acreditamos que seu real benefício como droga única para profilaxia de NVPO é pequeno e até não é usada de rotina na maioria dos serviços de anestesia com esse propósito. Além disso, esse potencial benefício antiemético pode ser obtido por meio da administração oral ou venosa da droga, sem a necessidade de adicioná-la à solução de anestésico local.

Houve aumento considerável do tempo de bloqueio motor no grupo de pacientes que recebeu clonidina como

adjuvante. Há evidências na literatura de aumento do tempo de bloqueio motor da bupivacaína e da mepivacaína pelo alfa-2 agonista.^{4,7} O questionamento a ser feito diz respeito ao real benefício desse prolongamento, já que a necessidade de resgate com opioides não diminui. Em nossa opinião, o prolongamento do bloqueio motor no pós-operatório apenas aumenta a ansiedade do paciente, sem trazer real benefício anestésico ou cirúrgico. Essa opinião também é compartilhada por outros autores.³⁰ Pode até, em casos selecionados, retardar o processo de recuperação, quando consideramos a real possibilidade de fisioterapia precoce.

Não houve diferença no que diz respeito ao tempo de internação dos pacientes. Portanto, a clonidina não interferiu no custo operacional do procedimento.

O uso do bloqueio de plexo braquial com anestésico local para controle analgésico pós-operatório está consolidado na literatura. Já a adição de clonidina na dose proposta para prolongamento do efeito analgésico e redução de resgate com opioides, na população selecionada para o presente estudo, mostrou-se pouco útil no bloqueio de plexo braquial. Existem outros fármacos cuja utilidade aditiva ainda permanece incerta (tramadol, bloqueadores dos canais de cálcio, neostigmina, dexametasona, hialuronidase, NaHCO₃) e que podem ser objeto de trabalhos posteriores.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Cruvinel MC, Castro CH, Silva YP. Estudo comparativo da eficácia analgésica pós-operatória de 20, 30 ou 40 mL de ropivacaína no bloqueio de plexo braquial pela via posterior. *Rev Bras Anestesiol.* 2007;57:500-13.
2. Yadeau JT, Lasala VR. Clonidine and analgesic duration after popliteal fossa nerve blockade: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2008;106:1916-20.
3. Fredrickson MJ. Importance of volume and concentration for ropivacaine interscalene block in preventing recovery room pain and minimizing motor block after shoulder surgery. *Anesthesiology.* 2010;112:1374-81.
4. Pöpping DM. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology.* 2009;111:406-15.
5. El Saied AH, Steyn MP. Clonidine prolongs the effect of ropivacaine for axillary brachial plexus blockade. *Can J Anaesth.* 2000;47:962-7.
6. Helayel PK, Boos GL, Jahns MT. Efeitos da clonidina por via muscular e perineural no bloqueio do nervo isquiático com ropivacaína a 0,5%. *Rev Bras Anestesiol.* 2005;55:483-90.
7. Eledjam JJ, Deschodt J. Brachial plexus block with bupivacaine: effects of added alpha-adrenergic agonists: comparison between clonidine and epinephrine. *Can J Anaesth.* 1991;38:870-5.
8. Casati A, Magistris L. Small-dose clonidine prolongs postoperative analgesia after sciatic-femoral nerve block with 0.75% ropivacaine for foot surgery. *Anesth Analg.* 2000;91:388-92.
9. Duma A, Urbanek B, Sitzwohl C, et al. Clonidine as an adjuvant to local anaesthetic axillary brachial plexus block: a randomized, controlled study. *Br J Anaesth.* 2005;94:112-6.
10. Esteves S, Sá P, Figueiredo D, et al. Duration and quality of postoperative analgesia after brachial plexus block for shoulder

- surgery: ropivacaine 0.5% versus ropivacaine 0.5% plus clonidine. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2002;49:302–5.
11. Trifa M, Ben Khalifa S, Jendoubi A, et al. Clonidine does not improve quality of ropivacaine axillary brachial plexus block in children. *Paediatr Anaesth.* 2012;22:425–9.
 12. Pinto Neto W, Issy AS, Sakata RK. Estudo comparativo entre clonidina associada à bupivacaína e bupivacaína isolada em bloqueio de plexo cervical para endarterectomia de carótida. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59:387–95.
 13. Candido KD, Franco CD, Khan MA, et al. Buprenorphine added to the local anesthetic for brachial plexus block to provide postoperative analgesia in outpatients. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26:352–6.
 14. Bazin JE, Massoni C, Bruelle P, et al. The addition of opioids to local anaesthetics in brachial plexus block: the comparative effects of morphine and sufentanil. *Anaesthesia.* 1997;52:858–62.
 15. Novelo B, Rojas E, Romero I. Bloqueo del plexo braquial con lidocaina más opioides para disminuir el tiempo de latencia. *Rev Mex Anest.* 1996;19:28–31.
 16. Gaumann DM, Brunet PC, Jirounek P. Hyperpolarizing after potentials in C fibers and local anesthetic effects of clonidine and lidocaine. *Pharmacology.* 1994;48:21–9.
 17. McCartney CJ, Duggan E, Apatu E. Should we add clonidine to local anesthetic for peripheral nerve blocking? A qualitative systematic review of the literature. *Reg Anesth Pain Med.* 2007;32:330–8.
 18. Yoshitomi T, Kohjitani A, Maeda S, et al. Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an alpha-2A adrenoceptor. *Anesth Analg.* 2008;107:96–101.
 19. Iohom G, Machmachi A, Diarra DP, et al. The effects of clonidine added to mepivacaine for paronychia surgery under axillary brachial plexus block. *Anesth Analg.* 2005;100:1179–83.
 20. Woldemussie E, Wijono M, Pow D. Localization of alpha 2 receptors in ocular tissues. *Visual Neuroscience.* 2007;24:745–56.
 21. Elia N, Culebras X, Mazza C, et al. Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33:159–67.
 22. Hutschala D, Mascher H, Schmetterer L, et al. Clonidine added to bupivacaine enhances and prolongs analgesia after brachial plexus block via a local mechanism in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol.* 2004;21:198–204.
 23. Abreu MP. Controle de náuseas e vômitos. Antieméticos. In: Cangiani LM, et al., editors. *Tratado de anestesiologia.* São Paulo: Atheneu; 2006. p. 1361–72.
 24. Handa F, Fujii Y. The efficacy of oral clonidine premedication in the prevention of postoperative vomiting in children following strabismus surgery. *Paediatr Anaesth.* 2001;11:71–4.
 25. Taheri A, Javadimanesh MA, Ashraf H. The effect of oral clonidine premedication on nausea and vomiting after ear surgery. *Middle East J Anesthesiol.* 2010;20:691–4.
 26. Zhao H, Ishiyama T, Oguchi T, et al. Effects of clonidine and midazolam on postoperative shivering, nausea, and vomiting. *Masui.* 2005;54:1253–7.
 27. Gulhas N, Turkoz A, Durmus M, et al. Oral clonidine premedication does not reduce postoperative vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:90–3.
 28. Oddby-Muhrbeck E, Eksborg S, Bergendahl HT, et al. Effects of clonidine on postoperative nausea and vomiting in breast cancer surgery. *Anesthesiology.* 2002;96:1109–14.
 29. Palmer GM, Cameron DJ. Use of intravenous midazolam and clonidine in cyclical vomiting syndrome: a case report. *Paediatr Anaesth.* 2005;15:68–72.
 30. Cucchiari G, Ganesh A. The effects of clonidine on postoperative analgesia after peripheral nerve blockade in children. *Anesth Analg.* 2007;104:532–7.