

ARTIGO CIENTÍFICO

Comparação entre clonidina intravenosa e intratecal na analgesia pós-operatória de pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica: ensaio clínico randomizado

Christiane Rodrigues da Silva¹, MSc., Cinthya Iamile Frithz Brandão de Oliveira², MD., Juscimar Carneiro Nunes³, MD.

¹Médica anesthesiologista do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), Mestre em Cirurgia pelo Programa de Mestrado Profissional em Cirurgia - PPGRACI, Manaus/AM, Brasil.

²Professora do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Amazonas; Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará, Docente do Programa de Mestrado Profissional em Cirurgia - PPGRACI, Manaus/AM, Brasil.

³Professor de Anestesiologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e da Universidade do Estado do Amazonas (UEA); Doutor em Anestesiologia, Docente do Programa de Mestrado Profissional em Cirurgia - PPGRACI, Manaus/AM, Brasil.

Recebido em 11 de dezembro de 2019; aceito em 16 de março de 2021.

PALAVRAS-CHAVE:

Colecistectomia
Laparoscópica;
Anestesia;
Clonidina;
Analgesia;
Ensaio clínico.

RESUMO:

Introdução e objetivos: Os agonistas α_2 adrenérgicos, como a clonidina, são utilizados como adjuvantes durante a anestesia devido a seus efeitos analgésicos, sedativos e de estabilização cardiovascular. Este estudo teve como objetivo comparar o efeito da clonidina endovenosa e intratecal no escore de dor pós-operatória em pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica, de acordo com a via de administração e o consumo de opioides no pós-operatório. **Métodos:** Este ensaio clínico randomizado, com paciente e avaliador encobertos, foi conduzido com 60 pacientes, candidatos à colecistectomia laparoscópica eletiva sob anestesia geral, com técnicas padronizadas, divididos aleatoriamente em três grupos (20 em cada grupo): controle (GC), clonidina intratecal (GCIT) e clonidina intravenosa (GCIV). O desfecho primário foi a comparação dos escores de dor, pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) entre os grupos; e secundário, a presença de efeitos adversos como bradicardia, hipotensão e sedação, e a necessidade de medicação de resgate.

Resultados: A média de idade foi de $37,2 \pm 8,2$ anos e a massa corporal média foi de $28,3 \pm 3,6$ kg / m². No que se refere à FC ($p = 0,003$) e à dor ($p = 0,027$), os grupos GCIT e GC apresentaram comportamento distinto ao longo do tempo, com maior uso de morfina como medicação de resgate no GC ($p = 0,005$).

Conclusão: A administração de clonidina intratecal e endovenosa em baixas doses é capaz de reduzir os parâmetros hemodinâmicos e a necessidade de analgésicos no pós-operatório. Estudos futuros devem investigar dose e método ideais.

Autor correspondente:

E-mail: christianesilva.hugv@ebserh.gov.br (C.R. Silva).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.03.029>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

A colelitíase afeta aproximadamente 10% da população em geral, sendo que a complicação mais frequente é a colecistite aguda, em 15% a 26 % dos casos.⁽¹⁾ As cirurgias laparoscópicas oferecem as vantagens de uma cirurgia minimamente invasiva, porém induzem alterações fisiopatológicas que podem complicar o manejo da anestesia e o tratamento da dor,⁽¹⁻³⁾ com risco de que a dor pós-operatória seja similar às cirurgias abertas.^(4,5)

A dor apresenta componentes parietal, visceral e dor referida no ombro, resultante da estimulação diafragmática por gás carbônico (CO₂) no abdome e irritação do nervo frênico,^(6,7) que pode retardar a recuperação do paciente, prolongando a internação e aumentando a morbidade e custos.^(5,8) Possui intensidade máxima nas primeiras 4–12 horas, declinando em 2–6 dias.⁽⁴⁾

A analgesia multimodal, com associação de adjuvantes, visa diminuir a dor pós-operatória, a necessidade de opioides e seus efeitos adversos.^(9,10) O uso de agonistas alfa-2 adrenérgicos, como a clonidina, promove analgesia e sedação, com maior estabilidade hemodinâmica intra e pós-operatória.⁽¹¹⁻¹³⁾

O estudo avaliou o efeito da clonidina endovenosa e intratecal no escore de dor pós-operatória em pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica do Hospital Universitário Getúlio Vargas/Universidade Federal do Amazonas (HUGV/UFAM) de acordo com a via de administração e a necessidade de analgesia no pós-operatório.

Métodos

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Amazonas/UFAM (CAAE: 70099417.7.0000.5020, parecer n° 2.146429) em 29 de junho de 2017, sendo obtido consentimento informado dos participantes (Resolução 466/2012).⁽¹⁴⁾ Diretrizes CONSORT foram seguidas e realizado o cadastro no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) ([http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-33vyhm/v1/](http://www ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-33vyhm/v1/)).

Critérios de elegibilidade

Pacientes candidatos a colecistectomia laparoscópica eletiva, de ambos os sexos, idade entre 18 a 50 anos, IMC < 35kg/m² e American Society of Anesthesiologists (ASA) classificação I e II.⁽¹⁵⁾

Critérios de exclusão

Grávidas, nutrízes, indígenas ou pacientes com dificuldade de entendimento da Escala Visual Analógica (EVA) e da Escala Facial de Dor (EFD)^(16, 17) [utilizados nas coletas de dados](#).

Variáveis em estudo

O desfecho primário foi o escore de dor, pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) pré e pós-operatórios; o

secundário, a presença de efeitos adversos e a necessidade de medicação de resgate.

Análise estatística

O cálculo amostral foi obtido considerando a frequência de pacientes no hospital, a margem de erro de 0,05 (α) e poder de 80%, totalizando 60 pacientes para a análise final que foram alocados em três blocos de 20 pacientes. A normalidade da distribuição dos dados foi verificada (Teste Kolmogorov Smirnov) e as variáveis, descritas de acordo com sua distribuição, por valores absolutos e relativos. Testes ANOVA, Kruskal Wallis e Mann-Whitney foram utilizados para comparar variáveis quantitativas, Qui-quadrado de Pearson e Exato de Fischer, para a associação entre variáveis categóricas, e Spearman para correlações. Para comparar variáveis (desfecho primário) entre os grupos ao longo do tempo, foi utilizado o modelo de Equações de Estimativa Generalizada e teste post hoc de Diferença Mínima Significativa ($p < 0,05$).

Delineamento e participantes

Foi realizado um ensaio clínico unicêntrico, fase IV, com paciente e avaliador encobertos, randomizado, fatorial, com taxa de alocação 1:1, em pacientes candidatas a colecistectomia laparoscópica no período de 2 de outubro de 2017 a 7 de março de 2018, no HUGV/UFAM, Manaus – AM (centro terciário).

Procedimentos

Os pacientes foram instruídos sobre a EVA e EFD no pré-operatório, sendo divididos, mediante sorteio de envelopes opacos, selados e numerados sequencialmente de 1 a 60, em três blocos (com 20 possibilidades de ser sorteado), por assistente encoberto quanto à sequência dos envelopes e responsável pela coleta de dados no pós-operatório. O anestesista recebia o envelope com a técnica determinada e realizava o procedimento, que não era informado ao paciente. Assim, 60 pacientes foram alocados em 3 grupos: controle (GC), clonidina intratecal (GCIT) e clonidina intravenosa (GCIV).

Os medicamentos foram preparados pelo anestesio- logista responsável pelo procedimento anestésico, na sala de cirurgia, e administrados após comprovação do efeito sedativo e indutor do sono promovido pelo midazolam endovenoso (0,2 a 0,3 mg·kg⁻¹). A anestesia padrão foi realizada com propofol (2,5 mg·kg⁻¹), remifentanil (0,2–0,3 µg·kg·min), rocurônio (0,3–0,6 mg·kg⁻¹) e sevoflurano (CAM = 1,5 a 2%). Todos foram submetidos a técnicas anestésicas padronizadas; ao GCIT, foi associada a clonidina intratecal (1,0 µg·kg⁻¹); e ao GCIV foi associada a clonidina intravenosa (2,0 µg·kg⁻¹) antes da indução anestésica.

Ao término, todos receberam tramadol endovenoso (2,0 mg·kg⁻¹), dipirona (30 mg·kg⁻¹), tenoxicam (40 mg) e infiltração subcutânea de bupivacaína (0,25%) no local da inserção dos trocateres. A laparoscopia foi realizada por técnica cirúrgica aberta de quatro portas e a pressão

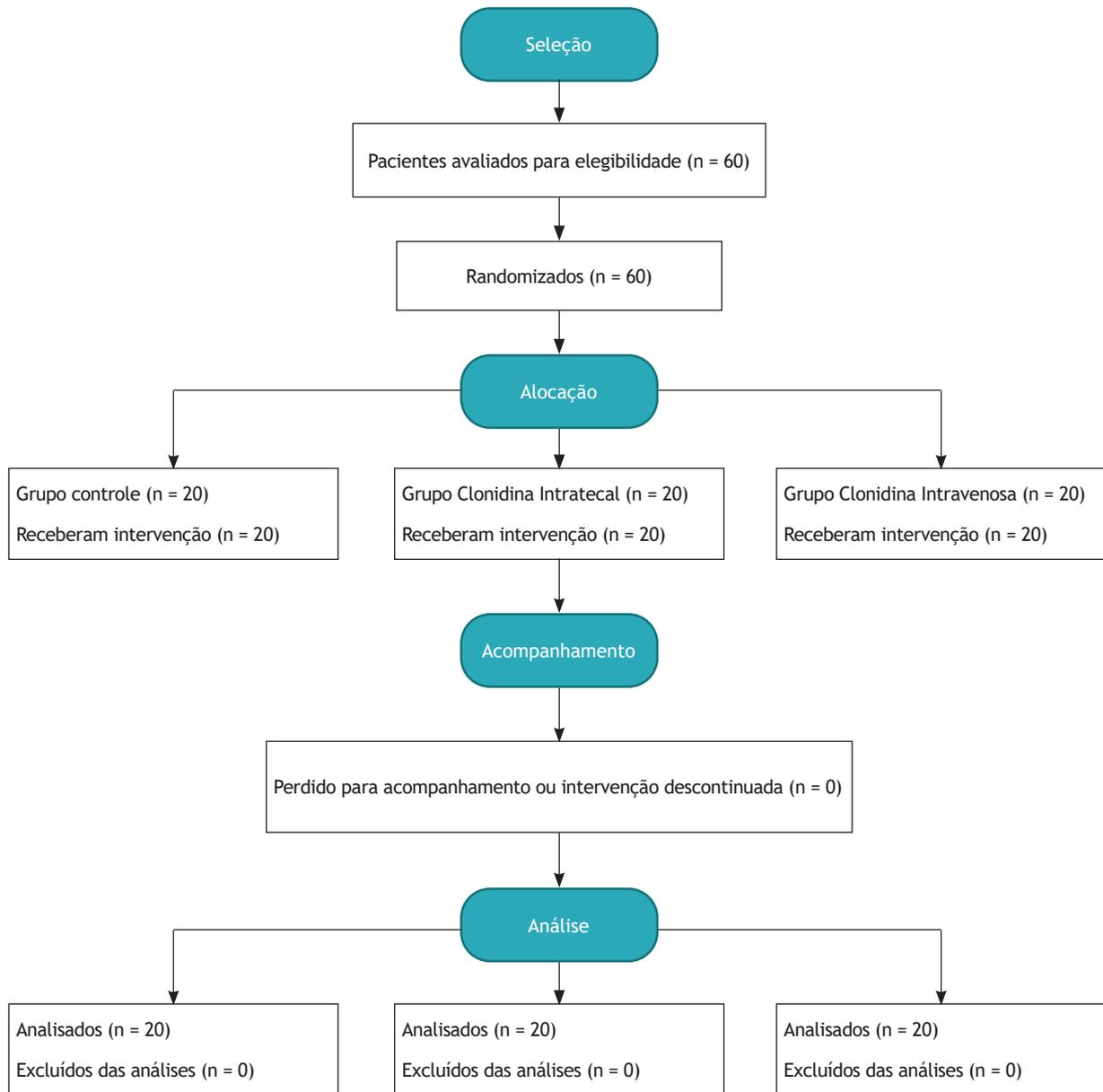


Figura 1 Fluxo CONSORT dos participantes do estudo (n = 60).

intra-abdominal foi mantida entre 12 a 14 mmHg durante o procedimento.

Em caso de dor moderada ou intensa (escala visual de dor ≥ 4), os pacientes recebiam morfina (0,05 a 0,1 mg.kg⁻¹) como medicação de resgate no pós-operatório. Os parâmetros vitais e escore de dor foram registrados após o despertar e nas 6^a, 12^a e 24^a horas após o término da cirurgia.

Resultados

Um total de 60 pacientes foi aleatoriamente selecionado. Nenhum paciente se retirou do estudo antes de sua conclusão por não atender aos critérios de elegibilidade

ou acompanhamento. Cada grupo permaneceu com 20 pacientes (Figura 1).

A média de idade dos pacientes foi de $37,2 \pm 8,3$ anos (20 a 50 anos), em sua maioria mulheres (80,0%) (Tabela 1). No estudo, 70% dos pacientes era ASA I, submetidos a tempo cirúrgico próximo a 3 horas e sem efeitos adversos decorrentes. Foi observado maior uso de morfina no GC ($p = 0,005$), com maior número de doses ($p = 0,001$), em relação aos demais grupos (Tabela 2).

A medida da PAD no GCIV foi inferior aos GC e GCIT após 12 horas de procedimento; e nas 24 horas, a medida da PAD no GCIV foi superior à do GCIT ($p = 0,035$). A FC dos pacientes do GC foi superior à dos demais grupos ao término do procedimento ($p = 0,043$), e do GCIV foi

Tabela 1 Características demográficas e antropométricas dos pacientes do grupo de estudo submetidos à colecistectomia laparoscópica no HUGV/UFAM (n = 60).

| Características | Amostra total n (%) | Grupos | | |
|---|---------------------|--------------------|------------------------|------------------------|
| | | Controle n = 20 | Clonidina IT n = 20 | Clonidina IV n = 20 |
| Demográficas | | | | |
| Idade (anos) | 37,2 ± 8,3 | 37,9 ± 8,1 | 35,6 ± 8,1 | 38,2 ± 8,2 |
| Gênero N (%) | | | | |
| Masculino | 12 (20,0) | 2 (10,0) | 2 (10,0) | 8 (40,0) |
| Feminino | 48 (80,0) | 18 (90,0) | 18 (90,0) | 12 (60,0) |
| Antropométricas | | | | |
| Peso (kg) | 70,5 ± 11,9 | 70,5 ± 8,3 | 67,8 ± 11,4 | 73,3 ± 12,7 |
| Altura (m) | 1,6 ± 0,1 | 1,6 ± 0,1 | 1,6 ± 0,1 | 1,6 ± 0,1 |
| Índice de Massa Muscular (kg/m ²) | 28,1 ± 4,4 | 28,0 ± 3,4 | 27,4 ± 4,5 | 29,0 ± 5,3 |

Fonte: Ficha de Avaliação Pré-Anestésica do HUGV/UFAM, Manaus-AM (2017).

Tabela 2 Parâmetros clínico-cirúrgicos e efeitos adversos apresentados por pacientes do grupo controle, clonidina intratecal (IT) e intravenosa (IV) submetidos à colecistectomia laparoscópica no HUGV/UFAM (n = 60).

| Características | Amostra total n (%) | Grupos | | | p |
|------------------------------|---------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|
| | | Controle n = 20 n% | Clonidina IT n = 20 n% | Clonidina IV n = 20 n% | |
| Clínicos cirúrgicos | | | | | |
| ASA | | | | | 0,490 ^a |
| I | 42 (70,0) | 12 (60,0) | 15 (75,0) | 15 (75,0) | |
| II | 18 (30,0) | 8 (40,0) | 5 (25,0) | 5 (25,0) | |
| Tempo cirurgia (minutos) | 169,1 ± 41,3 | 156,3 ± 36,9 | 168,5 ± 37,0 | 182,5 ± 47,0 | 0,132 ^b |
| Uso de morfina (N/S) | | | | | 0,005 ^a |
| Sem uso | 37 (61,7) | 7 (35,0) | 17 (85,0) | 13 (65,0) | |
| Necessidade de uso | 23 (38,3) | 13 (65,0) | 3 (15,0) | 7 (35,0) | |
| Morfina doses (mediana e II) | 0 (0-5) | 5 (0-8) | 0 (0-0) | 0 (0-4) | 0,001 ^d |
| Efeitos adversos | | | | | |
| Náusea e vômitos | | | | | 0,241 ^a |
| Não | 40 (66,7) | 11 (55,0) | 13 (65,0) | 16 (80,0) | |
| Sim | 20 (33,3) | 9 (45,0) | 7 (35,0) | 4 (20,0) | |
| Rash cutâneo | | | | | 0,999 ^c |
| Não | 59 (98,3) | 20 (100,0) | 20 (100,0) | 19 (95,0) | |
| Sim | 1 (1,7) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (5,0) | |
| Taquicardia | | | | | 0,999 ^c |
| Não | 59 (98,3) | 19 (95,0) | 20 (100,0) | 20 (100,0) | |
| Sim | 1 (1,7) | 1 (5,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Cefaleia | | | | | 0,999 ^c |
| Não | 58 (96,7) | 19 (95,0) | 19 (95,0) | 20 (100,0) | |
| Sim | 2 (3,3) | 1 (5,0) | 1 (5,0) | 0 (0,0) | |

Fonte: Protocolo de Avaliação de dor Pós-Operatória (2017). ASA: Classificação do estado físico ASA - American Society of Anesthesiologists; II: Intervalo interquartil. ^a Teste Qui-quadrado de Pearson; ^b ANOVA; ^c Teste Exato de Fischer; ^d Teste de Kruskal Wallis.

Tabela 3 Comparação dos parâmetros clínicos de pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica, ao longo do tempo (0 h, 6 h, 12 h e 24 h) entre os grupos controle (GC), clonidina intratecal (IT) e intravenosa (IV) no HUGV/UFAM (n = 60).

| Variáveis | Grupos | | | P | | |
|---------------------|--------------------|------------------------|------------------------|-------|--------|-----------------|
| | Controle n = 20 | Clonidina IT n = 20 | Clonidina IV n = 20 | Grupo | Tempo | Grupo vs. Tempo |
| PAS (mmHg) | | | | 0,122 | 0,193 | 0,054 |
| Basal | 121,3 ± 1,7 | 120,1 ± 3,4 | 120,6 ± 2,6 | | | |
| 0 h | 126,6 ± 3,2 | 120,1 ± 3,7 | 118,7 ± 2,7 | | | |
| 6 h | 121,0 ± 2,9 | 125,6 ± 3,4 | 117,4 ± 3,0 | | | |
| 12 h | 121,3 ± 3,3 | 122,1 ± 3,1 | 111,4 ± 2,8 | | | |
| 24 h | 119,0 ± 2,2 | 127,9 ± 4,5 | 115,9 ± 4,1 | | | |
| PAD (mmHg) | | | | 0,035 | 0,086 | 0,370 |
| Basal | 76,8 ± 1,3 | 76,8 ± 3,0 | 76,8 ± 2,0 | | | |
| 0 h | 74,5 ± 3,8 | 75,1 ± 2,5 | 71,2 ± 2,6 | | | |
| 6 h | 75,8 ± 2,6 | 77,8 ± 2,6 | 71,2 ± 2,3 | | | |
| 12 h | 75,1* ± 2,3 | 76,2* ± 2,8 | 67,4** ± 1,8 | | | |
| 24 h | 77,0 ± 2,5 | 80,3* ± 3,4 | 70,5** ± 2,5 | | | |
| PAM (mmHg) | | | | 0,051 | 0,106 | 0,171 |
| Basal | 91,2 ± 1,2 | 90,9 ± 2,9 | 91,1 ± 1,9 | | | |
| 0 h | 91,8 ± 3,3 | 90,1 ± 2,6 | 87,0 ± 2,5 | | | |
| 6 h | 90,8 ± 2,5 | 93,7 ± 2,7 | 86,6 ± 2,3 | | | |
| 12 h | 90,5 ± 2,4 | 91,5 ± 2,8 | 82,0 ± 2,1 | | | |
| 24 h | 91,0 ± 2,2 | 96,2 ± 3,6 | 85,6 ± 3,0 | | | |
| FC (bpm) | | | | 0,043 | 0,001 | 0,003 |
| Basal | 70,0a ± 2,4 | 72,3 ± 2,5 | 73,4 ± 2,7 | | | |
| 0 h | 87,9*b ± 2,7 | 74,7** ± 3,4 | 73,4**a ± 2,3 | | | |
| 6 h | 79,3c ± 3,6 | 72,2 ± 2,0 | 72,7a ± 2,4 | | | |
| 12 h | 75,6a,c ± 2,4 | 72,5 ± 1,9 | 69,3b ± 2,7 | | | |
| 24 h | 76,7c ± 2,2 | 72,8 ± 2,7 | 70,0 ± 3,0 | | | |
| Dor (escala de dor) | | | | 0,632 | <0,001 | 0,027 |
| 0 h | 4,9a ± 0,7 | 2,4a ± 0,7 | 3,4a ± 0,8 | | | |
| 6 h | 1,8b ± 0,4 | 2,1a ± 0,6 | 1,4b ± 0,4 | | | |
| 12 h | 0,5c ± 0,2 | 1,4a,b ± 0,4 | 0,9b,c ± 0,3 | | | |
| 24 h | 0,4c ± 0,2 | 0,8b ± 0,3 | 0,6c ± 0,2 | | | |

Fonte: Protocolo de Avaliação de dor Pós-Operatória (2017).

Equações de Estimativa Generalizada e Post Hoc Diferença Mínima Significativa, representado segundo Tukey (sinais diferentes e letras diferentes = diferença estatística significativa entre os grupos e entre os tempos, respectivamente). PAD: Pressão arterial diastólica, PAS: Pressão arterial sistólica; PAM: Pressão arterial média; FC: Frequência cardíaca.

inferior após 6 horas ($p < 0,001$). No GC, a dor estimada logo após o procedimento, foi superior a dor referida nos demais momentos. No GCIV, a dor no momento 0 foi superior a dor referida após 6 e 24 horas ($p < 0,001$) (Tabela 3). No que se refere à dor ($p = 0,027$) (Gráfico

1) e à FC ($p = 0,003$) (Gráfico 2), os grupos apresentaram comportamento distinto ao longo do tempo, com menor resultado no GC e GCIV, respectivamente.

A mediana e intervalo interquartil do escore de dor foi superior entre pacientes com náuseas e vômi-

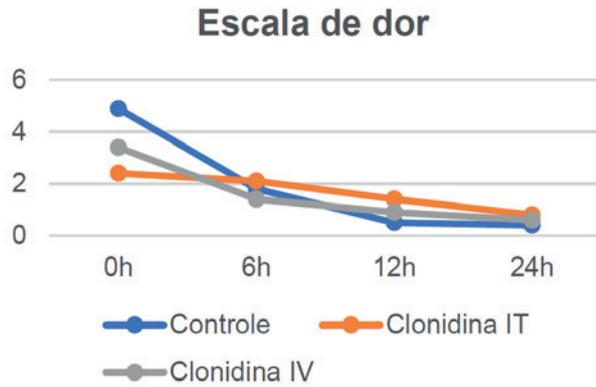


Figura 2 Comportamento dos grupos ao longo do tempo (0h, 6h, 12h e 24h) na avaliação da escala de dor de pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica no HUGV/UFAM (N=60).

tos [6,0(5,0–8,8) vs. 1,0(0,0–3,8)] ($p < 0,001$), e em uso de morfina [6,0(5,0–10,0) vs. 0,0(0,0–2,5)] ($p < 0,001$; Mann-Whitney) (52,2% vs. 21,6%) ($p = 0,015$; Qui-quadrado de Pearson).

Discussão

Este estudo compara os efeitos da administração intratecal e endovenosa de clonidina, agonista do receptor central alfa-2, com influência na resposta analgésica e hemodinâmica pós-operatória,⁽¹⁰⁻¹²⁾ como estratégia terapêutica multimodal para reduzir a necessidade de opioides no pós-operatório.⁽¹⁸⁾

Os três grupos do estudo foram comparáveis na análise demográfica e antropométrica. Por tratar-se de um procedimento eletivo em pacientes assintomáticos, o estado físico dos pacientes e o tempo cirúrgico não influenciaram nos resultados intergrupos. Conforme descrito por Yilmaz et al.,⁽⁵⁾ pacientes com quadro agudo ou cirurgia complicada podem aumentar a dor pós-operatória por complicações da técnica cirúrgica e aumento do tempo cirúrgico.

Os pacientes que receberam clonidina apresentaram menor necessidade de morfina quando comparados ao grupo controle, com redução da dose cumulativa e menor consumo de analgésicos no perioperatório, conforme observado por Samantaray et al.,⁽¹⁸⁾ Bharti et al.⁽¹⁹⁾ e Ahmed et al.⁽²⁰⁾ De acordo com a revisão sistemática e metanálise de Zhang et al.,⁽²¹⁾ a clonidina foi capaz de reduzir a necessidade de opioides durante a cirurgia e incidência de náuseas e vômitos, com diminuição da resposta ao estresse cirúrgico e alterações hemodinâmicas.^(22, 23)

No presente estudo, foi observada diminuição da PA e da FC nos grupos clonidina conforme estudos descritos por Anjum et al.,⁽¹³⁾ Singh et al.,⁽²²⁾ Sahajananda e Rao⁽²³⁾ e Kamble et al.⁽²⁴⁾, porém os grupos GCIV e GCIT foram equivalentes em relação às variáveis hemodinâmicas, não

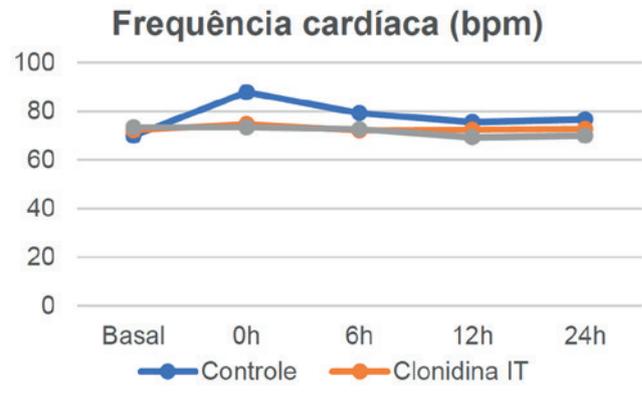


Figura 3 Comportamento dos grupos ao longo do tempo (0h, 6h, 12h e 24h) na avaliação da escala de dor de pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica no HUGV/UFAM (N=60).

demonstrando superioridade de uma via de administração em relação a outra.

As limitações do estudo são a amostra reduzida, investigação do uso associado de anti-hipertensivos e a análise de eventos secundários, tais como ansiedade, que podem influenciar as respostas da EVA.

O estudo demonstrou que a administração de clonidina intravenosa e intratecal é um método seguro, sem efeitos adversos significativos, possibilitando uma estratégia de ação multimodal para manejo da dor na colecistectomia laparoscópica.

Conclusão

A administração de clonidina intratecal e endovenosa em baixas doses é segura e efetiva na redução de parâmetros hemodinâmicos e necessidade de analgésicos nesta população. Estudos futuros são recomendados para determinar doses e métodos ideais, associação de medicamentos e outros fatores na resposta à dor.

Colaboradores

Thatiana Lúcia de Alcântara Vieira; Luciana da Silva De Armond; Luciane Moral da Silva Pereira; Renê Alves Moura Cavalcanti; Júlio Adriano da Rocha Carvalho; Brígida Thaine Fernandes Cabral; Juan Eduardo Rios; Matheus Moura Catique; Mylla Christie de Oliveira Paschoalino; Gustavo Rodrigues da Silva; Felicien Vásquez.

Fontes de financiamento

A Fundação Universidade do Amazonas e o Hospital Universitário Getúlio Vargas foram os financiadores primário e secundário, respectivamente. Medicamentos necessários para a efetivação do estudo já fazem parte da relação padronizada do hospital e foram fornecidos gratuitamente, sem onerar o serviço de saúde pública.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não têm conflito de interesse.

Referências

- Minutolo V, Licciardello A, Arena M, et al. Laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis: comparison of outcomes and costs between early and delayed cholecystectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18 Suplemento 2: 40-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535191/>.
- Mishra M, Mishra SP, Mathur SK. Clonidine versus nitroglycerin infusion in laparoscopic cholecystectomy. *JLS*. 2014; 18(3): e2014.00305. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4154425/>.
- Joris J, Cigarini I, Legrand M, et al. Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. *Br J Anaesth*. 1992; 69(4): 341-5. <[https://doi: 10.1093/bja/69.4.341](https://doi.org/10.1093/bja/69.4.341)>. Disponível em: <https://academic.oup.com/bja/article/69/4/341/258212>.
- Sjövall S, Kokki M, Kokki H. Laparoscopic surgery: a narrative review of pharmacotherapy in pain management. *Drugs*. 2015; 75(16): 1867-89. <[https://doi: 10.1007/s40265-015-0482-y](https://doi.org/10.1007/s40265-015-0482-y)>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26493289/>.
- Yilmaz H, Arun O, Apiliogullari S, et al. Effect of laparoscopic cholecystectomy techniques on postoperative pain: a prospective randomized study. *J Korean Surg Soc*. 2013; 85(4): 149-53. <[https://doi: 0.4174/jkss.2013.85.4.149](https://doi.org/10.4174/jkss.2013.85.4.149)>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3791356/>.
- Mirhosseini H, Avazbakhsh MH, Amiri MH, et al. Effect of oral clonidine on shoulder tip pain and hemodynamic response after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind study. *Anesth Pain Med*. 2017; 7(6): e61669-e. <[https://doi:10.5812/aapm.61669](https://doi.org/10.5812/aapm.61669)>. *Collection 2017 Dec*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29696127/>.
- Ortiz J, Chang LC, Tolpin DA, et al. Randomized, controlled trial comparing the effects of anesthesia with propofol, isoflurane, desflurane and sevoflurane on pain after laparoscopic cholecystectomy. *Braz J Anesthesiol*. 2014; 64(3): 145-51. <[https://doi:10.1016/j.bjane.2013.03.011](https://doi.org/10.1016/j.bjane.2013.03.011)>. *Epub 2013 Oct 11*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24907871/>.
- Govil N, Kumar P. Intraperitoneal levobupivacaine with or without clonidine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Essays Res*. 2017; 11(1): 125-8. <[https://doi: 10.4103/0259-1162.194561](https://doi.org/10.4103/0259-1162.194561)>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5341639/>.
- Gritsenko K, Khelemsky Y, Kaye AD, et al. Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014; 28(1): 59-79. <[https://doi: 10.1016/j.bpa.2014.03.001](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2014.03.001)>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24815967/>.
- De Kock M, Lavand'homme P, Waterloo H. The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery. *Anesth Analg*. 2005; 101(2): 566-72. <[https://doi: 10.1213/01.ANE.0000157121.71808.04](https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000157121.71808.04)>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16037177/>.
- Gupta K, Lakhanpal M, Gupta PK, et al. Premedication with clonidine versus fentanyl for intraoperative hemodynamic stability and recovery outcome during laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia. *Anesth Essays Res*. 2013; 7(1): 29-33. <[https://doi: 10.4103/0259-1162.113984](https://doi.org/10.4103/0259-1162.113984)>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4173492/>.
- Blaudzun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012; 116(6): 1312-22. <[https://doi: 10.1097/ALN.0b013e31825681cb](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31825681cb)>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22546966/>.
- Anjum N, Tabish H, Debdas S, et al. Effects of dexmedetomidine and clonidine as propofol adjuvants on intraoperative hemodynamics and recovery profiles in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized comparative study. *Avicenna J Med*. 2015; 5(3): 67-73. <[https://doi: 10.4103/2231-0770.160231](https://doi.org/10.4103/2231-0770.160231)>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4510823/>.
- Ministério da Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. [acessado em 20 de março 2019]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html.
- Doyle DJ, Goyal A, Bansal P, et al. American Society of Anesthesiologist Classification (ASA Class). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722969/>.
- Fortunato JGS, Furtado MS, Hirabae LFA, Oliveira. Escalas de dor no paciente crítico: uma revisão integrativa. *Rev HUPE*. 2013; 12(3): 110-7. <[https://doi: https://doi.org/10.12957/rhupe.2013.7538](https://doi.org/10.12957/rhupe.2013.7538)>. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/7538/5919>
- Gallagher EJ, Bijur PE, Latimer C, Silver W. Reliability and validity of a visual analog scale for acute abdominal pain in the ED. *Am J Emerg Med*. 2002; 20(4): 287-90. <[https://doi:10.1053/ajem.2002.33778](https://doi.org/10.1053/ajem.2002.33778)>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12098173/>.
- Samantaray A, Rao MH, Chandra A. The effect on post-operative pain of intravenous clonidine given before induction of anaesthesia. *Indian J Anaesth*. 2012; 56(4): 359-64. <[https://doi:10.4103/0019-5049.100817](https://doi.org/10.4103/0019-5049.100817)>. Disponível em: <http://www.ijaweb.org/article.asp?issn=0019-5049;year=2012;volume=56;issue=4;spage=359;epage=364;aulast=Samantaray>.
- Bharti N, Dontukurthy S, Bala I, Singh G. Postoperative analgesic effect of intravenous (i.v.) clonidine compared with clonidine administration in wound infiltration for open cholecystectomy. *Br J Anaesth*. 2013; 111(4): 656-61. <[https://doi:10.1093/bja/aet130](https://doi.org/10.1093/bja/aet130)>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23704191/>.
- Ahmed F, Khandelwal M, Sharma A. A comparative study of the effect of clonidine, fentanyl, and the combination of both as adjuvant to intrathecal bupivacaine for postoperative analgesia in total abdominal hysterectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017; 33(1): 102-6. <[https://doi: 10.4103/0970-9185.202194](https://doi.org/10.4103/0970-9185.202194)>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374808/>.

21. Zhang Y, Zhang X, Wang Y, Zhang J. Effect of clonidine on hemodynamic responses during laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2017; 27(5): 335-40. <[https:// doi: 10.1097/SLE.0000000000000449](https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000449)>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28708771/>.
22. Singh M, Choudhury A, Kaur M, et al. The comparative evaluation of intravenous with intramuscular clonidine for suppression of hemodynamic changes in laparoscopic cholecystectomy. *Saudi J Anaesth.* 2013; 7(2): 181-6. <[https:// doi: 10.4103/1658-354X.114070](https://doi.org/10.4103/1658-354X.114070)>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23956720/>.
23. Sahajananda H, Rao S. Effects of intravenous clonidine on haemodynamics and on plasma cortisol level during laparoscopic cholecystectomies. *Indian J Anaesth.* 2015; 59 (1): 53-6. <[https:// doi:10.4103/0019-5049.149458](https://doi.org/10.4103/0019-5049.149458)>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322106/>.
24. Kamble SP, Bevinaguddaiah Y, Nagaraja DC, et al. Effect of magnesium sulfate and clonidine in attenuating hemodynamic response to pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Essays Res.* 2017; 11(1): 67-71. <[https:// doi: 10.4103/0259-1162.200228](https://doi.org/10.4103/0259-1162.200228)>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5341635/>.