

Efeito da Adição de Clonidina Subaracnóidea à Bupivacaína Hiperbárica e Sufentanil para Analgesia de Parto *

The Effect of Adding Subarachnoid Clonidine to Hyperbaric Bupivacaine and Sufentanil during Labor Analgesia

Mônica Maria Sialuys Capel Cardoso, TSA¹; Fabio V. Papa², Roberta F. Vieira³,
Mário M. Kondo⁴, Marcelo Luis Abramides Torres, TSA⁵.

RESUMO

Cardoso MMSC, Papa FV, Vieira RF, Kondo MM, Torres MLA – Efeito da Adição de Clonidina Subaracnóidea à Bupivacaína Hiperbárica e Sufentanil para Analgesia de Parto.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A adição de clonidina subaracnóidea (um α -agonista), prolonga a ação analgésica da combinação do sufentanil e da bupivacaína isobárica em analgesia combinada para o trabalho de parto. O objetivo desse estudo foi comparar a qualidade e a duração de analgesia e a incidência de efeitos colaterais após a adição de clonidina subaracnóidea à bupivacaína hiperbárica e sufentanil em anestesia combinada raqui-peridural para o trabalho de parto.

MÉTODO: Foram estudadas 26 gestantes de termo, estado físico ASA I, em trabalho de parto, que receberam aleatoriamente no espaço subaracnóideo: clonidina, sufentanil e bupivacaína ($n = 13$), denominado Grupo Clon/Sufenta/Bupi, 2,5 mg de bupivacaína hiperbárica a 0,5% associada a 2,5 μ g de sufentanil e 30 μ g de clonidina; sufentanil e bupivacaína ($n = 13$), denominado Grupo Sufenta/Bupi, 2,5 mg de bupivacaína hiperbárica a 0,5% associada a 2,5 μ g de sufentanil. O estudo foi duplamente encoberto. A dor e os efeitos colaterais (náusea, vômito, prurido, hipotensão arterial e sedação) foram avaliados a cada cinco minutos nos primeiros 15 minutos e, a seguir, a cada 15 minutos até o nascimento. A dor foi avaliada com a escala analógica visual de 0-10 cm (VAS = 0, ausência de dor e 10, dor insuportável), e o estudo foi encerrado no momento em que foi necessária complementação analgésica peridural (dor > 3 cm) ou ao nascimento. A análise estatística foi realizada com os testes *t* de Student e Exato de Fisher, considerando como significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS: As médias de dor nos momentos - 0 min ($8,9 \pm 1,6/7,6 \pm 2,1$), 5 min ($3,4 \pm 2,3/2,3 \pm 3,1$), 10 min ($1,5 \pm 2,5/1,4 \pm 2,2$) e 15 min ($0,26 \pm 0,8/1,4 \pm 2,2$) nos grupos Clon/Sufenta/Bupi e Sufenta/Bupi foram semelhantes, respectivamente. Não se observaram diferenças em relação à duração da analgesia ($58,8 \pm 32$ min / $55,4 \pm 53$ min), ocorrência de prurido (4/13 e 4/12 pacientes), náusea (1/13 e 1/12 pacientes), vômito (1/13 e 0/12 pacientes) e hipotensão arterial (2/13 e 1/12 pacientes) nos grupos Clon/Sufenta/Bupi e Sufenta/Bupi, respectivamente. Não se observou efeito sedativo da clonidina em nenhuma paciente. Uma paciente do grupo Sufenta/Bupi foi excluída do estudo por falha total do bloqueio após 15 minutos.

CONCLUSÕES: Nas condições estudadas, a adição de clonidina em baixa dose (30 μ g) e quando associada a soluções hiperbáricas não prolonga a duração da analgesia, não melhora a qualidade do bloqueio e não determina ocorrência de hipotensão arterial e/ou sedação.

Unitermos: ANALGESIA: parto; ANALGÉSICOS, Opióides: sufentanil; ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína; CIRURGIA, Obstétrica: parto; DROGAS: clonidina; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: subaracnóidea peridural combinadas.

SUMMARY

Cardoso MMSC, Papa FV, Vieira RF, Kondo MM, Torres MLA – The Effect of Adding Subarachnoid Clonidine to Hyperbaric Bupivacaine and Sufentanil during Labor Analgesia.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Adding subarachnoid clonidine (an α -agonist) prolongs the analgesic effect of the combination of sufentanil and isobaric bupivacaine when combined during labor analgesia. The aim of this study was to compare the quality and duration of the analgesia as well as the incidence of side-effects after the addition of subarachnoid clonidine to hyperbaric bupivacaine and sufentanil in a combined spinal-epidural analgesia during labor.

METHODS: Twenty-six patients, physical status ASA I in full-term pregnancy were studied. They randomly received the following in the subarachnoid space: clonidine, sufentanil and bupivacaine ($n = 13$) – referred to as the Clon/Sufenta/Bupi Group – wherein 2.5 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine was added to 2.5 μ g of sufentanil and 30 μ g of clonidine; sufentanil and bupivacaine ($n = 13$) – referred to as the Sufenta/Bupi Group – wherein 2.5 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine was added to 2.5 μ g of sufentanil. This was a double-blind study. Evaluations of pain and side effects (nausea, vomiting, itching, low blood pressure and sedation) were conducted every five minutes for the first 15 minutes and after that, every 15 minutes up until the birth of the baby. Pain was evaluated using a visual analogic scale ranging from 0-10 cm (VAS 0 = absence of pain and 10 = unbearable pain). The study was over whenever complementary epidural anesthesia was found necessary (pain > 3 cm) or at the moment of birth. A Student t-test statistical analysis was performed and the results were significant ($p < 0.05$).

RESULTS: The mean pain scores at the times measured were similar for the Clon/Sufenta/Bupi and Sufenta/Bupi Groups respectively: 0 min ($8.9 \pm 1.6/7.6 \pm 2.1$), 5 min ($3.4 \pm 2.3/2.3 \pm 3.1$), 10 min ($1.5 \pm 2.5/1.4 \pm 2.2$) and 15 min ($0.26 \pm 0.8/1.4 \pm 2.2$). No differences between the Clon/Sufenta/Bupi and Sufenta/Bupi Groups, respectively, were observed regarding: the duration of the analgesia (58.8 ± 32 min / 55.4 ± 53 min), itching (4/13 and 4/12 patients), nausea (1/13 and 1/12 patients), vomiting (1/13 and 0/12 patients) and low blood pressure (2/13 and 1/12 patients). The sedative effect of clonidine was not observed in any patient. One patient from the Sufenta/Bupi group was eliminated from the study because the anaesthesia failed to take effect after 15 minutes.

CONCLUSIONS: Under the conditions observed in the study, adding a low dosage of clonidine when combined with a hyperbaric solution does not prolong the duration of the analgesia, does not improve the quality of the action and does not act as the determining factor for the occurrence of low blood pressure or sedation.

Key Words: ANALGESIA: labor; ANALGESICS, Opioids: sufentanil; ANESTHETICS, Local: bupivacaine; SURGERY, Obstetrics: labor; DRUGS: clonidine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: combined subarachnoid and epidural.

* Recebido (Received from) da Disciplina de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP

01. Doutora em Anestesiologia pela FMUSP; Supervisora da Anestesia Obstétrica do HC-FMUSP; Anestesiologista do Hospital e Maternidade Santa Joana

02. Médico Colaborador da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP

03. ME₂ da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP

04. Doutor em Obstetrícia pelo Departamento de Obstetrícia da FMUSP

05. Doutor em Anestesiologia pela FMUSP; Anestesiologista da Maternidade Pró-Matres Paulista

Apresentado (Submitted) em 27 de junho de 2005

Aceito (Accepted) para publicação em 02 de janeiro de 2006

Endereço para correspondência (Correspondence to):

Dra. Mônica Maria Sialuys Capel Cardoso

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255

8º Andar – PAMB – Divisão de Anestesia

05403-900 São Paulo, SP

E-mail: monicacardoso@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2006

INTRODUÇÃO

A administração de doses reduzidas de sufentanil subaracnóideo associado à bupivacaína hiperbárica é técnica freqüentemente utilizada em analgesia de parto, promovendo analgesia de instalação bastante rápida e eficiente. Entretanto, Yamaguchi e col.¹ demonstraram que a grande limitação dessa técnica é a sua curta duração (em torno de 90 minutos). Freqüentemente, torna-se necessária a administração de doses complementares de anestésico local pelo cateter peridural para que se obtenha analgesia eficiente até o término do parto vaginal.

Em anestesia obstétrica, especialmente no espaço subaracnóideo, o interesse pela utilização de drogas analgésicas que bloqueiam a dor por mecanismos de ação distintos tem sido crescente, já que a sua associação normalmente permite com que se reduza a dose de cada uma delas, obtendo-se o seu melhor rendimento analgésico com a menor ocorrência de efeitos colaterais. D'Ângelo e col.² demonstraram que a adição de 50 µg de clonidina subaracnóidea, um α -agonista, prolongava a ação analgésica da combinação do sufentanil e bupivacaína subaracnóidea em analgesia combinada para o trabalho de parto.

O objetivo desse estudo foi comparar a qualidade de analgesia e a incidência de efeitos colaterais, após a adição de clonidina subaracnóidea à solução anestésica (baixas doses de sufentanil à bupivacaína) em gestantes submetidas à anestesia combinada raqui-peridural para alívio da dor durante o primeiro estágio do trabalho de parto.

MÉTODO

Após a aprovação do Comitê de Ética em Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da USP (CAPPesq), foi realizado estudo prospectivo, aleatório, duplamente encoberto em 26 gestantes de termo, sem antecedentes patológicos, com dilatação cervical \leq 6 cm. Foram excluídas do protocolo as pacientes que apresentaram anomalias obstétricas ou fetais, e também aquelas que já haviam recebido analgésicos sistêmicos antes da realização da anestesia regional.

Após monitorização com eletrocardioscópio, aparelho de pressão arterial não-invasiva e oxímetro de pulso, as pacientes receberam expansão volêmica com 250 mL de cristalóide (Ringer com lactato). A técnica combinada raqui-peridural foi realizada na posição sentada, nos espaços L₂-L₃ ou L₃-L₄, através de punção única (agulha através da agulha), utilizando-se a Tuohy 18G para localização do espaço peridural, e a Whitacre 27G para localização do espaço subaracnóideo. A solução anestésica foi administrada somente após a obtenção de refluxo passivo de líquido através do canhão da agulha. A passagem do cateter no espaço peridural foi realizada imediatamente a seguir.

As pacientes permaneceram em decúbito dorsal horizontal, com deslocamento uterino para a esquerda com cunha de Crawford Modificada³, por pelo menos 15 minutos para a fixação do anestésico no espaço subaracnóideo, sendo depois liberadas para posicionamento de acordo com a orientação do obstetra. As pacientes permaneceram no leito durante todo o trabalho de parto, não sendo permitida a deambulação. As

soluções anestésicas utilizadas foram preparadas por anestesio-
logista não envolvido com o atendimento da paciente.

As pacientes foram aleatoriamente divididas em 2 grupos (de 13 pacientes cada), que receberam no espaço subaracnóideo:

Grupo Clon/Sufenta/Bupi: 2,5 mg de bupivacaína hiperbárica a 0,5% associada à 2,5 µg de sufentanil e 30 µg de clonidina;
Grupo Sufenta/Bupi: 2,5 mg de bupivacaína hiperbárica a 0,5% associada à 2,5 µg de sufentanil e 0,2 mL de solução fisiológica.

A dor e a ocorrência de efeitos colaterais (sedação, náusea, vômito, prurido, hipotensão arterial e bradicardia) foram avaliadas a cada 5 minutos nos 15 primeiros minutos, e a seguir a cada 15 minutos até o nascimento. A dor foi avaliada utilizando-se a escala analógica-visual de dor de 0-10 cm (VAS = 0 – ausência de dor e 10 – dor insuportável) por anestesio-
logista que desconhecia a que grupo a paciente pertencia. Após os 15 minutos iniciais, em caso de dor maior que 3 cm, administrou-se *bolus* de 4 mL de concentrações crescentes de bupivacaína (0,125%, 0,25% ou 0,5%) a cada 15 minutos até controle da dor (VAS < 3 cm). A hipotensão arterial definida como diminuição de PAS superior a 20% da basal foi tratada com *bolus* de 5 mg de efedrina, por via venosa. A náusea e o vômito não relacionados à hipotensão arterial foram tratados com uma ampola de metoclorpropamida, por via venosa. A avaliação da sedação foi realizada com a escala de Ramsay onde: 1- paciente agitada; 2- orientada e tranqüila; 3- responde somente a comandos; 4- responde rápido a estímulo auditivo; 5- resposta vagarosa a estímulo auditivo; e, 6- nenhuma resposta a estímulo auditivo⁴. As pacientes receberam ocitocina de acordo com o protocolo de administração de fármacos do hospital. O estudo encerrava-se no momento da primeira complementação analgésica através do cateter peridural, ou no nascimento.

A análise estatística foi realizada através da Análise de Variância para medidas repetidas e um nível em que $p < 0,05$ foi considerado significativo. O tamanho da amostra por grupo foi baseado em estudos anteriores^{2,9}.

RESULTADOS

Os grupos foram semelhantes em relação às variáveis antropométricas de idade, peso e altura e em relação às médias de dilatação cervical inicial (Tabela I).

Tabela I – Variáveis Antropométricas e Dilatação Cervical Inicial

Variáveis	Com Clonidina (n = 13)	Sem Clonidina (n = 13)	p
Idade (anos)	25,1 ± 4,5	27,4 ± 4,7	0,23
Peso (kg)	70,9 ± 11,5	72,5 ± 10,1	0,72
Altura (cm)	159 ± 50	161 ± 56	0,38
Dilatação cervical (cm)	6,15 ± 1,3	6,09 ± 1,13	0,90

As médias de dor nos momentos 0 min (8,9 ± 1,6/7,6 ± 2,1), 5 min (3,4 ± 2,3/2,3 ± 3,1), 10 min (1,5 ± 2,5/1,4 ± 2,2) e 15 min (0,26 ± 0,8/1,4 ± 2,2) nos grupos Clon/Sufenta/Bupi e Sufenta/Bupi, foram semelhantes, respectivamente.

EFEITO DA ADIÇÃO DE CLONIDINA SUBARACNÓIDEA À BUPIVACAÍNA HIPERBÁRICA E SUFENTANIL PARA ANALGESIA DE PARTO

Não se observaram diferenças em relação à duração da analgesia ($58,8 \pm 32$ min / $55,4 \pm 53$ min), ocorrência de prurido (4/13 e 4/12 pacientes), náusea (1/13 e 1/12 pacientes), vômito (1/13 e 0/12 pacientes) e hipotensão arterial (2/13 e 1/12 pacientes) nos grupos Clon/Sufenta/Bupi e Sufenta/Bupi, respectivamente.

Não se observou efeito sedativo da clonidina e nem bradicardia materna em nenhuma paciente. Uma paciente do grupo Sufenta/Bupi foi excluída do estudo por falha total do bloqueio após 15 minutos.

DISCUSSÃO

Nesse estudo demonstrou-se que a adição de 30 μ g de clonidina à solução anestésica contendo 2,5 mg de bupivacaína hiperbárica e 2,5 μ g de sufentanil não melhorou e nem prolongou a duração da analgesia. Esses resultados contrariam os resultados obtidos por Gautier e col.⁵, que ao adicionar 15 μ g ou 30 μ g de clonidina a 2,5 μ g de sufentanil demonstraram que ela, independentemente da dose em que foi utilizada, prolongava de maneira significativa a duração da analgesia. Entretanto, vale ressaltar que, no estudo, avaliou-se o efeito da adição de clonidina à mistura contendo anestésico local e opióide e não somente o opióide. Portanto, é possível que a adição de baixas doses de clonidina possam melhorar a qualidade de analgesia produzida pelo opióide, mas não do opióide associado ao anestésico local.

Outra possibilidade é que a clonidina poderia melhorar a qualidade da analgesia quando utilizada em solução iso ou hipobárica e não desempenhar o mesmo papel quando em solução hiperbárica. Cardoso e col.⁶ demonstraram que, em analgesia de parto, mudanças na baricidade das soluções modificam de maneira significativa a qualidade da anestesia. A administração do sufentanil e bupivacaína hiperbárica (solução hiperbárica) determinava a latência para instalação de bloqueio, maior e menor incidência de efeitos colaterais que a administração da mesma dose de sufentanil associado à bupivacaína isobárica (solução hipobárica). Assim, mudanças da baricidade de uma solução contendo proporções iguais de anestésico local e opióide podem determinar analgesia de comportamento clínico bastante distintos.

A clonidina na temperatura corpórea é discretamente hipobárica⁷. Assim, a combinação de clonidina e bupivacaína isobárica provavelmente resulta em solução hipobárica. Por outro lado, quando associada à bupivacaína hiperbárica, provavelmente resulta em solução hiperbárica. Isso se deve ao fato de que a densidade da bupivacaína hiperbárica é bastante elevada em relação ao líquido, fazendo com que a adição de drogas coadjuvantes, (quer sejam elas os opióides ou α_2 -agonistas) modifiquem muito pouco a sua baricidade. Assim, 15 μ g ou 30 μ g de clonidina podem ter sido eficazes em prolongar a analgesia quando utilizadas em soluções hipobáricas, mas não necessariamente apresentariam o mesmo comportamento quando utilizadas em soluções hiperbáricas.

O mesmo raciocínio utilizado para explicar a aparente ineficácia da clonidina em prolongar a analgesia de parto, quando utilizada em soluções hiperbáricas, poderia ainda ser utilizado para justificar a ausência de seus efeitos colaterais.

A clonidina produz redução da pressão arterial por inibir a atividade simpática pré-ganglionar na medula espinhal^{8,9}. A gravidade da hipotensão arterial parece ter correlação com o nível de injeção e com a dose utilizada. Ela é mais importante quando a clonidina é administrada nos segmentos torácicos por estar mais próxima dos neurônios pré-ganglionares simpáticos^{10,11}. Além disso, a ativação dos receptores α_2 -pós-sinápticos no tronco encefálico e receptores α_2 -pré-sinápticos periféricos contribuiriam por reduzir ainda mais a pressão arterial por reduzir a atividade simpática. Grandes doses de clonidina (de até 200 μ g) estariam mais frequentemente associadas à hipotensão, provavelmente porque ocorreria facilitação da dispersão rostral da droga para os níveis torácicos e do tronco encefálico, sobretudo quando são administradas em soluções hipobáricas. Assim, a administração da clonidina em solução hiperbárica não determinaria a ocorrência de efeitos colaterais (hipotensão arterial, bradicardia e sedação) por dificultar a sua dispersão rostral, limitando as suas ações em regiões da coluna torácica e do tronco encefálico. Embora a hipotensão arterial seja um dos efeitos colaterais mais comuns com o uso da clonidina, vale lembrar que ela é um alfa-agonista de ação mista com ação α_1 e α_2 . Isso faz com que doses bastante elevadas de clonidina possam determinar hipertensão por causarem vasoconstrição. Entretanto, Filos e col.¹² demonstraram que doses de até 450 μ g da droga, por via subaracnóidea, não causavam qualquer instabilidade hemodinâmica.

Optou-se por associar apenas 30 μ g de clonidina ao sufentanil e bupivacaína já que Chiari e col.¹³ demonstraram que 30 μ g de clonidina quando associada a 2,5 μ g de sufentanil produzia analgesia de parto de duração semelhante àquela promovida pela administração de 100 μ g ou 200 μ g de clonidina associada a 2 μ g de sufentanil. Além disso, Gautier e col.⁵ encontraram que a adição de 30 μ g de clonidina a 2,5 ou 5 μ g de sufentanil subaracnóideo aumentava a duração da analgesia de um valor médio de 104 para 145 minutos, sem desencadear bloqueio motor. Outra vantagem da administração dessas doses é que quando administrada no espaço subaracnóideo, não é detectada na corrente sanguínea materna.

Em relação à duração da analgesia observou-se que, a adição de 30 μ g de clonidina à 2,5 μ g de sufentanil e 2,5 mg de bupivacaína não prolongou a duração da analgesia. Esses dados discordam dos obtidos por D'Angelo e col.², que adicionando também a clonidina à mistura contendo anestésico local e opióide (50 μ g de clonidina e 2,5 mg de bupivacaína isobárica e 7,5 μ g de sufentanil), observaram aumento significativo do tempo de duração da analgesia que passou de um tempo médio de 132 ± 39 min (grupo que recebeu apenas o opióide e anestésico local) para 197 ± 70 min (grupo que recebeu a combinação de clonidina, opióide e anestésico local). Entretanto, vale ressaltar que a maioria dos estudos que provaram benefícios da adição da clonidina, foram realizados quando ela era adicionada às soluções hipobáricas.

Outro dado importante é que, nesse estudo, a duração da analgesia foi muito menor que a encontrada por D'Angelo e col.². Entretanto, o método dos dois estudos não só difere pelo fato de que provavelmente foram utilizadas soluções de

baricidade diferentes, mas ainda porque no primeiro estudo, foram excluídas as pacientes nas quais o nascimento da criança ocorreu antes do término da analgesia ou da necessidade de complementação. Nesse estudo definiu-se como tempo de duração da analgesia a necessidade de complementação peridural ou o nascimento (aquele que ocorresse primeiro), o que provavelmente contribuiu para abreviar o tempo de duração do bloqueio. Em alguns casos, o nascimento da criança ocorreu antes mesmo de que fosse necessário a realização da complementação analgésica.

Concluindo, a adição de 30 µg de clonidina a 2,5 mg de bupivacaína hiperbárica e 2,5 µg de sufentanil não melhorou a qualidade e não prolongou a duração da analgesia. Da mesma forma, nessas condições, a adição da clonidina também não determinou aumento da ocorrência de efeitos colaterais (principalmente hipotensão arterial e sedação).

The Effect of Adding Subarachnoid Clonidine to Hyperbaric Bupivacaine and Sufentanil during Labor Analgesia

Mônica Maria Sialy Capel Cardoso, TSA, M.D.; Fabio V. Papa, M.D.; Roberta F. Vieira, M.D.; Mário M. Kondo, M.D.; Marcelo Luis Abramides Torres, TSA, M.D.

INTRODUCTION

The administration of low doses of subarachnoid sufentanil along with hyperbaric bupivacaine is a commonly used technique for labor analgesia, resulting in a fairly quick and effective installation of the analgesia. However, Yamaguchi et al.¹ have shown that this technique is significantly limited by its short duration (around 90 minutes). Many times, this makes it necessary to give complementary dosages of local anesthesia by a epidural catheter in order to obtain effective analgesic effects up until the end of vaginal labor.

In obstetric anesthesia, and particularly those in the subarachnoid space, there has been growing interest in the use of analgesic drugs that used distinct mechanisms to block pain since the combination will typically allow you to reduce the individual dosages, thereby obtaining greater analgesic effect with a lower incidence of side effects. D'Ángelo et al.² showed that adding 50 µg of subarachnoid clonidine, an α -agonist, prolonged the analgesic effects of the combination of sufentanil and subarachnoid bupivacaine as combined analgesia during childbirth.

The aim of this study was to compare the quality of the analgesia as well as the incidence of side effects after the addition of subarachnoid clonidine to the anesthetic solution (low doses of sufentanil and bupivacaine) in pregnant women given spinal-epidural anesthesia to relieve the pain during the first stage of labor.

METHODS

After obtaining approval from the Analysis Project and Research Ethics Committee at the Hospital das Clínicas and the Medical College at USP (São Paulo University), the CAPPesq,

a randomized, prospective, double-blind study was performed on 26 pregnant women with no prior pathologies in their medical histories and who showed cervical dilations equal to or below 6 cm. Patients with signs of obstetric or fetal abnormalities were excluded from the protocol, as were those who had already received systemic analgesics prior to the administration of a regional anaesthetic.

Patients were monitored with an electrocardiograph, non-invasive blood pressure monitor and pulse oximeter and afterwards were given vollemic expansion with 250 mL of cristaloid (Lactated ringer's). The combined spinal-epidural was given in a sitting position at the L₂-L₃ or L₃-L₄ space, by way of a single-shot, needle-through-needle approach, using an 18-gauge Tuohy for the localization of the epidural space and a 27-gauge Whitacre needle for the localization of the subarachnoid space. The anesthetic solution was only injected after obtaining liquor reflux through the spinal needle; immediately after that, the catheter was inserted into the epidural space.

The patients remained in the horizontal dorsal decubitus position, with the uterus displaced to the left with a Modified Crawford wedge³, for at least 15 minutes in order to allow the anesthetic to fixate in the subarachnoid space. After this time, they were free to position themselves according to the obstetrician's orientation. The patients remained lying down for the entire duration of labor and were not allowed to walk. The anesthetic solutions used in the procedure were prepared by an anesthesiologist who was not in contact with the patient.

The patients were randomly divided into 2 groups, each with 13 patients. The following solutions were injected in the subarachnoid space:

- Clon/Sufenta/Bupi Group: 2.5 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine in addition to 2.5 µg of sufentanil and 30 µg of clonidine;
- Sufenta/Bupi Group: 2.5 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine in addition to 2.5 µg of sufentanil and 0.2 mL of saline solution.

Evaluations of pain and side effects (nausea, vomiting, itching, low blood pressure and sedation) were conducted every five minutes for the first 15 minutes and after that, every 15 minutes up until the birth of the baby. Pain was evaluated using a visual analogic scale ranging from 0-10 cm (VAS 0 = absence of pain and 10 = unbearable pain) by an anesthesiologist who was not aware of which group the patient belonged to. After the first fifteen minutes, in cases of pain greater than 3 cm, a bolus of 4 mL was given to the patient every fifteen minutes with increasing concentrations of bupivacaine (0.125%, 0.25% or 0.5%) until the pain was manageable (i.e., less than 3 cm on VAS). Arterial hypotension, defined by a drop in systolic blood pressure of over 20% from basal blood pressure, was treated with a bolus of 5 mg of ephedrine injected intravenously. Nausea and vomiting unrelated to low arterial blood pressure were treated with one via of metochlorpropamide intravenously. To evaluate sedation, we used the Ramsay scale where: 1 - patient is agitated or anxious; 2 - patient is orientated and calm; 3 - patient responds only to commands; 4 - patient responds quickly to auditory stimulus; 5 - patient responds sluggishly to auditory stimulus; and 6 - no response to auditory stimulus⁴. All patients were receiving ocitocin according to the hospital's protocols for administering this drug. The study was termi-

THE EFFECT OF ADDING SUBARACHNOID CLONIDINE TO HYPERBARIC BUPIVACAINE AND SUFENTANIL DURING LABOR ANALGESIA

nated at the time of the first complementary analgesic given through the epidural catheter or at the time of birth.

The statistical analysis was conducted through a Variation Analysis of repeated readings, as well as one level, in which $p < 0.05$ was considered significant. The size of the sample per group was based on previous studies ^{2,9}.

RESULTS

Both groups were similar regarding anthropometric variables such as age, weight and height, and also in terms of average initial cervical dilation (Table I).

Table I – Anthropometric Variables and Initial Cervical Dilation

Variables	With Clonidine (n = 13)	Without Clonidine (n = 13)	p
Age (years)	25.1 ± 4.5	27.4 ± 4.7	0.23
Peso (kg)	70.9 ± 11.5	72.5 ± 10.1	0.72
Height (cm)	159 ± 50	161 ± 56	0.38
Cervical dilation (cm)	6.15 ± 1.3	6.09 ± 1.13	0.90

The mean pain readings at the times measured were similar for the Clon/Sufenta/Bupi and Sufenta/Bupi groups, respectively: 0 min (8.9 ± 1.6/ 7.6 ± 2.1), 5 min (3.4 ± 2.3/ 2.3 ± 3.1), 10 min (1.5 ± 2.5/ 1.4 ± 2.2) and 15 min (0.26 ± 0.8/ 1.4 ± 2.2).

No differences between the Clon/Sufenta/Bupi and Sufenta/Bupi groups, respectively, were observed regarding: the duration of the analgesia (58.8 ± 32 min / 55.4 ± 53 min), itching (4/13 and 4/12 patients), nausea (1/13 and 1/12 patients), vomiting (1/13 and 0/12 patients) and low blood pressure (2/13 and 1/12 patients).

No patient showed signs of sedation due to clonidine, nor did we observe maternal bradycardia in any of the patients. One patient from the Sufenta/Bupi group was eliminated from the study because the anesthesia failed to take effect after 15 minutes.

DISCUSSION

This study has shown that adding 30 µg of clonidine to an anesthetic solution containing 2.5 mg of hyperbaric bupivacaine and 2.5 mg of sufentanil neither improves nor prolongs the effect of the analgesia. These results go against the results obtained by Gautier et al. ⁵ who found that by adding 15 µg or 30 µg of clonidine to 2.5 µg of sufentanil you could significantly prolong the effect of the analgesia, regardless of the dose of clonidine that is applied. Nevertheless, it is worth emphasizing that this study evaluated the effect of adding clonidine to a mixture that contained both a local anesthetic and an opioid, and not an opioid alone. Therefore, it is possible that adding low doses of clonidine could improve the quality of the analgesia provided by the opioid, but not when the opioid is combined with a local anesthetic.

It was also possible that clonidine could improve the quality of the analgesia when used in an isobaric or hypobaric solution, but would not play the same role in a hyperbaric solution. Cardoso et al. ⁶ have shown that, for analgesia during labor,

changes in the baricity of a solution significantly effect the quality of the anesthetic. The addition of sufentanil in the hyperbaric bupivacaine cause more changes at the onset time of action and more or less side effects incidence than adding of the same dose of sufentanil with isobaric bupivacaine. Hence, changes in the baricity of a solution containing equal proportions of opioid and local anesthetic could result in analgesia with very different clinical behaviors.

At body temperature, clonidine is slightly hypobaric ⁷. Therefore, when you combine clonidine and isobaric bupivacaine, you will probably get a hypobaric solution. On the other hand, when combined with hyperbaric bupivacaine, the end result is probably a hyperbaric solution. This can be explained by the fact that the density of hyperbaric bupivacaine is very high when compared to the density of the liquor, meaning that its baricity hardly changes when other drugs were added (be they opioids or α_2 -agonists). Thus, 15 µg or 30 µg of clonidine may have been effective in prolonging analgesia when used with hypobaric solutions, but would not necessarily behave in the same way when used in hyperbaric solutions.

The same reasoning used to explain the apparent ineffectiveness of clonidine in prolonging analgesia during labor when used in hyperbaric solutions could also help to explain the absence of side effects in this study.

Clonidine inhibits sympathetic preganglionic activity in the spinal medulla, thereby producing a reduction in arterial blood pressure ^{8,9}. The severity of the arterial hypotension seems to be related to the level of the injection as well as with the drug dose used. It is more important when clonidine is administered in the thoracic segments, as they are closer to the sympathetic preganglionic neurons ^{10,11}. Furthermore, the activation of the α_2 -postsynaptic receptors in the brain stem along with the peripheral α_2 -presynaptic receptors contribute towards an even greater reduction in arterial blood pressure by reducing sympathetic activity. Large doses of clonidine (of up to 200 µg) are said to be more often linked to hypotension, probably because the rostral migration of the drug to the thoracic and brain stem levels would be facilitated, especially when administered in hypobaric solutions. Hence, administering clonidine in a hyperbaric solution would not lead to the occurrence of side effects (arterial hypotension, bradycardia and sedation) because of the difficult rostral migration that would limit its actions in regions like the thoracic spine and brain stem. Although arterial blood pressure is one of the most common side effects associated to clonidine use, it is worthy mentioning that clonidine itself is a mixed action alpha agonist with α_1 and α_2 action. This means that extremely elevated doses of clonidine may lead to hypertension by causing vasoconstriction. Nevertheless, Filos et al. ¹² showed that doses of up to 450 µg of the drug in the subarachnoid space did not cause any hemodynamic instability.

We chose to add only 30 µg of clonidine to the sufentanil and bupivacaine since research by Chiari et al. ¹³ showed that 30 µg of clonidine, when combined with 2.5 µg of sufentanil, resulted in analgesia during labor with a similar duration to that promoted by the administration of 100 µg or 200 µg of clonidine combined with 2 µg of sufentanil. Furthermore, Gautier et al. ⁵ found that adding 30 µg of

clonidine to 2.5 µg of sufentanil in the subarachnoid space increased the duration of the analgesia from an mean of 104 to 145 minutes without leading to motor block. Another advantage of using these high doses is that when the drug is administered in the subarachnoid space, it will not be detected in the mother's bloodstream.

In regards to the duration of the analgesia, the study found that adding 30 µg of clonidine to 2.5 µg of sufentanil and 2.5 mg of bupivacaine did not prolong the effects of the analgesia. These findings contrast the results of the study conducted by D'Angelo et al. ², which found that by adding clonidine to the mixture containing a local anesthetic and an opioid (50 µg of clonidine, 2.5 mg of isobaric bupivacaine and 7.5 µg of sufentanil), there was a significant increase in the duration of the analgesia, which went from an mean time of 132 ± 39 minutes (for the group that received a combination of opioid and local anesthetic) to 197 ± 70 minutes (for the group that received the combination of opioid, local anesthetic and clonidine). It is worth emphasizing, however, that the majority of studies that proved there are benefits associated with adding clonidine involved the drug being added to hypobaric solutions.

Another important finding is that, in this study, the duration times of the analgesia were much shorter than those observed by D'Angelo et al. ². However, the method of both these studies does not only differ in the fact that they probably used solutions with different baricity. The former study eliminated patients when the birth of the child occurred before the end of the analgesia's effect or before the need to complement the analgesia. This study, on the other hand, defined the duration time of the analgesia as the period before the need to have a complementary epidural or until the baby was born (whichever happened first), which probably contributed to shortening the duration time of the block. In some cases, the patient delivered the baby before it was even necessary to administer complementary analgesia.

In conclusion, the study found that adding adding 30 µg of clonidine to 2.5 mg of hyperbaric bupivacaine and 2.5 µg of sufentanil did not improve the quality or prolong the effect of the analgesia. Similarly, under these conditions, adding clonidine also did not lead to an increase in the incidence of side effects (especially hypotension and sedation).

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Yamaguchi ET, Fonseca US, Carvalho JCA et al - Sufentanil subaracnoideo associado à bupivacaína hiperbárica para analgesia de parto. É possível reduzir a dose de opióide? Rev Bras Anesthesiol, 2004;54:145-152.
02. D'Angelo R, Evans E, Dean LA et al - Spinal clonidine prolongs labor analgesia from spinal sufentanil and bupivacaine. Anesth Analg, 1999;88:573-576.
03. Amaral JLG, Rodrigues GR, Rocha RGA et al - Sedação Analgesia e Bloqueio Neuromuscular em UTI. São Paulo, Atheneu, 1996;75-94
04. Amaro AR, Capelli EL, Cardoso MMSC et al - Manual left uterine displacement or modified Crawford's edge. A comparative study in spinal anesthesia for cesarean delivery. Braz J Anesthesiol Int Issue, 1999;10:11-14.
05. Gautier PE, De Kock M, Fanard L et al - Intrathecal clonidine combined with sufentanil for labor analgesia. Anesthesiology, 1998;88:651-666.
06. Cardoso MMSC, Amaro AR, Yamaguchi ET et al - Intrathecal sufentanil added to either plain or hyperbaric bupivacaine for labor analgesia. Anesthesiology, 2003;99:A1169
07. Nicol ME, Holdcroft A - Density of intrathecal agents. Br J Anaesth, 1992;68:60-63.
08. Guyenet PG, Cabot JB - Inhibition of sympathetic preganglionic neurons by catecholamines and clonidine: mediation by an alpha adrenergic receptor. J Neurosci, 1981;1:908-917.
09. 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: a dose response study. Anesthesiology, 1999;91:388-396.
10. De Kock M - Site of hemodynamic effects of alpha2-adrenergic agonists. Anesthesiology, 1991;75:715-716
11. Eisenach JC, Tong CY - Site of hemodynamic effects of intrathecal alpha2-adrenergic agonists. Anesthesiology, 1991;74:766-771
12. Filos KS, Goudas IC, Patroni O et al - Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans: a dose-response study. Anesthesiology, 1994;81:591-601.
13. Chiari A, Lorber C, Taslimi R et al - Combination of low dose intrathecal sufentanil and clonidine for obstetric analgesia. Reg Anesth, 1996;21:390.

RESUMEN

Cardoso MMSC, Papa FV, Vieira RF, Kondo MM, Torres MLA - Efecto de la Adición de Clonidina Subaracnoidea en la Bupivacaína Hiperbara y Sufentanil en la Analgesia del Parto

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: La adición de clonidina subaracnoidea (un α -agonista), prolonga la acción analgésica de la combinación del sufentanil y de la bupivacaína isobárica en analgesia combinada para el trabajo de parto. El objetivo de este estudio fue comparar la calidad y la duración de la analgesia y la incidencia de los efectos colaterales después de la adición de clonidina subaracnoidea en la bupivacaína hiperbara y sufentanil en anestesia combinada raquí-peridural durante el trabajo de parto.

MÉTODO: Fueron estudiadas 26 gestantes a término, estado físico ASA I, en trabajo de parto que recibieron, al acaso en el espacio subaracnoideo: clonidina, sufentanil y bupivacaína (n = 13), denominado Grupo Clon/Sufenta/Bupi, 2,5 mg de bupivacaína hiperbara al 0,5% asociada a 2,5 µg de sufentanil y 30 µg de clonidina; sufentanil y bupivacaína (n = 13), denominado Grupo Sufenta/Bupi, 2,5 mg de bupivacaína hiperbara al 0,5% asociada a 2,5 µg de sufentanil. El estudio fue doble ciego. El dolor y los efectos colaterales (náuseas, vómito, prurito, hipotensión arterial y sedación) fueron evaluados cada cinco minutos en los primeros 15 minutos y, a seguir, cada 15 minutos, hasta el nacimiento. El dolor fue evaluado con la escala analógica visual de 0-10 cm (VAS = 0, ausencia de dolor y 10, dolor insoportable) y el estudio fue encerrado en el momento en que se hizo necesaria la complementación analgésica peridural (dolor > 3 cm) o al alumbramiento. El análisis estadístico fue realizado con los testes t de Student y Exacto de Fisher, considerando como significativo p < 0,05.

THE EFFECT OF ADDING SUBARACHNOID CLONIDINE TO HYPERBARIC BUPIVACAINE
AND SUFENTANIL DURING LABOR ANALGESIA

RESULTADOS: Los promedios de dolor en los momentos - 0 min ($8,9 \pm 1,6/7,6 \pm 2,1$) 5 min ($3,4 \pm 2,3/2,3 \pm 3,1$), 10 min ($1,5 \pm 2,5/1,4 \pm 2,2$) y 15 min ($0,26 \pm 0,8/1,4 \pm 2,2$) en los grupos Clon/Sufenta/Bupi y Sufenta/Bupi fueron respectivamente parecidos. No se observaron diferencias con relación a la duración de la analgesia ($58,8 \pm 32$ min / $55,4 \pm 53$ min), ocurrencia de prurito (4/13 y 4/12 pacientes), náusea (1/13 y 1/12 pacientes), vómito (1/13 y 0/12 pacientes) e hipotensión arterial (2/13 y 1/12 pacientes) en los grupos Clon/Sufenta/Bupi y Sufenta/Bupi, respectivamente. No se observó ningún efecto sedante de la clonidina en ninguna paciente. Una paciente del grupo Sufenta/Bupi fue excluida del estudio por falla total del bloqueo después de 15 minutos.

CONCLUSIONES: En las condiciones estudiadas, la adición de clonidina en dosis bajas (30 μ g) y cuando asociada con soluciones hiperbaras no prolongo la duración de la analgesia, no mejoro la calidad del bloqueo ni determino la ocurrencia de hipotensión arterial y/o sedación.