

Clonidina por Via Venosa no Pré-Operatório do Tratamento Cirúrgico de Catarata: Avaliação do Benefício Clínico*

Preoperative Intravenous Clonidine in the Surgical Treatment of Cataract: Evaluation of the Clinical Benefits

Eduardo Tocchetto Lemes¹, Fábio Van Der Fritz¹, Paulo Henrique Poti Homrich¹, Andressa Prestes Stolz²,
Julio César Mercador de Freitas¹, Elaine A. Felix Fortis, TSA³

RESUMO

Lemes ET, Van Der Fritz F, Homrich PHP, Stolz AP, Freitas JCM, Fortis EAF — Clonidina por Via Venosa no Pré-Operatório do Tratamento Cirúrgico de Catarata: Avaliação do Benefício Clínico.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A clonidina tem sido utilizada na anestesia por acrescentar propriedades analgésicas e sedativas, e proporcionar maior estabilidade hemodinâmica com redução da pressão intra-ocular. Este estudo avalia os efeitos clínicos da clonidina ($2,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), por via venosa, na pressão intra-ocular (PIO), na hemodinâmica e na recuperação pós-anestésica do tratamento cirúrgico de catarata.

MÉTODOS: Realizou-se ensaio clínico duplamente encoberto, controlado por placebo e com distribuição aleatória, que incluiu pacientes que fossem realizar operação de catarata sob bloqueio peribulbar. Após monitoração, Momento 0 (M0), eram realizadas medidas iniciais de PIO, pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), SpO_2 e o grau de sedação (Ramsay), e então administrado placebo (Grupo P) ou clonidina (Grupo C) por via venosa. Trinta minutos após, Momento 1 (M1), eram repetidas as medidas, e novamente ao término da operação, Momento 2 (M2).

RESULTADOS: Entre M0 e M1, houve diminuição diferente da PIO, 14,5% no Grupo C e 5,25% no P ($p = 0,01$), mantendo suas médias reduzidas até M2. A PAM do Grupo C diminuiu 17% de M0 a M1 e aumentou 3,5% no Grupo P ($p < 0,001$), com recuperação da PAM do Grupo C até M2 ($p = 0,17$). A FC diminuiu 6,4% no Grupo C e 1% no Grupo P ($p = 0,1$) de M0 a M1. Houve aumento da sedação no Grupo C em relação ao P ($p < 0,001$), porém sem ocorrência de depressão respiratória. O RR de hipertensão arterial no intra-operatório do Grupo C foi 0,657 (IC95% 0,517 a 0,835), $p < 0,01$. Não houve diferenças em relação à incidência de taquicardia, hipoxemia, hipotensão arterial, nem retardo da alta hospitalar.

*Recebido do (Received from) Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória (SAMPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS

1. Anestesiologista do Serviço de Anestesia do HCPA
2. Oftalmologista; Fellow do Serviço de Oftalmologia — Setor de Córnea e Doenças Externas do HCPA
3. Professora Adjunta de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Responsável pelo CET/SBA do SAMPE/HCPA

Apresentado (Submitted) em 4 de maio de 2007
Aceito (Accepted) para publicação em 18 de março de 2008

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Dr. Eduardo Tocchetto Lemes
Rua Machado de Assis, 855/1.302 — Jardim Botânico
90620-260 Porto Alegre, RS
E-mail: tocchett@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2008

CONCLUSÕES: A clonidina, nas condições deste estudo, foi um fármaco seguro e diminuiu a PIO e o risco de hipertensão arterial intra-operatória sem retardar a alta hospitalar.

Unitermos: ANALGÉSICOS: clonidina; CIRURGIA, Oftalmológica: catarata, facectomia, facoemulsificação, pressão intra-ocular; SEDAÇÃO: venosa.

SUMMARY

Lemes ET, Van Der Fritz F, Homrich PHP, Stolz AP, Freitas JCM, Fortis EAF — Preoperative Intravenous Clonidine in the Surgical Treatment of Cataracts: Evaluation of the Clinical Benefits.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Clonidine has been used in anesthesia for its sedative and analgesic properties, and to achieve greater hemodynamic stability with reduction in intra-ocular pressure. This study evaluated the clinical effects of intravenous clonidine ($2.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) on the intra-ocular pressure (IOP), hemodynamic parameters, and post-anesthetic recovery in the surgical treatment of cataract.

METHODS: This is a randomized, double-blind, placebo-controlled study that included patients undergoing cataract surgery under peribulbar block. After placement of monitoring devices, baseline (M0) values of IOP, mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), SpO_2 , and the degree of sedation (Ramsay) were determined. Afterwards, placebo (Group P) or clonidine (Group C) was administered intravenously. After 30 minutes, at Moment 1 (M1), measurements were repeated, and once again at the end of the surgery, at Moment 2 (M2).

RESULTS: The change in IOP between M0 and M1 was different for both groups, 14.5% in Group C and 5.25% in Group P ($p = 0.01$), and the means remained reduced until M2. Mean arterial pressure in Group C showed a 17% reduction from M0 to M1 and increased 3.5% in Group P ($p < 0.001$) and in Group C it showed a recovery at M2 ($p = 0.17$). The heart rate decreased 6.4% in Group C and 1% in Group P ($p = 0.1$) from M0 to M1. There was a greater sedation in Group C when compared with Group P ($p < 0.001$) but there was no cases of respiratory depression. The relative risk of intraoperative hypertension was 0.657 (CI 95% 0.517 to 0.835) in Group C, $p < 0.01$. Differences in the incidence of tachycardia, hypoxemia, hypotension, and increased hospital staying were not observed between both groups.

CONCLUSIONS: Clonidine, under the conditions of the present study, showed to be a safe drug and decreased IOP and the intraoperative risk of hypertension without delaying hospital discharge.

Key Words: ANALGESICS: clonidine; SEDATION: intravenous; SURGERY, Ophthalmologic: cataracts, faciectomy, phacoemulsification, intra-ocular pressure.

INTRODUÇÃO

A clonidina, agonista de receptores alfa₂-adrenérgicos de ação central, tem sido utilizada na prática anestésica pelas suas propriedades analgésicas e sedativas^{1,2} e por proporcionar maior estabilidade hemodinâmica perioperatória em pacientes hipertensos³⁻⁶. Sua capacidade de diminuir a atividade simpática reduz a liberação de noradrenalina, diminuindo a isquemia miocárdica perioperatória e a mortalidade pós-operatória de pacientes cardiopatas submetidos a procedimentos cirúrgicos não-cardíacos^{7,8}. Em procedimentos oftalmológicos tem sido usada como medicação pré-operatória por promover redução da pressão intra-ocular (PIO) e atenuar o aumento da PIO à laringoscopia e à intubação traqueal^{9,10}. Na dose de 5 µg.kg⁻¹, a clonidina reduziu a resposta à atropina frente a episódios de bradicardia, o que não se observou em doses menores que 2,5 µg.kg⁻¹¹¹.

É sabido que a pressão intra-ocular elevada em operações de catarata dificulta o procedimento cirúrgico e aumenta o risco de complicações, como perda vítrea, prolapso de íris ou lentes e hemorragias. Assim, a redução controlada da PIO é reconhecida como parte essencial de uma boa anestesia para operações intra-oculares.

Há evidências da redução da PIO e da pressão arterial (PA) com o uso da clonidina administrada por via oral, porém a literatura carece de dados sobre a administração por via venosa.

Este estudo objetivou avaliar os efeitos da clonidina por via venosa, administrada no pré-operatório, na PIO, na hemodinâmica e verificar a repercussão de sua propriedade sedativa na recuperação pós-operatória e no tempo de permanência na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de catarata.

MÉTODOS

Após aprovação pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), foi realizado um ensaio clínico duplamente encoberto, placebo controlado e com distribuição aleatória, no qual foram incluídos 68 pacientes ambulatoriais maiores de 18 anos, admitidos para realização de tratamento cirúrgico eletivo de catarata sob anestesia regional, que concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foram excluídos todos os pacientes que, por qualquer motivo, estivessem utilizando clonidina, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, bloqueadores do canal de cálcio, lítio, inibidores da MAO ou que se recusaram a participar do estudo. Foram excluídos, ainda, pacientes com bloqueio atrioventricular ou bloqueio de ramo ao eletrocardiograma, ou pacientes que apresentassem pressão arterial sistólica inicial ≤ 100 mmHg e/ou FC inicial ≤ 50 bpm no pré-operatório.

A distribuição aleatória do estudo foi realizada pelo uso de fármacos não-identificados pelos pesquisadores. As ampo-

las contendo clonidina ou placebo utilizadas eram idênticas em forma, tamanho, coloração e rótulo, diferenciadas por um código numerado de 1 a 200, impresso nos rótulos brancos de cada ampola. Esse encobrimento dos fármacos foi obtido após nossa solicitação à empresa Cristália®, que comercializa a clonidina disponível no HCPA. A tabela de identificação das ampolas foi entregue ao pesquisador coordenador do projeto e aberta após a conclusão da coleta de dados. Após a identificação dos fármacos os pacientes foram divididos em dois grupos. O Grupo C recebeu doses de 2 a 2,5 µg.kg⁻¹ de clonidina por via venosa, com limite máximo de 150 µg, e o Grupo P que recebeu placebo.

A monitoração hemodinâmica constou de eletrocardiograma (ECG), pressão arterial média não-invasiva automática (PAM) e oxímetro de pulso (SpO₂), registrados pelo monitor Dixtal® 2010.

Após punção venosa, foram registrados os dados basais na sala de preparo (Momento 0 – M0) de todas as variáveis monitoradas: grau de sedação pela escala de Ramsey, PAM, FC, SpO₂ e PIO. A seguir, as medicações codificadas em estudo foram administradas pelo anestesiolologista pesquisador, que ignorava o fármaco administrado. Trinta minutos após administrada a medicação, Momento 1 (M1), foram novamente registradas as variáveis monitoradas e realizado o bloqueio peribulbar com 80 mg a 100 mg de ropivacaína a 1% associada a hialuronidase 320 UI a 400 UI, com sedação prévia com propofol na dose de 0,5 a 1,5 mg.kg⁻¹.

Todos os pacientes receberam tenda de O₂ durante a operação. No intra-operatório, as variáveis hemodinâmicas foram acompanhadas e registradas. Ao término da intervenção cirúrgica, Momento 2 (M2), repetiu-se o registro das variáveis monitoradas.

Dois examinadores que ignoravam a medicação administrada aferiram a PIO em ambos os olhos, em decúbito dorsal, com o mesmo tonômetro de aplanção de Perkins, em M0 e M1, e no olho não-operado em M2.

Depressão respiratória foi considerada quando fosse atingida frequência respiratória 10 rpm e hipoxemia quando SpO₂ < 90%. Hipotensão arterial foi considerada quando fosse atingida PAM < 60 mmHg ou 30% menor do que a basal e hipertensão arterial quando atingida PAM > 115 mmHg ou 30% maior do que a basal. Diagnosticou-se taquicardia quando a frequência cardíaca fosse superior a 100 bpm ou 30% maior do que a basal e bradicardia quando inferior a 50 bpm ou 30% menor do que a basal. Sedação leve foi considerada quando o paciente atingisse escore de 3 na escala de Ramsay e moderada a profunda a partir do escore 4.

A alta anestésica foi estabelecida no momento em que o paciente apresentasse localização no tempo e espaço, escore da escala de Aldrete e Kroulik revisada ≥ 8, escore 1 ou 2 da escala de Ramsay, ausência de hipotensão postural, de náuseas, de vômitos, de dor e sinal de Romberg negativo. Todos esses critérios foram averiguados a cada 15 minutos após a intervenção cirúrgica.

A amostra mínima calculada para um poder de 90% e grau de significância de 5% foi de 17 pacientes em cada grupo. O teste *t* de Student foi utilizado para comparar médias paramétricas independentes de comportamento normal entre os grupos. Para análise de PIO, PAM, FC, SpO₂, e Ramsay ao longo dos três momentos foi utilizada Análise Múltipla de Variância (ANOVA) para medidas repetidas. O cálculo do risco relativo dos efeitos adversos foi realizado pelo teste de Qui-quadrado. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

A amostra foi homogênea em relação às características basais, com exceção da PAM, que se apresentava maior no Grupo C, $p = 0,011$ (Tabela I).

O olho direito foi operado em 19 casos de cada grupo e o olho esquerdo em 13 casos do Grupo C e 15 do Grupo P ($p = 0,77$). Foram realizadas 11 facectomias em cada grupo, 22 procedimentos de facoemulsificação no Grupo C e 24 no Grupo P ($p = 0,87$). O tempo de M0 a M2 em facectomias teve duração média de $164,6 \pm 20,61$ minutos no Grupo C e $149,55 \pm 37,11$ minutos no Grupo P ($p = 0,19$), e em procedimentos de facoemulsificação a duração média foi de $131,32 \pm 25,38$ minutos no Grupo C e de $121,9 \pm 28,8$ minutos no Grupo P ($p = 0,31$).

A utilização de ropivacaína, propofol, manitol e solução fisiológica para a realização da anestesia foram semelhantes em ambos os grupos ($p > 0,27$), assim como o uso pré-operatório de betabloqueadores, IECA, benzodiazepínicos e diuréticos ($p > 0,16$).

A análise do comportamento da PIO ao longo dos momentos 0, 1 e 2 pode ser visualizada na figura 1, onde houve redução da PIO em ambos os grupos (p tempo $< 0,001$). Entretanto, houve diminuição mais acentuada da PIO no Grupo C em relação ao Grupo P (p interação = $0,045$).

Comparando a variação da PIO entre M0 e M1 verificou-se que a redução da PIO no Grupo C foi de 14,42% e no Grupo P foi de 5,17% ($p = 0,01$). Entre M0 e M2 a redução da PIO no Grupo C foi de 16% e no Grupo P foi de 7,55%, porém com $p = 0,064$.

Análises semelhantes foram realizadas com as medidas hemodinâmicas entre os grupos. O comportamento da PAM ao longo dos momentos 0, 1 e 2 está representado na figura 2, em que a variação da PAM ao longo do tempo para cada grupo foi significativa (p tempo = $0,001$). Novamente, houve diminuição mais acentuada da PAM no Grupo C em relação ao Grupo P (p interação $< 0,001$), sendo os grupos homogêneos (p grupo = $0,93$). Entre os momentos 0 e 1 houve redução de 16,9% na PAM no Grupo C e aumento de 2,8% no Grupo P ($p < 0,001$) e entre os momentos 0 e 2, houve recuperação parcial da PAM no Grupo C, porém ainda com redução de 8,55% no Grupo C e aumento de 3,5% no Grupo P ($p = 0,004$).

Tabela I – Características Basais dos Grupos C e P

	Grupo C (n = 33)	Grupo P (n = 35)	p
Idade	63,42 ± 15,34	69,11 ± 10	NS
Sexo (n)			
Masculino	13	13	
Feminino	20	22	NS
IMC (kg.m ²)	26,34 ± 6,45	25,9 ± 6,12	NS
Estado físico (n)			
ASA I	3	1	
ASA II	27	26	NS
ASA III	3	8	
Comorbidades (n)			
HAS	15	18	NS
Diabete melito	9	6	NS
Insuficiência cardíaca	0	1	NS
Cardiopatia isquêmica	1	0	NS
DPOC	2	2	NS
Tabagismo	6	10	NS
Medicações em uso (n)			
Betabloqueadores	6	5	NS
IECA	5	12	NS
Benzodiazepínicos	0	2	NS
Diuréticos	6	6	NS
Variáveis iniciais M0			
PIO (mmHg)	13,32 ± 3,96	12,38 ± 2,97	NS
PAM (mmHg)	106,5 ± 18	95,3 ± 17,4	0,011
FC (bpm)	72,4 ± 13,5	71,7 ± 11,4	NS
SpO ₂ (%)	96,9 ± 1,63	96,2 ± 1,65	NS
Ramsay 1 (n)	13	10	
Ramsay 2 (n)	19	24	NS
Ramsay 3 (n)	1	0	

NS = não-significativo;

Grupo C = Clonidina; Grupo P = Placebo;

HAS = hipertensão arterial sistêmica; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina; PIO = pressão intra-ocular; PAM = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca; SpO₂ = saturação periférica de oxigênio.

Houve redução da FC ao longo do tempo em ambos os grupos (p tempo $< 0,001$), porém de maneira diferente entre o Grupo C, no qual houve redução mais acentuada, e o Grupo P (p interação = $0,02$), sendo os grupos homogêneos quanto à FC (p grupo = $0,62$) (Figura 3). Entre os momentos 0 e 1

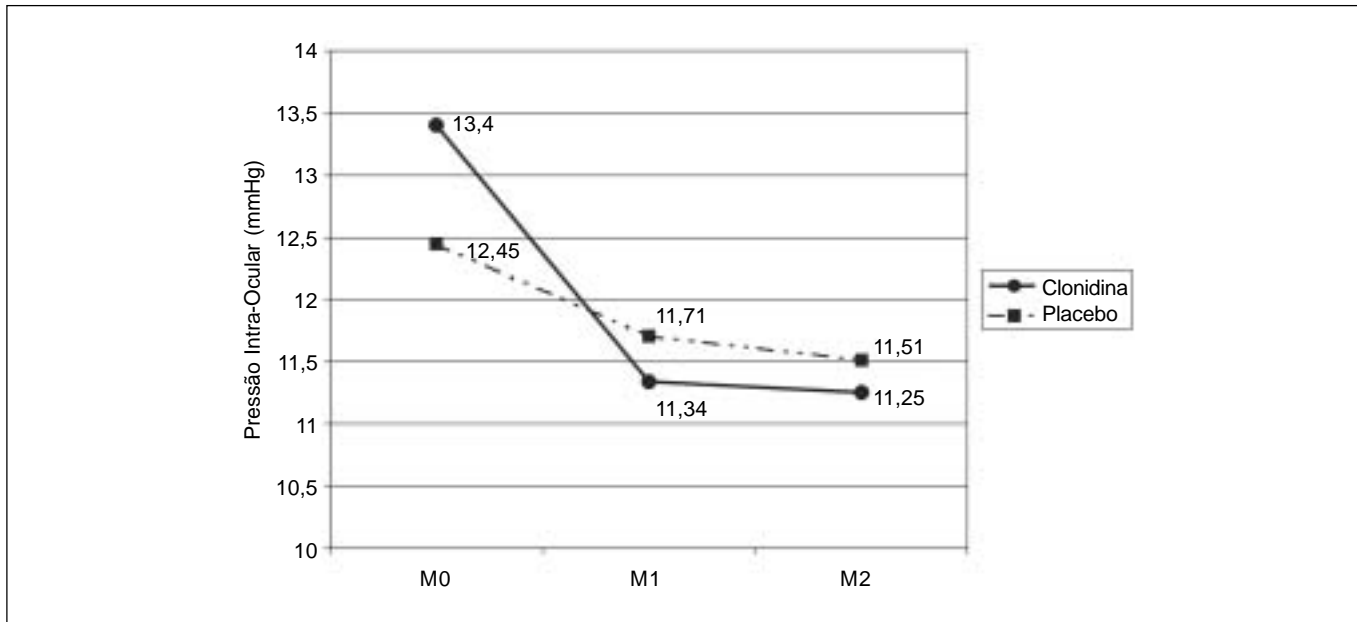


Figura 1 – Comportamento das Médias da Pressão Intra-Ocular ao Longo dos Momentos 0, 1 e 2. (ANOVA para medidas repetidas).

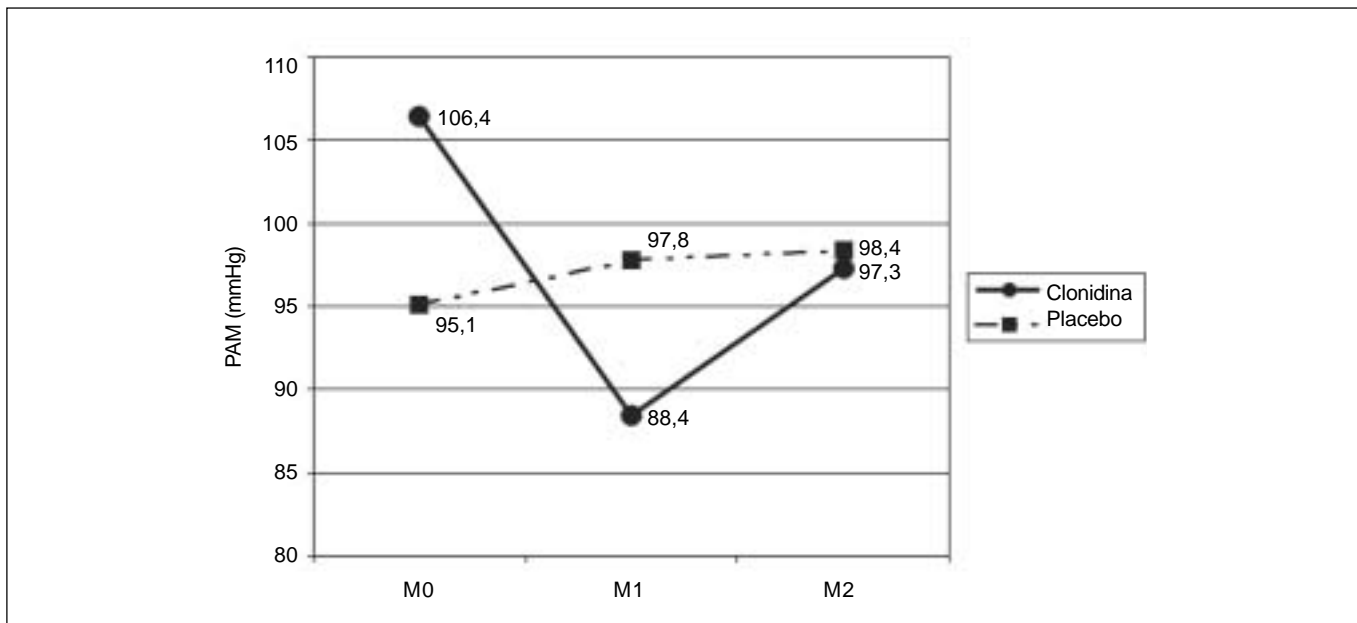


Figura 2 – Comportamento das Médias da Pressão Arterial ao Longo dos Momentos 0, 1 e 2 (ANOVA para medidas repetidas).

houve diminuição de 6,4% na FC do Grupo C e 1,11% no Grupo P, com $p = 0,016$ e entre os momentos 0 e 2 houve diminuição de 9% no Grupo C e 1,76% no Grupo P ($p = 0,016$). Todos os pacientes mantiveram-se normoxêmicos. Os dois grupos apresentaram variações pequenas e semelhantes da SpO_2 ao longo do tempo (p interação = 0,07), sem magnitude clínica importante. A média da SpO_2 em M0 foi de $96,9 \pm 1,7$ no Grupo C e $96,21 \pm 1,7$ no Grupo P. Em M1 foi de $96,1$

$\pm 2,15$ no Grupo C e $96,48 \pm 1,5$ no Grupo P. Em M2 foi de $97,58 \pm 1,5$ no Grupo C e $97,3 \pm 1,4$ no Grupo C. A escala de sedação de Ramsay (Figura 4) apresentou variações diferentes ao longo do tempo (p tempo < 0,001) e entre os grupos (p interação < 0,001), com aumento pequeno no grau de sedação do Grupo C em M1 (média de $2,6 \pm 0,81$) em relação ao Grupo P (média de $1,84 \pm 0,37$), $p < 0,0001$.

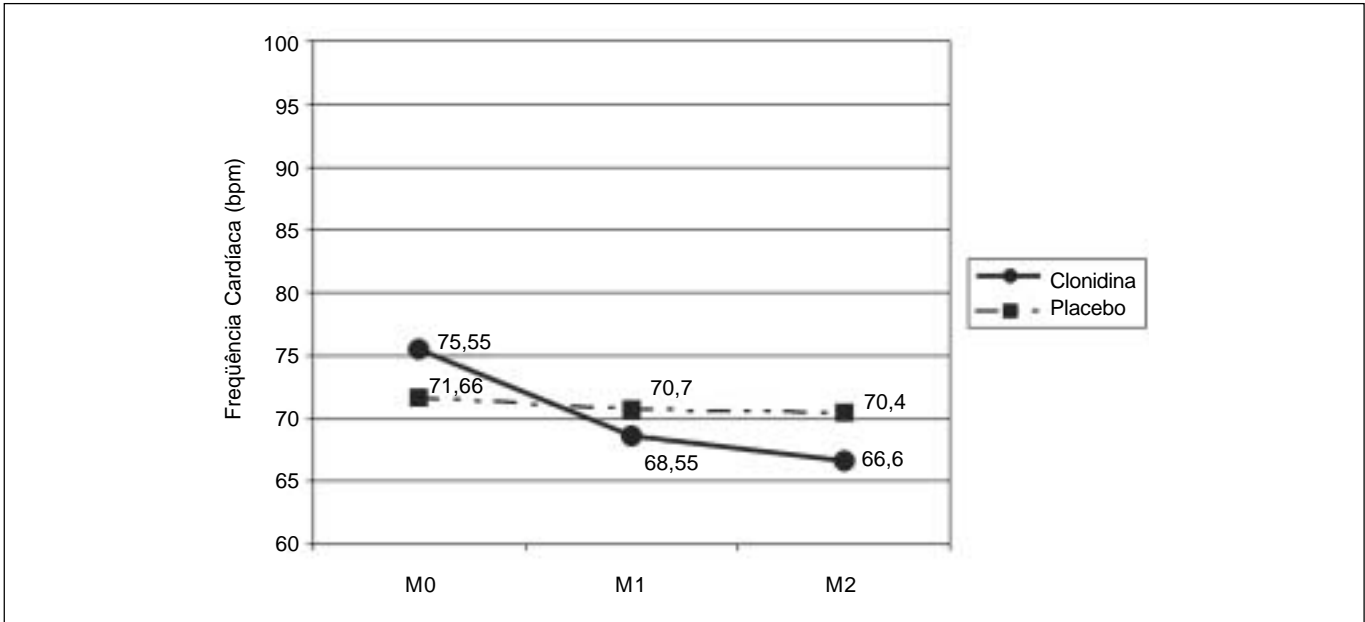


Figura 3 – Comportamento das Médias da Frequência Cardíaca ao Longo dos Momentos 0, 1 e 2 (ANOVA para medidas repetidas).

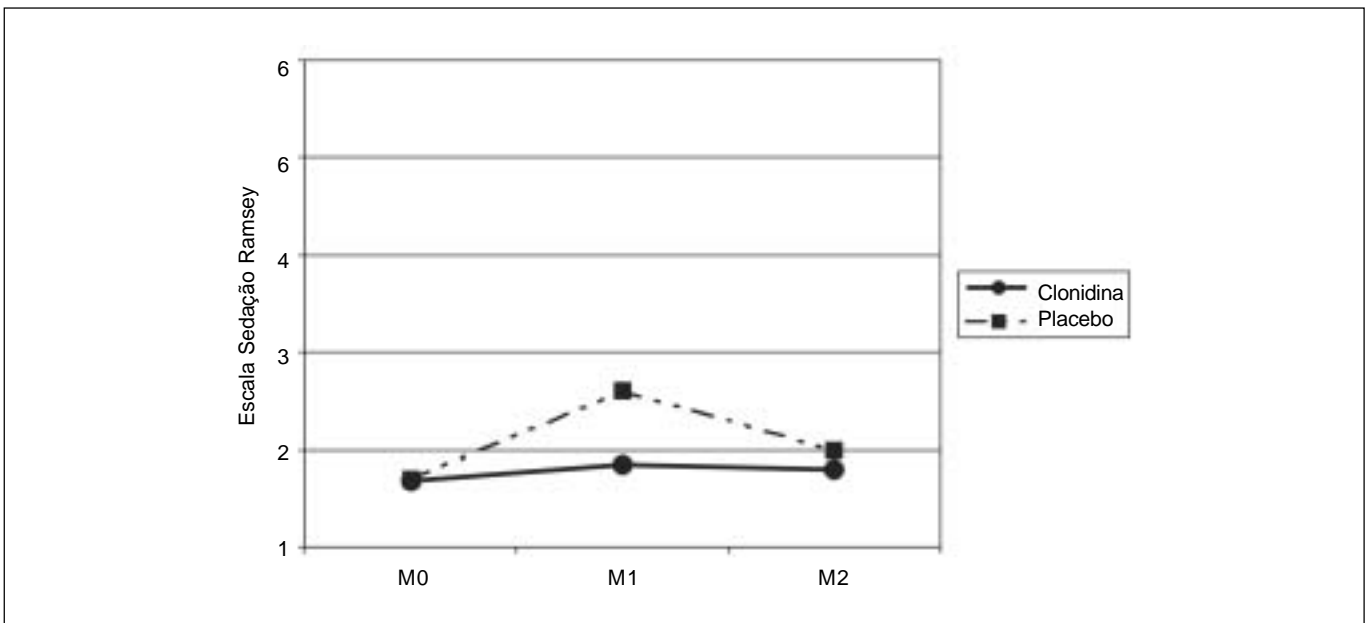


Figura 4 – Grau de Sedação ao Longo dos Momentos 0, 1 e 2 (ANOVA para medidas repetidas).

Não houve diferença estatística significativa entre os grupos quanto à incidência de hipotensão arterial, bradicardia, taquicardia, depressão ventilatória ou hipoxemia. Entretanto, 12 pacientes do grupo placebo apresentaram hipertensão arterial no intra-operatório (Tabela II). Os critérios de alta anestésica foram preenchidos por todos os pacientes em ambos os grupos logo após o término da

intervenção cirúrgica, com exceção de um paciente no Grupo P, que necessitou de tratamento anti-hipertensivo pós-operatório, havendo retardo em sua alta.

O grau de satisfação dos pacientes no Grupo C foi em média de $9,8 \pm 0,56$ em uma escala de 0 a 10 e de $9,79 \pm 0,43$ no Grupo P com $p = 0,94$

Tabela II – Incidência de Efeitos Adversos

	Grupo C (n)	Grupo P (n)	p	RR	IC 95%
Hipotensão arterial	1	0	0,30	-	-
Hipertensão arterial	0	12	<0,001	0,657	0,52 - 0,83
Bradycardia	1	1	0,96	1,06	0,64 - 17,7
Taquicardia	0	0	-	-	-
Depressão ventilatória	0	0	-	-	-
Hipoxemia	0	1	0,33	-	-

Grupo C = clonidina; Grupo P = placebo.

DISCUSSÃO

Este estudo comparou o uso da clonidina por via venosa com placebo em procedimentos oftalmológicos. A clonidina reduziu a PIO e manteve estabilidade hemodinâmica e um grau de sedação leve (Ramsay 2 e 3) durante todo o intra-operatório.

A redução da pressão arterial propiciada pela ação simpaticolítica da clonidina mostrou ser fator de proteção para o desenvolvimento de hipertensão arterial no intra-operatório (RR 0,657).

Em termos gerais, operações de facoemulsificação não demoram mais do que 30 minutos. Neste estudo, o tempo cirúrgico mais longo pode ter contribuído para a diminuição do efeito da clonidina sobre a redução da PIO no final da intervenção cirúrgica. A maior duração dos procedimentos cirúrgicos aqui mensurados deve-se ao fato de o estudo ter sido realizado em hospital-escola. Embora a redução da PIO no Grupo Clonidina tenha sido maior ao final das intervenções cirúrgicas, essa diminuição não foi significativa.

No pós-operatório imediato, o estado de consciência não foi diferente entre os dois grupos. A clonidina mostrou vantagem mantendo os pacientes mais sedados, em estado de sedação leve e sem perda de consciência ou hipoxemia. O tempo de permanência na SRPA foi igual nos dois grupos, tendo todos os pacientes, com exceção de um do Grupo Placebo, apresentado critérios de alta logo ao término das intervenções cirúrgicas. Esse paciente do Grupo Placebo necessitou de tempo de permanência prolongado na SRPA para tratamento anti-hipertensivo.

O uso da via venosa e a possibilidade de administração da clonidina na sala de preparo pré-anestésico tornam sua administração segura e possível em todos os pacientes ambulatoriais. O uso oral, além de fugir do controle médico, depende da adesão do paciente e pode implicar irregularidade de absorção. A clonidina administrada por via venosa apresenta pico de ação em 30 minutos, podendo ser administrada com menor antecedência ao procedimento cirúrgico do que se administrada por via oral, cujo pico de ação situa-se entre duas e quatro horas. Assim, os possíveis efeitos adversos seriam monitorados no perioperatório com maior segurança.

O seguimento da PIO ao longo do tempo neste estudo demonstrou benefício claro da clonidina em tratamento cirúrgico de catarata. Entretanto, a medida da PIO após o bloqueio peribulbar e uso do baroftalmo, momento em que se poderia observar o maior benefício do uso da clonidina, não foi possível de ser realizada por motivos operacionais. Além disso, a coleta dos dados terminava no momento em que o paciente preenchesse os critérios de alta pós-anestésica, ficando o seguimento pós-operatório apenas para pacientes com alguma intercorrência.

A segurança do uso da clonidina foi avaliada pelos potenciais efeitos adversos. Os efeitos adversos provenientes da administração da clonidina, como agonista α -2 não-seletivo, resumem-se a respostas simpaticolíticas. Nas doses utilizadas neste estudo, era esperada como resposta à sua administração a diminuição leve a moderada da pressão arterial e da frequência cardíaca, sedação, ansiólise e sinergismo analgésico¹³. O uso da clonidina resulta na diminuição das concentrações de catecolaminas, e, por conseguinte, da frequência cardíaca e da pressão arterial, reduzindo a taquicardia e a hipertensão perioperatórias, sobretudo em pacientes previamente hipertensos, os quais apresentam variações do ritmo cardíaco e da pressão arterial maiores do que a população em geral¹². Nos estudos anteriormente citados de Ghignone³ e Filos¹⁰ foi encontrada incidência de 5% de pressão arterial média < 70 mmHg e de 5% a 10% de frequência cardíaca < 55 bpm, sem desfechos de parada cardíaca ou mortalidade. No presente estudo a clonidina não promoveu riscos adicionais em relação à bradicardia (RR 1,06) e hipotensão arterial. Todas essas ações simpaticolíticas são esperadas e desejadas no intra-operatório desse tipo de procedimento cirúrgico por promover maior estabilidade hemodinâmica desses pacientes, cujo perfil é de pacientes idosos com algumas comorbidades, sobretudo cardiocirculatórias. Entretanto, já foi demonstrado que a clonidina oral em dose de 5 μ g.kg⁻¹ atenua a resposta parassimpaticolítica da atropina, sendo necessárias doses maiores para tratar possível bradicardia proveniente do ato cirúrgico, representado pelo reflexo óculo-cardíaco, ou mesmo pela ação direta da clonidina, embora infrequente, como agente simpaticolítico¹¹.

Em conclusão, a clonidina usada como medicação pré-anestésica, por via venosa, 30 minutos antes de procedimentos oftalmológicos mostrou-se eficaz em reduzir a PIO e em manter estabilidade hemodinâmica e serviu como fator protetor contra o desenvolvimento de hipertensão arterial. Os níveis de sedação obtidos foram de leve a moderado, não interferindo no tempo de alta da SRPA.

Assim, nas condições deste estudo, a clonidina por via venosa mostrou benefícios clínicos em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de catarata.

Preoperative Intravenous Clonidine in the Surgical Treatment of Cataract: Evaluation of the Clinical Benefits

Eduardo Tocchetto Lemes, M.D.; Fábio Van Der Fritz, M.D.; Paulo Henrique Poti Homrich, M.D.; Andressa Prestes Stolz, M.D.; Julio César Mercador de Freitas, M.D.; Elaine A. Felix Fortis, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Clonidine, a central acting α_2 -adrenergic receptor agonist, has been used in anesthesiology for its analgesic and sedative properties^{1,2}, and for providing greater perioperative hemodynamic stability in hypertensive patients^{3,6}. Its ability to decrease the sympathetic activity reduces the release of norepinephrine, perioperative myocardial ischemia, and postoperative mortality in cardiac patients undergoing non-cardiac surgeries^{7,8}. It has been used in ophthalmologic procedures as preoperative medication since it leads to a reduction in intra-ocular pressure (IOP) and attenuates the increase in IOP secondary to laryngoscopy and tracheal intubation^{9,10}. The dose of 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ of clonidine reduced the response to atropine in episodes of bradycardia, which was not observed with doses below 2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ¹¹.

It is known that increased intra-ocular pressure hinders the surgical procedure and increases the risk of complications, such as vitreous loss, iris or lens prolapse, and bleeding. Thus, controlled reduction of IOP is recognized as an essential component of a good anesthesia for intra-ocular surgeries.

There are evidence of the reduction of IOP and blood pressure (BP) with oral clonidine; however, there are no data in the medical literature on the intravenous administration of this drug.

The objective of this study was to evaluate the effects of the preoperative administration of intravenous clonidine on IOP and hemodynamic parameters, and determine the repercussions of its sedative property on postoperative recovery and length of stay in the recovery room in patients undergoing cataract surgery.

METHODS

After approval by the Ethics Commission of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a randomized, double-blind, placebo-controlled study was undertaken, which included 68 patients from the outpatient clinic, older than 18 years, who were admitted for elective cataract surgeries under general anesthesia; all patients signed an informed consent. Exclusion criteria included patients who were using clonidine for any other reason, anti-psychotic medications, tricyclic antidepressants, calcium channel blockers, lithium, MAO inhibitors, or who refused to participate. Patients with AV block or bundle-branch block in the electrocardiogram or patients with preoperative baseline systolic blood pressure ≤ 100 mmHg and/or HR ≤ 50 bpm were also excluded.

Randomization was accomplished by distributing drugs that could not be identified by the researchers. The vials of clonidine and placebo used were identical in shape, size, color, and labeling, differentiated only by a code ranging from 01 to 200 printed on their white labels. This identification procedure was done by the company Cristália®, that commercializes the clonidine available at the HCPA, upon request. The table with the identification of the vials was given to the project manager and opened only after all the data of the study had been recorded. After the identification of the drugs, patients were divided in two groups. Group C received 2 to 2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ of intravenous clonidine, up to a maximum of 150 μg , and group P received placebo.

Hemodynamic monitoring consisted of electrocardiogram (ECG), automatic non-invasive blood pressure (MAP), and pulse oximetry (SpO_2), recorded by a 2010 Dixtal® monitor.

After venipuncture, baseline parameters were recorded at the preparation room (Moment 0 – M0): degree of sedation according to the Ramsay scale, MAP, HR, SpO_2 , and IOP. The coded study drugs were administered by the anesthesiologist who ignored which drug was being used. Thirty minutes after administration of the drug, Moment 1 (M1), the same parameters were recorded again and a peribulbar block was performed with 80 to 100 mg of 1% ropivacaine with 320 IU to 400 IU of hyaluronidase, and prior sedation with 0.5 to 1.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ of propofol.

An oxygen tent was used in all patients during the surgery. Intraoperative hemodynamic variables were followed and recorded. At the end of the surgery, Moment 2 (M2), parameters were recorded once again.

Two examiners, who ignored which medication had been administered, measured IOP in both eyes with the patient in dorsal decubitus, using the same Perkins applanation tonometer at M0 and M1, and in the non-operated eye at M2.

Respiratory depression was defined as a respiratory rate below 10 bpm, and hypoxemia as $\text{SpO}_2 < 90\%$. Hypotension was defined as MAP < 60 mmHg or 30% lower than baseline BP and hypertension as MAP > 115 mmHg or 30% above baseline values. Tachycardia was diagnosed when the heart rate was greater than 100 bpm or 30% greater than baseline

HR, and bradycardia as HR below 50 bpm or 30% lower than the initial parameters. A score of 3 on the Ramsay scale was considered mild sedation and, from 4 on, moderate to deep sedation.

Discharge from anesthesia was done when the patient showed to be awake and oriented, a revised Aldrete and Kroulik score ≥ 8 , a score of 1 or 2 on the Ramsay scale, and absence of postural hypotension, nausea, vomiting, pain, and a negative Romberg sign. All those parameters were evaluated every 15 minutes after the surgery.

The minimal calculated study sample for a power of 90% and a 5% level of significance included 17 patients in each group. The Student *t* test was used to compare independent parametric means of normal behavior between both groups. Analysis of Variance (ANOVA) for repeated measures was used to analyze IOP, MAP, HR, SpO₂, and Ramsay on the three moments of the study. The Chi-square test was used to calculate the relative risk of adverse events. The level of significance adopted was 5% ($p < 0.05$).

RESULTS

The sample was homogenous regarding baseline characteristics, except for MAP, which was higher in Group C, $p = 0.011$ (Table I).

The right eye was operated in 19 patients in each group and the left eye in 13 patients in Group C and 15 patients in Group P ($p = 0.77$). Eleven fasciectomy were performed in each group, 22 phacoemulsifications in Group C and 24 in Group P ($p = 0.87$). The mean time from M0 to M2 for fasciectomy was 164.6 ± 20.61 minutes in Group C and 149.55 ± 37.11 minutes in Group P ($p = 0.19$), and the mean time for phacoemulsification was 131.32 ± 25.38 minutes in Group C and 121.9 ± 28.8 minutes in Group P ($p = 0.31$). The use of ropivacaine, propofol, mannitol, and NS for anesthesia was similar in both groups ($p > 0.27$), as well as the preoperative use of β -blockers, ACE inhibitors, benzodiazepines, and diuretics ($p > 0.16$).

Figure 1 shows the analysis of the behavior of IOP at moments 0, 1, and 2, demonstrating a reduction in IOP in both groups (p time < 0.001). However, the reduction in IOP was more pronounced in Group C when compared with Group P (p interaction = 0.045).

Comparing the variation of IOP between M0 and M1, it was observed that Group C showed a reduction in IOP of 14.2% and 5.17% in Group P ($p = 0.01$). However, between M0 and M2, IOP showed a 16% reduction in Group C and 7.55% in Group P, but with a $p = 0.064$.

Similar analyses were done for the hemodynamic parameters in both groups. The behavior of MAP at moments 0, 1, and 2 can be seen in Figure 2, which shows that the variation of MAP along the study was significant in each group (p time = 0.001). Once more, the reduction in MAP was more pronounced in Group C when compared with Group P

Table I – Baseline Characteristics of Groups C and P.

	Group C (n = 33)	Group P (n = 35)	p
Age	63.42 \pm 15.34	69.11 \pm 10	NS
Gender (n)			
Male	13	13	
Female	20	22	NS
BMI (kg.m ²)	26.34 \pm 6.45	25.9 \pm 6.12	NS
Physical status (n)			
ASA I	3	1	
ASA II	27	26	NS
ASA III	3	8	
Co-morbidities (n)			
Hypertension	15	18	NS
Diabetes mellitus	9	6	NS
Heart failure	0	1	NS
Ischemic cardiovascular disease		1	0NS
COPD	2	2	NS
Smoking	6	10	NS
Drugs used (n)			
Beta-blockers	6	5	NS
ACE inhibitors	5	12	NS
Benzodiazepines	0	2	NS
Diuretics	6	6	NS
Initial parameters M0			
IOP (mmHg)	13.32 \pm 3.96	12.38 \pm 2.97	NS
MAP (mmHg)	106.5 \pm 18	95.3 \pm 17.4	0.011
HR (bpm)	72.4 \pm 13.5	71.7 \pm 11.4	NS
SpO ₂ (%)	96.9 \pm 1.63	96.2 \pm 1.65	NS
Ramsay 1 (n)	13	10	
Ramsay 2 (n)	19	24	NS
Ramsay 3 (n)	1	0	

NS = non-significant;

Group C = Clonidine; Group P = Placebo;

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; IOP = intra-ocular pressure; MAP = mean arterial pressure; HR = heart rate; SpO₂ = peripheral oxygen saturation.

(p interaction < 0.001) and both groups were homogenous ($p = 0.93$). Between M0 and M1, it was observed a 16.9% reduction in MAP in Group C and a 2.8% increase in Group P ($p < 0.001$), and between M0 and M2 there was a partial recovery of MAP in Group C, but it still showed a 8.55% reduction in Group C and 3.5% increase in Group P ($p = 0.004$).

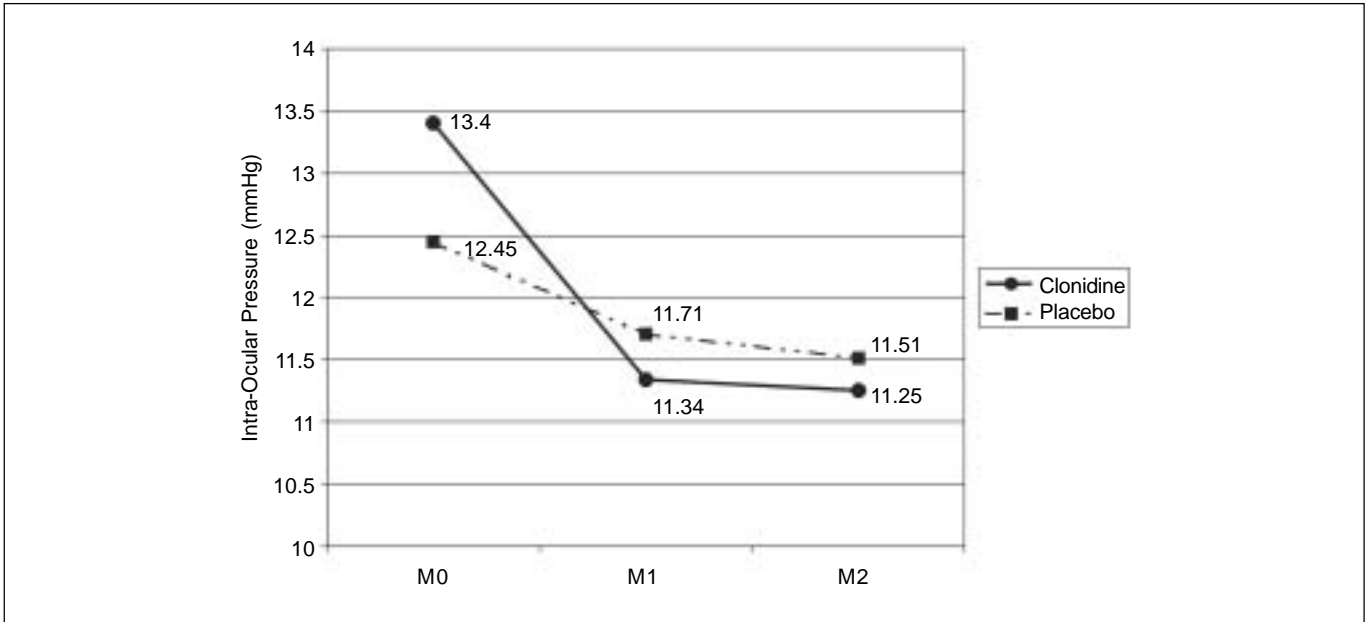


Figure 1 – Behavior of the Mean Intra-ocular Pressure Throughout the Study, at M0, M1, and M2 (ANOVA for repeated measures).

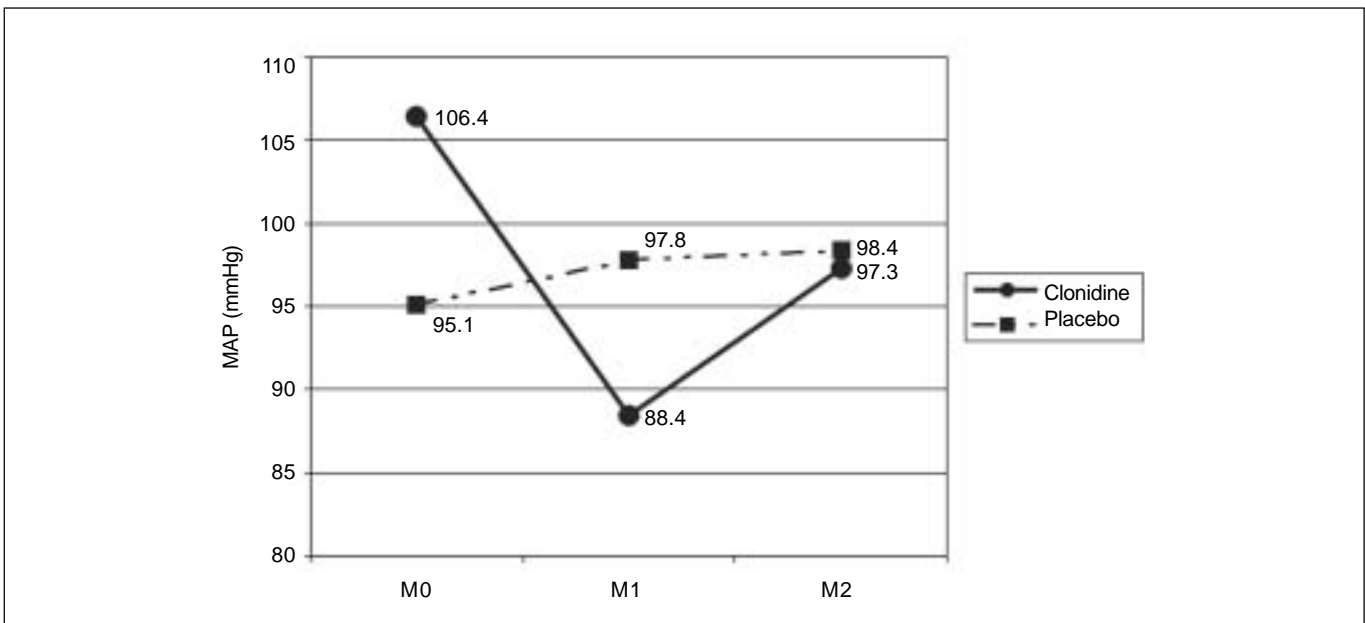


Figure 2 – Behavior of the Mean Blood Pressure Throughout the Study, at M0, M1 and M2 (ANOVA for repeated measures).

The heart rate was reduced throughout the study in both groups (p time < 0.001); however, it demonstrated a different behavior between both groups, with a more pronounced decrease in Group C (p interaction = 0.02), but both groups were homogenous regarding HR (p group = 0.62) (Figure 3). Between M0 and M1 there was a 6.4% reduction in HR in Group C and 1.11% in Group P, $p = 0.016$, and between M0 and M2 Group C showed a 9% reduction while Group P showed a 1.7% reduction ($p = 0.016$).

All patients maintained normal oxygen saturation. Both groups presented discrete and similar variations in SpO_2 (p interaction = 0.07), which was not clinically significant. Mean SpO_2 at M0 was 96.9 ± 1.7 in Group C and 96.21 ± 1.7 in Group P. At M1, it was 96.1 ± 2.15 in Group C and 96.48 ± 1.5 in Group P. At M2, it was 97.58 ± 1.5 in Group C and 97.3 ± 1.4 in Group P.

The Ramsay sedation scale (Figure 4) showed different variations throughout the study (p time < 0.001) and between

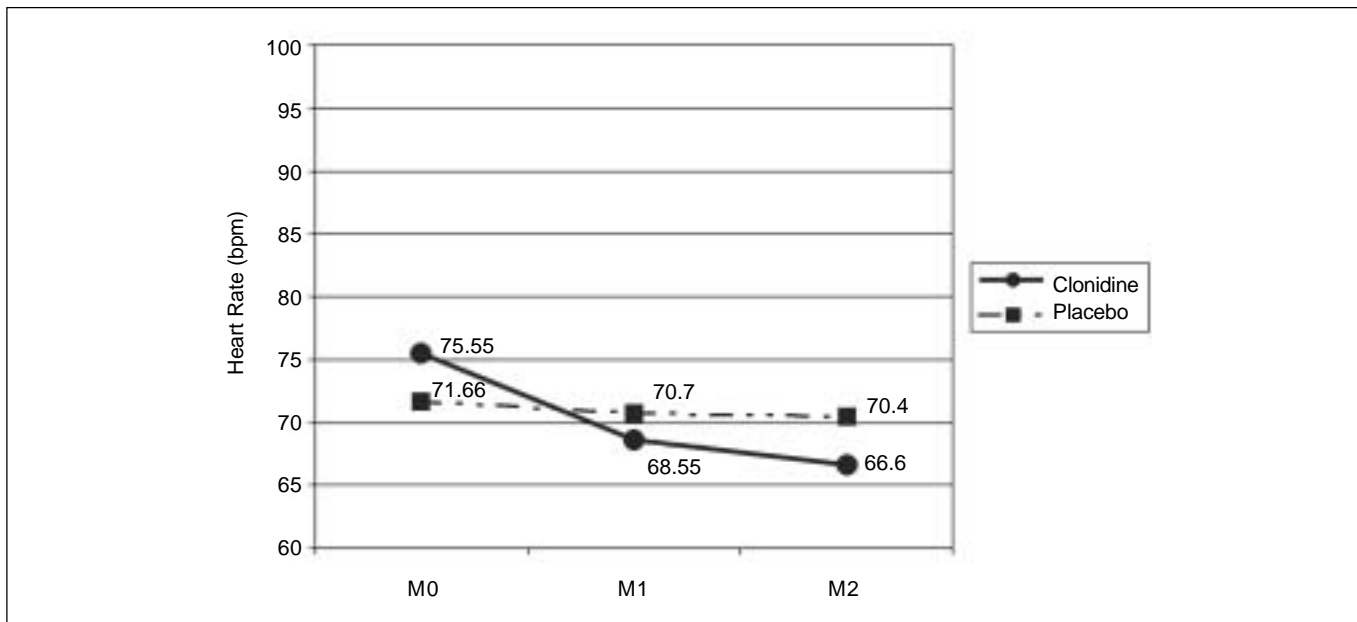


Figure 3 – Behavior of the Mean Heart Rate Throughout the Study, at M0, M1 and M2 (ANOVA for repeated measurements).

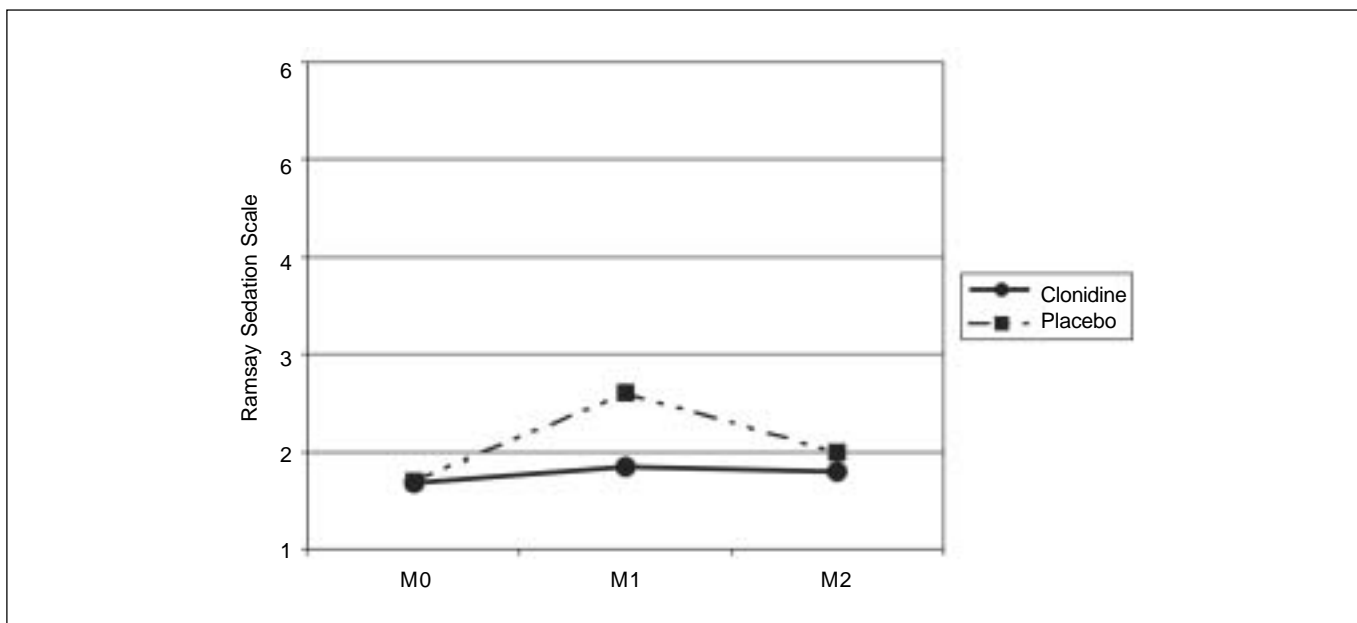


Figure 4 – Degree of Sedation Throughout the Study, at M0, M1, and M2 (ANOVA for repeated measures).

both groups (p interaction < 0.001), with a small increase in the degree of sedation in Group C at M1 (mean 2.6 ± 0.81) when compared with Group P (mean 1.84 ± 0.37), $p < 0.0001$. Differences in the incidence of hypotension, bradycardia, tachycardia, ventilatory depression, or hypoxemia between both groups were not statistically significant. However, 12 patients in the placebo group developed intraoperative hypertension (Table II).

All patients in both groups fulfilled the criteria for anesthesia discharge immediately after the end of the surgery, except for one patient in Group P, who needed anti-hypertensive treatment in the postoperative period, delaying his discharge from the hospital.

The mean degree of satisfaction of patients in Group C was 9.8 ± 0.56 on a scale from 0 to 10, and 9.79 ± 0.43 in Group P, with $p = 0.94$.

Table II – Incidence of Adverse Effects

	Group C (n)	Group P (n)	p	RR	CI 95%
Hypotension	1	0	0.30	-	-
Hypertension	0	12	<0.001	0.657	0.52 – 0.83
Bradycardia	1	1	0.96	1.06	0.64 – 17.7
Tachycardia	0	0	-	-	-
Respiratory depression	0	0	-	-	-
Hypoxemia	0	1	0.33	-	-

Group C = clonidine; Group P = placebo.

DISCUSSION

This study compared the use of intravenous clonidine with placebo in ophthalmological surgeries. Clonidine reduced IOP, maintained hemodynamic stability, and light sedation (Ramsay 2 and 3) intraoperatively.

The reduction in blood pressure provided by the sympatholytic activity of clonidine demonstrated to be a protective factor for the development of intraoperative hypertension (RR 0.657).

In general, phacoemulsification does not last more than 30 minutes. In this study, the longer duration of the surgery might have contributed for a reduction in the effects of clonidine on the reduction of IOP at the end of the surgery. Surgeries in the present study lasted longer since they were performed at a teaching hospital. Although the reduction in IOP in the Clonidine Group had been greater at the end of the surgeries, this reduction was not significant.

In the immediate postoperative period, the state of consciousness did not differ between both groups. Clonidine had the advantage of maintaining patients more sedated, in a state of mild sedation without losing consciousness or developing hypoxemia. The length of stay in the recovery room was similar in both groups and all patients, who presented discharge criteria immediately after the end of the surgeries, but for one patient in the Placebo Group. This patient had a longer stay in the recovery room due to a treatment of hypertension.

The use of the intravenous route and the possibility to administer clonidine at the pre-anesthetic preparation room made for a safe administration, which can be done in all outpatients. When it is administered by mouth, it cannot be controlled by the physician, depends on patient compliance, and is associated with an irregular absorption. The intravenous administration of clonidine has a peak of action after 30 minutes and, therefore, can be administered closer to the time of surgery than oral clonidine, whose peak of action is around 2 and 4 hours. Thus, the possible adverse effects would be monitored more safely intraoperatively.

The determination of IOP during the procedure demonstrated a clear benefit of clonidine in the surgical treatment of cata-

ract. However, measurement of IOP after peribulbar block and the use of the Honan intraocular pressure reducer, when one should observe the greatest benefit of clonidine, were not possible due to operational reasons. Besides, data recording ended the moment the patient fulfilled the post-anesthetic discharge criteria, and only patients who developed any intercurrent were followed-up postoperatively.

The safety of clonidine was evaluated through its potential adverse effects. The side effects of clonidine, a non-selective α_2 -agonist, are secondary to sympatholytic responses. On the doses used in the present study, mild to moderate decrease in blood pressure and heart rate, sedation, anxiolysis, and analgesic synergism were expected¹³. Clonidine resulted in a reduction in the concentration of catecholamines and, consequently, reduced heart rate and blood pressure, decreasing perioperative tachycardia and hypertension, especially in hypertensive patients who present greater variations in cardiac rhythm and blood pressure than the general population¹². On the studies quoted by Ghignone³ and Filos¹⁰, a 5% incidence of mean arterial pressure < 70 mmHg and 5% to 10% incidence of heart rate < 55 bpm were observed without cardiac arrest or mortality. In the present study, clonidine did not increase the risk of bradycardia (RR 1.06) and hypotension. All those intraoperative sympatholytic effects are expected and desired in this type of surgery, since they promote greater hemodynamic stability in those patients, who are usually elderly with some comorbidities, especially cardiovascular. However, it has been demonstrated that 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ of oral clonidine attenuates the parasympatholytic response to atropine, requiring greater doses of this drug to treat episodes of bradycardia secondary to surgery, represented by the ocular-cardiac reflex, or even by the direct action of clonidine, although rare, as a sympatholytic agent¹¹.

In conclusion, the use of intravenous clonidine as a pre-anesthetic medication, administered 30 minutes before ophthalmologic procedures, demonstrated to be effective in reducing IOP and maintaining hemodynamic stability besides protecting against the development of hypertension. Sedation levels varied from light to moderate without influencing the length of stay in the recovery room.

Thus, under the conditions of the present study, intravenous clonidine demonstrated clinical benefits in patients undergoing surgical treatment of cataract.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

01. Bernard JM, Hommeril JL, Passuti N et al. — Postoperative analgesia by intravenous clonidine. *Anesthesiology*, 1991;75: 577-582.
02. Loayza Hidalgo MP, Auzani JAS et al. — The clinical effect of small oral clonidine doses on perioperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*, 2005;100: 795-802.
03. Ghignone M, Calvillo O, Quintin L — Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology*, 1987;67:3-10.
04. Yotsui T — Clonidine premedication prevents sympathetic hyperactivity but does not prevent hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Anesth*, 2001;15:78-82.
05. Stocche RM, Klamt JG, Garcia LV — Clonidina venosa no controle da hipertensão arterial perioperatória em cirurgias de catarata. Estudo retrospectivo. *Rev Bras Anesthesiol*, 2000;50: 289-293.
06. Stocche RM, Garcia LV, Klamt JG — Medicação pré-anestésica com clonidina por via oral em cirurgias de catarata. *Rev Bras Anesthesiol*, 2000;50:278-282.
07. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A et al. — Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 2004;101:284-293.
08. Nishina K, Mikawa K, Uesugi T et al. — Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology*, 2002;96:323-329.
09. Ghignone M, Noe C, Calvillo O et al. — Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly: the effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics and anesthetic requirements. *Anesthesiology*, 1988;68:707-716.
10. Filos KS, Patroni O, Goudas LC et al. — A dose-response study of orally administered clonidine as premedication in the elderly: evaluating hemodynamic safety. *Anesth Analg*, 1993;77:1185-1192.
11. Nishikawa T, Dohi S — Oral clonidine blunts the heart rate response to intravenous atropine in humans. *Anesthesiology*, 1991; 75:217-222.
12. Parlow JL, Begou G, Sagnard P et al. — Cardiac baroreflex during the postoperative period in patients with hypertension: effect of clonidine. *Anesthesiology*, 1999;90:681-692.

13. Weindler J, Kiefer RT, Ripka A et al. — Low-dose oral clonidine as premedication before intraocular surgery in retrobulbar anesthesia. *Eur J Ophthalmol*, 2000;10:248-256.

RESUMEN

Lemes ET, Van Der Fritz F, Homrich PHP, Stolz AP, Freitas JCM, Fortis EAF — Clonidina por Vía Venosa en el Preoperatorio del Tratamiento Quirúrgico de Catarata: Evaluación del Beneficio Clínico.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: La clonidina ha sido utilizada en la anestesia por añadir propiedades analgésicas y sedativas, y por proporcionar una mayor estabilidad hemodinámica con reducción de la presión intraocular. Este estudio evalúa los efectos clínicos de la clonidina ($2,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$), por vía venosa, en la presión Intraocular (PIO), en la hemodinámica y en la recuperación postanestésica del tratamiento quirúrgico de catarata.

MÉTODOS: Se realizó un ensayo clínico a doble ciego, controlado por placebo y con distribución aleatoria, que incluyó pacientes que fuesen realizar operación de catarata bajo bloqueo peribulbar. Después de la monitorización, Momento 0 (M0), se realizaron las medidas iniciales de PIO, presión arterial media (PAM), frecuencia cardíaca (FC), SpO_2 y el grado de sedación (Ramsay), y entonces se administró el placebo (Grupo P) o la clonidina (Grupo C) por vía venosa. Treinta minutos después, Momento 1 (M1), se repetían las medidas y nuevamente al fin de la operación, Momento 2 (M2).

RESULTADOS: Entre M0 y M1, hubo una disminución diferente de la PIO, 14,5% en el Grupo C y 5,25% en el P ($p = 0,01$), manteniendo sus medias reducidas en M2. La PAM del Grupo C se redujo un 17% de M0 a M1 y subió un 3,5% en el Grupo P ($p < 0,001$), con una recuperación de la PAM del Grupo C hasta M2 ($p = 0,17$). La FC disminuyó 6,4% en el Grupo C y 1% en el Grupo P ($p = 0,1$) de M0 a M1. Se registró un aumento de la sedación en el Grupo C con relación al P ($p < 0,001$), sin embargo sin que ocurriera depresión respiratoria. El RR de hipertensión arterial en el intraoperatorio del Grupo C fue 0,657 (IC95% 0,517 a 0,835), $p < 0,01$. No hubo diferencias con relación a la incidencia de la taquicardia, hipoxemia, hipotensión arterial, ni atraso del alta hospitalaria.

CONCLUSIONES: La clonidina, en las condiciones de este estudio, fue un fármaco seguro y redujo la PIO y el riesgo de hipertensión arterial intraoperatoria sin retardar el alta hospitalaria.