

Influência da Clonidina na Anestesia Inalatória com Sevoflurano em Adultos. Avaliação pelo Índice Bispectral

Rogean Rodrigues Nunes TSA¹, Sara Lúcia Cavalcante, TSA², Thomaz Zeferino³

RESUMO

Nunes RR, Cavalcante SL, Zeferino T - Influência da Clonidina na Anestesia Inalatória com Sevoflurano em Adultos. Avaliação pelo Índice Bispectral

Justificativa e Objetivos - Clonidina tem sido descrita como capaz de reduzir consumo de agentes anestésicos. O objetivo deste estudo foi verificar a influência da clonidina na concentração expirada do sevoflurano.

Método - Vinte e quatro pacientes adultas, estado físico ASA I, submetidas a mamoplastia estética foram divididas aleatoriamente em dois grupos. No GI (n = 12), foi administrada clonidina venosa (3 µg.kg⁻¹) antes da indução. No grupo II (n = 12) foi utilizada solução fisiológica 0,9%. Em ambos os grupos a indução foi inalatória (técnica do volume corrente), com 66% de N₂O em O₂ e sevoflurano na concentração expirada de 4-5% até obter índice bispectral entre 30-45. Após intubação traqueal foi mantido N₂O em O₂ (66%) e sevoflurano titulado para manter o índice bispectral entre 30-45. Foram analisados os parâmetros hemodinâmicos (PA, FC), saturação periférica da Hb (SO₂), saturação regional da Hb cerebral (SpO₂) e concentração expirada de sevoflurano nos seguintes momentos: M1 (antes da clonidina / SF 0,9%), M2 (antes da indução), M3 (antes da IOT), M4 (após a IOT), M5 (antes da incisão), M6 (após a incisão), M7 (30 minutos de operação), M8 (60 minutos de operação), M9 (90 minutos de operação), M10 (interrupção do anestésico inalatório), M11 (despertar). Foi avaliado também o tempo de despertar.

Resultados - A clonidina reduziu a concentração expirada de sevoflurano nos tempos T5 a T10. Não foram observadas mudanças clinicamente significativas nos parâmetros hemodinâmicos. O tempo de despertar médio foi semelhante nos dois grupos.

Conclusões - Os resultados mostram que a clonidina, nas condições deste estudo, é efetiva em reduzir a concentração expirada do sevoflurano, mantendo estabilidade hemodinâmica e não prolongando o tempo de despertar.

UNITERMOS: ANALGÉSICOS: clonidina; ANESTÉSICOS, Volátil: sevoflurano; MONITORIZAÇÃO: eletroencefalografia, índice bispectral

SUMMARY

Nunes RR, Cavalcante SL, Zeferino T - Influence of Clonidine on Inhalational Anesthesia with Sevoflurane in Adults. Evaluation by Bispectral Index

Background and Objectives - Clonidine has been described as capable to reduce anesthetic agents' consumption. The aim of this study was to evaluate the influence of clonidine in sevoflurane expired concentration.

Methods - Twenty-four adult patients, physical status I, submitted to cosmetic mammoplasty were distributed into two groups: Group I (n=12) received intravenous clonidine before induction (3 µg.kg⁻¹); Group II (n=12) received 0.9% saline solution. Both groups received inhalational induction (tidal volume technique) with 66% of N₂O in O₂ with sevoflurane expired concentration of 4-5% until BIS of 30-45 was obtained. After tracheal intubation, 66% of N₂O in O₂ and titrated sevoflurane were maintained to keep BIS at 30-45. Hemodynamic parameters (BP, HR), Hb peripheral saturation (SO₂), regional saturation of cephalic Hb (SpO₂) and sevoflurane expired concentration were measured in the following moments: M1 (before clonidine/0.9% saline), M2 (before induction), M3 (before TI), M4 (after TI), M5 (before incision), M6 (after incision), M7 (30' after beginning of surgery), M8 (60' after beginning of surgery), M9 (90' after beginning of surgery), M10 (interruption of inhalational anesthetics) and M11 (arousal). Time for arousal has been also evaluated.

Results - Clonidine has reduced sevoflurane expired concentration in moments M5 to M10. There were no significant changes in hemodynamic parameters. Mean arousal time was similar for both groups.

Conclusions - Results have shown that clonidine is effective in reducing sevoflurane expired concentrations preserving hemodynamic stability and not delaying arousal time.

KEY WORDS: ANALGESICS: clonidine; ANESTHETICS, Volatile: sevoflurane; MONITORING: electroencephalographic, bispectral index

* Trabalho realizado no Serviço de Anestesiologia do Hospital São Lucas - de Anestesia e Cirurgia, Fortaleza - CE; Trabalho vencedor do Prêmio SBA/ABBOTT de 1998

1. Diretor Clínico e Chefe da Anestesiologia do Hospital São Lucas - de Anestesia e Cirurgia. Professor substituto de Anestesiologia da Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará

2. Anestesiologista do Hospital São Lucas - de Anestesia e Cirurgia, Professora Adjunta Doutora de Anestesiologia da Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará. Responsável pelo CET-SBA do HUWC-UFC.

3. Anestesiologista do Hospital São Lucas de Cirurgia e Anestesia

Correspondência para Dr. Rogean Rodrigues Nunes
Av. Santos Dumont 7797/1201 Bl.Dunas - Praia do Futuro
60190 800 Fortaleza - CE

Apresentado em 10 de setembro de 1998

Aceito para publicação em 11 de novembro de 1998

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Durante anestesia geral a associação de drogas anestésicas se faz necessária objetivando diminuir os efeitos colaterais, beneficiando-se do efeito sinérgico ou aditivo, os quais propiciam a redução da necessidade de tais anestésicos individualmente.

Vários autores relatam a redução do consumo de anestésicos gerais com o uso da clonidina, um agonista α_2 -adrenérgico com propriedades sedativas, hipnóticas e analgésicas^{1,2}. Em revisão da literatura, não encontramos trabalhos relacionando o sinergismo da clonidina por via venosa, e o sevoflurano, com avaliação de profundidade anestésica através do Índice Bispectral (BIS). Para obtenção de dados mais fidedignos, em todos os pacientes a profundidade anestésica foi monitorizada com eletroencefalograma multiprocessado através do BIS³⁻⁵. O ob-

jetivo deste estudo é investigar a influência da clonidina na anestesia inalatória com sevoflurano em adultos.

MÉTODO

Após aprovação pela Comissão de Ética participaram do estudo duplamente encoberto, 24 pacientes adultas, do sexo feminino, com idade entre 20 e 35 anos, estado físico ASA I, índice biomassa 23 a 28, submetidas a mamoplastia estética. Em nenhuma das pacientes foi utilizada medicação pré-anestésica. Na sala de operação as pacientes foram monitorizadas com esfigmomanômetro para medida da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), por método automático, oxímetro de pulso para medida da SpO₂, capnógrafo para medida da P_{ET}-CO₂ e cardioscopia na derivação D_{II}. A temperatura foi monitorizada continuamente com sensor nasofaríngeo e mantida entre 36 e 37°C com auxílio de lençol térmico. A seguir foi feita a venoclise e os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos:

Grupo I (n = 12 (clonidina venosa) e Grupo II (n = 12) (solução fisiológica 0,9%). A clonidina foi administrada no grupo I em 100 ml de solução fisiológica (SF) a 0,9% na dose de 3 µg.kg⁻¹, administrado durante 10 minutos. No grupo II foi utilizada apenas solução fisiológica 0,9% (100 ml) durante 10 minutos. Em ambos os grupos a indução da anestesia foi feita imediatamente após o término da administração das soluções, (SF 0,9% ou SF 0,9% + Clonidina). A indução da anestesia foi realizada sob máscara com sevoflurano associado ao óxido nitroso a 66% em oxigênio, através da técnica do volume corrente⁶, com os seguintes fluxos de gases: oxigênio = 1 L.min⁻¹, N₂O = 2 L.min⁻¹. A concentração expirada de sevoflurano ficou entre 4% e 5% medida por analisador de gases. A análise da profundidade anestésica foi obtida através de avaliação eletroencefalográfica com eletrodos de cloreto de prata distribuídos em 04 canais (Fz7, Fz8, Cz, X1), sendo realizado teste de impedância e iniciada a leitura quando a mesma apresentou-se abaixo de 2000 OHMS (Ω). Assim foi analisado o Índice Bispectral (BIS) com o monitor de EEG apropriado. Antes do início da anestesia o BIS foi obtido solicitando ao paciente que permanecesse com os olhos fechados.

Foi medida também a saturação regional de hemoglobina cerebral (rSO₂) através de aparelho específico, sendo considerado como normais valores entre 60 e 75, com sensor adaptado na região frontal⁷⁻⁹.

Nos dois grupos, a intubação orotraqueal (IOT) foi procedida quando o BIS situou-se entre 30 e 45. Em todos os pacientes foi utilizado vecurônio 0,15 mg.kg⁻¹ por via venosa para facilitar a IOT, quando o BIS atingiu 50, sendo as doses subseqüentes aplicadas para manter a relação T4/T1 menor que 10%. A monitorização do bloqueio neuromuscular foi feita através de monitor, sendo obtida a se-

quência de quatro estímulos a cada 14 segundos e a extubação programada com T4/T1 > 75%.

Após a intubação a frequência respiratória foi ajustada para manter a P_{ET}-CO₂ entre 30 e 35 mmHg, com volume corrente de 8 ml.kg⁻¹. A ventilação foi feita através de sistema de anestesia semi-fechado com absorvedor de CO₂, com fluxo de 1 L.min⁻¹ de N₂O e 0,5 L.min⁻¹ de O₂, sendo o sevoflurano vaporizado através de vaporizador específico. Durante o ato anestésico as concentrações expiradas de sevoflurano foram alterados para manter um BIS entre 30 e 45. Os parâmetros hemodinâmicos foram aferidos de cinco em cinco minutos durante o procedimento. Ao final do procedimento foi mantida a mesma frequência respiratória (FR), interrompida a administração de sevoflurano e N₂O e aumentando o fluxo de O₂ para 5 L.min⁻¹. Para fins de estudo estatístico entre os grupos, foram analisados 11 momentos: M1 Antes da infusão de clonidina ou SF 0,9%, M2 = Antes da indução anestésica, M3 = antes da IOT, M4 = imediatamente após IOT, M5 = antes da incisão, M6 = após incisão, M7 = 30 min de cirurgia, M8 = 60 minutos de cirurgia, M9 = 90 min de cirurgia, M10 = interrupção da administração do anestésico inalatório (sevoflurano e N₂O), M11 = despertar. Em cada tempo citado foram analisadas as seguintes variáveis: BIS, PAS, PAD, rSO₂, FC, SO₂, e concentração expirada (CE) de sevoflurano. O tempo de despertar foi considerado como: desde a interrupção do anestésico até um BIS ≥ 90 ou abrir os olhos espontaneamente.

Os parâmetros hemodinâmicos considerados limites inferiores no protocolo foram PAS = 80 mmHg, PAD = 60 mmHg. O limite superior de PAS e PAD foram considerados clinicamente importantes acima de 20% do valor de M1. A FC com variações maiores de 20% em relação aos valores de M1 foram considerados de significância clínica.

A análise estatística foi feita pela análise de variância, segundo modelo com medidas repetidas com dois fatores (Grupo e Momento) de classificação, sendo aplicado o teste de Tuckey para comparação das medidas.

RESULTADOS

Os dois grupos foram homogêneos em relação ao peso, idade, estado físico, altura e sexo.

Os valores da PAS, PAD, FC e CE nos momentos estudados, estão anotados nas tabelas I e II.

O índice bispectral analisado por tempo, comparando-se os grupos I e II não mostrou diferença significativa (p > 0,05). As variações estão ilustradas na figura 1.

Na variável PAS, em nenhum dos grupos houve diminuição a valores abaixo de 80 mmHg, entretanto, na comparação por tempo entre os dois grupos, nos momentos M9 e M10 houve diferença significativa (p < 0,05). M9 (I II) e M10 (III) (Figura 2).

INFLUÊNCIA DA CLONIDINA NA ANESTESIA INALATÓRIA COM SEVOFLURANO EM ADULTOS.
 AVALIAÇÃO PELO ÍNDICE BISPECTRAL

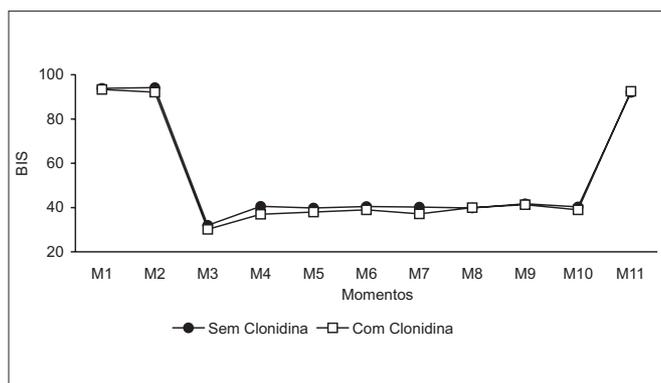


Figura 1 - Índice Bispectral (BIS) $p > 0,05$ entre todos os Momentos

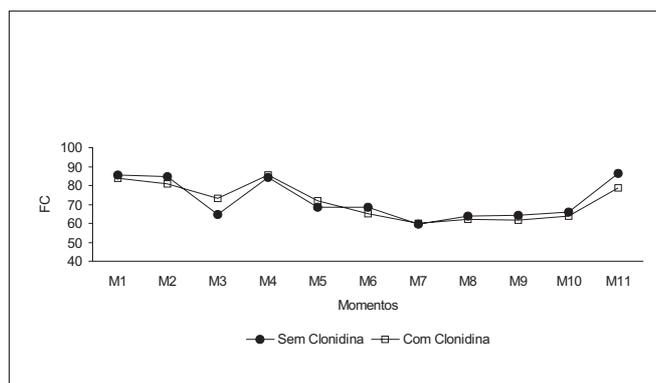


Figura 4 - Frequência Cardíaca ($p < 0,05$ em M3 e M11)

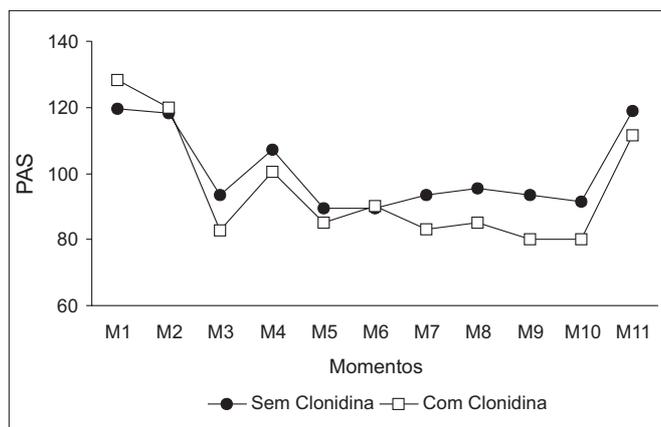


Figura 2 - Pressão Arterial Sistólica ($p > 0,05$ em M9 e M10)

Com relação a PAD a análise por tempo entre grupos I e II, os momentos M2, M7 e M10 mostraram diferença a nível de significância $p < 0,05$ (Figura 3).

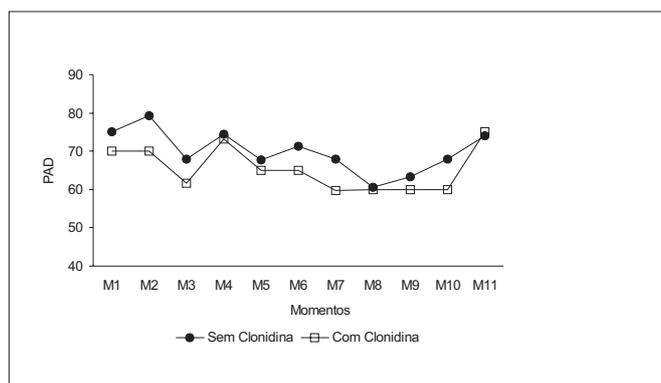


Figura 3 - Pressão Arterial Diastólica ($p < 0,05$ nos Momentos M2, M7 e M10)

Na variável FC apenas o M3 e M11 comparando-se os grupos I e II mostraram diferenças significativas ($p < 0,05$) (Figura 4).

No que diz respeito a rSO_2 não foi observado diferença significativa comparando os dois grupos em cada tempo ($p > 0,05$), nem comparando os valores de cada grupo isolado ($p > 0,05$) (figura 5). Em ambos os grupos a SO_2 foi mantida acima de 96 em todos os momentos. No que diz respeito a variável da concentração expirada, a análise de variância dos grupos mostrou diferença significativa por grupo, por momento e por momento *versus* grupo ($p < 0,05$). Quando aplicado o teste de Tukey, foi observado que dentro de cada momento os dois grupos (I e II) mostraram diferenças significativas em: M5 (I \neq II), M6 (I \neq II), M7 (I \neq II), M8 (I \neq II), M9 (I \neq II), M10 (I \neq II) ($p < 0,05$). Entretanto, analisando cada grupo isoladamente, no grupo I os momentos M5, M6, M7, M8, M9, M10, mostraram-se estatisticamente iguais $p > 0,05$ (Tabelas I, II e figura 6).

A duração da anestesia (média) no grupo I foi de 174 minutos e no grupo II, 165 minutos ($p > 0,05$). O tempo de despertar (médio) no grupo I foi 11,1 min e no grupo II foi 10,3 ($p > 0,05$).

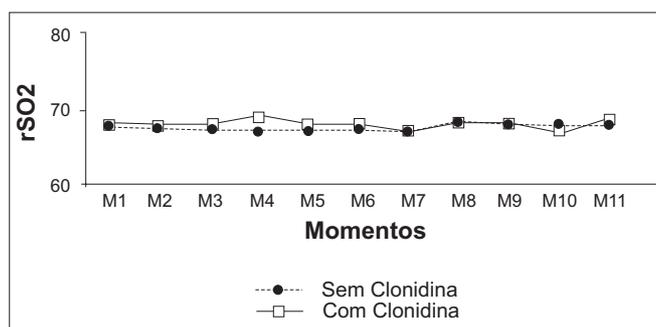


Figura 5 - Saturação Regional da Hemoglobina Cerebral ($p > 0,05$ em todos os Momentos)

Tabela I -Valores da Pressão Arterial e da Frequência Cardíaca nos Momentos Estudados (Média ± DP)

Momentos	PAS		PAD		FC	
	Grupo I	Grupo II	Grupo I	Grupo II	Grupo I	Grupo II
M1	128,33 ± 3,89	119,67 ± 1,15	70,00 ± 0,00	75,08 ± 2,15	84,00 ± 0,00	85,58 ± 4,10
M2	120,00 ± 0,00	118,33 ± 3,89	70,00 ± 0,00	79,25 ± 1,76	81,00 ± 0,00	84,75 ± 3,41
M3	82,92 ± 4,50	93,42 ± 4,89	61,67 ± 3,89	67,92 ± 3,96	73,00 ± 0,00	64,67 ± 3,11
M4	100,42 ± 9,16	107,08 ± 13,56	73,25 ± 4,33	74,42 ± 5,23	85,50 ± 1,00	84,08 ± 6,67
M5	85,00 ± 0,00	89,58 ± 2,61	65,00 ± 0,00	67,67 ± 4,25	72,00 ± 0,00	68,33 ± 3,65
M6	90,00 ± 0,00	89,33 ± 2,31	65,00 ± 0,00	71,25 ± 6,78	65,00 ± 0,00	68,67 ± 4,64
M7	83,00 ± 0,00	93,33 ± 5,47	59,83 ± 0,58	67,92 ± 4,50	60,00 ± 0,00	59,50 ± 2,75
M8	85,00 ± 0,00	95,42 ± 1,44	60,00 ± 0,00	60,58 ± 2,02	62,00 ± 0,00	63,83 ± 1,80
M9	80,00 ± 0,00	93,42 ± 1,88	60,00 ± 0,00	63,33 ± 0,78	61,67 ± 1,15	64,33 ± 2,99
M10	80,00 ± 0,00	91,33 ± 2,06	60,00 ± 0,00	67,92 ± 3,96	64,00 ± 0,00	66,00 ± 2,59
M11	111,67 ± 6,51	118,75 ± 8,01	75,08 ± 1,93	74,08 ± 3,63	78,83 ± 4,51	86,25 ± 4,29

Tabela II -Valores do BIS e da Concentração Expirada do Sevoflurano nos Momentos Estudados (Média ± DP)

Momentos	BIS		CE	
	Grupo I	Grupo II	Grupo I	Grupo II
M1	93,33 ± 0,89	93,83 ± 0,39		
M2	92,08 ± 0,29	94,17 ± 1,64		
M3	30,17 ± 0,58	32,00 ± 2,80	4,35 ± 0,35	4,57 ± 0,27
M4	37,00 ± 0,00	40,50 ± 1,78	3,53 ± 0,21	3,80 ± 0,20
M5	38,00 ± 0,00	39,83 ± 1,75	1,10 ± 0,00	1,79 ± 0,03
M6	39,00 ± 0,00	40,42 ± 1,44	1,10 ± 0,00	1,87 ± 0,06
M7	37,17 ± 0,39	40,17 ± 2,21	1,40 ± 0,00	2,13 ± 0,12
M8	40,00 ± 0,00	39,83 ± 3,21	1,60 ± 0,00	2,17 ± 0,07
M9	41,25 ± 0,87	41,67 ± 2,35	1,51 ± 0,03	2,18 ± 0,04
M10	39,00 ± 0,00	40,25 ± 1,22	1,50 ± 0,03	2,09 ± 0,05
M11	92,50 ± 0,80	92,00 ± 0,95	0,19 ± 0,03	0,27 ± 0,05

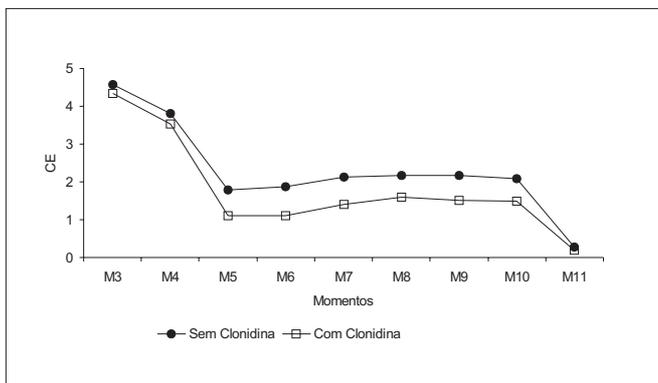


Figura 6 -Concentração Expirada de Sevoflurano (p < 0,05 em M5 até M10)

DISCUSSÃO

Vários autores mostraram redução da necessidade de anestésicos inalatórios¹⁰⁻¹³ e venosos¹⁴⁻¹⁵ com uso de clonidina por via oral e, recentemente, Entholzner e colaboradores relataram redução da CE de isoflurano quando clonidina, por via venosa foi usada como adjuvante ao isoflurano¹⁶. A monitorização pelo BIS nos permitiu manter a profundidade anestésica dentro de padrão único evitando assim valores falso positivos de alterações hemodinâmicas que não representavam mudanças no nível de hipnose cerebral. Em ambos os grupos, as variações na PAS, PAD e FC não ultrapassaram valores considerados limites (superiores ou inferiores) apesar de nos momentos M9 e M10 quando comparados os grupos I e II para PAS, mostrarem diferenças significativa, sendo os valo-

res menores observado no grupo I (figura 2), o que não foi acompanhado por variações na FC ou PAD nestes mesmos tempos. Além disso tais variações não refletiram mudanças na saturação regional da hemoglobina cerebral (rSO₂) (figura 5). É importante frisar que apesar da diferença estatisticamente significativa entre alguns grupos em relação as variáveis PAS, PAD e FC, essas diferenças não se mostraram de significância clínica, visto que não atingiram em nenhum momento os valores pré-estabelecidos pelo protocolo.

A análise da concentração expirada do sevoflurano antes e imediatamente após a IOT não apresentou significância estatística quando comparamos os dois grupos em cada tempo, entretanto a mesma análise antes da incisão cirúrgica até a interrupção do anestésico mostrou significância estatística em cada grupo, onde o grupo I sempre apresentou os valores mais baixos (figura 6). No que diz respeito ao despertar (M11), apesar do grupo I apresentar valores inferiores, o tempo de despertar em ambos os grupos não diferiram estatisticamente.

Concluindo, este estudo mostrou ser a clonidina efetiva em reduzir a necessidade do sevoflurano sem alterar padrões hemodinâmicos de maneira clinicamente significativa, mantendo o tempo de despertar similar, sendo boa opção não só em anestésias regionais¹⁷ ou venosas, como também em associação com o sevoflurano.

RESUMEN

Nunes RR, Cavalcante SL, Zeferino T - La Influencia de Clonidina en la Anestesia Inhalatoria con Sevoflurano en Adultos. Evaluación para el Índice Bispectral

Justificativa y Objetivos - Clonidina ha sido descrita como apta de reducir el gasto de agentes anestésicos. El objetivo de este trabajo fue comprobar la influencia de la clonidina en la concentración expirada del sevoflurano.

Método - Participaron del estudio, 24 pacientes adultas, sometidas a mamoplastia estética, estado físico ASA I, aleatoriamente divididas en dos grupos: grupo I (n = 12), donde se administró clonidina (3 µg.kg⁻¹) por vía venosa antes de la inducción y grupo II (n = 12), donde fue utilizada solución fisiológica 0,9%. En ambos grupos la inducción fue inhalatoria (técnica del volumen corriente), con 66% de N₂O en O₂ y sevoflurano en la concentración expirada de 4-5% hasta obtener índice bispectral entre 30-45. Después de la intubación traqueal fue mantenido N₂O en O₂ (66%) y sevoflurano titulado para mantener el índice bispectral entre 30-45. Fueron analizados los parámetros hemodinámicos (PA, FC), saturación periférica de Hb (SO₂), saturación regional de Hb cerebral (SpO₂) y concentración expirada de sevoflurano en los siguientes momentos: M1 (antes de la clonidina/SF 0,9%), M2 (antes de la inducción), M3 (antes de la IOT), M4 (después de la IOT), M5 (antes de la incisión), M6 (después de la incisión), M7 (30 minutos de la operación), M8 (60 minutos de operación), M9 (90 minutos de operación), M10 (interrupción del anestésico inhalatorio), M11 (despertar). También se evaluó el tiempo de despertar.

Resultados - La clonidina redujo la concentración de sevoflurano en los tiempos M5 a M10. No fueron observados cambios en los parámetros hemodinámicos fuera de las fajas

clínicamente significantes. El tiempo medio de despertar en los dos grupos fueron similares.

Conclusiones - Los resultados muestran que la clonidina, en las condiciones de este estudio, es eficaz reduciendo la concentración expirada del sevoflurano, manteniendo estabilidad hemodinámica y no prolongando el tiempo de despertar.

REFERÊNCIAS

1. Maze M, Tranquilli W - Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*, 1991;74:581-605.
2. Gilmar AG, Ruddon RW, Molinoff PB - The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition, New York, McGraw-Hill, 1996; 217-218.
3. Katoh K, Suzuki A, Ikeda K - Electroencephalographic derivatives as a Toll for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology*, 1998;88(3):642-650.
4. Nunes RR, Cavalcante SL, Bezerra GMA et al - Eletroencefalograma multiprocessado na monitorização da profundidade anestésica. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997;47(Supl 22):112B.
5. Sigl JC, Chamoun NG - An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit*, 1994;10:392-404.
6. Yurina M, Kimura H - A comparison of vital capacity Breath and tidal breathing techniques: Introduction with high sevoflurane concentration in nitrous oxide and oxygen. *Anesthesiology*, 1994;81:A4.
7. Alkis N, Keçik Y, Oral M et al - Monitoring of cerebral oxygenation by spectroscopy and jugular bulb venous O₂ saturation during carotid endarterectomy. *Br J Anaesth*, 1997;78(A.52):15.
8. Przemyslaw OJ, Ewa KK, Lech MK et al - The regional cerebral oxygenation during general anaesthesia with controlled hypotension. *Br J Anaesth*, 1997;78(A.51):15.
9. Law AM, Mayberg TS - Jugular bulb venous oximetry monitoring. *Anaesth Clin North Am*, 1997;15:533-549.
10. Nishina K, Mikawa N et al - The efficacy of clonidine for reducing perioperative haemodynamic changes and volatile anaesthetic requirements in children. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996;40: 746-751.
11. Katoh T, Ikeda K - The effect of clonidine on sevoflurane requirements for anaesthesia and hypnosis. *Anaesthesia*, 1997;52: 364-381.
12. Nishina K, Mikawa K, Shiga M et al - Oral clonidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for tracheal intubation in children. *Anesthesiology*, 1997;87:1324-1327.
13. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T - Oral clonidine reduces the Awakening concentration of isoflurane. *Anesth Analg*, 1998;86: 410-413.
14. Oliveira FAA, Ibiapina RC, Cavalcante SL et al - A influência na dose de indução do propofol em pacientes pré-medicadas com clonidina oral. *Rev Bras Anesthesiol*, 1996;46(Supl 21):09A.
15. Silveira GG, Arnaud FC, Arnaud EG - Clonidina versus diazepam - efeitos na indução com etomidato. *Rev Bras Anesthesiol*, 1996;46(Supl 21):12A.
16. Entholzner EK, Mielke LL, Hargasser SR et al - Intravenous clonidine decreases minimum end-Tidal isoflurane for induction of electroencephalographic burst suppression. *Anesth Analg*, 1997;85:193-198.
17. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W - α₂-adrenergic agonists for regional anesthesia. *Anesthesiology*, 1996;85:655-674.