

## Influência da Medicação Pré-Anestésica com Clonidina sobre a Associação de Sufentanil e Bupivacaína na Anestesia Subaracnóidea \*

Túlio César Azevedo Alves, TSA<sup>1</sup>, José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA<sup>2</sup>, Eliana Marisa Ganem, TSA<sup>3</sup>

### RESUMO

Alves TCA, Braz JRC, Ganem EM - Influência da Medicação Pré-Anestésica com Clonidina sobre a Associação de Sufentanil e Bupivacaína na Anestesia Subaracnóidea

**Justificativa e Objetivos** - Os efeitos e o potencial sinergismo entre clonidina, o sufentanil e bupivacaína hiperbárica ainda não foram bem estudados em pacientes sob anestesia subaracnóidea. O objetivo desta pesquisa foi estudar a associação ou não da clonidina, empregada por via oral como medicação pré-anestésica, com o sufentanil, utilizado por via subaracnóidea, nas características do bloqueio subaracnóideo induzido pela bupivacaína hiperbárica.

**Método** - Participaram do estudo duplamente encoberto 60 pacientes distribuídos em quatro grupos. No grupo G1 foi usado apenas bupivacaína hiperbárica subaracnóidea (17,5 mg) associada à solução fisiológica (2 ml); no grupo G2 foi utilizado clonidina (150 µg), por via oral, como medicação pré-anestésica, e bupivacaína subaracnóidea (17,5 mg) associada à solução fisiológica (2 ml); no grupo G3 foi usado sufentanil (10 µg) por via subaracnóidea, associado a bupivacaína hiperbárica (17,5 mg); no grupo G4 os pacientes receberam uma combinação de clonidina (150 µg), por via oral e sufentanil (10 µg), por via subaracnóidea, associado a bupivacaína hiperbárica (17,5 mg). Foram avaliados os seguintes atributos: bloqueio analgésico completo, instalação do bloqueio motor, duração do bloqueio sensitivo, duração do bloqueio motor, nível máximo do bloqueio analgésico, nível de consciência, necessidade de analgesia e sedação complementar no per-operatório, ocorrência de hipotensão arterial e bradicardia no per e pós-operatório, intensidade da dor pós-operatória, duração da analgesia e efeitos colaterais.

**Resultados** - A clonidina (150 µg) por via oral não influenciou a latência e a duração dos bloqueios sensitivo e motor da anestesia subaracnóidea. A adição de sufentanil também não interferiu nesses atributos, porém prolongou a analgesia pós-operatória.

**Conclusões** - Nas condições deste estudo a clonidina não alterou os principais efeitos do bloqueio subaracnóideo com bupivacaína e sufentanil e que o sufentanil prolongou o tempo de analgesia pós-operatória.

**UNITERMOS** - ANALGÉSICOS, clonidina; Opióides: sufentanil; ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína; MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA: clonidina; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional, subaracnóidea

### SUMMARY

Alves TCA, Braz JRC, Ganem EM - Influence of Pre-Anesthetic Medication with Clonidine on the Association of Sufentanil and Bupivacaine in Spinal Anesthesia

**Background and Objectives** - The effects and potential synergism between clonidine, sufentanil and hyperbaric bupivacaine have not yet been thoroughly studied in patients undergoing spinal anesthesia. This research aimed at studying the effects of the association or not of oral clonidine as preanesthetic medication with intrathecal sufentanil in hyperbaric bupivacaine-induced spinal block.

**Methods** - Sixty patients of both genders participated in this double blind study and were distributed in four groups. G1 = intrathecal hyperbaric bupivacaine (17.5 mg) and saline (2 ml); G2 = pre-anesthetic oral clonidine (150 µg) and intrathecal bupivacaine (17.5 mg) associated to saline (2 ml); G3 = intrathecal sufentanil (10 µg) associated to hyperbaric bupivacaine (17.5 mg); G4 = oral clonidine (150 µg) and intrathecal sufentanil (10 µg) associated to hyperbaric bupivacaine (17.5 mg). The following parameters were studied: total analgesic block, motor block onset, sensory and motor block duration, upper level of analgesic block, consciousness degree, need for intraoperative analgesia and supplemental sedation, intra and postoperative hypotension and bradycardia, intensity of postoperative pain, analgesia duration and side-effects.

**Results** - Oral clonidine (150 µg) had no influence on motor and sensory block onset and duration during spinal anesthesia. The same is true for sufentanil which, however, prolonged postoperative analgesia.

**Conclusions** - In our study, clonidine has not changed major effects of spinal block with bupivacaine and sufentanil, but sufentanil prolonged postoperative analgesia.

**KEY WORDS** - ANALGESICS, clonidine; Opioids: sufentanil; ANESTHETICS, Local: bupivacaine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: spinal block; PRE-ANESTHETIC MEDICATION: clonidine

\* Pesquisa realizada nos CET/SBA do Hospital Santo Antônio das Obras Sociais Irmã Dulce (AOSID), Salvador - BA, e do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Trabalho apresentado como Dissertação de Mestrado no Curso de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP)

1. Professor Adjunto de Farmacologia da Escola de Medicina e Saúde Pública de Salvador - BA. Responsável pelo CET/SBA da AOSID  
2. Professor Titular do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP  
3. Professora Assistente Doutora do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP

Apresentado em 08 de janeiro de 1999

Aceito para publicação em 20 de maio de 1999

Correspondência para Dr. Túlio César Azevedo Alves  
Alameda dos Antúrios, 102/802 - Cidade Jardim  
40285-760 Salvador, BA

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A clonidina é um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico com propriedades ansiolíticas e hipnóticas<sup>1</sup>. Estudos recentes<sup>2,3</sup> têm demonstrado que a clonidina apresenta também importante papel na modulação da dor, inibindo a condução nervosa através das fibras A- e C.

A clonidina administrada por via sistêmica<sup>4</sup> ou subaracnóideia<sup>5,6</sup> parece apresentar propriedades analgésicas clinicamente significativas durante a anestesia. Quando administrada por via oral diminui o consumo de agentes inalatórios e de opióides<sup>7</sup>, além de prolongar a duração da anestesia subaracnóideia realizada com tetracaína<sup>8,9</sup>, bupivacaína<sup>5</sup> e lidocaína<sup>10</sup>. No entanto, outros estudos não evidenciaram aumento da duração da anestesia subaracnóideia, permanecendo o assunto ainda controverso<sup>11,12</sup>.

Recentemente, o sufentanil sem conservantes para uso espinhal foi lançado comercialmente entre nós. Quando utilizado por essa via, esse opióide parece ser eficaz como analgésico, indicando que uma ação sobre a medula pode ser responsável por esse efeito<sup>13,14</sup>.

Foi demonstrado que a associação de sufentanil e bupivacaína hiperbárica, administrada por via subaracnóideia, para a analgesia de parto, prolonga significativamente o tempo de analgesia<sup>15</sup>. Esse resultado é condizente com alguns trabalhos experimentais que demonstraram efeitos sinérgicos entre os anestésicos locais e os opióides, quando administrado por essa via<sup>16-18</sup>.

O objetivo desse estudo foi verificar o potencial sinergismo entre clonidina, sufentanil e bupivacaína hiperbárica, nas características do bloqueio subaracnóideo.

## MÉTODO

O estudo aleatório e duplamente encoberto foi realizado em 60 pacientes, de ambos os sexos, estado físico ASA I, com idades entre 18 e 60 anos, submetidos a cirurgia do abdômen inferior ou de membros inferiores. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento de participação, após receberam explicação detalhada do procedimento, o qual foi aprovado pelos Comitês de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP e do Hospital Santo Antônio das Obras Sociais Irmã Dulce de Salvador-BA. Como medicação pré-anestésica (MPA) os pacientes receberam por via oral, clonidina (150 µg) ou placebo, uma hora antes da anestesia.

Na sala de cirurgia foi feita a punção venosa com cateter 18G para administração de Ringer com lactato (8 ml.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>). A monitorização constou de pressão arterial não invasiva, determinada pelo método de Riva Rocci, eletrocardiografia na derivação D<sub>II</sub>, utilizada também para medida da frequência cardíaca (FC), e oximetria de pulso para medida da saturação de hemoglobina (SpO<sub>2</sub>). A punção subaracnóideia foi realizada com agulha de Quincke 25G, através do espaço L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>, com os pacientes sentados. Os pacientes receberam uma das seguintes combinações de drogas:

Grupo G1 - Controle (n = 15): placebo, por via oral (VO) + bupivacaína hiperbárica - 17,5 mg (3,5 ml) + solução fisiológica a 0,9% (2 ml) por via subaracnóideia.

Grupo G2 - (n = 15): Clonidina - 150 µg (VO) + bupivacaína hiperbárica - 17,5 mg (3,5 ml) + solução fisiológica a 0,9% (2 ml) por via subaracnóideia.

Grupo G3 - (n = 15): Placebo (VO) + bupivacaína hiperbárica - 17,5 mg (3,5 ml) + sufentanil - 10 µg (2 ml) por via subaracnóideia.

Grupo G4 - (n = 15): Clonidina - 150 µg (VO) + bupivacaína hiperbárica - 17,5 mg (3,5 ml) + sufentanil - 10 µg (2 ml) por via subaracnóideia.

Todos os pacientes receberam o mesmo volume no espaço subaracnóideo, ou seja, 3,5 ml + 2 ml, em seringas separadas, na velocidade de 1 ml.3s<sup>-1</sup>. Após a realização do bloqueio, os pacientes retornaram ao decúbito dorsal horizontal.

Após o término da cirurgia, os pacientes foram encaminhados à Sala de Recuperação Pós-Anestésica, onde permaneceram até a completa recuperação dos bloqueios motor e sensitivo, por um período nunca inferior a seis horas após a injeção do opióide no espaço subaracnóideo. Nesse período, a monitorização foi a mesma utilizada na sala de cirurgia. Quando o paciente se queixava de dor e solicitava medicação analgésica foi analisada a intensidade da dor pós-operatória pela Escala Analógica de Dor, sendo então utilizada medicação analgésica do grupo dos anti-inflamatórios não-hormonais, por via venosa, com anotação desse tempo. Nos pacientes que não solicitaram analgesia, foi aplicado o escore de dor no momento da alta da SRPA.

Os atributos estudados foram:

Bloqueio analgésico completo (tempo de latência): intervalo de tempo (min) decorrido entre o final da injeção do AL no espaço subaracnóideo e o aparecimento de analgesia cutânea progressiva em T<sub>12</sub>, T<sub>10</sub> e T<sub>8</sub>, pesquisado com o auxílio de uma pinça anatômica na linha médio clavicular, bilateralmente, a cada minuto;

Nível do dermatômo máximo atingido pelo bloqueio analgésico;

Instalação do bloqueio motor, de acordo com o critério proposto por Bromage<sup>19</sup>: grau 0 = habilidade em levantar os MI sem dobrar os joelhos; grau 1 = habilidade em levantar os MI dobrando os joelhos; grau 2 = habilidade em flexionar apenas os pés; grau 3 = imobilidade completa dos MI;

Duração do bloqueio sensitivo: desaparecimento de analgesia cutânea dois metâmeros - (T<sub>10</sub>) e quatro metâmeros - (T<sub>12</sub>) do nível analgésico (T<sub>8</sub>);

Duração da analgesia (min) : Intervalo de tempo decorrido entre a instalação e o momento em que se utilizou analgésico na SRPA;

Duração do bloqueio motor: baseado na habilidade do paciente em movimentar os MI de acordo com o critério de Bromage;

Nível de consciência: realizado de acordo com a escala numérica proposta por Filos e col<sup>6</sup>: 1 - acordado e nervoso; 2 - acordado e calmo; 3 - sonolento mas facilmente despertável; 4 - sonolento com despertar difícil. Este atributo foi pesquisado 30 minutos após a realização do bloqueio subaracnóideo e antes da realização da analgesia ou sedação complementar;

INFLUÊNCIA DA MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA COM CLONIDINA SOBRE A ASSOCIAÇÃO DE SUFENTANIL E BUPIVACAÍNA NA ANESTESIA SUBARACNOÍDEA

Necessidade de analgesia complementar no per-operatório;  
 Necessidade de sedação no per-operatório;  
 Ocorrência de hipotensão arterial no per e pós-operatório, avaliada de acordo com o critério: igual ou acima de 30% da pressão arterial sistólica inicial ou PAS inferior a 90 mmHg;  
 Ocorrência de bradicardia no per e pós-operatório, avaliada de acordo com o critério: menor do que 50 batimentos por minuto;  
 Intensidade da dor pós-operatória avaliada de acordo com a Escala Verbal Analógica de Dor (0 = ausência de dor; 10 = dor máxima);  
 Efeitos colaterais foram anotados no per e pós-operatório: tremor, vômitos, prurido, hipoxemia ( $SpO_2 \leq 90\%$ ) e depressão respiratória (frequência respiratória  $\leq 10$  mov/min).

Os episódios de hipotensão no per-operatório ou na SRPA foram sempre anotados e tratados com aumento da infusão de Ringer com lactato e/ou uso de efedrina, assim como os episódios de bradicardia ( $FC < 50$  bat/min) e de dessaturação ( $SpO_2 < 90\%$ ), os quais foram tratados respectivamente com atropina (0,5 mg) por via venosa e administração de oxigênio sob máscara facial.

A análise estatística foi inicialmente realizada através de estatística descritiva. Para as variáveis mensuradas em escala nominal foi utilizado o teste do Qui-Quadrado ( $\chi^2$ ). Para as variáveis mensuradas em escala ordinal, na comparação entre mais de dois grupos independentes, utilizou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. Para a comparação entre dois grupos independentes, com variáveis mensuradas em escala ordinal, utilizou-se a prova de Mann-Whitney.

As estatísticas foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Os grupos estudados não diferiram entre si nas distribuições de idade, peso, altura e sexo (tabela I).

Tabela I - Dados Demográficos

| Grupos<br>n | Idade *<br>(anos) | Peso *<br>(kg) | Altura *<br>(cm) | Sexo   |     |
|-------------|-------------------|----------------|------------------|--------|-----|
|             |                   |                |                  | M:F    |     |
| G1          | 15                | 37±8,5         | 69±11            | 16±7   | 6:9 |
| G2          | 15                | 42±14          | 65±12            | 165±12 | 9:6 |
| G3          | 15                | 35±13          | 167±10           | 167±10 | 9:6 |
| G4          | 15                | 36±13          | 65±8             | 165±6  | 9:6 |

\* Valores expressos pela Média ± DP. Não houve diferença entre os grupos

Com relação ao início e duração do bloqueio analgésico, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tabela II), o mesmo ocorrendo com o início e a duração do bloqueio motor (tabela III).

Nos quatro grupos estudados não foi constatada diferença significativa em relação ao nível máximo de bloqueio analgésico, que foi de  $T_5$  (valor da mediana).

Os quatro grupos estudados foram comparados quanto ao nível de consciência, antes e após a realização do bloqueio. Quando a comparação foi realizada entre dois grupos independentes, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos G1/G2 e G2/G3, antes da realização do bloqueio, e entre os grupos G1/G4 e G3/G4, após a realização do bloqueio.

Tabela II - Tempo de Instalação e Duração do Bloqueio Analgésico (Média ± DP)

| Atributos                          | Grupos    |           |           |           |
|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                    | G1        | G2        | G3        | G4        |
| Bloqueio analgésico completo (min) |           |           |           |           |
| Dermátomo $T_8$                    | 7,3 ± 04  | 6,4 ± 02  | 6,5 ± 2,5 | 5,3 ± 1,7 |
| Dermátomo $T_{10}$                 | 4,8 ± 1,7 | 4,6 ± 1,6 | 4,8 ± 2,2 | 4,0 ± 1,6 |
| Dermátomo $T_{12}$                 | 3,0 ± 1,3 | 2,8 ± 01  | 2,8 ± 1,3 | 2,6 ± 1,2 |
| Duração bloqueio analgésico (min)  |           |           |           |           |
| Dermátomo $T_{10}$                 | 123 ± 19  | 131 ± 25  | 127 ± 44  | 146 ± 36  |
| Dermátomo $T_{10}$                 | 155 ± 31  | 159 ± 26  | 146 ± 47  | 173 ± 40  |

Não houve diferença significativa entre os grupos (Kruskal-Wallis)

Tabela III - Início e Duração do Bloqueio Motor (Média ± DP)

| Atributos                       | Grupos    |           |           |           |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                 | G1        | G2        | G3        | G4        |
| Início do bloqueio motor (min)  |           |           |           |           |
| Grau 2                          | 4,4 ± 1,7 | 3,3 ± 1,6 | 3,9 ± 1,4 | 3,4 ± 2,1 |
| Grau 3                          | 15 ± 3,7  | 9,2 ± 4,1 | 14 ± 3,0  | 13 ± 9,0  |
| Duração do bloqueio motor (min) |           |           |           |           |
| Grau 2                          | 147 ± 32  | 151 ± 24  | 137 ± 27  | 151 ± 39  |
| Grau 1                          | 158 ± 41  | 167 ± 26  | 146 ± 28  | 163 ± 43  |
| Grau 0                          | 174 ± 49  | 186 ± 32  | 160 ± 32  | 175 ± 45  |

Não houve diferença entre os grupos (Kruskal-Wallis)

Na comparação da intensidade da dor na SRPA houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0,024$ ). Quando a comparação foi realizada entre dois grupos independentes, os grupos que receberam o sufentanil (G3 e G4) apresentaram os menores valores de  $p$ , respectivamente 0,004 e 0,029. Porém, a proporção de pacientes que recebeu analgesia complementar no pós-operatório foi semelhante em todos os grupos estudados (tabela IV).

Tabela IV - Proporção de Pacientes que Necessitou Analgesia Complementar na SRPA

|                                       | Proporção de pacientes (%) |      |      |      |
|---------------------------------------|----------------------------|------|------|------|
|                                       | G1                         | G2   | G3   | G4   |
| Necessidade de analgesia complementar | 66,7                       | 60,0 | 46,7 | 46,7 |

Não houve diferença significativa entre os grupos ( $\chi^2$ )

Os quatro grupos estudados foram também comparados quanto a duração da analgesia no pós-operatório. Quando a comparação foi realizada entre dois grupos independentes, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos G1/G4, G1/G3 e G2/G3 (tabela V).

Tabela V - Duração da Analgesia (Média  $\pm$  DP)

| Grupos | Duração de Analgesia (min) |
|--------|----------------------------|
| G1     | 290 $\pm$ 130              |
| G2     | 326 $\pm$ 137              |
| G3     | 531 $\pm$ 175              |
| G4     | 451 $\pm$ 196              |

G3 x G1 -  $p = 0,004$  (teste de Mann-Whitney)

G3 x G2 -  $p = 0,022$  (teste de Mann-Whitney)

Os principais efeitos colaterais observados no per e pós-operatório são vistos respectivamente nas tabelas VI e VII. Não houve diferença significativa entre os grupos, de acordo com o teste do Qui-Quadrado, com exceção da proporção de prurido em G3 e G4, que foi maior do que G1 e G2 no per e pós-operatório.

Tabela VI - Ocorrência de Efeitos Colaterais no Per-Operatório

| Efeito Colateral       | Proporção de pacientes (%) |     |       |       |
|------------------------|----------------------------|-----|-------|-------|
|                        | G1                         | G2  | G3    | G4    |
| Tremor                 | 33,3                       | 0   | 20    | 6,7   |
| Vômito                 | 0                          | 0   | 6,7   | 0     |
| Prurido                | 0                          | 6,7 | 46,7* | 46,7* |
| Hipoxemia              | 0                          | 6,7 | 20    | 33,3  |
| Depressão respiratória | 0                          | 0   | 6,7   | 13,3  |

\* Diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,01$ ) ( $\chi^2$ )

Com relação a ocorrência de hipotensão arterial no per e pós-operatório, os grupos não diferiam em suas distribuições, porém houve diferença estatisticamente significativa quanto à ocorrência de bradicardia no pós-operatório (tabela VIII).

Tabela VII - Ocorrência de Efeitos Colaterais no Pós-Operatório

| Efeito Colateral       | Proporção de pacientes (%) |     |       |       |
|------------------------|----------------------------|-----|-------|-------|
|                        | G1                         | G2  | G3    | G4    |
| Tremor                 | 33,3                       | 6,7 | 13,3  | 6,7   |
| Vômito                 | 13,3                       | 6,7 | 6,7   | 0     |
| Prurido                | 0                          | 0   | 73,3* | 53,3* |
| Hipoxemia              | 0                          | 6,7 | 13,3  | 0     |
| Depressão respiratória | 0                          | 0   | 6,7   | 13,3  |

\* Diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,001$ ) ( $\chi^2$ )

Tabela VIII - Ocorrência de Bradicardia e Hipotensão Arterial no Pós-Operatório

|                     | Grupos |       |      |       |
|---------------------|--------|-------|------|-------|
|                     | G1     | G2    | G3   | G4    |
| Bradicardia         | 1/15   | 4/15* | 0/15 | 4/15* |
| Hipotensão arterial | 0/15   | 2/15  | 1/15 | 2/15  |

\* Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,030$ ) (Kruskal-Wallis)

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos com relação ao início do bloqueio analgésico e motor estão de acordo com a maioria dos autores<sup>5,9,12,19,20</sup>, que ao utilizarem a clonidina como medicação pré-anestésica, na dose de 150-300  $\mu$ g por via oral, também não observaram alteração significativa desses atributos, em pacientes submetidos a anestesia subaracnóideia.

Entretanto, o efeito da clonidina, administrada por via oral, em prolongar a duração da anestesia subaracnóideia ainda permanece controverso. Utilizando a dose de 150  $\mu$ g, Ota e col<sup>8</sup> observaram aumento na duração da anestesia subaracnóideia com tetracaína isobárica. Os autores acreditam que esse resultado se deve à ação supraespinhal da clonidina.

Coincidente com os resultados obtidos neste estudo e discordando do resultado anterior, Bonnet e col<sup>11</sup> não verificaram prolongamento dos bloqueios sensitivo e motor da anestesia subaracnóideia em pacientes que receberam clonidina como medicação pré-anestésica. De acordo com esses autores, somente doses muito elevadas por via oral poderiam prolongar os bloqueios sensitivo e motor dos anestésicos locais, mas com aumento muito grande do efeito sedativo e de outros efeitos colaterais, inviabilizando seu uso clínico.

Neste estudo, o efeito sedativo da clonidina foi evidente, porém não uniforme nos dois grupos em que foi utilizada. Atribui-se como causa desse efeito a ativação dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos no SNC, com diminuição da liberação de noradrenalina<sup>20</sup>. Recentemente, o *locus coeruleus* foi identificado como a principal região do SNC envolvida com esse efeito<sup>21</sup>. Os componentes moleculares que participam na transdução do sinal para o efeito sedativo incluem um  $\alpha_2$ -adrenoceptor pré-sináptico e uma proteína G acoplada a canais iônicos específicos<sup>20-22</sup>.

O uso de opióides em pacientes ansiosos pode induzir ansiolise, sonolência e, ocasionalmente, euforia. Esses efeitos são aparentemente mediados pela ação depressora desses

fármacos sobre o sistema límbico<sup>23,24</sup>. Em nossa pesquisa, o efeito sedativo do sufentanil não foi evidente no grupo em que foi utilizado isoladamente (G3); no entanto parece ter havido sinergismo com a clonidina, evidenciado pela diferença estatisticamente significativa entre os grupos G1 e G4 e os grupos G3 e G4.

Observou-se importante prolongamento da analgesia apenas no grupo que recebeu isoladamente o sufentanil, mas não, como se poderia esperar, quando se utilizou também o sufentanil em associação com a clonidina. Note-se que, quando se comparou os grupos G1 e G4, o valor de p (0,087) esteve próximo da significância estatística. Assim, possivelmente, o tamanho da amostra poderia explicar o resultado obtido.

De maneira semelhante aos resultados encontrados com o uso da clonidina, Goyagi e col<sup>25</sup> não verificaram prolongamento da analgesia pós-operatória, porém Campbell e col<sup>15</sup>, através de estudo clínico prospectivo, verificaram que a associação de sufentanil à bupivacaína hiperbárica prolongou significativamente a analgesia pós-operatória. O mecanismo dessa interação não está totalmente esclarecido, porém, existem evidências de que essas drogas atuam em canais iônicos diferentes, resultando em diminuição da excitabilidade neuronal. Nesse modelo, os anestésicos locais bloqueariam os canais de sódio<sup>26</sup> e os opióides inibiriam os canais de cálcio dependentes de voltagem<sup>27</sup>. Outros autores sugeriram que a bupivacaína poderia potencializar a ligação dos opióides a seus receptores específicos<sup>28</sup>.

Os opióides, por via subaracnoídea, produzem analgesia por ação em vários locais, mas se considera que o principal local de ação desses agentes ocorra nas camadas superficiais do corno dorsal da medula, onde se encontram as três maiores classes de receptores opióides:  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$ . Nesse local, as fibras aferentes primárias, que recebem a informação sensorial aos estímulos dolorosos, fazem sinapse com os neurônios que enviam as informações aos centros mais elevados do SNC<sup>29</sup>. Os principais neurotransmissores excitatórios da primeira sinapse são o glutamato, que atua em receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) e a substância P, que atua em receptores das neurocininas. Assim, o opióide atua no corno dorsal da medula inibindo a transmissão do processo doloroso através de mecanismos pré e pós sinápticos<sup>30</sup>. A estimulação dos receptores opióides diminui a liberação de glutamato e de substância P, decorrentes da estimulação aferente primária. Em adição, os opióides inibem a resposta dos neurônios do corno dorsal da medula aos efeitos excitatórios da liberação dos neurotransmissores da via aferente primária<sup>31</sup>, indicando um mecanismo pós-sináptico de ação. Os opióides produzem ações inibitórias locais na medula espinhal, através de vários mecanismos. Os receptores opióides pertencem a uma super família de receptores protéicos que, ao interagirem com a proteína G, produzem alterações na condução iônica e no segundo mensageiro intracelular. Assim, a estimulação dos receptores opióides no corno posterior, ao inibir a adenil-ciclase, reduz o conteúdo intracelular de AMP-cíclico, promove a abertura dos canais de potássio e inibe a abertura dos canais de cálcio operados por voltagem<sup>32</sup>.

Esses efeitos são responsáveis pela diminuição da excitabilidade neuronal e redução da liberação de neurotransmissores<sup>33,34</sup>.

Os opióides também podem produzir analgesia por ações em receptores do tronco cerebral, cérebro e vias periféricas. Após administração peridural, os opióides, especialmente os lipofílicos, apresentam rápida e extensa absorção sistêmica, que provoca efeitos analgésicos por ação nesses locais<sup>35</sup>. Além disso, todos os opióides injetados por via subaracnoídea alcançam o sistema cerebral onde podem exercer ação analgésica, através de movimentação rostral no líquido. Os opióides altamente lipofílicos têm menor movimentação rostral do que os hidrofílicos, como a morfina<sup>36</sup>.

Assim o potencial sinergismo entre agonistas adrenérgicos e opióides em relação ao efeito analgésico ainda permanece controverso<sup>37,38</sup>. Alguns trabalhos experimentais têm verificado a existência de sinergismo entre eles<sup>39,40</sup>, embora Grace e col<sup>37</sup> não conseguiram demonstrá-lo no homem. Embora a proporção de pacientes que necessitou analgesia complementar fosse semelhante em todos os grupos (tabela IV), houve diferença significativa entre os grupos em relação à duração da analgesia na SRPA, com o grupo que recebeu sufentanil (G3) apresentando maior duração de analgesia em relação a G1 e G2 (tabela V). O grupo em que se empregou o sufentanil em associação com a clonidina apresentou tendência para maior duração de analgesia em relação ao grupo controle.

Não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação a ocorrência de hipotensão arterial, porém houve uma proporção significativamente elevada de bradicardia no período pós-operatório, nos grupos que utilizaram a clonidina (tabela VIII). A bradicardia poderia ser explicada pela ativação dos receptores  $\alpha_2$ -pré-sinápticos das terminações nervosas periféricas e pelo efeito da clonidina sobre o SNC<sup>40,41</sup>.

Nas condições deste estudo podemos concluir que a clonidina não alterou os principais efeitos do bloqueio subaracnoídeo com bupivacaína hiperbárica e sufentanil e que o sufentanil prolongou o tempo de analgesia pós-operatória.

## RESUMEN

Alves TCA, Braz JRC, Ganem EM - Influencia de la Medicación Pré-anestésica con Clonidina sobre la Asociación de Sufentanil y Bupivacaína en la Anestesia Subaracnoídea

**Justificativa y Objetivos** - Los efectos y el potencial sinergismo entre clonidina, el sufentanil y bupivacaína todavía no fueron bien estudiados en pacientes bajo anestesia subaracnoídea. El objetivo de esta investigación fue estudiar la asociación o no de la clonidina, usada oralmente como medicación pré-anestésica, con el sufentanil, utilizado por vía subaracnoídea, en las características del bloqueo subaracnoídeo inducido por la bupivacaína hiperbárica.

**Método** - Participaron del estudio duplamente encubierto 60 pacientes distribuidos en cuatro grupos. En el grupo G1 se usó apenas bupivacaína hiperbárica subaracnoídea (17,5 mg) asociada a la solución fisiológica (2 ml); en el grupo G2 se usó clonidina (150  $\mu$ g), oralmente, como medicación pré-anestésica, y bupivacaína subaracnoídea (17,5 mg) asociada a la solución fisiológica (2 ml); en el grupo G3 se usó sufentanil (10

$\mu\text{g}$ ) por vía subaracnóidea, asociado a bupivacaína hiperbárica (17,5 mg); en el grupo G4 los pacientes recibieron una combinación de clonidina (150  $\mu\text{g}$ ), oralmente y sufentanil (10  $\mu\text{g}$ ), por vía subaracnóidea, asociado a la bupivacaína hiperbárica (17,5 mg). Se estimaron los atributos siguientes: bloqueo analgésico completo, instalación del bloqueo motor, duración del bloqueo sensitivo, duración del bloqueo motor, nivel máximo del bloqueo analgésico, nivel de la conciencia, necesidad de la analgesia y sedación complementaria en el per-operatorio, ocurrencia de hipotensión arterial y bradicardia en el per y pos-operatorio, intensidad del dolor pos-operatorio, duración de la analgesia y efectos colaterales.

**Resultados** - La clonidina (150  $\mu\text{g}$ ) por vía oral no influyó en la latencia y la duración de los bloqueos sensitivos y motor de la anestesia subaracnóidea. La suma de sufentanil tampoco interfirió en esos atributos, aun así, prolongó la analgesia pós-operatoria.

**Conclusiones** - En las condiciones de este estudio la clonidina no alteró los efectos principales del bloqueo subaracnóideo con bupivacaína y sufentanil, y que el sufentanil prolongó el tiempo de analgesia pós-operatoria.

## REFERÊNCIAS

- Bernard JM, Quintin L, Pinaud M - Clonidine: du traitement de l'hypertension artérielle à l'utilisation en anesthésie. II: Utilisation périopératoire. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1990;9:423-432.
- Gaumann DM, Brunet PC - Jirounek P. Clonidine enhances the effects of lidocaine on C fiber action potential. *Anesth Analg*, 1992;74:719-725.
- Butterworth JF, Strichartz GR - The  $\alpha_2$ -adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic fibers. *Anesth Analg*, 1993;76:295-301.
- Spaulding TC, Fielding S, Venafro JJ et al - Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. *Eur J Pharmacol*, 1979;58:19-25.
- Racle JP, Benkhadra A, Poy JY et al - Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesth Analg*, 1987;66:442-446.
- Filos KS, Goudas LC, Patroni O et al - Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology*, 1992;77:267-274.
- Ghignone M, Calvillo O, Quitin L - Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology*, 1987;67:3-10.
- Ota K, Namiki A, Ujike Y, Takahashi I - Prolongation of tetracaine spinal anesthesia by oral clonidine. *Anesth Analg*, 1992;75:262-264.
- Singh H, Liu J, Gaines, GY et al - Effect of oral clonidine and intrathecal fentanyl on tetracaine spinal block. *Anesth Analg*, 1994;79:1113-1116.
- Liu S, Chiu AA, Neal JM et al - Oral clonidine prolongs lidocaine spinal anesthesia in human volunteers. *Anesthesiology*, 1995;82:1353-1359.
- Bonnet F, Brun-Buisson V, Francois Y et al - Effects of oral and subarachnoid clonidine on spinal anesthesia with bupivacaine. *Reg Anesth*, 1990;15:211-214.
- Ota K, Namiki A, Iwasaki H et al - Dose-related prolongation of spinal anesthesia by oral clonidine in humans. *Anesth Analg*, 1994;79:1121-1125.
- Duggan AW, North RA - Electrophysiology of opioids. *Pharmacol Rev*, 1983;35:219-281.
- Duggan AW - Neuropharmacology of pain. *Curr Opin Neurol Neurosurg*, 1992;5:503-507.
- Campbell DC, Camann WR, Datta S - The addition of bupivacaine to intrathecal sufentanil for labor analgesia. *Anesth Analg*, 1995;81:305-309.
- Akerman B, Arwestrom E, Post C - Local anesthetics potentiate spinal morphine antinociception. *Anesth Analg*, 1988;67:943-948.
- Penning JP, Yaksh TL - Interaction of Intrathecal morphine with bupivacaine and lidocaine in the rat. *Anesthesiology*, 1992;77:1186-2000.
- Kaneko M, Saito Y - Synergistic antinociceptive interaction after epidural coadministration of morphine and lidocaine in rats. *Anesthesiology*, 1994;80:137-150.
- Bromage PR - A comparison of the hydrochloride and carbon dioxide salts of lidocaine and prilocaine in epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1965;16:55-59.
- Doze VA, Chen BX, Maze M - Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central  $\alpha_2$ -adrenoceptors. *Anesthesiology*, 1989;71:75-79.
- Correa-Sales C, Rabin B, Maze M - A hypnotic response to dexmedetomidine, an  $\alpha_2$  agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology*, 1992;76:948-952.
- Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL et al - Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the  $\alpha_2$ -adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. *Anesthesiology*, 1994;81:1527-1534.
- Dunfee JW, Clarke RS, Loan WB - Comparison of the sedative and toxic effects of morphine and pethidine. *Lancet*, 1965;2:1262-1263.
- Kitahata LM, Collins JG - Spinal action of narcotic analgesics. *Anesthesiology*, 1981;54:153-163.
- Goyagi T, Nishikawa T - Oral clonidine premedication enhances the quality of postoperative analgesia by intrathecal morphine. *Anesth Analg*, 1996;82:1192-1196.
- Butterworth JF, Strichartz GR - Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology*, 1990;72:711-734.
- Zieglgansberger W - Opioid actions on mammalian spinal neurons. *Int Rev Neurobiol*, 1984;25:243-275.
- Tejwani GA, Rattan AK, McDonald JS - Role of spinal opioid receptors in the antinociceptive interactions between intrathecal morphine and bupivacaine. *Anesth Analg*, 1992;74:726-734.
- Besse D, Lombard MC, Besson JM - Autoradiographic distribution of mu, delta, and kappa opioid binding sites in the superficial dorsal horn, over the rostrocaudal axis of the rat spinal cord. *Brain Res*, 1991;548:287-291.
- Lombard MC, Besson JM - Attempts to gauge the relative importance of pre- and postsynaptic effects of morphine on the transmission of noxious messages in the dorsal horn of the rat spinal cord. *Pain*, 1989;37:335-345.
- Sivilotti LG, Gerber G, Rawat B et al - Morphine selectively depresses the slowest, NMDA-independent component of C-fibre-evoked synaptic activity in the rat spinal cord in vitro. *Eur J Neurosci*, 1995;7:12-18.
- Childers SR - Opioid receptor, coupled second messenger systems. *em: Herz A - Opioids. Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin, Springer-Verlag, 1993;576.
- Wang JF, Ren MF, Xue JC et al - Cyclic AMP mediates mu and delta, but not kappa opioid analgesia in the spinal cord of the rat. *Life Sci*, 1993;52:1955-1960.
- Welch SP, Dunlow LD - Antinociceptive activity of intrathecally administered potassium channel opioid agonists: a common mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993;267:390-399.
- Boersam FP, Heykants J, Tenkate A et al - Sufentanil concentrations in the human spinal cord after long-term epidural infusions. *Pain Clin*, 1991;4:199-203.

INFLUÊNCIA DA MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA COM CLONIDINA SOBRE A ASSOCIAÇÃO DE SUFENTANIL E BUPIVACAÍNA NA ANESTESIA SUBARACNÓIDEA

36. Eisenach JC - Epidural and spinal opioids. Refresher Courses in Anesthesiology, 1993;21:65-79.
37. Grace D, Bunting H, Milligan KR - et al - Postoperative analgesia after co-administration of clonidine and morphine by the intrathecal route in patients undergoing hip replacement. Anesth Analg, 1995; 80:86-91.
38. Ossipov MH, Harris S, Lloyd P et al - An isobolographic analysis of the antinociceptive effect of systematically and intrathecal administered combinations of clonidine and opiates. J Pharmacol Exp Ther, 1990; 255:1107-1116.
39. Pertovaara A, Hamalainen MM - Spinal potentiation and supra-spinal additivity in the antinociceptive interaction between systemically administered alpha2-adrenoceptor agonist and cocaine in the rat. Anesth Analg, 1994;79:261-266.
40. de Jonge A, Timmermans, PB, Van Zweiten PA - Participation of cardiac presynaptic alpha2-adrenoceptors in the bradycardic effects of clonidine and analogues. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 1981;317:8-12.
41. Kubo T, Mitsu Y - Pharmacological characterization on the alpha-adrenoceptor responsible for a decrease of blood pressure in the nucleus tractus solitari of the rat. Naunyns Schimiedebergs Arch Pharmacol, 1981;317:120-125.