

Níveis de Sedação Determinados pela Clonidina e Midazolam na Medicação Pré-Anestésica. Avaliação Clínica e Eletroencefalográfica Bispectral *

Sedation Levels of Oral Preanesthetic Clonidine and Midazolam. Clinical and Electroencephalographic Bispectral Analysis

Leandro Gobbo Braz¹, Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA², José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA²,
Maria Zoé Turchiari de Mello³, Lídia Raquel de Carvalho⁴

RESUMO

Braz LG, Vianna PTG, Braz JRC, Mello MZT, Carvalho LR - Níveis de Sedação Determinados pela Clonidina e Midazolam na Medicação Pré-Anestésica. Avaliação Clínica e Eletroencefalográfica Bispectral

Justificativa e Objetivos - Verificar o efeito sedativo da clonidina, um α_2 -agonista, e do midazolam, um benzodiazepínico, quando utilizados na medicação pré-anestésica, empregando-se avaliação clínica e eletroencefalográfica bispectral.

Método - Após aprovação institucional e consentimento escrito fornecido, 45 pacientes de 18 a 65 anos, estado físico ASA I, foram aleatoriamente distribuídos nos grupos placebo (P), clonidina (C) ou midazolam (M), em que receberam, respectivamente placebo, 150 μ g de clonidina ou 15 mg de midazolam por via oral, 60 minutos antes da indução da anestesia ($n = 15$ por grupo). A monitorização constituiu-se de eletrocardiograma (D_{II}), pressão arterial não invasiva, frequência cardíaca, saturação de pulso de oxigênio, frequência respiratória, temperatura axilar e da sala de cirurgia e eletroencefalograma bispectral para determinação do índice bispectral (BIS). Esses atributos e a escala de sedações (1 - ansioso, 2 - calmo, 3 - sonolento, 4 - dormindo com reflexo, 5 - dormindo sem reflexo) foram obtidos aos 0 (M0), 15 (M15), 30 (M30), 40 (M40), 50 (M50) e 60 (M60) minutos após a medicação.

Resultados - Nos grupos não houve alteração significativa dos parâmetros respiratórios, hemodinâmicos e de temperatura. Houve diferença significativa entre os grupos na ES (M60: $M=C>P$) e no BIS (M50 e M60: $M=C>P$).

Conclusões - Nas condições utilizadas, a clonidina e o midazolam determinaram níveis de sedação adequados e semelhantes na medicação pré-anestésica de pacientes

estado físico ASA I, quando avaliados pela escala de sedação e pelo índice bispectral, sem determinarem alterações hemodinâmicas e respiratórias.

UNITERMOS - MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA: clonidina, midazolam; MONITORIZAÇÃO: profundidade da anestesia, índice bispectral; SEDAÇÃO: nível

SUMMARY

Braz LG, Vianna PTG, Braz JRC, Mello MZT, Carvalho LR - Sedation Levels of Oral Preanesthetic Clonidine and Midazolam. Clinical and Electroencephalographic Bispectral Analysis

Background and Objectives - This study aimed at evaluating clonidine - an α_2 -agonist - and midazolam - a benzodiazepine - sedative effects in preanesthetic medication by clinical and electroencephalographic analysis.

Methods - After institutional approval and their informed written consent, participated in this study 45 patients aged 18 to 65 years, physical status ASA I, who were randomly distributed in placebo (P), clonidine (C) or midazolam (M) groups. Patients were premedicated with oral placebo, 150 μ g clonidine or 15 mg midazolam 60 minutes before anesthetic induction ($n = 15$ per group). Monitoring consisted of electrocardiogram (D_{II}), non-invasive blood pressure, heart rate, oxygen saturation, respiratory rate, axillary and operating room temperature and bispectral electroencephalography to determine bispectral index (BIS). These attributes and sedation scale (1-anxious, 2-calm, 3-sleepy, 4-sleeping with reflex, 5-sleeping without reflex) were obtained at 0 (M0), 15 (M15), 30 (M30), 40 (M40), 50 (M50) and 60 (M60) minutes after medication.

Results - There were no significant differences in respiratory, hemodynamic and temperature parameters. There has been a significant difference among groups in sedation scale (M60: $M=C>P$) and BIS (M50 and M60: $M=C>P$).

Conclusions - In our conditions, clonidine and midazolam have determined similar sedation levels in patients ASA I when evaluated by sedation scale and BIS. No hemodynamic and respiratory changes were observed with both drugs.

KEY WORDS - MONITORING: depth of anesthesia, bispectral index; PREANESTHETIC MEDICATION: clonidine, midazolam; SEDATION: level

* Recebido do (Received from) CET/SBA da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB - UNESP)

1. ME₁, do CET/SBA da FMB - UNESP. Bolsa de Iniciação Científica da FAPESP.

2. Professor Titular do CET/SBA da FMB - UNESP

3. Enfermeira Chefe da SRPA da FMB - UNESP

4. Professora Assistente Doutora do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP

Apresentado (Submitted) em 11 de abril de 2001

Aceito (Accepted) para publicação em 18 de julho de 2001

Correspondência para (Mail to):
Dr. Pedro Thadeu Galvão Vianna
Deptº de Anestesiologia da FMB - UNESP
Distrito de Rubião Junior
18618-970 Botucatu, SP
E-mail: anestesi@fmb.unesp.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

INTRODUÇÃO

Inicialmente, a clonidina, um agonista α_2 -adrenérgico, foi introduzida como descongestionante nasal e depois como medicação anti-hipertensiva, mas por promover sedação, hipnose e analgesia, começou a ser utilizada por anestesiológicos europeus, no início da década de 90, na medicação pré-anestésica, na anestesia geral e em anestésias raquí-

deas. Estes fatos estão bem relatados em trabalho nacional publicado em 2000¹.

Os α_2 -receptores podem ser pré ou pós-sinápticos. Os pré-sinápticos regulam a liberação de noradrenalina e ATP através de mecanismo de retroalimentação negativo. Assim, quando ativados por α_2 -agonistas, inibem a liberação de noradrenalina. Já a ativação dos α_2 -receptores pós-sinápticos situados na musculatura lisa dos vasos promove vasoconstrição. Os α_2 -receptores são encontrados no sistema nervoso central (SNC) e periférico, e em tecidos não-neurais, como plaquetas, fígados, pâncreas, rim e olhos, onde exercem funções fisiológicas específicas.

Os receptores α_2 -adrenérgicos exercem várias ações relacionadas com a anestesia. Estudos em animais têm demonstrado que a estimulação central dos receptores α_2 -adrenérgicos induz hipnose², analgesia³ e inibição da atividade simpática neural⁴. A clonidina é um α_2 -adrenérgico utilizado como medicamento oral no pré-anestésico, que aumenta a analgesia pós-operatória dos opióides^{5,6} e reduz a quantidade de anestésicos e/ou de opióides⁷ no per-operatório. Por outro lado, a clonidina atenua a resposta hemodinâmica do estímulo simpático da intubação orotraqueal⁸. Devido a essas propriedades, a clonidina, quando utilizada por via oral, é considerada uma boa opção como medicação pré-anestésica.

Após administração por via oral, a absorção da clonidina é rápida, entre 20 a 30 minutos, e quase completa (70% a 80%), atingindo nível sérico máximo dentro de 60 a 90 minutos⁹. Em função da alta lipossolubilidade, atravessa a barreira hematoencefálica, distribuindo-se amplamente no sistema nervoso central, onde interage com receptores α_2 -adrenérgicos, em nível espinhal e supra-espinhal. Apresenta grande volume de distribuição (2 L.kg⁻¹). A meia-vida de eliminação varia de 9 a 12 horas¹⁰. Pelo menos metade da dose administrada pode ser recuperada de modo inalterado na urina, podendo-se verificar aumento da meia-vida do fármaco na presença de insuficiência renal⁸; a outra metade é metabolizada no fígado em metabólitos inativos¹¹. Pode, também, ser utilizada por via retal em crianças, com biodisponibilidade de 95%¹².

A droga mais utilizada como medicação pré-anestésica por via oral é o midazolam. Graças a sua capacidade ansiolítica e amnésica^{13,14}, esse benzodiazepínico causa mínimas alterações ventilatórias e hemodinâmicas, atuando também sinergicamente com os anestésicos inalatórios e venosos, reduzindo o seu consumo.

Os efeitos hipnóticos das drogas utilizadas em anestesia geralmente têm sido avaliadas de forma subjetiva pela escala de sedação de Ramsay¹⁵.

Múltiplos métodos de análise eletroencefalográfica computadorizada têm sido empregados na tentativa de simplificação da interpretação do eletroencefalograma. Nesses métodos são realizadas análises de amplitude e de frequência ou de ambas, além de derivações matemáticas desses valores para representar a atividade cerebral. A monitorização eletroencefalográfica bispectral foi recentemente validada

como monitora dos efeitos dos anestésicos no cérebro¹⁶. No índice bispectral, obtém-se um valor numérico que parece indicar com precisão a intensidade da hipnose durante a anestesia¹⁷. O controle do índice bispectral durante a anestesia parece otimizar a quantidade de anestésico empregada nos pacientes. Conseqüentemente, isso pode determinar recuperação anestésica mais rápida e evitar sobredose desnecessária de anestésicos¹⁸.

A pesquisa teve como objetivo a realização de estudo comparativo do efeito sedativo da clonidina e do midazolam, quando utilizados na medicação pré-anestésica, utilizando-se para avaliação da sedação a escala de Ramsay¹⁵ e a eletroencefalografia pela monitorização bispectral (BIS).

MÉTODO

Após aprovação do estudo pela Comissão de Ética local, foram incluídos no estudo 45 pacientes adultos, de ambos os sexos, estado físico ASA I, submetidos a procedimento cirúrgico. Foram excluídos da pesquisa os pacientes que apresentavam idade inferior a 18 anos e superior a 65 anos de idade, índice de massa corpórea superior a 30 e alterações clínicas, como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, cardiopatias, hepatopatias e nefropatias. Outro critério de exclusão foi o uso de drogas ansiolíticas e depressoras do sistema nervoso central.

Na visita pré-anestésica, na véspera da cirurgia, os pacientes foram informados dos procedimentos da pesquisa e forneceram, por escrito, o consentimento para sua inclusão na mesma.

Foram criados três grupos de estudo, obedecendo ao critério de sorteio, com 15 pacientes em cada grupo: Grupo Midazolam (15 mg), Grupo Clonidina (150 µg) e Grupo Placebo (comprimidos feitos a base de amido). Os pacientes foram encaminhados para a sala de cirurgia onde a medicação ou placebo por via oral foi feita 60 minutos antes do início da preparação para o procedimento cirúrgico. O sorteio dos grupos e a medicação ou placebo foram realizados por uma enfermeira do centro cirúrgico que não participou da avaliação do paciente.

Para avaliação da sedação e do efeito dos fármacos sobre o aparelho cardiorrespiratório e temperatura, foram estudados os seguintes atributos:

- a) Hemodinâmicos: frequência cardíaca (FC - bpm); pressão arterial sistólica (PAS - mmHg); pressão arterial diastólica (PAD - mmHg) e pressão arterial média (PAM - mmHg).
- b) Respiratórios: frequência respiratória (FR - mpm) e saturação de pulso de oxigênio (SpO₂ - %).
- c) Nível de sedação. Avaliado através da eletroencefalografia digitalizada ou índice bispectral (BIS) e da escala de sedação de Ramsay¹⁵, denominada nível de sedação (NS), de acordo com os graus:

Escala de consciência:

- ansioso e agitado 1
- cooperativo e tranqüilo 2
- sonolento 3
- dormindo, acorda com estímulos suaves 4
- dormindo, acorda com estímulos vigorosos 5

d) Temperatura: axilar (TA - °C) e da sala (TS - °C).

O estudo foi realizado nos seguintes intervalos de tempo: 0 (controle) - imediatamente antes da ingestão do medicamento ou placebo; e após 15, 30, 40, 50 e 60 minutos após a ingestão do medicamento ou placebo.

O índice bispectral (BIS) foi obtido através de escala numérica do aparelho de eletroencefalograma microprocessado. Pelo índice bispectral determina-se a intensidade da hipnose através de uma escala de 100 a 0. O número 100, representando o estado de alerta máximo, e o zero, a máxima depressão do SNC, com episódios de *burst suppression*, definida como períodos nos quais a atividade eletroencefalográfica está suprimida. Durante a anestesia, valores de BIS entre 50 e 60 são considerados como ideais para obtenção de níveis adequados de hipnose.

Para obtenção do EEG, os 4 eletrodos foram colocados nas regiões frontal e pré-auricular do paciente (AT₁-FPZ, AT₂-FPZ), após limpeza local da pele com solução esfoliante e de éter.

Foram feitas medidas não-invasivas das pressões arteriais sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca, temperatura axilar e da sala de operação, e saturação de pulso de oxigênio, além da eletrocardiografia na derivação D_{II}.

Para comparação das variáveis FC, PAS, PAD, PAM, FR, SpO₂, TA e TS nos diferentes grupos ao longo do estudo foi utilizada a Análise de Perfil, pois as variáveis apresentaram distribuição normal. Para as variáveis nível de sedação e BIS foram utilizados os testes de Friedman e de Kruskal Wallis para comparação dos intervalos de tempo e de grupos respectivamente, já que as mesmas não apresentaram distribuição normal. Utilizou-se o teste de Tukey na comparação dos grupos para as variáveis idade, altura e peso. Para compara-

ção das proporções dos indivíduos distribuídos segundo o sexo foi utilizado o teste do Qui-quadrado.

O nível de significância utilizado foi de 5% (p < 0,05).

RESULTADOS

Os grupos não apresentaram diferenças em relação aos dados demográficos (Tabela I) e a distribuição dos sexos (Tabela II).

Tabela I - Dados Demográficos (Média ± DP)

Grupo	Idade (anos)	Altura (cm)	Peso (kg)
Placebo	34,47 ± 11,25	163,40 ± 11,18	64,07 ± 12,98
Clonidina	30,13 ± 9,20	164,79 ± 9,02	68,37 ± 10,63
Midazolam	33,27 ± 11,04	162,27 ± 7,93	61,47 ± 10,97

Sem diferença estatística (Teste de Tukey)

Tabela II - Distribuição de Frequências Absolutas e Relativas dos Pacientes Segundo o Sexo nos Grupos Estudados

Grupo	Número de pacientes	Sexo	
		Feminino n %	Masculino n %
Placebo	15	10 (66,67)	5 (33,33)
Clonidina	15	9 (60,00)	6 (40,00)
Midazolam	15	11 (73,33)	4 (26,67)

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao sexo, pelo teste do X²

As variáveis FC, PAS, PAD, PAM, FR, SpO₂, TA e TS nos diferentes grupos ao longo do estudo não apresentaram alterações significativas. O mesmo ocorreu quando esses atributos foram comparados entre os grupos.

Os valores do BIS nos grupos do midazolam e da clonidina diferiram dos valores do placebo nos momentos 50 e 60 minutos (p < 0,05). Nos grupos placebo e clonidina houve diminuição do BIS a partir de 15 e 30 minutos, respectivamente, que se mantiveram nos momentos seguintes. No grupo midazolam houve diminuição progressiva e significativa dos seus valores, a partir de 15 minutos (Tabela III e Figura 1).

Tabela III - Valores Medianos do BIS com Indicação dos Percentis (25% e 75%) Obtidos ao Longo do Tempo nos Três Grupos

Grupo	Tempo (minutos)					
	0	15	30	40	50	60
Placebo	97,0 A ⁽¹⁾ a ⁽²⁾ (93,5 - 98,0)	95,0 Ba (91,0 - 97,0)	92,0 Ba (87,3 - 95,3)	93,0 Ba (88,5 - 96,8)	93,0 Ba (88,8 - 97,0)	95,0 Ba (90,3 - 96,8)
Clonidina	96,0 Aa (92,3 - 97,0)	96,0 Aa (90,5 - 97,0)	90,0 Ba (86,3 - 93,0)	89,0 Ba (77,0 - 93,5)	86,0 Bb (83,3 - 91,8)	88,0 Bb (75,3 - 93,3)
Midazolam	96,0 Aa (94,3 - 97,0)	94,0 Ba (92,3 - 95,8)	94,0 Ca (90,3 - 95,8)	93,0 Da (70,8 - 94,8)	89,0 Eb (77,3 - 92,8)	77,0 Fb (68,3 - 89,8)

(1) medianas seguidas de letras maiúsculas diferentes dentro de cada grupo diferem estatisticamente (p < 0,05) (teste de Friedman)

(2) medianas seguidas de letras minúsculas diferentes dentro de cada tempo diferem estatisticamente (p < 0,05) (teste de Kruskal-Wallis)

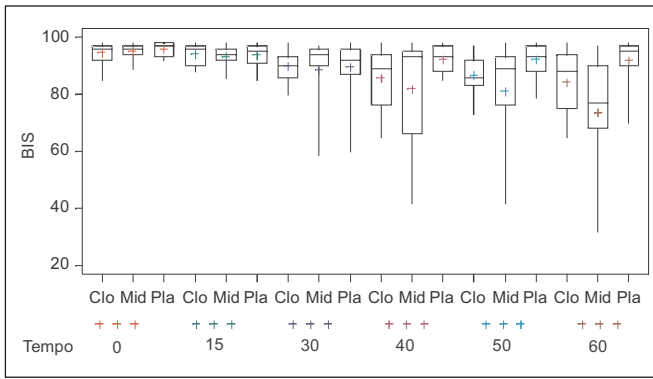


Figura 1 - Box plot do BIS. Distribuição nos grupos (Clo = Clonidina, Mid = Midazolam e Pla = Placebo) ao longo do tempo (minutos)

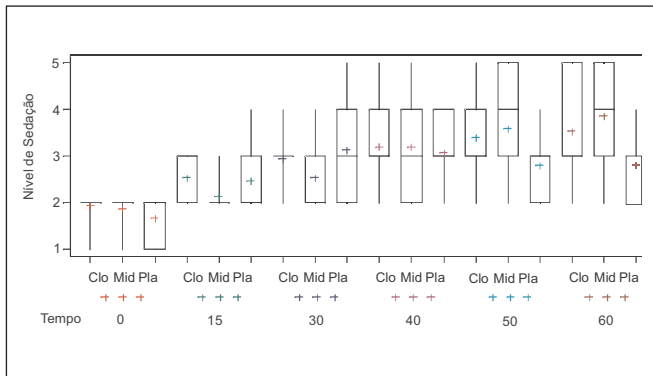


Figura 2 - Box plot do Nível de Sedação. Distribuição nos grupos (Clo = Clonidina, Mid = Midazolam e Pla = Placebo) ao longo do tempo (minutos)

O nível de sedação foi maior nos grupos clonidina e midazolam no momento 60 minutos em relação ao grupo placebo. Nos grupos, houve aumento dos seus valores no grupo placebo já aos 15 minutos, que se mantiveram nos tempos seguintes; no grupo clonidina houve aumento aos 15 e 30 minutos, quando os valores se mantiveram constantes nos momentos seguintes; no grupo midazolam houve aumento progressivo de seus valores a partir de 30 minutos (Tabela IV e Figura 2).

DISCUSSÃO

Os resultados da presente pesquisa mostram existir um efeito sedativo e de hipnose do midazolam - em maior intensidade - e da clonidina quando usados por via oral na medicação pré-anestésica de pacientes hígidos. Esses efeitos puderam ser avaliados tanto pelo nível de sedação (Tabela IV e Figura 2) como pelo BIS (Tabela III e Figura 1). No grupo placebo, todos os momentos avaliados diferiram do período controle, mostrando existir na sedação pré-anestésica dos pacientes um efeito placebo. Apesar de a escala de Ramsay ter sido elaborada há 25 anos, ela continua sendo a que melhor avalia, de forma subjetiva, os níveis de sedação¹⁹.

Por outro lado, os pacientes dos três grupos apresentaram grande variação individual na resposta sedativa. Por este motivo, o nível de sedação dos grupos clonidina e midazolam, em comparação ao grupo placebo, só foi estatisticamente diferente aos 60 minutos (Tabela IV e Figura 2). Os níveis do BIS no grupo placebo mostraram também existir diferença estatisticamente significativa entre o tempo controle e os demais (Tabela III e Figura 1). Entretanto, o BIS no grupo placebo só diferiu estatisticamente dos grupos clonidina e midazolam aos 50 e 60 minutos da ingestão da medicação pré-anestésica. Nesse período, os efeitos hipnóticos foram mais intensos no grupo midazolam, embora o grupo da clonidina também apresentasse efeito de hipnose significativo. A suposição para esta performance entre os grupos foi, possivelmente, o aumento dos níveis de estresse com a aproximação do início da anestesia e da cirurgia. Nesse momento, a ação dos fármacos foi responsável pela diferença de intensidade de sedação entre os pacientes do grupo placebo e os pacientes dos outros dois grupos.

As doses de clonidina usadas na medicação pré-anestésica variam de 2 a 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$. No nosso estudo a opção foi o uso de um comprimido de 150 μg , que corresponde, aproximadamente, a 2,5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ no paciente adulto com 60 quilogramas de peso corpóreo. O fato de termos observado boa estabilidade cardiocirculatória, avaliada pelos atributos de frequência cardíaca e pressões arteriais, e a ausência de depressão respiratória, avaliada pela oximetria de pulso e pela frequência respiratória, mostram o acerto no uso dessa dosagem de clonidina. O mesmo pode ser inferido para a dosagem em-

Tabela IV - Valores Medianos do Nível de Sedação com Indicação dos Percentis (25% e 75%) Obtidos ao Longo do Tempo nos Três Grupos

Grupo	Tempo (minutos)					
	0	15	30	40	50	60
Placebo	2,0 A ⁽¹⁾ a ⁽²⁾ (1,0 - 2,0)	2,0 Ba (2,0 - 3,0)	3,0 Ba (2,2 - 4,0)	3,0 Ba (3,0 - 3,7)	3,0 Ba (2,0 - 3,0)	3,0 Ba (2,0 - 3,0)
Clonidina	2,0 Aa (2,0 - 2,0)	3,0 Ba (2,0 - 3,0)	3,0 Ca (3,0 - 3,0)	3,0 Ca (3,0 - 4,0)	3,0 Ca (3,0 - 4,0)	3,0 Cb (3,0 - 4,7)
Midazolam	2,0 Aa (2,0 - 2,0)	2,0 Aa (2,0 - 2,0)	2,0 Ba (2,0 - 3,0)	3,0 Ca (2,0 - 4,0)	4,0 Da (3,0 - 4,7)	4,0 Db (3,2 - 4,7)

(1) medianas seguidas de letras maiúsculas diferentes dentro de cada grupo diferem estatisticamente ($p < 0,05$) (teste de Friedman)

(2) medianas seguidas de letras minúsculas diferentes dentro de cada tempo diferem estatisticamente ($p < 0,05$) (teste de Kruskal-Wallis)

pregada do midazolam, que normalmente é utilizado na dose de 15 mg por via oral, sem que ocorram alterações dos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios²⁰. Estudo mostra ocorrência de bradicardia e bradipnéia, com o uso de clonidina, somente com doses de 5 µg.kg⁻¹, ou seja, o dobro da dose utilizada na presente pesquisa²¹. A ativação dos α₂-adrenocetores pré-sinápticos, nas terminações nervosas periféricas, inibe a exocitose da noradrenalina, explicando, parcialmente, o efeito hipotensor e bradicardizante dos agonistas desses receptores⁴.

Apesar das evidências que apoiam a teoria da ocupação dos receptores α₂-adrenérgicos, não se exclui a participação de outros mecanismos de ação para os efeitos farmacológicos da clonidina. Recentemente, tem-se alcançado progressos substanciais na caracterização das propriedades e funções farmacológicas dos receptores imidazolinícos²². Provavelmente, o avanço mais importante deveu-se à identificação da agmatina como ligante endógeno dos receptores imidazolinícos I₁ e I₂²³. Algumas drogas, com atividade agonista sobre os receptores I₁, estão sendo usadas como anti-hipertensivas. Acredita-se que o mecanismo de ação desses fármacos deve-se à ativação dos receptores I₁ no sistema nervoso central²⁴. Os receptores I₁ têm elevada afinidade para diversos agonistas dos receptores α₂-adrenérgicos, incluindo a clonidina. A estimulação dos receptores I₁ e α₂-adrenérgicos produz respostas fisiológicas semelhantes, como a atividade hipotensora. Esta apresenta boa correlação entre o grau de hipotensão e o número de receptores imidazolinícos ocupados, mas não com o de α₂-receptores²⁵.

Em pesquisa recente, verificou-se que, durante a medicação pré-anestésica, doses crescentes de clonidina, por via venosa, de 3 a 6 µg.kg⁻¹, ocasionam diminuição crescente dos valores médios do BIS, para 96 e 91, respectivamente²⁶. Deve ser ressaltado que esses valores de BIS são superiores aos que obtivemos, apesar de termos utilizado a clonidina por via oral e em menores doses. Provavelmente, o fato de os pacientes terem, em nossa pesquisa, permanecido em ambiente calmo, sem ruídos ou movimentação excessiva de pessoas, pode ser a explicação da obtenção de melhores resultados, como os obtidos por nós.

O *locus coeruleus* é a principal região do SNC envolvida com o efeito sedativo dos agonistas dos receptores α₂-adrenérgicos²⁷⁻²⁹. As principais vias noradrenérgicas ascendentes e descendentes originam-se desta importante área. A ativação dos receptores α₂ dessa área produz supressão de sua atividade, resultando em aumento da atividade de interneurônios inibitórios, como o da via do ácido γ-aminobutírico (GABA), o que determina depressão do SNC.

Outra característica dos α₂-agonistas é o efeito ansiolítico, comparável ao dos benzodiazepínicos³⁰. No entanto, altas doses dessa droga podem determinar respostas ansiogênicas, por causa da ativação dos α₁-receptores³¹.

As ações de hipnose, sedação e ansiólise dos benzodiazepínicos estão relacionadas com sua interação com os receptores benzodiazepínicos, mediados pelo ácido γ-aminobutírico (GABA). Assim, os benzodiazepínicos exercem esses

efeitos, ocupando os receptores benzodiazepínicos que modulam o GABA, o maior neurotransmissor inibitório do cérebro. Os receptores benzodiazepínicos são encontrados em maior densidade no bulbo olfatório, córtex cerebral, cerebelo, hipocampo, entre outros. Com a ativação do receptor GABA ocorre a abertura dos canais de íon cloro, provocando a entrada desse íon para o interior da célula, que torna-se hiperpolarizada e resistente à excitação neuronal^{14,15}.

A monitorização bispectral é fácil de ser realizada, mas o método pode ter elevado custo quando se utilizam os eletrodos originais do aparelho: eletrodos Zipprep - Aspect Medical (EUA). Na presente pesquisa, utilizamos na avaliação do método, eletrodos originalmente utilizados na monitorização eletrocardiográfica (ECG), que apresentam custo muito inferior aos eletrodos originais. Isto foi possível porque se demonstrou que, apesar dos eletrodos de ECG apresentarem impedância um pouco mais elevada do que os originais, não há diferença significativa dos valores obtidos do índice bispectral³².

Como conclusão, nas condições utilizadas, a clonidina e o midazolam determinaram níveis de sedação adequados e semelhantes na medicação pré-anestésica de pacientes estado físico ASA I, quando avaliados pela escala de sedação e pelo índice bispectral (BIS), sem determinarem alterações hemodinâmicas e respiratórias.

Sedation Levels of Oral Preanesthetic Clonidine and Midazolam. Clinical and Electroencephalographic Bispectral Analysis

Leandro Gobbo Braz, M.D., Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA, M.D., José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA, M.D., Maria Zoé Turchiari de Mello, Lídia Raquel de Carvalho, M.D.

INTRODUCTION

Clonidine, an α₂-adrenergic agonist, was first introduced as a nasal decongestive and then as anti-hypertensive medication. However, to induce sedation, hypnosis and analgesia, it was only used by European anesthesiologists in the early 1990's as preanesthetic medication for general and spinal anesthesia. These data are thoroughly reported in a Brazilian paper published in 2000¹.

The α₂-receptors may be pre or post-synaptic. Pre-synaptic α₂-receptors regulate norepinephrine release and ATP through a negative feedback mechanism. Hence, they inhibit norepinephrine release when activated by α₂-agonists. The activation of post-synaptic α₂-receptors located in vessels' smooth muscles promotes vasoconstriction. α₂-receptors are found in the central and peripheral nervous system and in non-neuronal tissues, such as platelets, liver, pancreas, kidney and eyes, where they have specific physiological functions.

The α_2 -adrenergic receptors have several anesthesia-related mechanisms. Animal studies have shown that central α_2 -adrenergic receptors stimulation induces hypnosis², analgesia³ and neural sympathetic activity inhibition⁴. Clonidine is an α_2 -adrenergic used as oral preanesthetic medication which increases postoperative opioid analgesia duration^{5,6} and decreases perioperative anesthetic and/or opioid consumption⁷. On the other hand, clonidine attenuates hemodynamic response to tracheal intubation sympathetic stimulation⁸. Due to these properties, oral clonidine is considered a good choice for preanesthetic medication.

After oral administration, clonidine's absorption is fast (between 20 and 30 minutes) and almost complete (70% to 80%), reaching the highest serum peak in 60 to 90 minutes⁹. As a consequence of its high liposolubility, it crosses blood-brain barrier and is widely spread in the central nervous system where it interacts with α_2 -adrenergics at spinal and supra-spinal levels. It shows a large distribution volume (2 L.kg⁻¹) with elimination half-life varying from 9 to 12 hours¹⁰. At least half the dose can be recovered unchanged in the urine and the drug's half-life may be increased in the presence of renal failure⁸. The other half is metabolized in the liver into inactive metabolites¹¹. It may be also rectally used in children with 95% of bioavailability¹².

The most popular oral premedication is midazolam. Thanks to its anxiolytic and amnesic properties^{13,14}, this benzodiazepinic drug causes minor ventilatory and hemodynamic changes and acts synergistically with inhalational and intravenous anesthetics decreasing their consumption.

Hypnotic effects of anesthetic drugs have in general been subjectively evaluated by Ramsay's sedation scale¹⁵.

Several computerized EEG methods have been used in an attempt to simplify EEG's interpretation. Those methods analyze amplitude, frequency or both, in addition to mathematical derivations of such values to represent brain activity. Bispectral EEG monitoring has been recently validated as a measure of anesthetic effects on the brain¹⁶. The bispectral index generates a numeric value which seems to accurately indicate hypnosis depth during anesthesia¹⁷. BIS control during anesthesia seems to optimize the amount of anesthetics used in patients. As a consequence, this may determine faster anesthetic recovery and avoid unnecessary anesthetics overdose¹⁸.

Our study aimed at comparing the sedative effects of preanesthetic clonidine and midazolam using Ramsay's¹⁵ sedation scale and bispectral EEG to evaluate sedation.

METHODS

After the Ethics Committee approval and their written informed consent, participated in this study 45 adult patients of both genders, physical status ASA I, submitted to surgical procedures. Exclusion criteria were age below 18 and above 65 years, body mass index above 30, and clinical changes, such as arterial hypertension, diabetes mellitus, heart, liver

and kidney diseases, in addition to the use of anxiolytic and central nervous system depressing drugs.

During preanesthetic evaluation the day before surgery, patients were informed about the research procedures and gave their written informed consent.

Patients were randomly distributed in 3 groups: Midazolam Group (15 mg); Clonidine Group (150 μ g); and Placebo Group (starch tablets). Patients were sent to the operating room where oral medication or placebo were administered 60 minutes before preparation for the surgical procedure. Patients were randomly allocated by a nurse who was blind to patients evaluation.

To evaluate sedation and drug effects on cardio-respiratory tract and temperature, the following attributes were studied:

- a) Hemodynamic: heart rate (HR - bpm); systolic (SBP - mmHg) and diastolic (DBP - mmHg) blood pressure; and mean blood pressure (MBP - mmHg);
- b) Respiratory: respiratory rate (RR - mpm) and oxygen saturation (SpO₂ - %);
- c) Sedation level: evaluated by computerized EEG or bispectral index (BIS) and Ramsay's sedation scale¹⁵, called sedation level (SL) according to the following levels:

Consciousness scale:

- | | |
|---|---|
| • anxious and agitated | 1 |
| • cooperative and calm | 2 |
| • sleepy | 3 |
| • sleeping, awakens with mild stimuli | 4 |
| • sleeping, awakens with vigorous stimuli | 5 |

- d) Temperature: axillary (AT - °C) and room (RT - °C)

The following intervals were studied: 0 (control) - immediately before drug or placebo administration; and 15, 30, 40, 50 and 60 minutes after drug or placebo administration.

Bispectral index was obtained from the microprocessed EEG numeric scale. BIS determined hypnosis intensity in a scale of 100 to 0, where 100 represented maximum alertness and zero maximum CNS depression, with burst suppression episodes defined as periods when EEG activity was suppressed. During anesthesia, BIS values between 50 and 60 were considered ideal for adequate hypnosis levels.

For EEG, 4 electrodes were placed on patients' frontal and pre-auricular region (AT₁-FPZ, AT₂-FPZ), after skin cleaning with foliating solution and ether.

Non-invasive measurements of systolic, diastolic and mean blood pressure, heart rate, axillary and operating room temperature and oxygen saturation, in addition to ECG in D_{II}, were performed.

Profile analysis was used to compare HR, SBP, DBP, MBP, RR, SpO₂, AT and RT in different groups along the study because variables presented a normal distribution. Friedman and Kruskal Wallis tests were used for sedation level and BIS to compare time and groups intervals, respectively, since

SEDATION LEVELS OF ORAL PREANESTHETIC CLONIDINE AND MIDAZOLAM.
CLINICAL AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC BISPECTRAL ANALYSIS

they did not present a normal distribution. Tukey test was used to compare groups for age, height and weight. Chi-square test was used to compare percentages according to gender.

Significance level was 5% ($p < 0.05$).

RESULTS

There were no differences in demographics data (Table I) and distribution according to gender (Table II).

Table I - Demographics Data (Mean \pm SD)

Group	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)
Placebo	34.47 \pm 11.25	163.40 \pm 11.18	64.07 \pm 12.98
Clonidine	30.13 \pm 9.20	164.79 \pm 9.02	68.37 \pm 10.63
Midazolam	33.27 \pm 11.04	162.27 \pm 7.93	61.47 \pm 10.97

Without statistical difference (Tukey's test)

Table II - Patients' Absolute and Relative Frequency Distribution According to Gender

Group	Number of patients	Gender	
		Female n %	Male n %
Placebo	15	10 (66.67)	5 (33.33)
Clonidine	15	9 (60.00)	6 (40.00)
Midazolam	15	11 (73.33)	4 (26.67)

There has been no significant difference in gender among groups (Chi-square test)

HR, SBP, DBP, MBP, RR, SpO₂, AT and RT have not shown significant differences in different groups along the study.

The same was true when those attributes were compared among groups.

BIS values in midazolam and clonidine groups have differed from placebo values in moments 50 and 60 minutes ($p < 0.05$). BIS was decreased in placebo and clonidine groups as from 15 and 30 minutes, respectively, and was maintained in the following moments. There has been a significant and progressive BIS decrease in the midazolam group as from 15 minutes (Table III and Figure 1).

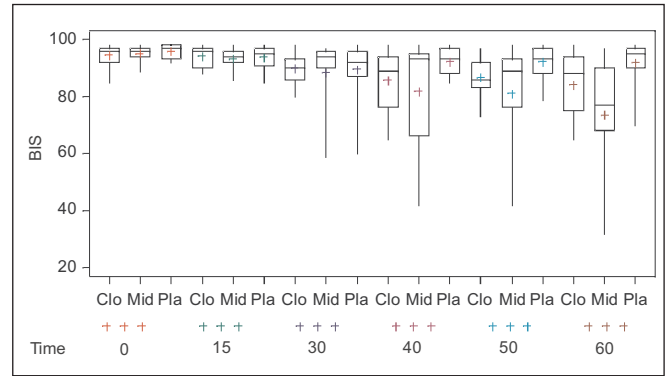


Figure 1 - BIS Box plot. Distribution within groups (Clo = Clonidine, Mid = Midazolam e Pla = Placebo) along time (minutes)

Sedation level was higher in clonidine and midazolam groups in moment 60 minutes as compared to placebo. There has been an increase in the clonidine group at 15 and 30 minutes and the values were maintained constant in the following moments. There has been a progressive increase in the midazolam group as from 30 minutes (Table IV and Figure 2).

Table III - Median BIS Values with Percentiles (25% and 75%) Obtained Along Time in All Groups

Group	Time (minutes)					
	0	15	30	40	50	60
Placebo	97.0 A ⁽¹⁾ a ⁽²⁾ (93.5 - 98.0)	95.0 Ba (91.0 - 97.0)	92.0 Ba (87.3 - 95.3)	93.0 Ba (88.5 - 96.8)	93.0 Ba (88.8 - 97.0)	95.0 Ba (90.3 - 96.8)
Clonidine	96.0 Aa (92.3 - 97.0)	96.0 Aa (90.5 - 97.0)	90.0 Ba (86.3 - 93.0)	89.0 Ba (77.0 - 93.5)	86.0 Bb (83.3 - 91.8)	88.0 Bb (75.3 - 93.3)
Midazolam	96.0 Aa (94.3 - 97.0)	94.0 Ba (92.3 - 95.8)	94.0 Ca (90.3 - 95.8)	93.0 Da (70.8 - 94.8)	89.0 Eb (77.3 - 92.8)	77.0 Fb (68.3 - 89.8)

(1) medians followed by different capital letters within each group were statistically different ($p < 0.05$) (Friedman's test)
(2) medians followed by different small letters within each time were statistically different ($p < 0.05$) (Kruskall-Wallis test)

Table IV - Sedation Level Medians with Percentiles (25% e 75%) Obtained Along Time for All Groups.

Group	Time (minutes)					
	0	15	30	40	50	60
Placebo	2.0 A ⁽¹⁾ a ⁽²⁾ (1.0 - 2.0)	2.0 Ba (2.0 - 3.0)	3.0 Ba (2.2 - 4.0)	3.0 Ba (3.0 - 3.7)	3.0 Ba (2.0 - 3.0)	3.0 Ba (2.0 - 3.0)
Clonidine	2.0 Aa (2.0 - 2.0)	3.0 Ba (2.0 - 3.0)	3.0 Ca (3.0 - 3.0)	3.0 Ca (3.0 - 4.0)	3.0 Ca (3.0 - 4.0)	3.0 Cb (3.0 - 4.7)
Midazolam	2.0 Aa (2.0 - 2.0)	2.0 Aa (2.0 - 2.0)	2.0 Ba (2.0 - 3.0)	3.0 Ca (2.0 - 4.0)	4.0 Da (3.0 - 4.7)	4.0 Db (3.2 - 4.7)

(1) medians followed by different capital letters within each group were statistically different ($p < 0.05$) (Friedman's test)
(2) medians followed by different small letters within each time were statistically different ($p < 0.05$) (Kruskall-Wallis test)

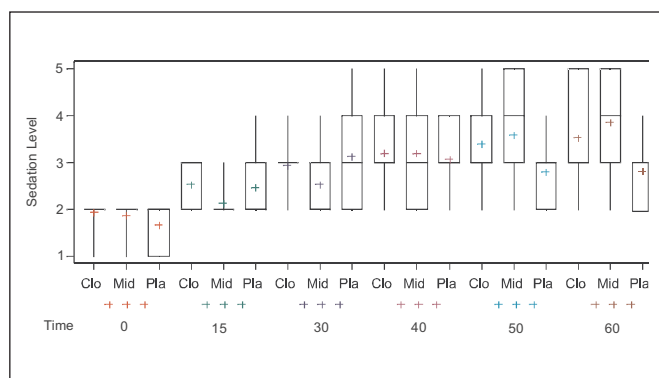


Figure 2 - Sedation Level *Box plot*. Distribution within groups (Clo = Clonidine, Mid = Midazolam and Pla = Placebo) along time (minutes)

DISCUSSION

Our study has shown a sedative and hypnotic effect of oral preanesthetic midazolam - in higher intensity - and clonidine in healthy patients. Such effects were evaluated both by sedation level (Table IV and Figure 2) and BIS (Table III and Figure 1). In the placebo group, all moments evaluated have differed from the control period, showing a placebo effect in preanesthetic sedation. Although being 25 years old, Ramsay's scale is still the best subjective evaluation method for sedation levels¹⁹.

On the other hand, patients of all groups have shown wide individual variation in sedative response. That is why sedation levels of clonidine and midazolam as compared to placebo were only statistically different at 60 minutes (Table IV and Figure 2). BIS levels in the placebo group have also shown statistically significant differences between control and remaining moments (Table III and Figure 1). Placebo group BIS, however, was only statistically different from clonidine and midazolam groups at 50 and 60 minutes after preanesthetic medication. During this time, hypnotic effects were more intense in the midazolam group, although a significant hypnotic effect also seen in the clonidine group. The possible explanation for such performance among groups might have been an increased stress level caused by anesthesia and surgery proximity. At this point, drugs were responsible for the difference in sedation intensity between the placebo group and other groups.

Preanesthetic clonidine doses vary from 2 to 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. In our study, one 150 μg tablet was used, corresponding to 2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ in an adult patient weighing 60 kilos. The good cardio-circulatory stability evaluated by heart rate and blood pressure, and the lack of respiratory depression evaluated by pulse oximetry and respiratory rate, have shown the adequacy of this clonidine dose. The same may be said for midazolam, which is normally used in oral 15 mg doses without hemodynamic and respiratory changes²⁰.

A study has shown bradycardia and bradypnea only with 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, that is, twice the dose used in our trial²¹. The activation of pre-synaptic α_2 -adrenoreceptors in peripheral nervous terminations inhibits norepinephrine exocytosis par-

tially explaining the hypotensive and bradycardia-inducing effects of such receptor agonists⁴.

In spite of the evidences supporting the theory of α_2 -adrenergic receptors occupation, the participation of other action mechanisms in clonidine's pharmacological effects is not excluded. Substantial progresses have been recently obtained in characterizing pharmacological properties and functions of imidazolinic receptors²². The most significant progress was probably due to the identification of agmatine as an endogenous binder of imidazolinic I_1 and I_2 receptors²³. Some drugs, with agonist activity on receptors I_1 , are being used as anti-hypertensive drugs. It is believed that their action mechanism is triggered by I_1 receptors activation in the central nervous system²⁴. I_1 receptors have high affinity with several α_2 -adrenergic receptor agonists, including clonidine. The stimulation of I_1 and α_2 -adrenergic receptors produces similar physiologic responses, such as hypotensive activity. It shows a good correlation between hypotension levels and the number of occupied imidazolinic receptors, but not with the number of α_2 -receptors²⁵.

A recent study has shown that during preanesthetic medication, increasing intravenous clonidine doses, from 3 to 6 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, cause a progressive decrease in mean BIS values, to 96 and 91, respectively²⁶. It must be stressed that such BIS values are higher than ours, in spite of the use of oral clonidine in lower doses. The fact that our patients were kept in a relaxing environment, without noise or excessive movement of people may explain the better results of our study.

Locus coeruleus is the major CNS region involved in the sedative effects of α_2 -adrenergic receptor agonists²⁷⁻²⁹. Major ascending and descending noradrenergic ways are originated in this important area. The activation of α_2 receptors in this area causes its activity suppression, resulting in increased activity of inhibiting interneurons, such as the interneuron of γ -aminobutyric acid (GABA), thus determining CNS depression.

Another α_2 -agonists characteristic is the ansiolytic effect, comparable to benzodiazepinic drugs³⁰. High doses of such drug, however, may determine ansiogenic responses due to α_2 -receptors activation³¹.

Benzodiazepinic hypnotic, sedative and ansiolytic actions are related to its interaction with GABA-mediated benzodiazepinic receptors. So, benzodiazepinic drugs act by occupying benzodiazepinic receptors modulating GABA, the most important brain inhibitory neurotransmitter. Benzodiazepinic receptors are more widely found in the olfactory bulb, brain cortex, midbrain and hippocampus, among others. With GABA receptors activation there is the opening of ion chloride channels causing those ions to enter the cell that becomes hyperpolarized and resistant to neuronal excitation^{14,15}.

Bispectral monitoring is easy, but the method may become expensive when original electrodes are used: Zipprep electrodes - Aspect Medical (USA). In our study, we have used electrodes originally employed in ECG monitoring, which are cheaper than original electrodes. This was possible because

SEDATION LEVELS OF ORAL PREANESTHETIC CLONIDINE AND MIDAZOLAM.
CLINICAL AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC BISPECTRAL ANALYSIS

it has been shown that ECG electrodes have a slightly higher impedance than original electrodes, but there are no significant differences in bispectral index values³².

To conclude, in the conditions described above, clonidine and midazolam have determined adequate and similar sedation levels in preanesthetic medication of patients physical status ASA I, when evaluated by sedation scale and bispectral index (BIS), without hemodynamic and respiratory changes.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG - α_2 -Agonistas em anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. Rev Bras Anesthesiol, 2000;50:396-404.
02. Doze VA, Chen B-X, Maze M - Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central α_2 -adrenoceptors. Anesthesiology, 1989;71:75-79.
03. Mastrianni JA, Abbott FV, Kunos G - Activation of central μ -opioid receptors is involved in clonidine analgesia in rats. Brain Res, 1989;479:283-289.
04. Deckert V, Lachaud V, Parini A et al - Contribution of alpha 2-adrenoceptors to the central cardiovascular effects of clonidine and S 8350 in anaesthetized rats. Clin Exp Pharm Physiol, 1991;18:401-408.
05. Goyagi T, Nishikawa T - Oral clonidine premedication enhances the quality of postoperative analgesia by intrathecal morphine. Anesth Analg, 1996;82:1192-1196.
06. Park J, Forrest J, Kolesar R et al - Oral clonidine reduces postoperative PCA morphine requirements. Anesth Analg, 1996;82:1192-1196.
07. Flake JW, Bloor BC, Flake WE et al - Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. Anesthesiology, 1987;67:11-19.
08. Laurito CE, Baughman VL, Becker GL et al - The effectiveness of oral clonidine as a sedative/ansiolitic and as drug to blunt the hemodynamic responses to laryngoscopy. J Clin Anesth, 1991;3:186-193.
09. Hoffman BB, Lefkowitz, RJ - Catecholamines and Sympathomimetic Drugs and Adrenergic Receptor Antagonists, em: Hardman JG, Limbird LE, Mollinoff PB et al - Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed, New York, McGraw-Hill, 1996;199-248.
10. Maze M, Buttermann AE, Kamibayashi T et al - Alpha-2 Adrenergic Agonists, em: White PF - Textbook of Intravenous Anesthesia. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997;433-445.
11. Lowenthal DT, Matzek KM, Macgregor TR - Clinical pharmacokinetics of clonidine. Clin Pharmacokinet, 1988;14:287-310.
12. Lonnqvist PA, Bergendahl HTG, Eksborg S - Pharmacokinetics of clonidine after rectal administration in children. Anesthesiology, 1994;81:1097-1101.
13. Hargreaves J - Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral midazolam and temazepam with placebo. Br J Anaesth, 1988;61:611-616.
14. Shafer A, White PF, Urquhart ML et al - Outpatient premedication: use of midazolam and opioid analgesics. Anesthesiology, 1989;71:495-501.
15. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ et al - Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J, 1974;2:656-659.
16. Rampil IJ - A primer for EEG signal processing in anesthesia. Anesthesiology, 1998;89:980-1002.
17. Kissin I - Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. Anesth Analg, 2000;90:14-17.
18. Sebel PS - Neurophysiological monitoring awareness and outcomes in cardiac surgery. Sem Cardioth Vasc Anesth, 2000;4:49-52.
19. Schulte-Tamburen AM, Scheier J, Briegel J et al - Comparison of five sedation scoring systems by means of auditory evoked potentials. Intensive Care Med, 1999;25:377-382.
20. Sunzel M, Paalzow L, Berggen L et al - Respiratory depression by midazolam and diazepam. Anesthesiology, 1980;53:494.
21. Ezri T, Szmunk P, Shklar B et al - Oral clonidine premedication does not prolong analgesia after herniorrhaphy under subarachnoid anesthesia. J Clin Anesth, 1998;10:474-481.
22. Hieble JP, Rufolo Jr RR - Imidazoline receptors: historical perspective. Fundam Clin Pharmacol, 1992;6:7-13.
23. Li G, Regunathan S, Barrow CJ et al - Agmatine is endogenous clonidine-displacing substance in brain. Science, 1994;263:966-969.
24. Reis DJ, Ruggiero DA, Morrison SF - The C₁ area of the rostro-ventrolateral medulla oblongata. A critical brainstem region for control of resting and reflex integration of arterial pressure. Am J Hypertens, 1989;2:368-374.
25. Reis DJ, Regunathan S, Meeley MP - Imidazole receptors and clonidine-displacing substance in relationship to control of blood pressure, neuroprotection and adrenomedullary secretion. Am J Hypertens, 1992;5:51-57.
26. Vanthuyne S, De Deune C, Struys M et al - BIS-monitoring of the sedative effects of IV clonidine in awake patients. J Neurosurg Anesthesiol, 2000;12:177.
27. Correa-Sales C, Nacif-Coelho C, Reid K et al - Inhibition of adenylyl cyclase in the locus coeruleus mediates the hypnotic response to an alpha 2 agonist in the rat. J Pharmacol Exp Ther, 1992;263:1046-1049.
28. Correa-Sales C, Rabin B, Maze M - A hypnotic response to dexmedetomidine, a α_2 -agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. Anesthesiology, 1992;76:948-952.
29. Correa-Sales C, Reid K, Maze M - Pertussis toxin mediated ribosylation of G proteins blocks the hypnotic response to an α_2 -agonist in the locus coeruleus of the rat. Pharmacol Biochem Behav, 1992;43:723-727.
30. Soderpalm B, Engel JA - Biphasic effects of clonidine on conflict behavior: involvement of different alpha-adrenoceptors. Pharmacol Biochem Behav, 1988;30:471-477.
31. Naguib M, Yaksh TL - Antinoceptive effects of spinal cholinesterase inhibition and isobalographic analysis of the interaction with μ and α_2 receptor systems. Anesthesiology, 1994;80:1338-1348.
32. Thogersen B, Ording H - Bispectral index monitoring: comparison of two types of electrode. Anaesthesia, 2000;55:242-246.

RESUMEN

Braz LG, Vianna PTG, Braz JRC, Mello MZT, Carvalho LR - Niveles de Sedación Determinados por la Clonidina y Midazolam en la Medicación Pré-Anestésica. Evaluación Clínica y Electroencefalográfica Bispectral

Justificativa y Objetivos - Verificar el efecto sedativo de la clonidina, un α_2 -agonista, y del midazolam, un benzodiazepínico, cuando utilizados en la medicación pré-anestésica, empleándose evaluación clínica y electroencefalográfica bispectral.

Método - Después de la aprobación institucional y consentimiento escrito dado, 45 pacientes de 18 a 65 años, estado físico ASA I, fueron aleatoriamente distribuidos en los grupos placebo (P), clonidina (C) o midazolam (M), y que recibieron, respectivamente placebo, 150 μ g de clonidina o 15 mg de midazolam por vía oral, 60 minutos antes de la inducción de la anestesia (n = 15 por grupo). La monitorización se constituyó de electrocardiograma (D_{II}), presión arterial no invasiva, frecuencia cardíaca, saturación de pulso de oxígeno,

frecuencia respiratoria, temperatura axilar y de la sala de cirugía y electroencefalograma bispectral para determinación del índice bispectral (BIS). Esos atributos y la escala de sedación (1-ansioso, 2-calmo, 3-soñoliento, 4-durmiendo con reflejo, 5-durmiendo sin reflejo) fueron obtenidos a los 0 (M0), 15 (M15), 30 (M30), 40 (M40), 50 (M50) y 60 (M60) minutos después de la medicación.

Resultados - En los grupos no hubo alteración significativa de los parámetros respiratorios, hemodinámicos y de temperatura. Hubo diferencia significativa entre los grupos en la escala de sedación (M60: M=C>P) y en el BIS (M50 y M60: M=C>P).

Conclusiones - En las condiciones utilizadas, la clonidina y el midazolam determinan niveles de sedación adecuados y semejantes en la medicación pré-anestésica de pacientes de estado físico ASA I, cuando evaluados por la escala de sedación y por el índice bispectral, sin determinar alteraciones hemodinámicas y respiratorias.