

# Efeitos da Clonidina por Via Muscular e Perineural no Bloqueio do Nervo Isquiático com Ropivacaína a 0,5% \*

## Effects of Intramuscular and Perineural Clonidine on Sciatic Nerve Block with 0.5% Ropivacaine

Pablo Escovedo Helayel, TSA<sup>1</sup>, Luciano Kroth<sup>2</sup>, Gustavo Luchi Boos<sup>3</sup>, Márcio Tagliari Jahns<sup>4</sup>,  
Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, TSA<sup>5</sup>

### RESUMO

Helayel PE, Kroth L, Boos GL, Jahns MT, Oliveira Filho GR - Efeitos da Clonidina por Via Muscular e Perineural no Bloqueio do Nervo Isquiático com Ropivacaína a 0,5%

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Foram estudados os efeitos da clonidina sobre a latência, a qualidade da anestesia e a duração da analgesia do bloqueio do nervo isquiático com ropivacaína a 0,5%.

**MÉTODO:** Quarenta pacientes adultos foram submetidos a cirurgias sobre o pé e/ou a face lateral do tornozelo sob bloqueios combinados de nervos femoral e isquiático, por via anterior, em que foram alocados, segundo números aleatórios em grupo 1: 25 mL de ropivacaína a 0,5% e placebo perineural; grupo 2: 2 µg.kg<sup>-1</sup> de clonidina por via muscular e 25 mL de ropivacaína a 0,5% perineural; e grupo 3: 2 µg.kg<sup>-1</sup> de clonidina e 25 mL de ropivacaína a 0,5% perineural, injetados após obtidas respostas motoras com correntes de 0,2 e 0,5 mA. A sensibilidade e a motricidade foram avaliadas por 30 minutos após o bloqueio. Um escore de efetividade total do bloqueio foi atribuído. A qualidade da anestesia cirúrgica foi classificada com sucesso ou falha, segundo a necessidade de suplementação sistêmica. A duração foi o tempo desde a realização do bloqueio até a primeira solicitação de analgésico.

**RESULTADOS:** As latências medianas foram 5, 12,5 e 17,5 minutos nos grupos 1 a 3, respectivamente ( $p = 0,11$ ). As taxas de sucesso foram de 100%, 93% e 75%, respectivamente ( $p = 0,12$ ). A duração da analgesia pós-operatória foi de 14,5, 13,5, e 13,75 horas, respectivamente ( $p = 0,15$ ).

**CONCLUSÕES:** A clonidina por via muscular ou perineural não influenciou a latência, a qualidade de anestesia ou a duração da analgesia do bloqueio do nervo isquiático com ropivacaína a 0,5%.

**Unitermos:** ANALGÉSICOS: clonidina; ANESTÉSICOS, Local: ropivacaína; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: Regional: bloqueio isquiático

### SUMMARY

Helayel PE, Kroth L, Boos GL, Jahns MT, Oliveira Filho GR - Effects of Intramuscular and Perineural Clonidine on Sciatic Nerve Block with 0.5% Ropivacaine

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** This study evaluated the effects of clonidine on anesthesia onset, quality and duration of analgesia of sciatic nerve block using 0.5% ropivacaine.

**METHODS:** Forty adult patients scheduled for foot or lateral aspect of the ankle procedures under combined anterior femoral/sciatic nerves block were randomly assigned to group 1, receiving 25 mL of 0.5% ropivacaine plus placebo perineurally, group 2, receiving intramuscular 2 µg.kg<sup>-1</sup> clonidine and perineural 25 mL of 0.5% ropivacaine and group 3, receiving perineural 2 µg.kg<sup>-1</sup> clonidine and 25 mL of 0.5% ropivacaine injected after motor responses were obtained with stimulations between 0.2 and 0.5 mA. Sensory and motor blocks were assessed for 30 minutes after blockade. A total block effectiveness score was calculated. The quality of surgical anesthesia was classified as success or failure according to the need for systemic intraoperative supplementation. Duration of anesthesia was defined as time from blockade placement until the first analgesic request.

**RESULTS:** Median onset times were 5, 12.5, and 17.5 minutes for groups 1, 2 and 3, respectively ( $p = 0.11$ ). Success rates were 100%, 93% and 75% ( $p = 0.12$ ), and postoperative analgesia duration was 14.5, 13.5 and 13.75 hours ( $p = 0.15$ ) for groups 1, 2 and 3, respectively.

**CONCLUSIONS:** Intramuscular or perineural clonidine has not affected anesthetic onset, quality or the duration of postoperative analgesia of 0.5% ropivacaine-induced sciatic nerve block.

**Key Words:** ANALGESICS, clonidine; ANESTHETICS, Local, ropivacaine. ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional, sciatic block

\* Recebido do (Received from) Hospital Governador Celso Ramos, CET/SBA Integrado de Anestesiologia da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (SES-SC), Florianópolis, SC

1. Instrutor Co-Responsável, Chefe do Núcleo de Pesquisa em Anestesia Regional (NEPAR) do CET/SBA Integrado de Anestesiologia da SES-SC

2. Cirurgião Ortopédico, Instrutor do Programa de Residência Médica em Ortopedia e Traumatologia, Hospital Governador Celso Ramos

3. ME<sub>3</sub> do CET/SBA Integrado de Anestesiologia da SES-SC

4. ME<sub>2</sub> do CET/SBA Integrado de Anestesiologia da SES-SC

5. Responsável do CET/SBA Integrado de Anestesiologia da SES-SC

Apresentado (Submitted) em 11 de janeiro de 2005

Aceito (Accepted) para publicação em 23 de maio de 2005

Endereço para correspondência (Correspondence to)

Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho

Rua Luiz Delfino 111/902

88015-360 Florianópolis, SC

E-mail: grof@th.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2005

tardo ou bloqueio da condução nervosa e explicar a origem da antinocicepção induzida pela clonidina. Outros possíveis mecanismos podem incluir efeito vasoconstritor local ou efeitos analgésicos no sistema nervoso central<sup>1</sup>.

A clonidina adicionada à mepivacaína a 1% para bloqueio do plexo braquial foi associada com prolongamento dose-dependente da anestesia, bloqueio motor e analgesia pós-operatória<sup>5,6</sup>. Quando administrada por via muscular, a clonidina não possui tal efeito, sugerindo um local de ação neural<sup>6</sup>. No plexo braquial, a clonidina adicionada à lidocaína a 1% melhora<sup>7</sup> ou não afeta<sup>8</sup> a qualidade ou a duração do bloqueio. Em estudo que comparou a latência e a duração de ação da mepivacaína a 1%, da ropivacaína a 0,75% e da bupivacaína a 0,5% com e sem a adição de 150 µg de clonidina<sup>9</sup>, não houve efeito sobre a latência da mepivacaína ou da ropivacaína, mas houve prolongamento significativo da latência da bupivacaína. No mesmo estudo, a clonidina aumentou a duração somente do bloqueio motor induzido por mepivacaína e bupivacaína, sugerindo que a adição de clonidina tem impacto variável sobre cada um dos anestésicos administrados, em termos de latência e duração do bloqueio. Além disto, o bloqueio induzido pela ropivacaína parece não ser afetado pela adição de clonidina. No bloqueio do nervo isquiático, a adição de clonidina à ropivacaína melhorou<sup>10</sup> ou não afetou<sup>11</sup> as características do bloqueio.

O presente estudo teve como objetivos avaliar os efeitos da clonidina sobre a latência, a qualidade da anestesia cirúrgica e a duração da analgesia pós-operatória do bloqueio do nervo isquiático com ropivacaína a 0,5%.

## MÉTODOS

Com a aprovação do Comitê de Ética do Hospital Governador Celso Ramos e após consentimento informado, foram incluídos prospectivamente no estudo 40 pacientes com idade entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos, estado físico ASA I a III, escalados para cirurgias ortopédicas sobre a face lateral do tornozelo ou sobre o pé. Não foram incluídos pacientes sob terapia analgésica crônica, apresentando contra-indicação à anestesia regional, neuropatias periféricas, doença cardiovascular grave, sabida alergia a anestésicos locais ou com problemas neurológicos ou psiquiátricos.

Após a chegada na sala de indução anestésica, foram instalados monitor de pressão arterial não-invasiva, eletrocardiograma e oxímetro de pulso. Uma veia da mão ou antebraço foi cateterizada e iniciada infusão de solução fisiológica a 2 mL.min<sup>-1</sup> e administrados 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> de midazolam.

Foi realizado bloqueio do nervo femoral no membro a ser operado, guiado por estímulo nervoso e resposta de contração do músculo reto anterior da coxa, com intensidade entre 0,2 e 0,5 mA, com 15 mL de ropivacaína a 0,5%, a fim de permitir a utilização de garrote pneumático na coxa.

Os pacientes foram alocados em um dos três grupos do estudo, segundo números aleatórios gerados eletronicamente e utilizando-se envelopes selados.

Foi então realizado bloqueio do nervo isquiático, por via anterior, com estímulo de ambos os componentes do nervo isquiático (tibial e fibular comum). Os pacientes do grupo 1

(n = 10) receberam solução fisiológica, em volume correspondente a 2 µg.kg<sup>-1</sup> de uma solução contendo 150 µg.mL<sup>-1</sup> de clonidina, adicionada a 25 mL de ropivacaína a 0,5%. Os pacientes do grupo 2 (n = 14) receberam 2 µg.kg<sup>-1</sup> de clonidina por via muscular no reto anterior da coxa e 25 mL de ropivacaína a 0,5% perineural. Os pacientes do grupo 3 (n = 16) receberam 2 µg.kg<sup>-1</sup> de clonidina adicionada a 25 mL de ropivacaína a 0,5% perineural. O anestésico foi dividido igualmente entre os dois componentes do nervo isquiático, depois de obtidas as respostas motoras respectivas, com estímulo entre 0,2 e 0,5 mA.

Os bloqueios nervosos foram realizados com agulhas isoladas de calibre 25G de 10 cm de comprimento (B. Braun Medical, Alemanha), conectadas a estimulador de nervo periférico (Stimuplex DIG, B. Braun Medical, Alemanha). A frequência dos estímulos foi de 2 Hz. A intensidade inicial da corrente foi de 1 mA e reduzida progressivamente, após desencadear a flexão plantar/inversão do pé (nervo tibial) e a dorsiflexão/eversão do pé (nervo fibular comum). Os anestésicos foram administrados quando as respostas motoras dos respectivos grupos musculares foram obtidas com intensidade de corrente entre 0,2 e 0,5 mA. Parestesias não foram provocadas intencionalmente.

Imediatamente após a realização do bloqueio do nervo isquiático fibular, um investigador, que desconhecia o grupo ao qual o paciente fora alocado, testava a sensibilidade cutânea e a motricidade nos territórios inervados pelos componentes tibial e fibular comum do nervo isquiático.

O bloqueio sensitivo foi avaliado classificando a sensação causada pelo toque da extremidade distal de uma agulha hipodérmica 22G nas faces dorsal (nervo fibular comum) e plantar (nervo tibial) do pé, segundo a seguinte escala: 0 = ausente (sensação aguda ao toque da agulha), 1 = diminuída (somente sensação tátil ao toque da agulha) e 2 = completo (nenhuma sensação ao toque da agulha). A motricidade foi classificada como 0 = normal, 1 = diminuída e 2 = ausente, de acordo com a capacidade de o paciente flexionar (nervo tibial) e estender (nervo fibular comum) ativamente o tornozelo e os pododáctilos.

Um escore global de efetividade do bloqueio foi obtido pela soma dos dois escores de sensibilidade e dos dois escores de motricidade dos componentes tibial e fibular comum, o qual variou de 0 (falha total) a 8 (bloqueios sensitivo e motor completos nos territórios de ambos os componentes do nervo isquiático).

A qualidade da anestesia cirúrgica foi classificada como insucesso ou sucesso, de acordo com a necessidade ou não de complementação da anestesia com opióides sistêmicos ou anestesia inalatória. Hipotensão arterial, definida como pressão arterial média inferior a 55 mmHg, foi tratada com doses fracionadas de 10 mg de sulfato de efedrina. Bradicardia, definida como frequência cardíaca menor que 50 bpm, foi tratada com doses fracionadas de 0,5 mg de sulfato de atropina. O grau de sedação foi avaliado durante todo o período de observação (entre a administração das soluções do estudo e a primeira solicitação de analgesia sistêmica ou 24 horas após o bloqueio) pela Escala de Avaliação por Obser-

vador de Vigília e Sedação (0 = sedação profunda; 20 = vigília)<sup>12</sup>. A duração da anestesia foi definida como o tempo - em horas - transcorrido entre a realização do bloqueio e a primeira solicitação de analgésico sistêmico.

Os pacientes foram entrevistados 24 horas após a realização do bloqueio para avaliar sua aceitação da técnica, utilizando -se resposta dicotômica do tipo sim/não.

Assumindo uma faixa interquartil de 2,7 horas da diferença de duração do bloqueio sensitivo entre os grupos tratamento e controle encontrado em outro estudo<sup>10</sup>, o tamanho da amostra foi calculado como 10 pacientes em cada grupo para detectar uma diferença de 4 horas nas comparações entre os grupos, com  $\alpha = 0,05$  e  $1 - \beta = 0,2$ . Idade, peso e altura foram comparados, entre os grupos, por Análise de Variância unifatorial. Sexo, taxas de sucesso, número de pacientes que obtiveram o máximo escore global de efetividade do bloqueio e o número de pacientes que necessitaram de tratamento para hipotensão ou bradicardia foram comparados, entre os grupos, por testes do Qui-quadrado com correção de Yates. Os escores mínimos de sedação/vigília obtidos durante o período de observação foram comparados entre os grupos, pelo teste de Kruskal-Wallis. Análise de sobrevivência utilizando o método de Kaplan-Meier para comparações de múltiplos grupos foi aplicada para comparar a latência e a duração dos bloqueios entre os grupos. Nesta análise, o evento crítico para a latência foi a obtenção de escore de efetividade do bloqueio igual a 8 e para a duração, a solicitação de analgesia sistêmica pós-operatória. Censuramento da observação foi aplicado quando o paciente não atingiu o escore de efetividade igual a 8, 30 minutos após a realização do bloqueio, para a latência, e quando o paciente não solicitou analgesia sistêmica pós-operatória até a entrevista realizada 24 horas após o bloqueio, para a duração. O nível de significância de todos os testes foi estabelecido como  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Os grupos foram homogêneos quando aos dados demográficos e à duração das cirurgias (Tabela I).

Tabela I - Dados Demográficos

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Idade (anos) *	43,5 ± 10,3	43,14 ± 12	38 ± 12,9	0,4
Sexo (M/F) †	5/5	8/6	10/6	0,82
Peso (kg) *	79,6 ± 9,5	71,6 ± 11,2	70,5 ± 13	0,15
Altura (m) *	1,72 ± 0,12	1,69 ± 0,11	1,67 ± 0,08	0,59
Duração da cirurgia (min) *	50,5 ± 22,9	45 ± 22,4	63,4 ± 31,6	0,17

Grupo 1 = ropivacaína a 0,5% perineural; Grupo 2 = ropivacaína a 0,5% perineural e clonidina por via muscular; Grupo 3 = ropivacaína a 0,5% e clonidina perineural; \* Média ± DP; † número de pacientes em cada categoria

Trinta minutos após a realização do bloqueio, 8/10 dos pacientes do grupo 1, 9/14 dos pacientes do grupo 2 e 10/16 dos pacientes do grupo 3 apresentaram escores de efetividade igual a 8. Não houve diferença entre os grupos quanto aos escores

máximos atingidos aos 30 minutos após o bloqueio ( $\chi^2$  (8 gL) = 7,18,  $p = 0,51$ ). Na figura 1 estão representadas as percentagens cumulativas de pacientes que permaneceram com escores de efetividade do bloqueio inferiores a 8 (bloqueios sensitivo e motor completos nos territórios dos componentes tibial e fibular comum). As medianas (quartis inferior; superior) das latências foram 5 (5; 13,75), 12,5 (6,25; 26,25) e 17,5 (10; 30) minutos nos grupos 1 a 3, respectivamente. Não houve diferença entre os grupos ( $\chi^2$  (2 gL) = 4,27,  $p = 0,11$ ).

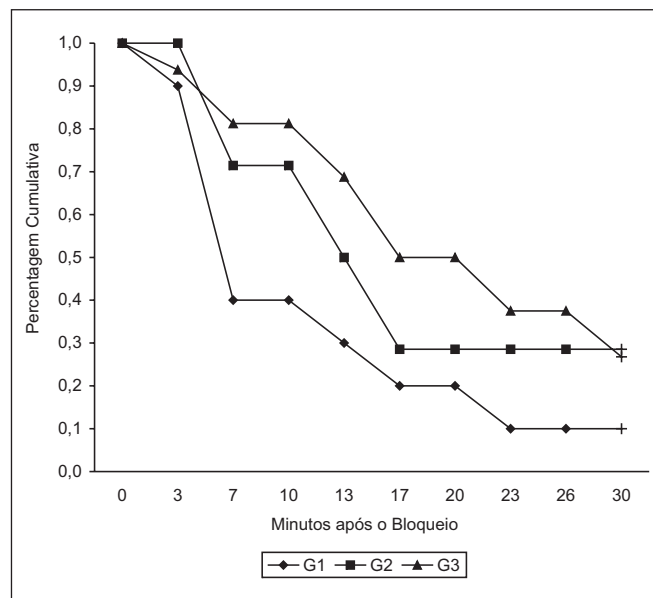


Figura 1 - Percentagem Cumulativa de Pacientes sem Bloqueios Sensitivo e Motor Completos durante o Período de Observação. Curva de Kaplan-Meier mostrando as percentagens cumulativas de pacientes que apresentaram bloqueios sensitivo e motor completo dos componentes tibial e fibular comum do nervo isquiático durante os 30 minutos após o bloqueio. O sinal + representa o percentual de observações censuradas de cada grupo (pacientes que não atingiram bloqueio completo até os 30 minutos após o bloqueio), G1 = ropivacaína a 0,5% perineural; G2 = ropivacaína a 0,5% perineural e clonidina por via muscular; G3 = ropivacaína a 0,5% e clonidina perineural

As taxas de sucesso dos bloqueios (cirurgias realizadas sem suplementação com opióides sistêmicos ou anestesia inalatória) foram de 100%, 93% e 75% nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente ( $\chi^2$  (2 gL) = 4,08,  $p = 0,12$ ).

A figura 2 representa as curvas de Kaplan-Meier referentes à duração da analgesia pós-operatória dos 3 grupos. As medianas (quartis inferior; superior) de duração da analgesia foram 14,5 (12,25; 17,5), 13,5 (12,25; 21,25) e 13,75 (12; 15,5) horas nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente ( $\chi^2$  (2 gL) = 0,15,  $p = 0,92$ ). Não ocorreram bradicardia ou hipotensão arterial nos pacientes desta série. Os escores medianos (25°; 75° percentis) do escore mínimo de sedação (sedação mais profunda) foram 16 (0; 18,5), 16 (12; 18), 15 (0; 18,5) nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente ( $H(2,52) = 0,69$ ;  $p = 0,70$ ). Satisfação com a técnica foi relatada por 100% dos pacientes do grupo 1, 93% dos pacientes do grupo 2 e 100% dos pacientes do grupo 3 ( $\chi^2$  (2 gL) = 1,83;  $p = 0,39$ ).

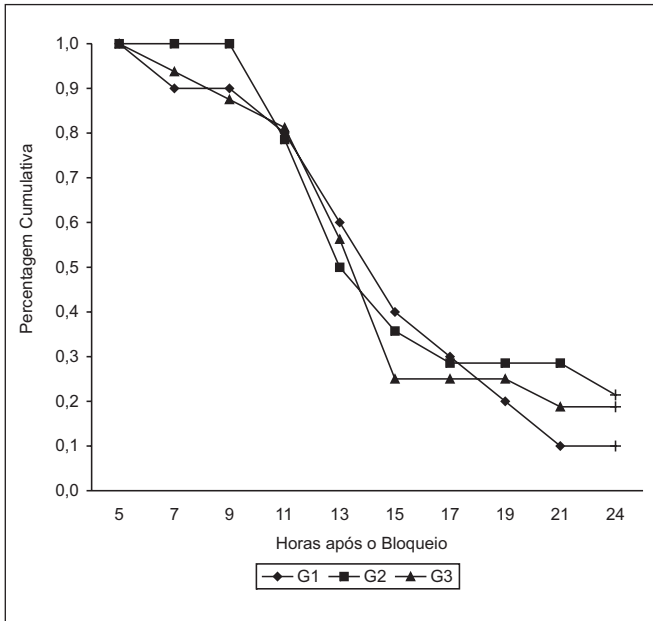


Figura 2 - Percentagem Cumulativa de Pacientes com Analgesia durante o Período de Observação  
Curva de Kaplan-Meier mostrando as percentagens cumulativas de pacientes com analgesia durante o período de observação. O sinal + representa o percentual de observações censuradas de cada grupo (pacientes que não haviam solicitado medicação analgésica sistêmica até 24 horas após o bloqueio). G1 = ropivacaína a 0,5% perineural; G2 = ropivacaína a 0,5% perineural e clonidina por via muscular; G3 = ropivacaína a 0,5% e clonidina perineural

## DISCUSSÃO

Os principais resultados deste estudo referem-se à incapacidade de demonstrar os efeitos da administração por via muscular ou perineural de clonidina ( $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ ) sobre a latência, a qualidade de anestesia cirúrgica ou a duração da analgesia pós-operatória do bloqueio do nervo isquiático com ropivacaína a 0,5%.

Esses resultados estão de acordo com os de outros autores<sup>11</sup>, que compararam a administração por vias muscular e perineural de 50  $\mu\text{g}$  de clonidina no bloqueios dos nervos isquiático e femoral com ropivacaína a 0,75% e não conseguiram demonstrar efeitos da clonidina sobre a latência, a qualidade ou a duração dos bloqueios. Da mesma forma, foi demonstrado que a ropivacaína parece não ser influenciada pela adição da clonidina, quando utilizada para bloqueio do plexo braquial<sup>9</sup>.

A mediana da duração no bloqueio do nervo isquiático com ropivacaína a 0,5% é de 16 horas, com extremos de 8 e 24 horas<sup>12</sup>. Outros autores<sup>11</sup> demonstraram que a adição de  $1 \mu\text{g kg}^{-1}$  de clonidina à ropivacaína a 0,75% no bloqueio do nervo isquiático associou-se com significativo prolongamento da analgesia pós-operatória (mediana da duração de 16,8 horas no grupo com clonidina *versus* 13,7 horas no grupo com ropivacaína a 0,75%), embora não tenham sido demonstrados efeitos sobre a latência ou a qualidade da anestesia cirúrgica.

Esse estudo difere do presente por ter incluído apenas pacientes submetidos à correção cirúrgica de halux valgo, predominantemente do sexo feminino, e com média etária em torno de 60 anos.

Embora no presente estudo tenham sido incluídos não apenas pacientes submetidos a cirurgias sobre o pé, como também sobre a face lateral do tornozelo, ambos inervados pelas divisões do nervo isquiático, as medianas da duração da analgesia foram similares nos grupos controles de ambos os estudos (14,5 horas e 13 horas, respectivamente), tornando improvável que o tipo de cirurgia possa ser responsável pela diferença de resultados entre os estudos.

As características demográficas das amostras podem ser responsáveis pelos resultados contrastantes relacionados ao efeito de prolongamento no bloqueio pela clonidina. Diferenças relacionadas ao sexo na efetividade de analgésicos têm sido demonstradas. Por exemplo, em um estudo que avaliou a efetividade do ibuprofeno para diminuir a dor experimental, somente o sexo masculino demonstrou uma resposta analgésica estatística significativa, sem que os resultados pudessem ser atribuídos a diferenças farmacocinéticas<sup>13</sup>. Em outro estudo<sup>14</sup>, os efeitos da dor desencadeada por estímulo frio nos índices de estímulos heterotópicos nociceptivos térmicos repetitivos foram investigados em diferentes faixas etárias. Adultos mais velhos demonstraram mais facilitação do que inibição da dor térmica durante estimulação pelo frio, enquanto somente os adultos jovens demonstraram o esperado controle inibitório difuso de estímulos nociceptivos, uma medida de inibição endógena da dor, sugerindo uma capacidade modulatória da dor reduzida no idoso. Entretanto, na ausência de dados relativos aos efeitos da idade ou sexo sobre a farmacocinética ou a farmacodinâmica da clonidina por vias muscular e perineural, as considerações descritas devem ser interpretadas apenas como caráter especulativo.

Além disto, assumindo a dose-dependência demonstrada para o efeito analgésico periférico da clonidina adicionada aos anestésicos locais<sup>15,16</sup>, seria de se esperar que a dose de  $2 \mu\text{g kg}^{-1}$  utilizada neste estudo estivesse associada com maior efeito que a dose de  $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ .

No presente estudo, os tamanhos das amostras foram calculados para detectar uma diferença mínima entre os grupos de 4 horas, considerada clinicamente significativa, supondo uma faixa interquartil de 2,7 horas no grupo controle de estudo anterior<sup>10</sup>. Entretanto, a média das diferenças de duração da analgesia entre os grupos foi de 0,75 hora. Para detectar esta diferença, provavelmente sem significado clínico e considerando a média do desvio-padrão dos resíduos (média dos grupos - valores originais) igual a 5,41 horas, seriam necessários 985 pacientes em cada grupo, assumindo probabilidades de erro tipo I e II iguais a 0,05 e 0,2, respectivamente<sup>17</sup>, o que tornaria o estudo inviável na instituição onde foi realizado. É possível que o estudo não tenha tido robustez suficiente para rejeitar a hipótese nula em relação à latência. Este estudo contribui para a controvérsia atual sobre os efeitos da clonidina nos bloqueios de nervos periféricos, pela impossibilidade de demonstrar efeitos da clonidina, por via

muscular ou perineural, sobre a latência, a qualidade da anestesia cirúrgica ou a duração da analgesia pós-operatória, quando associada à ropivacaína a 0,5% no bloqueio do nervo isquiático.

## ***Effects of Intramuscular and Perineural Clonidine on Sciatic Nerve Block with 0.5% Ropivacaine***

Pablo Escovedo Helayel, T.S.A., M.D.; Luciano Kroth, M.D.; Gustavo Luchi Boos, M.D.; Márcio Tagliari Jahns, M.D.; Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, M.D.

### **INTRODUCTION**

Clonidine is an imidazoline compound with partial agonist activity on  $\alpha_2$ -adrenergic receptors, presenting sedative and analgesic action<sup>1,2</sup>. Clonidine antinociceptive mechanisms are still controversial. In C fibers of vagus nerves of rabbits, clonidine micromole concentrations increase hyperpolarizations dependent on activities generated by sodium-potassium pump during and after repetitive stimulations<sup>3</sup>. Although peripheral nerve axons lack  $\alpha_2$ -adrenergic receptors, clonidine prolongs tetrodotoxin-induced nervous block in animal models<sup>4</sup>. These actions may result in nervous conduction delay or blockade, possibly explaining the origin of clonidine-induced antinociception. Other possible mechanisms may include local vasoconstrictor effect or analgesic effects on the central nervous system<sup>1</sup>.

Clonidine added to 1% mepivacaine for brachial plexus block has been associated to dose-dependent prolongation of anesthesia, motor block and postoperative analgesia<sup>5,6</sup>. Intramuscularly, clonidine has not such effect, suggesting a neural action site<sup>6</sup>. In the brachial plexus, clonidine plus 1% lidocaine improves<sup>7</sup> or does not change<sup>8</sup> blockade quality or duration.

A study comparing onset and duration of 1% mepivacaine, 0.75% ropivacaine and 0.5% bupivacaine with and without 150  $\mu$ g clonidine<sup>9</sup>, has shown no effect on the onset of mepivacaine and ropivacaine, but a significant increase in bupivacaine onset. In the same study, clonidine has increased mepivacaine and bupivacaine-induced motor block duration, suggesting that clonidine has variable impact on each tested anesthetic drug in terms of blockade onset and duration. In addition, ropivacaine-induced blockade does not seem to be affected by clonidine. For sciatic nerve block, clonidine added to ropivacaine has improved<sup>10</sup> or has not changed<sup>11</sup> blockade profile.

This study aimed at evaluating the effects of clonidine on anesthetic onset and quality, as well as on the duration of postoperative analgesia of sciatic nerve block with 0.5% ropivacaine.

### **METHODS**

After the Ethics Committee approval and with informed consent, 40 patients of both genders, aged 18 to 65 years, physical status ASA I to III, scheduled for orthopedic surgeries on foot or lateral aspect of the ankle were included in this prospective study. Exclusion criteria were patients under chronic analgesic therapy, with counterindication to regional anesthesia, peripheral neuropathies, severe cardiovascular disease, known allergy to local anesthetics and with neurological or psychiatric disorders.

In the anesthetic induction room, monitoring was installed, consisting of noninvasive blood pressure, ECG and pulse oximetry. A hand or forearm vein was catheterized for 2 mL.min<sup>-1</sup> saline infusion and 0.1 mg.kg<sup>-1</sup> midazolam administration.

Femoral nerve of the limb to be operated was blocked with the aid of a peripheral nerve stimulator and contraction response of the anterior rectus muscle of thigh, with intensity between 0.2 and 0.5 mA, with 15 mL of 0.5% ropivacaine, what allowed the use of a pneumatic tourniquet on the thigh.

Patients were then allocated in three groups according to randomized electronically generated numbers and using sealed envelopes.

The sciatic nerve was blocked thru the anterior route with stimulation of both components (tibial and common fibular). Group 1 patients (n = 10) were injected 25 mL of 0.5% ropivacaine added to saline in the same volume of clonidine solutions of other groups. Group 2 patients (n = 14) received 2  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup> intramuscular clonidine in the anterior rectus muscle of thigh and 25 mL of 0.5% ropivacaine perineurally. Group 3 patients (n = 16) were given 2  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup> clonidine plus 25 mL of 0.5% ropivacaine perineurally. The anesthetic solution was equally divided between both sciatic nerve components after respective motor responses with stimulations between 0.2 and 0.5 mA.

Nervous blocks were performed with insulated 25G 4" needles (B Braun Medical, Germany), connected to a peripheral nerve stimulator (Stimuplex, DG, Braun Medical, Germany). Stimulations frequency was 2 Hz. Initial current intensity was 1 mA, which was progressively decreased after elicited, foot plantar/inversion bend (tibial nerve) and foot dorsiflexion/eversion (common fibular nerve). Anesthetics were administered when motor response of respective muscle groups was obtained with current intensity between 0.2 and 0.5 mA. Paresthesias were not searched.

Immediately after sciatic nerve block, an investigator blind to patient's group would test skin sensitivity and motility in the territories innervated by its tibial and common fibular components. Sensory block was evaluated by the sensation produced by a 22G needle touch on foot dorsal (common fibular nerve) and plantar (tibial nerve) regions, according to the following scale: 0 = absent (acute sensation at needle touch), 1 = decreased (only tactile sensation at needle touch) and 2 = complete (no sensation at needle touch). Motility was classified as 0 = normal, 1 = decreased and 2 = absent, according to

patients' ability to actively bend (tibial nerve) and extend (common fibular nerve) ankle and toes.

The global blockade effectiveness score was obtained by adding both sensitivity and motility scores of tibial and common fibular components, which varied from 0 (total failure) to 8 (complete sensory and motor block in the territories of both sciatic nerve components).

Quality of anesthesia was classified as success or failure, according to the need for anesthetic supplementation with systemic opioids or inhalational anesthesia. Hypotension, defined as mean blood pressure below 55 mmHg, was treated with 10 mg fractional ephedrine doses. Bradycardia, defined as heart rate below 50 bpm, was treated with 0.5 fractional atropine doses. Sedation was evaluated throughout the observation period (between studied solutions administration and first systemic analgesic request or 24 hours post-blockade) by the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (0 = deep sedation; 20 = alertness)<sup>12</sup>. Anesthetic duration was defined as time in hours between blockade and first systemic analgesic request.

Patients were interviewed 24 hours after blockade to evaluate their satisfaction with the technique, using two-way answers such as yes/no.

Assuming an interquartile range of 2.7 hours of difference in sensory block duration between studied and control groups found in a different study<sup>10</sup>, sample size was calculated as 10 patients in each group to detect a 4-hour difference in comparisons among groups, with  $\alpha = 0.05$  and  $1 - \beta = 0.2$ . Age, weight and height were compared between groups by single-factor analysis of variance. Gender, success rates, number of patients with highest global blockade effectiveness score and number of patients needing treatment for hypotension or bradycardia were compared between groups by Chi-square test with Yates correction.

Minimum sedation/alertness scores obtained during the observation period were compared between groups by Kruskal-Wallis test. Survival analysis using Kaplan-Meier test for multiple groups comparison was used to compare blockade onset and duration between groups. In this analysis, critical event for onset was blockade effectiveness score equal 8, while for duration, it was postoperative systemic analgesia request. Observation censoring was applied for onset when patients did not reach effectiveness score 8 at 30 minutes after blockade, and for duration when patients did not request postoperative systemic analgesia until the interview 24 hours after blockade. Significance level for all tests was  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Groups were homogeneous in demographics data and surgery duration (Table I).

Thirty minutes after blockade, 8/10 group 1, 9/14 group 2 and 10/16 group 3 patients had effectiveness scores equal 8, differences statistically not significant ( $\chi^2$  (8 gL) = 7.18,  $p = 0.51$ ). Figure 1 shows cumulative percentages of patients remaining

with lower limbs effectiveness scores below 8 (total sensory and motor block in the territories of tibial and common fibular components). Onset time medians (lower; upper quartiles) were 5 (5; 13.75), 12.5 (6.25; 26.25) and 17.5 (10; 30) minutes in groups 1, 2 and 3, respectively. There were also no differences between groups ( $\chi^2$  (2 gL) = 4.27,  $p = 0.11$ ).

Blockade success rates (surgeries performed without supplementation with systemic opioids or inhalational anesthesia) were 100%, 93% and 75%, for groups 1, 2 and 3, respectively ( $\chi^2$  (2 gL) = 4.08,  $p = 0.12$ ).

Table I - Demographics Data

Variables	Group 1	Group 2	Group 3	p
Age (years) *	43.5 ± 10.3	43.14 ± 12	38 ± 12.9	0.4
Gender (M/F) †	5/5	8/6	10/6	0.82
Weight (kg) *	79.6 ± 9.5	71.6 ± 11.2	70.5 ± 13	0.15
Height (m) *	1.72 ± 0.12	1.69 ± 0.11	1.67 ± 0.08	0.59
Surgery duration (min) *	50.5 ± 22.9	45 ± 22.4	63.4 ± 31.6	0.17

Group 1 = 0.5% perineural ropivacaine; Group 2 = 0.5% perineural ropivacaine and intramuscular clonidine; Group 3 = 0.5% perineural ropivacaine and perineural clonidine; \* Mean ± SD; † number of patients in each category

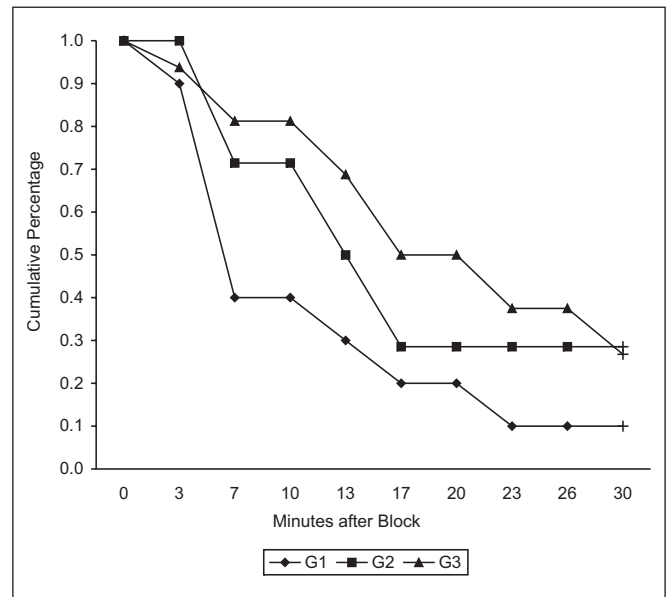


Figure 1 - Cumulative Percentage of Patients without Total Sensory and Motor Block during the Observation Period

Kaplan-Meier curve showing cumulative percentages of patients with total sensory and motor block of sciatic nerve tibial and common fibular components during 30 minutes after blockade. The sign + represents the percentage of censored observations for each group (patients who have not achieved total block until 30 minutes after blockade), G1 = perineural 0.5% ropivacaine; G2 = 0.5% perineural ropivacaine and intramuscular clonidine; G3 = 0.5% perineural ropivacaine and perineural clonidine

Figure 2 shows Kaplan-Meier curves related to postoperative analgesia duration for all groups. Analgesia duration medians (lower; upper quartiles) were 14.5 (12.25; 17.5), 13.5 (12.25; 21.25) and 13.75 (12; 15.5) hours for groups 1, 2 and 3, respectively ( $\chi^2$  (2 gL) = 0.15, p = 0.92).

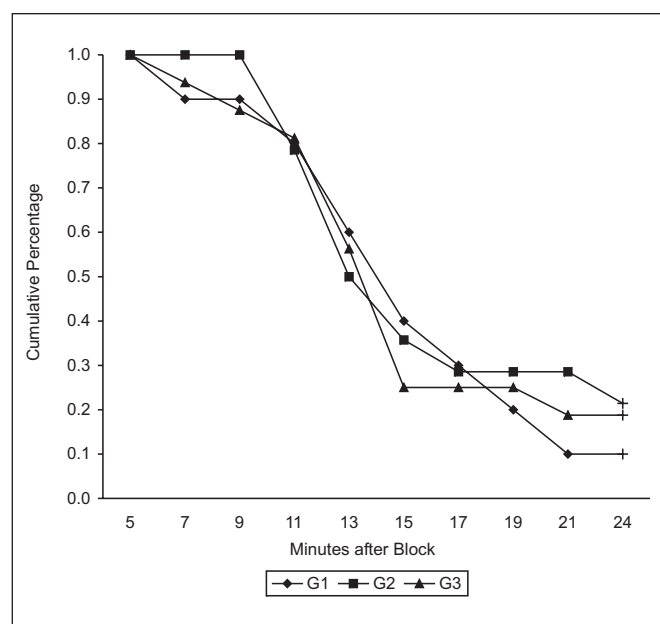


Figure 2 - Cumulative Percentage of Patients with Analgesia during the Observation Period  
Kaplan-Meier curve showing cumulative percentages of patients with analgesia during the observation period. The sign + represents the percentage of censored observations for each group (patients who have not required systemic medication until 24 hours post blockade), G1 = perineural 0.5% ropivacaine; G2 = 0.5% perineural ropivacaine and intramuscular clonidine; G3 = 0.5% perineural ropivacaine and perineural clonidine

There was no bradycardia or hypotension. Median scores (25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> quartiles) for minimum sedation score (deeper sedation) were 16 (0; 18.5), 16 (12; 18), 15 (0; 18.5) for groups 1, 2 and 3, respectively (H (2.52) = 0.69; p = 0.70). Satisfaction with the technique was reported by 100% of group 1 patients, 93% of group 2 patients and 100% of group 3 patients ( $\chi^2$  (2 gL) = 1.83; p = 0.39).

## DISCUSSION

Major results of this study relate to the inability of showing effects of intramuscular or perineural clonidine (2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) on anesthetic onset, quality and on duration of postoperative analgesia after sciatic nerve block with 0.5% ropivacaine. These results are in line with other authors<sup>11</sup> who have compared intramuscular and perineural 50  $\mu\text{g}$  clonidine for sciatic and femoral nerve block with 0.75% ropivacaine and could not show clonidine effects on blockade onset, quality or duration. Similarly, it has been shown that ropivacaine does not seem to be influenced by clonidine for brachial plexus block<sup>9</sup>.

Sciatic nerve block median duration with 0.5% ropivacaine is 16 hours, with extremes of 8 and 24 hours<sup>12</sup>. Other authors<sup>11</sup> have shown that 1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  clonidine added to 0.75% ropivacaine for sciatic nerve block was related to significant increase in postoperative analgesia (median duration of 16.8 hours for the clonidine group versus 13.7 hours for the plain 0.75% ropivacaine group), although no effects were observed on anesthetic onset and quality. This study is different from ours for having included only patients submitted to surgical hallux vagus correction, predominantly females and aged approximately 60 years. Although our study has included not only patients submitted to foot surgeries but also to lateral ankle, both innervated by sciatic nerve divisions, analgesia duration medians were similar for the control groups of both studies (14.5 hours and 13 hours, respectively), thus being unlikely that the type of surgery could be responsible for the difference in results between studies.

Demographic profile may be responsible for contrasting factors related to prolonged blockade by clonidine. Gender-related differences in analgesics effectiveness have been reported. For example, in a study evaluating the effectiveness of ibuprofen to decrease experimental pain, only males had statistically significant analgesic response and results could not be attributed to pharmacokinetic differences<sup>13</sup>. In a different study<sup>14</sup>, the effects of cold stimulation-induced pain on thermal nociceptive heterotopic stimulation indices have been investigated in different age brackets. Older adults showed more thermal pain facilitation than inhibition during cold stimulation, while only young adults have shown the expected diffuse inhibitory control of nociceptive stimulation, a measure of endogenous pain inhibition, suggesting decreased modulation ability in the elderly. However, in the absence of data on the effects of age or gender on intramuscular and perineural clonidine pharmacodynamics, above-mentioned considerations should be interpreted only as speculation.

In addition, assuming the dose-dependence shown for peripheral analgesic effects of clonidine added to local anesthetics<sup>15,16</sup>, it should be expected that 2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  used in this study would be associated to a higher effect as compared to the described dose of 1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

In our study, sample sizes were calculated to detect a minimum 4-hour difference between groups, considered clinically significant, and assuming a 2.7-hour interquartile range of the control group of a previous study<sup>10</sup>. However, mean difference in analgesia duration between groups was 0.75 hour. To detect such difference, probably without clinical significance, and considering mean and standard deviation of residues (groups mean - original values) equal to 5.41 hours, 985 patients would have been necessary in each group assuming error probabilities type I and II equal to 0.05 and 0.2, respectively<sup>17</sup>, which would make the study unfeasible in our institution. It is possible that the study has not been robust enough to reject the null hypothesis with regard to onset time.

This study adds to current controversy about the effects of clonidine on peripheral nerve blocks, because it was unable

to show the effects of intramuscular or perineural clonidine on anesthetic onset and quality and on postoperative analgesia duration, when associated to 0.5% ropivacaine for sciatic nerve block.

## REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W - Alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology*, 1996;85:655-674.
02. Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG -  $\alpha_2$ -Agonistas em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anesthesiol*, 2000;55:396-404.
03. Dalle C, Schneider M, Clergue F et al - Inhibition of the I(h) current in isolated peripheral nerve: a novel mode of peripheral antinociception? *Muscle Nerve*, 2001;24:254-261.
04. Kohane DS, Lu NT, Cairns BE et al - Effects of adrenergic agonists and antagonists on tetrodotoxin-induced nerve block. *Reg Anesth Pain Med*, 2001;26:239-245.
05. Singelyn FJ, Gouverneur JM, Robert A - A minimum dose of clonidine added to mepivacaine prolongs the duration of anesthesia and analgesia after axillary brachial plexus block. *Anesth Analg*, 1996;83:1046-1050.
06. Singelyn FJ, Dangoisse M, Bartholomee S et al - Adding clonidine to mepivacaine prolongs the duration of anesthesia and analgesia after axillary brachial plexus block. *Reg Anesth*, 1992;17:148-150.
07. Bernard JM, Macaire P - Dose-range effects of clonidine added to lidocaine for brachial plexus block. *Anesthesiology*, 1997;87:277-284.
08. Gaumann D, Forster A, Griessen M et al - Comparison between clonidine and epinephrine admixture to lidocaine in brachial plexus block. *Anesth Analg*, 1992;75:69-74.
09. Erlacher W, Schuschnig C, Koinig H et al - Clonidine as adjuvant for mepivacaine, ropivacaine and bupivacaine in axillary, perivascular brachial plexus block. *Can J Anaesth*, 2001;48:522-525.
10. Casati A, Magistris L, Fanelli G et al - Small-dose clonidine prolongs postoperative analgesia after sciatic-femoral nerve block with 0.75% ropivacaine for foot surgery. *Anesth Analg*, 2000;91:388-392.
11. McNamee D, Convery PN, Parks L et al - An assessment of the addition of clonidine to ropivacaine in combined femoral and sciatic block. *Eur J Anaesthesiol*, 2000;17:(Suppl19):113.
12. Casati A, Borghi B, Fanelli G, et al - A double-blinded, randomized comparison of either 0.5% levobupivacaine or 0.5% ropivacaine for sciatic nerve block. *Anesth Analg*, 2002;94:987-990.
13. Chernik DA, Gillings D, Laine H et al - Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol*, 1990;10:244-251.
14. Walker JS, Carmody JJ - Experimental pain in healthy human subjects: gender differences in nociception and in response to ibuprofen. *Anesth Analg*, 1998;86:1257-1262.
15. Edwards RR, Fillingim RB, Ness TJ - Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain*, 2003;101:155-165.
16. Bernard JM, Macaire P - Dose-range effects of clonidine added to lidocaine for brachial plexus block. *Anesthesiology*, 1997;87:277-284.
17. Glantz AS - *Primer of Biostatistics*, 4<sup>th</sup> Ed, New York, McGraw-Hill, 1997;266-271.

## RESUMEN

Helayel PE, Kroth L, Boos GL, Jahns MT, Oliveira Filho GR - Efectos de la Clonidina por Vía Muscular y Perineural en el Bloqueo del Nervio Isquiático con Ropivacaína a 0,5%

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** Se estudiaron los efectos de la clonidina sobre la latencia, la calidad de la anestesia y la duración de la analgesia de lo bloqueo del nervio isquiático con ropivacaína a 0,5%.

**MÉTODO:** Cuarenta pacientes adultos fueron sometidos a cirugías sobre el pie y/o la faz lateral del tobillo bajo bloqueos combinados de nervios femoral e isquiático, por vía anterior, en que fueron distribuidos, según números aleatorios en el grupo 1: 25 mL de ropivacaína a 0,5% y placebo perineural; grupo 2: 2  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  de clonidina por vía muscular y 25 mL de ropivacaína a 0,5% perineural; y grupo 3: 2  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  de clonidina y 25 mL de ropivacaína a 0,5% perineural, inyectados después de lograr respuestas motoras con corrientes de 0,2 y 0,5 mA. La sensibilidad y la motricidad fueron evaluadas por 30 minutos después del bloqueo. El resultado de la efectividad total del bloqueo fue atribuido. La calidad de la anestesia quirúrgica fue clasificada con éxito o falla, según la necesidad de suplementación sistémica. La duración fue el tiempo desde la realización del bloqueo hasta la primera solicitud de analgésico.

**RESULTADOS:** Las latencias medianas fueron 5, 12,5 y 17,5 minutos en los grupos 1 a 3, respectivamente ( $p = 0,11$ ). Las tasas de éxito fueron del 100%, 93% y 75%, respectivamente ( $p = 0,12$ ). La duración de la analgesia posoperatoria fue de 14,5, 13,5, y 13,75 horas, respectivamente ( $p = 0,15$ ).

**CONCLUSIONES:** La clonidina por vía muscular o perineural no influyó la latencia, la calidad de la anestesia o la duración de la analgesia del bloqueo del nervio isquiático con ropivacaína a 0,5%.