

Analgesia Pós-Operatória para Cesariana. A Adição de Clonidina à Morfina Subaracnóidea Melhora a Qualidade da Analgesia?*

Postoperative Analgesia for Cesarean Section. Does the Addition of Clonidine to Subarachnoid Morphine Improve the Quality of the Analgesia?

José Francisco Nunes Pereira das Neves TSA¹, Giovani Alves Monteiro, TSA², João Rosa de Almeida³, Roberto Silva Sant'Anna³, Rodrigo Machado Saldanha, TSA⁴, José Mariano Soares de Moraes, TSA⁵, Emerson Salim Nogueira⁶, Fernando Lima Coutinho⁶, Mariana Moraes Pereira das Neves⁷, Fernando Paiva Araújo⁷, Paula Brazilio Nóbrega⁷

RESUMO

Neves JFNP, Monteiro GA, Almeida JR, Sant'Anna RS, Saldanha RM, Moraes JMS, Nogueira ES, Coutinho FL, Neves MMP, Araújo FP, Nóbrega PB — Analgesia Pós-Operatória para Cesariana. A Adição de Clonidina à Morfina Subaracnóidea Melhora a Qualidade da Analgesia? **JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O mecanismo de ação analgésica α_2 -adrenérgico tem sido explorado há mais de 100 anos. A clonidina aumenta de maneira dose-dependente a duração dos bloqueios sensitivo e motor e tem propriedades antinociceptivas. O objetivo desse estudo foi avaliar se a adição de clonidina na dose de 15 e 30 μ g à raqui-anestesia, para cesariana, com bupivacaína hiperbárica a 0,5% (12,5 mg) e morfina (100 μ g), melhora a qualidade da analgesia pós-operatória.

MÉTODO: Foi realizado um estudo prospectivo e aleatório com 60 pacientes divididas em três grupos: BM – bupivacaína hiperbárica a 0,5% (12,5 mg) e morfina (100 μ g), BM15 – bupivacaína hiperbárica a 0,5% (12,5 mg), morfina (100 μ g) e clonidina (15 μ g) e BM30 – bupivacaína hiperbárica a 0,5% (12,5 mg), morfina (100 μ g) e clonidina (30 μ g), administradas separadamente. No peri-operatório, foram anotados o consumo de efedrina e a avaliação do recém-nascido pelo índice de Apgar. No pós-operatório, a dor foi avaliada na 12^a h pela Escala Analgógica Visual, o tempo para solicitação de analgésicos e efeitos colaterais pós-operatórios, como prurido, náuseas, vômitos, bradicardia, hipotensão arterial e sedação. Os valores foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS: Os grupos foram homogêneos. O consumo de efedrina e a avaliação pelo índice de Apgar não exibiram diferença estatística significativa entre os grupos. Os escores de dor e o

tempo médio de analgesia mostraram diferença entre os grupos BM e BM15/BM30 e não houve diferença com relação à incidência de efeitos colaterais pós-operatórios.

CONCLUSÕES: A adição de clonidina na raqui-anestesia com bupivacaína hiperbárica a 0,5% (12,5 mg) e morfina (100 μ g) para cesariana, melhorou a qualidade da analgesia pós-operatória, sem aumentar a incidência de efeitos colaterais, sendo 15 μ g de clonidina a dose sugerida.

Unitermos: ANALGESIA, Pós-Operatória; ANALGÉSICOS: clonidina, morfina; CIRURGIA: Obstétrica: cesariana; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: subaracnóidea.

SUMMARY

Neves JFNP, Monteiro GA, Almeida JR, Sant'Anna RS, Saldanha RM, Moraes JMS, Nogueira ES, Coutinho FL, Neves MMP, Araújo FP, Nóbrega PB — Postoperative Analgesia for Cesarean Sections. Does the Addition of Clonidine to Subarachnoid Morphine Improve the Quality of the Analgesia?

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The mechanism of action of α_2 -adrenergic analgesia has been explored for more than one hundred years. The increased duration of the sensitive and motor blockades caused by clonidine is dose-dependent and has antinociceptive properties. The objective of this study was to evaluate whether the addition of 15 to 30 μ g of clonidine to spinal anesthesia for cesarean sections with 0.5% hyperbaric bupivacaine (12.5 mg) and morphine (100 μ g) improves the quality of postoperative analgesia.

METHODS: We realized a prospective, randomized study that included 60 patients divided in 3 groups: BM – 0.5% hyperbaric bupivacaine (12.5 mg) and morphine (100 μ g), BM15 – 0.5% hyperbaric bupivacaine (12.5 mg), morphine (100 μ g), and clonidine (15 μ g), and BM30 – 0.5% hyperbaric bupivacaine (12.5 mg), morphine (100 μ g), and clonidine (30 μ g), administered separately. In the perioperative period the use of ephedrine and the newborn's Apgar score were recorded. In the postoperative period, the pain was evaluated in the 12th h by the VAS, the length of time it took the patient to ask for analgesics, and the postoperative side effects, such as pruritus, nausea, vomiting, bradycardia, hypotension, and sedation. The values were considered significant when $p < 0.05$.

RESULTS: The groups were homogenous. The use of ephedrine and the evaluation by the Apgar score did not show statistically significant differences among the different groups. The pain scores and the average time to start analgesia showed differences among the groups BM and BM15/BM30, and there were no differences regarding the incidence of postoperative side effects.

CONCLUSIONS: The addition of clonidine to spinal anesthesia with 0.5% hyperbaric bupivacaine (12.5 mg) and morphine (100 μ g) for cesarean section improved the quality of the postoperative analgesia without increasing the incidence of side effects. We suggest that the dose of 15 μ g of clonidine should be used.

Key Words: ANALGESIA, Postoperative; ANALGESICS: clonidine, morphine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: spinal block; SURGERY, Obstetric: Cesarean section.

*Recebido do (Received from) Hospital Monte Sinai, Hospital Agregado ao CET/SBA da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG.

1. Co-Responsável pelo CET/SBA da UFJF, Membro do Comitê de Anestesia Localregional da SBA, Anestesiologista do Hospital Monte Sinai.

2. Co-Responsável pelo CET/SBA da UFJF, Anestesiologista do Hospital Monte Sinai.

3. Anestesiologista do Hospital Monte Sinai.

4. Instrutor do CET/SBA da UFJF, Anestesiologista do Hospital Monte Sinai.

5. Responsável pelo CET/SBA da UFJF, Chefe do Serviço de Anestesiologia do Hospital Monte Sinai.

6. ME, do CET/SBA da UFJF.

7. Graduada de Medicina, Estagiária do Serviço de Anestesiologia do Hospital Monte Sinai.

Apresentado (Submitted) em 21 de outubro de 2005

Aceito (Accepted) para publicação em 11 de abril de 2006

Endereço para correspondência (Correspondence to):

Dr. José Francisco Nunes Pereira das Neves

Rua da Laguna, 372 Jardim Glória

36015-230 Juiz de Fora, MG

E-mail: jfnpneves@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2006.

INTRODUÇÃO

O mecanismo de ação analgésica α_2 -adrenérgico tem sido explorado há mais de 100 anos¹.

A clonidina é um composto imidazólico, agonista parcial de receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos com propriedades ansiolíticas e hipnóticas². Como adjuvante das técnicas neuroaxiais, a clonidina aumenta de maneira dose-dependente a duração dos bloqueios sensitivo e motor³, por um mecanismo que afeta principalmente os receptores adrenérgicos sinápticos³⁻⁵ e tem propriedades antinociceptivas. No controle da dor pós-operatória, pode ser usada como fármaco adjuvante tanto para opióides sistêmicos como espinhais⁶⁻⁸.

O objetivo desse estudo foi avaliar se a adição de clonidina na dose de 15 e 30 μg , a raquianestesia para cesariana, com bupivacaína hiperbárica a 0,5% (12,5 mg) e morfina (100 μg), melhora a qualidade da analgesia pós-operatória.

MÉTODO

Após aprovação pela Comissão de Ética e consentimento pós-informado, foi realizado um estudo prospectivo e aleatório, em que foram incluídas 60 pacientes submetidas à raquianestesia para cesariana. Foram divididas em três grupos: BM – bupivacaína hiperbárica a 0,5% (12,5 mg) e morfina (100 μg), BM15 – bupivacaína hiperbárica a 0,5% (12,5 mg), morfina (100 μg) e clonidina (15 μg) e BM30 – bupivacaína hiperbárica a 0,5% (12,5 mg), morfina (100 μg) e clonidina (30 μg). Na chegada à sala de cirurgia, foi realizada monitorização de rotina (PANI, ECG, FC e SpO_2), punção venosa com cateter 18G, hidratação com solução de Ringer com lactato (10 mL.kg^{-1}) e posicionamento para punção subaracnóidea em decúbito lateral esquerdo ou sentada, de acordo com a preferência do anestesiológico. Foi feita raquianestesia nos espaços $\text{L}_3\text{-L}_4$, com agulha de Quincke 27G e administradas bupivacaína (1 mL.15 s^{-1}), morfina e clonidina de acordo com o método e injetados separadamente. Os episódios de hipotensão arterial no intra-operatório foram tratados com efedrina (5 mg) a cada dois minutos, sendo anotada a dose utilizada e o recém-nascido avaliado pelo índice de Apgar no 1º e 5º minutos.

No pós-operatório foram avaliadas na 12ª hora, por um observador que desconhecia a que grupo pertencia a paciente, anotando-se a intensidade da dor pós-operatória, o tempo de analgesia e a presença de efeitos colaterais. A avaliação da dor pós-operatória foi realizada com auxílio da escala analógica visual (VAS) de 0 a 10 cm (0 = sem dor e 10 = pior dor possível), o tempo de analgesia, período entre o início da anestesia e a solicitação de analgésicos pela paciente, que passavam a receber dipirona (15 mg.kg^{-1}), por via venosa a cada seis horas e a presença de efeitos colaterais (avaliados até a 12ª hora de pós-operatório), como prurido, náuseas, vômitos, bradicardia (frequência cardíaca menor que 50 bpm), hipotensão arterial (diminuição maior que 20%

dos valores pré-operatórios) e sedação (considerada clinicamente relevante quando a paciente não podia ser facilmente acordada). Foram excluídas as pacientes que necessitaram de analgésicos ou sedativos no intra-operatório.

Para análise estatística dos dados foram utilizados os testes de ANOVA (dados demográficos, consumo de efedrina), Tau de Kendall e Correlação de Spearman (avaliação do recém-nascido pelo índice de Apgar, avaliação de dor pós-operatória com VAS), Levene (tempo médio de analgesia) e Qui-quadrado (incidência de efeitos colaterais). Os valores foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os grupos foram comparáveis quanto à idade, peso e altura (Tabela I).

O consumo de efedrina não mostrou diferença significativa entre os grupos (Tabela II).

O índice de Apgar foi semelhante na análise estatística entre os grupos (Tabela III). A avaliação da dor pós-operatória

Tabela I – Dados Demográficos (Média \pm DP)

Variáveis	Grupos		
	BM (n = 20)	BM15 (n = 20)	BM30 (n = 20)
Idade (anos)	30,5 \pm 5,9	28,9 \pm 4,9	28,9 \pm 6,5
Peso (kg)	69,7 \pm 10,8	74,0 \pm 13,9	73,0 \pm 9,2
Altura (cm)	161 \pm 5,9	162 \pm 6,4	163 \pm 6,9

$p > 0,05$ (ANOVA)

Tabela II – Consumo de Efedrina (Média \pm DP)

Grupos	Consumo de Efedrina (mg)
BM	13 \pm 9,4
BM15	11 \pm 10,0
BM30	9 \pm 5,3

$p > 0,05$ (ANOVA)

Tabela III – Índice de Apgar

Apgar	1º Minuto			5º Minutos		
	BM	BM15	BM30	BM	BM15	BM30
7	2	1	0	0	0	0
8	1	1	8	1	0	1
9	17	17	12	3	1	5
10	0	1	0	16	19	14

$p > 0,05$ (Tau de Kendall, Correlação de Spearman)

na 12ª hora pela escala analógica visual (Tabela IV) e o tempo médio de analgesia pós-operatória (Figura 1) mostraram diferença estatística significativa entre o grupo-controle (BM) e os grupos contendo clonidina (BM15 e BM30). Os efeitos colaterais pós-operatórios estão representados na tabela V.

Tabela IV – Avaliação de Dor Pós-Operatória (VAS/12ª hora)

Grupos	VAS		
	0 a 2	3 a 5	6 a 10
BM	7 (35%)	12 (60%)	1 (5%)
BM15	13 (65%)	6 (30%)	1 (5%)
BM30	14 (70%)	5 (25%)	1 (5%)

Correlação significativa BM/BM15 ($p < 0,05$), não significativa BM15/BM30 ($p > 0,05$) (Tau de Kendall e Correlação de Spearman)

Tabela V - Efeitos Colaterais Pós-Operatórios

Efeitos Colaterais	BM	BM15	BM30
Prurido	17	18	17
Náuseas	17	20	16
Vômitos	4	5	4
Bradicardia	0	0	0
Hipotensão arterial	0	0	0
Sedação	0	0	0

Dados expressos pelo número de pacientes (Qui-quadrado)
Não houve diferença estatística significativa ($p > 0,05$).

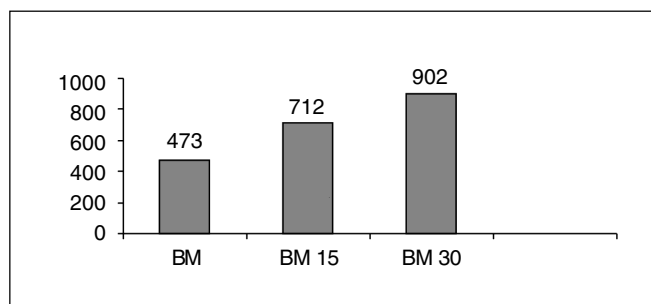


Figura 1 - Tempo Médio de Analgesia Pós-Operatória (minutos)

DISCUSSÃO

A adição de fármacos aos anestésicos locais é utilizada para melhorar a qualidade da anestesia subaracnóideia⁹. A clonidina subaracnóideia tem sido utilizada em doses que variam de 15 a 400 µg, isolada ou em combinação com di-

ferentes anestésicos locais e opióides, os efeitos anestésicos e analgésicos são qualificados e quantificados de diferentes maneiras⁵.

A intensificação da atividade anestésica local é decorrente do bloqueio do impulso nervoso nas fibras A-delta e C, aumento na condutância ao potássio em neurônios isolados, hiperpolarizando-os e por um mecanismo de vasoconstricção mediado por receptores α_2 -adrenérgicos pós-sinápticos que reduz a absorção e permite maior tempo de contato do anestésico com o tecido neural^{1,2,10-12}.

Como os opióides lipofílicos, é possível conseguir analgesia pela administração sistêmica, peridural ou subaracnóideia da clonidina; no entanto, a analgesia é mais potente após a administração neuroaxial indicando o local de ação espinal e favorecendo a administração por essa via¹.

A analgesia é decorrente de sua ação em locais periféricos, supra-espinhais e sobretudo espinhais, por meio da ativação de receptores α_2 -pós-sinápticos das vias descendentes noradrenérgicas, ativação de neurônios colinérgicos, mediados pela acetilcolina, liberação de óxido nítrico, havendo forte correlação entre a concentração de clonidina no líquido cefalorraquidiano e a atividade analgésica^{1,2,6,8,10,11,13,14}. A ação analgésica inibe o aparecimento da sensibilização central produzida pela estimulação repetida de fibras aferentes C, o que resulta em liberação central de substância P, neurocinina A, glutamato e aspartato, que uma vez liberados podem agir em receptores AMPA, NMDA e metabotrópico, impedindo o fenômeno de facilitação central na medula espinal e de plasticidade sináptica².

As citocinas pró-inflamatórias podem modular a dor indiretamente, alterando a transmissão de substâncias neuroativas, como óxido nítrico, radicais livres, prostaglandinas e aminoácidos excitatórios da micróglia e astrócitos⁷. A interleucina-6 (IL-6), a principal citocina pró-inflamatória, é produzida precocemente, duas a quatro horas após a lesão tecidual e representa o estímulo primário na fase aguda, que dura 24 a 36 horas⁷. A clonidina diminui os níveis de IL-6 porque reduz a atividade da adenilciclase, reduzindo os níveis de monofosfato cíclico de adenosina⁷. A atividade antinociceptiva ocorre para a dor somática e visceral^{11,15}.

Na gravidez, a interação entre os altos níveis de endorfina com a clonidina pode ser responsável pelos efeitos benéficos durante o trabalho de parto⁵.

Apesar da grande variedade de doses encontradas na literatura, alguns estudos⁵ mostraram que doses entre 15 e 30 µg, administradas por via subaracnóideia, prolongaram muito o bloqueio sensitivo e melhoraram a qualidade da analgesia pós-operatória, em cirurgia ginecológica, artroscopia de joelho e herniorrafia inguinal.

Esse estudo mostrou na avaliação do quadro algico pós-operatório pela VAS que os níveis diminuíram muito do grupo BM para o grupo BM15. Do BM15 para BM30, houve pequena diminuição, porém sem diferença estatística significativa. O tempo de analgesia pós-operatória mostrou aumento nos grupos em que a clonidina foi adicionada,

confirmando os dados da literatura evidenciando que a combinação de fármacos α_2 -adrenérgicos com opióides, por via subaracnóidea, prolongou a duração da analgesia¹.

A clonidina diminuiu a pressão arterial, inibindo a atividade neural simpática pré-ganglionar da medula espinhal e por ação no tronco encefálico¹⁶.

Em anestesia obstétrica, as doses de clonidina variam de 15 a 200 μg e produzem efeitos hipotensivos, porque ela é ligeiramente hipobárica à temperatura corporal, ocorrendo difusão rostral, sobretudo após a injeção subaracnóidea com a paciente na posição sentada⁵.

A hipotensão arterial por α_2 -agonista é corrigida com facilidade pela administração de α_1 -adrenérgicos, como a efedrina, que apresenta resposta vasoconstritora aumentada na presença desse fármaco¹¹. O consumo de efedrina não mostrou diferença entre os grupos, sugerindo que não houve maior tendência para hipotensão arterial nos grupos em que foi utilizada a clonidina.

Os efeitos colaterais não mostraram diferenças entre os grupos. A adição de clonidina nas doses estudadas não promoveu importantes ações sistêmicas, como sedação, hipotensão arterial e bradicardia, que em geral ocorrem quando são utilizadas doses de 1 a 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ⁹.

Com o método empregado neste estudo, pode-se concluir que a adição de clonidina à raqui-anestesia com bupivacaína a 0,5% hiperbárica (12,5 mg) e morfina (100 μg) para cesariana, melhorou a qualidade da analgesia pós-operatória, sem aumentar a incidência de efeitos colaterais, sendo 15 μg de clonidina a dose mínima eficaz.

Postoperative Analgesia for Cesarean Section. Does the Addition of Clonidine to Subarachnoid Morphine Improve the Quality of the Analgesia?

José Francisco Nunes Pereira das Neves, T.S.A., M.D.; Giovani Alves Monteiro, T.S.A., M.D.; João Rosa de Almeida, M.D.; Roberto Silva Sant'Anna, M.D.; Rodrigo Machado Saldanha, T.S.A., M.D.; José Mariano Soares de Moraes, T.S.A., M.D.; Emerson Salim Nogueira, M.D.; Fernando Lima Coutinho, M.D.; Mariana Moraes Pereira das Neves; Fernando Paiva Araújo; Paula Brazillio Nóbrega.

INTRODUCTION

The mechanism of action of α_2 -adrenergic analgesia has been explored for over 100 years¹.

Clonidine is an imidazolic compound, a partial agonist of pre-synaptic α_2 -adrenergic receptors with sedating and hypnotic properties². As adjuvant of the neuroaxial techniques it increases, in a dose-dependent fashion, the duration of the blockade³ through a mechanism that affects especially the

synaptic adrenergic receptors³⁻⁵, having antinociceptive properties. It can be used as an adjuvant to both systemic and spinal or epidural opioids to control the postoperative pain⁶⁻⁸.

The objective of this study was to evaluate whether the addition of clonidine in doses of 15 and 30 μg to spinal anesthesia for cesarean section with 0.5% hyperbaric bupivacaine (12.5 mg) and morphine (100 μg) improves the quality of postoperative analgesia.

METHODS

After approval by the Ethics Committee and signing of the consent forms, a randomized, prospective study was realized with 60 patients who received spinal anesthesia for cesarean section. The subjects were divided in three groups: BM – 0.5% hyperbaric bupivacaine (12.5 mg) and morphine (100 μg), BM15 – 0.5% hyperbaric bupivacaine (12.5 mg), morphine (100 μg), and clonidine (15 μg), and BM30 – 0.5% hyperbaric bupivacaine (12.5 mg), morphine (100 μg), and clonidine (30 μg). Routine monitorization (PANI, ECG, HR, and SpO_2), venipuncture with an 18G catheter, and intravenous hydration with Ringer's lactate (10 mL.kg⁻¹) were performed, as well as positioning of the patient for lumbar puncture in the left lateral decubitus or sitting position, according to the anesthesiologist's preference. Spinal anesthesia was done in the L₃-L₄ space with a 27G Quinck needle, and bupivacaine (1 mL.15 sec⁻¹), morphine and clonidine were administered, separately, according to the protocol. The episodes of intraoperative hypotension were treated with ephedrine (5 mg) every 2 minutes and the dose was recorded. The newborn's Apgar score was evaluated at 1 and 5 minutes.

Twelve hours after the procedure the intensity of postoperative pain, the time it took to start analgesia, and the presence of side effects were evaluated and recorded by an observer who did not know to which group the patient belonged. The evaluation of the postoperative pain was done with the aid of the visual analogical scale (VAS) from 0 to 10 cm (0 = no pain and 10 = worst pain possible); the time of the analgesia, i.e., the length of time between the anesthesia and the patient's request for analgesia, which was done with the administration of intravenous dipyrone (15 mL.kg⁻¹) every 6 hours; the presence of side effects (evaluated up to 12 hours postoperative) such as pruritus, nausea, vomiting, bradycardia (heart rate below 50 bpm), hypotension (reduction greater than 20% of preoperative values), and sedation (considered clinically important when the patient was not easily awoken). Patients who needed intraoperative analgesia or sedation were not included in the study.

The statistical analysis of the data was done by ANOVA (demographic data, use of ephedrine), Tau de Kendall and Spearman's Correlation (newborn's Apgar score, evaluation of postoperative pain by VAS), and Chi-square (incidence of side effects) tests. Values were considered significant when $p < 0.05$.

RESULTS

There was no difference among the groups regarding age, weight, and height (Table I).

There was no statistically significant difference in the use of ephedrine among the different groups (Table II).

The statistical analysis demonstrated that the Apgar score was similar in all groups (Table III). The evaluation of postoperative pain 12 hours after the procedure by the visual analogic scale (Table IV) and of the average time of postoperative analgesia (Figure 1) showed a statistically significant difference between the control group (BM) and the clonidine groups (BM15 and BM30).

Table V shows the postoperative side effects.

Table I – Demographics Data (Mean \pm SD)

Variables	Groups		
	BM (n = 20)	BM15 (n = 20)	BM30 (n = 20)
Age (years)	30.5 \pm 5.9	28.9 \pm 4.9	28.9 \pm 6.5
Weight (kg)	69.7 \pm 10.8	74.0 \pm 13.9	73.0 \pm 9.2
Height (cm)	161 \pm 5.9	162 \pm 6.4	163 \pm 6.9

p > 0.05 (ANOVA)

Table II – Amount of Ephedrine Used (Mean \pm SD)

Groups	Amount of Ephedrine Used (mg)
BM	13 \pm 9.4
BM15	11 \pm 10.0
BM30	9 \pm 5.3

p > 0.05 (ANOVA)

Table III – Apgar Score

Apgar	1 ^o Minute			5 ^o Minutes		
	BM	BM15	BM30	BM	BM15	BM30
7	2	1	0	0	0	0
8	1	1	8	1	0	1
9	17	17	12	3	1	5
10	0	1	0	16	19	14

p > 0.05 (Tau de Kendall, Spearman Correlation)

DISCUSSION

Drugs are added to local anesthetics to improve the quality of subarachnoid anesthesia⁹.

Subarachnoid clonidine has been used in doses that range from 15 to 400 μ g, isolated or associated with different local anesthetics and opioids, and the anesthetic and analgesic

Table IV – Assessment of Postoperative Pain (VAS / 12th hour)

Groups	VAS		
	0 to 2	3 to 5	6 to 10
BM	7 (35%)	12 (60%)	1 (5%)
BM15	13 (65%)	6 (30%)	1 (5%)
BM30	14 (70%)	5 (25%)	1 (5%)

Significant correlation BM/BM15 (p < 0.05); non-significant correlation BM15/BM30 (p > 0.05) (Tau de Kendall and Spearman Correlation)

Table V – Postoperative Side Effects

Side Effects	BM	BM15	BM30
Pruritus	17	18	17
Nausea	17	20	16
Vomiting	4	5	4
Bradycardia	0	0	0
Hypotension	0	0	0
Sedation	0	0	0

Data expressed by the number of patients (Chi-square)
There were no statistically significant differences (p > 0.05)

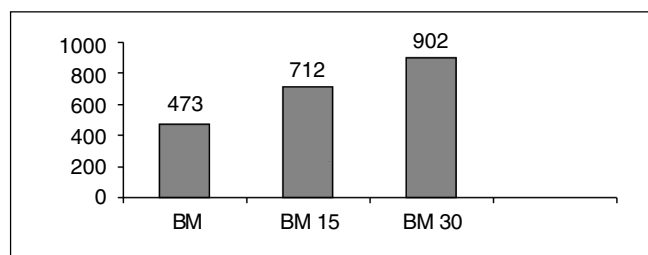


Figure 1 – Mean Time for Institution of Postoperative Analgesia (minutes)

effects are qualified and quantified in several ways⁵. The increase in the local anesthetic activity occurs due to the blockade of the nervous impulse in the A-delta and C fibers, the hyperpolarization of isolated neurons due to the increased potassium conductance, and the vasoconstriction mediated by post-synaptic α_2 -adrenergic receptors that reduces the absorption of the anesthetic, increasing the time the neural tissue is in contact with the drug^{1,2,10-12}.

Like the lipophilic opioids, it is possible to obtain analgesia by the systemic, epidural, or subarachnoid administration of clonidine; however, analgesia is more potent after the neuroaxial administration, indicating a local action in the spinal cord, favoring the administration through this route¹.

Analgesia is due to its peripheral, supra-medullary, and especially medullary action by the activation of post-synaptic α_2 -receptors of the noradrenergic efferent pathways, activation of cholinergic neurons mediated by acetylcholine, the release of nitric oxide, with a strong correlation between the concentration of clonidine in the CSF and the analgesic activity^{1,2,6,8,10,11,13,14}. The analgesic action inhibits the central sensitization produced by the repeated stimulation of the afferent C fibers, resulting in the central release of substance P, neurokinin A, glutamate, and aspartate that can interact with AMPA, NMDA, and metabotropic receptors blocking the central facilitation in the spinal cord and the synaptic plasticity². The proinflammatory cytokines can modulate pain directly, changing the transmission of neuroactive substances such as nitric oxide, free radicals, prostaglandins, and excitatory amino acids in the microglia and astrocytes⁷. Interleukin-6 (IL-6), the main proinflammatory cytokine, is produced early, 2 to 4 hours after lesion of the tissue, representing the primary stimulus in the acute phase, which lasts 24 to 36 hours⁷. Clonidine decreases the levels of IL-6 because it decreases the activity of adenylcyclase, reducing the levels of cyclic adenosine monophosphate⁷. The antinociceptive action occurs for both somatic and visceral pain^{11,15}.

During pregnancy, the interaction between high levels of endorphins with clonidine may be responsible for its benefits during labor⁵.

Notwithstanding the variety of doses reported in the literature, a few studies⁵ demonstrated that, subarachnoid doses in the range of 15 to 30 μg increased significantly the sensitive blockade, improving the quality of postoperative analgesia in gynecological surgeries, knee arthroscopies, and inguinal hernia surgery.

Our study showed that in the assessment of the postoperative pain by VAS, the levels were significantly decreased in the group BM15 when compared to the control group, BM. It also demonstrated a small reduction in the BM30 group compared to the BM15 group, but it was not statistically significant. The length of postoperative analgesia was increased in the groups that received clonidine, confirming the data found in the literature, showing that the combination of subarachnoid α_2 -adrenergic drugs with opioids increases the duration of analgesia¹.

Clonidine caused a reduction in blood pressure, inhibiting the pre-ganglionic neural synaptic activity in the spinal cord and through its action in the brain stem¹⁶.

In obstetric anesthesia, the doses of clonidine vary from 15 to 200 μg , producing hypotension because it is slightly hyperbaric at the normal body temperature, which causes rostral diffusion, especially after the subarachnoid administration with the patient in the sitting position⁵.

The hypotension caused by α_2 -agonists is easily corrected by the administration of α_1 -adrenergic drugs, such as ephedrine, which causes an accentuated vasoconstriction in the presence of this drug¹¹. The use of ephedrine did not show difference among the groups, suggesting that the clonidine groups did not have a higher predisposition for the development of hypotension.

There were no differences regarding the side effects among the groups. The addition of clonidine in the doses used did not cause important systemic reactions, such as sedation, hypotension, and bradycardia that usually are associated with doses of 1 to 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ⁹.

With the method used in this study, one can infer that the addition of clonidine to spinal anesthesia with 0.5% hyperbaric bupivacaine (12.5 mg) and morphine (100 μg) for cesarean section improved the quality of the postoperative analgesia without increasing the incidence of side effects, and that 15 μg is the minimal effective dose.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

1. 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.
2. Fonseca NM, Oliveira CA – Efeito da clonidina associada à bupivacaína a 0,5% hiperbárica na anestesia subaracnóidea. *Rev Bras Anesthesiol*, 2001;51:483-492.
3. Rochette A, Raux O, Troncin R et al – Clonidine prolongs spinal anesthesia in newborns: a prospective dose-ranging study. *Anesth Analg*, 2004;98:56-59.
4. Duma A, Urbanek B, Sitzwohl C et al – Clonidine as an adjuvant to local anaesthetic axillary brachial plexus block: a randomized, controlled study. *Br J Anaesth*, 2005;94:112-116.
5. Strebel S, Gurzeler JA, Schneider MC et al - Small-dose intrathecal clonidine and isobaric bupivacaine for orthopedic surgery: a dose-response study. *Anesth Analg*, 2004;99:1231-1238.
6. Schechtmann G, Wallin J, Meyerson B et al – Intrathecal clonidine potentiates suppression of tactile hypersensitivity by spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Anesth Analg*, 2004;99:135-139.
7. Wu CT, Jao SW, Borel CO et al – The effect of epidural clonidine on perioperative cytokine response, postoperative pain, and bowel function in patients undergoing colorectal surgery. *Anesth Analg*, 2004;92:502-509.
8. Forster JG, Rosenberg PH – Small dose of clonidine mixed with low-dose ropivacaine and fentanyl for epidural analgesia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth*, 2004;93:670-677.
9. Davis BR, Kopacz DJ – Spinal 2-chloroprocaine: the effect of added clonidine. *Anesth Analg*, 2005;100:559-565.
10. Alves TCA, Braz JRC – Efeitos da associação da clonidina à ropivacaína na anestesia peridural. *Rev Bras Anesthesiol*, 2002;52:410-419.
11. Braz JRC, Koguti ES, Braz LG et al – Efeitos da associação da clonidina à bupivacaína hiperbárica na anestesia subaracnóidea alta. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:561-572.
12. Vieira AM, Schnaider TB, Costa FA et al – Analgesia e sedação da associação da clonidina e ropivacaína a 0,75% por via peridural no pós-operatório de colecistectomia aberta. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:586-590.
13. Roelants F, Lavand'homme PM, Mercier-Fuzier V – Epidural administration of neostigmine and clonidine to induce labor analgesia. *Anesthesiology*, 2005;102:1205-1210.

14. Paech MJ, Pavy TJG, Orlikowski CEP et al – Postcesarean analgesia with spinal morphine, clonidine, or their combination. *Anesth Analg*, 2004;98:1460-1466.
15. Benhamou D, Thorin D, Brichant J-F et al – Intrathecal clonidine and fentanyl with hyperbaric bupivacaine improves analgesia during cesarean section. *Anesth Analg*, 1998;87:609-613.
16. Klimscha W, Chiari A, Krafft P et al – Hemodynamic and analgesic effects of clonidine added repetitively to continuous epidural and spinal blocks. *Anesth Analg*, 1995;80:322-327.

RESUMEN

Neves JFNP, Monteiro GA, Almeida JR, Sant'Anna RS, Saldanha RM, Moraes JMS, Nogueira ES, Coutinho FL, Neves MMP, Araújo FP, Nóbrega PB – Analgesia Postoperatória para Cesárea. ¿La Adición de Clonidina a la Morfina Subaracnoidea Mejora la Calidad de la Analgesia?

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: El mecanismo de acción analgésica α_2 -adrenérgico ha venido siendo investigado hace más de cien años. La clonidina aumenta de manera dosis-dependiente la duración de los bloqueos sensitivo y motor y tiene propiedades antinociceptivas. El objetivo de este estudio fue el de evaluar si la adición de clonidina en las dosis de 15 y 30 μ g a raquianestesia, para cesárea, con bupivacaína hiperbárica a 0,5% (12,5 mg) y morfina (100 μ g), mejora la calidad de la analgesia postoperatória.

MÉTODOS: Se realizó un estudio prospectivo, aleatorio con 60 pacientes y divididos en 3 grupos: BM - bupivacaína hiperbárica a 0,5% (12,5 mg) y morfina (100 μ g), BM15 - bupivacaína hiperbárica a 0,5% (12,5 mg), morfina (100 μ g) y clonidina (15 μ g) y BM30 - bupivacaína hiperbárica a 0,5% (12,5 mg), morfina (100 μ g) y clonidina (30 μ g), administradas separadamente. En el perioperatorio, fueron anotados el consumo de efedrina y la evaluación del recién nacido por el índice de Apgar. En el postoperatorio, el dolor se evaluó en la 12ª hora por la Escala Analógica Visual, el tiempo para la solicitud de analgésicos y efectos colaterales postoperatorios, como comezón, náuseas, vómitos, bradicardia, hipotensión arterial y sedación. Los valores fueron considerados significativos cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS: Los grupos fueron homogéneos. El consumo de efedrina y la evaluación por el índice de Apgar no exhibieron diferencia estadística significativa entre los grupos. Los rangos de dolor y tiempo promedio de analgesia indicaron una diferencia entre los grupos BM y BM15/BM30 y no hubo diferencia con relación a la incidencia de efectos colaterales postoperatorios.

CONCLUSIONES: La adición de clonidina, la raquianestesia con bupivacaína hiperbárica a 0,5% (12,5 mg) y morfina (100 μ g) para cesárea, mejoró la calidad de la analgesia postoperatória, sin aumentar la incidencia de efectos colaterales, siendo 15 μ g de clonidina la dosis sugerida.