



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Administração de clonidina intravenosa e sua capacidade de reduzir a pressão da artéria pulmonar em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca

Benedito Barbosa João^{a,b,*}, José Luis Gomes do Amaral^c, Ronaldo Machado Bueno^b, David Ferez^c, Luiz Fernando dos Reis Falcão^c, Marcelo Vaz Perez^a e Itamar Souza de Oliveira-Júnior^c

^a Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 21 de outubro de 2012; aceito em 20 de março de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Clonidina;
Hipertensão
pulmonar;
Cirurgia cardíaca

Resumo

Objetivo: Avaliar a capacidade da clonidina de reduzir a pressão arterial pulmonar de pacientes com hipertensão pulmonar, submetidos a cirurgia cardíaca, seja pela diminuição dos valores pressóricos a partir da aferição direta da pressão de artéria pulmonar, seja pela redução ou abolição da necessidade de dobutamina e nitroprussiato de sódio no intraoperatório.

Método: Trata-se de estudo controlado, comparativo, randomizado e duplamente encoberto feito com 30 pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar tipo 2, submetidos a cirurgia cardíaca. Avaliaram-se a pressão média de artéria pulmonar e a posologia de dobutamina e nitroprussiato de sódio em quatro momentos: (M₀) antes da administração de 2 µg/kg de clonidina intravenosa ou placebo; (M₁) decorridos 30 minutos do tratamento testado e antes da circulação extracorpórea; (M₂) imediatamente após a circulação extracorpórea; e (M₃) 10 minutos após a injeção de protamina.

Resultados: Não houve diferenças significativas em relação à pressão média de artéria pulmonar em nenhum dos momentos estudados. Entre os grupos não houve também diferença significativa entre as demais variáveis estudadas, como pressão arterial sistêmica média, frequência cardíaca, dosagem total de dobutamina, dosagem total de nitroprussiato de sódio e necessidade do hipnoanalgésico fentanil.

Conclusão: A análise dos dados obtidos dos pacientes incluídos neste estudo permite concluir que a clonidina, na dose de 2 µg/kg administrada via intravenosa, não foi capaz de reduzir a

* Autor para correspondência.

E-mail: beneditobj@uol.com.br (B.B. João).

pressão média de artéria pulmonar de pacientes com hipertensão pulmonar do grupo 2 (hipertensão venosa pulmonar), submetidos a cirurgia cardíaca, e nem reduzir ou abolir a necessidade da administração de dobutamina e nitroprussiato de sódio no intraoperatório.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

A hipertensão pulmonar (HP) é doença crônica, definida por elevação da pressão média do tronco pulmonar acima de 25 mmHg em repouso ou 30 mmHg durante exercício. De etiologia variada, a HP é associada a três fenômenos deletérios principais: remodelamento vascular, vasoconstrição hipóxica e trombose *in situ*. Essa doença de difícil controle evolui com hipoxemia, aumento da resistência à ejeção do sangue pelo ventrículo direito (VD), falência do VD e morte.¹

A HP é classificada em cinco grupos: I – hipertensão arterial pulmonar (inclui a forma idiopática); II – hipertensão pulmonar associada com doenças do coração esquerdo; III – hipertensão pulmonar associada com doenças respiratórias e/ou hipoxemia; IV – hipertensão pulmonar por causa de doença trombótica e/ou embólica crônica; e V – grupo de miscelânea.¹

Os pacientes do grupo II são encontrados com maior frequência. Nesses, a HP decorre de falência do ventrículo esquerdo (VE) associada à progressão de doenças cardíacas comuns, como valvulopatias e coronariopatias.² A falência do miocárdio torna o VE incapaz de ejetar na circulação sistêmica o sangue que chega ao coração esquerdo pelas veias pulmonares. A elevação na pressão do leito venoso pulmonar transmite-se retrogradamente ao sistema arterial. Não por outro motivo, a HP do grupo II é referida como hipertensão venosa pulmonar – Hvp.³

A anestesia desses pacientes representa enorme desafio: controlar simultaneamente a doença ventricular e a hipertensão pulmonar. Para enfrentá-lo são usadas várias combinações de fármacos; entre as mais frequentes, a associação do inotrópico dobutamina (DBT) e do vasodilatador nitroprussiato de sódio (NTP). Entretanto, para que sejam efetivos, faz-se muitas vezes necessário empregar doses elevadas desses agentes. Surgem então efeitos indesejáveis, como taquicardia, no caso da dobutamina, ou aumento da pressão intracraniana, roubo de fluxo coronariano, *shunt* intrapulmonar e acidose metabólica, com o nitroprussiato de sódio.⁴ As opções farmacológicas disponíveis não são, portanto, isentas de efeitos colaterais, o que justifica o interesse em novas opções terapêuticas.

O agonista α_2 -adrenérgico imidazólico, clonidina, foi introduzido na prática clínica no início de 1960. Esse fármaco foi proposto primeiramente como descongestionante nasal, mas logo foram conhecidos seus efeitos sistêmicos, como hipotensão arterial, bradicardia e sedação.⁵

Demonstrado o efeito hipotensor da clonidina, que diminui a excitose de noradrenalina na fenda sináptica, tanto no sistema nervoso central como no periférico,⁶ ela passou a ser prescrita para controle da hipertensão arterial. Nas últimas décadas esse agente foi estudado como coadjuvante da anestesia. As vantagens da clonidina, nesse contexto, foram reconhecidas e seu uso difundiu-se também

no campo da anestesia em cirurgia cardíaca. Entre outros benefícios, à clonidina atribui-se redução da necessidade de opioides nos períodos intra e pós-operatório, o que permite desintubação traqueal precoce e encurta a duração da ventilação mecânica; estabilidade hemodinâmica, face a níveis mais baixos de catecolaminas em circulação; aumento da diurese, decorrente de inibição da liberação de hormônio antidiurético (ADH); e liberação de fator natriurético atrial.⁶

A presença de receptores alfa 2 adrenérgicos nos tecidos pulmonares⁷⁻⁹ e sua ação como hipotensivo central evocam a hipótese de que a clonidina também possa ser útil no tratamento de pacientes com HP submetidos à cirurgia cardíaca.

Métodos

Após aprovação dos Comitês de Ética dos Hospitais São Paulo (Unifesp) e Beneficência Portuguesa (São Paulo-SP) e obtenção do consentimento informado de todos os participantes, foram incluídos no estudo 30 pacientes, entre janeiro de 2009 e dezembro de 2010. Classificados como ASA II ou III (American Society of Anesthesiologists), de ambos os gêneros, entre 18 e 80 anos e com hipertensão pulmonar secundária a enfermidades do coração esquerdo. Em decorrência do vencimento da validade do lote dos fármacos, um paciente foi excluído do estudo.

Os pacientes foram submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea para correção das valvopatias ou revascularização do miocárdio.

O diagnóstico de hipertensão pulmonar foi confirmado previamente por meio de cateterismo cardíaco direito e definido por pressão média de artéria pulmonar maior do que 25 mmHg com o paciente em repouso.

Após jejum de oito horas, os pacientes foram levados ao centro cirúrgico sem a administração de medicamentos pré-anestésicos. Em sala de operação, foram monitorados com eletrocardioscópio nas derivações DII e V5, oxímetro de pulso e pressão arterial não invasiva. Em todos os pacientes procedeu-se à venóclise e administração intravenosa de 3 mg de midazolam. Após essa etapa, canulou-se a artéria radial direita ou esquerda com cateter calibre 20 G para medida direta da pressão arterial e coleta de amostras sanguíneas para análises laboratoriais.

A anestesia consistiu de pré-oxigenação durante três minutos, seguida da administração de fentanil 10 μ g/kg, etomidato 0,4 mg/kg, pancurônio 0,1 mg/kg e lidocaína 1 mg/kg; ventilação sob máscara com oxigênio a 100% por cinco a sete minutos, seguida de intubação orotraqueal e manutenção com isoflurano a 1% em oxigênio e ar comprimido (1:1). Após a intubação orotraqueal, a monitoração foi complementada pela análise de gases anestésicos, capnometria e capnografia.

No intraoperatório buscou-se manter a pressão arterial média entre 50 e 80 mmHg com doses adicionais de fentanil

(5 µg/kg) e, se necessário, nitroprussiato de sódio. Os casos de hipotensão arterial foram tratados conforme a etiologia, seja com administração de volume, seja com inotrópicos, cronotrópicos ou vasopressores.

Após a esternotomia e a colocação do afastador, um catter de teflon de calibre 18 G foi locado sob visão direta na artéria pulmonar, para permitir medida direta da pressão da artéria pulmonar.

Durante a circulação extracorpórea, a fim de manter o paciente sob hipnose e imobilidade, foram novamente administrados midazolol 0,3 mg/kg e pancurônio 0,1 mg/kg. No fim dessa fase, todos os pacientes foram tratados com dobutamina, entre 5 e 10 µg/kg/min, com objetivo de garantir estabilidade hemodinâmica (compensando a contratilidade miocárdica comprometida pela isquemia-reperusão e manipulações do coração durante a circulação extracorpórea).

Foram avaliadas as variáveis de caracterização, como idade, peso, gênero e diagnóstico. A pressão arterial média sistêmica (PAM), frequência cardíaca (FC), pressão média de artéria pulmonar (PMAP) e as doses de nitroprussiato de sódio, dobutamina e fentanil foram registradas nos seguintes tempos:

- Após a abertura do esterno e colocação do afastador, antes da clonidina (M₀);
- Trinta minutos após a administração de clonidina (M₁);
- Ao término da circulação extracorpórea (M₂);
- Dez minutos após a protamina (M₃).

Imediatamente após as primeiras medidas (M₀), administrou-se a cada paciente, em injeção lenta intravenosa, solução codificada (clonidina 2 µg/kg ou placebo). A decodificação da solução testada se fez apenas antes da análise dos dados, conforme explicação em anexo.

O cálculo amostral foi obtido considerando a hipótese do decréscimo da pressão pulmonar em 15% com desvio-padrão de 5,5. Para obtenção de teste com nível de significância de 5% e poder de 80%, necessitamos de 14 casos a serem estudados no grupo tratamento e 14 casos no grupo placebo. Os cálculos foram feitos com o software BioEstat 3.0.

Em princípio, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas essa análise foi feita por meio da observação dos valores mínimos e máximos, do cálculo de médias, desvios-padrão e medianas. Para as variáveis qualitativas calcularam-se frequências absolutas e relativas.

Para a comparação de médias dos dois grupos foi usado o teste *t* de Student. Quando a suposição de normalidade foi rejeitada, usou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney.¹⁰

Para testar a homogeneidade entre as proporções foi usado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher (quando ocorreram frequências esperadas menores do que 5).¹⁰

Para averiguar o comportamento dos grupos considerando as condições estudadas, fez-se uso da técnica análise de variância com medidas repetidas,¹¹ a qual consiste no ajuste de um modelo linear multivariado a partir do qual as seguintes hipóteses foram testadas:

H01: os perfis médios de resposta correspondentes aos grupos são paralelos, ou seja, não existe interação entre o fator grupo e o fator condição de avaliação (M₀, M₁, M₂ e M₃).

H02: os perfis médios de resposta são coincidentes, ou seja, não existe efeito do fator grupo.

H03: os perfis médios de resposta são paralelos ao eixo das abscissas, ou seja, não há efeito do fator condição de avaliação.

Quando a suposição da normalidade dos dados foi rejeitada, aplicaram-se os testes não paramétricos de Mann-Whitney (comparação dos dois grupos em cada momento) e de Friedman (comparação dos momentos em cada um dos grupos).¹⁰

O nível de significância usado para os testes foi de 5%.

Resultados

Foram avaliados 29 pacientes entre 27 e 75 anos (média de 55,10 anos com desvio-padrão de 10,54 anos e mediana de 56 anos) – 17 (58,6%) eram do sexo masculino e 12 (41,4%) do feminino. Esses pacientes foram divididos em dois grupos: placebo (n = 14) e clonidina (n = 15).

Na [tabela 1](#) apresenta-se a comparação dos grupos em relação às variáveis de caracterização e foi observado que os grupos não apresentaram diferença significativa em relação a idade, peso, sexo e diagnóstico.

Na [tabela 2](#) apresenta-se a comparação dos grupos em relação às variáveis cirúrgicas.

Na [tabela 3](#) apresenta-se a comparação dos grupos em relação às medidas de pressão iniciais e foi observado que os grupos não apresentaram diferença significativa em relação às pressões iniciais.

Na [tabela 4](#) apresenta-se a evolução das variáveis estudadas ao longo dos momentos. Por meio do teste *t* de Student foi observado que os grupos não apresentaram diferença significativa no momento M₀ em relação à PAM (p = 0,779).

Por meio da análise de variância com medidas repetidas observou-se que os grupos não apresentaram diferença significativa de comportamento (p = 0,703) e não apresentaram diferença significativa em relação às médias em cada momento de avaliação (p = 0,051). Houve alteração significativa da PAM nos momentos avaliados nos dois grupos (p < 0,001). O momento M₀ diferiu de maneira significativa do momento M₁ (p = 0,001) e não diferiu dos momentos M₂ (p = 0,085) e M₃ (p = 0,168). O momento M₁ diferiu significativamente dos momentos M₂ (p < 0,001) e M₃ (p = 0,022). O momento M₂ diferiu significativamente do momento M₃ (p = 0,001) ([fig. 1](#)).

Por meio do teste *t* de Student observou-se que os grupos não apresentaram diferença significativa no momento M₀ em relação à FC (p = 0,865) ([tabela 5](#)).

Por meio da análise de variância com medidas repetidas observou-se que os grupos não apresentaram diferença significativa de comportamento (p = 0,321) e não apresentaram diferença significativa em relação às médias em cada momento de avaliação (p = 0,979). Houve alteração significativa da FC nos momentos avaliados nos dois grupos (p = 0,036). O momento M₀ não diferiu significativamente dos momentos M₁ (p = 0,059), M₂ (p = 0,149) e M₃ (p = 0,273). O momento M₁ diferiu significativamente dos momentos M₂

Tabela 1 Variáveis de caracterização

Variável	Categoria	Grupo		p
		Clonidina (n = 15)	Placebo (n = 14)	
Idade		52,4 + 11,7	57,9 + 8,6	0,167 ^a
Peso		67,5 + 13,8	68,2 + 12,5	0,880 ^a
Sexo	Feminino	5 (33,3%)	7 (50,0%)	0,362 ^b
	Masculino	10 (66,7%)	7 (50,0%)	
Diagnóstico	CIA/ICO	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0,675 ^c
	DL mitral	5 (33,3%)	5 (35,7%)	
	Est Ao	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
	Est Mitral	4 (26,7%)	3 (21,4%)	
	IM	5 (33,3%)	2 (14,3%)	
	IM/ICO	0 (0,0%)	1 (7,1%)	
	IAo	0 (0,0%)	1 (7,1%)	
	IAo/IM	0 (0,0%)	1 (7,1%)	

CIA, comunicação interatrial; ICO, insuficiência coronariana; DL mitral, dupla lesão mitral; Est Ao, estenose aórtica; Est mitral, estenose mitral; IM, insuficiência mitral; IAo, insuficiência aórtica.

^a Nível descritivo de probabilidade do teste *t* de Student.

^b Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado.

^c Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher.

Tabela 2 Variáveis cirúrgicas, segundo o grupo de estudo

Variável	Grupo	N	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p
Tempo de anestesia	clonidina	15	258,33	35,32	255	210	345	0,173 ^a
	placebo	14	236,79	47,17	240	125	315	
Tempo de cirurgia	clonidina	15	203,27	22,11	200	170	245	0,609 ^a
	placebo	14	196,86	40,92	197,5	95	270	
Balanço hídrico	clonidina	15	796,67	221,57	900	150	950	0,752 ^b
	placebo	14	871,43	82,54	850	800	1000	
Balanço sanguíneo	clonidina	15	-50,00	269,26	-200	-250	550	0,292 ^b
	placebo	14	70,71	295,41	0	-200	480	
Diurese	clonidina	15	1000,00	602,38	1000	-700	2000	0,510 ^b
	placebo	14	1122,00	293,68	1150	500	1600	

^a Nível descritivo de probabilidade do teste *t* de Student.

^b Nível descritivo de probabilidade do teste não paramétrico de Mann-Whitney.

($p=0,015$) e M3 ($p=0,035$). O momento M2 não diferiu significativamente do momento M3 ($p=0,188$) (fig. 2).

Por meio do teste *t* de Student observou-se que os grupos não apresentaram diferença significativa no momento M0 em relação a PAMP ($p=0,068$) (tabela 6).

Pela análise de variância com medidas repetidas foi observado que os grupos não apresentaram diferença significativa de comportamento ($p=0,334$) e não apresentaram

diferença significativa em relação às médias em cada momento de avaliação ($p=0,223$). Houve alteração significativa da PMAP nos momentos avaliados nos dois grupos ($p<0,001$). O momento M0 diferiu significativamente dos momentos M1 ($p<0,001$), M2 ($p<0,001$) e M3 ($p<0,001$). O momento M1 não diferiu significativamente dos momentos M2 ($p=0,807$) e M3 ($p=0,106$). O momento M2 diferiu significativamente do momento M3 ($p<0,001$) (fig. 3).

Tabela 3 Pressões iniciais, segundo o grupo de estudo

Variável	Grupo	N	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
PMAP (cateterismo)	clonidina	15	48,80	17,94	44	28	100	0,200
	placebo	14	40,50	15,93	35,5	26	77	
PAM (inicial)	clonidina	15	80,07	16,29	79	59	125	0,315
	placebo	14	74,00	15,58	72	52	100	

PMAP, pressão média de artéria pulmonar; PAM, pressão arterial média.

*Nível descritivo de probabilidade do teste *t* de Student.

Tabela 4 Evolução da PAM, segundo o grupo de estudo

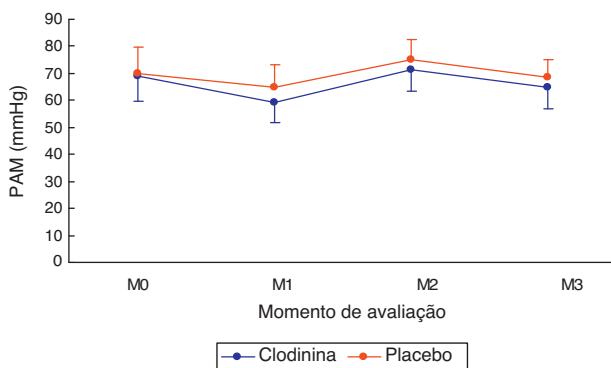
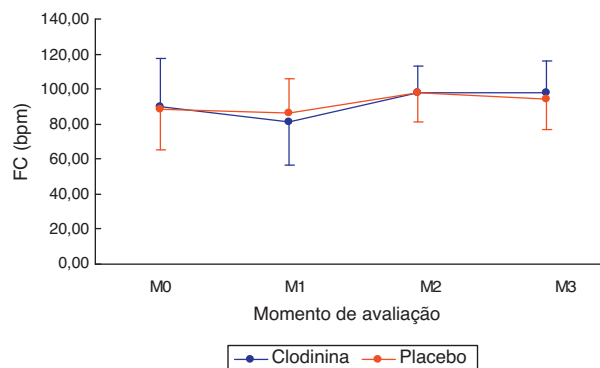
Grupo	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo
Clonidina	M0	15	68,93	9,32	52	80
	M1	15	59,00	7,22	50	79
	M2	15	71,47	7,92	58	80
	M3	15	64,73	7,62	51	80
Placebo	M0	14	69,93	9,61	56	81
	M1	14	64,93	8,18	53	77
	M2	14	74,93	7,80	59	92
	M3	14	68,71	6,14	60	79

Tabela 5 Evolução da frequência cardíaca, segundo o grupo de estudo

Grupo	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo
Clonidina	M0	15	90,07	27,65	61	145
	M1	15	81,60	25,13	55	143
	M2	15	97,93	15,29	68	122
	M3	15	97,73	18,45	63	128
Placebo	M0	14	88,43	23,41	49	130
	M1	14	86,50	19,22	60	125
	M2	14	97,79	16,56	61	121
	M3	14	94,07	16,87	60	123

Tabela 6 Evolução da PMAP, segundo o grupo de estudo

Grupo	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo
Clonidina	M0	15	38,40	13,02	36,00	26,00
	M1	15	30,93	19,16	24,00	18,00
	M2	15	28,80	11,03	27,00	11,00
	M3	15	25,47	7,98	25,00	11,00
Placebo	M0	14	31,36	5,09	31,00	25,00
	M1	14	24,50	7,55	25,00	12,00
	M2	14	27,64	8,16	27,50	19,00
	M3	14	22,86	5,60	22,00	10,00

**Figura 1** Evolução da PAM.**Figura 2** Evolução da FC.

Nas análises a seguir apresentou-se o estudo dos fármacos usados.

Na [tabela 7](#) é apresentada a comparação dos grupos em relação à evolução do nitroprussiato de sódio.

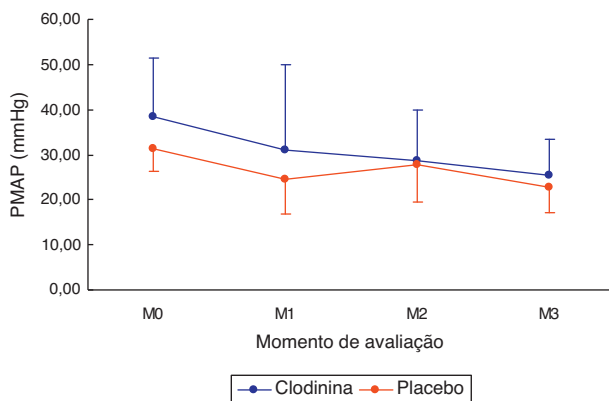
Por meio do teste não paramétrico de Friedman foi observado que houve alteração significativa da dosagem de nitroprussiato nos grupos clonidina ($p < 0,001$) e no grupo placebo ($p < 0,001$). Nos grupos clonidina e placebo

Tabela 7 Evolução do nitroprussiato de sódio, segundo o grupo de estudo

Grupo	Momento	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo
Clonidina	M0	15	0,16	0,23	0,00	0,00	0,64
	M1	15	0,01	0,05	0,00	0,00	0,21
	M2	15	0,90	0,55	0,75	0,00	2,10
	M3	15	0,48	0,62	0,24	0,00	2,10
Placebo	M0	14	0,19	0,32	0,00	0,00	1,00
	M1	14	0,25	0,39	0,00	0,00	1,29
	M2	14	1,27	0,84	1,05	0,00	3,40
	M3	14	0,79	0,66	0,63	0,00	2,10

Tabela 8 Evolução da dobutamina, segundo o grupo de estudo

Grupo	Momento	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo
Clonidina	M0	15	0,33	1,29	0	0	5
	M1	15	2,00	2,54	0	0	5
	M2	15	5,00	1,89	5	0	10
	M3	15	5,67	1,76	5	5	10
Placebo	M0	14	0,00	0,00	0	0	0
	M1	14	0,36	1,34	0	0	5
	M2	14	5,00	0,00	5	5	5
	M3	14	5,00	0,00	5	5	5

**Figura 3** Evolução da PMAP.

o momento M2 diferiu significativamente dos momentos M0 ($p < 0,05$) e M1 ($p < 0,05$) e apresentou valor significativamente maior; as demais comparações não apresentaram diferença significativa.

Por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney observou-se que os grupos não diferiram em relação ao nitroprussiato nos momentos M0 ($p = 0,901$), M2 ($p = 0,138$) e M3 ($p = 0,147$). Os grupos diferiram em relação ao momento M1 ($p = 0,022$), quando o grupo clonidina apresentou valor significativamente menor quando comparado ao placebo.

Na **tabela 8** apresenta-se a comparação dos grupos em relação à evolução da dobutamina.

Por meio do teste não paramétrico de Friedman foi observado que houve alteração significativa da dosagem de dobutamina nos grupos clonidina ($p < 0,001$) e no grupo placebo ($p < 0,001$). Nos grupos clonidina e placebo os momentos M0 e M1 diferiram significativamente dos

momentos M2 ($p < 0,05$) e M3 ($p < 0,05$) e apresentaram valores significativamente menores. As demais comparações não apresentaram diferença significativa.

Pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney observou-se que os grupos não diferiram em relação à dobutamina nos momentos M0 ($p = 0,370$), M2 ($p = 1,000$) e M3 ($p = 0,180$). Os grupos diferiram em relação ao momento M1 ($p = 0,045$), no qual o grupo clonidina apresentou valor significativamente maior quando comparado ao placebo.

Na **tabela 9** apresenta-se a comparação dos grupos em relação ao fentanil total e foi observado que os grupos não apresentaram diferença significativa em relação à dosagem de fentanil total.

Discussão

A hipertensão pulmonar associada a doenças do coração esquerdo compartilha com as demais formas da doença os mesmos processos fisiopatológicos. Logo no início da evolução da HP, a vasoconstrição hipóxica que, *a priori*, é um mecanismo fisiológico e reversível, torna-se constante e de difícil reversão.¹²

Diferentemente do que acontece em condições fisiológicas, vasodilatadores endógenos, como óxido nítrico e prostaciclina, não conseguem equilibrar os efeitos dos mediadores responsáveis por vasoconstrição, como tromboxano A2, endotelina e serotonina. O remodelamento vascular envolve os três revestimentos das artérias no leito pulmonar e consiste em hiperplasia da camada íntima, hipertrofia da camada média e proliferação da adventícia.¹³

A trombose *in situ* decorre da mudança no padrão de fluxo, que se torna mais lento, de alterações do endotélio¹⁴

Tabela 9 Dose de fentanil total, segundo o grupo de estudo

Grupo	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
Clonidina	15	19,33	4,17	20	10	25	0,208
Placebo	14	21,43	4,57	20	15	30	

* Nível descritivo de probabilidade do teste *t* de Student.

e do aumento da atividade plaquetária por crescimento da atividade do tromboxano A2.¹³

Os pacientes com hipertensão venosa pulmonar do grupo II apresentam, à esquerda, apresentam disfunções ventriculares, à esquerda, secundárias a valvulopatias e miocardiopatia isquêmica, à direita, por sobrecarga de pressão.² A hipotensão arterial faz parte desse quadro complexo. A resistência pulmonar constitui obstáculo à passagem do sangue e limita o enchimento do ventrículo esquerdo. Em consequência, reduzem-se o volume sistólico, o débito cardíaco e a pressão arterial.

A HP produz hipoxemia e hipercapnia, que, em um círculo vicioso, agravam a vasoconstrição pulmonar. A acidose metabólica e a estimulação nociceptiva, eventualidades comuns durante anestesia, também podem acentuar a HP.

Pelos motivos supracitados, a intervenção farmacológica faz-se, nesses doentes, obrigatória no peroperatório.

A clonidina, pela sua ação no *locus ceruleus*, promove sedação e, na medula espinhal, analgesia. Daí o interesse dos anestesiológicos em usá-la no perioperatório. A ação cardiovascular da clonidina é bem conhecida. Sua atividade vasodilatadora se deve a mecanismos periférico e central. Perifericamente, a ativação dos receptores α_2 adrenérgicos pré-sinápticos nas terminações nervosas inibe a exocitose de noradrenalina, o que explica parcialmente o efeito hipotensor. Em nível central, age nos receptores α_2 do centro vasomotor no núcleo do trato solitário, diminui o efluxo simpático, com potencialização da atividade nervosa parasimpática, e conduz à redução da pressão arterial.^{6,15,16}

Não obstante a presença de receptores α_2 adrenérgicos nas terminações nervosas e demais estruturas pulmonares⁷⁻⁹ e o reconhecido efeito vasodilatador central da clonidina, não existem relatos na literatura do uso desse fármaco para atenuar a hipertensão pulmonar em pacientes adultos com diagnóstico de HP submetidos a cirurgia cardíaca.

A clonidina poderia ser uma opção viável para controle da HP, pois, além de seus benefícios já citados, é reconhecidamente segura. Seus efeitos, que por vezes possam interferir no débito cardíaco, como bradicardia ou hipotensão arterial, são facilmente revertidos com atropina ou vasopressor, como a efedrina. O custo do seu uso também deve ser levado em conta, pois se trata de medicação de baixo preço, disponível na maioria dos hospitais em todo o mundo.

A possibilidade de redução da pressão de artéria pulmonar com a clonidina talvez permitisse ainda a diminuição ou até a abolição de fármacos que são rotineiramente usados na HP e que, muito embora sejam eficazes para o controle da doença, não são desprovidos de relevantes efeitos colaterais indesejáveis.

Esse é o caso da dobutamina, usada nesta pesquisa para melhorar o desempenho cardíaco e reduzir a resistência vascular pulmonar nos pacientes com HP. A dobutamina

é catecolamina sintética, derivada do isoproterenol, adotada em nosso serviço e amplamente usada no mundo todo no tratamento de pacientes com hipertensão pulmonar submetidos a cirurgia cardíaca.⁹ Ela pode ser administrada isoladamente ou em associação com outros fármacos. A dobutamina é um agente β adrenérgico, com ação predominante em receptores β_1 , que aumenta a concentração de adenosina monofosfato cíclico e conduz a aumento do cronotropismo e inotropismo cardíaco e redução da resistência vascular sistêmica e pulmonar. Entre 5 e 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, a dobutamina melhora a contratilidade cardíaca.

Por causa da sua atividade em receptores β_2 adrenérgicos e por aumento da liberação de adenosina endógena, ela tem efeito (com endotélio vascular normofuncionante) vasodilatador coronariano.¹⁷ Entretanto, doses maiores do que 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, como muitas vezes se faz necessário para obter efeito vasodilatador em artéria pulmonar e aumento da contratilidade do VD em pacientes com hipertensão pulmonar, aumentam o trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Ocorre, assim, desequilíbrio entre oferta e consumo de O_2 , o que se acompanha de isquemia miocárdica. O seu efeito vasodilatador pode agravar ainda mais a hipotensão sistêmica encontrada em doentes com HP.³

Outro medicamento usado rotineiramente em cirurgia cardiovascular e também nesta pesquisa é o nitroprussiato de sódio.^{5,18} Esse fármaco reduz a pós-carga do ventrículo direito ao diminuir a resistência vascular pulmonar. Reconhecido como potente vasodilatador, o NTP pode, mesmo em doses recomendadas como terapêuticas, causar efeitos colaterais muito indesejáveis. Inconvenientes como roubo coronariano, aumento da pressão intracraniana, necessidade compensatória de volume, toxicidade pelos seus metabólitos, acidose metabólica e *shunt* intrapulmonar são particularmente encontrados em pacientes cardiopatas submetidos a cirurgia cardíaca.

O potencial efeito da clonidina ao diminuir a pressão na vasculatura pulmonar poderia resultar benéfico ao permitir redução das doses ou até abolição desses medicamentos.

Os pacientes deste estudo foram submetidos a cirurgia cardíaca para tratar suas doenças de base, causadoras da hipertensão pulmonar, como valvulopatias e insuficiência coronariana, com circulação extracorpórea e sob anestesia geral balanceada. Com relação ao método de diagnóstico para selecioná-los, optou-se pelo cateterismo de coração direito, porque é o exame considerado como "padrão-ouro" para diagnóstico de HP.¹²

Todos os pacientes foram ventilados com uma mistura de oxigênio e ar comprimido (1:1) para evitar frações inspiradas de oxigênio mais baixas que pudessem agravar, como se sabe, a hipertensão pulmonar. A ventilação foi ajustada para manter a capnometria entre 30 e 35 mmHg, a fim de se

evitar a hipercapnia, fator agravante para a hipertensão pulmonar. Foi considerado na ventilação o gradiente em torno de 5 mmHg para menos,¹⁹ que é registrado pelo aparelho de capnometria, em decorrência do gás que não participa das trocas gasosas – espaço morto alveolar.

Procurou-se manter o mesmo regime de reposição hídrica e sanguínea nos dois grupos durante a cirurgia, até durante a CEC (mesmo volume em mililitros por quilo de peso no perfusato e o controle da hemoconcentração na vigência da perfusão). Com isso não tivemos diferença significativa no tocante aos balanços hídrico e sanguíneo ou diurese entre os dois grupos no peroperatório. Diferenças na volemia poderiam resultar em alterações significativas nas pressões arteriais sistêmica e pulmonar e anular a confiabilidade da pesquisa.

Ainda sobre o método usado, após as primeiras variáveis serem registradas (M0) e a administração lenta de clonidina ou placebo, optou-se por aguardar 30 minutos para a aferição das variáveis da medida subsequente (M1), pois esse é o tempo aproximado da latência desse fármaco. Optou-se por fazer as últimas medidas (M3) 10 minutos após a protamina. Esse medicamento por ser alcalino, pode liberar histamina quando injetado rapidamente^{20,21} e, associado a sua capacidade de ativar o sistema complemento quando circula pela vasculatura pulmonar (num complexo formado com a heparina),²² poderia agravar a HP e alterar, assim, as medidas de pressões arterial e pulmonar.

No presente estudo, exceto em M1, a administração de clonidina não se associou à redução da pressão de artéria pulmonar, nem à diminuição da necessidade de infusão de medicamentos usados para esse fim. Em M1, no grupo clonidina, administraram-se doses significativamente menores de nitroprussiato de sódio e significativamente maiores de dobutamina. Essas diferenças não se repetiram nos outros momentos e talvez possam ser explicadas pela estimulação cirúrgica menos intensa nessa fase da intervenção. Nesse momento, a equipe cirúrgica aguardava, sem manipulação nos doentes, o tempo de latência da clonidina antes de entrar em CEC.

Reduzir a pressão da artéria pulmonar em pacientes com HP, de qualquer um dos grupos de classificação da doença, é tarefa difícil. Com essa finalidade específica têm sido usados, na clínica, os antagonistas da endotelina (bosentan), os análogos da prostaciclina (iloprost) ou o sildenafil; no intraoperatório, os inibidores da fosfodiesterase como a milrinone ou o óxido nítrico inalado. Essas opções nem sempre conseguem reverter a deterioração do ventrículo direito por exacerbação da HP ou melhorar as trocas gasosas.²³

Portanto, não haver diferença estatisticamente significativa entre o grupo clonidina e o grupo placebo em relação às medidas de pressão de artéria pulmonar não surpreende, embora seja conhecida a capacidade desse fármaco de diminuir o tônus vascular. Mas causa surpresa que entre os dois grupos não tenha ocorrido diferença em relação à pressão arterial sistêmica, à frequência cardíaca e ao consumo de fentanil. Afinal, entre outros efeitos, a capacidade de esse medicamento reduzir a pressão arterial e a frequência cardíaca está bem estabelecida.

Igualmente é conhecido o potencial da clonidina de reduzir a necessidade de anestésicos em cirurgia cardíaca.²⁴ Talvez a atividade cronotrópica positiva da dobutamina tenha suprimido o efeito bradicardizante da clonidina e

não permitido diferença entre os dois grupos no tocante à frequência cardíaca. Além disso, os níveis de catecolaminas elevam-se durante a circulação extracorpórea, assim permanecem mesmo após o despinçamento da aorta²⁵⁻²⁷ e podem sobrepor-se à ação da clonidina sobre frequência cardíaca e pressão arterial.

Dessa forma, fez-se necessário manter a posologia de opioides. A clonidina tem longa meia-vida de eliminação (cerca de 12 horas). Assim, ainda que não se tenha registrado redução da HP no intraoperatório, não se pode descartar que a ação vasodilatadora pulmonar da clonidina se expresse no pós-operatório tardio, quando se reduz a atividade adrenérgica endógena.

A dose de clonidina usada nesta pesquisa também pode ser motivo de questionamento. Por via intravenosa (IV), 2 µg/kg é a dosagem prescrita por vários autores²⁸⁻³⁰ e por nossa prática cotidiana. No entanto, Kulka et al., ao examinarem o efeito dose-resposta para clonidina em cirurgia cardíaca, com 2, 4 ou 6 µg/kg IV²⁸ na resposta simpático-adrenal, só encontraram eficácia no bloqueio das respostas hemodinâmicas e catecolamínicas com 4 ou 6 µg/kg.

De fato, doses mais elevadas poderiam associar-se a efeito vasodilatador mais relevante na artéria pulmonar e reduzir a necessidade de dobutamina e nitroprussiato de sódio. No entanto, altas doses poderiam, também de forma contraproducente, causar hipertensão arterial e agravar a HP por agir em receptores α_2 adrenérgicos pós-sinápticos nas paredes das artérias pulmonares.³¹

Efeitos desejáveis comprovados por vários autores,³²⁻³⁴ como o diurético, a redução de tremores com diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio e a estabilidade hemodinâmica no perioperatório, entre outros, que não eram objetivos da nossa pesquisa, continuarão a fazer da clonidina um coadjuvante útil a ser considerado para as cirurgias do coração.

Conclusões

A análise dos dados obtidos neste estudo permite concluir que em pacientes com hipertensão pulmonar do grupo 2, submetidos a cirurgia cardíaca, a clonidina, na dose de 2 µg/kg, administrada via intravenosa após a esternotomia, não foi capaz de reduzir a pressão de artéria pulmonar nem reduzir ou abolir a necessidade de dobutamina ou nitroprussiato de sódio no intraoperatório.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Anexo

Uma caixa de 30 ampolas com rótulos externos iguais, 15 com clonidina 150 µg em 1 ml da solução e 15 com 1 ml de água destilada, sem o princípio ativo (placebo), foi enviada pelo laboratório Cristália.

A aleatorização das ampolas e, portanto dos pacientes, foi feita pelo laboratório. Uma lista com ordem numérica para ser seguida foi enviada com a caixa. Um envelope lacrado que revelava quais eram as ampolas com clonidina

e quais eram com placebo só pôde ser aberto no fim da investigação.

Dessa forma, durante a pesquisa, nem o pesquisador nem o paciente sabiam qual medicação estava sendo administrada, o que configura um estudo controlado, comparativo, aleatorizado e duplamente encoberto.

Referências

1. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. - Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:5-12.
2. Voelkel NF, Quaipe RA, Leinwand LA, et al. - Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation.* 2006;24:1883-91.
3. Rubenfire M, Bayram M, Hector-Word Z. - Pulmonary hypertension in the critical care setting: classification, pathophysiology, diagnosis, and management. *Crit Care Clin.* 2007;23:801-34.
4. Levy JH. - Management of systemic and pulmonary hypertension. *Tex Heart Inst J.* 2005;32:467-71.
5. Simonetti MPB, Valinetti EA, Ferreira FMC. - Clonidine: from nasal descongester to potent analgesic. Historical and pharmacological considerations. *Rev Bras Anesthesiol.* 1997;47:37-47.
6. Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG. - α_2 agonistas em anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2000;50:396-404.
7. Starke K, Gothert M, Kilbinger H. - Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. *Physiol Rev.* 1989;69:864-899.
8. Barnes PJ, Liu SF. - Regulation of pulmonary vascular tone. *Pharmacol Rev.* 1995;47:87-131.
9. Blaise G, Langleben D, Hubert B. - Pulmonary arterial hypertension: pathophysiology and anesthetic approach. *Anesthesiology.* 2003;99:1415-32.
10. Rosner B. - Fundamentals of biostatistics. 2ª ed. Boston: PWS Publishers; 1986. p. 584.
11. Timm NH. - Multivariate analysis with applications in education and psychology. Monterrey: Brooks/Cole. 1975:p687.
12. Schannwell CM, Steiner S, Strauer BE. - Diagnostics in pulmonary hypertension. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58:591-602.
13. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. - ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation task force on expert consensus documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation.* 2009;119:2250-94.
14. Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar - Características estruturais, desenvolvimento normal e remodelamento patológico da circulação pulmonar. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2005:1-20. Disponível em: <http://publicações.cardiol.br/consenso/2005/039.asp>.
15. Kubo T, Misu Y. - Pharmacological characterisation of the alpha-adrenoceptors responsible for a decrease of blood pressure in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* 1981;317:120-5.
16. Ruffolo Jr RR. - Distribution and function of peripheral alpha-adrenoceptors in the cardiovascular system. *Pharmacol Biochem Behav.* 1985;22:827-33.
17. Bogaz FA, Saroute AN, Tsutsui JM, et al. - Coronary spasm induced by dobutamine-atropine stress echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87:250-3.
18. Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, et al. - Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *Journal of Cardiac Surgery.* 2005;20:171-6.
19. Amaral JLG, Ferreira ACP, Ferez D, et al. - Monitorização da respiração: oximetria e capnografia. *Rev Bras Anest.* 1992;42:51-8.
20. Levy JH, Faraj BA, Zaidan JR, et al. - Effects of protamine on histamine release from human lung. *Agents Actions.* 1989;28:70-2.
21. Sauder RA, Hirshman CA. - Protamine-induced histamine release in human skin mast cells. *Anesthesiology.* 1990;73:165-7.
22. Rent R, Ertel N, Eisenstein R, et al. - Complement activation by interaction of polyanions and polycations. I. Heparin-protamine induced consumption of complement. *J Immunol.* 1975;114:120-4.
23. Pritts CD, Pearl RG. - Anesthesia for patients with pulmonary hypertension. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:411-6.
24. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, et al. - Reduced narcotic requirements by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patient undergoing coronary surgery. *Anesthesiology.* 1987;67:11-9.
25. Hirvonen J, Huttunen P, Nuutinen L, et al. - Catecholamines and free fatty acids in plasma of patients undergoing cardiac operations with hypothermia and bypass. *J Clin Pathol.* 1978;31:949-55.
26. Wallach R, Karp RB, Reves JG, et al. - Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery: a study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol.* 1980;46:559-65.
27. Souza MHL, Elias DO. - Fundamentos da circulação extracorpórea. V. 1. Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa Rio. 1995:373-91.
28. Kulka PJ, Tryba M, Zenz M. - Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients. *Anesth Analg.* 1995;80:263-8.
29. Stocche RM, Garcia LV, Klamt JG, et al. - Comparison between sublingual nifedipine and intravenous clonidine to control perioperative arterial hypertension in cataract procedures. *Rev Bras Anesthesiol.* 2002;52:426-33.
30. Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AM, et al. - Efficacy of intraoperative methadone and clonidine in pain control in the immediate postoperative period after the use of remifentanyl. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59:421-30.
31. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. - The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000;93:382-94.
32. Mizobe T, Maze M. - Alpha 2-adrenoceptor agonists and anesthesia. *Int Anesthesiol Clin.* 1995;33:81-102.
33. Delaunay L, Bonnet F, Duvaldestin P. - Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patients recovering from general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1991;67:397-401.
34. Kamibayashi T, Maze M. - Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology.* 2000;93:1345-9.