



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Clonidina subaracnóidea e resposta ao trauma em cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea[☆]

Claudia Gissi da Rocha Ferreira* e Sérgio Bernardo Tenório

Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Recebido em 1 de dezembro de 2012; aceito em 9 de abril de 2013

Disponível na Internet em 12 de março de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Clonidina;
Estresse traumático;
Cirurgia cardíaca

KEYWORDS

Clonidine;
Traumatic stress;
Cardiac surgery

Resumo

Justificativa e objetivos: A intensa resposta ao trauma desencadeada pela circulação extracorpórea pode conduzir ao aumento da morbimortalidade. O presente estudo avaliou se a clonidina, fármaco da classe dos α -2 agonistas, por via raquidiana, sem associação com anestésicos locais ou opioides, reduz essa resposta em cirurgias cardíacas com uso de circulação extracorpórea.

Método: Estudaram-se 27 pacientes entre 18 e 75 anos, separados de modo não encoberto em grupo controle (15) e grupo clonidina (12). Todos foram submetidos a técnica idêntica de anestesia geral. A seguir, apenas o grupo clonidina recebeu $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de clonidina por via raquidiana. Foram dosados os valores de glicemia, lactato e cortisol em três tempos consecutivos: T1, no momento da instalação da pressão arterial invasiva (PAM); T2, dez minutos após a primeira dose de cardioplegia; e T3 na sutura da pele, bem como os valores de troponina I em T1 e T3. Avaliou-se também a variação dos resultados entre: T2-T1; T3-T2 e T3-T1.

Resultados: Houve diferença estatisticamente significativa apenas quanto à variação da glicemia no grupo clonidina: T3-T2 valor de $p=0,027$ e T3-T1 valor de $p=0,047$.

Conclusões: A clonidina espinal em dose de $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ não diminuiu as dosagens sanguíneas de troponina, cortisol ou lactato. A glicemia sofreu uma menor variação durante o procedimento no grupo clonidina. Esse fato, já registrado na literatura, necessita de maiores investigações para ser esclarecido.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Subarachnoid clonidine and trauma response in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

Abstract

Background and objectives: The intense trauma response triggered by cardiopulmonary bypass can lead to increased morbidity and mortality. The present study evaluated whether clonidine,

[☆] Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

* Autor para correspondência.

E-mail: hcgissi@gmail.com (C.G.R. Ferreira).

a drug of the class of α -2 agonists, administered by spinal route, without association with local anesthetics or opioids, reduces this response in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Method:* A total of 27 patients between 18 and 75 years old, divided by non-blinded fashion into a control group (15) and a clonidine group (12), were studied. All patients underwent identical technique of general anesthesia. Then, only the clonidine group received $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ clonidine by spinal route. Levels of blood glucose, lactate and cortisol were measured at three consecutive times: T1, at the time of installation of invasive arterial pressure; T2, 10 min after the first dose for cardioplegia; and T3, at the time of skin suture; and troponin I values at T1 and T3. The variation of results between T2-T1, T3-T2, and T3-T1 was also evaluated.

Results: There was a statistically significant difference only with respect to the variation in blood glucose in the clonidine group: T3-T2, $p=0.027$ and T3-T1, $p=0.047$.

Conclusions: Spinal clonidine at a dose of $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ did not decrease blood measurements of troponin, cortisol, or lactate. Blood glucose suffered a more moderate variation during the procedure in the clonidine group. This fact, already reported in the literature, requires further investigation to be clarified.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Os procedimentos cirúrgicos induzem no organismo uma resposta endócrina, metabólica e inflamatória que provoca intensas modificações imediatas e tardias na homeostasia com catabolismo proteico. Essas modificações guardam relação direta com a intensidade do trauma cirúrgico provocado.¹

Embora esse conjunto de alterações fisiológicas tenha a função biológica de facilitar a cura do tecido lesado, quando a agressão é intensa e prolongada, como ocorre nas cirurgias de grande porte, a resposta ao trauma torna-se, por si, causa de aumento da morbimortalidade.²

Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) estão sujeitos a diversas formas de agressão, como a exposição do sangue ao ambiente não fisiológico dos circuitos de CEC, a hemodiluição aguda e a ativação da cascata de coagulação e do sistema complemento. Como esperado, muitos desses pacientes apresentam intensas modificações fisiológicas que podem persistir por vários dias.^{2,3} O uso sistêmico de altas doses de opioides e o bloqueio do neuroeixo com anestésico local parece capaz de modular essa resposta neuroendócrina ao estresse cirúrgico. As duas técnicas, no entanto, apresentam inconvenientes, como a depressão respiratória prolongada pelo uso dos opioides e a hipotensão desencadeada pelo bloqueio do neuroeixo.^{4,5}

A clonidina, fármaco que pertence à classe dos α -2 agonistas, tem sido associada aos procedimentos anestésico-cirúrgicos por causa de sua capacidade de promover estabilidade hemodinâmica,⁶ prolongar o tempo de analgesia dos anestésicos locais⁷ e de atuar no tratamento da dor pós-operatória.^{8,9} Além disso, a clonidina tem revelado capacidade moduladora da resposta ao estresse cirúrgico e aplicação significativa no tratamento da dor crônica.¹⁰⁻¹³ Alguns estudos também sugerem que a clonidina atua na redução da morbimortalidade perioperatória de pacientes de risco para coronariopatia.^{14,15}

Inúmeros estudos demonstram que a clonidina, quando associada aos anestésicos locais e opioides pela via espinhal,

tem papel potencializador das suas ações. No entanto, a clonidina espinhal como droga única foi pouco estudada. A presente pesquisa objetiva avaliar o papel da clonidina na resposta endócrino-metabólica ao estresse em pacientes adultos, submetidos a cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea, com o uso de troponina I, glicemia, lactato e cortisol como marcadores.

Método

Todos os pacientes foram submetidos a idêntica técnica de anestesia geral, com a punção de duas veias periféricas, cateter arterial periférico e indução da anestesia geral, feita com etomidato 0,2 a 0,5 mg kg^{-1} ou propofol 1,0 a 2,5 mg kg^{-1} , fentanil até 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ e pancurônio ou vecurônio 0,1 mg kg^{-1} . A manutenção da anestesia foi feita com fentanil na dose total máxima de 25 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, distribuídos durante o procedimento, isoflurano na concentração máxima de 2,5% e repetição do bloqueador neuromuscular conforme necessidade. Drogas vasoativas poderiam ser usadas a qualquer momento de acordo com decisão do anestesiolista responsável.

Foram excluídos do estudo pacientes com contraindicação para bloqueio raquidiano, história de infarto agudo do miocárdio nos últimos seis meses, cirurgias de emergência e em uso de corticoides ou clonidina.

Os pacientes alocados no grupo clonidina eram colocados em decúbito lateral e submetidos a punção lombar com agulha descartável 25G, tipo Quincke, logo após a intubação traqueal. Tão logo o líquido fluía pela agulha, eram administrados 1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de clonidina, com o uso de seringa de 1 mL. Respeitou-se um intervalo de pelo menos uma hora entre a punção lombar e a heparinização. A seguir eram feitas a sondagem vesical e a instalação de cateter venoso central.

Todos os pacientes foram monitorados com eletrocardiograma contínuo com análise do segmento ST, temperatura nasofaríngea, pressão arterial invasiva (PAM), capnografia, oximetria de pulso, diurese, gasometria arterial,

monitoração ventilatória com espirometria e análise de gases.

Foi coletado sangue para dosagem de glicemia, lactato e cortisol em três tempos consecutivos: no momento da punção arterial para monitoração da pressão arterial invasiva (T1); dez minutos após a primeira dose de cardioplegia (T2); e durante a sutura da pele (T3). Foram dosados os valores de troponina I nos tempos 1 e 3. Avaliou-se também a variação dos resultados entre T2-T1; T3-T2 e T3-T1.

A circulação extracorpórea (CEC) foi feita com equipamentos das marcas Braile Biomédica[®] ou Nipro, com oxigenadores das respectivas marcas. Usaram-se, para a infusão de sangue da máquina de CEC para o paciente, bombas centrífugas das marcas Medtronic[®] ou Terumo. Durante todo o período de CEC, a temperatura foi mantida acima de 31 °C.

Os dados paramétricos foram descritos como média, mediana, desvio-padrão e valores mínimos e máximos. Os grupos foram comparados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Valores de p menores do que 0,05 indicaram significância estatística.

Resultados

Participaram do estudo 27 pacientes, 15 no grupo controle e 12 no clonidina. As idades médias do grupo controle e clonidina eram, respectivamente, 52,53 ± 13,10 e 51,75 ± 14,75 anos (p = 0,885). As características gerais dos grupos encontram-se na [tabela 1](#).

Os grupos foram homogêneos quanto à fração de ejeção, fração de encurtamento percentual, creatinina plasmática e duração da CEC ([tabela 2](#)).

O cortisol plasmático nos grupos controle e clonidina está representado na [tabela 3](#).

Os valores de glicemia estão representados na [tabela 4](#).

Na [tabela 5](#), estão demonstrados os valores do lactato sérico nos dois grupos.

Tabela 1 Características gerais dos grupos

	Grupo controle	Grupo clonidina
Hipertensão	60%	67%
Diabetes	13,30%	16,70%
Betabloqueador	60%	33,30%
Cirurgia valvar	40%	75,00%
Cirurgia em coronária	60%	25%

Valores de troponina dos dois grupos estão na [tabela 6](#).

Não houve diferença estatística ao nível de significância de 5% para os níveis sanguíneos de troponina I, lactato, glicemia ou cortisol em todos os tempos analisados de forma isolada. Houve diferença estatisticamente significativa na variação da glicemia nos tempos T3-T2 (p = 0,027) e T3-T1 (p = 0,047).

Discussão

O presente estudo avaliou a ação da clonidina espinal na resposta ao estresse cirúrgico em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com CEC. A resposta ao trauma cirúrgico é formada por complexas alterações hormonais e metabólicas que modificam profundamente a homeostasia e participam da morbimortalidade observada em cirurgias de médio e grande porte.

O uso da clonidina sobre o neuroeixo em humanos iniciou-se em 1984.¹⁶ Desde então, inúmeras pesquisas sugerem que clonidina espinal potencializa os efeitos dos opioides e dos anestésicos locais.^{7,13} Portanto, quando ocorre essa associação, pode ser difícil separar os efeitos produzidos apenas pela clonidina. A clonidina espinal não associada a outras drogas ou a outras formas de anestesia foi objeto de análise em um grupo de pacientes obstétricas. As pacientes eram distribuídas aleatoriamente para receber 50, 100

Tabela 2 Creatinina sérica, EP (%), FE (%) e tempo de CEC nos dois grupos

	Grupo controle	Grupo clonidina	Valor de p
Creatinina (mg/dL)	1,15 ± 0,38	1,09 ± 0,28	p = 0,684
EP (%)	34,52 ± 8,39	33,43 ± 9,75	p = 0,762
FE (%)	58,81 ± 14,45	60,67 ± 13,68	p = 0,737
CEC (min)	92,27 ± 23,53	78,75 ± 37,13	p = 0,260

EP, encurtamento percentual; FE, fração de ejeção; CEC, circulação extracorpórea.

Tabela 3 Cortisol sérico (µg/dL) nos tempos 1, 2 e 3 (média ± desvio-padrão)

	Grupo controle	Grupo clonidina	Valor de p
Tempo 1	11,09 ± 4,93	11,9 ± 4,47	0,997 ^a
Tempo 2	7,09 ± 4,13	7,49 ± 3,77	0,727 ^a
Tempo 3	9,06 ± 5,91	8,16 ± 2,93	0,667 ^a
Diferença 2,1	-3,993 ± 5,386	-4,009 ± 6,102	0,893 ^a
Diferença 3,2	1,971 ± 2,539	0,818 ± 1,746	0,244 ^a
Diferença 3,1	2,02 ± 7,21	2,93 ± 7,08	0,980 ^a

Tempo 1, punção de PAM; Tempo 2, 10 minutos após a primeira cardioplegia; Tempo 3, sutura da pele.

^a Sem significância estatística.

Tabela 4 Glicemia (mg/dL) nos tempos 1, 2 e 3 (média ± desvio-padrão)

	Grupo controle	Grupo clonidina	Valor de p
Tempo 1	101,4 ± 12,84	109,75 ± 24,42	0,615 ^a
Tempo 2	154,4 ± 48,69	150,64 ± 22,1	0,919 ^a
Tempo 3	176,13 ± 57,38	146,67 ± 36,7	0,126 ^a
Diferença 2,1	53 ± 39,86	39,821 ± 23,63	0,433 ^a
Diferença 3,2	21,73 ± 25,14	-2,83 ± 29,13	0,027 ^b
Diferença 3,1	74,73 ± 48,41	36,92 ± 17,49	0,047 ^b

Tempo 1, punção de PAM; Tempo 2, 10 minutos após a primeira cardioplegia; Tempo 3, sutura da pele.

^a Sem significância estatística.

^b Com significância estatística.

Tabela 5 Dosagem do lactato sérico (mg/dL) nos tempos 1, 2 e 3 (média ± desvio-padrão)

	Grupo controle	Grupo clonidina	Valor de p
Tempo 1	1,35 ± 0,55	1,68 ± 0,56	0,152 ^a
Tempo 2	2,8 ± 0,98	2,64 ± 1,19	0,702 ^a
Tempo 3	3,29 ± 1,39	3,16 ± 1,78	0,719 ^a
Diferença 2,1	1,446 ± 0,947	0,895 ± 1	0,077 ^a
Diferença 3,2	0,485 ± 0,901	0,605 ± 1	0,0761 ^a
Diferença 3,1	1,931 ± 1,312	1,487 ± 1,715	0,126 ^a

Tempo 1, punção de PAM; Tempo 2, 10 minutos após a primeira cardioplegia; Tempo 3, sutura da pele.

^a Sem significância estatística.

Tabela 6 Dosagem da troponina I (μ/dL) nos tempos 1 e 3 (média ± desvio-padrão)

	Grupo controle	Grupo clonidina	Valor de p
Tempo 1	0,021 ± 0,04	0,039 ± 0,072	0,399 ^a
Tempo 3	1,571 ± 2,289	1,575 ± 1,636	0,236 ^a
Tempo 3-1	1,550 ± 2,298	1,536 ± 1,657	0,299 ^a

Tempo 1, Punção de PAM; Tempo 3, sutura da pele.

^a Sem significância estatística.

e 200 μg de clonidina subaracnoide na primeira fase do trabalho de parto. Os resultados indicam que a clonidina tem ação antiálgica na medula espinhal. Os autores apontam que a dose 100 μg oferece a melhor relação dose-efeitos colaterais.¹⁷

Sabe-se que a ação da clonidina espinhal é mediada pela ativação dos receptores α-2 da substância gelatinosa com bloqueio da condutância do potássio de fibras C e A.^{18,19} Atua também no *locus coeruleos* ao reduzir a liberação central da norepinefrina com atenuação da ação simpática central.^{16,20} Ambas as ações poderiam ocorrer com a clonidina intratecal, que atuaria tanto no corno dorsal da medula espinhal quanto no *locus coeruleos* após migrar pelo líquor até os centros superiores. Há, portanto, bases teóricas para justificar uma ação protetora da clonidina sobre as respostas ao estresse.

A troponina I, o cortisol, o ácido láctico e a glicemia foram os marcadores usados neste estudo para identificar as respostas ao estresse e as suas modificações pela intervenção da clonidina. Esses marcadores já foram amplamente validados em pesquisas anteriores.²¹⁻²⁶

No estudo presente apenas a glicemia sofreu menor elevação no grupo que recebeu clonidina espinhal. Esse fato

sugere ter havido de alguma forma uma menor ativação do estresse nesse grupo. Não se pode afirmar que essa alteração glicêmica tenha significado clínico, embora tenha significado estatístico. Assim, não há elementos suficientes para se afirmar que a clonidina tenha papel protetor sobre o estresse quando usada pela via espinhal.

Conclusão

Não houve diferenças estatisticamente significativas nas dosagens de troponina I, cortisol ou ácido láctico entre os grupos. A glicemia apresentou elevação mais moderada no grupo que recebeu a clonidina espinhal. Conclui-se que o uso da clonidina espinhal na dose de 1 μg.kg⁻¹ não foi capaz de reduzir a intensidade da resposta ao trauma cirúrgico e revelou apenas modesta atuação sobre os níveis glicêmicos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85:109–17.
2. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Part 1 - Mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23:223–31.
3. Landis RC. Redefining the systemic inflammatory response. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;13:87–94.
4. Chaney M. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2006;102:45–64.
5. Suleiman M-S, Zacharowsk K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol.* 2008;153:21–33.
6. Watanabe T, Inagaki Y, Ishibe Y. Clonidine premedication effects on inhaled induction with sevoflurane in adults: a prospective, double-blind, randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50:180–7.
7. Elia N, Culebras X, Mazza C, et al. Clonidine and adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33:159–67.
8. Lena P, Balarac N, Arnulf J, et al. Intrathecal morphine and clonidine for coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth.* 2003;90:300–3.
9. Nader D, Li CM, Dosluoglu HH, et al. Adjuvant therapy with intrathecal clonidine improves postoperative pain in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Clin J Pain.* 2009;25:101–6.
10. Morin AM, Geldner G, Schwarz U, et al. Factors influencing preoperative stress response in coronary artery bypass graft patients. *BMC Anesthesiology.* 2004;4:7. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1471-2253/4/7>.
11. Schneemilch C, Bachmann H, Elwert R, et al. Clonidine decreases stress response in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2006;103:297–302.
12. Grosu I, Kock M. New concepts in acute pain management: strategies to prevent chronic postsurgical pain, opioid-induced hyperalgesia, and outcome measures. *Anesthesiology Clin.* 2011;29:311–27.
13. Giovannoni MP, Ghelardini C, Vergelli C, et al. α_2 agonists as analgesic agents. *Med Res Rev.* 2009;29:339–68.
14. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, et al. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2004;101:284–93.
15. Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, et al. Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology.* 2002;96:323–9.
16. Eisenach JC, De Kock KM, Klimscha W. - Alpha sub2 adrenergic for regional anesthesia a clinical review. *Anesthesiology.* 1996;85:655–74.
17. Chiari A, Lorber C, Eisenach JC, et al. Analgesic and hemodynamic effects of intrathecal clonidine as the sole analgesic agent during first stage of labor: a dose response study. *Anesthesiology.* 1999;91:388–96.
18. Reddy SVR, Yaksh TL. Spinal noradrenergic terminal system mediates antinociception. *Brain Res.* 1980;189:391–401.
19. Brandt SA, Livingston A. - Receptor changes in spinal cord of sheep associated with exposure to chronic pain. *Pain.* 1990;42:323–39.
20. Wallace AW. Clonidine and modification of perioperative outcome. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19:411–7.
21. Lehrke M, Broedl UC, Biller-Friedmann IM, et al. Serum concentrations of cortisol, interleukin 6, leptin, and adiponectin predict stress induced insulin resistance in acute inflammatory reactions. *Critical Care.* 2008;12:R157. Disponível em: <http://ccforum.com/content/12/6/R157>.
22. Lattermann R, Schrickler T, Georgieff M, et al. Low dose clonidine premedication accentuates the hyperglycemic response to surgery. *Can J Anaesth.* 2001;48:755–9.
23. Chi S, Stein E, Chaney M, et al. Severe lactic during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23:711–9.
24. Barry JAW, Barth JH, Howell SJ. Cardiac troponins: their use and relevance in anaesthesia and critical care medicine. *Contin Educ Anaesth, Crit Care Pain.* 2008;8:62–6.
25. Deveraux PJ. Can attenuation of the perioperative response prevent intermediate or long-term cardiovascular outcomes among patients undergoing noncardiac surgery? *Anesthesiology.* 2009;111:223–6.
26. Fellahi JL, Hanouz JL, Gué X, et al. Kinetic analysis of cardiac troponin I release is no more accurate than a single 24-h measurement in predicting in-hospital outcome after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25:490–7.