

# Efeito da Clonidina Associada à Bupivacaína a 0,5% Hiperbárica na Anestesia Subaracnóidea \*

## Effects of Combined Clonidine and 0.5% Hyperbaric Bupivacaine on Spinal Anesthesia

Neuber Martins Fonseca, TSA<sup>1</sup>, Clarissa Aires de Oliveira<sup>2</sup>

### RESUMO

Fonseca NM, Oliveira CA - Efeito da Clonidina Associada à Bupivacaína a 0,5% Hiperbárica na Anestesia Subaracnóidea

**Justificativa e Objetivos** - A clonidina é um composto imidazolinico agonista parcial dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos com propriedades ansiolíticas e hipnóticas. Administrada no espaço subaracnóideo produz efeitos seletivos na modulação da dor, podendo aumentar a duração da anestesia cirúrgica e do bloqueio motor. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da clonidina associada à bupivacaína a 0,5% hiperbárica na anestesia subaracnóidea.

**Método** - Foram estudados 30 pacientes de ambos os sexos, escalados para herniorrafia inguinal, estado físico ASA I ou II, com idades entre 16 e 57 anos, distribuídos aleatoriamente em três grupos. Após monitorização, os pacientes foram sedados com midazolam (2 mg), por via venosa, 10 minutos antes do procedimento anestésico, seguindo-se de punção subaracnóidea, L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>, paramediana, com agulha Quincke 25G, em decúbito lateral esquerdo. Após saída do LCR injetou-se 1 ml de uma das soluções propostas, de acordo com o grupo estudado juntamente com 15 mg de bupivacaína hiperbárica: Grupo I - 150 µg de clonidina, Grupo II - 75 µg de clonidina + 0,5 ml de água bidestilada e Grupo III - 1 ml de água bidestilada. Foram avaliados o nível do bloqueio com 5, 20 e 30 minutos, tempo para regressão de dois metâmeros, sedação pela escala de 0 a 3, bloqueio motor pela escala modificada de Bromage, dor pós-operatória e necessidade de analgésico.

**Resultados** - Houve uniformidade dos dados antropométricos nos grupos. O nível do bloqueio anestésico (moda) nos pacientes estudados foi uniforme nos grupos. A regressão da anestesia foi retardada no grupo I, assim como o relaxamento muscular, em relação aos outros grupos. Não houve diferença em relação à sedação e aos parâmetros hemodinâmicos entre os grupos. O grupo I apresentou analgesia prolongada em relação aos demais grupos, confirmado pela menor necessidade de analgésicos em função do tempo.

**Conclusões** - A clonidina não alterou a dispersão cefálica e os efeitos hemodinâmicos do bloqueio subaracnóideo com bupivacaína a 0,5% hiperbárica. Porém, foi efetiva em melhor analgesia observada com quatro horas após o bloqueio, bem como prolongou o tempo de anestesia.

UNITERMOS - ANALGÉSICOS: clonidina; ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: subaracnóidea

### SUMMARY

Fonseca NM, Oliveira CA - Effects of Combined Clonidine and 0.5% Hyperbaric Bupivacaine on Spinal Anesthesia

**Background and Objectives** - Clonidine is an imidazolinic compound which exhibits partial  $\alpha_2$ -receptor agonist action, with anxiolytic and hypnotic properties. When spinally administered, it produces selective effects in pain modulation and may prolong surgical anesthesia and motor block. This study aimed at evaluating the effects of combined clonidine and 0.5% hyperbaric bupivacaine on spinal anesthesia.

**Methods** - Third ASA I or II patients of both genders, aged between 16 and 57 years and scheduled to undergo surgical inguinal hernia repair were randomly divided into three groups in this prospective double blind study. After monitoring, patients were sedated with 2 mg venous midazolam 10 minutes before surgery, followed by paramedian spinal puncture (L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>) in the left lateral position with a 25G Quincke needle. After CSF confirmation, 1 ml of one of the proposed solutions were injected with 15 mg hyperbaric bupivacaine: Group I - 150 µg clonidine; Group II - 75 µg clonidine + 0.5 ml bi-distilled water; and Group III - 1 ml bi-distilled water. The following parameters were evaluated: sensory block level at 5, 20 and 30 minutes, time for two metamers regression, sedation scores through a 0 to 3 scale, motor block by a modified Bromage's scale, postoperative pain and analgesics requirement.

**Results** - Demographics and maximum sensory level (mode) were similar for all groups. Anesthesia regression and muscle relaxation were longer for Group I. There were no difference in sedation and hemodynamic parameters between groups. Group I had a prolonged analgesia as compared to other groups, what was confirmed by the less need for analgesics as a function of time.

**Conclusions** - Clonidine has not changed cephalad spread and hemodynamic effects of spinal anesthesia with 0.5% hyperbaric bupivacaine. However, it has promoted better analgesia during the four hours observed after blockade and a prolonged anesthesia.

KEY WORDS - ANALGESICS: clonidine; ANESTHETICS, Local: bupivacaine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: spinal block

### INTRODUÇÃO

A clonidina é um composto imidazolinico, agonista parcial dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos pré-sinápticos com propriedades ansiolíticas e hipnóticas<sup>1</sup>. Inicialmente foi introduzida na prática clínica como descongestionante nasal e posteriormente como medicação anti-hipertensiva. Começou a ser utilizada na anestesia pelos efeitos sedativos, hipnóticos e analgésicos, tanto na medicação pré-anestésica, como na anestesia geral e em anestésias raquidianas<sup>2-5</sup>.

\* Recebido do (Received from) CET/SBA da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (FMUFU), Uberlândia, MG

1. Professor Adjunto de Anestesiologia do Departamento de Clínica Cirúrgica e Responsável pelo CET-SBA da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Membro da Comissão de Normas Técnicas da Sociedade Brasileira de Anestesiologia

2. Anestesiologista do HC/FAEPU da FMUFU

Apresentado (Submitted) em 12 de março de 2001

Aceito (Accepted) para publicação em 15 de maio de 2001

Correspondência para (Mail to):

Dr. Neuber Martins Fonseca

Rua Antonio Luis Bastos, 300 - Altamira II

38411-116 Uberlândia, MG

E-mail: neuber@triang.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2001

A clonidina administrada no espaço subaracnóideo produz efeitos intensos e seletivos, com ativação dos receptores  $\alpha_2$  pós-sinápticos das vias descendentes noradrenérgicas e dos neurônios colinérgicos. Tem importante papel na modulação da dor, inibindo a condução nervosa através das fibras A $\delta$  e C, e ativando  $\alpha_2$ -adrenorreceptores da substância cinzenta da coluna dorsal da medula espinhal<sup>1,3-7</sup> prolongando a duração do anestésico local no espaço subaracnóideo<sup>8-11</sup>. Estudos prévios mostram que a clonidina parece prolongar a duração da anestesia cirúrgica e do bloqueio motor, bem como melhorar a qualidade do bloqueio anestésico, com atividade sedativa, propiciando analgesia pós-operatória, principalmente se associada a opióides<sup>3,11</sup>. No entanto, outros estudos não evidenciaram aumento da duração da anestesia subaracnóidea, permanecendo o assunto ainda controverso<sup>12,13</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da associação da clonidina com bupivacaína a 0,5% hiperbárica na anestesia subaracnóidea.

## MÉTODO

Após a aprovação do método pelo comitê de ética médica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia e do consentimento verbal prévio de cada paciente, foram estudados 30 pacientes de ambos os sexos, escalados para correção cirúrgica de hérnia inguinal, estado físico ASA I ou II, com idades entre 16 e 57 anos, distribuídos aleatoriamente em três grupos. Foram excluídos do estudo pacientes que recusavam bloqueio ou participação em algum grupo, portadores de doenças neurológicas, cardiopulmonares, hepatorenais, psiquiátricas e usuários de drogas.

Na visita pré-anestésica não foi prescrita medicação sedativa. Na sala de cirurgia a monitorização per-operatória consistiu de cardioscópio na derivação D<sub>II</sub>, esfigmomanômetro para controle da pressão arterial pelo método de Riva-Rocci com frequência de aferição a cada 5 minutos e oxímetro de pulso de leitura contínua da saturação de oxigênio. A hidratação venosa foi feita com solução de Ringer com lactato através de venopunção realizada pela inserção de cateter de teflon 18G em veia de membro superior.

Após sedação prévia com midazolam (2 mg), administrado por via venosa 10 minutos antes do procedimento, a anestesia subaracnóidea foi realizada com o paciente em decúbito lateral esquerdo, no espaço L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>, com agulha tipo Quincke 25G, por via paramediana, sem infiltração de anestésico local. Após identificação do espaço subaracnóideo injetou-se uma das soluções propostas, de acordo com o grupo estudado, desconhecido por quem realizava o bloqueio.

Os três grupos (30 pacientes) estudados foram subdivididos em:

- Grupo I - 150  $\mu$ g de clonidina
- Grupo II - 75  $\mu$ g de clonidina + 0,5 ml de água bidestilada.
- Grupo III - 1 ml de água bidestilada.

Após a administração da solução proposta para cada grupo, preparada em seringa de 1 ml, foram injetados em todos os pacientes, 15 mg de bupivacaína hiperbárica e imediatamente posicionados em decúbito dorsal horizontal. Todos os pacientes receberam o mesmo volume no espaço subaracnóideo, ou seja, 1 ml da solução proposta e 3 ml da solução anestésica, em seringas separadas.

A avaliação do nível do bloqueio foi feita com picada de agulha aos 5, 20 e 30 minutos após a injeção do anestésico com observação do metâmero correspondente.

O tempo para regressão de dois metâmeros foi avaliado após 60 minutos da punção e a cada 10 minutos, até o momento em que fosse definido o tempo exato da regressão.

A sedação foi avaliada utilizando-se escala numérica modificada de Filos e col.<sup>4</sup> nos momentos 30, 60, 120 e 240 minutos. Nessa escala, zero = paciente acordado e orientado, 1 = estado de sonolência, 2 = sonolência e despertando com facilidade; e, 3 = paciente dormindo profundamente com despertar difícil.

O bloqueio muscular foi avaliado segundo a escala modificada de Bromage<sup>14</sup>, conforme os critérios: 0 = bloqueio completo, 1 = move o pé, 2 = flete o joelho; e, 3 = ausência de bloqueio, aos 90, 105, 120, 135, 150 e 240 minutos após o início da anestesia.

A presença de dor foi avaliada usando o seguinte atributo:

1. Existe ou não existe dor?
2. Se existe dor, como se apresenta:
  - a) leve;
  - b) moderada;
  - c) intensa.

Após o término da cirurgia, os pacientes foram encaminhados à sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), sendo avaliados pelo mesmo anestesiológista que realizou o procedimento anestésico e que desconhecia o grupo estudado. Os pacientes permaneceram na SRPA até a completa recuperação dos bloqueios motor e sensitivo.

O analgésico só foi administrado com pedido espontâneo do paciente, sendo também analisada a intensidade da dor pós-operatória.

O estudo estatístico foi feito por análise de variância por postos de Friedman<sup>15,16</sup>, com o propósito de estudar os resultados da pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica nos grupos. Análise de variância para grupos não independentes<sup>17</sup> com o intuito de estudar os instantes considerados da frequência cardíaca. Quando esta análise mostrou diferença significante foi complementada pelo teste de contrastes de Tukey<sup>17</sup>. Com o intuito de verificar a existência ou não de diferença significante entre os grupos, foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis<sup>15,16</sup>, comparando-se os dados em cada intervalo de tempo em que as medidas foram tomadas. O teste *t* de Student foi utilizado para análise de dados relativos a duas amostras que apresentavam com escala intervalar ou de razão. As medidas relativas ao bloqueio motor, nível do bloqueio, avaliação da dor e sedação dispensam análise, porque os dados são apresentados em escala nominal. Em

EFEITO DA CLONIDINA ASSOCIADA À BUPIVACAÍNA A 0,5%  
HIPERBÁRICA NA ANESTESIA SUBARACNÓIDEA

todos os testes fixou-se em 5% o nível para rejeição da hipótese de nulidade, sendo assinalado com asterisco os valores significantes.

**RESULTADOS**

A tabela I mostra os valores dos dados antropométricos dos pacientes estudados quanto à idade, peso e altura. Os grupos foram homogêneos.

Tabela I - Dados Antropométricos (Média ± DP)

	Grupo I n = 10	Grupo II n = 10	Grupo III n = 10
Idade (anos)	31,6 ± 12,9	42,0 ± 10,6	40,7 ± 10,7
Limites	16 a 54	29 a 57	21 a 51
Peso (kg)	74,6 ± 8,42	69,4 ± 6,01	73,6 ± 12,16
Limites	60 a 90	62 a 78	64 a 106
Altura (cm)	175 ± 7	167 ± 8	172 ± 6
Limites	168 a 186	155 a 185	163 a 183

A tabela II apresenta o nível do bloqueio anestésico (moda) nos pacientes estudados, mostrando uniformidade dos grupos.

Tabela II - Nível do Bloqueio Anestésico

Momentos (minutos)	Grupo I n = 10	Grupo II n = 10	Grupo III n = 10
M5	T8	T10	T6
M20	T6	T8	T6
M30	T6	T6	T6

Valores expressos em MODA

Na tabela III observa-se diferença significativa no grupo I, com maior tempo para regressão da anestesia em relação aos outros grupos.

Tabela III - Relação dos Pacientes Quanto ao Tempo para Regressão Anestésica de 2 Metâmeros

Momentos (minutos)	Grupo I * n = 10	Grupo II n = 10	Grupo III n = 10
M75	1	3	2
M90	5	3	8
M105	2	4	-
M120	1	-	-
M135	1	-	-

\*Significância. Número de pacientes em cada momento e em cada grupo

Os resultados apresentados pela tabela IV mostram uniformidade no bloqueio motor entre os grupos. Apresenta também a regressão motora do bloqueio anestésico segundo a escala modificada de Bromage<sup>14</sup>. Observa-se que a regressão motora ocorreu em menor tempo no grupo III. Não houve diferença significativa quanto à sedação entre os grupos estudados, conforme mostra a tabela V.

A tabela VI mostra que os pacientes do grupo I apresentaram uma analgesia prolongada em relação aos demais grupos, também confirmada pela menor necessidade de analgésicos em função do tempo para administração de analgésicos, de 321 ± 76, 284 ± 102 e de 206 ± 45 minutos respectivamente nos grupos I, II e III.

Os valores médios das pressões arteriais sistólicas e diastólicas nos instantes estudados não mostraram diferença significativa conforme mostram as figuras 1 e 2.

Na figura 3 representa-se a frequência cardíaca nos grupos. Observa-se que não houve diferença significativa entre os grupos.

**DISCUSSÃO**

A clonidina, um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico, tem sido extensivamente estudada como adjuvante na anestesia, promovendo sedação<sup>2,18</sup>, redução das respostas hemodinâmicas à laringoscopia e intubação traqueal<sup>2,19</sup>, melhor estabilidade hemodinâmica per-operatória<sup>2,20</sup> com redução de uso de

Tabela IV - Regressão do Bloqueio Motor segundo a Escala Modificada de Bromage, nos Diferentes Momentos

	Grupo I n = 10				Grupo II n = 10				Grupo III n = 10			
	Escala Bromage				Escala Bromage				Escala Bromage			
Nível	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Momentos (minutos)												
M90	10	-	-	-	10	-	-	-	10	-	-	-
M105	10	-	-	-	10	-	-	-	9	1	-	-
M120	10	-	-	-	8	2	-	-	9	-	1	-
M135	9	1	-	-	8	2	-	-	7	2	1	-
M150	6	4	-	-	7	1	2	-	2	4	3	1
M240	2	4	4	-	2	4	3	1	-	1	2	7

Número de pacientes em cada momento e em cada grupo

Tabela V - Graus de Sedação nos Diferentes Momentos (Minutos)

Nível	Grupo I n = 10				Grupo II n = 10				Grupo III n = 10			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Momentos (minutos)												
M30	-	9	1	-	-	8	2	-	-	2	7	1
M45	-	2	7	1	1	3	6	-	-	3	7	-
M60	-	3	6	3	-	6	2	2	-	4	6	-
M120	-	2	8	-	1	3	2	4	2	7	-	1
M240	-	6	4	-	1	8	1	-	5	4	1	-

Tabela VI - Nível de Dor nos Momentos 120 e 240 Minutos (Nº de Casos)

Momentos (minutos)	Grupo I * n = 10		Grupo II n = 10		Grupo III n = 10	
	120	240	120	240	120	240
Nível de dor						
Ausente	9	5	9	4	8	1
Leve	1	4	1	3	1	-
Moderada	-	1	-	3	1	8
Intensa	-	-	-	-	-	1

\* Significância

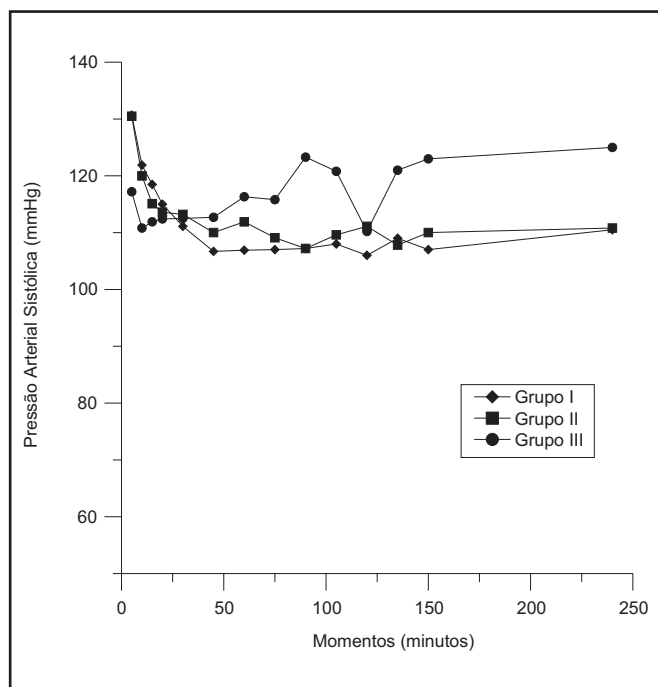


Figura 1 - Pressão Arterial Sistólica (mmHg) dos Pacientes Avaliados nos Diversos Momentos (minutos)

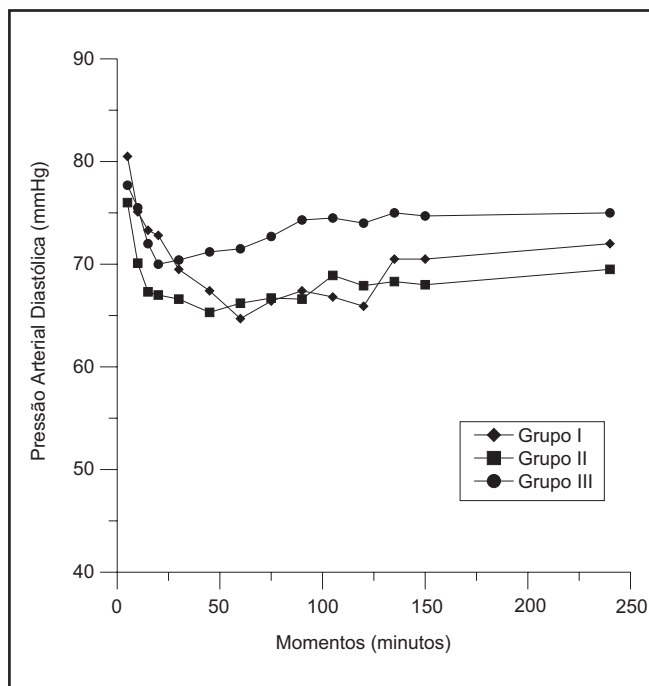


Figura 2 - Pressão Arterial Diastólica (mmHg) dos Pacientes Avaliados nos Diversos Momentos (minutos)

analgésicos<sup>2,21</sup> e anestésicos voláteis<sup>2,22</sup>. Sua utilização por via subaracnóidea não tem mostrado propriedades de bloqueio motor, sugerindo que ela reduza a absorção vascular do anestésico local por diminuir o fluxo sanguíneo espinal, prolongando o bloqueio pelos anestésicos locais, como confirmaram os resultados deste estudo. O efeito provavelmente ocorre por ação direta da clonidina, bloqueando a condução do estímulo das fibras A $\delta$  e C, aumentando a condutância ao potássio em neurônios isolados e intensificando o bloqueio de condução dos anestésicos locais e, indiretamente, reduzindo sua absorção pelo efeito vasoconstritor mediado pelos receptores  $\alpha_2$  pós-sinápticos<sup>1,2</sup>.

A ação da clonidina em prolongar a duração da anestesia subaracnóidea não é uniforme e ainda permanece assunto controverso<sup>3-6,8,9,23,24</sup>. Brunswiler e col.<sup>25</sup> demonstraram

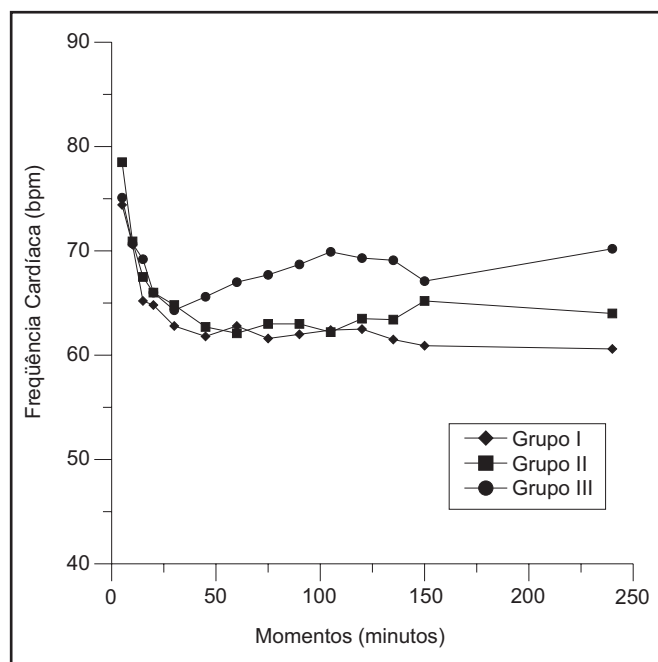


Figura 3 - Frequência Cardíaca (bpm) dos Pacientes Avaliados nos Diversos Momentos (minutos)

aumento do tempo cirúrgico com administração subaracnóideia de 0,15 mg de clonidina associada à bupivacaína, corroborado por este estudo e por outros autores<sup>3,26-30</sup>, embora não confirmado por outros<sup>31,32</sup>, especialmente quando administrada como medicação pré-anestésica por via oral<sup>6,12,13,31</sup>. Provavelmente, a clonidina por via subaracnóideia promova concentrações mais elevadas no sistema nervoso central, prolongando os bloqueios sensitivo e motor dos anestésicos locais. Este efeito provavelmente estaria relacionado ao maior índice de efeitos colaterais mostrado por alguns autores<sup>13</sup>, porém não confirmado neste estudo, de acordo com outros autores<sup>3,6</sup>.

Os resultados obtidos neste estudo com relação ao início de ação do bloqueio analgésico e motor estão de acordo com outros estudos<sup>12,13,29,30</sup> que obtiveram resultados semelhantes com o uso subaracnóideio de clonidina.

Os efeitos hemodinâmicos da clonidina, geralmente hipotensão e bradicardia, resultam da ativação dos receptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos das terminações nervosas periféricas e por efeito sobre o tronco cerebral e medula espinhal, diminuindo a saída do fluxo simpático<sup>1,14,33,34</sup>. A ativação periférica dos receptores  $\alpha_2$ , inibindo a exocitose da noradrenalina, explica em parte o efeito hipotensor e bradicardizante da clonidina<sup>30-32</sup>. A ativação central dos receptores  $\alpha_2$  no centro vasomotor diminui o efluxo simpático, diminuindo as catecolaminas circulantes e, devido a potencialização da atividade nervosa parassimpática, induz a redução na pressão arterial<sup>35,36</sup>. O presente estudo não mostrou diferença significativa entre os grupos com relação a alterações hemodinâmicas, provavelmente pela dose utilizada, diferindo de estudos anteriores<sup>30,32</sup>.

A ação analgésica da clonidina é obtida pela capacidade da droga em promover sensibilização central, produzida por 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 nos receptores AMPA, NMDA e metabotrópico, impedindo o fenômeno de facilitação central na medula espinhal e de plasticidade sináptica<sup>37,38</sup>. Estes efeitos são confirmados no presente estudo pelo menor nível de dor nos pacientes que utilizaram clonidina por via subaracnóideia, corroborando com outro estudo<sup>23</sup>.

Nas condições desta pesquisa pode-se concluir que a clonidina não alterou a dispersão cefálica e os efeitos hemodinâmicos do bloqueio subaracnóideio com bupivacaína hiperbárica; porém, foi efetiva em melhor analgesia, observada com quatro horas após o bloqueio, bem como prolongou o tempo de anestesia, sendo portanto útil como coadjuvante no bloqueio subaracnóideio com bupivacaína hiperbárica.

### ***Effects of Combined Clonidine and 0.5% Hyperbaric Bupivacaine on Spinal Anesthesia***

Neuber Martins Fonseca, M.D., Clarissa Aires de Oliveira M.D.

#### **INTRODUCTION**

Clonidine is an imidazolynic compound with partial  $\alpha_2$ -receptor agonist action, exhibiting anxiolytic and hypnotic properties<sup>1</sup>. It was first introduced in the clinical practice as a nose decongestive and then as an anti-hypertensive drug. Its further use in anesthesia was dictated by its sedative, hypnotic and analgesic effects, both in preanesthetic medication and in general or spinal anesthetics<sup>2-5</sup>.

Spinal clonidine produces intense and selective effects, with the activation of  $\alpha_2$  post-synaptic receptors of noradrenergic descending pathways and of cholinergic neurons. It plays an important role in pain modulation by inhibiting nervous conduction through A $\delta$  and C fibers and by activating gray matter  $\alpha_2$ -adrenoreceptors in the dorsal spinal cord<sup>1,3-7</sup>, thus prolonging intrathecal local anesthetic effect<sup>8-11</sup>.

Previous studies have shown that clonidine seems to prolong surgical anesthesia and motor block, as well as to improve anesthetic blockade quality, showing also a sedative activity and promoting postoperative analgesia, specially when associated to opioids<sup>3,11</sup>. Other studies, however, have not shown longer spinal anesthesia with clonidine association, what makes this subject still controversial<sup>12,13</sup>.

This study aimed at evaluating the effects of combined clonidine and 0.5% hyperbaric bupivacaine on spinal anesthesia.



## METHODS

After Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina, Uberlândia's, committee approval, 30 ASA I or II patients of both genders, aged between 16 and 57 years and scheduled to undergo surgical inguinal hernia repair were randomly allocated into three groups following their written informed consent. Exclusion criteria were refusal to the blockade or to take part of the study, neurological, cardiopulmonary, liver-kidney and psychiatric diseases, or drug abusers.

No patient was premedicated. In the operating room, perioperative monitoring consisted of cardioscope at D<sub>II</sub> lead, sphygmomanometer for blood pressure control by Riva-Rocci's method with measurements at 5-minute intervals and pulse oximetry with continuous oxygen saturation readings. Hydration was performed with lactated Ringer's through a venous 18G catheter in an upper limb vein.

After 10 minutes of 2 mg venous midazolam sedation, spinal anesthesia was performed with the patient in the left lateral position, in L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> interspace, with a 25G Quincke needle with no local anesthetic infiltration. After subarachnoid space identification, one of the proposed solutions was injected by the anesthesiologist, unaware of its nature, according to the studied group:

Group I - 150 µg clonidine

Group II - 75 µg clonidine + 0.5 ml bi-distilled water

Group III - 1 ml bi-distilled water

After the proposed solution administration in each group, prepared in 1 ml syringes, all patients received 15 mg hyperbaric bupivacaine and were immediately positioned in the supine position. All patients received the same volume in the subarachnoid space, that is, 1 ml of the proposed solution plus 3 ml of the anesthetic solution in separate syringes.

Block level was evaluated by skin pinprick at 5, 20 and 30 minutes after anesthetic injection, being registered the reached metameter at each point.

Time for 2 metameter regression was evaluated 60 minutes after puncture and at every 10 minutes after, until the exact regression time was defined.

Sedation was evaluated by Filos et al. modified numeric scale<sup>4</sup> at 30, 60, 120 and 240 minutes. According to this scale, zero = patient awoken and oriented, 1 = drowsiness, 2 = patient sleeping but easily awakened, 3 = patient deeply asleep and hard to awake.

Motor block was evaluated by Bromage's<sup>14</sup> modified scale (0 = complete block, 1 = feet movement, 2 = knees bending, 3 = absence of blockade) at 90, 105, 120, 135, 150 and 240 minutes after anesthesia performing.

Pain was evaluated by the following questions:

1. Is there pain or not?
2. If there is pain, how is it:
  - a) mild;
  - b) moderate;
  - c) severe.

After surgery patients were referred to PACU and were evaluated by the same anesthesiologist who performed the blockade and was blind to the studied group. Patients remained in PACU until total motor and sensory block recovery.

Analgesics were administered only after spontaneous request by the patient and postoperative pain intensity was also evaluated.

Friedman's<sup>15,16</sup> analysis of variance by posts was used to evaluate systolic and diastolic blood pressure results within groups. Analysis of variance for non independent groups<sup>17</sup> was used to evaluate heart rate and was complemented by Tukey's contrasts test when significant differences were detected. Kruskal-Wallis test<sup>15,16</sup> was applied to confirm the existence of significant differences between groups by comparing data at each moment measurements were made. Student's *t* test was applied to compare two samples with interval or reason scale data. Motor block, blockade level, pain and sedation scores do not need statistical analysis because data are presented in nominal scale. For all tests, 5% was established as the level for null hypothesis rejection and significant values are highlighted by a star (\*).

## RESULTS

Demographic data were homogeneous between groups, as shown in table I.

Table I - Demographics Data (Mean ± SD)

	Group I n = 10	Group II n = 10	Group III n = 10
Age (years)	31.6 ± 12.9	42.0 ± 10.6	40.7 ± 10.7
Limits	16 to 54	29 to 57	21 to 51
Weight (kg)	74.6 ± 8.42	69.4 ± 6.01	73.6 ± 12.16
Limits	60 to 90	62 to 78	64 to 106
Height (cm)	175 ± 7	167 ± 8	172 ± 6
Limits	168 to 186	155 to 185	163 to 183

Anesthetic blockade levels (mode) were uniform between groups, as shown in table II.

Table II - Anesthetic Block Level

Moments (minutes)	Group I n = 10	Group II n = 10	Group III n = 10
M5	T8	T10	T6
M20	T6	T8	T6
M30	T6	T6	T6

Data expressed in MODE

Table III shows a significant difference in group I, with longer anesthesia regression time, as compared to other groups. Table IV shows motor block uniformity between groups and anesthetic motor block regression, according to Bromage's modified scale<sup>14</sup>. Motor regression was shorter in group III. There was no significant difference in sedation between groups, as shown in table V.

EFFECTS OF COMBINED CLONIDINE AND 0.5%  
HYPERBARIC BUPIVACAINE ON SPINAL ANESTHESIA

Table III - Time to 2 Metamers Regression

Moments (minutes)	Group I * n = 10	Group II n = 10	Group III n = 10
M75	1	3	2
M90	5	3	8
M105	2	4	-
M120	1	-	-
M135	1	-	-

\*Significant. Number of patients at each moment and for each group

Table IV - Motor Block Regression according to Bromage's Modified Scale, in Different Moments

Level	Group I n = 10				Group II n = 10				Group III n = 10			
	Bromage's Scale				Bromage's Scale				Bromage's Scale			
Moments (minutes)	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
M90	10	-	-	-	10	-	-	-	10	-	-	-
M105	10	-	-	-	10	-	-	-	9	1	-	-
M120	10	-	-	-	8	2	-	-	9	-	1	-
M135	9	1	-	-	8	2	-	-	7	2	1	-
M150	6	4	-	-	7	1	2	-	2	4	3	1
M240	2	4	4	-	2	4	3	1	-	1	2	7

Number of patients at each moment and for each group

Table V - Sedation Levels in Different Moments (Minutes)

Level	Group I n = 10				Group II n = 10				Group III n = 10			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Moments (minutes)												
M30	-	9	1	-	-	8	2	-	-	2	7	1
M45	-	2	7	1	1	3	6	-	-	3	7	-
M60	-	3	6	3	-	6	2	2	-	4	6	-
M120	-	2	8	-	1	3	2	4	2	7	-	1
M240	-	6	4	-	1	8	1	-	5	4	1	-

Table VI shows that group I patients had prolonged analgesia as compared to other groups. This was also confirmed by the lesser need for analgesics as a function of time:  $321 \pm 76$ ,  $284 \pm 102$  and  $206 \pm 45$  minutes, respectively for Groups I, II and III.

Table VI - Pain Intensity in Moments 120 and 140 Minutes (Number of Cases)

Moments (minutes)	Group I * n = 10		Group II n = 10		Group III n = 10	
	120	240	120	240	120	240
Pain intensity						
Absent	9	5	9	4	8	1
Mild	1	4	1	3	1	-
Moderate	-	1	-	3	1	8
Sever	-	-	-	-	-	1

\* Significant

The differences in mean systolic and diastolic blood pressure values between groups were not statistically significant, as shown in figures 1 and 2.

Figure 3 compares heart rates between groups, with no significant difference.

## DISCUSSION

Clonidine, an  $\alpha_2$ -adrenergic agonist, has been extensively studied as an anesthetic adjuvant, which promotes sedation<sup>2,18</sup>, reduces hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation<sup>2,19</sup>, improves perioperative hemodynamic stability<sup>2,20</sup> and decreases analgesics<sup>2,21</sup> and volatile anesthetic requirements<sup>2,22</sup>. When spinally injected, it has no motor block properties and seems to decrease local anesthetic vascular absorption by reducing spinal blood flow, thus prolonging local anesthetic blockade, as confirmed by this study. This effect is probably due to a direct action of clonidine

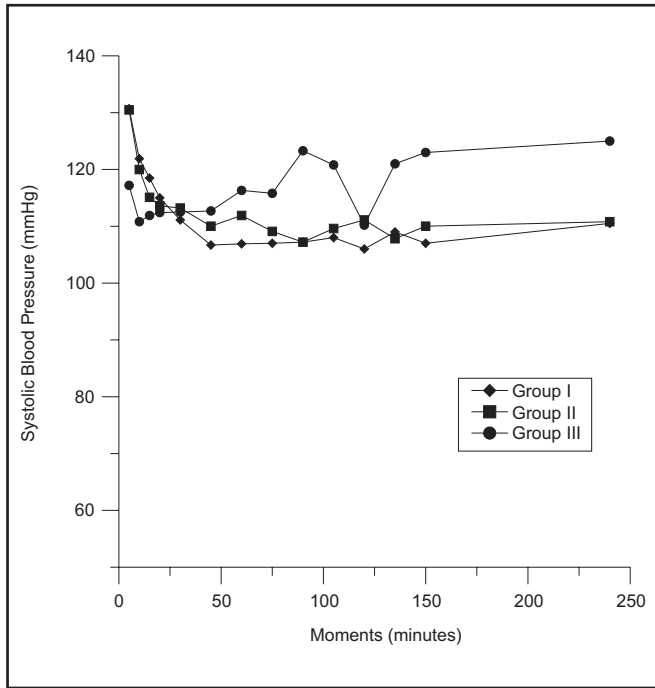


Figure 1 - Systolic Blood Pressure (mmHg) in Different Moments (minutes)

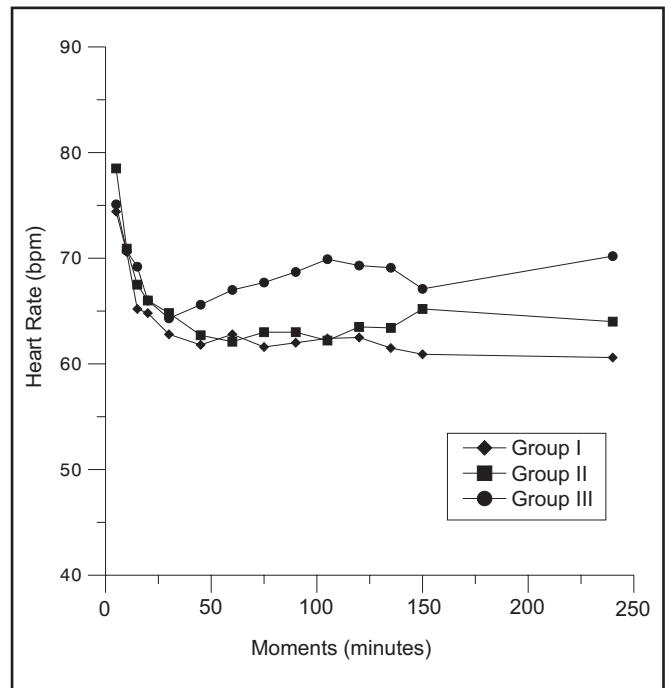


Figure 3 - Heart Rate (bpm) in Different Moments (minutes)

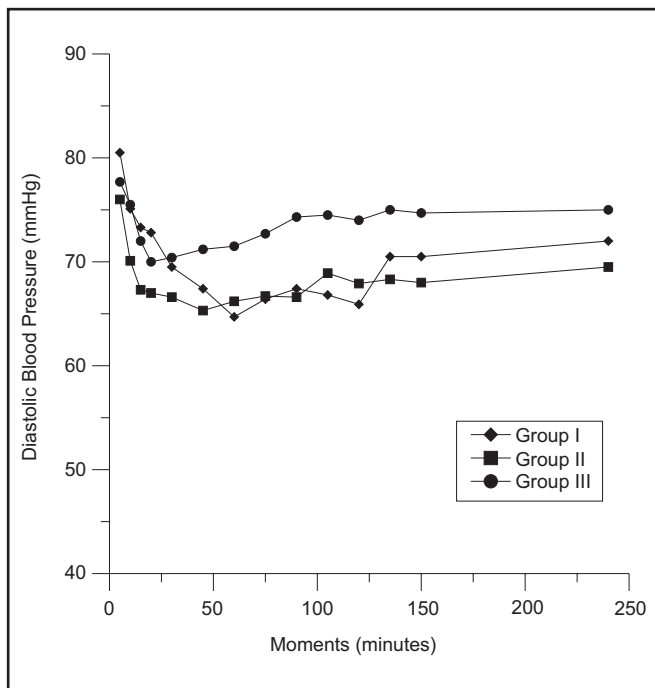


Figure 2 - Diastolic Blood Pressure (mmHg) in Different Moments (minutes)

blocking A $\delta$  and C fibers stimuli conduction, increasing potassium conductance in isolated neurons and intensifying local anesthetics conduction block, as well as indirectly decreasing their absorption by a vasoconstrictor effect mediated by  $\alpha_2$  post-synaptic receptors<sup>1,2</sup>.

Clonidine action in prolonging spinal anesthesia is not uniform and still controversial<sup>3-6,8,9,23,24</sup>. Brunswiler et al.<sup>25</sup> have shown an increase in surgical anesthesia time with the spinal administration of 0.15 mg clonidine associated to bupivacaine, fact confirmed by our study and by some authors<sup>3,26-30</sup>, but not by others<sup>31,32</sup>, especially when administered as oral premedication<sup>6,12,13,31</sup>. It is possible that spinal clonidine promotes higher local anesthetics concentrations in the central nervous system, thus prolonging the sensory and motor blocks. This effect would possibly be related to a higher side-effect rate shown by some authors<sup>13</sup>, but not confirmed by this study or by other authors<sup>3,6</sup>. As to analgesic and motor block onset, our results are in line with other studies<sup>12,13,29,30</sup>, which obtained similar results with spinal clonidine.

Clonidine's hemodynamic effects, usually hypotension and bradycardia, result from the activation of  $\alpha_2$  pre-synaptic receptors of peripheral nervous terminations, as well as from its action on brain stem and spinal cord, decreasing sympathetic outflow<sup>1,14,33,34</sup>. Peripheral activation of  $\alpha_2$  receptors, which inhibit norepinephrine's exocytosis, partially explains clonidine-induced hypotension and bradycardia<sup>30-32</sup>. Central activation of  $\alpha_2$  receptors in the vasomotor center decreases sympathetic outflow and circulating catecholamines, which together with the exacerbation of parasympathetic activity, induces blood pressure decrease<sup>35,36</sup>. Our study has not shown significant hemodynamic differences between groups, probably due to the doses used, what was different from other findings<sup>30,32</sup>.

Clonidine's analgesic action is due to its ability to promote central sensitization produced by repeated stimulation of af-



ferent C fibers, resulting in central release of P substance, A neurokinine, glutamate and aspartate which, once released, may act on AMPA, NMDA and metabotropic receptors, preventing spinal cord central facilitation and synaptic plasticity phenomena<sup>37,38</sup>. These effects were confirmed in this study by the lower pain level in patients receiving spinal clonidine, and also in agreement with another study<sup>23</sup>.

In the conditions of our study, one may conclude that clonidine has not changed cephalad spread and hemodynamic effects of spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine; it was however effective in improving analgesia observed until the fourth hour after the blockade, as well as in prolonging anesthesia duration, being therefore useful as a coadjuvant of spinal blocks with hyperbaric bupivacaine.

### REFERÊNCIAS - REFERENCES

- Bernard JM, Quintin L, Pinaud M - Clonidine: du traitement de l'hypertension artérielle à l'utilisation en anesthésie. II: Utilisation périopératoire. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1990;9:423-432.
- Eisenach JC -  $\alpha_2$ -adrenergic agonists in anesthesia practice. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*, 1999;25:55-62.
- Racle JP, Benkhadra A, Poy JY et al - Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesth Analg*, 1987;66:442-446.
- Filos KS, Goudas LC, Patroni O et al - Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology*, 1992;77:267-274.
- 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. *Anesthesiology*, 1999;91:388-396.
- Yaksh TL, Reddy SVR - Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal action of opiates, alpha adrenergic agents and baclofen. *Anesthesiology*, 1981;59:743-750.
- Yaksh TL - Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav*, 1985;22:845-858.
- Racle JP, Benkhadra A, Poy JY et al - Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesth Analg*, 1987;66:442-446.
- Bonnet F, Brun-Buisson V, Saada M et al - Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. *Anesth Analg*, 1989;68:619-622.
- Nishikawa T, Dohi S - Clinical evaluation of clonidine added to lidocaine solution for epidural anesthesia. *Anesthesiology*, 1990;73:853-859.
- Mogensen T, Eliassen K, Ejlersen E et al - Epidural clonidine enhances postoperative analgesics from a combined low-dose epidural bupivacaine and morphine regimen. *Anesth Analg*, 1992;75:607-610.
- Bonnet F, Buisson V, Francois Y et al - Effects of oral and subarachnoid clonidine on spinal anesthesia with bupivacaine. *Reg Anesth*, 1990;15:211-214.
- Ota K, Namiki A, Iwasaki H et al - Dose-related prolongation of tetracaine spinal anesthesia by oral clonidine in humans. *Anesth Analg*, 1994;79:1121-1125.
- Bromage PR - A comparison of the hydrochloride and carbon dioxide salts of lidocaine and prilocaine in epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1965;16:55-59.
- Spiegel S - *Estadística no Paramétrica Aplicada a las Ciencias de la Conducta*, 2ª Ed, México, Editorial Trilas, 1975;346.
- Hollander M, Wolfe DA - *Nonparametric Statistical Methods*. New York, John Wiley & Sons, 1973;503.
- Sokal RR, Rohlf FJ - *Biometry*. San Francisco, WH Freeman and Company, 1969;776.
- Maze M, Tranquilli W -  $\alpha_2$  Adrenergic agonists: defining the role in clinical anaesthesia. *Anesthesiology*, 1991;74:581-605.
- Poultu J, Scheinin B, Rosenberg PH et al - Oral premedication with clonidine: effects on stress responses during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987;31:730-734.
- Segal IS, Jarvis DJ, Ducan SR et al - Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combination during the perioperative period. *Anesthesiology*, 1987;74:220-225.
- Ghignome M, Quintin L, Duke PC et al - Effects of clonidine on narcotics requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology*, 1986;64:36-42.
- Ghignome M, Calvillo O, Quintin? - Anesthesia and hypertension: the effects of clonidine on preoperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology*, 1987;67:3-10.
- Eisenach JC, Hood DD, Cury RN - Intrathecal clonidine reduces acute pain more than IV clonidine. *Reg Anesth Pain Med*, 1998;23:3.
- Fogarty DJ, Carabine UA, Milligan KR - Comparison of the analgesic effects of intrathecal clonidine and intrathecal morphine after spinal anaesthesia in patients undergoing total hip replacement. *Br J Anaesth*, 1993;71:661-664.
- Brunschwiler M, Van Gessel E, Foster A et al - Comparison of clonidine, morphine or placebo mixed with bupivacaine during continuous spinal anaesthesia. *Can J Anaesth*, 1998;45:735-740.
- Racle JP, Benkhadra A, Poy JY et al - Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesth Analg*, 1987;66:442-446.
- Bonnet F, Brun-Buisson V, Saada M et al - Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. *Anesth Analg*, 1989;68:619-622.
- Singh H, Liu J, Gaines GY et al - Effect of oral clonidine and intrathecal fentanyl on tetracaine spinal block. *Anesth Analg*, 1994;79:1113-1116.
- Alves TCA, Braz JRC, Ganem EM - Influência da medicação pré-anestésica com clonidina sobre a associação de sufentanil e bupivacaína na anestesia subaracnóidea. *Rev Bras Anestesiol*, 1999;49:320-326.
- Larsen B, Dorscheid E, Macher-Hanselmann F et al - Does intrathecal clonidine prolong the effect of spinal anesthesia with hyperbaric mepivacaine? *Anaesthesit*, 1998;47:741-746.
- De Jonge A, Timmermans PB, van Zweiten PA - Participation of cardiac presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the bradycardic effects of clonidine and analogues. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1991;137:8-12.
- Kubo T, Misu Y - Pharmacological characterization on the  $\alpha$ -adrenoceptor responsible for a decrease of blood pressure in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1981;317:120-125.

35. Alves TCA, Braz JR, Vianna PTG -  $\alpha_2$ -agonistas em anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. Rev Bras Anesthesiol, 2000;5:396-404.
36. 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.
37. Filos KS, Goudas LC, Patroni O et al - Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans. Anesthesiology, 1994;81:591-601.
38. Carvalho WA, Lemônica L - Mecanismos centrais de transmissão e de modulação da dor. Atualização terapêutica. Rev Bras Anesthesiol, 1998;48:221-240.

## RESUMEN

Fonseca NM, Oliveira CA - Efecto de la Clonidina Asociada a la Bupivacaína a 0,5% Hiperbárica en la Anestesia Subaracnóidea

**Justificativa y Objetivos** - La clonidina es un compuesto imidazolinico agonista parcial de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos con propiedades ansiolíticas e hipnóticas. Administrada en el espacio subaracnóideo produce efectos selectivos en la modulación del dolor, pudiendo aumentar la duración de la anestesia quirúrgica y del bloqueo motor. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la clonidina asociada a la bupivacaína 0,5% hiperbárica en la anestesia subaracnóidea.

**Método** - Fueron estudiados 30 pacientes de ambos sexos, escalados para herniorrafia inguinal, estado físico ASA I ó II, con edades entre 16 e 57 años, distribuidos aleatoriamente en tres grupos. Después de monitorización, los pacientes fueron sedados con midazolam (2 mg), por vía venosa, 10 minutos antes del procedimiento anestésico, seguido de punción subaracnóidea, L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>, paramediana, con aguja Quincke 25G, en decúbito lateral izquierdo. Después de la salida del LCR se inyectó 1 ml de una de las soluciones propuestas de acuerdo con el grupo estudiado juntamente con 15 mg de bupivacaína hiperbárica: Grupo I - 150  $\mu$ g de clonidina, Grupo II - 75  $\mu$ g de clonidina + 0,5 ml de agua bidestilada y Grupo III - 1 ml de agua bidestilada. Fueron evaluados el nivel del bloqueo con 5, 20 e 30 minutos, tiempo para regresión de dos metámeros, sedación por la escala de 0 a 3, bloqueo motor por la escala modificada de Bromage, dolor pós-operatorio y necesidad de analgésico.

**Resultados** - Hubo uniformidad de los datos antropométricos en los grupos. El nivel del bloqueo anestésico (moda) en los pacientes estudiados fue uniforme en los grupos. La regresión de la anestesia fue retardada en el grupo I, así como el relajamiento muscular, en relación a los otros grupos. No hubo diferencia en relación a la sedación y a los parámetros hemodinámicos entre los grupos. El grupo I presentó analgesia prolongada en relación a los demás grupos, confirmado por la menor necesidad de analgésicos en función del tiempo.

**Conclusiones** - La clonidina no alteró la dispersión cefálica y los efectos hemodinámicos del bloqueo subaracnóideo con bupivacaína a 0,5% hiperbárica; sin embargo, fue efectiva en una mejor analgesia observada con cuatro horas después del bloqueo, bien como prolongó el tiempo de anestesia.