

Efeito da Adição de Clonidina Subaracnóidea à Solução Anestésica de Sufentanil e Bupivacaína Hiperbárica ou Hipobárica para Analgesia de Parto*

Effects of the Addition of Subarachnoid Clonidine to the Anesthetic Solution of Sufentanil and Hyperbaric or Hypobaric Bupivacaine for Labor Analgesia

Thaís Cristina Tebaldi¹, Luíz Marcelo Sá Malbouisson, TSA², Mario. M Kondo³, Mônica M. S. C. Cardoso, TSA⁴

RESUMO

Tebaldi TC, Malbouisson LMS, Kondo MM, Cardoso MMSC — Efeito da Adição de Clonidina Subaracnóidea à Solução Anestésica de Sufentanil e Bupivacaína Hiperbárica ou Hipobárica para Analgesia de Parto

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Adição de clonidina subaracnóidea (α -agonista) prolonga a ação analgésica da combinação sufentanil e bupivacaína isobárica em analgesia combinada para o trabalho de parto¹. O objetivo deste estudo foi comparar a qualidade de analgesia e a prevalência de efeitos colaterais após a adição de clonidina subaracnóidea à solução anestésica em gestantes durante trabalho de parto.

MÉTODO: Após aprovação da Comissão de Ética, 22 gestantes em trabalho de parto receberam aleatoriamente no espaço subaracnóideo 2,5 mg de bupivacaína hiperbárica 0,5% (grupo CLON/HIPER; n = 11) ou 2,5 mg de bupivacaína isobárica 0,5% (grupo CLON/ISO; n = 11) em associação ao sufentanil 2,5 μ g e à clonidina 30 μ g. A dor avaliada pela Escala Analógica Visual, a frequência cardíaca e a pressão arterial média foram estudadas a cada 5 minutos nos primeiros 15 minutos e, a seguir, a cada 15 minutos até o nascimento. Foi avaliada a prevalência de efeitos colaterais (náusea, vômito, prurido e sedação). O estudo foi encerrado no momento em que foi necessária complementação analgésica peridural (dor > 3 cm) ou ao nascimento. A análise estatística foi realizada pelos testes t de Student, Qui-quadrado, Fisher e ANOVA de duas vias para medidas repetidas, considerando como significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS: Os grupos CLON/HIPER e CLON/ISO foram semelhantes com relação a dados antropométricos, duração da analgesia (70,9 \pm 32,9 vs. 85,4 \pm 39,5), frequência cardíaca, ocorrência de prurido, sedação, náusea e vômitos. No grupo CLON/ISO houve diminuição significativa da pressão arterial média com relação ao grupo CLON/HIPER nos momentos 15, 30 e 45 minutos ($p < 0,05$).

CONCLUSÕES: Nas condições estudadas, a adição de clonidina em baixa dose (30 μ g), associada ao sufentanil, determinou maior ocorrência de hipotensão quando administrada com soluções isobáricas de anestésico local. Com relação aos demais efeitos colaterais, as soluções hiperbáricas e isobáricas comportam-se de maneira semelhante.

Unitermos: ANALGESIA: parto; ANALGÉSICOS: clonidina; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: subaracnóidea peridural combinadas.

SUMMARY

Tebaldi TC, Malbouisson LMS, Kondo MM, Cardoso MMSC — Effects of the Addition of Subarachnoid Clonidine to the Anesthetic Solution of Sufentanil and Hyperbaric or Hypobaric Bupivacaine for Labor Analgesia.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The addition of subarachnoid clonidine (α -agonist) prolongs the analgesia produced by the combination of sufentanil and isobaric bupivacaine in combined labor analgesia¹. The objective of this study was to compare the quality of analgesia and the prevalence of side effects after the addition of subarachnoid clonidine to the anesthetic solution in labor analgesia.

METHODS: After approval by the Ethics Commission, 22 pregnant women in labor were randomly assigned to the subarachnoid administration of either 2.5 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine (CLON/HYPER Group; n = 11) or 2.5 mg of 0.5% isobaric bupivacaine (CLON/ISO Group; n = 11) associated with 2.5 μ g of sufentanil and 30 μ g of clonidine. Pain, evaluated by the Visual Analogue Scale, heart rate, and mean arterial pressure were assessed every 5 minutes during the first 15 minutes, and then every 15 minutes afterwards until delivery. The prevalence of side effects (nausea, vomiting, pruritus, and sedation) was evaluated. The study was terminated whenever the patient needed supplemental epidural analgesia (pain > 3) or upon delivery of the fetus. The Student t test, Chi-square test, Fisher exact test, and two-way ANOVA for repeated measurements were used in the statistical analysis and a $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS: Anthropometric data, duration of analgesia (70.9 \pm 32.9 vs. 85.4 \pm 39.5), heart rate, and the incidence of pruritus, sedation, nausea, and vomiting were similar in both groups. Mean arterial pressure was significantly lower in the CLON/ISO Group than in the CLON/HYPER Group at 15, 30, and 45 minutes ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: Under the conditions of the present study, the association of a small dose of clonidine (30 μ g) with sufentanil caused a higher incidence of hypotension when the isobaric solution of the local anesthetic was used. For all other side effects, both hyperbaric and isobaric solutions showed similar behavior.

Key Words: ANALGESIA: labor; ANALGESICS: clonidine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: combined subarachnoid epidural.

*Recebido do (Received from) Centro Obstétrico do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP

1. ME₃ da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP
2. Doutor em Ciências pela FMUSP; Médico Supervisor da Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP; Especialista em Medicina Intensiva — AMIB
3. Doutor em Obstetrícia pelo Departamento de Obstetrícia da FMUSP; Médico Ginecologista-Obstetra do HC/FMUSP
4. Doutora em Anestesiologia pela FMUSP; Médica Assistente do Serviço de Anestesiologia do HC-FMUSP; Anestesiologista do Hospital e Maternidade Santa Joana

Apresentado (Submitted) em 22 de janeiro de 2007
Aceito (Accepted) para publicação em 24 de agosto de 2008

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Dra. Mônica Maria Sialuly Capel Cardoso
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 — 8º andar
PAMB — Divisão de Anestesia
05403-900 São Paulo, SP
E-mail: monicacardoso@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2008

INTRODUÇÃO

A administração de doses reduzidas de sufentanil por via subaracnóidea associado à bupivacaína hiperbárica² e isobárica é técnica muito utilizada em analgesia de parto, promovendo analgesia de instalação bastante rápida e eficiente. Entretanto, Cardoso e col.³ demonstraram que a grande limitação dessa técnica é a sua curta duração (em torno de 90 minutos). Em muitos casos, torna-se necessária a administração de doses complementares de anestésico local pelo cateter peridural para que se obtenha analgesia eficiente até o término do parto vaginal.

Em anestesia obstétrica e, sobretudo no espaço subaracnóideo, o interesse pela utilização de fármacos analgésicos que bloqueiam a dor por mecanismos de ação distintos tem sido crescente, já que a associação das mesmas normalmente permite a redução da dose de cada uma delas, obtendo-se o seu melhor rendimento analgésico, com a menor ocorrência de efeitos colaterais.

D'Angelo e col.¹ demonstraram que a adição de 50 µg de clonidina, um α -agonista, por via subaracnóidea prolongava a ação analgésica da combinação do sufentanil e bupivacaína isobárica por essa via em analgesia combinada para o trabalho de parto. Entretanto, Cardoso⁴ avaliando o efeito da associação de 30 µg de clonidina à bupivacaína hiperbárica não demonstrou nenhum benefício da adição de tal medicação no prolongamento da analgesia.

A baricidade das soluções modifica em muito a dispersão das soluções administradas no interior do espaço subaracnóideo produzindo anestésias de comportamento clínico distintos. Cardoso e col.³ demonstraram que a administração do sufentanil e bupivacaína hiperbárica (solução hiperbárica) determinava latência maior para instalação de bloqueio e menor prevalência de efeitos colaterais que a administração da mesma dose de sufentanil associado à bupivacaína isobárica (solução hipobárica). Portanto, fica claro que em analgesia de parto a mudança da baricidade de uma solução contendo proporções iguais de anestésico local e opióide pode determinar analgesia de comportamento clínico distinto.

O objetivo deste estudo foi comparar a qualidade de analgesia com a incidência de efeitos colaterais resultantes da adição de clonidina por via subaracnóidea à solução anestésica (baixas doses de sufentanil e bupivacaína hiperbárica ou bupivacaína isobárica) em gestantes submetidas à anestesia combinada raquiperidural para alívio da dor durante o primeiro estágio do trabalho de parto.

MÉTODO

Após a aprovação da Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da USP (CAPPesq) foi realizado estudo prospectivo, aleatório, em 22 gestantes de termo, estado físico ASA I ou II, com dilatação cervical \leq 6 cm. O cálculo do tamanho da

amostra foi realizado para detectar redução de 10 mmHg entre os grupos que receberam bupivacaína hiperbárica e isobárica. Para tanto, considerou-se pressão arterial média após 45 minutos de bloqueio de 80 mmHg com desvio-padrão de 10% no grupo hiperbárico e 70 mmHg com desvio-padrão de 10% no grupo isobárica, poder do estudo em 80% para valor p de 0,05. Foi observado que seria necessário um n de pelo menos 10 pacientes em cada grupo.

Foram excluídas do protocolo as pacientes que apresentaram anomalias obstétricas ou fetais e aquelas que já haviam recebido analgésicos sistêmicos antes da realização da anestesia regional. As pacientes foram divididas de forma aleatória em dois grupos (11 pacientes cada) que receberam no espaço subaracnóideo:

- Grupo CLON/HIPER: 2,5 mg de bupivacaína hiperbárica a 0,5% associada a 2,5 µg de sufentanil e 30 µg de clonidina.
- Grupo CLON/ISO: 2,5 mg de bupivacaína isobárica a 0,5% associada a 2,5 µg de sufentanil e 30 µg de clonidina.

As soluções anestésicas utilizadas foram preparadas por anestesiológista não envolvido com o atendimento da paciente.

Após monitoração com eletrocardioscópio, pressão arterial não-invasiva e oxímetro de pulso, as pacientes receberam expansão volêmica com 250 mL de cristalóide (Ringer com lactato). A técnica combinada raquiperidural foi realizada na posição sentada, no espaço de L₂-L₃ ou L₃-L₄, por meio de punção única (agulha através da agulha), utilizando-se a agulha Tuohy calibre 18G para localização do espaço peridural e a agulha Whitacre 27G para localização do espaço subaracnóideo. A solução anestésica foi administrada somente após a obtenção de refluxo passivo de líquido pelo canhão da agulha. A passagem do cateter no espaço peridural foi realizada logo a seguir.

As pacientes permaneceram em decúbito dorsal horizontal, com deslocamento uterino para a esquerda com cunha de Crawford modificada⁵ por pelo menos 15 minutos, para a fixação do anestésico no espaço subaracnóideo, sendo depois liberadas para posicionamento de acordo com a orientação do obstetra. As pacientes permaneceram no leito durante todo o trabalho de parto, não sendo permitida a deambulação.

A dor, a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial média (PAM) foram avaliadas a cada 5 minutos nos primeiros 15 minutos e, a seguir, a cada 15 minutos até o nascimento. Foram avaliados a incidência de efeitos colaterais (náusea, vômito, prurido e sedação). A dor foi avaliada utilizando-se a Escala Analógica Visual (VAS) de dor de 10 cm (0 — ausência de dor e 10 — dor insuportável). Após os 15 minutos iniciais, em caso de dor maior que 3 cm, administrou-se *bolus* de 4 mL de concentrações crescentes de bupivacaína (0,125%, 0,25% ou 0,5%) a cada 15 minutos até controle da dor (VAS < 3). A hipotensão arterial definida como diminui-

ção de pressão arterial sistólica superior a 20% da pressão arterial sistólica basal foi tratada com *bolus* de 5 mg de efedrina por via venosa. Náuseas e vômitos não-relacionados com hipotensão arterial foram tratados com 10 mg de metoclopropamida por via venosa. A avaliação da sedação foi realizada com a escala de sedação de Ramsay, em que 1 significa paciente agitada; 2, paciente orientada e tranqüila; 3, paciente responde somente a comandos; 4, responde rápido a estímulo auditivo; 5, resposta vagarosa a estímulo auditivo e 6 significa nenhuma resposta a estímulo auditivo⁶. As pacientes receberam ocitocina de acordo com o protocolo hospitalar de administração do fármaco. O estudo encerrava-se no momento da primeira complementação analgésica através do cateter peridural, ou ao nascimento (aquele que ocorresse primeiro).

O estudo foi planejado para detectar redução de 10 mmHg entre os grupos que receberam bupivacaínas hiperbárica e isobárica associadas à clonidina^{2,4}. Para tanto, considerou-se uma pressão arterial média após 45 min de bloqueio de 80 mmHg com desvio-padrão de 10% no grupo hiperbárico e 70 mmHg com desvio-padrão de 10% no grupo isobárico, poder do estudo em 80% para valor p de 0,05. Foi observado que seria necessário um n de pelo menos 10 pacientes em cada grupo (G Power 3, Heinrich-Heine-Universität, Dusseldorf, Alemanha). A análise estatística foi realizada com a utilização do programa de análises estatísticas Sigmasat 3.11 (Systat Inc, EUA). A distribuição normal dos dados foi realizada usando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Os grupos foram comparados, utilizados os testes *t* de Student, Qui-quadrado, Fisher ou ANOVA de duas vias para medidas repetidas, seguidos do teste de comparações múltiplas de Student-Newmann-Keuls, considerando como significativo p

< 0,05. Os dados foram expressos como média ± desvio-padrão nas tabelas e média ± erro-padrão nas figuras.

RESULTADOS

Como pode ser observado na Tabela I, os grupos foram semelhantes com relação às variáveis idade, peso e altura. A dilatação aos 45 minutos após a instalação do duplo bloqueio foi semelhante nos dois grupos, sendo 7,1 ± 2,1 no grupo CLON/HIPER e 7,5 ± 2,6 no grupo CLON/ISO. O tempo de analgesia não mostrou diferenças significativas apesar de tendência a maior duração no grupo que utilizou bupivacaína isobárica. A eficiência da analgesia induzida pelo bloqueio em ambos os grupos foi semelhante. Não se observaram diferenças entre os grupos com relação à ocorrência de prurido, sedação, náusea e vômitos (Tabela II).

Quanto à evolução hemodinâmica, não foram observadas alterações nas médias das frequências cardíacas entre os grupos ao longo do estudo (Figura 1). Contudo, o comportamento da pressão arterial média foi significativamente diferente nos dois grupos. Como pode ser observado na Figura 2, após 15 minutos da punção e instalação do bloqueio, foi observada diminuição acentuada na PAM do grupo CLON/ISO de até 28% com relação aos valores basais. A redução máxima de pressão no grupo CLON/HIPER com relação aos valores basais foi de 15%. Quando foram comparados os grupos entre si, foi observado que após 15 minutos da punção até o final do período de observação, a pressão arterial média do grupo CLON/ISO foi muito mais baixa que no grupo CLON/HIPER, como apresentado na Figura 2. Como esperado, quatro pacientes do grupo CLON/ISO necessitaram administração de vasopressor enquanto não houve necessidade no grupo CLON/HIPER.

Tabela I — Variáveis Antropométricas e Tempo Total de Analgesia

	Grupo CLON/HIPER (n = 11)	Grupo CLON/ISO (n = 11)	p
Idade (anos)	23 ± 3	27 ± 8	0,12
Peso (kg)	75 ± 15	70 ± 14	0,44
Altura (cm)	162 ± 9	159 ± 8	0,38
Dilatação cervical aos 45 min (cm)	7,1 ± 2,1	7,5 ± 1,6	0,64
Tempo total de analgesia (min)	70 ± 32	85 ± 39	0,36

Tabela II — Prevalência de Efeitos Colaterais

	Grupo CLON/HIPER (n = 11)	Grupo CLON/ISO (n = 11)	p
Náusea (%)	13,6	18,2	0,647
Prurido (%)	9,1	9,1	1
Vômito (%)	0	0	1
Sedação (%)	0	4,5	0,647
Uso de vasopressor (%)	0	18,2	0,045

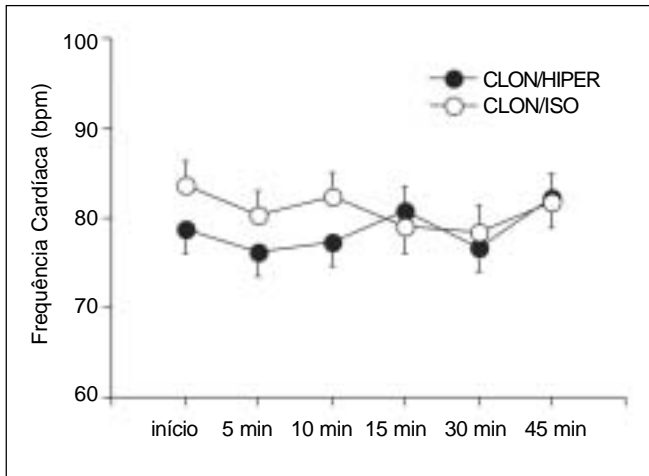


Figura 1 — Frequência Cardíaca ao Longo do Tempo. O grupo clonidina/sufentanil/hiperbárica está representado pelos círculos fechados. O grupo que recebeu clonidina/sufentanil/isobárica está representado pelos círculos abertos.

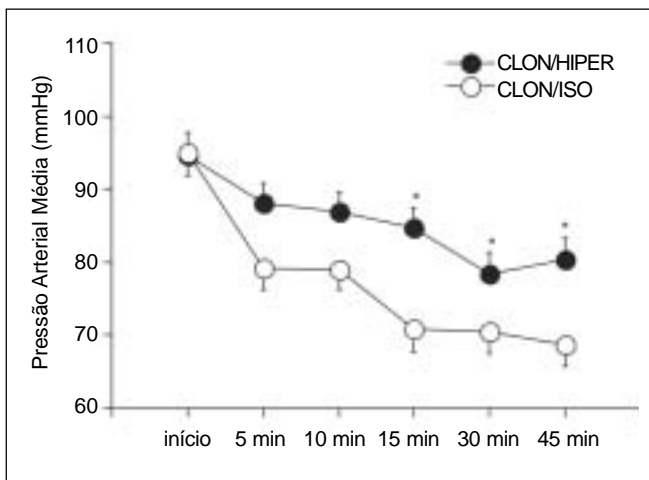


Figura 2 — Pressão Arterial Média ao Longo dos Momentos. O grupo clonidina/sufentanil/hiperbárica está representado pelos círculos fechados. O grupo que recebeu clonidina/sufentanil/isobárica está representado pelos círculos abertos. (*) $p < 0,05$ grupo CLON/HIPER versus grupo CLON/ISO

DISCUSSÃO

Neste estudo demonstrou-se que a adição de 30 μg de clonidina à bupivacaína isobárica e sufentanil determinou maior ocorrência de hipotensão arterial materna quando comparada com a adição de clonidina à bupivacaína hiperbárica e sufentanil.

Esses dados estão de acordo com estudos anteriores de Cardoso e col.³, que demonstraram em pacientes submetidas à técnica combinada de analgesia de parto que mudanças na baricidade das soluções modificavam de maneira significativa a qualidade analgésica. Assim, a clonidina, quando associada ao sufentanil e à bupivacaína hiperbárica, de-

termina menor ocorrência de hipotensão arterial materna que a utilização de clonidina associada ao sufentanil e a bupivacaína isobárica.

Pode-se falar em clonidina hipobárica já que a clonidina na temperatura corpórea é discretamente hipobárica⁷. Assim, a combinação de clonidina e bupivacaína isobárica provavelmente resulta em solução hipobárica. Por outro lado, quando associada à bupivacaína hiperbárica, é provável que resulte em solução hiperbárica. Isso se deve ao fato de que a densidade da bupivacaína hiperbárica é bastante elevada com relação ao líquido, fazendo com que a adição de fármacos coadjuvantes (quer sejam eles os opióides ou os α_2 -agonistas) modifique muito pouco a sua baricidade.

A clonidina produz redução da pressão arterial por inibir a atividade simpática pré-ganglionar na medula espinal^{8,9}. A intensidade da hipotensão arterial parece ter correlação com o nível de injeção e com a dose do fármaco utilizado. A hipotensão arterial é mais importante quando a clonidina é administrada nos segmentos torácicos por estar mais próxima dos neurônios pré-ganglionares simpáticos^{10,11}. Além disso, a ativação dos receptores α_2 pós-sinápticos no tronco encefálico e dos receptores α_2 pré-sinápticos periféricos contribuiria para reduzir ainda mais a pressão arterial por reduzir a atividade simpática. Da mesma forma, doses elevadas de clonidina por via subaracnóidea estariam associadas com mais frequência à hipotensão arterial, provavelmente porque ocorreria facilitação da dispersão rostral do fármaco para os níveis torácicos e do tronco encefálico.

No entanto, observou-se que mesmo pequenas doses de clonidina por via subaracnóidea (30 μg), quando utilizadas em solução hipobárica, têm o potencial de levar à hipotensão arterial. Esse fato salienta a importância do mecanismo de dispersão rostral da clonidina, que, atuando em estruturas do tronco encefálico, faria com que mesmo pequenas doses desse α -agonista desencadeassem hipotensão arterial materna significativa.

No entanto, esses dados contrariam os encontrados por Filos e col.¹², os quais demonstraram que doses de até 450 μg do fármaco por via subaracnóidea não causavam qualquer instabilidade hemodinâmica. Porém, Filos¹² avalia a eficácia analgésica e efeitos hemodinâmicos do uso de doses variadas de clonidina por via subaracnóidea, sem associação de opióide ou anestésicos locais, em pós-operatório imediato de pacientes submetidas a cesarianas; diferindo tanto o tipo de solução empregada quanto o grupo de pacientes avaliadas neste estudo.

Neste estudo, optou-se por associar apenas 30 μg de clonidina ao sufentanil e bupivacaína, pois Chiari e col.¹³ demonstraram que 30 μg de clonidina quando associado a 2,5 μg de sufentanil produzia analgesia de parto de duração semelhante àquela promovida pela administração de 100 ou 200 μg de clonidina associada a 2 μg de sufentanil. A partir desses dados, optou-se no presente estudo pela dose de 30 μg de clonidina.

Em anestesia obstétrica, a abordagem terapêutica multimodal é sempre vantajosa. Com a utilização de pequenas

doses de fármacos de grupos farmacológicos distintos, em geral obtém-se o máximo desempenho de cada um deles com menor ocorrência de efeitos colaterais. Outra importante vantagem desse tipo de abordagem terapêutica é a menor exposição fetal aos diversos fármacos. Trinta microgramas de clonidina, dose utilizada neste estudo, por via subaracnóidea não é detectada na corrente sanguínea materna.

Com relação à duração da analgesia observou-se que a adição de 30 µg de clonidina e 2,5 µg de sufentanil à 2,5 mg de bupivacaína isobárica ou hiperbárica não prolongou de maneira significativa a duração da analgesia. Esses dados discordam dos obtidos por D'Angelo e col.¹, que adicionando também à clonidina a mistura contendo anestésico local e opióide (50 µg de clonidina, 2,5 mg de bupivacaína isobárica, 7,5 µg de sufentanil) observaram aumento significativo do tempo de duração da analgesia que passou de tempo médio de 132 ± 39 min (grupo que recebeu apenas o opióide e anestésico local) para 197 ± 70 min (grupo que recebeu a combinação de clonidina, opióide e anestésico local). Entretanto, vale ressaltar que D'Angelo¹ utilizou em seu estudo praticamente o dobro da dose de clonidina.

Outro dado relevante é que os métodos dos dois estudos não só diferem pelo fato de que provavelmente foram utilizadas soluções de baricidade diferente, mas ainda porque no primeiro estudo foram excluídas as pacientes cujo nascimento da criança ocorreu antes do término da analgesia ou da necessidade de complementação. Neste estudo, foi definido como tempo de duração da analgesia a necessidade de complementação peridural ou o nascimento (aquele que ocorresse primeiro), o que provavelmente contribuiu para abreviar o tempo médio de duração do bloqueio. Em alguns casos, o nascimento da criança ocorreu antes mesmo que fosse necessária a complementação analgésica.

Concluindo, a adição de 30 µg de clonidina à solução analgésica contendo 2,5 µg de sufentanil e 2,5 mg de bupivacaína isobárica ou hiperbárica não melhorou a qualidade e não prolongou a duração da analgesia de parto quando injetadas no espaço subaracnóideo. No entanto, a adição de clonidina ao sufentanil e à bupivacaína isobárica determinou maior prevalência de hipotensão arterial materna.

Effects of the Addition of Subarachnoid Clonidine to the Anesthetic Solution of Sufentanil and Hyperbaric or Hypobaric Bupivacaine for Labor Analgesia

Thaís Cristina Tebaldi, M.D.; Luiz Marcelo Sá Malbouisson, TSA, M.D.; Mario. M Kondo, M.D.; Mônica M. S. C. Cardoso, TSA, M.D.

INTRODUCTION

The administration of small doses of subarachnoid sufentanil associated with hyperbaric² and isobaric bupivacaine

is frequently used in labor analgesia, promoting fast onset of effective analgesia. However, Cardoso et al.³ demonstrated that the short duration of analgesia (around 90 minutes) is the main limitation of this technique. Thus, the administration of supplementary doses of the local anesthetic through the epidural catheter to obtain adequate analgesia until delivery is often necessary.

In obstetric anesthesia, and especially in the subarachnoid space, the interest on the use of analgesics that block pain by distinct mechanisms of action has increased, since their association allows for the reduction in the dose of each one, obtaining better analgesia with a reduction in side effects.

D'Angelo et al.¹ demonstrated that the addition of 50 µg of subarachnoid clonidine, an α -agonist, prolonged the analgesic effects of the combination of subarachnoid sufentanil and isobaric bupivacaine for labor analgesia. However, Cardoso⁴ reported that the addition of 30 µg of clonidine to hyperbaric bupivacaine was not effective in prolonging analgesia. The specific gravity of solutions affects significantly their dispersion in the subarachnoid space, producing anesthesia with clinically different behaviors. Cardoso et al.³ demonstrated that the administration of sufentanil and hyperbaric bupivacaine (hyperbaric solution) was associated with a greater latency for the development of the blockade and lower prevalence of adverse effects than the administration of the same dose of sufentanil associated with isobaric bupivacaine (hypobaric solution). Thus, it is clear that in labor analgesia the change in the specific gravity of a solution containing equal proportions of the local anesthetic and opioid can determine analgesia with clinical distinct behavior.

The objective of this study was to compare the quality of analgesia and incidence of side effects resulting from the addition of subarachnoid clonidine to the anesthetic solution (low doses of sufentanil and hyperbaric or isobaric bupivacaine) in pregnant women undergoing combined spinal-epidural block for pain relief during the first stage of labor.

METHODS

After approval by the Research Project Analysis Commission of the Hospital das Clínicas of the Faculdade de Medicina da USP (CAPPesq), a randomized, prospective study with 22 pregnant women at term, physical status ASA I or II, with cervical dilation \leq 6 cm, was conducted. The size of the study population was calculated to detect a 10 mmHg reduction in mean arterial pressure between the groups that received hyperbaric and isobaric bupivacaine. For such, it was considered a mean arterial pressure of 80 mmHg 45 minutes after the blockade with a standard deviation of 10% in the hyperbaric group, and 70 mmHg with a standard deviation of 10% in the isobaric group, a study power of 80% and p value of 0.05. It was demonstrated that it would be necessary at least 10 patients in each group.

Patients with obstetric or fetal anomalies and those who had already received systemic analgesics before the regio-

nal block were excluded from the study. Patients were randomly divided in two groups (11 patients in each group) and received the subarachnoid administration of:

- CLON/HYPER Group: 2.5 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine associated with 2.5 µg of sufentanil, and 30 µg of clonidine.
- CLON/ISO Group: 2.5 mg of 0.5% isobaric bupivacaine associated with 2.5 µg of sufentanil, and 30 µg of clonidine.

Anesthetic solutions used were prepared by an anesthesiologist not involved with the care of the patient.

After monitoring with electrocardioscope, non-invasive blood pressure, and pulse oximetry, patients received 250 mL of crystalloid solution (Ringer's lactate). Patients were placed on a sitting position for the combined spinal-epidural at the L₂-L₃ or L₃-L₄ space, with a single puncture (needle through the needle), using an 18G Tuohy needle to locate the epidural space, and a 27G Whitacre needle to locate the subarachnoid space. The anesthetic solution was administered only after passive reflux of spinal fluid through the needle was observed, followed by the introduction of the epidural catheter.

Patients remained in horizontal dorsal decubitus, with the uterus dislodged to the left by a modified Crawford⁵ wedge, for at least 15 minutes to allow for the fixation of the anesthetic in the subarachnoid space and afterwards they were cleared to be positioned according to the orientation of the obstetrician. Patients remained in bed throughout labor, and were not allowed to ambulate.

Pain, heart rate (HR), and mean arterial pressure (MAP) were evaluated every five minutes for the first 15 minutes, followed by every 15 minutes until delivery. The incidence of side effects (nausea, vomiting, pruritus, and sedation) was also evaluated. Pain was assessed with the Visual Analogue Scale (VAS) of 10 cm (0 - absence of pain and 10 - unbearable pain). If pain was greater than 3 after the initial 15 minutes, a bolus of 4 mL of increasing concentrations of bupivacaine (0.125%, 0.25%, or 0.5%) was administered every 15 minutes until pain control was achieved (VAS < 3). Hypotension, defined as a reduction in systolic blood pressure by at least 20% of baseline values, was treated with the administration of a bolus of 5 mg of intravenous ephedrine. Nausea and vomiting not related to the hypotension were treated with the intravenous administration of 10 mg of metochlopramide. Sedation was assessed by the Ramsay sedation scale,

where 1 corresponds to agitated patient; 2, patient oriented and calm; 3, patient only responds to commands; 4, fast response to audible stimuli; 5, slow response to audible stimuli; and 6, absence of response to audible stimuli⁶. Patients received oxytocin according to the protocol of the hospital for administration of this drug. The study was terminated whenever the patient received the first analgesic supplementation through the epidural catheter or delivery of the fetus (whichever came first).

The study was planned to detect a 10 mmHg reduction between the groups of patients who received hyperbaric and isobaric bupivacaine associated with clonidine^{2,4}. For such, it was considered a mean arterial pressure of 80 mmHg after 45 minutes with a 10% standard deviation in the hyperbaric group, and 70 mmHg with a 10% standard deviation in the isobaric group, study power of 80% and p value of 0.05. It was observed that it would be necessary at least 10 patients per group (G Power 3, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany). The software Sigmasat 3.11 (Systat Inc, USA) was used for the statistical analysis. The Kolmogorov-Smirnov test was used to analyze the normal distribution of the data. Student *t* test, Chi-square test, Fisher Exact test, or two-way ANOVA for repeated measurement, followed by the Student-Newmann-Keuls multiple comparison test were used to compare both groups, and a p < 0.05 was considered significant. Data on tables are expressed as mean ± standard deviation and as mean ± standard error in the figures.

RESULTS

As can be seen on Table I, age, weight, and height were similar in both groups. Dilatation 45 minutes after the double block was similar in both groups, 7.1 ± 2.1 in the CLON/HYPER Group, and 7.5 ± 2.6 in the CLON/ISO Group. The duration of analgesia did not show significant changes, despite the tendency for greater duration in the group that received isobaric bupivacaine. The efficacy of the analgesia induced by the blockade was similar in both groups. Groups did not differ in the incidence of pruritus, sedation, nausea, and vomiting (Table II).

As for the hemodynamic evolution, changes in mean heart rate between the groups were not observed (Figure 1). However, the behavior of the mean arterial pressure was sig-

Table I – Anthropometric Parameters and Duration of Analgesia

	Group CLON/HYPER (n = 11)	Group CLON/ISO (n = 11)	p
Age (years)	23 ± 3	27 ± 8	0.12
Weight (kg)	75 ± 15	70 ± 14	0.44
Height (cm)	162 ± 9	159 ± 8	0.38
Cervical dilation at 45 min (cm)	7.1 ± 2.1	7.5 ± 1.6	0.64
Duration of analgesia (min.)	70 ± 32	85 ± 39	0.36

Table II – Prevalence of Side Effects

	Group CLON/HYPER (n = 11)	Group CLON/ISO (n = 11)	p
Nausea (%)	13.6	18.2	0.647
Pruritus (%)	9.1	9.1	1
Vomiting (%)	0	0	1
Sedation (%)	0	4.5	0.647
Use of Vasopressor (%)	0	18.2	0.045

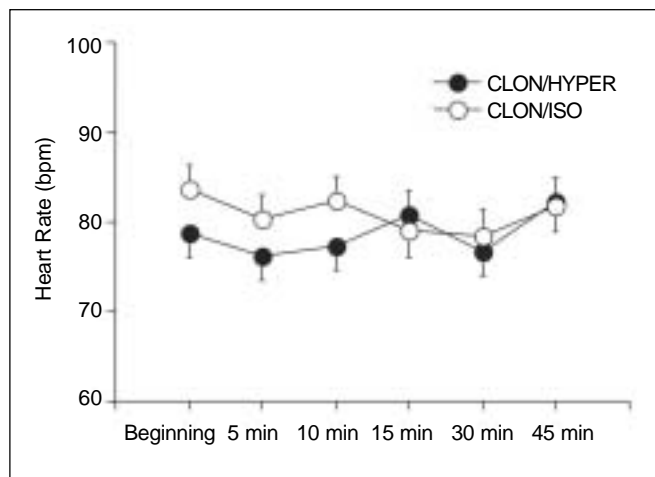


Figure 1 – Heart Rate Throughout the Study. Closed circles represent the clonidine/sufentanil/hyperbaric bupivacaine group, while open circles represent the clonidine/ sufentanil/ isobaric bupivacaine group.

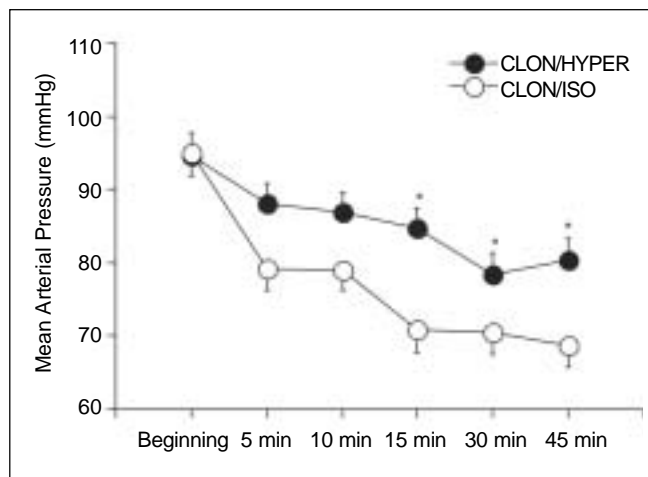


Figure 2 – Mean Arterial Pressure throughout the Study. Closed circles represent the clonidine/sufentanil/hyperbaric bupivacaine group, while open circles represent the clonidine/sufentanil/ isobaric bupivacaine group. (*) $p < 0.05$ CLON/HYPER Group versus CLON/ISO Group.

nificantly different in both groups. As shown in Figure 2, a pronounced reduction in MAP, up to 28% of baseline levels, was observed 15 minutes after the blockade in the CLON/ISO Group. In the CLON/HYPER Group it was observed a maximal reduction of 15% in MAP. When both groups were compared, it was observed that, 15 minutes after the blockade until the end of the observation period, the mean arterial pressure in the CLON/ISO Group was significantly lower than in the CLON/HYPER Group, as can be seen in Figure 2. As expected, the administration of vasopressor was necessary in four patients of the CLON/ISO Group, while in the CLON/HYPER Group it was not necessary.

DISCUSSION

The present study demonstrated that the addition of 30 μg of clonidine to isobaric bupivacaine and sufentanil increased the incidence of maternal hypotension when compared with the association of clonidine, hyperbaric bupivacaine, and sufentanil.

This data confirms the results of prior studies by Cardoso et al.³ who demonstrated in patients undergoing combined la-

bor analgesia that the changes in the specific gravity of solutions changes significantly the quality of analgesia. Thus, the incidence of maternal hypotension is lower when clonidine is added to sufentanil and hyperbaric bupivacaine than when it is combined with sufentanil and isobaric bupivacaine.

It is possible to refer to hypobaric clonidine since clonidine is hypobaric at body temperature⁷. Therefore, the combination of clonidine and isobaric bupivacaine most likely results in a hypobaric solution. On the other hand, when clonidine is associated with hyperbaric bupivacaine, it probably results in a hyperbaric solution. This can be explained by the fact that the density of hyperbaric bupivacaine is very high when compared to that of the spinal fluid and the addition of adjuvant drugs (opioids or α_2 -agonists) changes only slightly the specific gravity.

Clonidine reduces the blood pressure by inhibiting the pre-ganglionic sympathetic activity in the spinal cord^{8,9}. The severity of hypotension seems to be related to the level of the injection and the dose administered. Hypotension is more pronounced when clonidine is administered in the thoracic

segments because it is closer to sympathetic pre-ganglionic neurons^{10,11}. Besides, activation of post-synaptic α_2 receptors in the brain stem and peripheral pre-synaptic α_2 receptors would contribute to reduce the blood pressure even further by reducing the sympathetic activity. Similarly, high doses of subarachnoid clonidine are more likely to be associated with hypotension, probably by facilitating the rostral dispersion of the drug into thoracic levels and the brain stem.

However, it has been observed that even small doses of subarachnoid clonidine (30 μg) in hypobaric solutions can potentially cause hypotension. This shows the importance of the mechanism of rostral dispersion of clonidine in which even small doses of this α -agonist reaching the brain stem causes important maternal hypotension.

This data does not support the results of Filos et al.¹², who demonstrated that doses of up to 450 μg of subarachnoid clonidine did not cause hemodynamic instability. But Filos¹² evaluated the analgesic efficacy and hemodynamic changes of several doses of subarachnoid clonidine without associated opioids or local anesthetics in the immediate postoperative period of patients undergoing cesarean sections. Both the solutions used and the group of patients evaluated varied.

In the present study it was decided to associate only 30 μg of clonidine to sufentanil and bupivacaine because Chiari et al.¹³ demonstrated that the duration of this dose of clonidine associated with 2.5 μg of sufentanil produced labor analgesia similar to that produced by 100 or 200 μg of clonidine associated with 2 μg of sufentanil. Based on this data, it was decided to use the dose of 30 μg .

In obstetric analgesia the multimodal approach is always advantageous. Using small doses of drugs from distinct pharmacologic groups one usually obtains the maximal performance of each drug with a decrease in the incidence of side effects. It also decreases the exposure of the fetus to several drugs. The dose used in the present study, i.e., 30 μg , administered in the subarachnoid space is not detected in the maternal blood.

As for the duration of analgesia, it was observed that the addition of 30 μg of clonidine and 2.5 μg of sufentanil to 2.5 mg of isobaric or hyperbaric bupivacaine did not increase significantly the duration of anesthesia. This data does not support the results reported by D'Angelo et al.¹, who also added clonidine to the mixture of local anesthetic and opioid (50 μg of clonidine, 2.5 mg of isobaric bupivacaine, and 7.5 μg of sufentanil) observing a significant increase in the duration of analgesia that went from a mean time of 132 ± 39 minutes (opioid and local anesthetic group) to 197 ± 70 minutes (clonidine, opioid, and local anesthetic group). However, it should be mentioned that D'Angelo¹ used almost twice the dose of clonidine of the present study.

Both studies differ not only by probably having used solutions with different specific gravity, but also because, in the first

study, patients whose delivery occurred before the end of analgesia or needed supplementation were excluded. In the present study, duration of analgesia was defined as the period from the blockade until the need for supplemental epidural analgesia or the delivery (whichever came first), which probably contributed to reduce the mean duration of the blockade. In some cases, delivery occurred even before the need for analgesic supplementation.

To conclude, the addition of 30 μg of clonidine to the anesthetic solution containing 2.5 μg of sufentanil and 2.5 mg of isobaric or hypobaric bupivacaine did not improve the quality or the duration of labor analgesia when injected in the subarachnoid space. However, the addition of clonidine to sufentanil and isobaric bupivacaine increased the incidence of maternal hypotension.

REFERÊNCIAS — REFERENCES

01. D'Angelo R, Evans E, Dean LA et al. — Spinal clonidine prolongs labor analgesia from spinal sufentanil and bupivacaine. *Anesth Analg*, 1999; 88:573-576.
02. Yamaguchi ET, Fonseca US, Carvalho JCA et al. — Sufentanil subaracnóideo associado à bupivacaína hiperbárica para analgesia de parto. É possível reduzir a dose de opióide? *Rev Bras Anestesiol*, 2004;54:145-152.
03. Cardoso MMSC, Amaro AR, Yamaguchi ET et al. — Intrathecal sufentanil added to either plain or hyperbaric bupivacaine for labor analgesia. *Anesthesiology*, 2003;99:A1169
04. Cardoso MMSC, Papa FV, Vieira RF et al. — Efeito da adição de clonidina subaracnóidea à bupivacaína hiperbárica e sufentanil para analgesia de parto. *Rev Bras Anestesiol*, 2006; 56: 119-125.
05. Amaro AR, Capelli EL, Cardoso MMSC et al. — Manual left uterine displacement or modified crawfords edge: a comparative study in spinal anesthesia for cesarean delivery. *Braz J Anesthesiol Int Issue* 1999;49:11-14.
06. Amaral JLG, Rodrigues GR, Rocha RGA et al. — Sedação Analgesia e Bloqueio Neuromuscular em UTI. São Paulo, Atheneu, 1996;75-94.
07. Nicol ME, Holdcroft A — Density of intrathecal agents. *Br J Anesth* 1992;68:60-63.
08. Guyenet PG, Cabot JB — Inhibition of sympathetic preganglionic neurons by catecholamines and clonidine: Mediation by na alpha adrenergic receptor. *J Neurosci* 1981;1:908-917.
09. 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;91:388-396.
10. De Kock M — Site of hemodynamic effects of alpha 2 adrenergic agonist. *Anesthesiology*, 1991;75:715-716.
11. Eisenach JC, Tong CY — Site of hemodynamic effects of intrathecal alpha 2 adrenergic agonists. *Anesthesiology*, 1991;74:766-771.
12. Filos KS, Goudas IC, Patroni O et al. — Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans: a dose-response study. *Anesthesiology*, 1994;81:591-601.
13. Chiari A, Lorber C, Taslimi R et al. — Combination of low dose intrathecal sufentanil and clonidine for obstetric analgesia. *Reg Anesth*, 1996;21:390.

RESUMEN

Tebaldi TC, Malbouisson LMS, Kondo MM, Cardoso MMSC — Efecto de la Adición de Clonidina Subaracnoidea a la Solución Anestésica de Sufentanil y Bupivacaína Hiperbárica o Hipobárica para la Analgesia de Parto.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: La adición de la clonidina subaracnoidea (α -agonista), prolonga la acción analgésica de la combinación sufentanil y bupivacaína isobárica en analgesia combinada para el trabajo de parto ¹. El objetivo de este estudio fue comparar la calidad de analgesia y la prevalencia de los efectos colaterales, después de la adición de clonidina subaracnoidea a la solución anestésica en gestantes durante el parto.

MÉTODO: Después de la aprobación de la Comisión de Ética, 22 gestantes en trabajo de parto recibieron aleatoriamente en el espacio subaracnoideo 2,5 mg de bupivacaína hiperbárica 0,5% (grupo CLON/HIPER; n = 11) o 2,5 mg de bupivacaína isobárica 0,5% (grupo CLON/ISO; n = 11) en asociación con el sufentanil 2,5 μ g y la clonidina 30 μ g. El dolor evaluado por la Escala Analógica Visual, la frecuencia cardíaca y la presión arterial promedio, fueron estudiados a cada 5 minutos en los primeros 15 minutos y a

continuación, a cada 15 minutos hasta el nacimiento. Fue evaluada la prevalencia de efectos colaterales (náusea, vómito, prurito y sedación). El estudio fue terminado en el momento en que se hizo necesaria la complementación analgésica epidural (dolor > 3 cm) o al nacimiento. El análisis estadístico fue realizado a través de los tests t de Student, Chi-cuadrado, Fisher y ANOVA de dos vías para medidas repetidas, considerando como significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS: Los grupos CLON/HIPER y CLON/ISO fueron similares con relación a los datos antropométricos, duración de la analgesia ($70,9 \pm 32,9$ vs. $85,4 \pm 39,5$), frecuencia cardíaca, incidencia de prurito, sedación, náusea y vómitos. En el grupo CLON/ISO hubo una disminución significativa de la presión arterial promedio con relación al grupo CLON/HIPER en los momentos 15, 30, y 45 minutos ($p < 0,05$).

CONCLUSIONES: En las condiciones estudiadas, la adición de clonidina en baja dosis (30 μ g), asociada al sufentanil, determinó una mayor incidencia de hipotensión cuando se administró con soluciones isobáricas de anestésico local. Con relación a los demás efectos colaterales, las soluciones hiperbáricas e isobáricas se comportan de manera similar.