

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

LORENA ANTÔNIA SALES DE VASCONCELOS OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA, GLICÊMICA E COGNITIVA DA INFUSÃO
CONTÍNUA DE CLONIDINA COMO COADJUVANTE DE TÉCNICA ANESTÉSICA
PADRONIZADA EM CIRURGIA BARIÁTRICA.**

FORTALEZA

2011

LORENA ANTÔNIA SALES DE VASCONCELOS OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA, GLICÊMICA E COGNITIVA DA INFUSÃO
CONTÍNUA DE CLONIDINA COMO COADJUVANTE DE TÉCNICA ANESTÉSICA
PADRONIZADA EM CIRURGIA BARIÁTRICA.**

Dissertação apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho

Co-Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Regina Fernandes

FORTALEZA

2011

LORENA ANTÔNIA SALES DE VASCONCELOS OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA, GLICÊMICA E COGNITIVA DA INFUSÃO
CONTÍNUA DE CLONIDINA COMO COADJUVANTE DE TÉCNICA ANESTÉSICA
PADRONIZADA EM CIRURGIA BARIÁTRICA.**

Dissertação apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Cirurgia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará..

Data da Aprovação: 24/05/2011

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho (Orientador)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Profa. Dra. Josenília Maria Alves Gomes
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profa. Dra. Cláudia Regina Fernandes
Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Ao meu marido Walde e minha filha Larissa, pelo carinho, incentivo e apoio em todas as minhas realizações.

À meu pai, José Ventura de Vasconcelos, fonte de simplicidade e amor, *in memoriam*.

À minha mãe e irmãos pelo exemplo de virtudes que sempre representaram para mim.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes do grupo de obesidade mórbida do Hospital Universitário Walter Cantídio, pela aceitação em participar deste trabalho científico, sem os quais não seria possível.

Ao Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho grande profissional e pesquisador, pela orientação e atenção a mim dispensada.

À Profa. Dra. Cláudia Regina Fernandes, amiga, orientadora e grande incentivadora, exemplo de perseverança e dedicação ao ensino da anestesiologia, pelo estímulo inicial ao ingresso na pós-graduação e pelo auxílio na realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto de Vasconcelos Leitão, pela coordenação e dedicação à Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará.

Ao Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fechine Jamacaru pelas orientações no tratamento estatístico, auxílio imprescindível na finalização deste trabalho.

À Profa. Dra. Josenília Maria A. Gomes pelas orientações científicas no decorrer desta pesquisa.

Às secretarias da Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, Sra.s Maria Luciene Vieira de Oliveira e Magda Gomes Fontenele, pela disponibilidade carinho e atenção dispensadas aos alunos.

Aos colegas cirurgiões da equipe de Cirurgia da Obesidade do Hospital Universitário Walter Cantídio, Dr. Heládio Feitosa de Castro Filho e Dr. Francisco Heine Ferreira Machado, pelo apoio e compreensão durante o desenvolvimento deste estudo na sala de cirurgia.

Ao Dr. Helládio Vasconcelos Ferreira Jr., pela paciência e atenção e por representar a personificação do amor à Medicina.

Aos médicos residentes do Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, pelo auxílio na coleta de dados e na realização dos procedimentos anestésicos.

Aos colegas do Centro Cirúrgico do Hospital Universitário Walter Cantídio, pelo apoio e estímulo durante a execução deste estudo.

RESUMO

AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA, GLICÊMICA E COGNITIVA DA INFUSÃO CONTÍNUA DE CLONIDINA COMO COADJUVANTE DE TÉCNICA ANESTÉSICA PADRONIZADA EM CIRURGIA BARIÁTRICA. Autora: Lorena Antônia Sales de Vasconcelos Oliveira. Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho.

A obesidade mórbida é uma doença muito freqüente nos dias de hoje. O paciente obeso mórbido apresenta importantes alterações fisiológicas e anatômicas, além de comorbidades de grande significado clínico, particularmente cardiovasculares, respiratórias e metabólicas, exigindo do médico anesthesiologista pleno conhecimento dessas peculiaridades, para que possa realizar uma abordagem segura, tendo em vista que os procedimentos cirúrgicos têm sido cada vez mais constantes nesse grupo de indivíduos. O objetivo deste estudo clínico, prospectivo e não aleatório, foi avaliar os efeitos da administração do agente agonista α_2 adrenérgico clonidina, como fármaco coadjuvante de técnica anestésica padronizada para cirurgia da obesidade em 36 pacientes que pertenciam ao grupo de obesidade mórbida do Hospital Universitário Walter Cantídio. Foram distribuídos em dois grupos: o primeiro grupo composto por 25 pacientes recebeu clonidina administrada em infusão contínua na dose de 2 mcg/kg de peso ideal, iniciada dez minutos antes da indução anestésica e mantida em seguida, na dose de 0,4 a 0,7 mcg/kg/h de peso ideal, tendo sido descontinuada no início do fechamento da aponeurose; o segundo grupo composto por 11 pacientes, não recebeu a infusão do agente agonista, entretanto todo o restante da técnica anestésica foi igual. As principais variáveis avaliadas foram a pressão arterial sistólica e diastólica, a freqüência cardíaca, o índice bispectral (BIS), a concentração expirada de sevoflurano (CESEV), a sensação de dor, o mini-exame do estado mental (MEEM) e os níveis glicêmicos. Quanto aos dados demográficos, não houve diferença entre os dois grupos estudados. Com relação aos parâmetros hemodinâmicos, houve aumento da pressão sistólica e diastólica no momento da incisão cirúrgica no grupo controle ($P < 0,05$). Não houve diferença na função cognitiva. Foi verificada uma melhor analgesia pós-operatória no grupo clonidina ($P < 0,05$). Não houve diferença significativa no comportamento glicêmico no período peri-operatório quando foram analisados os dois grupos, porém quando se analisou apenas os pacientes do grupo clonidina, observou-se que nos não diabéticos, ocorreu um aumento significativo da glicemia durante o período intra-operatório ($P < 0,05$), no entanto, sem ultrapassar o valor de 200 mg/dl. Houve maior controle hemodinâmico intra-operatório com a utilização da clonidina. O grupo clonidina apresentou um despertar mais rápido ao final da cirurgia e também obteve melhor analgesia no período pós-operatório. O uso do fármaco não interferiu com o retorno das funções cognitivas. Em baixas doses, a clonidina não determinou alterações nos níveis glicêmicos no período peri-operatório, entretanto, nos pacientes diabéticos em que o agonista foi administrado, observou-se um melhor controle da glicemia, o que não foi demonstrado nos pacientes não diabéticos. Os pacientes dos dois grupos não apresentaram efeitos adversos.

Palavras-chave: Obesidade Mórbida; Anestesia; Clonidina; Cirurgia Bariátrica.

ABSTRACT

HEMODYNAMIC, GLYCEMIC AND COGNITIVE EVALUATION OF CONTINUOUS INFUSION OF CLONIDINE AS COADJUVANT STANDARDIZED ANESTHETIC TECHNIQUE IN BARIATRIC SURGERY. Author: Lorena Antônia Sales de Vasconcelos Oliveira. Leader: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho.

Morbid obesity is very frequent nowadays. The morbidly obese patient presents important anatomical and physiological changes, and comorbidities of great clinical significance, particularly cardiovascular, respiratory and metabolic demands of the physician anesthesiologist must be aware of these peculiarities, so you can make a safe approach, considering that the surgical procedures have been increasingly appearing in this group of individuals. The objective of this clinical, prospective and not randomized, was to evaluate the effects of administration of the α_2 -adrenergic agonist clonidine as an adjunct to drug standardized anesthetic technique for obesity surgery in 36 patients who belonged to the group of morbid obesity at the university hospital . Were divided into two groups: the first group of 25 patients received clonidine administered by continuous infusion at a dose of 2 mcg / kg ideal body weight, which started ten minutes before induction of anesthesia and then maintained at a dose from 0,4 to 0,7 mcg / kg / h of ideal weight, having been discontinued in the early closure of the aponeurosis and the second group of 11 patients did not receive the infusion of the agonist, however the rest of the anesthetic technique was equal. The main variables evaluated were systolic and diastolic blood pressure, heart rate, bispectral index (BIS), the expired concentration of sevoflurane, pain sensation, the mini-mental state examination (MMSE) and levels glucose. With regard to demographics, there was no difference between the two groups. With respect to hemodynamic parameters, an increase of systolic and diastolic blood pressure at the time of surgical incision in the control group ($P < 0.05$). There was no difference in cognitive function. It was observed a better postoperative analgesia in the clonidine group ($P < 0.05$). There was no significant difference in glycemic levels in the peri-operative when they examined the two groups, but when we examined only patients in the clonidine group, we observed that in nondiabetic patients, there was a significant increase in blood glucose during the intraoperative ($P < 0.05$), however, not to exceed 200 mg / dl. There was greater intraoperative hemodynamic control with the use of clonidine. The clonidine group showed a more rapid awakening at surgery and also achieved better analgesia in the postoperative period. The use of the drug did not interfere with the recovery of cognitive function. At low doses, clonidine did not cause changes in glucose levels in the perioperative period, however, in diabetic patients in which the agonist was administered, there was a better glucose control, which was not demonstrated in nondiabetic patients. Patients in both groups showed no adverse effects.

Key words: Morbid Obesity; Anesthesia; Clonidine; Bariatric Surgery

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Receptor Adrenérgico Acoplado à Proteína G	29
FIGURA 2 - Mecanismo Molecular dos Agonistas α_2 Adrenérgicos	30
FIGURA 3 - Estrutura Química dos Agonistas α_2 Adrenérgicos	33
FIGURA 4 - Estrutura da Clonidina x Noradrenalina	34
FIGURA 5 - Paciente na posição de rampa e Trapézio de Simoni	64
FIGURA 6 - Evolução temporal PAS nos grupos Controle e Clonidina	69
FIGURA 7 - Evolução temporal PAS no grupo Controle	70
FIGURA 8 - Evolução temporal PAS no grupo Clonidina	71
FIGURA 9 - Evolução temporal PAD nos grupos Controle e Clonidina	72
FIGURA 10 – Evolução temporal PAD no grupo Controle	73
FIGURA 11 – Evolução temporal PAD no grupo Clonidina	74
FIGURA 12 – Evolução temporal FC nos grupos Controle e Clonidina	75
FIGURA 13 – Evolução temporal FC no grupo Controle	76
FIGURA 14 – Evolução temporal FC no grupo Clonidina	77
FIGURA 15 – Evolução temporal BIS nos grupos Controle e Clonidina	78
FIGURA 16 – Evolução temporal BIS no grupo Controle	79
FIGURA 17 – Evolução temporal BIS no grupo Clonidina	80
FIGURA 18 – Evolução temporal CESEV nos grupos Controle e Clonidina	81
FIGURA 19 – Evolução temporal MEEM nos grupos Controle e Clonidina	82
FIGURA 20 – Evolução temporal MEEM no grupo Controle	83
FIGURA 21 – Evolução temporal MEEM no grupo Clonidina	84
FIGURA 22 – Evolução Temporal da intensidade da dor nos grupos Controle e Clonidina	86
FIGURA 23 – Evolução Temporal da Glicemia nos grupos Controle e Clonidina	87
FIGURA 24 – Evolução Temporal da Glicemia no grupo Controle	88
FIGURA 25 – Evolução Temporal da Glicemia no grupo Clonidina	89
FIGURA 26 – Evolução Temporal da Glicemia dos portadores de DM nos grupos Controle e Clonidina.	90
FIGURA 27 – Evolução Temporal da Glicemia dos portadores de DM no grupo Controle	91
FIGURA 28 – Evolução Temporal da Glicemia dos portadores de DM no grupo Clonidina	92

FIGURA 29 – Evolução Temporal da Glicemia dos pacientes não portadores de DM nos grupos Controle e Clonidina	93
FIGURA 30 – Evolução Temporal da Glicemia dos pacientes não portadores de DM no grupo Controle	94
FIGURA 31 – Evolução Temporal da Glicemia dos pacientes não portadores de DM no grupo Clonidina	95

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - IMC e Significado Clínico	17
TABELA 2 - Comorbidades mais prevalentes nos obesos	22
TABELA 3 - Dados demográficos dos pacientes estudados	68
TABELA 4 - Valores da média e desvio padrão do MEEM	85
TABELA 5 - Valores da média e desvio padrão da EVA	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico
ADH – Hormônio Antidiurético
AL – Anestésico Local
AMPc – Monofosfato de Adenosina Cíclico
BIS – Índice Bispectral
CEsev – Concentração Expirada de Sevoflurano
CPF – Córtex Pré-Frontal
DC – Débito Cardíaco
DM – Diabetes Mellitus
EVA – Escala Visual Analógica da Dor
FC – Frequência Cardíaca
GABA – Ácido Gama-Aminobutírico
GH – Hormônio do Crescimento
GHRH – Fator Liberador do Hormônio de Crescimento
HAS – Hipertensão Sistêmica
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
IL – Interleucina
IMC – Índice de Massa Corporal
IOT – Intubação Orotraqueal
MEEM – Mini-exame do Estado Mental
NA – Noradrenalina
OM – Obesidade Mórbida
PA – Pressão Arterial
PAD – Pressão Arterial Diastólica
PAS – Pressão Arterial Sistólica
PCI – Peso Corporal Ideal
PEEP – Pressão Positiva ao Final da Expiração
PIO – Pressão Intraocular
SAOS – Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono
SNC – Sistema Nervoso Central
SRPA – Sala de Recuperação Pós-Anestésica
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1. INTRODUÇÃO	16
1.1. OBESIDADE MÓRBIDA	16
1.2. CIRURGIA BARIÁTRICA	20
1.3. ANESTESIA PARA CIRURGIA BARIÁTRICA	22
1.4. CLONIDINA	26
1.4.1. Histórico	26
1.4.2. Receptor Alfa2-Adrenérgico	28
1.4.3. Antagonistas Alfa 2-Adrenérgicos	34
1.4.4. Farmacocinética	34
1.4.5. Farmacodinâmica	35
1.4.6. Farmacologia Clínica	49
1.4.7. Toxicologia	58
2. OBJETIVOS	59
3. MÉTODO	60
3.1. TIPO DE ESTUDO	60
3.2. LOCAL DO ESTUDO	60
3.3. SUJEITOS ENVOLVIDOS NO ESTUDO	60
3.4. DELINEAMENTO DO ESTUDO	61
3.5. TÉCNICA ANESTÉSICA	63
3.6. PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO	66
3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	66
3.8. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	67

4. RESULTADOS	68
4.1. DADOS DEMOGRÁFICOS	68
4.2. PARÂMETROS CARDIOVASCULARES	69
4.3. PARÂMETROS ANESTÉSICOS	78
4.4. COGNIÇÃO	82
4.5. INTENSIDADE DA DOR	85
4.6. GLICEMIA	87
5. DISCUSSÃO	96
6. CONCLUSÃO	108
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109

ANEXOS

APÊNDICES

1. INTRODUÇÃO

A sobrevivência da espécie humana depende de um contínuo suprimento de energia, para manter o funcionamento das células. Entretanto, como a ingestão de alimentos não é feita de forma contínua, nosso organismo possui um mecanismo para armazenamento de energia em forma de combustíveis, a partir dos quais o corpo pode mobilizá-la quando necessitar, representado principalmente pelos triglicerídeos do tecido adiposo. Foi exatamente esse mecanismo, que está sob controle dos chamados genes da frugalidade (que permitem sobriedade na alimentação) que proporcionou a sobrevivência aos nossos ancestrais frente às outras espécies animais. Nas sociedades modernas que vêm associando um estilo de vida sedentário a uma alimentação ricamente calórica, tem surgido um novo tipo de epidemia e um grave problema de saúde pública: a Obesidade Mórbida (OM) (RANG et al, 2004).

Esta doença tem aumentado de forma significativa nas últimas décadas, principalmente nos países desenvolvidos, onde representa uma importante causa de complicações médicas e mortes prematuras. Sabe-se que nos dias de hoje, cerca de 7% da população mundial é obesa mórbida, em torno de duzentos e cinquenta milhões de pessoas. No Brasil, encontra-se que 40% da população está acima do peso: 13,3% da população feminina e 5,5% da masculina apresenta obesidade (WORLD ORGANIZATION EXPERT CONSULTATION, 2004; LORENTZ; ALBERGARIA; LIMA, 2007).

1.1. OBESIDADE MÓRBIDA

O Balanço energético é regulado pela ingesta alimentar, pelo armazenamento e pelo consumo de energia no tecido adiposo, através de um mecanismo central regulado pelo hipotálamo. A obesidade ocorre quando os mecanismos homeostáticos que controlam o balanço energético encontram-se desregulados (RANG et al, 2004).

O termo obesidade mórbida refere-se a uma doença metabólica a qual poderá acarretar diminuição da expectativa de vida, se não for tratada. Para se chegar à sua definição tem-se que considerar o conceito de Peso Corporal Ideal (PCI), o qual se associa a uma maior expectativa de vida da população, baseado na idade, altura, peso, sexo e estrutura física:

$$\text{PCI (Kg)} \quad \text{Homens} \rightarrow \text{PCI} = \text{Altura (cm)} - 100$$

$$\text{Mulheres} \rightarrow \text{PCI} = \text{Altura (cm)} - 105$$

O Índice de Massa Corporal definido por:

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m)}$$

é o parâmetro mais utilizado para classificação dos indivíduos quanto ao peso, apesar de suas limitações. Pode ser também utilizado para o cálculo do peso ideal. Para esta conceituação, considera-se o valor 30 como limite adequado para o IMC máximo. Com o re-arranjo da equação temos:

$$\text{Peso (Kg)} = 30(\text{IMC}) \times \text{Altura}^2 \text{ (m)}.$$

TABELA 1 – IMC e Significado Clínico

IMC	CLASSIFICAÇÃO	RISCO DE DOENÇAS
< 18,5	Abaixo do peso (magreza)	++
18,5 a 24,9	Peso ideal (normal)	
25 a 29,9	Sobrepeso (obesidade simples ou grau I)	++
30 a 39,9	Obesidade moderada ou grau II	+++
40 ou > 35 c/ comorbidade	Obesidade mórbida ou grau III	++++
> 50	Super-obesidade	++++
> 60	Super-super-obesidade	++++

A partir dele, verifica-se que a OM é estabelecida quando seu valor ultrapassa 40, baixando para 35 se a pessoa já apresentar comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM). Em virtude dos pacientes virem adquirindo proporções cada vez maiores, surgiram os conceitos de super-obesidade, quando o IMC ultrapassa 50 e de super-super-obesidade, quando ele vai além de 60 (MOKDAD et al, 2000; BRODOKY, 2005).

A obesidade está relacionada a vários desvios da normalidade, no que se refere a parâmetros anatômicos, fisiológicos e bioquímicos. Todos os sistemas orgânicos estão alterados em graus variáveis, dependendo de sua intensidade. Assim, distúrbios cardiovasculares,

respiratórios, endócrinos e metabólicos estão frequentemente associados à OM, podendo causar repercussões de significado clínico importante na vida dos pacientes, como também no período peri-operatório. Os índices de risco para vida aumentam progressivamente com a elevação do IMC.

Obesidade e HAS estão intimamente associadas. A forma grave da doença pode levar a alterações estruturais e funcionais cardiovasculares, mesmo na ausência de hipertensão. O alto risco para disfunção cardiopulmonar e mortalidade peri-operatória ocorre devido à redução da complacência pulmonar, da capacidade residual funcional, da capacidade vital e do volume de reserva expiratório, além do aumento do consumo de oxigênio (O₂) pela alta demanda metabólica necessária para suprir a grande massa corporal. Tudo isso eleva a incidência de hipoxemia, com aumento da morbi-mortalidade peri-operatória. O alto índice de DM também é uma constante nesse grupo de pacientes (AULER JR.; GIANNINI; SARAGIOTTO, 2003).

A prevalência de obesidade tem contribuído para o aumento da frequência de procedimentos anestésico-cirúrgicos nestes pacientes. Dessa forma, o reconhecimento das suas particularidades e alterações é de grande importância para o manejo de uma técnica anestésica adequada, visando o melhor desfecho pós-operatório.

Modificações na atividade endócrino-metabólica durante a anestesia e a cirurgia são reconhecidas e ocorrem como um mecanismo de defesa do organismo, desencadeando uma resposta complexa que envolve aferências sensitivas, o eixo hipotálamo-hipofisário e o sistema imunológico. Há elevação plasmática dos hormônios: adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol, glucagon e hormônio do crescimento (GH), das catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), das interleucinas (IL-6) e do fator de necrose tumoral (TNF- α). A resposta ao estresse cirúrgico inicia-se no período pré-operatório. Nesse momento, a ansiedade e o medo levam à liberação de catecolaminas, com aumento da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC). Associado a estas manifestações clínicas, o aumento dos níveis de ACTH, cortisol e glucagon podem induzir ou acentuar o aumento da glicemia por gliconeogênese (CHEIBUB, 1999; STOCHE et al, 2006).

Atualmente é reconhecido que o controle da glicemia em pacientes críticos implica em diminuição da morbi-mortalidade. Apesar de pouco se conhecer sobre a base molecular da resistência à insulina encontrada nesses pacientes, sabe-se que o seu controle é uma importante estratégia para a prevenção de falência de múltiplos órgãos e infecções, representando um grande avanço da terapia intensiva nos últimos anos (VAN DEN BERGHE et al, 2003; VAN DEN BERGHE, 2004; EGI et al, 2006; LENA et al, 2011).

Os objetivos ideais da técnica anestésica incluem estabilidade hemodinâmica intra-operatória, proteção neuroendócrina e metabólica contra o trauma cirúrgico, recuperação anestésica rápida, mínima repercussão na função respiratória permitindo extubação precoce, adequada analgesia intra e pós-operatória e rápido retorno das funções cognitivas.

Os fármacos agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos, cujo protótipo é representado pela clonidina, possuem propriedades benéficas e são seguros quando utilizados em anestesia como coadjuvantes. São potentes agentes simpaticolíticos e em situações de estresse, diminuem, sem suprimir, a secreção neuro-hormonal secundária à hiperativação simpático-adrenal. Têm sido utilizados para atenuar a resposta noradrenérgica decorrente da intubação orotraqueal (IOT) e da cirurgia, proporcionando estabilidade hemodinâmica via ação simpaticolítica, além de sedação, ansiólise, analgesia, redução da necessidade de anestésicos e analgésicos e atenuação da rigidez muscular induzida por opióides, sem efeitos marcantes sobre a ventilação (HAYASHI; MAZE, 1993; AANTA; SCHEININ, 1993).

Nos últimos anos, a melhor compreensão do ponto de vista molecular dos receptores autonômicos, levou ao desenvolvimento de outros compostos da mesma linhagem, porém mais seletivos, dentre eles a dexmedetomidina. É um agonista dos receptores α_2 adrenérgicos, com seletividade α_2/α_1 oito vezes maior do que a clonidina (1600:1 x 220:1). Promove ação simpaticolítica, sedação, analgesia e estabilidade hemodinâmica. Seu uso como fármaco coadjuvante administrado em infusão contínua durante a anestesia, de uma maneira em geral e especificamente na anestesia para cirurgia da obesidade mórbida ou bariátrica, encontra-se bem estabelecido na literatura, reduzindo a necessidade de anestésicos e analgésicos opióides para a indução e manutenção da anestesia e atenuando a resposta noradrenérgica (AANTA; SCHEININ, 1993; DHOLAKIA et al, 2007; BAGATINI et al, 2006).

Há poucos relatos na literatura acerca do uso da clonidina em infusão contínua como medicação coadjuvante da técnica anestésica em cirurgia bariátrica. O delineamento deste ensaio clínico baseou-se em estudos da literatura que demonstraram a segurança e a eficácia da clonidina quando administrada em infusão contínua como fármaco coadjuvante. É importante observar que dentro da realidade do serviço público de saúde, a utilização da dexmedetomidina pode ser inviável. Assim, entendemos que a procura por alternativas seguras e mais acessíveis devam também estar entre os objetivos da pesquisa clínica, justificando a motivação e a execução do presente estudo (FELD et al, 2003; SOLLAZZI et al, 2009; LANGLET et al, 2010).

Embora se saiba que os agonistas α_2 -adrenérgicos reduzam a resposta neuroendócrina ao trauma cirúrgico, vale ressaltar que não foram encontradas publicações avaliando níveis

glicêmicos peri-operatórios como marcadores desta resposta, quando a clonidina é utilizada em infusão contínua nos portadores de obesidade mórbida.

1.2. CIRURGIA BARIÁTRICA

A cirurgia bariátrica representa o tratamento mais eficaz para OM em longo prazo. Diversas técnicas foram propostas baseando-se em três modalidades: procedimentos restritivos, disabsortivos e mistos, que podem ser executados por via laparotômica ou laparoscópica. Cada técnica apresenta seus resultados e seus índices de complicações, embora os procedimentos combinados demonstrem melhores resultados (SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2005).

As primeiras cirurgias para o emagrecimento surgiram na década de cinquenta e tiveram como objetivo a redução da absorção dos nutrientes. Os primeiros procedimentos foram executados por Payne (1956) e consistiam de um “*bypass*” jejuno-ileal. Em 1967, Mason que é o pai da cirurgia bariátrica mundial, propôs uma nova técnica que se baseava em uma redução da capacidade gástrica, com restrição da ingestão alimentar (KAWAHARA, 2009).

Em 1976, a derivação bíleo-pancreática ou cirurgia de Scopinaro, um procedimento disabsortivo, passou a ser executada. Em 1982, Mason introduziu a técnica que viria a se tornar a mais popular nas décadas de oitenta e noventa, a gastroplastia vertical com bandagem, uma cirurgia restritiva que foi contestada por apresentar um maior re-ganho de peso e refluxo gastroesofágico. Em 1986, Kuzmark descreveu a técnica da banda gástrica ajustável. Corresponhia a um dispositivo de silicone envolvendo completamente o estômago, a fim de restringir a passagem dos alimentos ingeridos e a capacidade de ingestão alimentar. Tornou-se popular na Europa e na Austrália por ser menos invasiva e proporcionar perda de peso mais gradual. Nesse mesmo ano, Mal Fobi reformulou a técnica de Mason, introduzindo a separação do estômago em duas partes: uma de 100 ml por onde o alimento passava (*pouch*) e outra de 1.500 ml por onde ele não passava (estômago excluído). Criou também um anel de silicone que impedia a dilatação do estômago. (SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2005; KAWAHARA, 2009).

Em 1991, Rafael Capella, um cirurgião colombiano, sugeriu a diminuição do “*pouch*” para 30 ml, passando a protegê-lo com o intestino delgado para evitar vazamentos. Ao invés de usar o anel de silicone de Fobi, passou a utilizar um pedaço de tela de polipropileno. Surgiu então, a técnica de Fobi-Capella. Em 1993, uma técnica semelhante – *duodenal switch* foi apresentada por Marceau e Hess, ganhando popularidade nos Estados Unidos e no Canadá. Era

diferente da técnica de Scopinaro, porque realizava uma gastrectomia vertical com a confecção de um tubo gástrico de pequena curvatura e com anastomose da alça alimentar junto ao duodeno proximal. As complicações desenvolvidas foram semelhantes.

A cirurgia de “*bypass*” gastroduodenal em Y-de-Roux, que associa restrição com má absorção (mista) de Fobi-Capella, consiste na confecção de uma câmara gástrica proximal com capacidade para 30 ml através de um grampeamento horizontal da pequena curvatura do estômago até o ângulo de His, dividindo-o em duas porções. Em seguida, o jejuno é seccionado, obtendo-se dois ramos intestinais: um que vem do duodeno trazendo a secreção biliopancreática (alça proximal) e outro que constituirá a alça alimentar após a anastomose calibrada com a câmara gástrica (segmento distal). Uma anastomose jejuno-jejunal conectando a alça biliopancreática à alça alimentar reconstitui o trânsito intestinal. Como a secreção biliopancreática permanece separada nos primeiros 100 cm do tubo, não ocorre absorção alimentar neste local. Esta técnica é a mais realizada, compreendendo cerca de 65% de todos os procedimentos executados no mundo, inclusive no Brasil. É também a mais compreendida, a mais estudada e a mais efetiva para o tratamento da doença em longo prazo, considerada padrão-ouro entre toda a terapêutica da OM (SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2005; KAWAHARA, 2009).

As complicações mais freqüentes são: deiscência de anastomose, obstrução intestinal, sangramento gastrointestinal, infecções, náuseas e vômitos prolongados, colestase, anemia, desnutrição e síndrome de dumping, a qual decorre do esvaziamento rápido do coto gástrico. Os sintomas podem ser cardiovasculares ou gastrointestinais. Pouco depois da ingestão alimentar o paciente pode experimentar palpitações, sudorese, fraqueza, dispnéia, rubor, náusea, cólicas abdominais, eructação, vômitos, diarreia e até mesmo síncope. O grau de intensidade varia, resultando em um problema clínico em apenas 1 a 2% dos pacientes em alguns meses (WAY; DOHERTY, 2004; LORENTZ, ALBERGARIA; LIMA, 2007).

No ano de 1996 o Congresso para Consenso em Cirurgia da Obesidade do National Institute of Health, definiu que dieta, exercícios físicos, modificações comportamentais e medicamentos, não são efetivos para a terapêutica da OM refratária em longo prazo, estando indicado o tratamento cirúrgico (AULER JR; GIANNINI; SARAGIOTTO, 2003; LORENTZ, ALBERGARIA; LIMA, 2007).

Em 11 de julho de 2005 foi publicada no Diário Oficial da União, a Resolução nº 1.766/2005 do Conselho Federal de Medicina, discriminando as normas e os parâmetros para a cirurgia da obesidade, estando proscritos os procedimentos disabsortivos, pela alta incidência de complicações metabólicas e nutricionais em longo prazo.

O tratamento cirúrgico da OM é o mais eficiente, conseguindo manter uma perda de peso sustentada durante 16 (dezesseis) anos de cerca de 67% do peso em excesso, podendo reduzir em até 89% o risco de mortalidade dos pacientes (BAGATINI et al, 2006).

1.3. ANESTESIA PARA CIRURGIA BARIÁTRICA

Os pacientes portadores de OM apresentam alterações anátomo-fisiológicas que elevam o risco anestésico-cirúrgico. A comorbidade mais freqüente é a HAS, presente em 60% dos indivíduos, seguida pela DM não insulino-dependente. Outros problemas clínicos como síndrome da apnéia do sono obstrutiva (SASO), dislipidemias, refluxo gastroesofágico, osteoartrose e tendência à hipercoagulabilidade, também são comumente encontrados. Estes distúrbios podem influenciar negativamente o resultado peri-operatório, fazendo com que o índice de mortalidade ainda seja considerado alto (6,6%) quando comparado ao índice em não obesos submetidos à cirurgia abdominal. A morbidade pós-operatória também é mais elevada, com incidência em torno de 50% de SASO, 5% de atelectasia pulmonar e 5 a 12% de embolia pulmonar aguda. A taxa de morte prematura está aumentada em pacientes com 30% de peso excedente, dobrando naqueles com 40 a 60% além do peso ideal. O risco de morte súbita pode ser 13 vezes maior (SUDRÉ et al, 2004; LORENTZ, ALBERGARIA; LIMA, 2007).

TABELA 2 – Comorbidades mais prevalentes nos obesos

COMORBIDADES	Nº DE PACIENTES	PREVALÊNCIA (%)
Hipertensão arterial	60	40
Osteoporose	36	24
Dislipidemia	33	22
Refluxo gastroesofágico	33	22
Esteatose hepática	30	20
Diabetes mellitus	26	17
Tabagismo	23	15
Hérnia de hiato	20	13
Asma	15	10
Apnéia do sono	15	10
Colelitíase	15	10
Litíase renal	8	5,3
Hipotireoidismo	7	5,1

(Revista Brasileira de Anestesiologia Vol. 56 – Nº. 3 – p. 208, 2006)

No sistema respiratório, ocorrem profundas alterações que levam a um maior consumo de O₂ e aumento da produção de CO₂, pela alta demanda metabólica e pelo gasto energético, necessários para suprir a grande massa corporal. A complacência pulmonar diminui em até 30% do normal, devido ao comprometimento torácico e pulmonar pela infiltração gordurosa,

alterando a mecânica respiratória, com o desenvolvimento de insuficiência respiratória restritiva. Há ainda redução da capacidade residual funcional (CRF), do volume de reserva expiratório (VRE) e da capacidade vital (CV), tanto pelo efeito de massa, como pela pressão sobre o diafragma. Na posição supina, o VRE e a CRF tornam-se ainda menores, fazendo com que o volume corrente mantenha-se abaixo do volume de oclusão, com alterações da relação ventilação-perfusão e criação de um curto-circuito pulmonar, com tendência à hipoxemia. É por isso que os obesos toleram mal esta posição, dessaturando rapidamente. Cerca de 50% dos pacientes desenvolvem SASO, que está relacionada a importantes alterações fisiológicas: hipoxemia, hipercapnia, vasoconstrição pulmonar e sistêmica, policitemia e hipertensão pulmonar (BRAGA; SILVA; CREMONESI, 1999; LORENTZ, ALBERGARIA; LIMA, 2007).

A maioria das modificações no sistema cardiovascular surge como consequência da necessidade de adaptação ao excesso de gordura e ao aumento da demanda metabólica. O débito cardíaco (DC) e a volemia se elevam, uma vez que mais sangue passa a ser necessário para perfusão do excesso de massa corporal, sobrecarregando o coração, com aumento do trabalho cardíaco e hipertrofia miocárdica. Esta sobrecarga crônica de volume pode levar à insuficiência cardíaca. A HAS é freqüente e ocorre pelo aumento do volume intravascular, pela elevação do tônus simpático e por maior atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, próprios da doença. A OM é considerada também, um fator de risco para doença isquêmica, que constitui uma importante causa de morbi-mortalidade. Contribuindo para este risco estão incluídos a HAS, as dislipidemias, o DM e o sedentarismo. Os fatores de coagulação estão alterados, com diminuição do fibrinogênio e dos fatores VII e VIII, levando à hipercoagulabilidade e aumentando o risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar (AULER JR; GIANNINI; SARAGIOTTO, 2003; BAGATINI et al, 2006).

Na OM, verifica-se resistência à insulina por diminuição tanto do número de receptores, como na resposta gerada pela interação insulina-receptor levando à hiperinsulinemia. Os altos níveis basais desse hormônio devem-se primariamente a um aumento em sua secreção por hipertrofia das ilhotas pancreáticas, mas também por depuração diminuída consequente à infiltração gordurosa do fígado. Isso reflete a alta prevalência de DM nestes pacientes (BRAGA; SILVA; CREMONESI, 1999; SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2005).

O acúmulo de gordura sobre a parede abdominal acarreta um aumento linear na pressão intra-abdominal, com maior incidência de refluxo gastroesofágico e hérnia hiatal. Há também aumento da capacidade gástrica, da secreção ácida, do conteúdo do estômago e do tempo de esvaziamento gástrico por gastroparesia. Todos estes fatores contribuem para o aumento do risco

de aspiração pulmonar durante a anestesia. Cerca de 25% dos portadores de OM apresentam infiltração gordurosa do fígado, desenvolvendo hepatite gordurosa (SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2005).

A influência da obesidade na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos é um problema a mais no manuseio anestésico destes pacientes. Vale salientar que as doses recomendadas dos medicamentos, baseiam-se em estudos realizados em indivíduos com peso normal e que o seu emprego no paciente obeso pode levar a erros importantes, onde a utilização do peso real pode resultar em sobredose. Com isso, faz-se necessária a correção do peso antes da administração de fármacos nesses pacientes (BRAGA; SILVA; CREMONESI, 1999; AULER JR; GIANNINI; SARAGIOTTO, 2003).

O volume de distribuição (Vd) encontra-se aumentado, por causa da maior quantidade de massa adiposa e de massa magra, por organomegalia, pelo maior DC e volume sanguíneo e por alterações na ligação protéica tissular, elevando a fração livre dos fármacos. Em geral, o Vd dos medicamentos altamente lipofílicos está aumentado, com maior distribuição no tecido adiposo e meia-vida de eliminação prolongada. Assim, o cálculo de suas doses deveria se basear no peso real, porque a proporção que vai permanecer no compartimento central onde se encontra a biofase ou local de ação do fármaco, vai ser bem menor, já que ficará depositada no tecido adiposo. Entretanto, para evitar repercussões hemodinâmicas importantes, os medicamentos lipossolúveis são administrados preferivelmente pela dose ideal. Os compostos com baixa lipossolubilidade ou hidrofílicos demonstram Vd, depuração e meia-vida de eliminação semelhante aos indivíduos não obesos, indicando que sua dose pode ser calculada pelo peso ideal (BRAGA; SILVA; CREMONESI, 1999; SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2005).

Quanto à biotransformação, pode haver mudanças como consequência de alterações histológicas hepáticas. As reações de oxidação, redução, acetilação e hidrólise podem permanecer normais, mas as de conjugação freqüentemente estão aumentadas. A depuração pelo fígado pode estar prejudicada por causa de litíase biliar e/ou esteatose. No sistema urinário, há elevação da taxa de filtração glomerular, podendo interferir na depuração dos fármacos que não sofrem biotransformação antes de sua passagem pelos rins.

Com relação às proteínas plasmáticas, compostos que ligam-se à albumina (ácidos), parecem não sofrer alterações, entretanto aqueles que ligam-se à α_2 -glicoproteína ácida (bases) apresentam redução da fração livre, já que ela apresenta níveis sanguíneos aumentados nos

obesos mórbidos (BRAGA; SILVA; CREMONESI, 1999; SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2005).

Considerando todas as alterações descritas, o manejo anestésico dos pacientes obesos impõe cuidados especiais. A avaliação pré-anestésica deve incluir uma revisão detalhada da história clínica, um cuidadoso exame físico e a solicitação dos exames complementares pertinentes. Uma atenção especial deve ser dada à abordagem da via aérea, uma vez que são esperados problemas especiais em seu acesso durante a IOT. Alterações anatômicas variadas podem ser encontradas: face gorda, acúmulo de gordura na orofaringe e laringe, extensão limitada do pescoço, pescoço curto e largo dificultando a manipulação do cabo do laringoscópio. No exame físico, deve-se avaliar a abertura da boca, as distâncias esterno-mento e tireo-mento, a movimentação da região cervical e o teste de Mallampatti. O parâmetro mais valorizado para previsão de dificuldade de IOT nestes pacientes é a medida da circunferência do pescoço: se em torno de 40 cm indica 5% de dificuldade, mas se atingir 60 cm pode chegar a 35% o grau de dificuldade (BAGATINI et al, 2006; LORENTZ; ALBERGARIA; LIMA, 2007).

Em geral, o paciente obeso mórbido só deve receber a medicação pré-anestésica quando estiver adequadamente monitorizado, pelo risco elevado de depressão respiratória. Benzodiazepínicos de curta duração de ação em baixas doses são preferíveis e clonidina oral (3 a 4 mcg/kg de peso ideal), representa uma ótima opção. Por causa do alto risco de regurgitação e aspiração pulmonar, administra-se fármacos anti-eméticos e que também reduzam o conteúdo gástrico. Com relação aos eventos tromboembólicos, também se faz necessária sua prevenção, já que representam a principal causa de óbito no período pós-operatório. Pode-se utilizar heparina não fracionada ou de baixo peso molecular, iniciadas antes da indução anestésica e mantida a cada 12 horas até a completa mobilização do paciente (LORENTZ; ALBERGARIA; LIMA, 2007).

Como apresentam pneumopatia restritiva, durante a preparação da anestesia devem permanecer com a cabeça, os ombros e o tórax elevados em cerca de 20°, pois toleram mal a posição supina. Essa “posição de rampa” também é o posicionamento adequado para facilitar a IOT e pode ser obtida com o uso de coxins sob os ombros e a cabeça ou com um dispositivo trapezóide – trapézio de Simoni. Após a monitorização e obtenção do acesso venoso, inicia-se a indução anestésica. Todos os pacientes devem ser considerados como “estômago cheio” e submetidos à técnica de indução em seqüência rápida. Como é previsto uma maior incidência de dificuldade de IOT, o algoritmo para via aérea difícil deve ser observado, com a disponibilidade de todo o material necessário para acesso rápido à via aérea. Também pode ser realizada a

intubação com o paciente acordado sob anestesia tópica, com ou sem o auxílio de um fibroscópio (AULER JR; GIANNINI; SARAGIOTTO, 2003; BAGATINI et al, 2006).

A técnica anestésica ideal para a cirurgia bariátrica ainda não foi completamente estabelecida. Para a manutenção, a técnica balanceada ou venosa total podem ser utilizadas, de forma isolada ou associadas a bloqueios no neuroeixo. É importante que se administre fármacos de eliminação rápida e opióides de menor lipossolubilidade, para um despertar mais rápido. O uso do propofol em infusão alvo-controlada já está bastante difundido e demonstra ser uma boa opção, uma vez que não traz efeito cumulativo e proporciona estabilidade hemodinâmica. A maioria dos opióides é fortemente lipofílica e apresenta Vd aumentado nos obesos. O remifentanil, um opióide de última geração, vem sendo utilizado em vários centros, uma vez que possibilita um rápido despertar, porque é metabolizado por esterases plasmáticas e tem curta duração. Entretanto, como não é capaz de auxiliar a analgesia pós-operatória, impõe a elaboração de um esquema analgésico mais eficiente. A IOT é realizada com a utilização de succinilcolina pela técnica de seqüência rápida, com dose calculada tendo como base o peso real, uma vez que os pacientes apresentam níveis elevados de pseudocolinesterase plasmática, que é a enzima que metaboliza este bloqueador neuromuscular adespolarizante (BAGATINI et al, 2006; LORENTZ, ALBERGARIA; LIMA, 2007).

A dexmedetomidina, um fármaco agonista α_2 -adrenérgico, vem sendo administrada com segurança e com bons resultados em vários serviços, como coadjuvante da técnica anestésica para cirurgia da obesidade. Promove a redução dos níveis plasmáticos de NA e atenua a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico e à IOT. Além disso, permite uma recuperação mais rápida com deambulação mais precoce, diminuindo os riscos de complicações respiratórias e tromboembólicas. É administrada através de bomba de infusão contínua na dose de 1 mcg/kg de peso ideal, durante 10 minutos antes da indução anestésica, sendo mantida, em seguida nas doses de 0,2 a 0,7 mcg/kg/h de peso ideal (SUDRÉ et al, 2004; BAGATINI et al, 2006).

1.4. CLONIDINA

1.4.1. Histórico

Mecanismos adrenérgicos de analgesia têm sido reportados há mais de cem anos. A cocaína, o primeiro anestésico espinhal a ser utilizado na história da anestesia, produz analgesia primariamente por sua ação anestésica local, mas também inibe a receptação de noradrenalina (NA) e produz analgesia espinhal, em parte, por aumento do estímulo noradrenérgico dos adrenoreceptores α_2 . Perto do final do século dezenove, foi demonstrado que a adrenalina

produzia analgesia espinhal em animais, um efeito agora reconhecido como secundário à estimulação α_2 -adrenérgica. Aproximadamente há setenta anos, seu uso pela via espinhal foi introduzido com o objetivo de produzir analgesia clínica, embora atualmente seja utilizada somente junto aos anestésicos locais para obtenção deste efeito (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996).

A síntese da clonidina, protótipo e primeiro agonista α_2 -adrenérgico utilizado clinicamente, ocorreu no início da década de 60, inicialmente para uso como descongestionante nasal. A expectativa era de que o efeito adrenérgico pudesse provocar vasoconstrição da mucosa nasal, desobstruindo as vias aéreas superiores. A pequena amostra do novo composto foi fornecida ao departamento médico de um Laboratório Farmacêutico. Uma secretária que havia contraído um resfriado foi medicada com algumas gotas nasais. Houve então, uma grande surpresa quando ela dormiu ininterruptamente por cerca de vinte e quatro horas. Além disso, desenvolveu hipotensão arterial, bradicardia importante e secura na boca. A dose total foi posteriormente calculada como equivalente a cerca de vinte tabletes do medicamento (SIMONI, 2008).

Durante os testes subseqüentes, tornou-se claro que se tratava de um agente anti-hipertensivo, sendo introduzido no mercado em 1966 para este uso clínico, obtendo bons resultados. Entretanto, como um dos efeitos indesejáveis era sedação e com o surgimento de fármacos mais específicos, a clonidina foi posta em segundo plano na terapêutica da hipertensão (SIMONETTI; VALINETTI; FERREIRA, 1997).

Nos últimos vinte e cinco anos foram esclarecidos os mecanismos de ação da clonidina e seu efeito sedativo, uma vez elucidado, foi o ponto de partida para as outras indicações clínicas. As propriedades analgésicas dos agonistas α_2 -adrenérgicos foram descritas inicialmente por Paalzow (1974), quando os efeitos anti-nociceptivos da clonidina foram evidenciados após administração em ratos submetidos à espancamento. Antes desse período, foi reportado também a ausência de depressão respiratória com seu uso (MAXWELL, 1969). Em 1984, Tamsen e Gordh, depois de testarem a neurotoxicidade do fármaco em animais experimentais, injetaram uma preparação parenteral através da via peridural em dois pacientes portadores de dor crônica oncológica, correspondendo à sua primeira utilização no neuroeixo. Desde então, uma avaliação toxicológica completa sugeriu que o medicamento era seguro para uso na região neuroaxial, sendo a maioria das publicações sobre clonidina em analgesia, advindas da Europa. O fármaco passou a ser empregado por anestesiológicos europeus no início da década de noventa, como

medicação pré-anestésica e coadjuvante da anestesia geral e da anestesia regional (ALVES; BRAZ; COSTA, 2004).

Dessa forma, a clonidina vem merecendo expressivo interesse no campo da anestesiologia por apresentar ampla versatilidade de utilização: na cirurgia cardíaca e vascular, na cirurgia oftálmica, na terapêutica da dor aguda e crônica, na sedação em terapia intensiva e na analgesia pós-operatória, inclusive de pacientes pediátricos. A base para a aprovação da clonidina nos Estados Unidos pelo FDA (*Food and Drugs Administration*) apoiou-se no sucesso de sua utilização na dor intratável em um estudo randomizado com 85 (oitenta e cinco) pacientes portadores de câncer avançado com quadro algico não responsivo à dose máxima de opióides pela via oral e/ou peridural. Neste ensaio, a média dos escores obtidos através da escala visual analógica da dor (EVA) foi bem menor naqueles que receberam a clonidina (EISENACH et al, 1995). O grupo de pesquisadores liderados por Eisenach (1989;1996) realizou outros estudos que consolidaram a indicação do α_2 agonista na anestesia regional.

Mais recentemente, a medetomidina, a ramifidina, a dexmedetomidina e o mivazerol foram descritos e passaram a ser utilizados em anestesiologia veterinária (OLIVEIRA; NOGUEIRA, 2006). Depois de vários estudos, o uso da dexmedetomidina foi aprovado em 1999 pelo FDA para uso em humanos, principalmente para sedação de pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Além disso, pelo fato de poder proporcionar maior estabilidade hemodinâmica em resposta à IOT e ao estresse cirúrgico, diminuição na necessidade de anestésicos venosos e inalatórios, ação sedativa e analgésica, fez com que passasse a ser administrada como coadjuvante da anestesia, particularmente dos pacientes obesos mórbidos. A descoberta de um antagonista α_2 -adrenérgico específico, o atipamezol, tornou a utilização da dexmedetomidina mais segura na prática anestesiológica (MANTZ, 1999; BAGATINI et al, 2002).

1.4.2. Receptor Alfa2-Adrenérgico

Os agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos foram introduzidos na prática clínica após vários estudos sobre a biologia de seus receptores, sua localização e suas funções, diferentemente dos analgésicos opióides, os quais começaram a ser utilizados antes do reconhecimento dos seus receptores e mecanismos moleculares de ação (BYLUND; U'PRITCHARD, 1983; BYLUND, 1988).

Duas nomenclaturas diferentes revelam a existência de três subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos. A primeira baseia-se em estudos farmacológicos e reconhece três isoreceptores:

α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} , com grau de homologia entre si em termos de seqüência de aminoácidos, de 72% a 75%. A nomenclatura baseada em estudos de biologia molecular classifica-os em α_{210} , α_{22} e α_{24} , de acordo com a localização cromossômica dos genes que os codificam, sendo encontrados respectivamente nos cromossomos 10, 2 e 4. Correspondem aos subtipos α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} da outra classificação (LOMASNEY et al, 1990; MAZE, 1992).

A estrutura dos α_2 adrenoreceptores é semelhante à maioria dos outros receptores neuronais, como os receptores adrenérgicos α_1 e β , receptores muscarínicos, receptores da dopamina, dos opióides, da adenosina e da serotonina (MAZE, 1992). Cada receptor é composto por uma única cadeia polipeptídica que apresenta configuração serpentiforme, voltando sete vezes o plano de membrana, ou seja, é do tipo metabotrópico heptahelicoidal. A cadeia polipeptídica encontra-se dobrada, formando sete alças ou domínio hidrofóbicos, cada uma constituída por vinte a trinta aminoácidos em forma de alfa-hélice trans-membrana. São, portanto, receptores de membrana e estão acoplados a sistemas efetores intracelulares. Os segmentos trans-membrana hidrofóbicos são os sítios ligantes e de reconhecimento para o neurotransmissor. Na face citoplasmática da membrana existem os pontos de contato para a proteína G intermediária (proteína ligante nucleotídeo-guanina). Todos os receptores adrenérgicos estão funcionalmente ligados a ela e se denominam receptores acoplados à proteína G (GPCR) (MAZE, 1992; ALVES; BRAZ; VIANNA, 2000).

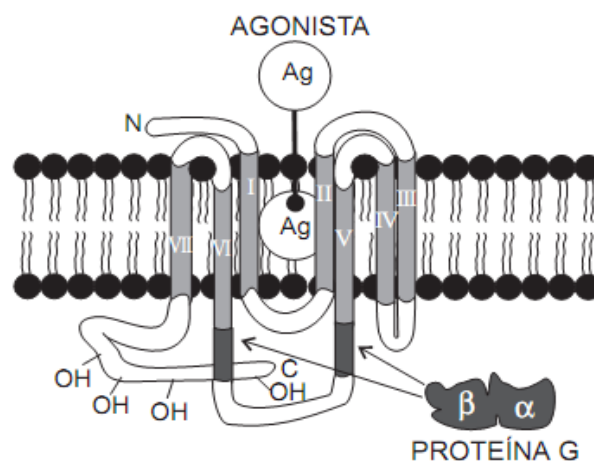


FIGURA 1 – Estrutura do receptor α adrenérgico ligado à proteína G (SIMONETTI; VALINETTI; FERREIRA, 1997)

A proteína G é responsável pela sinalização celular e acopla o receptor ao sistema efetor, o qual pode estar representado por um canal iônico ou uma enzima. Este vínculo corresponde à

primeira etapa da cascata de transdução de sinais, que controla numerosos aspectos da função celular. Os principais alvos desta proteína são: a adenilciclase – enzima responsável pela formação de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), a fosfolipase C e os canais iônicos de cálcio (Ca^{++}) e de potássio (K^+), os quais são abertos quando esta proteína liga-se a um sítio existente na molécula do canal (CASEY; GILMAN, 1988).

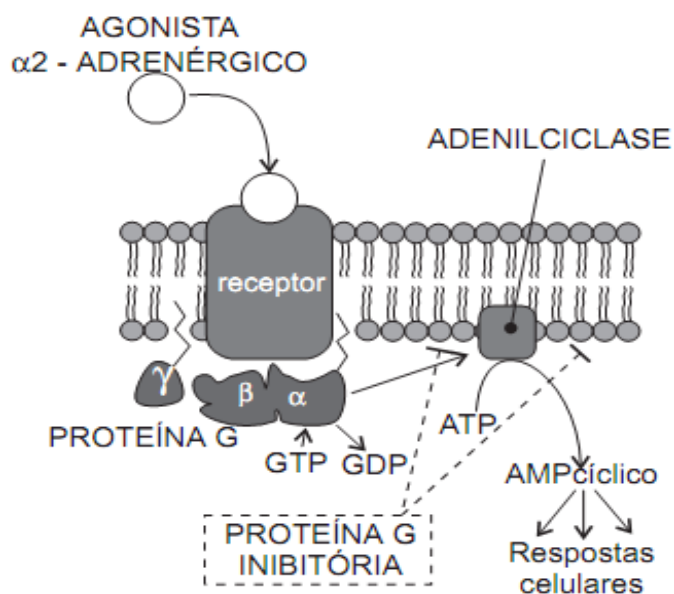


FIGURA 2 – Mecanismo molecular de ação dos Agonistas α_2 adrenérgicos (SIMONETTI; VALINETTI; FERREIRA, 1997).

Os mecanismos moleculares de ativação dos α_2 adrenoreceptores têm sido abordados em muitos estudos. Quando são ativados por um fármaco agonista como a clonidina, eles inibem a enzima adenilciclase que é responsável pela conversão do ATP (adenosina trifosfato) intracelular em AMPc, o qual vai atuar como segundo mensageiro em muitos processos do catabolismo celular. Esta molécula controla muitos aspectos da função celular: enzimas envolvidas no metabolismo energético, divisão e diferenciação celulares, transporte de íons, canais iônicos e proteínas contráteis do músculo liso. Com a diminuição dos níveis de AMPc e redução da estimulação da proteino-quinase dele dependente, há o impedimento da fosforilação de proteínas alvo-reguladoras com mudanças na resposta biológica celular. (SIMONETTI; VALINETTI; FERREIRA, 1997).

Em alguns casos, entretanto, verifica-se que esta diminuição na produção de AMPc não é suficiente para explicar todos os efeitos dos agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos. Simultaneamente, outros mecanismos complementares acontecem: a) ativação de proteínas Gi

(inibitórias) ligadas aos canais de K^+ gerando efluxo do íon através dos canais ativados, com alteração da condutância da membrana ao K^+ , hiperpolarizando as células neuronais. A consequência destes efeitos é a diminuição da excitabilidade do sistema nervoso central (SNC) e supressão da atividade neuronal; b) a ativação destes receptores também pode bloquear a entrada de Ca^{++} no terminal nervoso, por inibição dos canais voltagem-dependentes associados à proteína G. Esta ação parece estar envolvida com os efeitos inibitórios que os fármacos α_2 agonistas causam na exocitose de neurotransmissores como a NA, modulando diretamente os componentes do aparato de liberação vesicular na terminação nervosa pré-sináptica através de um mecanismo de retroalimentação negativo (HAYASHI; MAZE, 1993).

Os receptores adrenérgicos fazem a interface entre as catecolaminas endógenas e as suas células-alvo que se apresentam distribuídas por todo o corpo. Os receptores α_1 adrenérgicos estão localizados principalmente na membrana pós-sináptica, enquanto que os receptores α_2 podem ser encontrados em localização pré-sináptica, pós-sináptica e até mesmo extra-sináptica. Assim, estão em várias regiões do sistema nervoso central e periférico e em tecidos não neuronais, onde promovem diversas funções fisiológicas. Exemplos de localização desses receptores são: plaquetas, fígado, pâncreas, rins, olhos e tecido adiposo. No SNC, têm expressão abrangente no corno dorsal da medula espinhal, no locus ceruleus, no núcleo do trato solitário, no núcleo reticular lateral, no núcleo dorsal do vago e no sistema colinérgico espinhal (HAYASHI; MAZE, 1993; ALVES; BRAZ; VIANNA, 2000).

O receptor α_{2A} tem localização principalmente pré-sináptica nas terminações nervosas adrenérgicas, constituindo a mais expressiva representação pré-sináptica destes receptores, embora o receptor α_{2C} também possa estar presente. Atuam através da inibição da liberação de NA dentro da fenda sináptica, nas terminações nervosas simpáticas e nos neurônios noradrenérgicos do SNC, através do mecanismo de retroalimentação negativo, já referido anteriormente, modulando assim o sistema noradrenérgico de uma forma sistêmica. Os efeitos centrais correspondem a uma redução do tônus simpático e conseqüente aumento do tônus parassimpático por ação nos centros vasomotores do bulbo. Com isso, ocorre diminuição da resistência vascular sistêmica (RVS), da PA, do DC, do estado inotrópico do miocárdio e da FC. Estes receptores estão implicados em muitas funções fisiológicas, tais como: antinocicepção, sedação, hipnose, simpatólise, hipotermia e mudanças de comportamento (MACMILLAN; HEIN; SMITH, 1996).

O receptor α_{2B} é pós-sináptico e localiza-se na musculatura lisa dos vasos. Sua estimulação leva à vasoconstrição e elevação da PA, estando inclusive envolvido na gênese da

hipertensão essencial e se contrapondo ao efeito hipotensivo dos receptores α_{2A} . Adicionalmente, ele é o mediador da antinocicepção exercida pelo óxido nítrico e atua também na termoregulação central. Muitas outras ações têm sido atribuídas aos receptores α_2 pós-sinápticos, incluindo a inibição da liberação de insulina, inibição da motilidade intestinal, estimulação da liberação do hormônio do crescimento (GH) e inibição da liberação do hormônio antidiurético (ADH) (LINK; DESAI; HEIN, 1996; JOHNSON; GRECU; LAWSON, 2009). O receptor α_{2C} modula a transmissão dopaminérgica, variações no comportamento e induz hipotermia. (SALLINEN; LINK; HAAPALINNA, 1997; SCHEININ; SALLINEN; HAAPALINNA, 2001).

Todos os três subtipos podem ser identificados nas terminações nervosas pós-sinápticas da musculatura lisa dos vasos e podem promover vasoconstrição ao serem estimulados.

Os receptores α_2 -adrenérgicos são também encontrados em vias colinérgicas, podendo inclusive modular a atividade parassimpática. Achados demonstram que a estimulação dessa via tem um importante papel na modulação do reflexo barorreceptor, aumentando sua sensibilidade, além da mediação vagal da FC (JOHNSON; GRECU; LAWSON, 2009).

Os três subtipos de receptores têm afinidades similares aos agonistas naturais, adrenalina e noradrenalina, como também pelos não naturais ou parciais, representados pelos fármacos agonistas α_2 -adrenérgicos. Seus efeitos não são subtipo-seletivo e conseqüentemente, a resposta farmacológica resulta da interação dos três subtipos (BYLUND, 1988).

Todos os receptores produzem ação celular através da proteína G. O que parece distinguir é a localização do receptor, por exemplo, o receptor α_{2A} demonstra acoplar-se em uma forma inibitória do canal de Ca^{++} no locus ceruleus, enquanto nos vasos, o subtipo α_{2B} apresenta uma forma excitatória do mesmo mecanismo efetor. Além disso, o efeito vai diferir dependendo da localização, por exemplo, no locus ceruleus causa sedação, enquanto na medula espinhal promove analgesia (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000).

Apesar das evidências que apóiam a teoria da ocupação dos α_2 adrenoreceptores, não se exclui a participação de outros mecanismos de ação para os efeitos farmacológicos dos fármacos agonistas. Alguns destes agentes, como clonidina e dexmedetomidina, possuem em sua estrutura química um anel imidazólico, o qual lhes possibilita a interação com outros receptores não adrenérgicos, do tipo imidazolina (I).

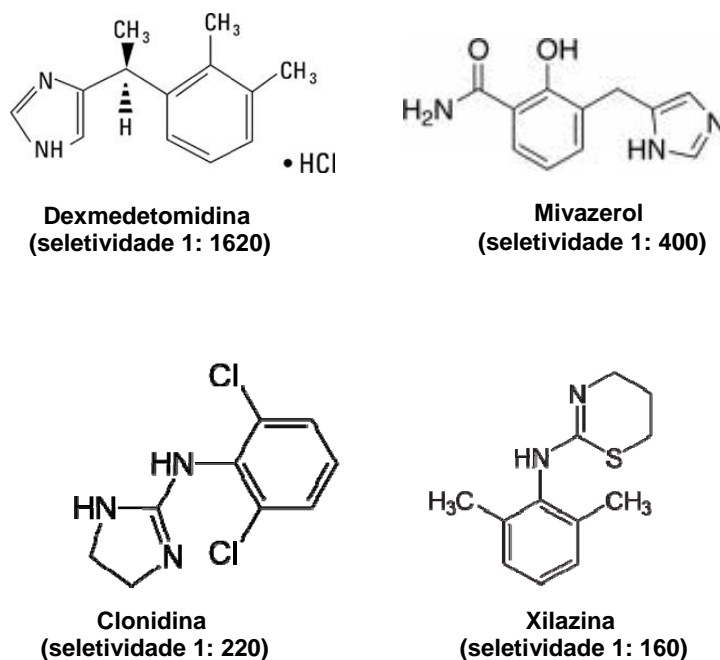


FIGURA 3 – Estrutura química dos agonistas α_2 adrenérgicos.

Algumas propriedades farmacológicas são traduzidas também pela ativação destes receptores, tais como: diminuição do efluxo simpático central, efeito hipotensivo e anti-arritmogênico. Dentre os três subtipos I_1 , I_2 e I_3 , o I_1 localiza-se no SNC, particularmente nos núcleos ventro-lateral e ventro-medial do bulbo, os quais pertencem ao centro vasomotor da formação reticular. Os dois núcleos agem na manutenção do tônus do sistema cardiovascular e da PA, estando a manutenção do efluxo simpático central sob ação apenas do núcleo ventro-lateral. É dessa maneira que os receptores I_1 estão envolvidos no controle central da PA. Os receptores I_2 localizam-se no fígado, nas plaquetas, nos adipócitos, nos rins, na medula adrenal e no córtex frontal. A farmacologia de I_3 permanece desconhecida (HAMILTON, 1992; 1995; EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996).

Os receptores I_1 apresentam elevada afinidade com os vários agonistas α_2 -adrenérgicos e em alguns casos, a estimulação dos dois tipos de receptores, imidazolínicos e adrenérgicos, leva a respostas fisiológicas semelhantes. Estudos apontam que a atividade hipotensora da clonidina e de outros agonistas é também mediada por eles. A ativação dos receptores imidazolínicos situados no núcleo reticular lateral parece contribuir para a bradicardia que os agentes α_2 -

adrenérgicos podem causar (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996; REIS; REGUNATHAN; MEELEY, 1992).

1.4.3. Antagonistas dos Receptores Alfa2-Adrenérgicos

Os fármacos que antagonizam os α_2 adrenoreceptores mais conhecidos são: a ioimbina, a tolazolina, o idazoxan, o atipamezol, o efaroxan e a fentolamina. A diferença entre eles está no grau de facilidade de ligação aos receptores imidazolínicos e na especificidade e seletividade frente aos receptores α_2 -adrenérgicos (VILLELA; NASCIMENTO JR., 2002; MIDLETON et al, 1999).

1.4.4. Farmacocinética

Os fármacos agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos em ordem decrescente de afinidade ao receptor são: dexmedetomidina, mivazerol, clonidina e xilazina. Estão divididos em três grupos: imidazolininas, feniletilaminas e oxalozepinas. Como exemplo de feniletilamina, tem-se a alfametilnoradrenalina, de oxalozepina, o azepexol e de imidazolina, a clonidina, a dexmedetomidina e o mivazerol (MIZOBE; MAZE, 1995).

A clonidina, um composto imidazólico e um agonista parcial dos receptores α_2 -adrenérgicos, apresenta uma seletividade α_2 / α_1 de 220 x 1. É a referência entre os fármacos agonistas α_2 -adrenérgicos. Como possui um anel imidazolínico em sua estrutura química, atua também nestes receptores, entretanto, sua ação é dezesseis vezes mais potente junto aos receptores α_2 -adrenérgicos. (KHAN; FERGUSON; JONES, 1999; HAYASHI; MAZE, 1993).

Como agonista parcial, apesar de não possuir um anel catecol em sua estrutura como as catecolaminas, apresenta marcada similaridade espacial com a NA, sendo capaz de mimetizar sua ação frente ao α_2 adrenoceptor, bloqueando-o e com isso exercendo efeito simpaticolítico (RANG et al, 2004).

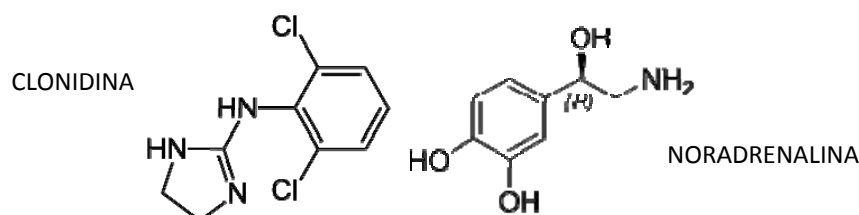


FIGURA 4 - Estrutura molecular da Clonidina x Noradrenalina.

A clonidina pode ser utilizada por via oral, endovenosa, intramuscular, no neuroeixo em anestésias peridurais e subaracnóideas, nos bloqueios de nervos periféricos, por via transdérmica e retal, principalmente em crianças. Comparativamente, ao serem utilizadas concentrações semelhantes, os efeitos são mais pronunciados por via subaracnóidea (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996).

Após administração oral, a absorção é rápida (entre 20 a 30 minutos) e quase completa (70% a 80%), atingindo nível sérico máximo dentro de 60 a 90 minutos. A taxa de ligação protéica é de 20%, sendo seu Vd de 1,7 a 2,5 l.kg e seu *clearance* de 1,9 a 4,3 ml.min.kg. Sofre metabolização hepática em compostos inativos da ordem de 50%, sendo o restante excretado de forma inalterada na urina. Após uso oral, cerca de 20% é eliminado pelas fezes. Apresenta meia-vida de eliminação de 9 a 12 horas, que pode ser prolongada na vigência de insuficiência renal.

Devido à sua elevada lipossolubilidade, a clonidina atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, distribuindo-se amplamente no SNC e interagindo com os receptores α_2 -adrenérgicos espinhais e supra-espinhais.

As preparações comerciais existentes no mercado são de 100, 150 e 200 microgramas (mcg), na forma de comprimidos e de 150 mcg na forma injetável, com a denominação comercial de: *Atensina*®, *Catapress*® e *Clonidin*®.

1.4.5. Farmacodinâmica

Efeitos sobre o Sistema Nervoso

Sedação

Esta é uma das mais importantes ações promovidas pela clonidina e é observada independentemente da via em que foi administrada, sendo um efeito dose-dependente.

O locus ceruleus é formado por um pequeno núcleo localizado na substância cinzenta da ponte, na parte superior do tronco cerebral e sob o assoalho do quarto ventrículo. Constitui o maior núcleo noradrenérgico do SNC, contendo alta densidade de receptores α_2 -adrenérgicos. As principais vias noradrenérgicas ascendentes e descendentes originam-se nessa região, estabelecendo conexões difusas com o córtex, o hipocampo, o cerebelo e a medula espinhal. Mantém ainda eferências para a formação reticular e seus centros vasomotores. Apresenta importante função regulatória do ciclo sono-vigília e corresponde ao principal local de ação dos agonistas α_2 -adrenérgicos, através do qual promovem a hipnose e a diminuição do tônus

simpático central. Além disso, o locus ceruleus tem sido associado à regulação do despertar, atenção, orientação, aprendizagem e memória, estresse, nocicepção, funções autonômicas e endócrinas (ALVES; BRAZ; VIANNA, 2000; SCHEININ; SCHWINN, 1992).

O glutamato e a acetilcolina são as substâncias excitatórias mais importantes encontradas nesta região, enquanto que o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a glicina inibem sua excitabilidade. A ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos neste local, induz a atenuação de sua atividade mediante aumento da estimulação de interneurônios inibitórios, particularmente através da via do GABA, levando assim à depressão do SNC (SCHEININ; SCHWINN, 1992).

A NA atua difusamente no cérebro e contribui para a coordenação das funções neurais envolvidas com o estado de vigília. A clonidina silencia os neurônios do locus ceruleus por diferentes mecanismos, por intermédio de proteínas G regulatórias modulando a liberação de NA. Permite então, um nível ímpar de sedação com um modelo de sono assemelhando-se ao natural. A infusão contínua do fármaco em doses de 0,3 a 0,7 mcg/kg/h mantém uma sedação diferenciada, em que os pacientes parecem estar dormindo, mas na realidade podem ser prontamente acordados, além de não haver alterações importantes na função respiratória. O agonista produz aumento nos estágios I e II do sono por ação no locus ceruleus (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000; EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996).

Ansiólise

Uma importante característica da clonidina é sua capacidade de causar ansiólise através da modulação do sistema noradrenérgico, a qual pode ser comparada com o efeito estabelecido com o uso dos benzodiazepínicos, sendo sua ação potencializada com a associação deste outro fármaco. É importante observar que o uso de doses maiores do agonista α_2 -adrenérgico pode levar à perda da especificidade α_2 , com conseqüente ativação dos α_1 adrenoceptores, levando a um efeito ansiogênico significativo (HAYASHI; MAZE, 1993; CARABINE; MILLIGAN; MOORE, 1991).

Devido aos efeitos ansiolíticos e sedativos associados à capacidade em atenuar respostas hemodinâmicas no período peri-operatório e diminuir as doses necessárias dos agentes anestésicos, a clonidina vem sendo utilizada em anestesiologia. Estudo publicado na década de 90, duplo-cego e controlado com 40 (quarenta) pacientes submetidos à cirurgia abdominal de grande porte, procurou demonstrar sua ação no período peri-operatório, observando a resposta simpática. Foi evidenciada diminuição importante na concentração das catecolaminas

plasmáticas, comprovando o efeito simpaticolítico (DORMAN et al, 1997; GAUMANN; BRUNET; JIROUNEK, 1992).

Analgesia

Os receptores α_2 -adrenérgicos localizam-se nas terminações aferentes primárias periféricas e espinhais, em neurônios na lâmina superficial da medula espinhal e em diferentes núcleos do tronco cerebral implicados na analgesia. Quando são ativados, causam intensa resposta analgésica periférica, supra-espinhal e principalmente espinhal, decorrente da estimulação dos receptores α_2 pós-sinápticos das vias descendentes noradrenérgicas e também de neurônios colinérgicos, à liberação de óxido nítrico e de opióides endógenos, como as encefalinas (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996; NAKAMURA; FERREIRA, 1988).

Juntamente com o sistema opióide inibitório descendente, o sistema noradrenérgico central apresenta importante papel na modulação inibitória do estímulo nociceptivo central, havendo inclusive uma interação entre os dois. Os corpos celulares dos neurônios noradrenérgicos centrais estão localizados na ponte, bulbo e medula espinhal onde formam grupos que enviam axônios ao córtex, sistema límbico, hipotálamo, medula e cerebelo. Destes, os mais importantes encontram-se no locus ceruleus, que estabelece conexões difusas para várias regiões do SNC: córtex, hipocampo, cerebelo e corno dorsal da medula, de onde originam os cinco principais tratos noradrenérgicos (REDDY; MADERDRUT; YAKSH, 1980).

Os efeitos anti-nociceptivos do sistema noradrenérgico central parecem ser mediados somente pelos receptores α_2 -adrenérgicos, uma vez que podem ser antagonizados pelos seus bloqueadores e não são influenciados pelos antagonistas dos receptores β adrenérgicos. Embora esses receptores possam estar localizados pré e pós-sinápticamente, os sítios espinhais envolvidos com a antinocicepção são pós-sinápticos (HYLDEN; WILCOX, 1983). Foi também descartada a participação de um mecanismo opióide nesta resposta induzida pela ativação dos α_2 adrenoreceptores, uma vez que a naloxona, um antagonista opióide, não é capaz de reverter a analgesia promovida pelos agonistas α_2 -adrenérgicos (YASH, 1985).

Evidências experimentais sugerem que o mecanismo analgésico é originado na transmissão em neurônios glutamatérgicos, havendo redução da biodisponibilidade de glutamina no SNC, a qual atua como um substrato precursor do glutamato. A ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos leva a uma diminuição de sua concentração em nível celular (OLIVEIRA; NOGUEIRA, 2006).

Muitas razões apontam para uma interação entre o sistema α_2 -adrenérgico e colinérgico centrais na liberação da acetilcolina como um importante mecanismo de analgesia. Experimentos realizados em animais com uso de clonidina intratecal, confirmaram o envolvimento colinérgico por ativação da via muscarínica na analgesia induzida por este fármaco. Foi observado elevação nos níveis de acetilcolina no líquido, sugerindo que parte dessa ação também se deve à ativação do sistema colinérgico espinhal. Esta hipótese é sustentada pela evidência de aumento na concentração de acetilcolina no líquido humano, após utilização de clonidina intratecal, sendo a analgesia peridural potencializada pela neostigmina (um agente inibidor da colinesterase, enzima responsável pela metabolização da acetilcolina na sinapse colinérgica). Receptores colinérgicos foram encontrados nos terminais aferentes primários e em alguns núcleos noradrenérgicos do tronco encefálico, onde podem contribuir para o efeito anti-nociceptivo (GORDH et al, 1989; HOOD; EISENACH; TUTTLE, 1995).

A substância gelatinosa do corno dorsal da medula espinhal apresenta uma alta densidade de receptores α_2 -adrenérgicos. Sua estimulação por ação da clonidina, inibe o gatilho dos neurônios nociceptivos nesta região, havendo bloqueio da liberação de substância P, um neuropeptídeo excitatório local que promove estímulo da transmissão dolorosa. Com isso, verifica-se a abolição da informação nociceptiva vinda da periferia. O óxido nítrico está implicado no mecanismo central de nocicepção, por modificar a liberação da substância P e de glutamato. Sua ação é aumentada com o uso da clonidina (MURATA et al, 1989; XU; DALSGAARD; WIESENFELD, 1992).

Pesquisas recentes têm demonstrado que a clonidina apresenta papel relevante na modulação do processo doloroso, inibindo a condução nervosa através das fibras aferentes do tipo A δ e C, que se relacionam com a transmissão do estímulo nociceptivo. As fibras A δ , mielinizadas, são responsáveis pela mediação da dor do tipo discriminativa, em pontada e de localização mais precisa, de início rápido, enquanto que as fibras C, amielínicas, mediam a dor secundária, em ardência ou queimação, mal localizada, difusa, prolongada e que surge mais tardiamente. Com isso, este agonista é capaz de exercer um efeito neuroprotetor ao bloquear a cronificação do processo doloroso (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996; GAUMANN; BRUNET; JIROUNEK 1992).

Alguns autores sugerem que a clonidina apresenta ação anestésica local própria através do bloqueio de condução das fibras A δ e C, com aumento da condutância ao potássio, além de intensificar o bloqueio de condução dos anestésicos locais. Esta propriedade motivou sua utilização em combinação com anestésicos locais para bloqueio de nervos periféricos, embora

não se encontra receptores α_2 -adrenérgicos nesse nível. Além disso, pode causar vasoconstrição local e diminuir a dispersão e remoção do anestésico local em torno das estruturas nervosas, prolongando o seu efeito (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996; PÖPPING et al, 2009). A clonidina pode atuar em todos os estágios do processo doloroso, ou seja, na transcrição, na transdução e na modulação.

Cognição

A projeção noradrenérgica cerúleo-cortical exerce importante papel na função cognitiva. Há evidências de que neurotransmissores liberados pelas projeções ascendentes modulam a expressão de aspectos complexos da atividade cortical, havendo correlação entre sua ativação e a atenção seletiva em humanos e em animais. Estudos acerca dos efeitos fisiológicos dos agonistas α_2 -adrenérgicos em pacientes portadores de doenças associadas a déficits naturais na atividade noradrenérgica central, como a Psicose de Korsakoff's, dão suporte ao fato de que este sistema modula processos relacionados à atenção e à memória espacial de trabalho (MAIR; MCENTREE, 1986; COULL, 1994).

Nos últimos vinte anos, a NA tem sido apontada como responsável pela regulação da atenção e da memória espacial de trabalho, que são funções do córtex pré-frontal (CPF). As funções cognitivas desempenhadas por essa região cerebral representam o maior avanço no repertório cognitivo humano e seus circuitos têm habilidade única de representar a informação frente a uma situação de distração, quando então, somos capazes de utilizar nosso conhecimento representacional espacial guiando nossa conduta, pensamento e resposta. Este processo é denominado memória espacial de trabalho e origina-se nas células piramidais do CPF, que sofrem uma excitação recorrente (“voltar à lembrança”) permitindo um período de retardo, seguido por uma fase em que há associação com um local específico do campo visual a quem a “sugestão” é apresentada. O funcionamento integral do CPF assegura a regulação do nosso foco de atenção, a inibição de uma resposta motora inadequada e o planejamento da futura resposta. Déficit em seu funcionamento estão evidentes em muitos distúrbios neuropsiquiátricos e no processo normal de envelhecimento (RAMOS; ARNSTEIN, 2007; MIDDLETON et al, 1999).

Os neurônios noradrenérgicos originados no lócus ceruleus projetam-se para várias regiões cerebrais, incluindo o CPF, que abriga os impulsos corticais altos para seus neurônios. A interação entre as fibras nervosas dessas conexões é feita pela NA, através dos receptores adrenérgicos α_1 , α_2 e β , existindo maior afinidade pelos α_2 adrenoreceptores. O receptor α_2 pré-sináptico é o que existe em maior abundância no CPF.

A NA está idealmente localizada no cérebro para coordenar as funções neurais envolvidas no estado de vigília. As células do locus ceruleus permanecem silenciosas durante o sono REM (“*rapid eye movement*”), tendo seu disparo aumentado no estado de vigília. Durante essa fase, o locus ceruleus mantém seus neurônios em um chamado “estado de fase”, com um pequeno número de disparos espontâneos, os quais aumentam quando é de interesse para o animal. Em situações de estresse, as células entram em um estado tônico e aumentam seus disparos espontâneos. A interação entre estes dois estágios foi observada em um estudo realizado por Rajkowski et al (1998) com macacos submetidos a uma tarefa contínua, onde tinham que diferenciar o estímulo correto daquele que provocava distração. Foi observado que ao estarem alertas e atentos, as células do locus ceruleus mantinham-se no estado de fase e disparavam apenas com o objetivo correto. Em contraste, quando estavam sonolentos ou estressados, cometiam erros e o locus ceruleus respondia para a distração, com menor resposta para o objetivo. Estes dados levaram à hipótese de que o CPF regula de forma apropriada a resposta do locus ceruleus durante o estado de alerta, guiando nossa conduta nas situações em que estamos no controle, mas sob estresse, demonstra perda desse efeito (RAMOS; ARNSTEIN, 2007).

A importância da NA e o disparo do locus ceruleus para regulação da atenção, tem sido especulada há muito tempo. Ensaio farmacológico em animais envolvendo a depleção das catecolaminas através do uso crônico de reserpina (fármaco que bloqueia o transporte da NA para o interior das vesículas sinápticas, fazendo com que ela seja rapidamente degradada pela monoamino-oxidase - MAO), indicam que a memória espacial de trabalho do CPF pode ser restaurada pela administração de compostos que mimetizam a ação da NA nos receptores α_2 -adrenérgicos.

A clonidina tem sido apontada como capaz de melhorar a memória espacial de trabalho, sugerindo um aumento na função do CPF. O agonista foi capaz de melhorar essa memória em pacientes portadores de doença de Parkinson, que presumivelmente apresentam depleção de catecolaminas no CPF. Segundo estudo realizado por Mair e McEntree (1986) foi demonstrado um aumento da memória espacial de trabalho com o uso da clonidina em pacientes com doença de Alzheimer e com Amnésia de Korsakoff's, com resultado mais efetivo naqueles com sinais de grandes perdas noradrenérgicas. O fármaco exerce um importante efeito neuromodulador da função cortical superior, aumentando a conectividade efetiva entre o locus ceruleus, o córtex parietal e o córtex pré-frontal. Representa então, a primeira classe de fármaco sedativo capaz de aumentar o desempenho cognitivo (RAMOS; ARNSTEIN, 2007; MIDDLETON et al, 1999; KAMIBAYASHI; MAZE, 2000).

Efeitos sobre o Sistema Cardiovascular

A clonidina age sobre o sistema cardiovascular (SVC) de forma periférica e central. A ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos nas terminações nervosas periféricas promove inibição da excitação da NA, explicando em parte, a hipotensão arterial e a bradicardia que podem ocorrer com seu uso. A incidência do efeito hipotensivo, com queda acima de 20% dos valores basais, atinge cerca de 30% dos pacientes. Por outro lado, a estimulação dos adrenoreceptores α_2 pós- sinápticos no endotélio vascular provoca vasoconstrição da musculatura lisa das veias e artérias, aumentando a PA. Já no SNC, o efeito ocorre principalmente através do centro vasomotor do núcleo do trato solitário, onde a ativação dos adrenoreceptores α_2 diminui o tônus simpático e os níveis das catecolaminas circulantes, potencializando a atividade parassimpática e reduzindo a PA por efeito vagomimético. Neste local do SNC prevalece a maior densidade desses receptores, porém outras regiões também são importantes para esse efeito como o núcleo reticular lateral, o locus ceruleus e o núcleo motor dorsal do vago (KOBINGER, 1983; RUFFOLO JR., 1985; KUBO; MISU, 1981).

O efeito sobre a PA é complexo ocorrendo uma ação bifásica relacionada com a dose utilizada, em que doses mais altas (450 mcg) determinam hipertensão e doses menores (150 mcg) induzem hipotensão. Esses efeitos podem ocorrer particularmente quando administrada por via subaracnóidea. Adicionalmente, como a clonidina não é um agonista puro, pode atuar também nos receptores α_1 -adrenérgicos, o que pode contribuir para o aumento da PA (FRISK-HOLMBERG; PAALZOW; WIBELL, 1984).

Com relação ao efeito hipotensor há ainda a participação dos sítios imidazolínicos (I₁) localizados principalmente no núcleo reticular lateral, havendo inclusive uma correlação entre o número desses receptores ocupados pela clonidina e o grau de hipotensão. O agonista apresenta alta afinidade por esse tipo de receptor e evidências sugerem que a atividade hipotensora é em grande parte mediada pela ativação dos mesmos (REIS; REGUNATHAN; MEELEY, 1992).

A duração da ação hipotensora após dose única é de aproximadamente oito horas. A redução da pressão sistólica geralmente é mais proeminente que a diastólica e ocorre tipicamente em pacientes que já são previamente hipertensos, refletindo o aumento do tônus simpático. Pode ser minimizada com a expansão volêmica e se necessário, com administração de vasopressores como a efedrina ou a fenilefrina (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996; NISHIKAWA et al, 1991).

Como as ações nos receptores α_2 pré-sinápticos das terminações nervosas simpáticas diminuem a liberação de NA, tendem a contrabalançar a vasoconstrição periférica direta da concentração de clonidina circulante. Assim, a dose resposta do agonista quando administrado no neuroeixo, aparece em “forma de U”, ou seja, as concentrações circulantes do medicamento se opõem à simpátólise central. Isso explica a hipertensão transitória que pode acontecer após injeção venosa rápida e que se opõe à ação vasodilatadora resultante dos efeitos centrais (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996).

A FC sofre diminuição em graus variáveis devido à ativação dos adrenoreceptores α_2 pré-sinápticos nas terminações nervosas periféricas, reduzindo a exocitose de NA e também por efeito simpaticolítico central. Há ainda uma redução nas descargas das fibras pré-ganglionares simpáticas do nervo esplâncnico e das fibras pós-ganglionares dos nervos cardíacos, assim como um aumento do tônus parassimpático. Tudo isso pode contribuir para o efeito bradicardizante. A estimulação dos receptores imidazolinícos no núcleo do trato solitário também parece estar envolvida. Apesar da tendência global à bradicardia, o aumento reflexo da frequência cardíaca em resposta à hipotensão arterial permanece inalterado (DE JORGE; TIMMERMANS; VAN ZWEITEN, 1981; KUBO; MISU, 1981).

A clonidina diminui a condução átrio-ventricular, mas a ocorrência de bradiarritmias intensas e persistentes não são freqüentes mesmo com a utilização crônica do medicamento. Essa ação reflete também o efeito anti-arritmogênico que este fármaco pode apresentar (FERDER; INSERRA; MEDINA, 1987; DE VOS et al, 1994; HAMILTON, 1992).

Apesar de não terem sido encontrados receptores α_2 -adrenérgicos no miocárdio, com relação às artérias coronárias, o uso da clonidina promove efeito predominantemente vasodilatador, provavelmente através do aumento da produção de óxido nítrico no endotélio desses vasos. Este dado constitui a base de sua indicação para a prevenção de eventos isquêmicos no período peri-operatório. A ação na performance miocárdica é complexa: redução do cronotropismo e do inotropismo cardíaco, da resistência vascular e do metabolismo sistêmico (WIJEYSUNDERA; NAIK; BEATTIE, 2003; WALLACE, 2004).

Quando a clonidina foi administrada a pacientes durante a fase aguda do infarto do miocárdio (IAM), foi demonstrado redução na área de extensão da lesão, em comparação com um grupo tratado com nitroglicerina e grupo controle (ZOCHOWSKI; LADA, 1986). Assim, tem sido utilizada com o objetivo de controlar a morbi-mortalidade cardiovascular após IAM há mais de uma década.

Um ensaio publicado em 1997 realizado por Dorman et al, demonstrou que o uso de clonidina transdérmica e oral administrada no período pré-operatório a 40 pacientes que iriam ser submetidos a cirurgias abdominais de grande porte, não apenas diminuiu a incidência de eventos isquêmicos intra-operatórios, como também reduziu os níveis sanguíneos das catecolaminas. Mais recentemente, uma meta-análise publicada por Wijeyesundera , Naik e Beattie no ano de 2003 com bom nível de evidência, confirmou esse efeito benéfico dos fármacos agonistas α_2 -adrenérgicos na prevenção da mortalidade cardiovascular. Outro estudo randomizado de 2004 também sugeriu que sua utilização no período peri-operatório de cirurgias não cardíacas em pacientes de alto risco, diminui a morbi-mortalidade tanto quanto o atenolol, um bloqueador β -adrenérgico já consagrado para essa finalidade (WALLACE, 2004; DORMAN et al, 1997).

Efeitos sobre o Sistema Respiratório

Em doses terapêuticas, a clonidina causa uma leve depressão respiratória, semelhante a que pode acontecer durante o sono fisiológico. Embora possa causar hipoxemia em animais, o efeito não é observado comumente em humanos. Em doses muito elevadas poderia induzir depressão respiratória, no entanto um estudo realizado por Marruecos et al (1988), não conseguiu demonstrar esta ação. Alguns casos em que houve leve diminuição na ventilação alveolar associada à utilização do medicamento foram decorrentes da obstrução intermitente das vias aéreas superiores pelo grau de sedação proporcionado (PENON; ECOFFEY; COHEN, 1991; OOI; FELDMAN, 1991; 1992).

Até mesmo a administração endovenosa de doses maiores (3 mcg/kg de peso) em adultos, não resultou em alterações na concentração de CO_2 expirado, na frequência respiratória, nem no volume-minuto, ocorrendo somente uma redução na resposta ao CO_2 (OOI; FELDMAN, 1992).

A clonidina não potencializa a depressão respiratória induzida pelos opióides, no entanto, consegue reverter a rigidez muscular que pode acontecer com o uso destes fármacos (BAILEY et al, 1991).

Efeitos Renais

A clonidina induz diurese e efeito natriurético em homens e em animais. Os rins possuem extensiva inervação noradrenérgica localizada nas arteríolas aferentes e eferentes glomerulares, nos túbulos proximais e distais, na alça de Henle e no aparelho justaglomerular. Ambos os receptores adrenérgicos α_1 e α_2 são encontrados, com predominância dos α_2 adrenoceptores (WHITE; ENG, 2009).

Há evidências de que os agonistas α_2 -adrenérgicos atuam por inibição da liberação do hormônio antidiurético (ADH) pela hipófise e também por antagonismo de sua ação no túbulo renal, com aumento da excreção de sódio e água e da taxa de filtração glomerular. Outro mecanismo sugerido para explicar esse efeito, é a facilitação da liberação do fator natriurético atrial, que aumenta a excreção de sódio e água pelo rim e inibe a liberação de ADH (STANTON; PUGLISI; GELLAI, 1987; STRANDHOY, 1985).

Diferentemente dos analgésicos opióides, a clonidina não causa retenção urinária. O tratamento pré-operatório com o fármaco na dose de 4 mcg/kg foi capaz de prevenir as alterações renais que podem acontecer após cirurgias cardíacas. Também diminuiu a concentração plasmática e a excreção urinária de noradrenalina ((KULKA; TRYHA; ZENZ, 1996; LOWENTHAL; MATZEK; MACGREGOR, 1988).

Efeitos Gastrointestinais

A Clonidina apresenta pronunciado efeito antisialogogo através da modulação da secreção salivar por mecanismo pré-sináptico. Este efeito pode trazer benefícios durante uso como medicação pré-anestésica, porém a sensação de xerostomia (boca seca) é uma queixa freqüente e bastante desagradável (HAYASHI; MAZE, 1993).

A estimulação dos α_2 adrenoreceptores no trato digestivo provoca diminuição da motilidade intestinal e redução de suas secreções. Pode ainda, aumentar a absorção de cloreto de sódio e água no intestino grosso e inibir a secreção de bicarbonato, efeito que justifica sua indicação como medicação anti-diarréica, principalmente em diabéticos portadores de neuropatia autonômica. Apesar desses efeitos, não há interferência com o tempo de esvaziamento gástrico (FEDORAK; FIELD; CHANG, 1985; CHANG; FEDORAK; FIELD, 1986).

Efeitos sobre o Sistema Endócrino

O trauma anestésico-cirúrgico promove uma difusa ativação simpático-adrenal que contribui para complicações cardiovasculares, principalmente em pacientes de alto risco. A redução das concentrações de catecolaminas no plasma representa o efeito mais significativo que decorre da utilização de clonidina, atenuando a resposta ao estresse, fato comprovado pelas menores necessidades de agentes anestésicos quando se utiliza este fármaco no período peri-operatório (DORMAN et al, 1997; HAYASHI; MAZE, 1993).

A resposta endócrino-metabólica ao trauma é iniciada precocemente, quando o medo da anestesia, da dor, da mutilação e da ameaça de morte provocam a liberação de diversos

hormônios e substâncias. Essa fase aguda tem duração de 24 a 48 horas. Inicialmente, grandes proporções de catecolaminas são rapidamente liberadas na circulação, seguida por elevação nos níveis do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol, glucagon, vasopressina, ocitocina, hormônio do crescimento (GH), interleucinas, fator de necrose tumoral (TNF α) e β -endorfinas. O aumento do cortisol, do glucagon e das catecolaminas, ambos indutores do catabolismo, provoca gliconeogênese. Paralelamente, ocorre inibição da secreção de insulina e aumento da resistência à sua ação, com alteração da relação glucagon/insulina e conseqüente hiperglicemia. Por conseqüência, há alteração da cicatrização, diminuição da habilidade imunológica, prevalência de infecções, exacerbação de lesão isquêmica cerebral, favorecimento do desenvolvimento de polineuropatias, alteração das funções respiratórias e renais, além da coagulação. Ocorre ativação do eixo hipotálamo-hipofisário por mecanismos neurais e não neurais, com amplificação desta resposta hormonal (VAN DEN BERGHE, 2004; STOCHE et al, 2006).

O aumento da FC e da PA deve-se principalmente à elevação do nível das catecolaminas, levando a um maior consumo de oxigênio pelo miocárdio e conseqüentemente, aumento no risco de complicações cardíacas e renais.

A modulação da resposta noradrenérgica ao estresse cirúrgico tem sido objeto de vários estudos e, no entanto, nenhuma técnica anestésica isolada mostrou-se totalmente eficaz em combatê-la. Por causa da alta complexidade dos mecanismos envolvidos, a tendência atual é a associação de técnicas anestésicas e de fármacos, sendo a administração de clonidina uma poderosa arma para minimizar esta resposta. Além de promover a diminuição dos níveis de catecolaminas pelo efeito simpaticolítico, ficou constatado também a inibição da liberação de interleucinas, de ACTH e de cortisol por ativação dos receptores α_2 adrenérgicos.

A clonidina pode causar elevação nos níveis de GH. Estudos em animais têm indicado que essa resposta é mediada pelo fator liberador de GH (GHRH) que induz a liberação do hormônio pelos somatotrofos adeno-hipofisários, através de um estímulo α_2 -adrenérgico central (TANCER; STEIN; UHDE, 1990; BONACCORSI; LEITE; FARIA JR, 1999; DAMIANI, 2005).

Com relação à glicemia, o fármaco tem demonstrado efeito multifacetado, dependendo da dose em que foi administrado e do tipo de cirurgia (BELHOULA et al, 2003). As células β das ilhotas pancreáticas expressam múltiplos receptores acoplados à proteína G, que podem determinar aumento ou diminuição da secreção de insulina. A NA liberada pelas terminações nervosas simpáticas eferentes que inervam as células β pancreáticas e a adrenalina secretada no

sangue pelas células cromafins da medula adrenal inibem a secreção de insulina. O controle dessa atividade pelo sistema nervoso simpático e pelas catecolaminas circulantes depende de um balanço funcional entre a ativação dos receptores adrenérgicos α_2 e β_2 . Em geral, a estimulação dos receptores α_{2A} pré-sinápticos que atuam através da diminuição do AMPc e estão acoplados à proteína G inibitória, levam à inibição da secreção de insulina, enquanto que ativação dos β_2 adrenoceptores aumentam sua secreção. Existe inclusive um envolvimento genético relacionado ao aumento da sinalização do adrenoceptor α_{2A} , expresso nas células β pancreáticas e associado com a diminuição da liberação de insulina e o DM. Este caminho vem sendo utilizado para o desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento da doença (AHMED et al, 2001; LIGGETT, 2009).

Ensaio realizado através da indução da deficiência do α_2 adrenoceptor em ratos, têm evidenciado uma elevação nos níveis plasmáticos de insulina e diminuição da glicemia. Estes achados dão suporte à teoria de que o receptor media a inibição tônica da secreção de insulina. Além disso, os mesmos efeitos foram observados em estudos com utilização de fármacos antagonistas desses receptores em animais, em indivíduos saudáveis e em portadores de DM tipo 2, porém esta ação não foi evidenciada em todas as pesquisas (JOHN et al, 1990; FAGERHOLM; SCHEININ; HAAPARANTA, 2008).

Tem sido sugerido que o efeito insulínico dos antagonistas α_2 adrenérgicos seja mediado pela inibição da ativação tônica desses receptores nas células β pancreáticas. Por outro lado, alguns estudos *in vitro*, dos antagonistas imidazolínicos, têm demonstrado que esses compostos são capazes de estimular a secreção de insulina independentemente de sua ação nos receptores α_2 -adrenérgicos. Muitos deles inibem os canais K^+ despolarizando as células β e ativando o gatilho para exocitose dos grânulos de insulina. Os sítios ligantes imidazolínicos pancreáticos têm sido apontados como uma possibilidade para o tratamento do DM tipo 2 (AHMED et al, 2001; MORGAN; CHAN, 2001; FAGERHOLM; SCHEININ; HAAPARANTA, 2008).

A resposta hiperglicêmica ao estresse cirúrgico tem sido atribuída à estimulação simpático-adrenal e do eixo hipotálamo-hipofisário. Por sua ação simpaticolítica, a clonidina suprime parte desta resposta, com potencial impacto sobre a homeostase peri-operatória da glicose. A pré-medicação oral ou endovenosa na dose de 4 a 7 mcg/kg bloqueou o aumento das catecolaminas durante cirurgias não abdominais, além de atenuar a resposta hiperglicêmica e o aumento dos níveis de cortisol, por efeito simpaticolítico direto, particularmente em neurocirurgias e em cirurgias pediátricas de pequeno porte (GAUMANN, 1991).

Belhoula et al (2003), demonstraram em 40 (quarenta) pacientes diabéticos tipo 2 submetidos à cirurgia oftalmológica sob anestesia geral, que doses maiores de clonidina via oral, conforme o peso (225 mcg < 55 kg; 300 mcg entre 55-74 kg; 375 mcg \geq 75 kg) administrada 90 minutos antes do procedimento, atenuaram a resposta glicêmica e diminuíram a necessidade de administração de insulina. Os autores concluíram que o uso do fármaco para supressão da resposta endócrino-metabólica ao trauma representa uma abordagem racional, sendo dose-dependente. A melhora do controle metabólico que observaram, foi decorrente do efeito central da clonidina.

Contrariamente, a utilização de uma dose de 3 mcg/kg em cirurgias pélvicas, demonstrou aumento mais pronunciado nos níveis glicêmicos comparado ao grupo controle, sem afetar a secreção hormonal hipofisária nem o cortisol (LYONS et al, 1997). Mais recentemente, Latterman et al, (2001) confirmaram estes dados. O uso de pequena dose de clonidina (1 mcg/kg) endovenosa, 30 minutos antes de histerectomias abdominais sob anestesia geral, demonstrou níveis glicêmicos maiores comparado ao grupo controle, além de menores concentrações de insulina plasmática. Estes achados indicam uma influência supressora direta da clonidina na secreção do hormônio pelo pâncreas, levantando a hipótese de que o medicamento em dose insuficiente para bloquear a resposta simpática à estimulação cirúrgica pode acentuar o efeito hiperglicêmico diretamente, por ação inibitória sobre a secreção de insulina.

Desta forma, os estudos têm sugerido que a influência da clonidina na resposta ao estresse cirúrgico é variável, dependendo da dose utilizada e do tipo de cirurgia (LATTERMAN et al, 2001; BELHOULA et al, 2003).

Outros Efeitos

A clonidina pode alterar as respostas termorreguladoras por sua ação inibitória sobre o centro termorregulador do hipotálamo, através da redução da liberação de NA nas terminações nervosas pré-sinápticas. Tem a capacidade de reduzir os tremores pós-operatórios, os quais estão associados a um maior consumo de O₂ pelo miocárdio e a uma produção aumentada de CO₂, podendo levar à dessaturação e à acidose láctica. Não há, entretanto, mudança no limiar de sudorese, nem impedimento da ocorrência de hipotermia em pacientes expostos a baixas temperaturas nas salas cirúrgicas (NICOLAOU et al, 1997; BERNARD et al, 1998).

Com relação à pressão intraocular (PIO), a clonidina causa redução através de dois possíveis mecanismos: por vasoconstrição das arteríolas eferentes do processo ciliar e por aumento da drenagem aquosa causada por redução do tônus simpático. Assim, pode ser

administrada com segurança em pacientes portadores de glaucoma. Este efeito permite que atenua o aumento da PIO que pode acontecer durante a laringoscopia e a indução anestésica, além de facilitar as cirurgias oftalmológicas, por proporcionar uma redução de até 34% da PIO (GHIGNONE et al, 1988; FERREIRA et al, 1990).

Estudos farmacológicos em plaquetas humanas demonstraram que a adrenalina induz agregação plaquetária através da interação com os receptores α_2 -adrenérgicos na superfície destas células. A clonidina pode causar inibição em sua agregação, por redução dos níveis das catecolaminas plasmáticas e liberação de óxido nítrico, um potente bloqueador de sua capacidade de adesão. O agonista tem sido utilizado inclusive, em estudos para caracterizar a presença dos α_2 adrenoreceptores nas plaquetas humanas (SHATTIL et al, 1980; SEVILHA; HOLLINGSWORTH; SMNITH, 1981; ROSENFELD et al, 1993).

A administração de clonidina não causa prejuízo nas funções leucocitárias, pois não altera a quimiotaxia, a fagocitose e a produção de radicais superóxidos. Apresenta propriedades imunomodulatórias por diminuição da atividade simpática. Estudos revelam que pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, principalmente cardiovasculares, sofrem alterações dentro do sistema imunológico, no qual são afetadas as “*células T helper*” em primeiro lugar. A ativação precoce destes linfócitos pode refletir a magnitude e a natureza da resposta inflamatória inicial. É certo que a estimulação prolongada desse sistema pode aumentar o risco de complicações pós-operatórias, particularmente infecções. A resposta inflamatória sistêmica após grandes cirurgias e sua influência na imunidade, representa um grave problema e associa-se a uma abundante e não balanceada indução de citocinas, geralmente ligadas a um desfecho negativo.

Todos os órgãos linfóides são ricamente innervados por terminações simpáticas. A influência do sistema nervoso simpático na imunidade, principalmente naquela mediada por células, não está completamente esclarecida. Há evidências de que as catecolaminas podem ser o pivô da interação entre os “*linfócitos T helper*”. Estudos sugerem que a clonidina, ao reduzir o tônus simpático via receptor α_2 adrenérgico, altera precocemente a resposta destas células no sangue periférico, em favor da resposta pró-inflamatória, facilitando a manutenção do balanço imunológico após o ato cirúrgico (SABLOTZKI ET AL, 2002; VON DOSSOW et al, 2006; OLIVEIRA: NOGUEIRA, 2006).

1.4.6. Farmacologia Clínica

Em anestesiologia, a clonidina está indicada em vários momentos e situações: como medicação pré-anestésica, como coadjuvante da anestesia geral, da anestesia regional e como analgésico. Na indução anestésica promove sedação, hipnose e modula a resposta excitatória simpática à laringoscopia e IOT. Durante a fase de manutenção, proporciona estabilidade cardiovascular, diminuição da incidência de isquemia miocárdica, redução do consumo de agentes anestésicos, melhora do controle metabólico em pacientes diabéticos, redução da pressão intraocular e da secreção salivar. Ao potencializar a ação dos agentes inalatórios, diminuindo a concentração alveolar mínima e as doses dos fármacos venosos, conseqüentemente reduz o custo das anestésias. Já durante a recuperação pós-anestésica é capaz de diminuir o tremor, a agitação ao acordar, a depressão respiratória, a incidência de náuseas e vômitos e melhora o controle da dor, contribuindo para que ao final, o paciente encontre-se tranquilo e cooperativo (SMANIA; GARCIA, 2005; CRUZ et al, 2009).

Quando utilizada como medicação pré-anestésica na dose de 2 a 4 mcg/kg de peso, via oral, demonstrou excelência, tanto em adultos como em crianças. Trabalho realizado por Vantuyne et al (2000) demonstrou que durante a medicação pré-anestésica, doses de 3 e 6 mcg/kg de clonidina endovenosa, ocasionaram diminuição crescente nos valores médios do índice bispectral (BIS) para 96 e 91 respectivamente. Outro estudo executado por Hall et al (2001), verificou redução nos valores do BIS em 62% de adultos jovens sedados com infusão contínua de clonidina na dose de 4 mcg/kg/h e em 21% naqueles que receberam 2 mcg/kg/h. Se administrado 60 a 90 minutos antes da indução, o fármaco é capaz de diminuir em 20 a 30% as dosagens de tiopental e propofol, agentes hipnóticos utilizados na indução anestésica.

O uso deste agonista α_2 -adrenérgico em pediatria está baseado em várias pesquisas onde foi administrado como medicação pré-anestésica, com o objetivo de possibilitar melhores condições na hora de afastamento dos pais, facilitar a monitorização na sala cirúrgica e a aceitação da máscara para a indução inalatória. A dose endovenosa de 2 mcg/kg após a indução foi capaz de diminuir a agitação pós-operatória pelo sevoflurano (anestésico inalatório) em anestesia pediátrica (NISHINA et al, 1999; KULKA; BRESSEM; TRYBA, 2001).

Durante a emergência de uma anestesia geral em que se administra um potente anestésico inalatório, é comum os pacientes apresentarem uma resposta hemodinâmica exacerbada, que pode ser atenuada pelos agonistas α_2 -adrenérgicos. Quando sua administração é realizada no

período intra-operatório, potencializa a ação dos analgésicos opióides, gerando uma redução de até 52% em seu consumo (KAMIBAYASHI; MAZE 2000; ALVES; BRAZ; VIANNA, 2000).

A utilização de clonidina representa uma alternativa viável aos β -bloqueadores para a prevenção de eventos isquêmicos no período peri-operatório, estando inserida na segunda linha de fármacos com esse objetivo. Tem recebido atenção especial em muitos ensaios que vêm evidenciando sua capacidade não somente em reduzir a morbi-mortalidade peri-operatória, como também a incidência de isquemia coronariana e melhora das variáveis hemodinâmicas. Em pacientes submetidos à cirurgia vascular, estudo de Stuhmeier et al (1996) demonstrou a incidência de 24% de isquemia miocárdica naqueles tratados com clonidina, comparativamente a 39% nos que não receberam a medicação. Segundo Wijeyesundera, Naik e Beattie (2003) em uma meta-análise que incluiu 23 ensaios clínicos com 3.395 pacientes que receberam clonidina, dexmedetomidina ou mivazerol (ambos agonistas α_2 -adrenérgicos), ficou demonstrada importante diminuição da mortalidade e da incidência de infarto em pacientes submetidos à cirurgia vascular, porém não foi evidenciada significativa redução da ocorrência de IAM e de mortalidade com relação àqueles que se submeteram à cirurgia cardíaca. Conforme os achados, a dose efetiva de clonidina está compreendida entre 2 a 6 mcg/kg por via oral ou venosa, administrada antes do procedimento anestésico-cirúrgico. Dessa maneira, o agonista representa uma segunda escolha na prevenção de isquemia coronariana em pacientes de alto risco, principalmente em casos de contra-indicação ao uso de β -bloqueadores, como em asmáticos ou portadores de bloqueio da condução átrio-ventricular (WALLACE, 2004).

Com relação aos efeitos imunológicos, Von Dossow et al (2006) conseguiram evidenciar o papel central dos linfócitos T na resposta imunológica ao trauma, constituindo mais uma ação benéfica do fármaco nas cirurgias cardíacas, onde alterou a taxa de subpopulações de células T no sangue periférico em favor da resposta pró-inflamatória, com manutenção do balanço imunológico e conseqüente redução na taxa de mortalidade dos pacientes (SABLOTZKI et al, 2002).

Em intervenções cirúrgicas em que se faz necessária a hipotensão arterial induzida com a finalidade de diminuir o sangramento trans-operatório, como em algumas cirurgias plásticas, otorrinolaringológicas e de estrabismo, a clonidina também vem sendo utilizada com bons resultados (TOIVONEN; KAUKINEN, 1990; STOCHE et al, 2003).

Na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) suas ações cardiovasculares em associação com a redução dos tremores, minimizam a ocorrência de isquemia miocárdica. Quando administrada na dose endovenosa de 2 mcg/kg ao final da cirurgia, atenua o aumento do

consumo de O₂ e da produção de CO₂ que podem ser precipitados pelos tremores. A clonidina reduziu sua incidência na mesma proporção que a meperidina (“dolantina®”) com a vantagem de não causar dependência química, nem depressão respiratória. A ocorrência de sedação que pode acontecer nas doses habituais, não parece alterar o tempo de permanência do paciente na SRPA (DELAUNAY; BONNET; DUVALDESTIN, 1991).

A eficácia da clonidina endovenosa na analgesia pré-emptiva, poupando o uso de analgésicos no pós-operatório, tem sido valorizada. A sua administração no período intra-operatório é o maior determinante da diminuição das necessidades de morfina após a cirurgia. A via sistêmica é uma alternativa valiosa em relação à administração peridural. Trabalho realizado por Marinangeli et al (2002), procurou determinar a dose ótima de clonidina peri-operatória em pacientes submetidos à laminectomia lombar, sendo definida como aquela que trouxesse pouca sedação, que mantivesse a pressão sistólica acima de 80 mmHg, a frequência cardíaca acima de 40 bpm e também que levasse à mínima necessidade de analgésicos. Assim, ficou demonstrado que, após um bolus inicial de 3 mcg/kg, seguido pela infusão contínua de 0,3 mcg/kg/h, resultou em excelente alívio da dor, com menor demanda de morfina nas primeiras 12 horas, sem a ocorrência de hipotensão ou sedação importantes.

O efeito sinérgico com os opióides reduz as doses necessárias de cada componente, o que é de grande valia, visto que proporciona uma minimização dos efeitos adversos. Para comprovação de que estas duas classes de fármacos agem através de mecanismos distintos, foi administrado naloxona (antagonista opióide) em pessoas que haviam recebido clonidina, contudo o efeito analgésico persistiu, sem sofrer reversão. Koppert e Schmez (2007) utilizaram o fármaco em voluntários saudáveis, mostrando que naqueles medicados com clonidina na dose de 2 mcg/kg endovenosa durante a infusão de remifentanil, um potente opióide, houve redução da incidência de dor e de hiperalgesia após interrupção da infusão. (SPAULDING et al, 1979).

Com relação à analgesia pós-operatória, a efetividade do fármaco é maior quando administrada por via subaracnóidea, seguida pela peridural e por último, endovenosa, de forma dose-dependente.

Na anestesia regional, a clonidina pode ser utilizada adicionada ao anestésico local (AL) no neuroeixo – tanto na peridural como na raquianestesia, nos bloqueios de nervos periféricos, no bloqueio peribulbar e intercostal e na anestesia regional intravenosa (técnica de Bier). Assim, possibilita que menores doses do AL sejam empregadas, diminuindo seus efeitos tóxicos, melhorando a qualidade da anestesia e aumentando sua duração (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996).

Nas técnicas neuroaxiais, a analgesia obtida é decorrente de sua ação em locais periféricos, espinhais e supra-espinhais. O mecanismo ainda não foi completamente elucidado, mas ocorre por ativação dos receptores no sistema modulador descendente e possivelmente também pela liberação de acetilcolina e aumento da síntese de óxido nítrico pelas células da coluna dorsal da medula (SCHECHTMANN et al, 2004).

No bloqueio dos nervos periféricos, o efeito da clonidina também não está totalmente esclarecido, uma vez que não são encontrados receptores α_2 -adrenérgicos nos axônios desses nervos. Segundo Eisenach, De Kock e Klinischa (1996) para explicar sua interação com os AL nos bloqueios regionais, são sugeridos como possíveis mecanismos a atuação do fármaco diretamente, bloqueando a condução do estímulo pelas fibras A δ e C através do aumento da condutância ao potássio, tornando-as hiperpolarizadas (ação anestésica local própria) e indiretamente, reduzindo a absorção do AL por seu efeito vasoconstritor, mediado pelos receptores α_2 -adrenérgicos pós-sinápticos situados na musculatura lisa dos vasos, levando a um maior tempo de contato com as estruturas nervosas (PÖPPING et al, 2009).

Em anestésias subaracnóidea e peridural na dose de 1 a 2 mcg/kg e 2 a 4 mcg/kg respectivamente, a clonidina é capaz de dobrar a duração da anestesia cirúrgica e do bloqueio motor, além de apresentar boa atividade sedativa. Possui um grande sinergismo tanto com os AL, como com os opióides, sendo que nesta última interação, estima-se que a dor seja inibida pela ligação em receptores específicos e independentes em sítios espinhais. A ação analgésica é verificada tanto para a nocicepção de origem somática quanto visceral (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996; MARINANGELI et al, 2002).

A clonidina é aproximadamente duas vezes mais potente quando administrada por via peridural que endovenosa. A intensidade de seu efeito pelas vias neuroaxiais, apresenta forte correlação com a concentração que consegue atingir no líquido cérebro-espinhal, uma vez que o medicamento é rápida e extremamente absorvido por esse compartimento, com pico de ação entre 30 e 60 minutos, coincidindo perfeitamente com a obtenção da máxima analgesia. A duração do efeito analgésico persiste por 3 a 6 horas. Ao contrário da morfina, não tem ascensão rostral no espaço peridural e sendo uma molécula lipofílica, seus efeitos são limitados aos segmentos próximos ao local de injeção (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996; SMANIA; GARCIA, 2005).

Murga et al (1994) utilizaram a dose de 300 mcg de clonidina peridural suplementando a anestesia geral com fentanil. Foi observado redução de 50% no consumo intra-operatório do opióide e analgesia pós-operatória de 4 horas. A duração analgésica é mais curta quando

comparada com a analgesia promovida pela morfina no espaço peridural, necessitando de infusão contínua para que seja sustentada (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996).

No bloqueio peridural sacral em crianças, na dose de 1 a 2 mcg/kg adicionada ao AL, a clonidina conseguiu dobrar o tempo de analgesia pós-operatória. Ainda em anestesia pediátrica, sua junção à bupivacaína isobárica na mesma dose, em recém-natos, prolongou a duração do bloqueio motor e sensitivo (JAMALI et al, 1994; ROCHETTE et al, 2004).

Encontra-se bem documentado que o agonista α_2 -adrenérgico promove aumento da analgesia, principalmente quando combinado a AL de duração de ação intermediária. No entanto, Pöpping et al (2009), em uma meta-análise envolvendo vinte estudos randomizados, demonstraram o efeito benéfico da clonidina com todos os AL testados, embora a relevância clínica de sua adição aos AL de longa duração tenha sido questionada, já que o ganho relativo foi pequeno.

A atividade analgésica pós-operatória do fármaco, quando administrado no neuroeixo, atenua as respostas imunológicas conforme evidenciado pela menor concentração de interleucinas pró-inflamatórias, que são produzidas de duas a quatro horas após o trauma tecidual e que está relacionada com a gravidade e a magnitude do procedimento cirúrgico.

Os efeitos colaterais comumente observados com a administração de clonidina no neuroeixo são: hipotensão, bradicardia, sedação e boca seca, ocorrendo principalmente por causa da reabsorção sistêmica. Menos freqüentemente e mais relacionado à dose, podem ocorrer hipotensão ortostática e desmaios. O efeito hipotensivo relaciona-se principalmente com o dermatomo em que foi administrada, em nível lombar e torácico baixo não aumenta sua incidência. A tendência atual é reduzir as doses empregadas de clonidina empregada junto ao AL (PÖPPING et al, 2009).

Na anestesia ambulatorial, baixas doses do medicamento nos bloqueios neuroaxiais (15 a 45 mcg) potencializam a anestesia e são bem toleradas. Em artroscopias de joelho, associado a apenas 5 mg de bupivacaína na raquianestesia, prolongou o bloqueio motor em torno de 25 minutos e melhorou a qualidade da analgesia. Além disso, também pode ser injetada intra-articularmente nesse tipo de procedimento, levando a uma menor necessidade de analgésicos no pós-operatório (IQBAL et al, 2000; VAN TUIJL et al, 2008).

O pré-tratamento com clonidina foi capaz de atrasar as manifestações de toxicidade do SNC e SCV pela sobredose de bupivacaína em animais, sem acentuar a hipotensão subsequente. Houve melhora dos parâmetros eletrofisiológicos também, mas vale salientar que estes efeitos

foram demonstrados somente em modelos animais (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996).

Em obstetrícia, trabalhos realizados em ovelhas, mostraram que o uso peridural ou intratecal não causou alteração no fluxo sanguíneo uterino, nem produziu sinais de estresse fetal (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996).

Com respeito à analgesia durante o trabalho de parto, foi observado que a dose de 75 mcg adicionada à ropivacaína levou a um aumento da analgesia com leve diminuição da PA materna, mas sem repercussão sobre o feto. Durante a anestesia peridural para parto cesareano, os efeitos da combinação de clonidina ao AL não parecem ser diferentes daqueles observados na população não obstétrica. Aumenta a duração dos bloqueios sensitivo e motor e a ocorrência de sedação é dose-dependente, geralmente acontecendo com injeção de bolus iguais ou acima de 100 mcg, não sendo recomendado doses acima de 75 mcg (EISENACH; DE KOCK, KLINISCHA, 1996; LANDAU et al, 2002).

Assim, pode ser utilizada com segurança para analgesia de parto e nas anestésias neuroaxiais para cesareana, embora seja reconhecida transferência placentária após administração oral e peridural. Em vários estudos realizados, nenhuma alteração na frequência cardíaca fetal, nem nos escores do índice de Apgar, revelou anormalidades durante sua utilização. A clonidina tem sido indicada para o tratamento da hipertensão durante a gestação (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA 1996).

Em cirurgias ortopédicas, a adição do fármaco aos bloqueios do neuroeixo e periféricos, reduz a incidência de dor pelo torniquete. Uma meta-análise de 2009 envolvendo 1.054 pacientes, dos quais 573 receberam clonidina em bloqueios de plexo braquial e de nervos periféricos: femoral, isquiático, médio-umeral, íleo-inguinal, íleo-hipogástrico e de tornozelo, demonstrou que houve prolongamento da duração da analgesia e do bloqueio motor por cerca de 2 horas. Em dose de 1 a 2 mcg/kg pode aumentar em aproximadamente 75% o tempo de anestesia cirúrgica e em até 200% a analgesia pós-operatória (BERNARD; MACAIRE, 1997; EL SAIED; STEYN; ANSERMINO, 2000; PÖPPING et al, 2009).

A clonidina pode ser usada junto aos AL em outros tipos de anestesia regional, como nos bloqueios intercostais e nos bloqueios peribulbares em oftalmologia. Neste caso, prolonga a acinesia, evitando a necessidade de reinjeção e reduzindo a quantidade de AL. A dose de 30 mcg associada à lidocaína ou à bupivacaína, possibilita a diminuição do tempo de latência, aumento da analgesia e maior estabilidade hemodinâmica. Há estudos mostrando que também pode ser utilizada como medicação pré-anestésica pela via oral em cirurgias de catarata, que demandam um paciente calmo e cooperativo. Pesquisa realizada por Cruz et al (2009), em 70 pacientes

submetidos à fasciectomia com a administração de clonidina nas doses de 100 e 200 mcg via oral no pré-operatório, demonstrou um efeito benéfico, em que 60 a 80% dos pacientes mantinham-se sedados, apresentando Ramsay 3 e 4 respectivamente. Nenhum paciente precisou de complementação na sedação, apresentou agitação ou efeito sedativo excessivo (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000).

Na anestesia regional intravenosa (Bier) a associação do agonista na dose de 1 mcg/kg a 200 mg de lidocaína a 0,5%, aumenta a intensidade da analgesia nas primeiras duas horas do pós-operatório e reduz a necessidade de analgésicos nas primeiras 24 horas, sem aumento dos efeitos colaterais (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996; REUBEN et al, 1998,1999).

Eletroconvulsoterapia é uma técnica que consiste na aplicação de uma descarga elétrica no cérebro, a fim de desencadear uma crise convulsiva generalizada para o tratamento de alguns quadros psiquiátricos. A anestesia para este procedimento deve levar a uma rápida perda da consciência, atenuação efetiva das respostas hemodinâmicas ao estímulo elétrico, evitar movimentos, ter interferência mínima com a atividade convulsiva e rápida recuperação da consciência e da ventilação. O uso de clonidina por via oral na dose 50 a 300 mcg, administrada 60 a 90 minutos antes do início da anestesia, produz o controle da PA e da FC dose-dependente, embora não demonstre ser eficácia na atenuação destes parâmetros após a aplicação do estímulo elétrico. Também reduz as doses necessárias do hipnótico e com isso, a interferência na convulsão, além de diminuir as secreções orais (SANTOS; MIECZNIKOWSKI, 2007).

Merece destaque a ação da clonidina em vários tipos de dor crônica e em quadros dolorosos de difícil tratamento. Seu uso está baseado na redução da dose de opióides, pela preocupação com o risco de dependência química, quando causam efeitos colaterais limitando seu uso, em casos de diminuição da potência destes fármacos pelo desenvolvimento de tolerância e nas síndromes dolorosas que respondem pouco aos opióides, como neuropatias e dor mantida por estímulo simpático. Está indicada para o tratamento da dor cancerosa intratável, em que a dose de 10 a 50 mcg/h através de infusão peridural contínua tem se mostrado eficaz (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996).

A dor mantida por estímulo-simpático ou dor simpático-reflexa ocorre por alteração da função neural em três níveis: por aumento da sensibilidade à NA nas terminações nervosas aferentes primárias periféricas; por recrutamento das fibras de grande diâmetro no corno dorsal da medula e por aumento do tônus simpático neste local. A clonidina atua nos três níveis, podendo ser administrada pela via peridural, transdérmica, oral e em bloqueio de Bier. Neste caso, como a concentração do medicamento após trinta minutos da liberação do torniquete é bem menor do que a necessária para obtenção de um efeito simpaticolítico central, fica evidente que o

fármaco exerce uma ação analgésica periférica (EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996; KAMIBAYASHI; MAZE, 2000).

Um problema de difícil abordagem é a dor neuropática pós-traumática. A clonidina desempenha importante papel na terapêutica desta síndrome dolorosa. Em portadores de dor lombar crônica, é utilizada na dose de 30 mcg a cada oito horas, associada a corticóides e AL em doses analgésicas. Também tem sido utilizada com sucesso em portadores de neuralgia pós-herpética, na dor por desafferenciação após lesão medular e na dor do membro fantasma após amputação (PUKE; WIESENFELD-HALLIN, 1993; EISENACH; DE KOCK; KLINISCHA, 1996; REUBEN et al, 1998).

O manejo da dor após injúria térmica pode ser bastante difícil, uma vez que requer rapidamente um aumento nas doses de opióides. Taquicardia e hipertensão concomitantes podem trazer mais problemas, particularmente em pessoas susceptíveis a doenças cardiovasculares. A clonidina foi capaz de reduzir as necessidades de fentanil em mais de 50% em pacientes queimados além de atenuar as alterações hemodinâmicas (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000).

O fármaco pode ser administrado para o tratamento de náuseas e vômitos de pacientes diabéticos e naqueles submetidos a tratamento quimioterápico. A ação ocorre através da atividade nos adrenoreceptores α_2 pré-sinápticos e diminuição da descarga noradrenérgica. Seu emprego pode representar uma estratégia em pacientes cirúrgicos com história prévia de náuseas e vômitos e com resistência ao tratamento de rotina (JEFFS; HALL; MOORIS, 2002).

As unidades de terapia intensiva (UTI) são ambientes extremamente estressantes, onde a ansiedade e a dor são freqüentes, o repouso é difícil e o sono muitas vezes, impossível. O consenso para sedo-analgesia em UTI indica o midazolam e o propofol como sedativos e os opióides como analgésicos. Nos últimos anos, outros fármacos têm sido adicionados a este arsenal terapêutico, tais como: cetamina, clonidina e dexmedetomidina. Os agonistas α_2 adrenérgicos podem melhorar muitos aspectos importantes da terapia intensiva, reduzindo o delírio e o tempo necessário de ventilação mecânica.

Tem sido constatado que uma sedo-analgesia adequada influencia na morbi-mortalidade, no tempo de internação e de ventilação mecânica, na taxa de infecção e no custo do tratamento. O delírio é a síndrome psiquiátrica mais comumente encontrada. A abordagem padrão para sedação em UTI está associada a taxas de delírio de 60 a 80% e à incidência de 9 a 23% de pneumonia, pelo uso de ventiladores. Cada dia de delírio aumenta em 20% o risco de prolongamento da hospitalização e eleva as chances de mal estado funcional aos 3 e 6 meses (MORITZ, 2000, 2008).

Embora o uso de clonidina como coadjuvante da sedo-analgesia nos pacientes críticos seja pouco estudado, quando adicionada aos benzodiazepínicos, ao propofol e aos opióides previne tanto a tolerância a estes medicamentos, como os sinais e sintomas de abstinência quando eles forem retirados. Pacientes sedados com o agonista podem permanecer mais cooperativos e comunicativos que aqueles em que são utilizadas as estratégias usuais. Ambrose et al (2000) relataram a administração do medicamento em UTI pediátrica, como substituto da morfina em crianças que desenvolveram tolerância aos opióides ou que apresentaram dificuldades de sedação. Não foram observados efeitos adversos ventilatórios, tolerância ou dependência, mesmo com uso prolongado. Moritz et al (2005, 2008) avaliaram o uso do fármaco para sedoanalgesia em pacientes sob ventilação mecânica prolongada em UTI, demonstrando diminuição da FC e da PA, sem repercussão clínica e sem relação com a dose administrada. Além disso, a taxa de mortalidade dos pacientes medicados com clonidina mostrou-se significativamente menor.

A clonidina tem sido empregada com bons resultados há bastante tempo para atenuação dos sintomas resultantes do quadro de abstinência a opióides, cocaína, nicotina, álcool e benzodiazepínicos. A ação decorre da liberação aumentada do neurotransmissor, quando da retirada destas substâncias. Pode ser administrada por via oral ou por adesivo transdérmico, mostrando-se tão eficaz quanto à substituição da nicotina na abstinência assistida ao tabagismo. Contudo, como seus efeitos adversos são incômodos, não é amplamente utilizada, exceto em nível hospitalar.

A indicação do medicamento baseia-se na teoria de que a maior parte dos sintomas neurovegetativos que compõe a síndrome, ocorrem como resultado de hiperatividade do sistema noradrenérgico, o qual seria controlado pela clonidina através de um mecanismo de retroalimentação negativo. O locus ceruleus é o mais importante núcleo neuronal noradrenérgico e o substrato básico da conexão entre os sistemas opióide e adrenérgico. Os opióides atuam sobre receptores específicos situados no local e a supressão brusca de sua administração causa uma hiperatividade noradrenérgica. Desde 1978 se utiliza o α_2 agonista no tratamento destes pacientes para controlar e evitar o aparecimento da síndrome de abstinência aguda. Uma dose inicial de 1 mg de clonidina equivale a aproximadamente 30 mg de metadona por via oral (STROBBE; BRONER; GALEN, 2003; RANG et al, 2004; DOBRYDNJOV et al, 2004;).

O fármaco é utilizado na profilaxia de crises de enxaqueca, no entanto, o mecanismo de ação ainda não foi bem elucidado. Há autores que acreditam que o efeito esteja ligado à diminuição da atividade simpática e relaxamento da musculatura lisa vascular. O primeiro uso de

clonidina em pediatria foi descrito para o tratamento da enxaqueca (RANG et al, 2004; SMANIA; GARCIA, 2005).

O teste da clonidina é solicitado com frequência para análise do contexto geral de crianças com baixa estatura. O fármaco é um poderoso estímulo para o fator liberador de hormônio do crescimento (GHRH) na criança e no adolescente, mas no adulto apresenta pouca especificidade, sendo ineficaz no diagnóstico da insuficiência de GH nesta população. Para minimizar a hipotensão que pode acontecer durante a realização do exame, recomenda-se a expansão volêmica. (TANCER; STEIN; UHDE, 1990; BONNACCORSI; LEITE; FARIA JR, 1999; DAMIANI, 2005).

A clonidina vem sendo utilizada para o tratamento de alguns distúrbios neuropsiquiátricos. Muitas desordens como a esquizofrenia, a síndrome do estresse pós-traumático, o transtorno bipolar e a demência, associam-se a níveis elevados do “*turnover*” da NA e podem ser beneficiadas com o uso do agonista α_2 -adrenérgico (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000; RAMOS; ARNSTEIN, 2007).

1.4.7. Toxicologia

Nenhum efeito idiossincrásico foi verificado com o uso, da clonidina, de modo que o fármaco oferece larga margem de segurança (LOWENTHAL; MATZEK; MACGREGOR, 1988; KAMIBAYASHI; MAZE, 2000).

Uma temida complicação que pode acontecer pelo uso crônico do medicamento, é a síndrome de retirada ou efeito rebote. Ocorre com a descontinuação aguda de sua administração e geralmente aparece nas primeiras 18 horas após a retirada, por ação exacerbada dos receptores α_2 -adrenérgicos (“*up-regulation*”). Os sintomas são: hipertensão, taquicardia, insônia, rubor, cefaléia, sudorese e tremores. O tratamento é feito com a utilização de clonidina em pequenas doses por via transdérmica ou retal. (WHITE; ENG, 2009).

2. OBJETIVOS

GERAL

Avaliar parâmetros clínicos e metabólicos em pacientes obesos mórbidos candidatos à gastroplastia redutora laparotômica, submetidos à anestesia geral padrão com ou sem clonidina como fármaco coadjuvante.

ESPECÍFICOS

1. Avaliar os parâmetros hemodinâmicos tais como: pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca durante o ato anestésico-cirúrgico;
2. Avaliar parâmetros de profundidade anestésica no período intra-operatório;
3. Avaliar o grau de analgesia no período pós-operatório;
4. Avaliar o retorno da função cognitiva no período pós-operatório;
5. Avaliar a glicemia no período peri-operatório;
6. Avaliar a ocorrência de eventos adversos.

3. MÉTODO

3.1. TIPO DE ESTUDO

O estudo foi um ensaio clínico, prospectivo e não aleatório.

3.2. LOCAL DO ESTUDO

Foi realizado no Centro Cirúrgico do Hospital Universitário Walter Cantídio em um período de aproximadamente um ano e meio, pela mesma equipe médica anestésico-cirúrgica, após aprovação pelo Conselho de Ética em Pesquisa local.

3.3. SUJEITOS ENVOLVIDOS NO ESTUDO

Processo de Amostragem

Os pacientes pertenciam ao grupo de Obesidade Mórbida da instituição, tendo sido submetidos à avaliação pré-operatória por uma equipe multidisciplinar, com exames recentes e condição clínica compensada, sendo classificados como estado físico ASA II (American Society Anesthesiologists), ou seja, portadores de doença sistêmica leve.

Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes adultos, com idade acima de 18 anos e abaixo de 65 anos, de ambos os sexos, com IMC superior ou igual a 35 kg/m² se associado a outras comorbidades, ou igual ou superior a 40 kg/m² com ou sem comorbidades, os quais foram submetidos à intervenção cirúrgica bariátrica do tipo gastroplastia, com derivação gastro-duodenal em Y de Roux e anel de silyastic, por via laparotômica sob anestesia geral balanceada associada ou não à clonidina.

Critérios de Exclusão

Foram considerados critérios de exclusão: pacientes com IMC inferior a 35 kg/m², idade abaixo de 18 anos ou acima de 65 anos, história de alergia a qualquer um dos componentes que foram utilizados na pesquisa.

Critérios de Retirada

Foram retirados do estudo pacientes que apresentaram instabilidades hemodinâmicas importantes, durante o procedimento cirúrgico, havendo a necessidade do uso de doses suplementares dos analgésicos opióides. Também foi retirado da pesquisa um paciente que apresentou crise asmática antes da indução anestésica.

3.4. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Caracterização dos Grupos de Tratamento

Os pacientes foram alocados em dois grupos:

GRUPO CLONIDINA (GCD) – Administrou-se clonidina em 25 pacientes, na dose de 2 mcg/kg em infusão contínua durante os primeiros dez minutos após a venóclise, antes da indução anestésica considerando-se o peso ideal, seguido pela dose de 0,4 a 0,7 mcg/kg/h também em infusão contínua, mantida até o momento do início do fechamento da aponeurose.

GRUPO CONTROLE (GCT) – Composto por 11 pacientes, sem utilização de clonidina como coadjuvante da anestesia.

Definição dos Tempos Estudados

As variáveis estudadas foram: idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), índice bispectral (BIS), concentração expirada de sevoflurano (CESEV), glicemia, cognição através do mini-exame do estado mental (MEEM) e a sensação de dor através da EVA.

Os dados foram avaliados em diferentes momentos.

As variáveis FC, PAS, PAD e BIS foram avaliadas nos seguintes tempos:

TO₁ - Antes da punção venosa;

TO₂ - Após a indução anestésica;

TO₃ - Após a intubação orotraqueal;

TO₄ - Após a incisão cirúrgica;

TO₅ - No fechamento da aponeurose;

TO₆ - Durante o curativo cirúrgico.

A concentração expirada de sevoflurano foi observada nos momentos:

TO₄ - Após a incisão cirúrgica;

TO₅ - No fechamento da aponeurose;

TO₆ - Durante o curativo cirúrgico.

A glicemia capilar, determinada em mg/dl, foi aferida através do aparelho ACU-CHEK ACTIVE, fabricado por Roche Diagnostic GmbH, registro ANVISA 102087410242. Foi avaliada nos seguintes tempos:

TO₁ - Antes da venóclise;

TO₄ - Logo após a incisão cirúrgica;

TO₆ - Durante o curativo cirúrgico;

PO₃ - 6 horas após a indução anestésica;

PO₄ - 24 horas depois da indução anestésica.

A hiperglicemia foi definida como uma ou mais dosagens de glicose sérica acima de 180 mg/dl e tratada com insulina regular administrada em bomba de infusão contínua. A solução de insulina venosa foi preparada com 100 ml de soro fisiológico a 0,9% e 100 UI de insulina regular, de maneira a obter 1 UI/ml. O objetivo foi manter a glicemia até o valor de 180 mg/dl (OUATTARA et al, 2005; RAJU; TORJMAN; GOLDBERG, 2009; LENA et al, 2011;).

O MEEM foi analisado nos seguintes tempos:

PA - Na noite anterior à cirurgia, durante a visita pré-anestésica;

PO₃ – 6 horas após a indução anestésica;

PO₄ - 24 horas após a indução anestésica.

O MEEM é provavelmente o instrumento mais utilizado mundialmente para avaliação da cognição, já validado para a população brasileira. Trata-se de um teste que fornece informações sobre diferentes parâmetros cognitivos, contendo questões agrupadas em sete categorias: orientação temporal e espacial, memória de curto prazo (imediate e atenção) e evocação, cálculo, praxia e habilidades de linguagem viso-espaciais. O escore do exame pode variar de 0 pontos (maior grau de comprometimento cognitivo do indivíduo) até 30 pontos (melhor capacidade cognitiva) (LOURENÇO; VERAS, 2006).

A sensação de dor foi avaliada através da EVA nos seguintes momentos:

PO₂ - Na admissão na sala de recuperação pós-anestésica;

PO₃ - 6 horas após a indução anestésica;

PO₄ - 24 horas após a indução anestésica

A Escala Visual Analógica – EVA auxilia na aferição da intensidade da dor, sendo um instrumento importante para verificação da evolução do tratamento de forma mais fidedigna. Também é útil para analisar se o tratamento está sendo efetivo, quais procedimentos têm surtido melhores resultados, assim como se existe alguma deficiência no tratamento, de acordo com o grau de melhora ou piora da dor.

A avaliação da sensação de dor foi realizada com a utilização da EVA - Anexo. O paciente foi questionado quanto ao seu grau de dor, como extremo **0** significando **ausência total de dor** e extremo **10** o nível de **dor máxima** suportável.

3.5. TÉCNICA ANESTÉSICA

Protocolo Pré-Operatório

Na visita pré-anestésica, realizada na véspera da cirurgia, os pacientes foram informados com detalhes acerca dos procedimentos da pesquisa e foi obtido, por escrito, autorização através da assinatura do termo de consentimento livre esclarecido – Apêndice. Durante essa etapa, foi realizado o interrogatório por órgãos e aparelhos, anotadas todas as comorbidades relacionadas, as medicações usadas rotineiramente e os exames pré-operatórios (hemograma completo, glicemia, provas de coagulação, uréia, creatinina, enzimas hepáticas, radiografia de tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma, provas de função pulmonar e endoscopia digestiva alta) – Anexo.

Nesse momento, procedeu-se à realização de um teste cognitivo, o mini-exame do estado mental (MEEM), que foi utilizado como controle para as avaliações cognitivas subseqüentes. – Anexo.

Protocolo Intra-Operatório

Toda a seqüência de cuidados e atendimento aos pacientes dos dois grupos foi idêntica, monitorização e técnica anestésica descritas a seguir, excetuando-se pela administração do agente agonista α_2 adrenérgico clonidina no primeiro grupo. As doses dos fármacos administrados durante a anestesia foram adequadas tendo como base o cálculo do peso ideal,

com exceção do bloqueador neuromuscular despolarizante succinilcolina, o qual foi calculado pelo peso real, a fim de garantir condições ideais de relaxamento muscular para IOT. O peso ideal do paciente do sexo masculino foi obtido pelo cálculo do valor da altura em centímetros subtraindo-se 100 e do sexo feminino, pela altura em centímetros subtraindo-se 105.

Na sala de operação, os pacientes foram posicionados na mesa cirúrgica apropriada, em decúbito dorsal na posição de rampa, com auxílio do trapézio de Simoni.

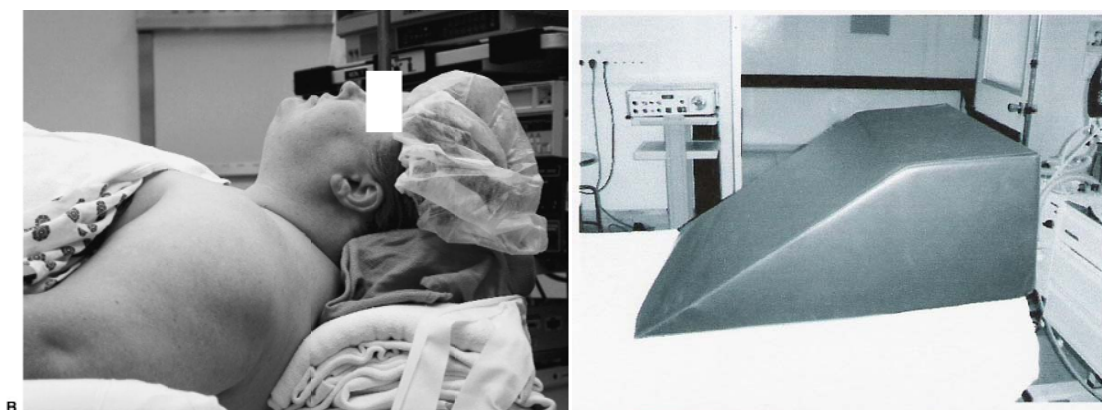


FIGURA 5 – Paciente na posição de rampa e trapézio de Simoni

Foi obtido acesso venoso periférico com cateter nº 18G e iniciada a hidratação com soro fisiológico a 0,9%. Foram monitorizados a frequência cardíaca (FC), o traçado eletrocardiográfico (ECG) em duas derivações, as pressões arteriais sistólica, diastólica e média pelo método não invasivo automático, a saturação periférica da hemoglobina (oximetria) e o índice bispectral (BIS- Aspect Medical, USA), que analisa a profundidade anestésica (adequação). O BIS é obtido por uma escala numérica derivada do aparelho de eletroencefalograma multiprocessado, que determina a intensidade da hipnose através de uma escala que varia de **100 a 0**: o número **100** representando o estado de alerta máximo e o número **0**, a máxima depressão do SNC. Durante a anestesia, valores de BIS entre 40 e 60 são considerados como ideais para obtenção de níveis adequados de hipnose (NUNES; CAVALCANTE; ZEFERINO, 1999; BRAZ et al, 2002; NUNES; CAVALCANTE, 2002).

Foi injetado midazolam na dose de 1,5 a 2 mg e em seguida, apenas nos pacientes do primeiro grupo, foi iniciada a infusão contínua de clonidina: 2 mcg/kg durante 10 minutos. Procedeu-se à oxigenação espontânea sob máscara, com oxigênio a 100% durante 5 minutos, seguida pela indução venosa com administração seqüencial das seguintes medicações anestésicas: sulfentanil (opióide potente derivado da morfina) – 0,6 mcg/kg de peso ideal, propofol (agente hipnótico) – 2 mg/kg de peso ideal e succinilcolina – 1 mg/kg de peso real. A IOT foi realizada pela técnica de seqüência rápida com utilização de pressão sobre a cartilagem

cricóide (Manobra de Sellick). A confirmação da IOT foi feita através da ausculta da região epigástrica e dos dois hemi-tórax e pela instalação do analisador de gases inalados e exalados, que foi mantido durante a anestesia. Foi injetado cisatracúrio (bloqueador neuromuscular adespolarizante de ação intermediária) na dose de 0,1 mg/kg de peso ideal. O grau de bloqueio neuromuscular foi monitorizado através do uso de estimulador de nervo periférico (TOF), aparelho que aplica um estímulo elétrico em um nervo motor (resposta evocada) permitindo que sejam observadas contrações, através das quais pode-se estimar o grau de bloqueio neuromuscular existente. Utilizou-se o nervo ulnar e o músculo adutor do polegar como unidade motora.

Os pacientes foram mantidos em ventilação mecânica controlada com modo de ciclagem à pressão, volume corrente de 8 ml/kg de peso ideal, com pressão positiva ao final da expiração (PEEP) de 5 cmH₂O e pausa inspiratória de 20% do tempo inspiratório. O aparelho de anestesia foi mantido em sistema circular semi-fechado com fluxo de 2 litros/min, utilizando-se mistura de oxigênio-ar comprimido a 50%. A frequência respiratória foi ajustada para manter a concentração expirada de CO₂ entre 35 e 40 mmHg.

A manutenção da anestesia foi feita com sevoflurano (agente inalatório halogenado) em concentração expirada suficiente para manter o BIS entre 40 e 60, valor que indica adequação anestésica. Este foi o agente inalatório escolhido por permitir recuperação anestésica mais rápida comparada ao isoflurano em pacientes obesos (SUDRÉ, 2004). No grupo em que a clonidina foi aplicada, suas doses foram mantidas entre 0,4 a 0,7 mcg/kg de peso ideal, com velocidade de infusão ajustada de acordo com os parâmetros hemodinâmicos e também com os valores do BIS. O cisatracúrio somente foi repicado após a obtenção de quatro respostas à estimulação pela seqüência de quatro estímulos (TOF). Quaisquer eventos adversos durante o período intra-operatório foram avaliados e tratados.

A hidratação trans-operatória foi feita com soro fisiológico a 0,9%, com reposição do período de jejum em 2 ml/kg por hora (de jejum), considerando-se o peso ideal. A reposição das perdas insensíveis intra-operatórias também foi realizada com a infusão do mesmo cristalóide, 10 ml/kg de peso ideal.

No início do fechamento da aponeurose, a bomba de infusão de clonidina foi desligada e quando a sutura da pele foi iniciada, a administração de sevoflurano foi interrompida. Ao atingir um volume corrente acima de 400 ml em ventilação assistida, o paciente passou a ser mantido em respiração espontânea e o bloqueio neuromuscular foi revertido com atropina (20 mcg/kg) associada à neostigmine (40 mcg/kg) ambas pelo peso ideal. Uma vez consciente, com resposta motora ao comando verbal, BIS acima de 90, apresentando respiração profunda e regular, com o

CO₂ mantido entre 35-45 mmHg e com a obtenção de quatro respostas à estimulação pela seqüência de quatro estímulos no estimulador de nervo periférico, o paciente foi extubado.

O esquema de analgesia pós-operatória foi implementado através da infiltração da ferida cirúrgica com anestésico local – levobupivacaína a 0,5% com vasoconstritor, além de cetoprofeno na dose de 100mg endovenoso, de 8 em 8 horas iniciado próximo ao final da cirurgia e dipirona – 2g endovenosa, de 6 em 6 horas administrada ao final do procedimento. Como fármaco analgésico de resgate na SRPA, foi utilizado morfina na dose de 4mg endovenosa, ao serem obtidos escores acima de 4 através da EVA (Escala Visual Analógica da Dor). A presença de náuseas e vômitos no pós-operatório também foi tratada.

3.6. PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO

FC, PAS, PAD

BIS,

CE_{SEV},

MEEM

EVA

GLICEMIA

3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas, contínuas e discretas, foram inicialmente analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. Para a estatística descritiva, calcularam-se a média e o desvio padrão (dados paramétricos) ou a mediana, intervalo interquartil e valores mínimos e máximos (dados não paramétricos). Para comparar os grupos Clonidina e Controle (análise intergrupos) em cada tempo, utilizou-se o teste *t* para variáveis não emparelhadas (dados paramétricos) ou o teste de Mann-Whitney (variáveis não paramétricas). Comparações entre os diferentes tempos dentro do mesmo grupo (análise intragrupo) foram feitas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal e os tempos subseqüentes (dados paramétricos) ou do teste de Friedman complementado pelo teste de comparações múltiplas de Dunn (variáveis não paramétricas) (ARMITAGE; BERRY, 1994; MOTULSKY, 1995).

Variáveis qualitativas nominais foram expressas como frequência absoluta e relativa e analisadas pelo teste exato de Fisher. Variáveis qualitativas ordinais, por sua vez, foram

expressas como mediana intervalo interquartil e valores mínimo e máximo. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os dois grupos de tratamento em cada tempo (análise intergrupos) enquanto comparações entre os diversos tempos num mesmo grupo foram feitas pelo teste de Friedman, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre o tempo basal e os tempos subseqüentes (ARMITAGE; BERRY, 1994; MOTULSKY, 1995).

Em todos os casos, estabeleceu-se em 0,05 (5%) a probabilidade α do erro tipo I (nível de significância), sendo considerado como estatisticamente significativa um valor P menor que 0,05.

O *software* GraphPad Prism[®] versão 5.00 para Windows[®] (GraphPad Software, San Diego, California, USA, 2007) foi utilizado tanto para a realização dos procedimentos estatísticos como para a elaboração dos gráficos.

3.8. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Uma vez que a clonidina é um agente agonista α_2 -adrenérgico já padronizado para uso em anestesiologia, como também todas as outras medicações administradas na técnica anestésica desta pesquisa, o risco anestésico para os pacientes foi o mesmo para aqueles que não participaram do estudo. O procedimento foi semelhante àquele utilizado para a população obesa em geral, exceto pela adição de clonidina, que pôde contribuir beneficentemente, facilitando a manutenção da estabilidade hemodinâmica trans-operatória e auxiliando a analgesia pós-operatória.

O presente projeto de pesquisa foi submetido à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio, recebendo parecer favorável com base nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 347/05 e 346/05) – Anexo.

4. RESULTADOS

Dos 38 pacientes selecionados, 2 foram retirados da pesquisa, um por apresentar instabilidade hemodinâmica durante o procedimento cirúrgico, necessitando de dose suplementar de sulfentanil e outro por desenvolver crise asmática antes do início da anestesia.

A seguir é descrito o tratamento estatístico dos atributos e apresentações em forma de gráficos representativos das médias e desvio-padrão dos parâmetros avaliados.

4.1. DADOS DEMOGRÁFICOS

Quanto às características basais dos pacientes estudados, foi aplicado o teste *t* para variáveis não emparelhadas, sendo este teste usado para comparar os grupos Controle e Clonidina em relação à idade e IMC. Comparações entre os grupos em relação ao gênero e ocorrência de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica foram feitas pelo teste exato de Fisher. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para nenhum dos parâmetros. Os dados demográficos acerca dos pacientes estudados são apresentados na Tabela 3.

TABELA 3 – Dados demográficos dos pacientes estudados.

Característica	Grupo Controle	Grupo Clonidina
Tamanho da amostra	11	25
Idade (anos) ^a	40,27 ± 10,24	38,12 ± 8,57
Gênero ^b	M = 18,18% (2/11) F = 81,82% (9/11)	M = 32,00% (8/25) F = 68,00% (17/25)
Índice de massa corpórea (kg/m ²) ^c	44,35 ± 4,87	45,27 ± 5,34
Hipertensão arterial sistêmica ^d	54,55% (6/11)	40,00% (10/25)
Diabetes mellitus ^e	45,45% (5/11)	20,00% (5/25)

a) Média ± desvio padrão. P = 0,5173 (teste *t*).

b) M: masculino; F: feminino. P = 0,6880 (teste exato de Fisher).

c) Média ± desvio padrão. P = 0,6294 (teste *t*).

d) P = 0,4834 (teste exato de Fisher).

e) P = 0,2240 (teste exato de Fisher).

4.2. PARÂMETROS CARDIOVASCULARES

Pressão Arterial Sistólica

Intergrupos

Quanto à evolução temporal da pressão arterial sistólica (PAS) nos grupos Controle e Clonidina: a Figura 6 expressa os dados como média e desvio padrão das medições efetuadas em 11 pacientes do grupo Controle e 25 sujeitos do grupo Clonidina. O teste de *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo (análise intergrupos). Constatou-se que, em TO₄, a PAS mensurada no grupo Clonidina ($105,44 \pm 20,31$ mmHg) foi significativamente menor (**P = 0,0023) que a observada no grupo Controle ($130,55 \pm 22,83$ mmHg).

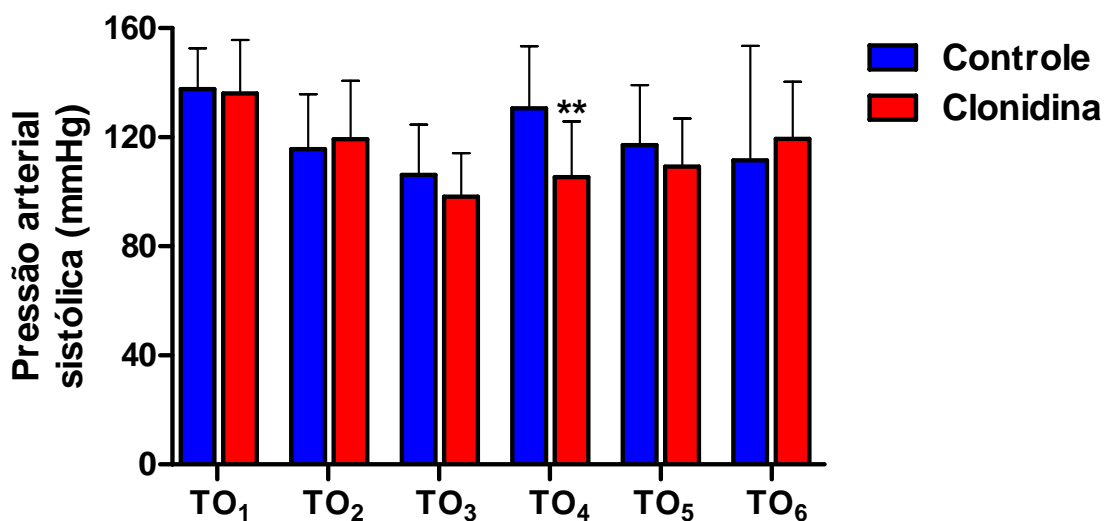


FIGURA 6 – Evolução temporal da PAS nos grupos Controle e Clonidina.

TO₁ – tempo antes da punção venosa e início da infusão da clonidina

TO₂ – tempo após indução anestésica

TO₃ – tempo após a intubação orotraqueal

TO₄ – tempo após a incisão cirúrgica

TO₅ – tempo durante o fechamento cirúrgico da aponeurose

TO₆ – tempo durante o curativo cirúrgico

Intragrupo

Quanto à evolução temporal da pressão arterial sistólica (PAS) no grupo Controle: a Figura 7 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 11 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (TO₁) e os subsequentes (TO₂, TO₃, TO₄, TO₅ e TO₆). Verificou-se que a PAS mensurada em TO₃ (**P < 0,01) e TO₆ (*P < 0,05) foi significativamente menor que a observada em TO₁.

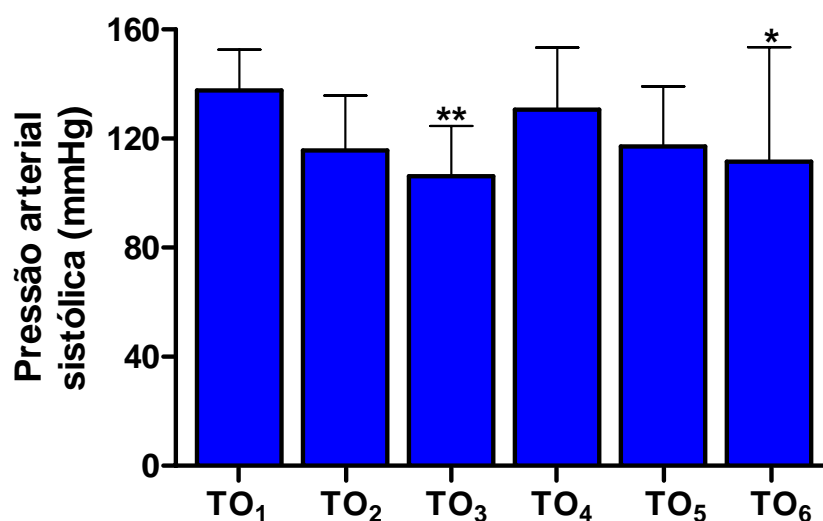


FIGURA 7 – Evolução temporal da PAS no grupo Controle.

TO₁ – tempo antes da punção venosa

TO₂ – tempo após indução anestésica

TO₃ – tempo após a intubação orotraqueal

TO₄ – tempo após a incisão cirúrgica

TO₅ – tempo durante o fechamento cirúrgico da aponeurose

TO₆ – tempo durante o curativo cirúrgico

Quanto à evolução temporal da pressão arterial sistólica (PAS) no grupo Clonidina: a Figura 8 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 25 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (TO₁) e os subsequentes (TO₂, TO₃, TO₄, TO₅ e TO₆). Verificou-se que a PAS mensurada em TO₂ (**P < 0,01), TO₃ (**P < 0,001), TO₄ (**P < 0,001), TO₅ (**P < 0,001) e TO₆ (**P < 0,01) foi significativamente menor que a observada em TO₁.

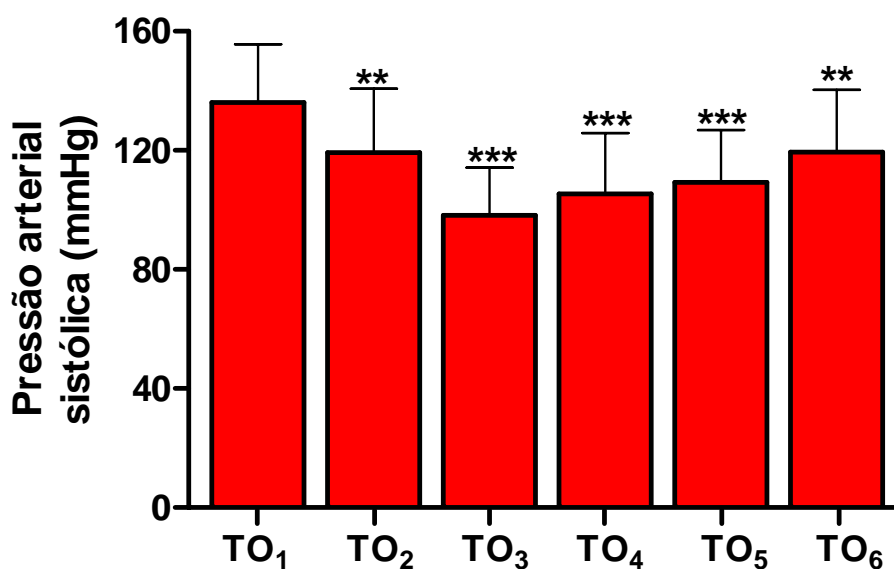


FIGURA 8 – Evolução temporal PAS no grupo Clonidina.

TO₁ – tempo antes da punção venosa

TO₂ – tempo após indução anestésica

TO₃ – tempo após a intubação orotraqueal

TO₄ – tempo após a incisão cirúrgica

TO₅ – tempo durante o fechamento cirúrgico da aponeurose

TO₆ – tempo durante o curativo cirúrgico

Pressão Arterial Diastólica

Intergrupos

Quanto à evolução temporal da pressão arterial diastólica (PAD) nos grupos Controle e Clonidina: a Figura 9 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 11 pacientes do grupo Controle e 25 sujeitos do grupo Clonidina. O teste de *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo (análise intergrupos). Constatou-se que, em TO₄, a PAD mensurada no grupo Clonidina ($65,80 \pm 16,35$ mmHg) foi significativamente menor ($***P = 0,0009$) que a observada no grupo Controle ($89,09 \pm 20,64$ mmHg). Similarmente, em TO₅, a PAD mensurada no grupo Clonidina ($62,76 \pm 13,05$ mmHg) foi significativamente menor ($*P = 0,0267$) que a observada no grupo Controle ($75,18 \pm 18,38$ mmHg).

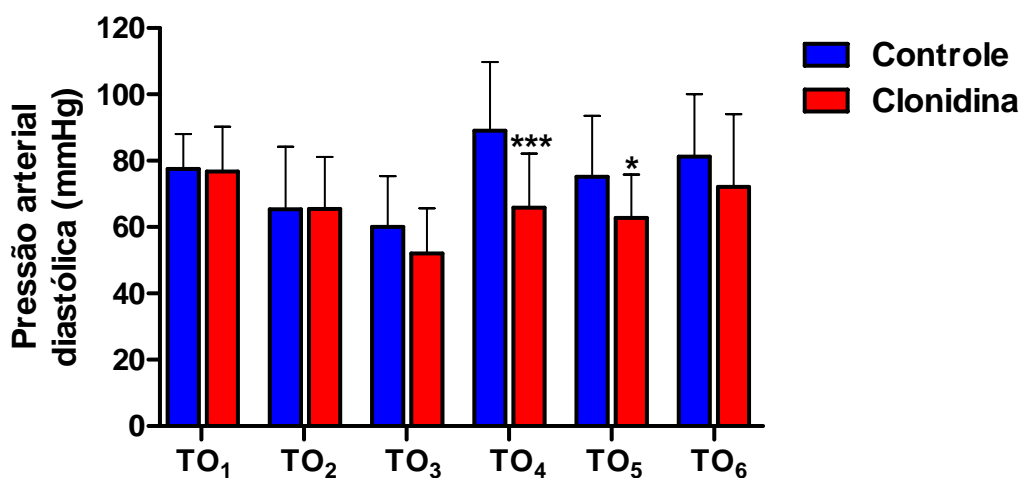


FIGURA 9 – Evolução temporal PAD nos grupos Controle e Clonidina.

TO₁ – tempo antes da punção venosa

TO₂ – tempo após indução anestésica

TO₃ – tempo após a intubação orotraqueal

TO₄ – tempo após a incisão cirúrgica

TO₅ – tempo durante o fechamento cirúrgico da aponeurose

TO₆ – tempo durante o curativo cirúrgico

Intragrupo

Quanto à evolução temporal da pressão arterial diastólica (PAD) no grupo Controle: a Figura 10 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 11 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (TO₁) e os subsequentes (TO₂, TO₃, TO₄, TO₅ e TO₆). Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os tempos estudados.

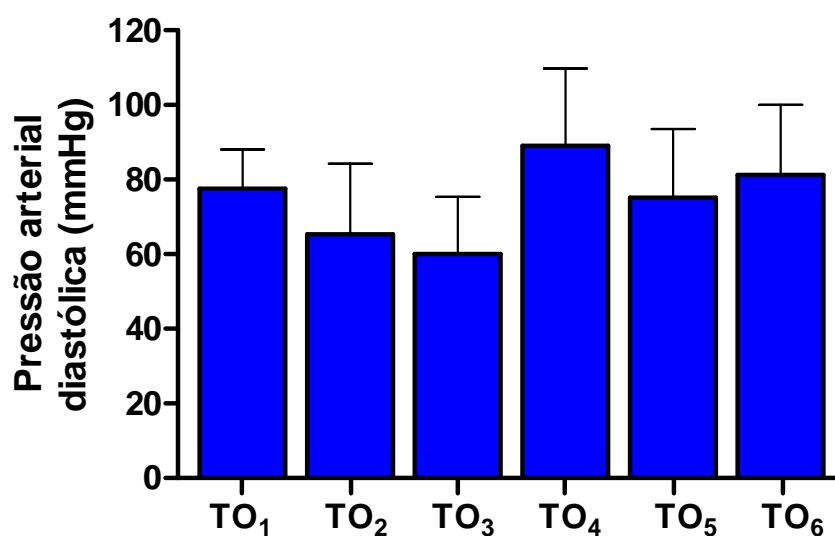


FIGURA 10 – Evolução temporal PAD no grupo Controle.

TO₁ – tempo antes da punção venosa

TO₂ – tempo após indução anestésica

TO₃ – tempo após a intubação orotraqueal

TO₄ – tempo após a incisão cirúrgica

TO₅ – tempo durante o fechamento cirúrgico da aponeurose

TO₆ – tempo durante o curativo cirúrgico

Quanto à evolução temporal da pressão arterial diastólica (PAD) no grupo Clonidina: a Figura 11 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 25 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (TO₁) e os subsequentes (TO₂, TO₃, TO₄, TO₅ e TO₆). Verificou-se que a PAD mensurada em TO₂ (*P < 0,05), TO₃ (**P < 0,001), TO₄ (*P < 0,05) e TO₅ (**P < 0,01) foi significativamente menor que a observada em TO₁.

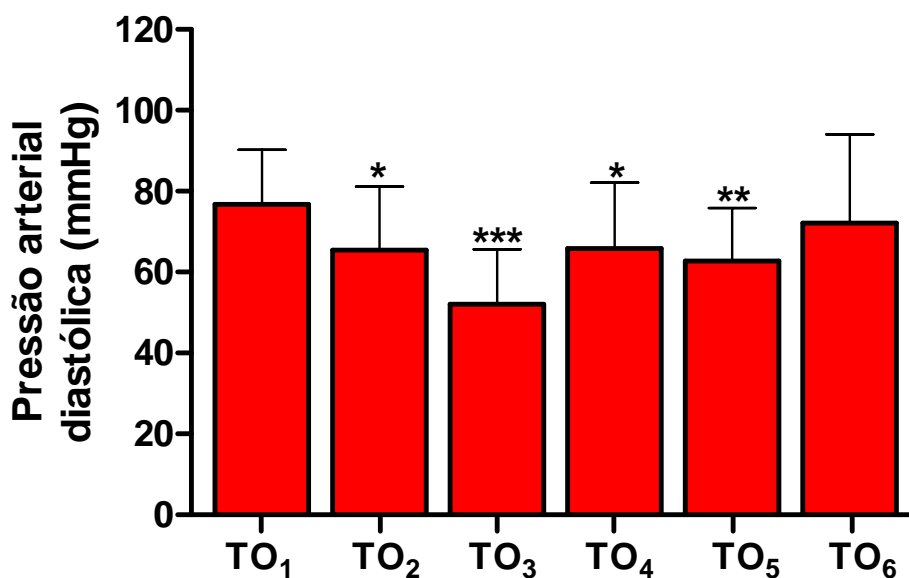


FIGURA 11 – Evolução temporal PAD no grupo Clonidina.

TO₁ – tempo antes da punção venosa

TO₂ – tempo após indução anestésica

TO₃ – tempo após a intubação orotraqueal

TO₄ – tempo após a incisão cirúrgica

TO₅ – tempo durante o fechamento cirúrgico da aponeurose

TO₆ – tempo durante o curativo cirúrgico

Frequência Cardíaca

Intergrupos

A respeito da evolução temporal da frequência cardíaca (FC) nos grupos Controle e Clonidina: a Figura 12 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 11 pacientes do grupo Controle e 25 sujeitos do grupo Clonidina. O teste de t para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo (análise intergrupos). Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em nenhum dos tempos estudados.

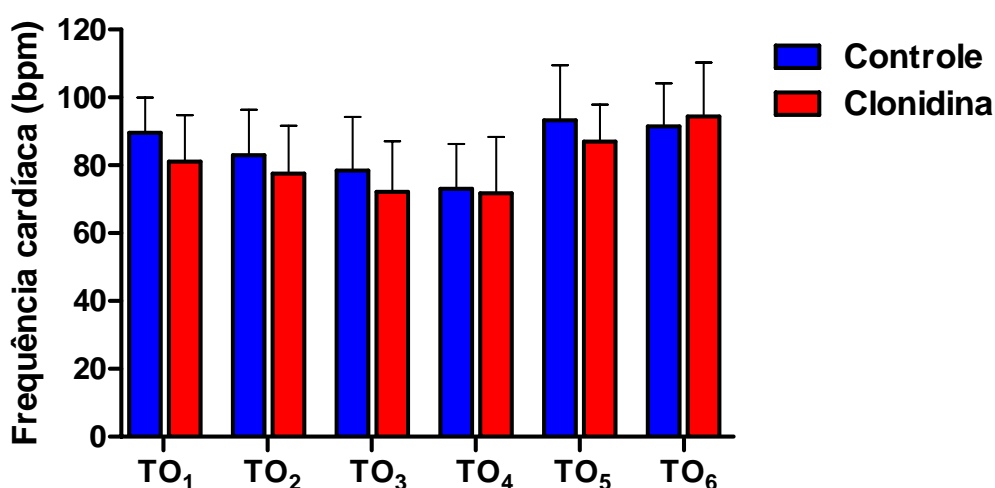


FIGURA 12 – Evolução temporal FC nos grupos Controle e Clonidina.

TO₁ – tempo antes da punção venosa

TO₂ – tempo após indução anestésica

TO₃ – tempo após a intubação orotraqueal

TO₄ – tempo após a incisão cirúrgica

TO₅ – tempo durante o fechamento cirúrgico da aponeurose

TO₆ – tempo durante o curativo cirúrgico

Intragrupo

Acerca da evolução temporal da frequência cardíaca (FC) no grupo Controle: a Figura 13 apresenta dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 11 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (TO₁) e os subseqüentes (TO₂, TO₃, TO₄, TO₅ e TO₆). Verificou-se que a FC mensurada em TO₄ foi significativamente menor (**P < 0,01) que a observada em TO₁.

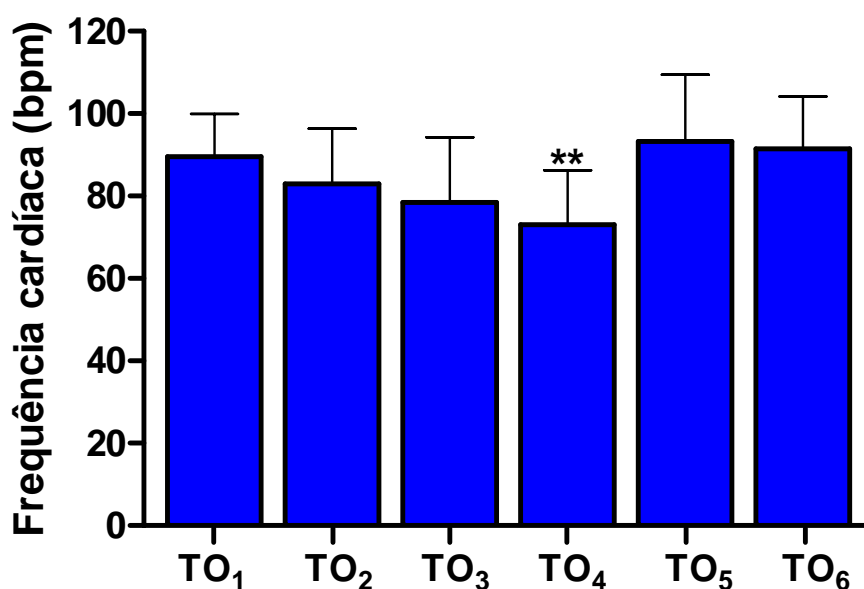


FIGURA 13 – Evolução temporal FC no grupo Controle.

TO₁ – tempo antes da punção venosa

TO₂ – tempo após indução anestésica

TO₃ – tempo após a intubação orotraqueal

TO₄ – tempo após a incisão cirúrgica

TO₅ – tempo durante o fechamento cirúrgico da aponeurose

TO₆ – tempo durante o curativo cirúrgico

A respeito da evolução temporal da frequência cardíaca (FC) no grupo Clonidina: a Figura 14 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 25 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (TO₁) e os subseqüentes (TO₂, TO₃, TO₄, TO₅ e TO₆). Verificou-se que a FC mensurada em TO₃ (*P < 0,05) e TO₄ (***P < 0,001) foi significativamente menor que a observada em TO₁. Todavia, a FC mensurada em TO₆ foi significativamente maior (***P < 0,001) que a observada em TO₁.

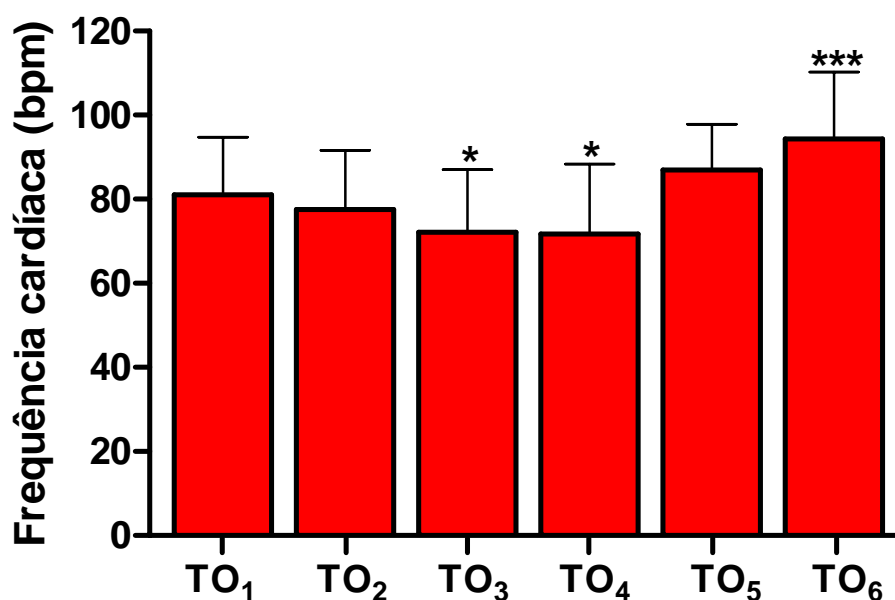


FIGURA 14 – Evolução temporal FC no grupo Clonidina.

TO₁ – tempo antes da punção venosa

TO₂ – tempo após indução anestésica

TO₃ – tempo após a intubação orotraqueal

TO₄ – tempo após a incisão cirúrgica

TO₅ – tempo durante o fechamento cirúrgico da aponeurose

TO₆ – tempo durante o curativo cirúrgico

4.3. PARÂMETROS ANESTÉSICOS

Índice Bispectral (BIS)

Intergrupos

A respeito da evolução temporal do índice bispectral (BIS) nos grupos Controle e Clonidina: a Figura 15 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em pelo menos 9 pacientes do grupo Controle e 21 sujeitos do grupo Clonidina. O teste de *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo (análise intergrupos). Constatou-se que, em TO₄, o BIS relativo ao grupo Clonidina ($56,77 \pm 13,97$) foi significativamente maior (**P* = 0,0109) que o referente ao grupo Controle ($44,00 \pm 9,77$). Analogamente, em TO₆, o BIS verificado no grupo Clonidina ($73,74 \pm 10,18$) foi significativamente maior (**P* = 0,0440) que o observado no grupo Controle ($66,00 \pm 9,82$).

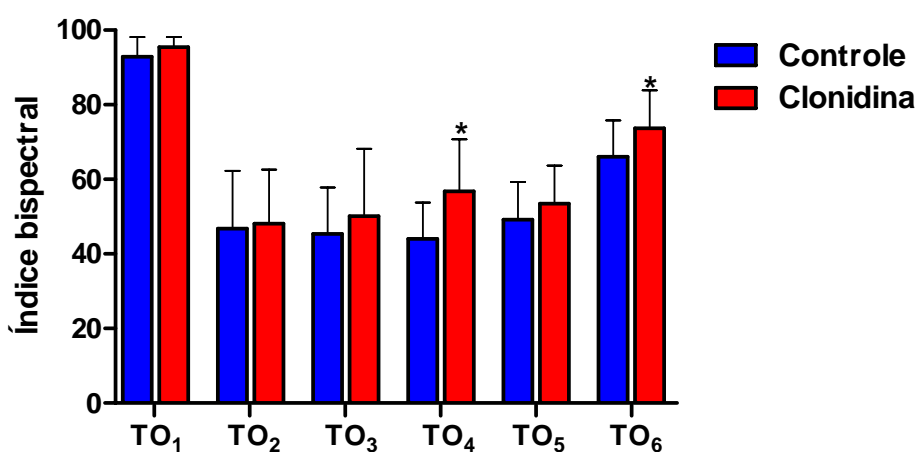


FIGURA 15 – Evolução temporal BIS nos grupos Controle e Clonidina.

TO₁ – tempo antes da punção venosa

TO₂ – tempo após indução anestésica

TO₃ – tempo após a intubação orotraqueal

TO₄ – tempo após a incisão cirúrgica

TO₅ – tempo durante o fechamento cirúrgico da aponeurose

TO₆ – tempo durante o curativo cirúrgico

Intragrupo

Acerca da evolução temporal do índice bispectral (BIS) no grupo Controle: a Figura 16 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 9 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (TO₁) e os subseqüentes (TO₂, TO₃, TO₄, TO₅ e TO₆). Constatou-se que o BIS verificado em TO₂, TO₃, TO₄, TO₅ e TO₆ foi significativamente menor (**P < 0,001) que o observado em TO₁.

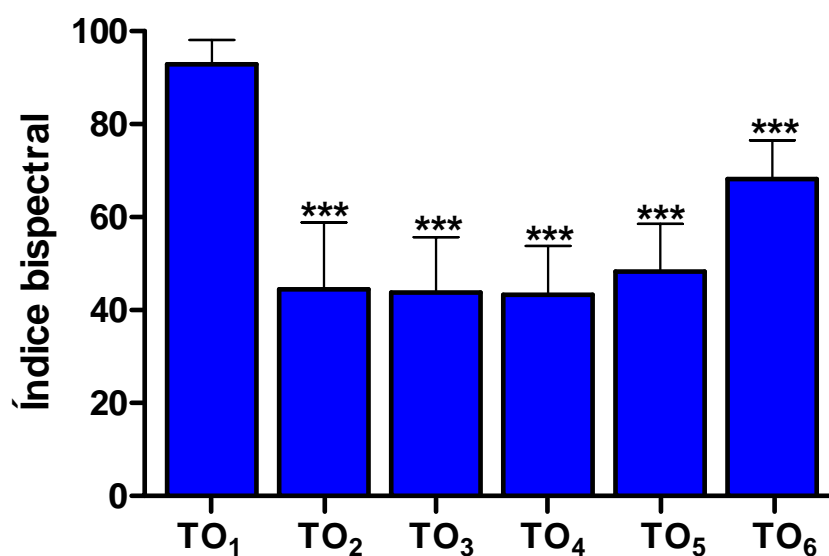


FIGURA 16 – Evolução temporal BIS no grupo Controle.

TO₁ – tempo antes da punção venosa

TO₂ – tempo após indução anestésica

TO₃ – tempo após a intubação orotraqueal

TO₄ – tempo após a incisão cirúrgica

TO₅ – tempo durante o fechamento cirúrgico da aponeurose

TO₆ – tempo durante o curativo cirúrgico

Acerca da evolução temporal do índice bispectral (BIS) no grupo Clonidina: a Figura 17 apresenta dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (TO₁) e os subsequentes (TO₂, TO₃, TO₄, TO₅ e TO₆). Constatou-se que o BIS verificado em TO₂, TO₃, TO₄, TO₅ e TO₆ foi significativamente menor (**P < 0,001) que o observado em TO₁.

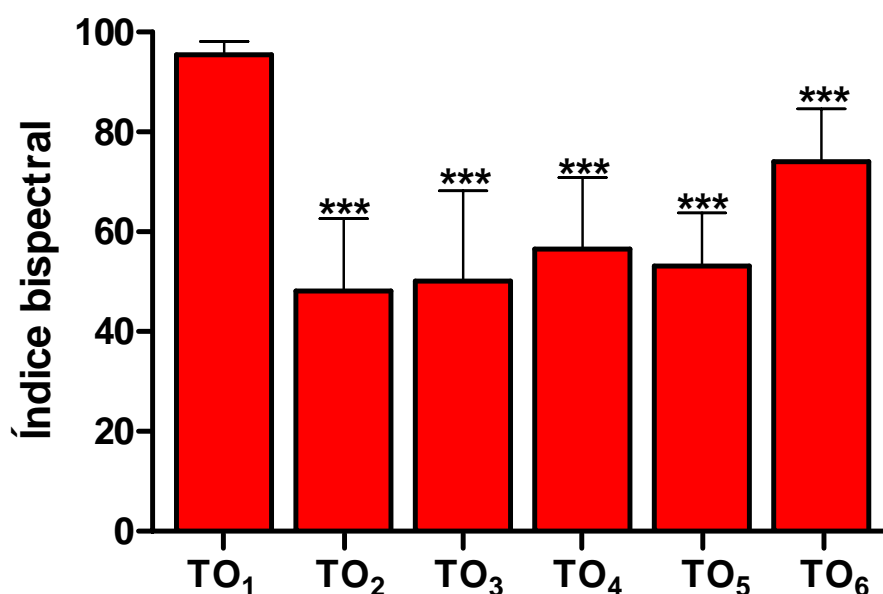


FIGURA 17 – Evolução temporal BIS no grupo Clonidina.

TO₁ – tempo antes da punção venosa

TO₂ – tempo após indução anestésica

TO₃ – tempo após a intubação orotraqueal

TO₄ – tempo após a incisão cirúrgica

TO₅ – tempo durante o fechamento cirúrgico da aponeurose

TO₆ – tempo durante o curativo cirúrgico

Concentração Expirada de Sevoflurano (CE_{SEV})

Intergrupos

A respeito da concentração expirada de sevoflurano observada nos pacientes dos grupos Controle e Clonidina nos tempos TO₄, TO₅ e TO₆: a Figura 18 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em pelo menos 9 pacientes do grupo Controle e 21 sujeitos do grupo Clonidina. O teste de *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo (análise intergrupos). Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em nenhum dos tempos estudados, embora tenha sido observada uma diferença marginalmente significativa em TO₆ ($P = 0,0757$).

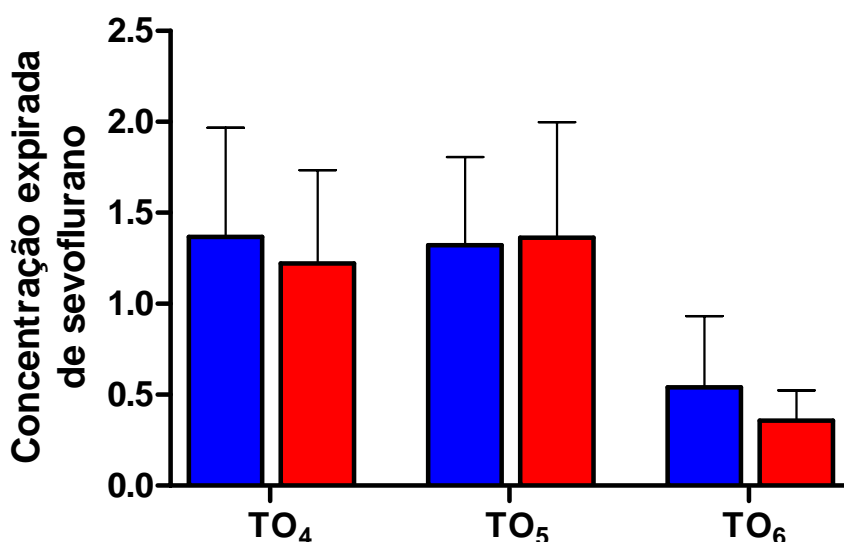


FIGURA 18 – Evolução Temporal da CE_{sev} dos grupos Controle e Clonidina.

TO₄ – tempo após a incisão cirúrgica

TO₅ – tempo durante o fechamento cirúrgico da aponeurose

TO₆ – tempo durante o curativo cirúrgico

4.4. COGNIÇÃO

Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

Intergrupos

A respeito do Mini-exame do estado mental (MEEM) realizado nos pacientes dos grupos Controle e Clonidina nos tempos PA, PO₃ e PO₄: a Figura 19 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em pelo menos 10 pacientes do grupo Controle e 21 sujeitos do grupo Clonidina. O teste de *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo (análise intergrupos). Constatou-se uma diferença estatisticamente significativa (**P = 0,0071) entre os grupos Clonidina (29,00 ± 1,90) e Controle (26,64 ± 2,77) na visita pré-anestésica (PA). Ademais, uma diferença marginalmente significativa foi observada em PO₃ (P = 0,0642).

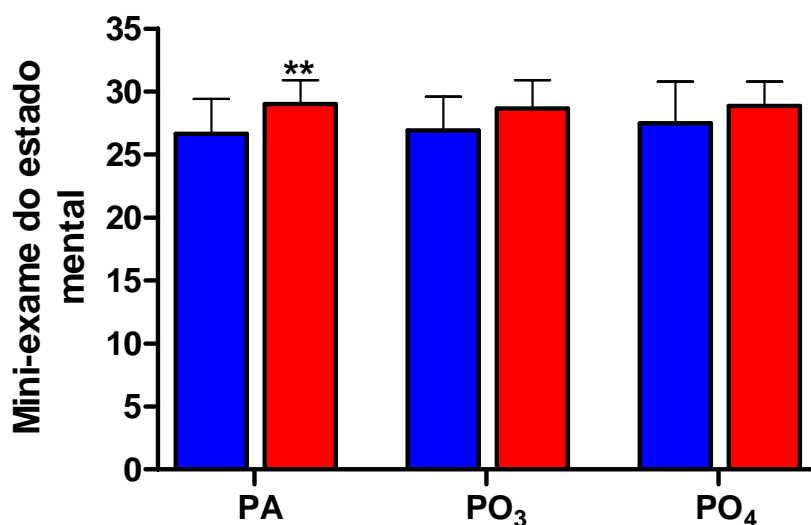


FIGURA 19 – Evolução Temporal do MEEM dos grupos Controle e Clonidina..

PA – Pré-anestésico, noite anterior à cirurgia

PO₃ – 6 horas após a indução anestésica na SRPA

PO₄ – 24 horas após a indução anestésica

Intragrupos

Acerca do Mini-exame do estado mental (MEEM) realizado nos pacientes do grupo Controle nos tempos PA, PO₃ e PO₄, a Figura 20 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 9 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (PA) e os subsequentes (PO₃ e PO₄). Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os tempos estudados.

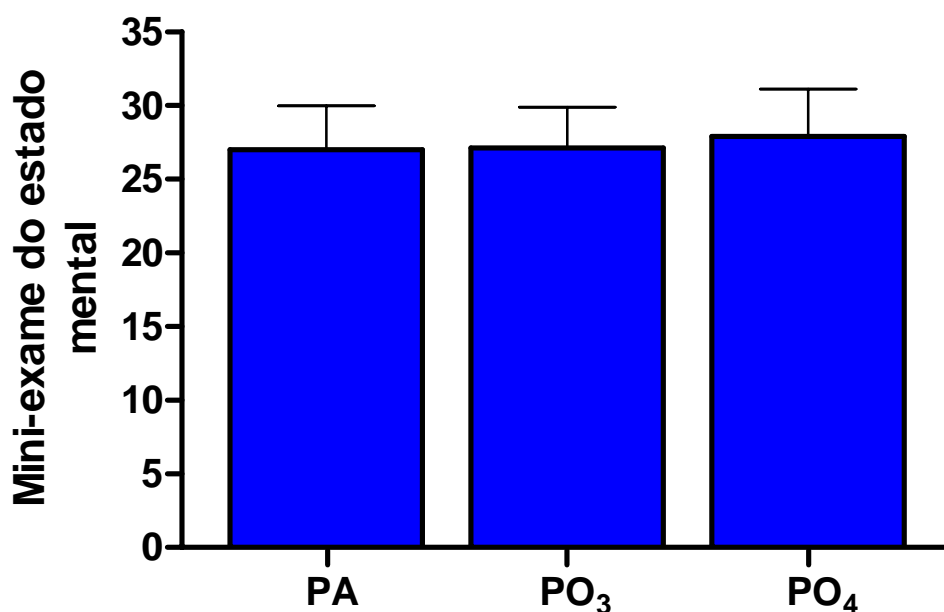


FIGURA 20 – Evolução Temporal do MEEM do grupo Controle.

PA – Pré-anestésico, noite anterior à cirurgia

PO₃ – 6 horas após a indução anestésica na SRPA

PO₄ – 24 horas após a indução anestésica

Na variável Mini-exame do estado mental (MEEM) obtida nos pacientes do grupo Clonidina, nos tempos PA, PO₃ e PO₄: a Figura 21 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (PA) e os subseqüentes (PO₃ e PO₄). Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os tempos estudados.

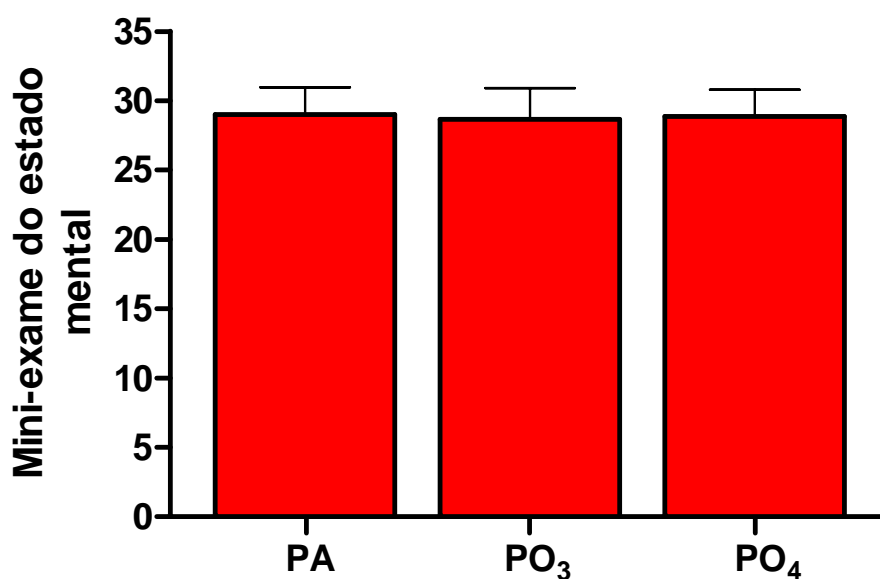


FIGURA 21 – Evolução Temporal do MEEM do grupo Clonidina.

PA – Pré-anestésico, noite anterior à cirurgia

PO₃ – 6 horas após a indução anestésica na SRPA

PO₄ – 24 horas após a indução anestésica

A respeito dos valores da média e desvio padrão do mini-exame do estado mental (MEEM), a Tabela 4 apresenta dados referentes às avaliações efetuadas em pelo menos 10 pacientes do grupo Controle e 21 sujeitos do grupo Clonidina nos tempos PA, PO₃ e PO₄.

TABELA 4 – Valores da média e desvio padrão do MEEEM referentes às avaliações efetuadas em pelo menos 10 pacientes do grupo Controle e 21 sujeitos do grupo Clonidina nos tempos PA, PO₃ e PO₄.

Tempo	Controle		Clonidina		Significância (intergrupos)
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
PA	26,64	2,77	29,00	1,90	P= 0,0071
PO ₃	26,90	2,69	28,67	2,24	P= 0,0642
PO ₄	27,50	3,27	28,86	1,93	P= 0,1566

4.5. INTENSIDADE DA DOR (EVA)

Intergrupos

Quanto à avaliação do grau de analgesia conforme a Escala Visual Analógica da Dor (EVA) nos pacientes dos grupos Controle e Clonidina durante os tempos PO₂, PO₃ e PO₄ : a Figura 22 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em pelo menos 11 pacientes do grupo Controle e 21 sujeitos do grupo Clonidina. O teste de *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo (análise intergrupos). Constatou-se que, em PO₃, a intensidade de dor relatada pelos pacientes do grupo Clonidina ($5,68 \pm 2,53$) foi significativamente menor (*P = 0,0486) que a referida pelos sujeitos do grupo Controle ($7,36 \pm 1,50$). Similarmente, em PO₄, a intensidade de dor observada nos pacientes do grupo Clonidina ($2,38 \pm 1,88$) foi significativamente menor (**P = 0,0013) que a verificada nos sujeitos do grupo Controle ($5,46 \pm 3,01$).

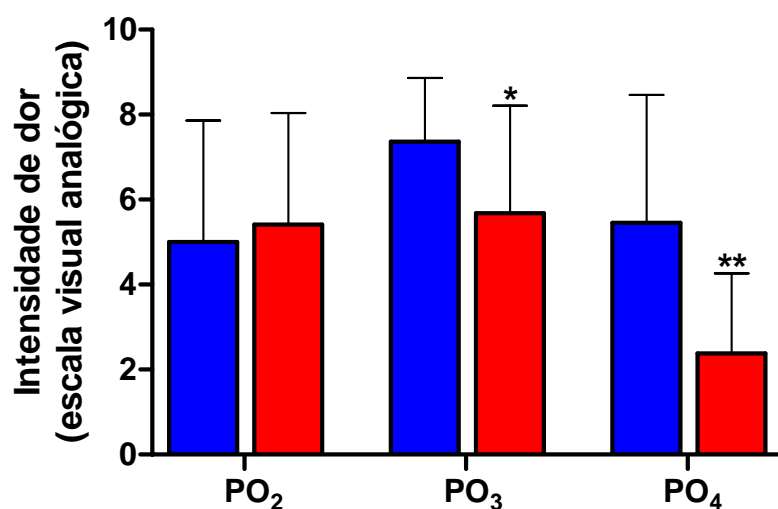


FIGURA 22 – Evolução Temporal da intensidade da dor dos grupos Controle e Clonidina.

PO₂ – Admissão na Sala de Recuperação Pós-Anestésica

PO₃ – 6 horas após a indução anestésica SRPA

PO₄ – 24 horas após a indução anestésica

A Tabela 5 apresenta os valores da média e desvio padrão da escala visual analógica para avaliação de dor referente às observações efetuadas em pelo menos 11 pacientes do grupo Controle e 21 sujeitos do grupo Clonidina nos tempos PO₂, PO₃ e PO₄.

TABELA 5 – Valores da média e desvio padrão da EVA para avaliação da sensação de dor

Tempo	Controle		Clonidina		Significância (intergrupos)
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
PO ₂	5,00	2,86	5,42	2,62	P= 0,6740
PO ₃	7,36	1,50	5,68	2,53	P= 0,0486
PO ₄	5,46	3,01	2,31	1,88	P= 0,0013

4.6. GLICEMIA

Intergrupos

A respeito da concentração sanguínea de glicose mensurada nos pacientes dos grupos Controle e Clonidina nos tempos TO₁, TO₄, TO₆, PO₃ e PO₄: a Figura 23 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em pelo menos 10 pacientes do grupo Controle e 21 sujeitos do grupo Clonidina. O teste de *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo (análise intergrupos). Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em nenhum dos tempos estudados.

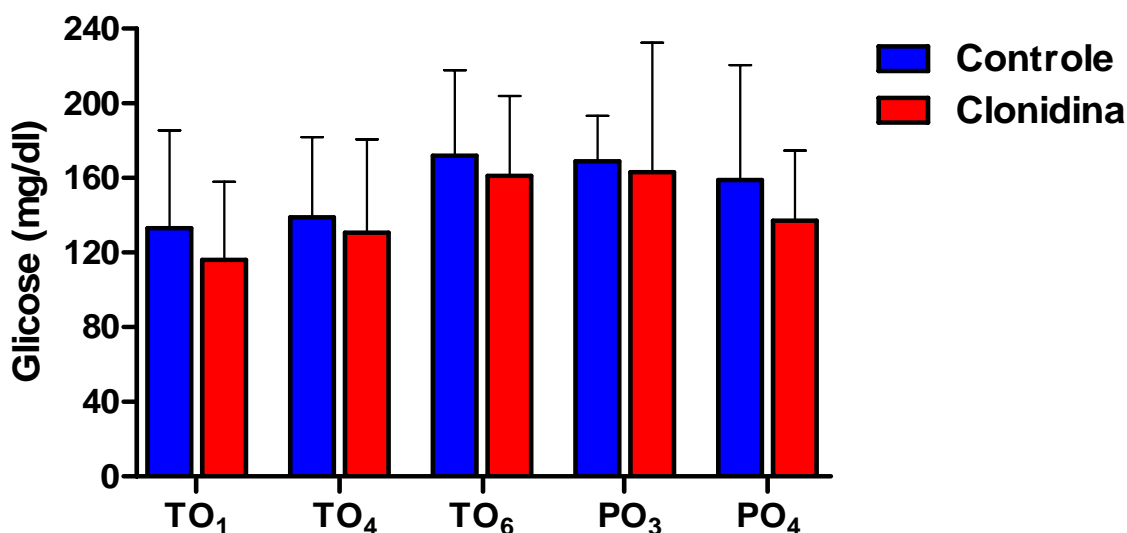


FIGURA 23 – Evolução Temporal da Glicemia dos grupos Controle e Clonidina.

TO₁ – tempo antes da punção venosa e infusão da clonidina

TO₄ – logo após a incisão cirúrgica

TO₆ – durante a realização do curativo cirúrgico

PO₃ – 6 horas após a indução anestésica na SRPA

PO₄ – 24 horas após a indução anestésica

Intragrupo

Acerca da concentração sanguínea de glicose mensurada nos pacientes do grupo Controle nos tempos TO₁, TO₄, TO₆, PO₃ e PO₄: a Figura 24 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (TO₁) e os subseqüentes (TO₄, TO₆, PO₃ e PO₄). Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os tempos estudados.

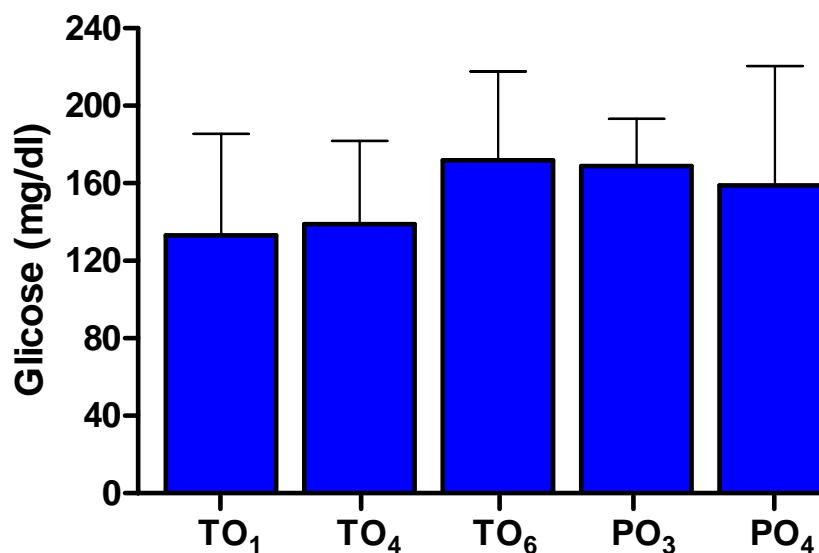


FIGURA 24 – Evolução Temporal da Glicemia do grupo Controle.

TO₁ – tempo antes da punção venosa e infusão da clonidina

TO₄ – logo após a incisão cirúrgica

TO₆ – durante a realização do curativo cirúrgico

PO₃ – 6 horas após a indução anestésica na SRPA

PO₄ – 24 horas após a indução anestésica

Acerca da concentração sanguínea de glicose mensurada nos pacientes do grupo Clonidina nos tempos TO₁, TO₄, TO₆, PO₃ e PO₄. : a Figura 25 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (TO₁) e os subseqüentes (TO₄, TO₆, PO₃ e PO₄). Constatou-se que a glicose verificada em TO₆ e PO₃ foi significativamente maior (**P < 0,001) que a observada em TO₁.

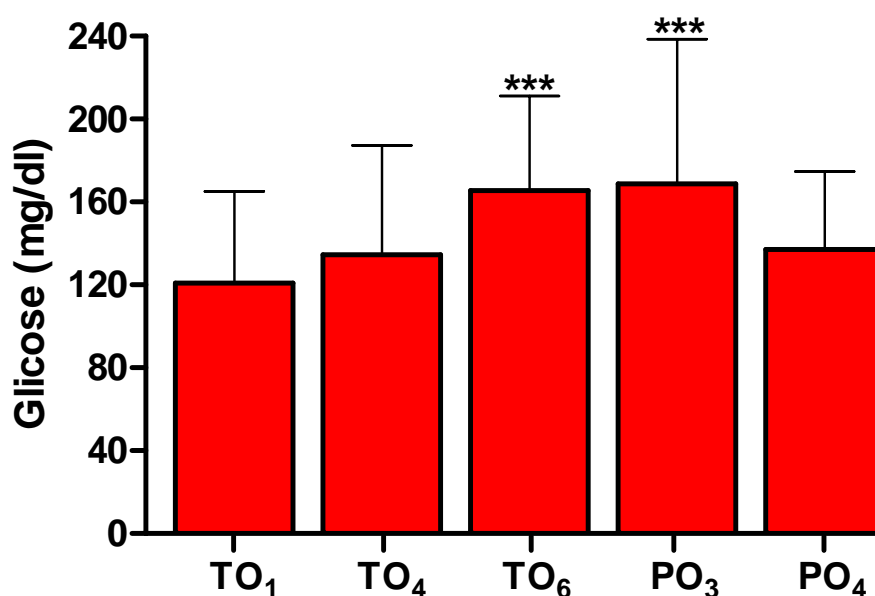


FIGURA 25 – Evolução Temporal da Glicemia do grupo Clonidina.

TO₁ – tempo antes da punção venosa e infusão da clonidina

TO₄ – logo após a incisão cirúrgica

TO₆ – durante a realização do curativo cirúrgico

PO₃ – 6 horas após a indução anestésica na SRPA

PO₄ – 24 horas após a indução anestésica

Glicemia em Pacientes Diabéticos

Intragrupo

A respeito da concentração sanguínea de glicose mensurada nos pacientes portadores de diabetes mellitus dos grupos Controle e Clonidina nos tempos TO₁, TO₄, TO₆, PO₃ e PO₄: a figura 26 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em pelo menos 5 pacientes do grupo Controle e 4 sujeitos do grupo Clonidina. O teste de *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo (análise intergrupos). Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em nenhum dos tempos estudados.

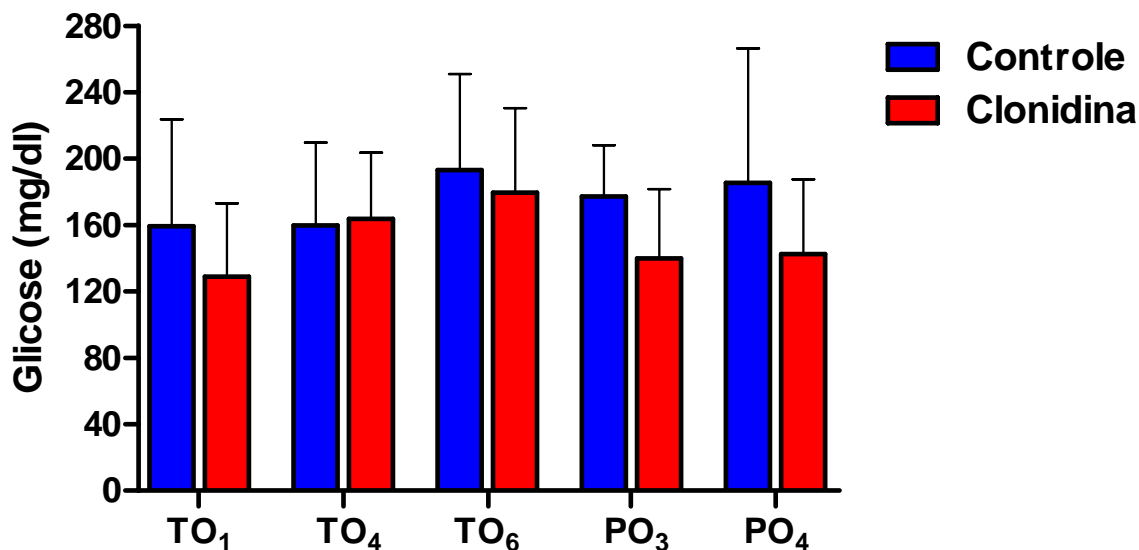


FIGURA 26 – Evolução Temporal da Glicemia dos portadores de DM dos grupos Controle e Clonidina.

TO₁ – tempo antes da punção venosa e infusão da clonidina

TO₄ – logo após a incisão cirúrgica

TO₆ – durante a realização do curativo cirúrgico

PO₃ – 6 horas após a indução anestésica na SRPA

PO₄ – 24 horas após a indução anestésica

Acerca da concentração sanguínea de glicose mensurada nos pacientes portadores de diabetes mellitus do grupo Controle nos tempos TO₁, TO₄, TO₆, PO₃ e PO₄: a Figura 27 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 5 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (TO₁) e os subseqüentes (TO₄, TO₆, PO₃ e PO₄). Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os tempos estudados.

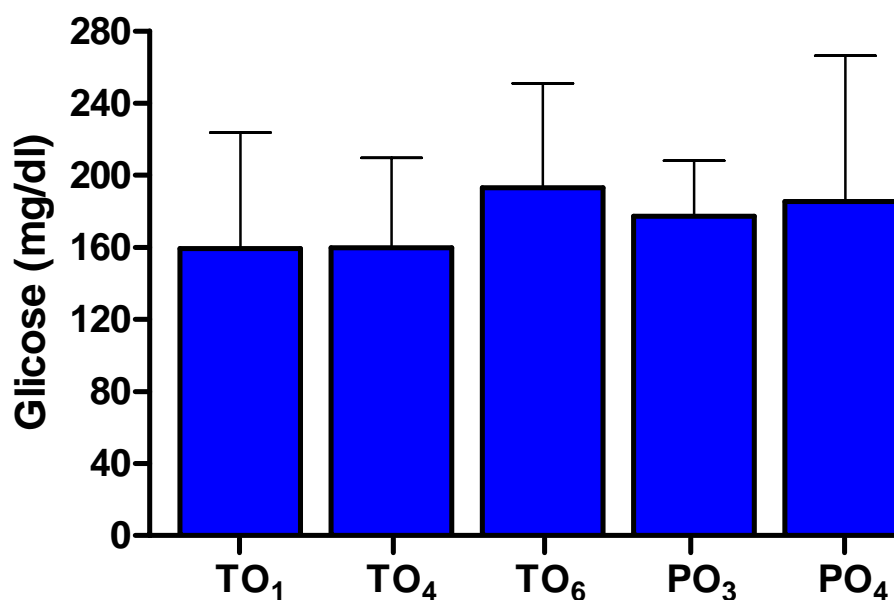


FIGURA 27 – Evolução Temporal da Glicemia dos portadores de DM do grupo Controle.

TO₁ – tempo antes da punção venosa e infusão da clonidina

TO₄ – logo após a incisão cirúrgica

TO₆ – durante a realização do curativo cirúrgico

PO₃ – 6 horas após a indução anestésica na SRPA

PO₄ – 24 horas após a indução anestésica

A respeito da concentração sanguínea de glicose mensurada nos pacientes portadores de diabetes mellitus do grupo Clonidina nos tempos TO₁, TO₄, TO₆, PO₃ e PO₄. A Figura 28 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 4 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (TO₁) e os subsequentes (TO₄, TO₆, PO₃ e PO₄). Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os tempos estudados.

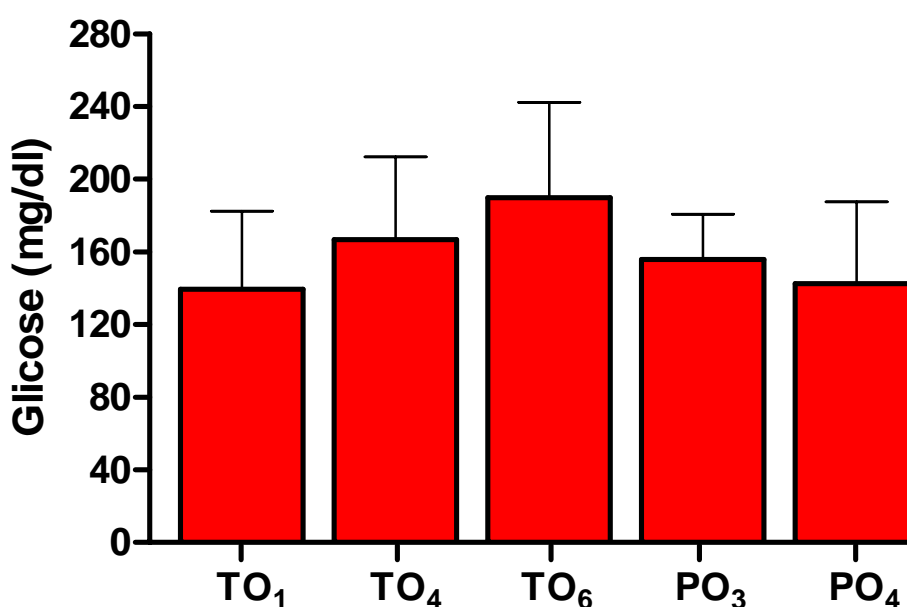


FIGURA 28 – Evolução Temporal da Glicemia dos portadores de DM do grupo Clonidina.

TO₁ – tempo antes da punção venosa e infusão da clonidina

TO₄ – logo após a incisão cirúrgica

TO₆ – durante a realização do curativo cirúrgico

PO₃ – 6 horas após a indução anestésica na SRPA

PO₄ – 24 horas após a indução anestésica

Glicemia em Pacientes não Diabéticos

Intergrupos

A respeito da concentração sanguínea de glicose mensurada nos pacientes não diabéticos dos grupos Controle e Clonidina nos tempos TO₁, TO₄, TO₆, PO₃ e PO₄: a figura 29 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em pelo menos 6 pacientes do grupo Controle e 17 sujeitos do grupo Clonidina. O teste de *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo (análise intergrupos). Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em nenhum dos tempos estudados.

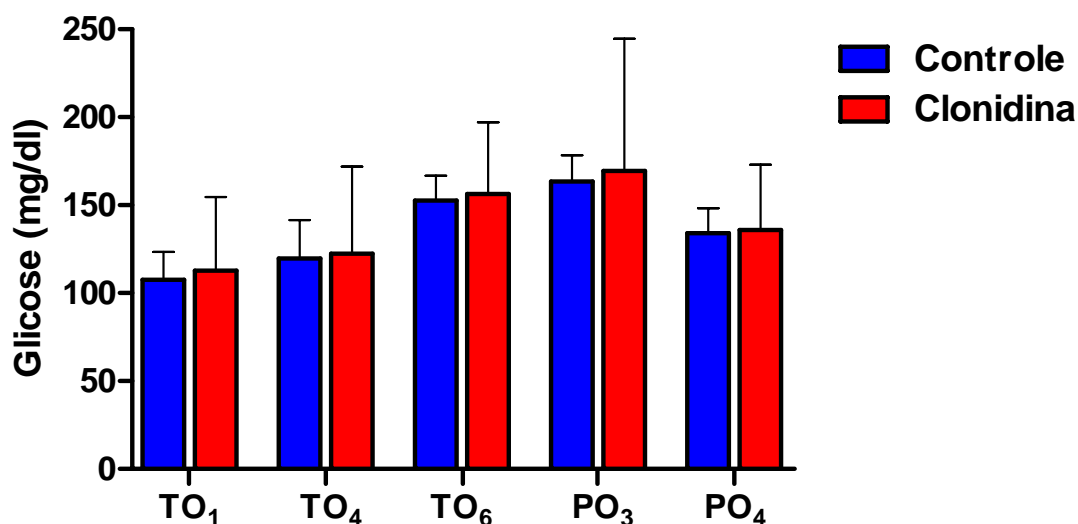


FIGURA 29 – Evolução Temporal da Glicemia dos pacientes não portadores de DM dos grupos Controle e Clonidina.

TO₁ – tempo antes da punção venosa e infusão da clonidina

TO₄ – logo após a incisão cirúrgica

TO₆ – durante a realização do curativo cirúrgico

PO₃ – 6 horas após a indução anestésica na SRPA

PO₄ – 24 horas após a indução anestésica

Intragrupo

Acerca da concentração sanguínea de glicose mensurada nos pacientes não diabéticos do grupo Controle nos tempos TO₁, TO₄, TO₆, PO₃ e PO₄: a Figura 30 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 6 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (TO₁) e os subseqüentes (TO₄, TO₆, PO₃ e PO₄). Constatou-se que a glicose verificada em TO₆ (**P < 0,001), PO₃ (**P < 0,001) e PO₄ (P < 0,05) foi significativamente maior que a observada em TO₁.

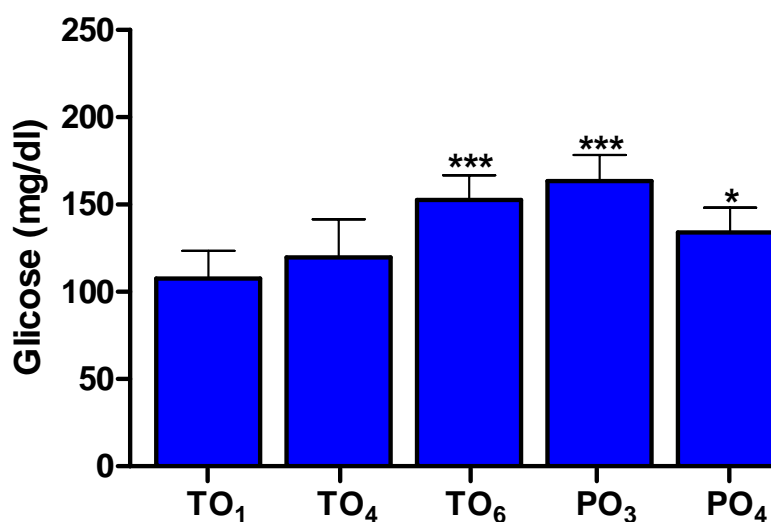


FIGURA 30 – Evolução Temporal da Glicemia dos pacientes não portadores de DM do grupo Controle.

TO₁ – tempo antes da punção venosa e infusão da clonidina

TO₄ – logo após a incisão cirúrgica

TO₆ – durante a realização do curativo cirúrgico

PO₃ – 6 horas após a indução anestésica na SRPA

PO₄ – 24 horas após a indução anestésica

Acerca da concentração sanguínea de glicose mensurada nos pacientes não diabéticos do grupo Clonidina nos tempos TO₁, TO₄, TO₆, PO₃ e PO₄: a Figura 31 apresenta os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 4 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos (análise intragrupo), associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre o tempo basal (TO₁) e os subseqüentes (TO₄, TO₆, PO₃ e PO₄). Constatou-se que a glicose verificada em TO₆ e PO₃ foi significativamente maior (***) que a observada em TO₁.

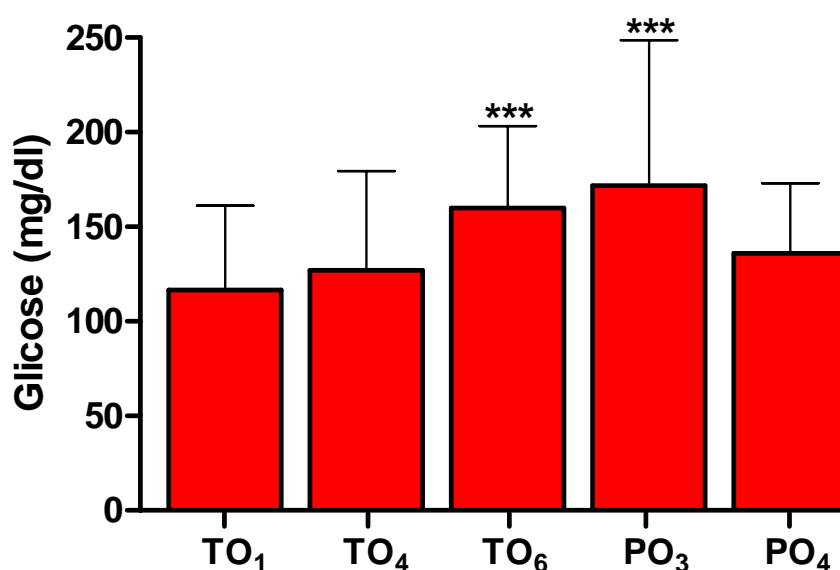


FIGURA 31 – Evolução Temporal da Glicemia dos pacientes não portadores de DM do grupo Clonidina.

TO₁ – tempo antes da punção venosa e infusão da clonidina

TO₄ – logo após a incisão cirúrgica

TO₆ – durante a realização do curativo cirúrgico

PO₃ – 6 horas após a indução anestésica na SRPA

PO₄ – 24 horas após a indução anestésica

5. DISCUSSÃO

O presente estudo, realizado em seres humanos, procurou avaliar a eficácia e a segurança da clonidina como fármaco coadjuvante de técnica anestésica em pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica. Foram analisadas as alterações hemodinâmicas, a cognição, a sensação de dor, a glicemia e o consumo anestésico, durante o período peri-operatório.

Os principais achados foram:

- Não houve diferença quanto aos dados demográficos nos dois grupos estudados;
- Observou-se maior estabilidade hemodinâmica no período intra-operatório, em relação à pressão arterial sistólica e diastólica no grupo em que foi usado clonidina;
- A frequência cardíaca não foi diferente nos dois grupos;
- Houve profundidade anestésica satisfatória em ambos os grupos durante o procedimento cirúrgico;
- A concentração expirada do agente anestésico inalatório sevoflurano manteve-se semelhante nos dois grupos durante todo o procedimento;
- Quanto à habilidade cognitiva dos pacientes, não houve alterações;
- Ao estudar-se a analgesia pós-operatória, o grupo clonidina apresentou maior grau de analgesia;
- Não foram verificadas alterações significativas com relação à glicemia durante o período peri-operatório em ambos os grupos, tanto nos pacientes diabéticos quanto nos não diabéticos;
- Verificou-se em todos os pacientes, uma tendência à elevação da glicemia durante o período intra-operatório.

Quanto aos dados demográficos, a idade dos pacientes foi semelhante, numa média de 40 anos para o grupo controle e de 38 anos para o grupo clonidina. Com relação ao gênero, em ambos os grupos houve prevalência do sexo feminino, característica que condiz com dados de outros estudos (SUDRÉ et al, 2004; PICCININI FILHO et al, 2006; SOLLAZZI et al, 2009), em que o sexo feminino predominou na casuística. Além disso, no Brasil está estimado que 13,3% da população feminina apresenta obesidade, enquanto a masculina apresenta um percentual menor da doença (5,5%) (SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2005). Em ambos os grupos houve pacientes hipertensos e pacientes diabéticos, que são as duas comorbidades mais prevalentes nesta população (MOKDAD et al, 2000;

BRODSKY, 2005). No que diz respeito ao IMC, ambos os grupos apresentaram média acima de 40, mostrando uma indicação precisa da cirurgia bariátrica.

Os parâmetros hemodinâmicos do paciente cirúrgico começam a sofrer alterações no período pré-operatório, em que a ansiedade e o medo estimulam uma resposta simpático-adrenal com a liberação de catecolaminas, favorecendo a elevação da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca. Na sala de operação, antes mesmo do início da anestesia todos os mecanismos envolvidos nesta resposta são intensificados, podendo resultar em maiores alterações hemodinâmicas (CHEIBUB, 1999; STOCHE; GARCIA; KLAMPT, 2006). Procedimentos envolvidos no ato anestésico cirúrgico, tais como: laringoscopia e intubação orotraqueal, incisão cirúrgica e manipulação de estruturas intracavitárias, contribuem para acentuação da resposta endócrino-metabólica ao trauma, podendo ser evidenciada por sinais clínicos, tais como elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca. O objetivo da técnica anestésica ideal é promover o controle desses parâmetros, proporcionando proteção neurovegetativa e estabilidade hemodinâmica. Entretanto muitas vezes, esses objetivos não são facilmente atingidos, especialmente em pacientes obesos mórbidos. A busca por fármacos para uso intra-operatório, capazes de promover um maior controle da resposta simpático-adrenal no paciente obeso mórbido, é uma preocupação constante e pertinente. Estudos têm relatado o valor do uso do agonista α_2 -adrenérgico seletivo - dexmedetomidina, em infusão contínua, para o controle hemodinâmico intra-operatório desses pacientes (AANTA; SCHEININ, 1993; PICCININI FILHO et al 2004; BAGATINI et al 2006; DHOLAKIA et al 2007). A literatura ainda é escassa acerca do uso da clonidina em cirurgia de obesidade mórbida. Dos trabalhos pesquisados, nenhum foi delineado de forma semelhante ao presente estudo (FELD et al, 2003; SOLLAZZI et al, 2009; LANGLET et al 2010), encontrando-se com maior frequência relatos sobre os efeitos da clonidina quando utilizada como medicação pré-anestésica em pacientes obesos (BAGATINI et al, 2006).

Nesta pesquisa, observou-se que no grupo em que se usou clonidina, foi evidenciado maior controle pressórico no período intra-operatório, com especial ênfase para o tempo em que se realizou a incisão cirúrgica, coincidindo com o momento de maior estimulação durante o ato operatório, o que não foi observado no grupo controle. As medições da pressão arterial sistólica durante o período intra-operatório no grupo clonidina demonstraram que houve diminuição significativa em todos os momentos estudados comparando-se ao valor basal, medida pressórica aferida antes do início da anestesia. Quanto a esse parâmetro no grupo controle, somente após a IOT e durante o despertar, foi evidenciado uma diferença importante em relação ao valor basal.

Com relação à pressão diastólica, quando se comparou os dois grupos, observou-se diminuição significativa no grupo clonidina, após a incisão cirúrgica e no fechamento da aponeurose abdominal. Quando se realizou a análise comparativa entre os momentos no grupo clonidina, observou-se o mesmo comportamento da pressão diastólica, enquanto no grupo controle não houve diferença significativa em relação à pressão diastólica basal.

Na variável frequência cardíaca, não houve diferença significativa entre os dois grupos, durante todos os momentos estudados no período intra-operatório, mantendo-se entre 70 a 100bpm. Porém, no grupo controle, quando se realizou a comparação em relação à frequência cardíaca basal, observou-se que no momento da incisão cirúrgica, a frequência cardíaca diminuiu para um valor médio entre 70-80bpm, coincidindo com o aumento da pressão arterial sistólica e diastólica. No grupo clonidina, essa diminuição da frequência cardíaca em relação à medição basal, aconteceu após a intubação traqueal e a incisão cirúrgica (média entre 70 a 80bpm), coincidindo com uma menor pressão arterial sistólica e diastólica nos mesmos momentos.

Houve ainda um aumento significativo da FC no momento do curativo cirúrgico, porém sem ultrapassar o valor de 100 bpm. Esse resultado demonstrou o que já se encontra estabelecido com o uso do fármaco, mantendo o aumento reflexo da FC em resposta à diminuição da PA, conforme verificado nos pacientes que receberam a clonidina (KUBO; MISU, 1981; DE JORGE; TIMMERMANS; VAN ZWEITEN, 1981).

Os achados coincidem com o que a literatura recentemente já havia documentado em pacientes obesos mórbidos, em que a associação de clonidina (3 mcg/kg) à cetamina (0,5 mg/kg) ambas em infusão contínua, administradas 20 minutos antes da indução anestésica, foi capaz de atenuar as respostas pressóricas durante gastroplastia aberta (SOLLAZZI et al, 2009). Em pacientes não obesos, há uma vasta literatura mostrando que a clonidina diminui as manifestações hemodinâmicas intra-operatórias decorrentes da resposta neuro-endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico, determinando melhor controle destes parâmetros (WIJEYSUNDERA; NAIK; BEATTIE, 2003; WALLACE, 2004). Além disso, uma boa estabilidade hemodinâmica com o uso da dexmedetomidina em cirurgia de obesidade vem sendo evidenciada há alguns anos, apresentando ampla literatura (SUDRÉ et al, 2004; HOFER et al, 2005; BAGATINI et al, 2006; PICCININI et al, 2006; RAMSAY, 2006; BAKAHAMEES et al, 2007).

No que diz respeito ao uso do índice bispectral para verificação da adequação anestésica no período intra-operatório, em ambos os grupos a profundidade anestésica manteve-se dentro do padrão, uma vez que os valores obtidos permaneceram entre 40-60. Essa conduta evita falso-

positivos ao considerar-se as alterações hemodinâmicas, as quais não representam as mudanças no nível de hipnose cerebral (NUNES; CAVALCANTE; ZEFFERINO, 1999).

Embora no grupo clonidina, tenha sido observado um valor maior após a incisão, como não ultrapassou a média de 60 não houve relevância clínica, uma vez que respeitou o limite superior da adequação anestésica. Por outro lado, o aumento mais acentuado do BIS ao final do procedimento no grupo clonidina, sugere que houve um despertar mais rápido, o que é particularmente importante em pacientes obesos mórbidos, onde se requer uma recuperação pós-anestésica mais rápida, que permita a reativação das funções cognitivas e respiratórias precocemente, uma vez que apresentam maior possibilidade de depressão respiratória e hipóxia após intervenções cirúrgicas (BRAGA; SILVA; CREMONESI, 1999; PICCININI FILHO et al, 2006; LORENTZ; ALBERGARIA; LIMA, 2007).

Foi demonstrado que o uso do BIS, em cirurgia bariátrica, possibilita um despertar mais rápido em virtude de um menor consumo de agentes anestésicos inalatórios e venosos (IBRAHEIM et al, 2007; BAKHAMEES et al, 2007, SOLLAZZI et al, 2009). No estudo em questão, apesar de não ter sido documentado o tempo de despertar, indicando uma limitação, a utilização da monitorização pelo BIS pôde ser incorporada para avaliar o perfil da emergência e recuperação anestésica conforme observaram Heavner et al (2003), De Baerdemaeker et al (2003) e Ibranheim et al. (2007).

Durante a manutenção da anestesia, no que diz respeito à mensuração da concentração expirada de sevoflurano, não foi observado nos grupos clonidina e controle, diferença significativa em nenhum dos momentos estudados. Esse resultado indica um consumo semelhante do agente inalatório em ambos os grupos, contrariando o estudo de Sollazzi et al (2009) em que foi observado que a associação de cetamina e clonidina diminuiu o consumo de sevoflurano em obesos mórbidos. Alguns artigos de revisão descrevem uma diminuição do consumo do agente anestésico inalatório, quando se utiliza dexmedetomidina em anestesia para cirurgia da obesidade (BAGATINI et al, 2006; RAMSAY, 2006), entretanto com relação à utilização de clonidina nesse grupo de pacientes, a literatura ainda é escassa. Em outros tipos de procedimentos cirúrgicos, o efeito “poupador” de agentes inalatórios com administração de clonidina no pré-anestésico ou durante a manutenção da anestesia, encontra-se bem documentado (BRAZ et al, 2002; SMANIA; GARCIA, 2005; CRUZ et al, 2009).

Quanto aos dados obtidos referentes ao MEEM, foi constatada uma diferença significativa entre os grupos controle e clonidina, apenas no resultado do exame realizado na visita pré-anestésica. Como nesse momento os pacientes ainda não haviam recebido nenhum fármaco capaz de prejudicar as habilidades cognitivas, é provável que esse achado tenha sido

encontrado, devido à ausência de algumas respostas causadas pelo baixo grau de instrução ou pela não disponibilidade dos óculos de grau quando da realização do exame, com percentagem maior nos pacientes do grupo controle.

Com relação aos resultados nos momentos subseqüentes terem sido semelhantes nos dois grupos, observou-se que o uso de fármacos de duração curta/intermediária na anestesia geral (propofol, sulfentanil, sevoflurano) determinou um retorno precoce das funções cognitivas no período pós-operatório imediato, avaliado pelo MEEM. O grupo que recebeu clonidina apresentou o mesmo comportamento, pois, embora o agonista seja um fármaco de duração mais prolongada (meia-vida de 9 a 12 h) sua administração não prejudicou o retorno das funções cognitivas. Estudos têm demonstrado que os agonistas α_2 adrenérgicos melhoram a performance cognitiva em portadores de alguns distúrbios neuropsiquiátricos, por sua ação na projeção noradrenérgica cerúleo-cortical que está envolvida de maneira substancial com a cognição (RAMOS; ARNSTEIN, 2007). Além disso, esses fármacos têm a propriedade de aumentar a conectividade efetiva entre o locus ceruleus, o córtex parietal e o córtex pré-frontal, representando uma classe de sedativo capaz de aumentar a performance cognitiva, ao invés de diminuí-la (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000; HALL; UHRICH; EBERT, 2001; RAMOS; ARNSTEIN, 2003). Na análise dentro do mesmo grupo, não houve alteração em nenhum dos momentos estudados, no grupo controle e no grupo clonidina, demonstrando homogeneidade das amostras.

No que se refere à avaliação da sensação de dor através da EVA, não foi constatada diferença significativa entre o grupo controle e clonidina no momento da admissão na sala de recuperação pós-anestésica. No entanto, nas avaliações subseqüentes realizadas 6 horas e 24 horas após a indução anestésica, verificou-se uma redução importante da intensidade da dor nos pacientes do grupo clonidina. Este resultado está de acordo com dados da literatura que demonstram a eficácia da utilização do fármaco no período intra-operatório, inclusive como fator determinante da diminuição do consumo de morfina pós-operatória (HALL; UHRICH; EBERT, 2001; MARINANGELI et al, 2002). Um fator limitante deste ensaio deve-se ao fato de não ter sido contabilizado o consumo de analgésicos opióides no período pós-operatório, corroborado pela falta de uma padronização relacionada à administração de um mesmo tipo de fármaco opióide disponibilizado pela instituição onde o mesmo foi realizado.

As complicações respiratórias são as mais freqüentemente encontradas nos pacientes obesos, os quais apresentam alto índice de síndrome da apnéia do sono obstrutiva (SASO). Além disso, cirurgias abdominais altas como a gastroplastia, predispõem a uma maior repercussão

sobre a mecânica ventilatória por inibição direta da atividade diafragmática devido à manipulação cirúrgica. Isso resulta em decréscimo dos volumes e capacidades pulmonares, aumentando a incidência de atelectasias, infecções pulmonares e hipoxemia (SUDRÉ et al, 2004; HOFER et al, 2005; BAGATINI et al, 2006).

O paciente obeso mórbido também é mais sensível ao efeito depressor respiratório dos opióides, requerendo o uso de ventilação mecânica com maior frequência no pós-operatório (FELD et al, 2003; SOLLAZZI et al, 2009). Desse modo, é recomendável que se evite o uso desses fármacos, por seu pronunciado efeito depressor respiratório nos portadores de OM, devendo-se buscar uma terapêutica alternativa para que a analgesia seja efetiva, mas não exerça efeitos acentuados sobre a função respiratória (FELD et al, 2003; HOFER et al, 2005; BAGATINI et al, 2006; SOLLAZZI et al, 2009). Nesta pesquisa, a clonidina demonstrou eficácia ao promover diminuição importante nos escores da dor no período pós-operatório.

Ainda com relação à analgesia pós-operatória para cirurgia bariátrica, existe um consenso acerca da necessidade de que seja eficaz, pois além das complicações respiratórias, podem ocorrer fenômenos tromboembólicos com maior frequência. Assim, é imprescindível a associação de uma técnica anestésica e analgesia pós-operatória que permitam a deambulação precoce e a recuperação da capacidade de tossir e de respirar de forma adequada (SUDRÉ et al, 2004; BAGATINI et al, 2006).

Quanto à avaliação da glicemia houve comportamento similar nos grupos controle e clonidina, em todos os momentos estudados. Com relação à comparação dentro do grupo controle, não se verificou diferença significativa, entretanto no grupo clonidina registrou-se aumento importante da concentração de glicose ao final da cirurgia e no pós-operatório imediato (6 h após o início da anestesia), porém a média não ultrapassou 200 mg/dl. Embora tenham sido demonstrados benefícios através do controle restrito da glicemia em pacientes criticamente enfermos, buscando-se manter níveis glicêmicos entre 80-110 mg/dl, foram observados alguns para-efeitos graves decorrentes desta técnica, principalmente, hipoglicemia. Por este motivo, a Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*) e a Sociedade de Cirurgiões Torácicos (*Society of Thoracic Surgeons*) recomendam um controle menos rígido da glicose sanguínea no período intra-operatório, mantida entre 140-180 mg/dl (RAJU; TORJMAN; GOLDBERG, 2009; LENA et al, 2011).

Estudos voltados para o controle glicêmico intra-operatório, estabelecem que uma glicemia abaixo de 200 mg/dl durante cirurgias de grande porte, é segura e satisfatória (FURNARY et al, 1999; LAZAR et al, 2004; OUATTARA et al, 2005). Adicionalmente, há evidências de que não somente os níveis glicêmicos, mas também a variabilidade na

concentração de glicose afetam a morbidade e a mortalidade nos pacientes cirúrgicos de alto risco (EGI et al, 2006; LIPSHUTZ; GROPPER, 2009). Argumenta-se que novas estratégias devam ser desenvolvidas para obtenção do controle glicêmico com o mínimo risco de hipoglicemia e de grandes variações na glicose sanguínea (LENA et al, 2011).

No estudo em questão, os pacientes não apresentaram uma variabilidade na concentração de glicose de relevância clínica no período peri-operatório, uma vez que a média da glicemia em todos os momentos e em ambos os grupos, apresentou-se menor que 200 mg/dl. Embora esteja claro que a hiperglicemia cause danos, atualmente não existem evidências científicas suficientes que dêem suporte ao controle rígido da glicemia no período intra-operatório (LIPSHUTZ; GROPPER, 2009; FAHY; SHEEHY; COURSIN, 2009).

Em ambos os grupos havia pacientes diabéticos e não diabéticos. Nos pacientes não diabéticos, não foram encontradas diferenças significativas quanto à variação da glicemia ao longo do período peri-operatório nos dois grupos, demonstrando que a clonidina quando utilizada em baixas doses, ou seja, 2 mcg/kg na indução anestésica em 10 minutos e mantida na dose de 0,4 - 0,7 mcg/kg/h, ambas em infusão contínua, não interferiu sobremaneira na variação dos níveis glicêmicos, quando comparada ao grupo de pacientes em que não se usou o fármaco. Isso demonstrou que não houve benefícios, nem prejuízos adicionais com relação ao controle glicêmico dos pacientes não diabéticos.

Os resultados sugerem que a clonidina nas doses administradas em pacientes obesos mórbidos, não causou interferência importante na secreção de insulina e/ou não proporcionou uma interferência na secreção de hormônios contra-insulínicos, tais como: glucagon, cortisol, ACTH, GH, NA e adrenalina. O balanço entre estes efeitos resultou em níveis glicêmicos semelhantes àqueles verificados nos pacientes em que não se utilizou o fármaco. O estudo de Gaumann et al (1991) demonstrou em pacientes diabéticos e não obesos submetidos à neurocirurgia, em que foi administrado 300 mcg de clonidina via oral como medicação pré-anestésica, uma diminuição do cortisol e dos níveis glicêmicos no período pós-operatório. Já no ensaio de Lattermann et al (2001), onde foi utilizado clonidina na dose de 1 mcg/kg intravenosa como pré-medicação, em pacientes não obesas e não diabéticas submetidas à cirurgia pélvica, foi encontrado aumento significativo da glicemia e diminuição da insulina sérica, 90 minutos após a administração do agonista, coincidindo com o efeito máximo esperado. Nos períodos pré-operatório, final da cirurgia e pós-operatório, não foi observado diferenças nas taxas de glicose e de insulina.

Nesta pesquisa, a clonidina foi administrada em infusão contínua e interrompida ao final da cirurgia. Quando comparados os momentos apenas no grupo clonidina nos pacientes não

diabéticos, foi observado um aumento significativo da glicemia ao final da cirurgia e 6 horas após a indução anestésica, embora a média dos valores não tenha ultrapassado 200 mg/dl. Esta mesma tendência de comportamento foi encontrada nos pacientes do grupo controle, demonstrando que a resposta glicêmica ocorreu independente do uso do agonista, provavelmente mais relacionada ao tipo de cirurgia (abdominal) a qual está associada a um maior desenvolvimento de estresse cirúrgico e assim, promovendo uma elevação dos índices glicêmicos. O resultado sugere que dose de clonidina não foi capaz de bloquear efetivamente a resposta endócrino-metabólica ao trauma anestésico-cirúrgico (LYONS et al, 1997; LATTERMANN et al, 2001; BELHOULA et al, 2003).

Quando se analisou os pacientes diabéticos, comparando-se os dois grupos, não foi verificada diferença significativa na glicemia nos vários momentos estudados no período peri-operatório, como também quando se observou somente os pacientes diabéticos dentro de ambos os grupos nos diferentes momentos. Na pesquisa de Belhoula et al (2003), em que foi administrada clonidina oral como medicação pré-anestésica de cirurgias oftalmológicas em pacientes diabéticos na dose aproximada de 4 mcg/kg, ficou demonstrada uma diminuição significativa da glicemia no período peri-operatório, quando comparada ao grupo controle, indicando que o agonista determinou melhor controle glicêmico nos diabéticos, diminuindo a necessidade de insulina no período peri-operatório.

Rosengren et al (2010) descreveram que variações genéticas estão associadas ao diabetes Tipo 2, mas os mecanismos envolvidos com o desenvolvimento da doença ainda não foram completamente elucidados. Foi identificado um locus genômico relacionado ao bloqueio da exocitose de insulina e ao receptor α_2 -adrenérgico, havendo uma associação entre um polimorfismo genético no adrenoreceptor α_2 humano e a redução da habilidade das células β -pancreáticas em liberar insulina (GRIBBLE; PHIL, 2010). Estudos têm demonstrado a ação dos antagonistas α_2 adrenérgicos (ioimbina, fentolamina e efroxan) aumentando a secreção de insulina, com melhora da tolerância à glicose em animais e em humanos não diabéticos e em diabéticos Tipo 2 (AHMED et al, 2001; FAGERHOLM; SCHEININ; HAAPARANTA, 2008). Neste estudo, foi evidenciado um melhor desempenho glicêmico nos pacientes diabéticos que receberam a clonidina, quando comparado aos não diabéticos. Este efeito já havia sido demonstrado em outros trabalhos, nos quais, em pacientes não diabéticos ocorreu uma maior variabilidade do comportamento glicêmico com a administração do fármaco (GAUMANN et al, 1991; BELHOULA, 2003). Assim pode-se sugerir que a clonidina, em baixas doses, poderia desempenhar um papel antagônico junto aos adrenoreceptores α_2 dos pacientes diabéticos Tipo

2, que reconhecidamente apresentam-se alterados geneticamente (ROSENGREN et al, 2010; GRIBBLE; PHIL, 2010). Entende-se que estudos adicionais devam ser realizados para dar suporte a esta hipótese.

Os resultados obtidos apresentaram boa correlação com os relatos da literatura, a respeito das ações da clonidina sobre a glicemia. Nesse sentido, é reconhecido um efeito multifacetado do agonista, podendo causar aumento ou diminuição da glicose sanguínea, dependendo da dose utilizada e do tipo de procedimento cirúrgico. Além disso, em pacientes não diabéticos, a resposta encontrada pode ser mais variada do que nos portadores da doença (LATTERMANN et al, 2001; BELHOULA et al, 2003).

Estudos têm evidenciado que doses maiores (4 a 7 mcg/kg) são capazes de atenuar de forma satisfatória a resposta simpático-adrenal à estimulação cirúrgica, influenciando substancialmente a homeostase da glicose no período peri-operatório. Doses menores, porém, têm sido insuficientes para este bloqueio, com predomínio da ação periférica da clonidina e conseqüente inibição direta da secreção pancreática de insulina e resposta hiperglicêmica (GAUMANN et al, 1991; LYONS et al, 1997; LATTERMANN et al, 2001; BELHOULA et al, 2003).

No que diz respeito ao tipo de procedimento cirúrgico, pesquisas têm sugerido que em cirurgias pélvicas e abdominais, existe uma tendência à resposta hiperglicêmica quando se utiliza o fármaco, principalmente com a administração de doses menores que 4 mcg/kg (LYONS et al, 1997; LATTERMANN et al, 2001). Neste caso, os pacientes foram submetidos à cirurgia abdominal de grande porte, justificando em parte, as elevações glicêmicas encontradas no grupo que recebeu a clonidina. Com relação à mensuração dos valores glicêmicos como marcadores de morbi-mortalidade dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica com o uso de clonidina, não foram encontrados trabalhos na literatura, o que dificultou uma melhor análise comparativa.

A diferença encontrada nos níveis glicêmicos de pacientes não diabéticos dentro de ambos os grupos, demonstrou elevação da glicemia com ou sem a utilização do fármaco. Isso em parte contraria estudos prévios, os quais indicam um efeito variável com o uso do agonista, particularmente em indivíduos não diabéticos, correlacionando-se também à dose e ao tipo de cirurgia (LYONS et al, 1997; BELHOULA et al, 2003).

Nos últimos anos, várias pesquisas têm associado à OM a um estado de resposta inflamatória anormal, onde se verifica a ativação crônica do sistema imunológico em relevantes sítios metabólicos como fígado, musculatura esquelética e principalmente tecido adiposo. Foram identificados vários sinais da ativação de rotas de transdução por citocinas, que podem impedir a sinalização do receptor de insulina em vários tecidos, levando à resistência à insulina,

intolerância à glicose e até mesmo ao diabetes. Na obesidade, há um aumento da produção e da secreção de uma gama de moléculas inflamatórias, incluindo TNF- α e IL-6. Recentes trabalhos apontam que o tecido adiposo do obeso, encontra-se infiltrado por macrófagos, podendo ser a principal fonte produtora de citocina pró-inflamatória no local, contribuindo para a patogênese da resistência à insulina. Inclusive, a produção de TNF- α na OM é um paradigma do significado metabólico desta resposta inflamatória. Quando sua atividade é bloqueada por mecanismos bioquímicos ou genéticos, o resultado é uma melhora dos pacientes na sensibilidade à insulina. Assim, no futuro, um detalhado conhecimento do complexo sistema de gatilhos da sinalização celular pela citocina poderá contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens, visando a terapêutica do DM Tipo 2 relacionado à OM (MARETT, 2002; BASTARD et al, 2006; HOTAMISLIGIL, 2003; 2008).

De acordo com estes dados pode-se deduzir que o mecanismo implicado na resistência à insulina e DM Tipo 2 nos portadores de OM é bastante complexo e que o envolvimento de rotas inflamatórias pode contribuir para uma resposta hiperglicêmica, em indivíduos obesos mesmo sem história de DM que sejam submetidos a procedimentos anestésico-cirúrgicos, uma vez que a resposta endócrino-metabólica ao trauma, por si só, é suficiente para elevar os níveis de citocinas pró-inflamatórias. O papel da clonidina bloqueando essa resposta de uma forma eficiente representaria então, uma proteção a mais nestes pacientes ao serem submetidos a situações de estresse, merecendo futuras investigações em busca de uma dose adequada, que faça prevalecer o seu reconhecido efeito simpaticolítico ao invés do efeito hiperglicêmico.

Em revisão da literatura, embora não tenham sido encontrados estudos relacionados à infusão contínua de clonidina como único fármaco coadjuvante da anestesia para pacientes obesos mórbidos, nesta pesquisa sua administração não aumentou a prevalência de eventos adversos.

Considerações Finais

A idéia inicial para a realização deste ensaio clínico com a utilização de clonidina surgiu a partir da necessidade de substituição da dexmedetomidina como fármaco coadjuvante da técnica anestésica para cirurgia bariátrica. Este fármaco apresenta custo mais elevado em nosso país, ao contrário da clonidina. Após pesquisa inicial a respeito das doses que já vinham sendo administradas com segurança em outros grupos de pacientes, realizou-se um estudo piloto com 10 portadores de obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, demonstrando a segurança e a eficácia da clonidina.

Muitos aspectos da técnica anestésica para a cirurgia da obesidade já encontram-se definidos como benéficos ou prejudiciais. A administração de dexmedetomidina como coadjuvante apresenta vantagens no manejo peri-operatório destes pacientes, pois proporciona um melhor controle hemodinâmico durante a cirurgia pelas propriedades simpaticolíticas e diminui o consumo de anestésicos e analgésicos, com redução do risco de depressão respiratória no período pós-operatório, além de uma melhor analgesia. Estes benefícios vêm sendo reportados em vários estudos (SUDRÉ et al, 2004; HOFER et al, 2005; PICCININI FILHO et al, 2006; RAMSAY, 2006; BAKHAMEES et al, 2007; DHOLAKIA et al, 2007).

Após o início da pesquisa surgiram alguns ensaios com o uso de clonidina como fármaco coadjuvante da anestesia para cirurgia da obesidade, porém a literatura ainda é escassa. Nos estudos analisados, observou-se concordância no que se refere à maior estabilidade hemodinâmica transoperatória e também a uma melhor analgesia pós-operatória com a utilização do agonista. (FELD et al, 2003; SOLLAZZI et al, 2009; LANGLET et al, 2010).

Não foi o escopo do presente estudo avaliar custo da técnica anestésica, entretanto é importante salientar que em termos de gestão hospitalar, este item é primordial, particularmente dentro da realidade do serviço público de saúde brasileiro. Assim, a busca por uma alternativa segura e menos onerosa levou ao início desta pesquisa visando a validação da clonidina para anestesia em cirurgias bariátricas.

Atualmente a técnica laparoscópica firmou-se como procedimento de escolha, demonstrando benefícios ao proporcionar um menor estímulo doloroso, reduzir a disfunção pulmonar no período pós-operatório, causar menor perda sanguínea, menor tempo de internação hospitalar e permitir o retorno mais rápido às atividades diárias. Contudo, no serviço em que os dados foram obtidos, esta técnica ainda não está padronizada.

Além dos principais achados relatados anteriormente, o estudo sugeriu que a utilização de anestésicos de duração curta / intermediária na anestesia geral para pacientes obesos mórbidos (propofol, sulfentanil, sevoflurano) associado ou não à clonidina, determinou um retorno precoce das funções cognitivas. Levantou-se também a hipótese de que o uso do fármaco, em baixas doses neste grupo de pacientes, não determinou alterações no comportamento glicêmico, uma vez que os resultados foram semelhantes àqueles encontrados nos pacientes em que a clonidina não foi administrada. No entanto, ao tratar-se de pacientes diabéticos, sua utilização demonstrou tendência a um melhor controle glicêmico, o que não foi observado nos pacientes não diabéticos. Estes achados apresentam relevância clínica, levantando hipóteses que poderão ser confirmadas em futuras investigações. O uso do agonista não aumentou a prevalência de eventos adversos.

Segundo os dados encontrados a clonidina, quando utilizada como fármaco coadjuvante da técnica anestésica para pacientes obesos mórbidos, demonstrou segurança e eficácia, apontando vantagens principalmente do ponto de vista clínico, mas também do ponto de vista econômico.

6. CONCLUSÃO

O uso de clonidina como fármaco coadjuvante da anestesia geral padrão em pacientes obesos mórbidos proporcionou:

1. Maior controle da pressão arterial sistólica, diastólica e da frequência cardíaca;
2. Um despertar mais rápido ao final da cirurgia;
3. Uma melhor analgesia no período pós-operatório.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AANTA R; KALLIO A; VIRTANEN R – Dexmedetomidine, a novel α_2 -adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. **Drugs of the Future**, 18:49-56, 1993.
- AANTA R; SCHEININ M – α_2 -adrenergic agents in anaesthesia. **Acta Anaesthesiol Scand**, 37:433-448, 1993.
- AANTAA R et al - Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. **Anesthesiology** 86: 1055-160, 1997.
- AHMED O et al – The Potential Antidiabetic Activity of some α_2 adrenoceptor antagonists. **Pharmacol Research**, 44(5): 397-409, 2001.
- ALVES TCA; BRAZ JRC; COSTA VA – Agonistas α_2 -adrenérgicos. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA. Dor Pós-Operatória. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia. 117-142, 2004.
- ALVES TCA; BRAZ JRC; VIANNA PTG – Alfa2 Agonistas em Anestesiologia: Aspectos Clínicos e Farmacológicos. **Rev. Bras. de Anest.** 50:5: 396-04. 2000.
- AMBROSE C et al – Intravenous Clonidine Infusion in Critically ill Children: Dose-dependent sedative Effects and Cardiovascular Stability. **Br J Anaesth.** 84(6): 794-6, 2000.
- ANSTEIN AFT – Catecholamine Regulation of the Prefrontal Cortex. **J Psychopharmacology.** 11: 151-62, 1997.
- ARMITAGE, P; BERRY, G. - Statistical methods in medical research. 3. ed. Oxford: Blackwell, 620 p. 1994
- ASSAD AR – Curso de Educação à Distância em Anestesiologia. Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Vol. IX Segmento Farma Editores Ltda., 2009; pp. 36.
- AULER JR; JOC, GIANNINI CG; SARAGIOTTO DF – Desafios no manuseio peri-operatório de pacientes obesos mórbidos: como prevenir complicações. **Rev. Bras. de Anest.** 53:2: 227-36, 2003.
- BAGATINI A et al - Anestesia para Cirurgia Bariátrica. Avaliação Retrospectiva e Revisão da Literatura. **Rev. Bras. de Anest.** 2(57): 199-213, 2006.
- BAGATINI A et al – Dexmedetomidina: Farmacologia e Uso Clínico. **Rev. Bras. de Anest.** 52:5: 606-17. 2002.
- BAILEY PL et al – Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine in humans. **Anesthesiology**, 74: 43-8, 1991.
- BAKHAMEES HS et al – Effects of dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric by-pass. **M.E.J. Anesth**, 19: 537-51, 2007.
- BASTARD JP et al – Recent advances in relationship between obesity, inflammatory, and insulin resistance. **Eur Cyto Kine Netw**, 17(1) 4-12, 2006.
- BELHOULA M et al – Clonidine premedication improves metabolic control in type 2 diabetic patients during ophthalmic surgery. **Br J Anaesth**, 90 (4): 434-39, 2003.
- BERNARD JM et al – Clonidine does not impair distribution hypothermia after the induction of anesthesia. **Anesth Analg**, 87: 168-72, 1998.

- BERNARD JM; MACAIRE P – Dose-range effects of clonidine added to lidocaine for brachial plexus block. **Anesthesiology**, 87: 277-84, 1997.
- BOCK M; KUNZ P – Comparison of Caudal and Intravenous Clonidine in the Prevention of Agitation after Sevoflurane in Children. **Br J Anaesth**. 88: 790-6, 2002.
- BONACCORSI AC; LEITE DB; FARIA JR R – Análise Crítica da Utilidade do Teste de Clonidina – Hormônio do Crescimento (GH) no Diagnóstico do Homem Infértil. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 43:5: 373-76, 1999.
- BRAGA AFA; SILVA ACM; CREMONESI E – Obesidade Mórbida: Considerações Clínicas e Anestésicas. **Rev. Bras. de Anest.** 49:3: 201-12. 1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comitê Nacional de Ética em Pesquisa em Seres Humanos. Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996. **Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras da pesquisa envolvendo seres humanos**. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 1996.
- BRAZ JRC et al - Efeitos da associação da clonidina à bupivacaína hiperbárica na anestesia subaracnóidea alta. **Rev Bras Anest**, 53: 561-72, 2003.
- BRAZ LG et al – Níveis de Sedação determinados pela clonidina e midazolam na medicação pré-anestésica. Avaliação clínica e eletroencefalográfica bispectral. **Rev Bras Anest**, 52(1): 9-18, 2002.
- BRODOKY JB – Anesthesia for bariatric surgery. **ASA**, 33:49-63, 2005.
- BYLUND DB – Subtypes of α_2 -adrenoreceptors: Pharmacological and Molecular Biological Evidence Converge. **Trends Pharmacol Sci**. 9: 356-61, 1988.
- BYLUND DB; U'PRITCHARD DC – Characterization of Alpha-1 and Alpha-2 Adrenergic Receptors. **Int Rev Neurobiol**. 24: 343-431, 1983.
- CARABINE UA; MILLIGAN KR; MOORE JA – Adrenergic modulation of preoperative anxiety: a comparison of temazepam, clonidine and timolol. **Anesth Analg**, 73: 633-37, 1991.
- CASATI A et al – Randomized comparison between sevoflurane anaesthesia and unilat spinal anaesthesia in elderly patients undergoing orthopedic surgery. **Eur J Anaesthesiol**, 20: 640-6, 2003.
- CASEY PJ; GILMAN AG – G Protein Involvement in Receptor-effector Coupling. **J Biol Chem**. 263: 2577-80, 1988.
- CHANG EB; FEDORAK RN; FIELD M – Experimental diabetic diarrhea in rats: intestinal mucosal enervation hypersensitive and treatment with clonidine. **Gastroenterology**, 91: 564-69, 1986.
- CHARNEY DS; HENINGER GR – Abnormal Regulation of Noradrenergic Function in Panic Disorders. **Am J Psychiatry**. 43: 1042-54, 1986.
- CHEIBUB ZB – Respostas endócrinas à anestesia. **Rev. Bras. de Anest.** 41: 357-63. 1999.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução nº 1.766/05. Publicada no Diário Oficial da União em 11 de julho de 2005. Seção I p. 114. Normas e parâmetros para a cirurgia da obesidade. Brasília, 2005.

- COULL JT – Pharmacological manipulations of the alpha-2 noradrenergic system effects on cognition. **Drugs Ageing**, 5: 116-26, 1994.
- CRAVERO JP; KAIN ZN - Pediatric Anesthesia. In: BARASH PG. Clinical Anesthesia 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, C. 45:1209, 2009.
- CRUZ JRS et al – Clonidina como medicação pré-anestésica em Fascectomias: Comparação entre doses de 100 mcg e 200 mcg. **Rev. Bras. de Anest.** 59:6: 694-03. 2009.
- DAMIANI D – Deficiência de Hormônio de Crescimento – Até Onde Confiar em Testes de Estímulo? **Arq Bras Endocrinol Metab.** 49:4: 477-78, 2005.
- DAVEY RJ; JAMIESON S - The validity of using the mini mental state examination in NICE dementia guidelines. **J Neurol Neurosurgery Psychiatry**, 75(2):343-4, 2004.
- DE BAERDEMAEKER LE et al – Optimization of desflurane administration in morbidly obese patients: a comparison with sevoflurano using and inhalation bolus technique. **Br J Anaesth**, 91(5): 638-50, 2003.
- DE JORGE A; TIMMERMANS PB; VAN ZWEITEN PA – Participation of cardiac presynaptic α_2 adrenoceptors in the bradycardic effects of clonidine and analogues. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 137: 8-12, 1981.
- DE KOCK M et al – Intravenous or Peridural Clonidine for Intra and Postoperative Analgesia. **Anesthesiology**. 79: 525-31, 1993.
- DE KOCK M; LAVANDHOMME P; SCOLTES JL – Intraoperative and Postoperative Analgesia Using Intravenous Opioids, Clonidine, Lidocaine. **Anaesth Intensive Care**. 22: 15-21, 1994.
- DE VOS H et al – Imidazoline receptors, non-adrenergic idazoxan binding sites and alpha sub2-adrenoceptors in the human central nervous system. **Neuroscience**, 59: 589-98, 1994.
- DELAUNAY L; BONNET F; DUVALDESTIN P – Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patients recovering from general anesthesia. **Br J Anesth**, 67: 397-401, 1991.
- DORMAN R et al – Effects of Clonidine on Prolonged Postoperative Sympathetic Response. **Crit Care Med**. 25:7: 1147-52, 1997.
- DHOLAKIA C et al - The Impact of Perioperative Dexmedetomidine Infusion on Postoperative Narcotic Use and Duration of Stay after Laparoscopic Bariatric Surgery. **J Gastrointest Surg**, 11:1556–59, 2007.
- DRODRYDNJOV I et al – Intrathecal and oral clonidine as prophylaxis for postoperative alcohol with drawl syndrome: a randomized double-blinded study. **Anesth Analg**, 98: 738-44, 2004.
- DUMARESQ DMH – Como Prevenir Complicações Peri-operatórias no Pacientes Coronariopata. In: SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DO CEARÁ. Como Prevenir e Tratar Complicações Peri-operatórias Abordagem Interdisciplinar. Fortaleza: Editora Universidade Federal do Ceará – UFC. 2007.
- EGI M et al – Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. **Anesthesiology**, 105: 244-52, 2006.
- EISENACH JC et al – Epidural Clonidine Study Group: Epidural Clonidine Analgesia for Intractable Cancer Pain. **Pain**. 61: 391-9, 1995.

- EISENACH, JC; DE KOCK M; KLINISCHA, W - Alpha sub2-Adrenergic Agonists for Regional Anesthesia; A Clinical Review of Clonidine (1984-1995). **Anesthesiology**, 85(3)655-74, 1996.
- EISENACH JC et al – Epidural Clonidine Analgesia Following Surgery: Phase I. **Anesthesiology**. 71: 640-46, 1989.
- EL SAIED AH; STEYN MP; ANSERMINO JM – Clonidine prolongs the effect of ropivacaína for axillary brachial plexus blockade. **Can J Anesth**, 47:962-7, 2000.
- ELENKOW I et al – The Sympathetic nerve – An Integrative Interface Between Two Subsystems: The Brain and The Immune System. **Pharmacol Rev**. 52: 595-638, 2000.
- FAGERHOLM V; SCHEININ M; HAAPARANTA M - α_2 Adrenoceptor antagonism increases insulin secretion and synergistically augments the insulinotropic effect of glibenclamide in mice. **Br J Pharmacol**, 154: 1287-1296, 2008.
- FAHY BG; SHEEHY AM; COURSIN DB – Perioperative glucose control. What is enough? **Anesthesiology**, 110: 204-06, 2009.
- FEDORAK RN; FIELD M; CHANG EB – Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. **Ann Intern Med**, 102: 197-99, 1985.
- FELD JM et al – Non-opioid analgesia improves pain relief and decreases sedation after gastric by-pass surgery. **Br J Anaesth**, 50:4, 336-41, 2003.
- FERDER L; INSERRA F; MEDINA F – Safety aspects of long-term anti-hypertensive therapy (10 years) with clonidine. **J Cardiovasc Pharmacol**, 10: 104-08, 1987.
- FERREIRA AA et al – Clonidina: medicação pré-operatória ideal para cirurgia oftálmica. **Arquivos do Instituto Penido Burnier**, 32: 7-10, 1990.
- FLACKE JW et al - Reduced narcotic requirements by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. **Anesthesiology** 67: 11-19, 1987.
- FRAGEN RJ; FITZGERALD PC - Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years. **J Clin Anesth** 11:466-470, 1999.
- FRISK-HOLMBERG M; PAALZOW L; WIBELL L – Relationship between the cardiovascular effects and steady-state kinetics of clonidine in hypertension: demonstration of a therapeutic window in man. **Eur J Clin Pharmacol**, 26: 309-13, 1984.
- FURNARY AP et al – Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. **Ann Thorac Surg**, 67: 352-60, 1999.
- GANEM EM; HAMAJI A; NEVES JFNP – Adjuvantes e Aditivos de Fármacos Introduzidos no Neuroeixo. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA. Curso de Educação a Distância em Anestesiologia. V. V. São Paulo: Segmento Farma Ltda. 52-63, 2005.
- GAUMANN DM; BRUNET PC; JIROUNEK P – Clonidine Enhances the Effects of Lidocaine on C-fiber Action Potential. **Anesth Analg**. 74: 719-25, 1992.
- GAUMANN DM et al – Cardiovascular and endocrine effects of clonidine premedication in neurosurgical patients. **Can J Anesth**, 38: 837-43, 1991.

- GHIGNONE M; CALVILLO O; QUINTIN L - Anesthesia and hypertension: The effect of clonidine on preoperative hemodynamics and isoflurane requirements. **Anesthesiology** 67:3-10, 1987.
- GHIGNONE M et al – Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly: the effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics, and anesthetic requirements. **Anesthesiology**, 68: 707-16, 1988.
- GHIGNONE et al - Effects of clonidine on narcotics requirements and hemodynamics response during induction of anesthesia and endotracheal intubation. **Anesthesiology** 64:36-42, 1986.
- GOMEZ RS; TONELLI D; SANTOS ETM – Novas Tendências da Raquianestesia em Cirurgia Ambulatorial. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA. Curso de Educação a Distância em Anestesiologia. V. IX. 9ª Ed. São Paulo: Segmento Farma Ltda. C. 2: 34-38, 2009.
- GORDH T JR et al – Interactions Between Noradrenergic and Cholinergic Mechanisms Involved in Spinal Nociceptive Processing. **Acta Anesthesiol Scand.** 33:39-47, 1989.
- GRIBBLE FM; PHIL BM, BCH – α 2A adrenergic receptors and Type 2 Diabetes. **N Engl J Med**, 362:361-362, 2010.
- HALL JE; UHRICH TD; EBERT JJ – Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. **Br J Anaesth**, 86(1): 5-11, 2001.
- HAMILTON CA – Imidazoline Receptors, Subclassification, and Drug-induced Regulation. **Ann NY Acad Sci.** 763: 57-65, 1995.
- HAMILTON CA – The Role of Imidazoline Receptors in Blood Pressure Regulation. **Pharmacol Ther.** 54: 231-48, 1992.
- HAYASHI Y; MAZE M – Alpha₂-adrenoceptor agonists and anaesthesia. **Br J Anaesth**, 71:108-118, 1993.
- HEAVNER JE et al – Recovery of elderly patients from two or more hours desflurane or sevoflurane anaesthesia. **Br J Anaesth**, 91: 502-06, 2003.
- HOFER RE et al – Anesthesia for a Patient with Morbid Obesity Using Dexmedetomidine without Narcotics. **Can J Anesth.** 52:2: 176-180, 2005.
- HOMMERIL JL et al – Effects of intranervous clonidine on postoperative shivering. **Ann Fr Anesth Raanim**, 10: 554-8, 1991.
- HOOD DD; EISENACH JC; TUTTLE R – Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methyl-sulfate in humans. **Anesthesiology**, 82:331-43, 1995.
- HOPF HW et al – Inflammation, Wound Healing and Infection. In: BARASH PG. Clinical Anesthesia 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, C. 13: 286, 2009.
- HOTAMISLIGIL GS – Inflammation and endoplasmic reticulum stress in obesity and diabetes. **Int J Obes**, 32(7) 52-4, 2008.
- HOTAMISLIGIL GS – Inflammatory pathways and insulin action. **Int J Obes**, 27(3) 53-5, 2003.
- HYDEN JLK; WILCOX M – Pharmacological characterization of substance P induced opioide and noradrenergic agonist at spinal level. **J Pharmacol Exp Therap**, 226: 398-404, 1983.

- IBRAHEIM O et al – Effect of bispectral index (BIS) monitoring on postoperative recovery and sevoflurano consumption among morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric banding. **Saudi J Anaesth**, 1(1): 8, 2007.
- IQBAL J et al – Intra-articular clonidine vs. Morphine for postoperative analgesia following arthroscopic knee surgery (a comparative evaluation). **Knee**, 7: 109-13, 2000.
- JAMALI S et al – Clonidine in pediatric caudal anesthesia. **Anesth Analg**. 78: 663-6, 1994.
- JEFFS SA; HALL JE; MORRIS S – Comparison of morphine alone with morphine plus Clonidine for postoperative patient-controlled analgesia. **Br J Anaesth**, 89: 424-7, 2002.
- JOHN GW et al – Selective alpha2 adrenoceptor blockade does not enhance glucose-evoked insulin release. **Eur J Pharmacol**, 187: 531-536, 1990.
- JOHNSON JO; GRECU L; LAWSON NW – Autonomic Nervous System. In: BARASH PG. *Clinical Anesthesia* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, C. 15: 326-368, 2009.
- KAMIBAYASHI T; MAZE M – Clinical Uses α 2 Adrenergic Agonists. **Anesthesiology**, 93: 1345-9, 2000;
- KARHUVAARA S et al – Rapid reversal of alpha 2 – adrenoceptor agonist effects by atipamezole in humans volunteers. **Br J Clin Pharmacol**, 31: 160-5, 1991.
- KAUKINEN S; PYYKKO K - The potentiation of halothane anesthesia by clonidine. **Acta Anaesthesiol Scand**. 23:107-111, 1979.
- KAWAHARA NT – Cirurgia Bariátrica – Tipos mais freqüentes. *Jornal da Obesidade*. Oct. 2009.
- KHAN ZP; FERGUSON CN; JONES RM - α 2 and imidazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role. **Anaesthesia**. 54:146:65.1999.
- KIM MH; HAHN TH – The effect of clonidine pretreatment on the perioperative proinflammatory cytokines, cortisol and ACTH responses in patients undergoing total abdominal hysterectomy. **Anesth Analg**, 990: 1136-42, 2000.
- KOBINGER W – Central blood pressure regulation: involvement of presynaptic or postsynaptic alpha1 or alpha2 adrenoceptors. **Chest**, 83: 296-99, 1983.
- KOPPERT W; SCHMELZ M – The Impact of opióide – induced hyperalgesia for postoperative pain. **Best Prac Res Clin Anaesthesiol**, 21: 65-83, 2007.
- KUBO T; MISU Y – Pharmacological characterization on the α -adrenoceptor responsible for a decrease of blood pressure in the nucleus tractus solitarily of the rat. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, 317: 120-25, 1981.
- KULKA PJ; BRESSEM M; TRYBA M – Clonidine Prevents Sevoflurane-induced Agitation in Children. **Anesth Analg**. 93: 335-8, 2001.
- KULKA PJ; TRYHA M; ZENZ M – Preoperative alpha2 adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of randomized, controlled trial. **Cri Care Med**, 24: 947-52, 1996.
- LANDAU R et al – The dose- sparing effect of clonidine added to ripovacaine for labor epidural analgesia. **Anesth Analg**, 95: 728- 34, 2002.
- LANGLET E et al – effect of clonidine on propofol and remifentanil TCI titrated as a function of PRST score, BIS, and the A-line ARX index (AAI) in morbidly obese patients during laparoscopic gastric by-pass: 9AP5-8. **Eur J Anaesth**, 27: 47-154, 2010.

- LATTERMANN R et al – Low dose clonidine premedication accentuates the hyperglycemic responses to surgery. **Can J Anesth**, 48(8): 755-59, 2001.
- LAVINAS PSG; CAVALCANTI IL; SOUZA LFMB – Anestesia Hipotensiva em Cirurgia Plástica. In: SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO. Anestesia para Cirurgia Plástica. Rio de Janeiro: SAERJ. C. 7: 99-106, 2005.
- LAZAR HL et al – Tight glycemic control in diabetic coronary artery by-pass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. **Circulation**, 109: 1497-1502, 2004.
- LEMÔNICA L; CARVALHO WA – Fisiopatologia da Dor e Mecanismos de Analgesia. In: SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Tratado de Anestesiologia 6ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu, C. 36: 379-415, 2006.
- LENA D et al – Glycemic control in the intensive care unit and during the postoperative period. **Anesthesiology**, 114(2): 438-44, 2011.
- LIGGETT SB – $\alpha 2$ Adrenergic Receptors in the Genetics, Pathogenesis, and Treatment of Type 2 Diabetes. **Science Translat Med**, 12: 1-3, 2009.
- LINK RE; DESAI K; HEIN L – Cardiovascular Regulation in Mice Lacking Alpha 2-adrenergic receptor Subtypes b and c. **Science**. 273: 803-5, 1996.
- LIPSHUTZ AKM; GROPPER MA – Perioperative glycemic control. **Anesthesiology**, 110: 408-21, 2009.
- LOMASNEY JW et al – Expansion of the Alpha-2-adrenergic Family. **Proc Natl Acad Sci USA**. 87:5.094-8, 1990.
- LORENTZ MN; ALBERGARIA VF; LIMA FAS – Anestesia para Obesidade Mórbida. **Rev Bras Anest**, 57(2): 199-213 2007.
- LOURENÇO RA; VERAS RP – Mini-exame do Estado Mental: características psicrométricas em idosos ambulatoriais. **Rev Saúde Pública**, 40(4), 2006.
- LOWENTHAL DT; MATZEK KM; MACGREGOR TR – Clinical pharmacokinetics of Clonidine. **Clin Pharmacokinet**, 14: 287-310, 1988.
- LYONS FM et al – Effects of clonidine on the pituitary hormonal response to pelvic surgery. **Br J Anaesth**, 78: 134-37, 1997.
- MACMILLAN LB; HEIN L; SMITH MS – Central Hypotensive Effects of the Alpha 2a-adrenergic Receptor Subtype. **Science**. 273: 801-3, 1996.
- MACRE SM; MOORE PG; FISHMAN SM. Acute Pain Management. In: BARASH PG. Clinical Anesthesia 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, C. 57: 1486-1487, 2009.
- MAIR RG; McENTREE WJ – Memory Enhancement in Korsakoff 's psychosis by Clonidine: A Comparison with L-dopa and Ephedrine. **Psychopharmacology**. 84: 58-63, 1986.
- MARINANGELI F et al - Clonidine for treatment of postoperative pain: a dose-finding study. **European Journal of Pain**, 6:35-42, 2002.
- MANTHA S et al – Anesthesia for Vascular Surgery. In: BARASH PG. Clinical Anesthesia 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, C. 42: 115, 2009.

- MANTZ J – Dexmedetomidine. **Drugs Today**. 35: 151-7, 1999.
- MARETTE A – Mediators of Cytokine-induced Insulin Resistance in Obesity and Other Inflammatory Settings. **Genes and Nutrition**. 5:4: 377-83, 2002.
- MARRUECOS L et al – Clonidine overdose. **Crit Care Med**, 11:959-60, 1988.
- MAXWELL GM – The Effects of 2-(2,6-dichlorophenylamine)-2-imidazoline hydrochloride (Catapres®) Upon the Systemic and Coronary Hemodynamics and Metabolism of Intact Dogs. **Arch Int Pharmacodyn Ther**. 181: 7-14, 1969.
- MAZE M – Clinical Uses of α_2 Agonists. Refresher Courses in Anesthesiology. **The ASA Inc. Philadelphia**. 20: 132-42, 1992.
- MAZE M; BIRCH B; VICKERY R - Clonidine reduces halothane MAC in rats. **Anesthesiology** 67: 868-869, 1987.
- MAZE M; TRANQUILL W – Alpha-2 Agonists: Defining Their Role in Clinical Anaesthesia. **Anesthesiology**. 74: 581-605, 1991.
- MCCARTNEY CJ; DUGGAN E; APATU E – Should we add Clonidine to Local Anesthetic for Peripheral Nerve Blockade? A Qualitative Systematic Review of the literature. **Reg Anesth Pain Med**. 32: 330-8, 2007.
- MERTES N et al – Postoperative alpha2 adrenergic stimulation attenuates protein catabolism. **Anesth Analg**, 82: 258-63, 1996.
- MIDDLETON HC et al – Idazoxan Potentiates Rather than Antagonizes some of the Cognitive Effects of Clonidine. **Psychopharmacology**. 145: 401-11, 1999.
- MIZOBE T; MAZE M – Alpha2 adrenoceptor agonists and anesthesia. **Int Anesthesiol Clin**, 33:81-102, 1995.
- MOKDAD AH et al – The continuing epidemic of obesity in the United States. **JAMA**, 284: 1650-51, 2000.
- MORGAN NG; CHAN SL – Imidazoline binding sites in the endocrine pancreas: can they fulfill their potential as targets for development of new insulin secretagogues? **Curr Pharm Des**, 7: 1413-31, 2001.
- MORITZ RD – Alfa 2-agonistas: Uma Nova Opção para a Sedação e Analgesia em UTI? **Rev Bras Ter Intensiva**. 12: 1773-81, 2000.
- MORITZ RD – Sedação e Analgesia em UTI: Velhos Fármacos – Novas Tendências. **Rev Bras Ter Intensiva**. 17:1: 52-55, 2005.
- MORITZ RD et al – Avaliação do Uso da Clonidina para Sedoanalgesia de Pacientes sob Ventilação Mecânica Prolongada em Unidade de Terapia Intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva**. 20:1: 24-30, 2008.
- MOTULSKY, H – Intuitive Biostatistics. Oxford: Oxford University Press, 1995, 386p.
- MURATA K et al – Intrathecal clonidine suppresses noxiously evoked activity of spinal wide dynamic range neurons in cats. **Anesth Analg**, 69: 185-91, 1989.
- MURGA G et al – The Effect of Clonidine on intraoperative Requirements of Fentanyl During Combined Epidural/General Anaesthesia. **Anaesthesia**. 49: 999-1002, 1994.

- MURPHY DB; MCCARTNEY CJ; CHAN VW – Novel Analgesic Adjuncts for Brachial Plexus Block: A Systematic review. **Anesth Analg**. 90: 1122-8, 2000.
- NAKAMURA M; FERREIRA SH – Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin-like substances. **Eur J Pharmacol**, 146: 223-228, 1988;
- NICOLAOU G et al – Clonidine decreases vasoconstriction and shivering thresholds, without affecting the sweating threshold. **Can J Anaesth**, 44: 636-42, 1997.
- NIEUWENHUIS S, ASTON-JONES G, COHEN JD – Decision Making the P3 and The Locus Ceruleus/Norepinephrine System. **Psych Bull**. 131:510-32, 2005.
- NISHIKAWA T et al – Oral clonidine preanesthetic medication augments the pressor responses to intravenous ephedrine in awake or anesthetized patients. **Anesthesiology**, 74: 705-10, 1991.
- NISHINA K et al – Effects of oral clonidine premedication on plasma glucose and lipid homeostasis associated with exogenous glucose infusion in children. **Anesthesiology**, 88: 922-27, 1998.
- NISHINA K et al – Clonidine in pediatric anaesthesia. **Paediatric Anaesthesiology**. 9: 187-202. 1999.
- NUNES RR; CAVALCANTE SL – Influência da Dexmedetomidina na concentração expirada do Sevoflurano. Avaliação pelo índice Bispectral, Taxa de Supressão e Análise Espectral da Potência do Eletroencefalograma. **Rev. Bras. de Anest.** 52:2: 133-145. 2002.
- NUNES RR; CAVALCANTE SL; ZEFERINO T – Influencia da Clonidina na Anestesia Inalatória com Sevoflurano em adultos. Avaliação pelo Índice Bispectral. **Rev Bras Anest**, 49 (2): 89-93, 1999.
- OLIVEIRA CRD; NOGUEIRA CS – Drogas α_2 -agonistas. In: SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Tratado de Anestesiologia 6ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu, C. 28: 307-319, 2006.
- OOI R; PATTISON J; FELDMAN AS – The Effects of Intravenous Clonidine on Ventilation. **Anaesthesia**. 46: 632-3, 1991.
- OOI R; FELDMAN SA – Ventilatory effects of clonidine. **Anesth Analg**, 75: 147, 1992.
- ORKO R - Effect of clonidine on hemodynamics response to endotraqueal intubation on gastric acidity. **Acta Anaesthesiol Scan**. 31:325-329, 1987.
- OUATTARA A et al – Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. **Anesthesiology**, 103: 687-94, 2005.
- PAALZOW L – Analgesia Produced by Clonidine in Mice and Rats. **J Pharm Pharmacol**. 26: 361-3, 1974.
- PENON C; ECOFFEY C; COHEN SE – Ventilatory response to carbon dioxide after epidural clonidine injection. **Anesth Analg**, 72: 761-4, 1991.
- PICCININI FILHO et al – Uso da Dexmedetomidina em Pacientes Obesos Mórbidos submetidos à Gastroplastia: Estabilidade Cardiovascular e consumo de anestésicos venosos. Estudo retrospectivo. **Rev Bras Anest**, 56(2): 109-18, 2006.
- PÖPPING DM et al - Clonidine as an Adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks. **Anesthesiology**, 111:406-15, 2009.

- PUKE MJ; WIESENFELD-HALLIN Z – The differential effects of morphine and the alpha 2 adrenoceptor agonists Clonidine and dexmedetomidina on the prevention and treatment of experimental neuropathic pain. **Anesth Analg**, 77:104-9, 1993.
- RAJKOWSKI J et al – State related activity, reactivity of locus ceruleus neurons in behaving monkeys. **Advances in Pharmacol**, 42: 740-44, 1998.
- RAJU TA; TORJMAN MC; GOLDBERG ME – Perioperative blood glucose monitoring in the general surgical population. **J Diabetes Sci Technol**, 3 (6): 1282-87, 2009.
- RAMOS BP; ARNSTEIN AFT – Adrenergic Pharmacology and Cognition: Focus on the Prefrontal Cortex. **Pharmacol Ther**. 113(3): 523-36, 2007.
- RAMSAY, MA - Bariatric surgery: the role of dexmedetomidine. **Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain**, 25 : 51-56 ,2006.
- RANG HP et al - Farmacologia 5^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2004.
- REDDY SVR; MADERDRUT JL; YAKSH TL – Spinal Cord Pharmacology of Adrenergic Agonists – Mediated Antinociception. **J Pharmacol Exp Ther**. 213: 525-33, 1980.
- REIS DJ; REGUNATHAN S, MEELEY MP – Imidazoline Receptors and Clonidine-displacing Substance in Relationship to Control of Blood Pressure, Neuroprotection and Adrenomedullary Secretion. **Am J Hypertension**. 5: 51-57, 1992.
- REUBEN SS et al – Intravenous regional enesthesia using lidocaine and clonidine. **Anesthesiology**, 91: 654-8, 1999.
- REUBEN SS et al – Intravenous regional Clonidine en the management of sympathetically mediated pain. **Anesthesiology**, 89: 527 – 30, 1998.
- ROCHETTE A et al – Clonidine prolongs spinal anesthesia in newborns: a prospective dose-ranging study. **Anesth Analg**, 98: 56-59, 2004.
- ROKER RR et al – Dexmedetomidina VS. Midazolam na sedação de pacientes críticos. **JAMA** 301:5: 489-500. 2009.
- ROSEGREN AH, JOKUBKA R, TOIJAR D et al – Overexpression of alpha 2A adrenergic receptors contributes to type 2 diabetes. **Science**. 327 (5962): 217-20, 2010.
- ROSENFELD BA et al – Perioperative platelet reactivity and effects of clonidine. **Anesthesiology**, 79: 255-61, 1993.
- ROSO NC et al – Efeitos Hemodinâmicos e Renais da Injeção de doses elevadas de Clonidina no espaço peridural do cão. **Rev. Bras. de Anest.** 55:3: 308-15. 2002.
- RUFFOLO JR. RR – Distribution and function of peripheral adrenoceptors on the cardiovascular system. **Pharmacol Biochem Behav**, 22: 827-33, 1985.
- SALLINEN J; LINK RE; HAAPALINNA A – Evaluation of The alpha 2c-adrenoceptor Expression in Mice: Influence on Locomotor, Hypothermic, and Neurochemical Effects of Dexmedetomidine, a subtype-nonspecific alpha-2-adrenoceptor agonist. **Mol Pharmacol**. 51:36-46, 1997.
- SANTOS EJA; MIECZNIKOWSKI R – Anestesia para Procedimentos em Psiquiatria – Eletroconvulsoterapia. In: SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO. Anestesia do Centro Cirúrgico. Rio de Janeiro: SAERJ. C. 17: 283-300, 2007.

- SABLOTZKI A et al – The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with or without multiorgan dysfunctions. **Perfusion**, 17: 103-9, 2002.
- SCHECHTMANN G et al – Intrathecal clonidine potentiates suppression of tactile hypersensitivity by spinal cord stimulation in a model neuropathy. **Anesth Analg**, 99: 135-39, 2004.
- SCHEININ H et al – Reversal of the Sedative and Sympatholytic Effects of Dexmedetomidine with a Specific α_2 -adrenoceptor Antagonist Atipamezole: A Pharmacodynamic and Kinetic Study in Healthy Volunteers. **Anesthesiology**. 89: 574-84, 1998.
- SCHEININ H et al – Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. A comparative multicenter study. **Anesthesiology**, 78:1065-1075, 1993.
- SCHEININ M; SALLINEN J; HAAPALINNA A – Evaluation of the Alpha 2c-adrenoceptor as a Neuropsychiatric Drug Target Studies in Transgenic Mouse Models. **Life Sci**. 68: 2277-85, 2001.
- SCHEININ M; SCHWINN D – The locus ceruleus site of hypnotic actions of α_2 adrenoceptor agonists? **Anesthesiology**, 76: 873-75, 1992.
- SCHNAIDER TB et al – Efeito analgésico intra-operatório da Cetamina, Clonidina ou Dexmedetomidina administradas por Via Peridural em Cirurgia de Abdômen superior. **Rev. Bras. de Anest.** 55:5: 525-31. 2005.
- SCHOLZ J; TONNER PH - Alpha2 adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. **Curr Opin Anesthesiology**, 13: 437-42, 2000.
- SEVILHA G; HOLLINGSWORTH PJ; SMITH CB – Alpha 2-adrenoreceptors on Human Platelets: Selective Labelling by [3H] yohimbine and Competitive Inhibition by Antidepressant Drugs. **Eur J Pharmacol**. 74:4: 329-41, 1981.
- SHATTIL SJ et al – Characterization of Alpha-adrenergic Receptors in Human Platelets Using Clonidine. **Molecular Pharmacol**. 19: 179-183, 1981.
- SILVA EG et al – GH Values After Clonidine Stimulation Measured by Immunofluorometric Assay in Normal Pre-pubertal Children and GH-deficient Patients. **Horm Res**. 59: 229-33, 2003.
- SILVA EGP et al – Normal LGH values after clonidine stimulation measured by an immunofluorometric method. **Pediatric Research**, 41: 302, 1997.
- SIMONETTI MPB; VALINETTI EA; FERREIRA FMC - Clonidina: De Descongestionante Nasal a Analgésico Potente. Considerações Históricas e Farmacológicas. **Rev. Bras. de Anest.** 47: 1: 37 – 47. 1997.
- SIMONI RF – Anestesia para Cirurgia Bariátrica. In: SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Tratado de Anestesiologia 6ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu, C. 121: 1595-1613, 2006.
- SIMONI RF; MARTINS CEC; FERNANDES MJ – Adjuvantes em Anestesia Venosa no Controle da Hiperálgia. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA. Curso de Educação a Distância em Anestesiologia. V. VIII. 8ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda. C. 3: 42-51, 2008.
- SLULLITEL A; RIBAS JÚNIOR PA; TEIXEIRA VC – Estratégias para a Prevenção de Isquemia Miocárdica Perioperatória. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA.

Curso de Educação a Distância em Anestesiologia. V. VII. São Paulo: Segmento Farma Ltda. 88-103, 2007.

SMANIA MC; GARCIA PCR – Clonidina como droga sedativa e analgésica em Pediatria. **Scientia Medica**. PUC RS 15:4: 270-73, 2005.

SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Atualização em Anestesiologia. Anestesia para Paciente com Obesidade Mórbida. V. X. São Paulo: Editora Atheneu. 2005.

SOLLAZI L et al – Preinductive use of clonidine and ketamine improves recovery and reduces postoperative pain after bariatric surgery. **Surgery for Obesity and Related Diseases**. 5: 67-71, 2009.

SPAULDING TC et al – Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation and morphine analgesia. **Eur J Pharmacol.**, 58: 19-25, 1979.

STANTON B; PUGLISI E; GELLAI M - Localization of alpha2 adrenoceptor mediated increase in renal Na, K and water excretion. **Am J Physiol**, 252: 1016-21, 1987.

STOCCHER RM, GARCIA LV, KLAMT JG – Alterações Neuroendócrinas e Metabólicas no Trauma. In: SOCIEDADE DE ANESTESIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Tratado de Anestesiologia 6ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu, C. 72: 871-876, 2006.

STOCCHER RM et al – Clonidina por via venosa na técnica de hipotensão arterial induzida para timpanoplastias – **Rev. Bras. Anesthesiol**, 53: 457-66, 2003.

STRANDHOY JW – Role of alpha2 receptors in the regulation of renal function. **J Cardiovasc Pharmacol**, 7: S28-S33, 1985.

STROBBE S; BROWER KJ; GALEN LW – Predicting completion of outpatient opioide detoxification with clonidine. **Am J Addict**, 12: 260-9, 2003.

STUHMEIER KD; MAINZER B; CIERPKA J et al – Small, oral dose of clonidine reduces of intraoperative myocardial ischemia in patients having vascular surgery. **Anesthesiology**. 85:706-712, 1996.

SUDRÉ ECM et al - Remifentanil versus dexmedetomidina como coadjuvantes de técnica anestésica padronizada em pacientes com obesidade mórbida. **Rev. Bras. de Anest.** 54:178-89. 2004.

TAMSEN A; GORTH T – Epidural Clonidine Produces Analgesia. **Lancet**. 2: 231-32, 1984.

TANCER ME; STEIN MB; UHDE TW – Growth Hormone (GH) Response to Clonidine and Growth Hormone Releasing Factor (GRF) in Normal Controls. **Psychoneuroendocrinology**. 15: 253-9, 1990.

TAKAHIKO K et al - Clinical Uses of α 2-Adrenergic Agonists. **Anesthesiology**, 93: 1345-9, 2000.

TOIVONEN J; KAUKINEN S – Clonidine premedication: a useful adjunct in producing deliberate hypotension. **Acta Anesthesiol Scand**, 34: 653-57, 1990.

VAN DEN BERGHE G – How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? **J. Clin. Invest.** 114:1187-95. 2004.

VAN DEN BERGHE G et al – Outcome benefit of intensive insulin therapy in critically ill: Insulin dose versus glycemic control. **Crit. Care Med.** 31:359-66, 2003.

- VAN TUIJL I et al – Intrathecal low-dose hyperbaric bupivacaína-clonidine combination in outpatient knee arthroscopy: a randomized controlled trial. **Acta Anesthesiol Scand**, 52: 343-49, 2008.
- VANTHUYNE S et al – BIS – monitoring of sedative effects of IV clonidine in awake patients. **J Neurosurg Anesthesiol**, 12: 177, 2000.
- VIANNA PT - Monitor de Profundidade de Hipnose. A eletroencefalografia Bispectral. **Rev. Bras. de Anest.** 51: 418-425. 2001.
- VIEIRA AM et al - Analgesia e Sedação da associação da clonidina e ropivacaína a 0,75% por via peridural no pós-operatório de colecistectomia aberta. **Rev Bras Anest**, 53: 586-90, 2003.
- VILLELA NR; NASCIMENTO JR. P – Uso da Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. **Rev. Bras. de Anest.** 52: 606-17, 2002.
- VON DOSSOW V et al – Clonidine Attenuated Early Proinflammatory Response in T-cell Subsets After Cardiac Surgery. **Int Anest Research Soc.** 103:4: 809-14, 2006.
- WALLACE AW, GALINDEZ D, SALAHIEH A et al – Effect of Clonidine on Cardiovascular Morbidity and Mortality after Noncardiac Surgery. **Anesthesiology**. 101: 284-93, 2004.
- WHITE PF; ENG MR – Intravenous Anesthetics. In: BARASH PG. Clinical Anesthesia 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, C. 18: 446, 2009.
- WAY LW; DOHERTY GM – Cirurgia. Diagnóstico & Tratamento. 11^a Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. 2004.
- WIJEYSUNDERA DN; NAIK JS, BEATTIE WS – Alpha2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. **Am J Med**, 114: 742-52, 2003.
- WORLD ORGANIZATION EXPERT CONSULTATION – Appropriate Body-mass Index for Asian Populations and Its Implications for Policy and Interventions Strategies. **Public Health Lancet**. 363: 157-163, 2004.
- XU XI; DALSGAARD CI; WIESENFELD-HALHN L – Spinal substance P and N-methyl-D-aspartate receptors are co-activated in the induction of central sensitization of the nociceptive reflex. **Neuroscience**, 51: 641-48, 1992.
- YASH TL – Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. **Pharmacol Biochem Behav**, 22: 845-58, 1985.
- ZOCHOWSKI RJ; LADA W – Intravenous Clonidine Treatment in Acute Myocardial Infarction (with comparison to a nitroglycerin-treated and control group). **J Cardiovasc Pharmacol.** 8: 541-5, 1986.

ANEXOS

APÊNDICES