



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

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



ARTIGO CIENTÍFICO

Associação clonidina-bupivacaína na anestesia peridural caudal para cirurgia de hipospádia em crianças: estudo prospectivo, randomizado, encoberto[☆]



Ana Cláudia Mota Bonisson^{a,b}, Magda Lourenço Fernandes^b,
Guilherme Freitas Araújo^a, Fabrício Eduardo Vieira^a, Luíza Melo Noronha^a
e Renato Santiago Gomez^{c,d,*}

^a Fundação Benjamin Guimarães, Hospital da Baleia, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Hospital das Clínicas, Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Faculdade de Minas (Faminas), Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 9 de setembro de 2017; aceito em 5 de setembro de 2018

Disponível na Internet em 25 de outubro de 2018

PALAVRAS-CHAVE

Dor pós-operatória;
Anestesia peridural
caudal;
Analgésia;
Bupivacaína;
Clonidina

Resumo

Justificativa e objetivos: A associação de clonidina ao anestésico local administrado por via peridural caudal parece melhorar a qualidade da analgesia pós-operatória, mas com resultados conflitantes. Este estudo comparou a analgesia pós-operatória de três diferentes doses de clonidina associada à bupivacaína na anestesia peridural caudal em crianças submetidas à correção de hipospádia.

Método: Oitenta crianças entre um e dez anos, candidatas à correção cirúrgica de hipospádia, foram divididas, aleatoriamente, em quatro grupos de 20 pacientes para receber anestesia geral associada à anestesia peridural caudal com bupivacaína 0,166% isolada ou associada a 1, 2 ou 3 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ de clonidina. Como desfecho principal avaliou-se o consumo de morfina nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Compararam-se também pressão arterial média, frequência cardíaca, concentração expirada de sevoflurano, tempo de despertar da anestesia, intensidade da dor pela escala FLACC, nível de sedação (Ramsay), tempo de duração da analgesia e ocorrência de efeitos adversos.

Resultados: No transoperatório, não houve diferença entre os grupos quanto à pressão arterial média, frequência cardíaca, concentração expirada de sevoflurano e ao tempo de despertar. No pós-operatório, o consumo de morfina e a intensidade da dor foram similares entre os grupos, mas o grupo que recebeu 3 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ de clonidina apresentou menor frequência cardíaca e maior sedação do que o grupo que recebeu somente bupivacaína.

[☆] Fundação Benjamin Guimarães, Hospital da Baleia, Belo Horizonte, MG, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: renatogomez2000@yahoo.com.br (R.S. Gomez).

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2018.09.008>

0034-7094/© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Post-operative pain;
Caudal epidural
anesthesia;
Analgesia;
Bupivacaine;
Clonidine

Conclusões: A associação de clonidina nas doses de 1, 2 ou 3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ à bupivacaína 0,166% por via peridural caudal não alterou o consumo de morfina no pós-operatório imediato de crianças submetidas à correção de hipospádia.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Combination of clonidine-bupivacaine in caudal epidural anesthesia for hypospadias surgery in children: prospective, randomized, blind study**Abstract**

Background and objectives: The combination of clonidine with local anesthetic administered for epidural anesthesia via caudal route seems to improve the quality of postoperative analgesia, but with conflicting results. This study compared the postoperative analgesia of three different doses of clonidine combined with bupivacaine in caudal epidural anesthesia in children undergoing hypospadias repair.

Methods: Eighty children aged 1 to 10 years, candidates for surgical repair of hypospadias, were randomly divided into four groups of 20 patients to receive general anesthesia combined with caudal epidural anesthesia with bupivacaine 0.165% alone or in combination with 1, 2 or 3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ of clonidine. The primary outcome was morphine consumption in the first 24 hours postoperatively. Mean arterial pressure, heart rate, end-tidal concentration of sevoflurane, time to awakening, pain severity (FLACC scale), level of sedation (RAMSAY), duration of analgesia, and occurrence of adverse effects were also compared.

Results: Intraoperatively, there was no difference between groups regarding mean arterial pressure, heart rate, end-tidal concentration of sevoflurane, and time to awakening. Postoperative morphine consumption and pain severity were similar between groups, but the group receiving clonidine (3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) had lower heart rate and higher sedation level than the group receiving bupivacaine alone.

Conclusions: The combination of clonidine at doses of 1, 2 or 3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ with bupivacaine 0.16% via caudal epidural route did not alter the consumption of morphine in the early postoperative period of children undergoing hypospadias repair.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O tratamento da dor pós-operatória é de fundamental importância para reduzir os danos orgânicos, funcionais e psicológicos oriundos do processo alérgico.¹ Como estratégia para profilaxia da dor pós-operatória em crianças, a anestesia peridural caudal se destaca pela facilidade técnica e favorável relação risco benefício.² A bupivacaína é um anestésico local tradicionalmente usado por via peridural caudal e, em concentrações de 0,125% a 0,175%,³ promove analgesia de curta duração, limitada a aproximadamente seis horas.² Por esse motivo, a associação de outros fármacos, de mecanismos e de locais de ação diferentes é avaliada na tentativa de melhorar a qualidade e a duração da analgesia promovida pela bupivacaína. Porém, existem controvérsias acerca dos reais benefícios dessas associações em termos de eficácia analgésica e incidência de efeitos indesejáveis.

Dentre os fármacos adjuvantes usados por via peridural caudal, os opioides parecem prolongar a duração da analgesia, mas seu uso é limitado pelos efeitos adversos, como náuseas, vômitos, prurido e retenção urinária.^{4,5} Por outro lado, a clonidina tem sido investigada por essa via em

diferentes combinações e dosagens, sem efeitos adversos relevantes, mas com eficácia variável. Assim, ainda persistem controvérsias acerca da sua dose mais segura e eficaz.⁶ O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia analgésica e os efeitos colaterais da anestesia peridural caudal com bupivacaína a 0,166% isolada ou associada a três diferentes doses de clonidina, em crianças submetidas a correção cirúrgica de hipospádia, teve como desfecho principal a comparação do consumo de morfina nas primeiras 24 horas de pós-operatório nos diferentes grupos estudados.

Métodos

O presente estudo foi previamente registrado no site ClinicalTrials.gov (NCT02769390). Após aprovação do comitê de ética institucional e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos pais ou responsáveis, foram incluídos no estudo 80 meninos de um a dez anos, candidatos à correção cirúrgica de hipospádia. Excluíram-se crianças portadoras de distúrbios neurológicos, distúrbios de coagulação, infecção no local da punção, alterações anatômicas da coluna ou aquelas com estado físico III ou mais,

conforme classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA).⁷

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos para receber diferentes soluções anestésicas por via peridural caudal: Grupo B, bupivacaína 0,166%; Grupo BC1, bupivacaína 0,166% associada a 1 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ de clonidina; Grupo BC2, bupivacaína 0,166% associada a 2 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ de clonidina e, Grupo BC3: bupivacaína 0,166% associada a 3 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ de clonidina.

Nenhum paciente recebeu medicação pré-anestésica e todos foram submetidos à anestesia geral antes da anestesia peridural caudal. Após monitoração com cardioscopia, pressão arterial não invasiva, oximetria de pulso, capnografia e temperatura e registro dos valores basais, a administração de sevoflurano foi iniciada em concentração de 8% e reduzida até 5%. A punção venosa foi feita quando se verificou ausência de movimentação espontânea, presença de respiração regular e centralização do globo ocular. Procedeu-se então ao posicionamento de máscara laríngea (ML), reservada aos pacientes com hiperreatividade de via aérea, ou tubo orotraqueal (TOT) nos demais pacientes. Os pacientes intubados receberam cisatracúrio quatro minutos antes, na dose de 0,1 $\text{mg}\cdot\text{Kg}^{-1}$. A anestesia geral foi mantida com sevoflurano, cuja concentração inspirada foi ajustada para manter estabilidade hemodinâmica, definida como alteração na pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de até 20% dos valores basais, parâmetros esses usados em estudo prévio.⁴

Após instituição de ventilação mecânica no modo controlado, a anestesia peridural caudal foi feita pelo mesmo anesthesiologista em todos os pacientes. Um segundo anesthesiologista, que não acompanhou a evolução posterior dos pacientes, fez o sorteio dos grupos e preparou a solução anestésica em condições estéreis. Para obter a concentração de bupivacaína a 0,166% diluiu-se uma parte de bupivacaína 0,5% em duas partes de água bidestilada. Após a assepsia da pele, o hiato sacral foi localizado, tiveram-se como referência as espinhas ilíacas posterossuperiores e os processos espinhosos das vértebras sacrais. A punção foi feita com agulha Tuohy 22G e o posicionamento correto foi feito com o teste de perda de resistência. Após aspiração negativa para sangue ou líquido, injetou-se lentamente 1 $\text{mL}\cdot\text{Kg}^{-1}$ (no limite máximo de 20 mL) de solução padronizada conforme o grupo. Assim como estabelecido em estudo prévio, estabeleceu-se como falha da anestesia peridural caudal a elevação da PAM e/ou da FC acima de 20% dos valores basais ou a ocorrência de reação motora à incisão cirúrgica, essa autorizada 20 minutos após a punção caudal.⁴ Na observância de falha, associou-se fentanil (2 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$) por via venosa e o paciente foi excluído do estudo. No transoperatório, foram registrados os valores da PAM, FC e concentração expirada de sevoflurano a cada cinco minutos. Ao término da cirurgia foi registrada a duração da anestesia, contada a partir do início da indução da anestesia geral até a retirada do dispositivo de ventilação; a duração da cirurgia, contada a partir da incisão cirúrgica até o término do curativo; e o tempo de despertar, definido como o tempo transcorrido entre a suspensão do sevoflurano e a retirada do dispositivo de ventilação. Todos os pacientes receberam dexametasona na dose de 0,15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ e ondansetrona na dose de 0,15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ por via venosa na indução anestésica.

Nenhum opioide por via venosa foi administrado no transoperatório. A coleta de dados no pós-operatório foi feita por um dos três médicos residentes em pediatria da instituição, previamente treinados na aplicação das escalas de dor e sedação, que apresentaram, previamente, alto grau de concordância na avaliação de pacientes do serviço. Além disso, os avaliadores desconheciam o fármaco usado na anestesia peridural caudal. Nas primeiras 12 horas, registraram-se PAM e FC, além da intensidade da sedação e da dor, de hora em hora até a sexta hora e na 8^a, 10^a e 12^a horas. Para aferição da PAM, seja durante a anestesia ou no pós-operatório, usou-se aparelho digital com manguitos pediátricos. Para avaliar a sedação usou-se a escala Ramsay.⁸ A intensidade da sedação foi classificada como leve (1 a 2 pontos na escala de Ramsay), moderada (3 a 4 pontos na escala de Ramsay) ou intensa (5 a 6 pontos na escala de Ramsay). Para avaliação da dor usou-se a pontuação da escala comportamental FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry and Consolability*),⁹ classificou-se a dor como ausente (0 a 2 pontos), leve (3 a 4 pontos), moderada (5 a 7 pontos) ou intensa (8 a 10 pontos). Além dos horários fixos programados até a 12^a hora, a dor foi avaliada nas primeiras 24 horas em qualquer momento em que o paciente ou seu responsável solicitou o uso de analgésico. Os avaliadores registraram ainda o tempo de analgesia, definido como o tempo transcorrido entre o término da cirurgia até a primeira dose de resgate de morfina, além da ocorrência de efeitos adversos. A analgesia de resgate foi feita com morfina por via venosa, na dose de 20 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ se dor leve, 30 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ se dor moderada e 50 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ se dor intensa. Em caso de persistência da dor, essas mesmas doses foram repetidas a intervalos de 15 minutos até se obter ausência de dor. Registraram-se as doses de morfina, bem como os intervalos e o seu consumo total nas primeiras 24 horas, assim como a ocorrência de efeitos adversos (vômitos, tremores e boca seca).

Considerando-se como desfecho primário do estudo o consumo de morfina nas primeiras 24 horas de pós-operatório, a amostra foi calculada com base em estudo-piloto que incluiu os sete primeiros pacientes do grupo que recebeu solução de bupivacaína (Grupo B) em comparação com os sete primeiros pacientes do grupo que recebeu bupivacaína associada a 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de clonidina (Grupo BC1). Com base no desvio-padrão observado (10,71 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$) e considerando-se a diferença a ser detectada de 11 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$, hipótese bicaudal, com poder do teste de 90% e nível de significância de 5%, encontrou-se o número de 20 pacientes em cada grupo.

Na análise estatística o teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar a normalidade dos dados. Usou-se o teste do qui-quadrado (χ^2) para comparar estado físico ASA, efeitos adversos e número de doses de morfina entre os grupos. O teste Jonckheere-Terpstra foi usado para comparar peso, escores de dor e sedação, dose total de morfina e tempo de analgesia. Análise da variância foi usada para comparar idade, duração da cirurgia, duração da anestesia, tempo de despertar, concentração de sevoflurano, FC e PAM. Comparações múltiplas foram feitas pelo procedimento de Bonferroni. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise dos dados foi feita com o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 18.0.

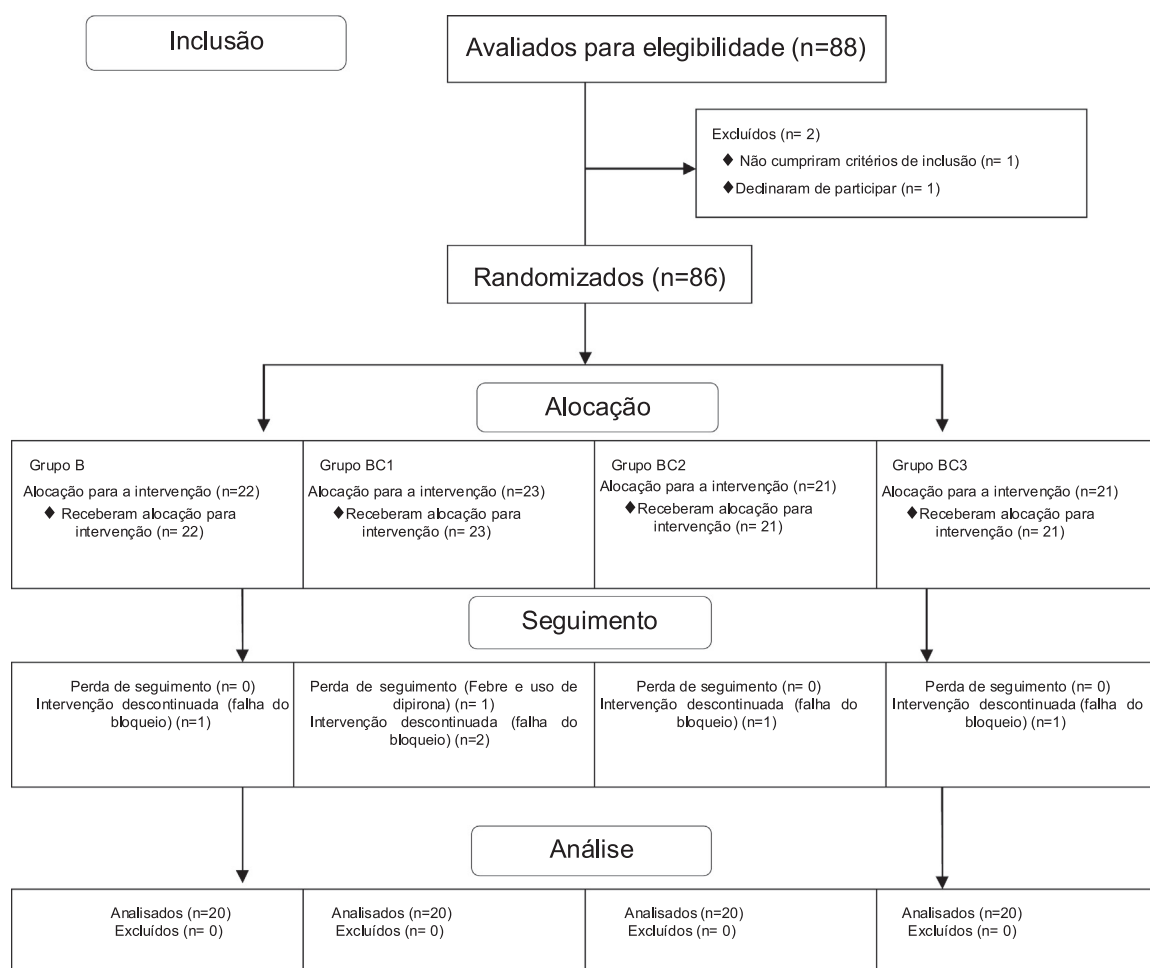


Figura 1 Fluxograma de seleção dos participantes do estudo.

Resultados

De fevereiro de 2014 a outubro de 2015, foram recrutados 88 pacientes, que preencheram os critérios de inclusão. Desse total oito foram excluídos, cinco (5,7%) dos quais preencheram critérios para falha de bloqueio (fig. 1).

A análise final incluiu 80 pacientes, 20 em cada grupo. Os grupos foram semelhantes em relação à idade, ao peso e ao estado físico conforme classificação da ASA (tabela 1).

No transoperatório, a FC foi de $98,66 \pm 13,99$ bpm (média \pm DP), enquanto a mediana da PAM foi de

$56,68$ mmHg ($45,5 \pm 81,6$ mmHg). A média geral da concentração expirada de sevoflurano foi de $2,74 \pm 0,37\%$. A duração da cirurgia foi de $33,9 \pm 12,47$ minutos (média \pm DP), enquanto a duração da anestesia foi de $67,30 \pm 15,03$ minutos (média \pm DP) e o tempo de despertar foi igual a $13,88 \pm 3,88$ minutos (média \pm DP). Nenhuma dessas variáveis apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Da mesma forma, não houve diferença entre os grupos com relação ao uso de máscara laríngea e intubação orotraqueal: Grupo B (ML = 2; TOT = 18); Grupo BC1 (ML = 4; TOT = 16); BC2 (ML = 3; TOT = 17); Grupo BC (ML = 4; TOT = 16) ($p > 0,05$).

Tabela 1 Comparação da idade, peso e estado físico nos quatro grupos de crianças submetidas à anestesia peridural caudal com diferentes soluções anestésicas

	Grupos				Valor de p
	B (n= 20)	BC1 (n= 20)	BC2 (n= 20)	BC3 (n= 20)	
Idade (anos)	$5,70 \pm 1,92$	$5,10 \pm 2,07$	$5,40 \pm 2,64$	$4,65 \pm 2,39$	0,511
Peso (kg)	$21,9 \pm 7,65$	$18,85 \pm 9,42$	$22,05 \pm 9,42$	$20,30 \pm 7,82$	0,760
ASA 1/ASA 2	16/4	13/7	14/6	17/3	0,646

Idade e peso apresentados em média \pm DP.

ASA, Classificação de estado físico de acordo com a *American Society of Anesthesiologists*, apresentado em n.

Tabela 2 Comparativo da frequência cardíaca observada no pós-operatório de 80 crianças submetidas à correção de hipospádia sob anestesia geral combinada com anestesia peridural caudal com bupivacaína isolada ou associada à clonidina

Hora	Grupo B (n = 20)	Grupo BC1 (n = 20)	Grupo BC2 (n = 20)	Grupo BC3 (n = 20)
1 ^a	99,65 ± 21,15	97,30 ± 22,57	90,60 ± 20,84	89,50 ± 21,81
2 ^a	106,90 ± 19,81 ^a	98,65 ± 22,91	93,05 ± 20,48	87,15 ± 18,96 ^a
3 ^a	103,85 ± 19,80	108,50 ± 25,40	100,85 ± 20,13	97,00 ± 15,12
4 ^a	102,60 ± 17,04	107,50 ± 22,01	102,50 ± 17,64	95,15 ± 14,36
5 ^a	106,55 ± 17,63	102,25 ± 21,59	97,90 ± 21,59	95,45 ± 17,17
6 ^a	106,95 ± 19,46 ^a	102,95 ± 21,85	100,65 ± 15,41	90,80 ± 13,62 ^a
8 ^a	101,25 ± 16,37	99,70 ± 19,45	100,90 ± 15,80	98,40 ± 13,62
10 ^a	98,05 ± 12,64	97,75 ± 16,31	96,80 ± 16,50	94,55 ± 10,41
12 ^a	96,85 ± 10,68	95,25 ± 18,74	96,80 ± 17,57	92,35 ± 10,52

B, bupivacaína; BC1, bupivacaína + clonidina 1 μ .kg⁻¹; BC2, bupivacaína + clonidina 2 μ .kg⁻¹; BC3, bupivacaína + clonidina 3 μ .kg⁻¹.
Frequência cardíaca em batimentos por minutos.

Dados apresentados em média \pm desvio-padrão.

^a $p < 0,05$ no comparativo de B vs. BC3 pelo teste de Bonferroni após Anova (na 2^a hora $p = 0,024$ e na 6^a hora $p = 0,046$).

No pós-operatório, a PAM não diferiu entre os grupos em nenhum dos momentos avaliados, enquanto a FC foi menor no Grupo BC3 em comparação com o Grupo B na segunda e na sexta hora ($p < 0,05$) (tabela 2).

A avaliação da dor pela escala FLACC foi semelhante entre os grupos ($p > 0,05$). A avaliação da sedação pela escala Ramsay apresentou diferença estatisticamente significativa na frequência de pacientes que apresentaram diferentes níveis de sedação. Tal diferença foi verificada entre os Grupos B e BC3 na quarta, quinta e sexta horas de pós-operatório, nas quais o Grupo BC3 obteve escores mais elevados do que o Grupo B ($p < 0,05$) (tabela 3).

Trinta pacientes (37,5%) não usaram analgésico de resgate nas primeiras 24 horas de pós-operatório – sete crianças no Grupo B (35%), oito no Grupo BC1 (40%), sete no Grupo BC2 (35%) e oito no Grupo BC3 (40%) – e, portanto, tiveram tempo de analgesia superior a 24 horas. Entre as crianças que usaram analgésico ($n = 50$), o tempo de analgesia variou de 90 ± 1.162 minutos, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tabela 4).

Não houve registro de vômitos ou tremores, enquanto boca seca foi observada em quatro (20%) pacientes do Grupo BC2 e em dois (10%) pacientes do Grupo BC3, sem diferença estatística significativa ($p > 0,05$).

Discussão

Como principal resultado do presente estudo, verificou-se que não houve redução do consumo de morfina ao se associarem as três doses testadas de clonidina (1, 2 ou 3 μ g.kg⁻¹) à administração de bupivacaína 0,166%. Vários autores obtiveram resultados controversos com o uso da associação bupivacaína-clonidina, em doses similares às do presente estudo. A maioria dos estudos incluiu apenas cirurgias de pequeno porte e menor estímulo alérgico, feitas até em caráter ambulatorial. O uso de adjuvantes dos anestésicos locais na anestesia peridural caudal é prática corrente e a clonidina se destaca pela sua segurança e baixa incidência de efeitos adversos. Porém, a real eficácia da clonidina quando associada ao anestésico local de longa duração, assim como

a dose mais adequada e segura, continua sendo objeto de ampla discussão.

Os estudos disponíveis evidenciam grande heterogeneidade de método, destacam-se o tipo e a concentração do anestésico local, o volume da solução anestésica, a associação com vasopressor, a intensidade do estímulo alérgico, a administração venosa de analgésicos opioides no transoperatório, o tipo de analgésico usado na analgesia de resgate e os diferentes escores usados para avaliação da dor. Uma metanálise que avaliou os benefícios da clonidina por via peridural caudal e reuniu estudos publicados de 1966 a 2011 concluiu que esse fármaco possivelmente melhora a duração e a qualidade da analgesia, mas os vieses dos estudos analisados limitaram sobremaneira essa conclusão.⁶ Dessa forma, para melhorar a confiabilidade dos resultados, o presente estudo procurou reduzir alguns desses fatores de confusão. Assim, optou-se por eleger apenas um único procedimento cirúrgico conhecidamente doloroso,¹⁰ além do uso da escala FLACC, que é apropriada para avaliação da dor pós-operatória na faixa etária avaliada.⁹ Apesar de a abordagem da via aérea ter sido feita com máscara laríngea ou tubo traqueal, o que se viu também em outro estudo,¹¹ nenhum analgésico ou opioide foi usado no transoperatório, independentemente do manuseio da via aérea. À semelhança de outro estudo,⁴ optou-se pela bupivacaína em concentração de 0,166%, uma vez que estudos sugerem que a sua concentração ideal para uso por via peridural caudal é de 0,125 a 0,175%, pois em comparação com a preparação a 0,25% fornece analgesia semelhante com menos bloqueio motor.²

A morfina foi selecionada para analgesia de resgate, foi administrada sob demanda e após avaliação prévia da dor, para permitir controle adequado e facilitar o cálculo do consumo. Entretanto, considerando seu efeito emético, optou-se pela profilaxia dupla para náusea e vômitos, apesar da possibilidade de prolongamento da anestesia peridural caudal com a dexametasona.¹² O uso desse fármaco em todos os pacientes, porém, diminui possíveis interferências na comparação entre os grupos. Além disso, não se usaram esquemas de analgésicos com horários fixos, bem como a associação de analgésicos de outras classes, como dipirona,

Tabela 3 Frequência de pacientes com diferentes intensidades de sedação avaliada pela escala Ramsay no pós-operatório nos quatro grupos de crianças submetidas à anestesia peridural caudal com diferentes soluções anestésicas

Tempos	Intensidade da sedação	Grupos (n)				Total (n)	^a p
		B	BC1	BC2	BC3		
1 ^a hora	Leve	14	13	13	11	51	0,066
	Moderada	5	6	7	9	27	
	Intensa	1	1	0	0	2	
2 ^a hora	Leve	0	1	0	0	1	0,071
	Moderada	17	14	13	16	60	
	Intensa	3	5	7	4	19	
3 ^a hora	Leve	16	15	16	16	65	0,083
	Moderada	2	5	4	4	15	
	Intensa	0	0	0	0	0	
4 ^a hora	Leve	18	15	16	15	64	0,042
	Moderada	2	5	4	4	15	
	Intensa	0	0	0	1	1	
5 ^a hora	Leve	19	17	17	12	65	0,030
	Moderada	1	3	3	8	15	
	Intensa	0	0	0	0	0	
6 ^a hora	Leve	20	19	15	17	71	0,016
	Moderada	0	1	5	3	9	
	Intensa	0	0	0	0	0	
8 ^a hora	Leve	20	19	17	18	74	0,051
	Moderada	0	1	3	2	6	
	Intensa	0	0	0	0	0	
10 ^a hora	Leve	19	15	18	19	71	0,111
	Moderada	1	5	2	1	9	
	Intensa	0	0	0	0	0	
12 ^a hora	Leve	19	17	11	11	58	0,05
	Moderada	1	3	9	9	22	
	Intensa	0	0	0	0	0	

B, bupivacaína; BC1, bupivacaína + clonidina 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$; BC2, bupivacaína + clonidina 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$; BC3, bupivacaína + clonidina 3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. A intensidade da sedação foi classificada como leve (0 a 2 pontos na escala de Ramsay), moderada (3 a 4 pontos na escala de Ramsay) ou intensa (5 a 6 pontos na escala de Ramsay).

Tabela 4 Frequência de pacientes que receberam morfina, dose de morfina usada e tempo de analgesia no pós-operatório de crianças submetidas a anestesia peridural caudal com três diferentes doses de clonidina

	B (n=20)	BC1 (n=20)	BC2 (n=20)	BC3 (n=20)	p
n (%)	13 (65%)	12 (60%)	13 (65%)	12 (60%)	-
Dose ^a	50 (20-140)	45 (20-80)	40 (20-120)	45 (20-140)	0,332
Tempo ^b	345 (90-757)	424 (136-702)	411 (125-1162)	307 (226-1109)	0,877

Dose e tempo apresentados em mediana (mínimo-máximo).

B, bupivacaína; BC1, bupivacaína + clonidina 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$; BC2, bupivacaína + clonidina 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$; BC3, bupivacaína + clonidina 3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$.

^a Dose de morfina em $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ em 24 horas.

^b Tempo de analgesia em minutos.

paracetamol e outros anti-inflamatórios não esteroides, ou ainda a associação de opioides, como tramadol e codeína.

Entre os estudos prévios relacionados ao uso de clonidina por via peridural caudal, foram estudadas cirurgias infraumbilicais diversas, com predomínio de herniorrafias, e os autores observaram que 1 mL.kg⁻¹ de bupivacaína a 0,25% promove analgesia menos eficaz do que sua associação com a clonidina na dose de 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$.¹¹ Além de incluir cirurgias menos dolorosas do que a hipospádia, a duração da analgesia foi estabelecida com base na pontuação da escala FLACC

(pontos ≥ 4), ao contrário do presente estudo, em que o ponto de corte para analgesia foi a pontuação FLACC = 3, que configurou dor leve e demandou medicação.¹¹

Apenas três publicações compararam diferentes doses de clonidina por via caudal, a exemplo do presente estudo. A primeira comparou a associação de clonidina 1 e 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ com bupivacaína 0,25% em crianças submetidas a herniorrafia inguinal e observou que a clonidina prolongou a duração da anestesia peridural caudal quando comparada com a bupivacaína isolada. Não houve diferença entre

os grupos que receberam 1 e 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de clonidina.¹³ O segundo trabalho comparou três doses de clonidina associada à bupivacaína 0,125%, 1, 1,5 e 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ em crianças submetidas à herniorrafia inguinal e concluiu que a clonidina, principalmente na dose de 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, prolongou a duração do bloqueio.¹⁴ O terceiro estudo comparou as doses de 1 e 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de clonidina associada à bupivacaína 0,25%, em cirurgias de circuncisão, e falhou em demonstrar benefícios.¹⁵ Destaca-se que nos dois estudos que se basearam na correção cirúrgica de hérnia inguinal houve um consenso nos resultados, ao contrário daquele que investigou uma cirurgia peniana ou mesmo de outros estudos que usaram indiferentemente cirurgias penianas ou não.^{11,16} Portanto, podemos inferir que a comparação de diferentes tipos de cirurgia pode ser o fator de maior relevância na justificativa das controvérsias. A dose testada da clonidina foi ineficaz na supressão da dor em cirurgias mais dolorosas, ao contrário do que aconteceu em procedimentos de menor estímulo doloroso.^{13,14}

No que se refere especificamente à clonidina por via peridural caudal para correção cirúrgica de hipospádia, dois estudos foram feitos. O primeiro comparou anestesia peridural caudal com bupivacaína 0,25% isolada ou associada à clonidina na dose de 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ e verificou comparável analgesia,¹⁷ resultado esse que corrobora os achados do presente estudo. O segundo avaliou anestesia peridural caudal com bupivacaína 0,25% associada à clonidina na dose de 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ por via peridural caudal, enquanto no grupo comparativo a anestesia peridural caudal foi feita com bupivacaína 0,25% e a clonidina na mesma dose (2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) foi administrada por via oral. Os resultados demonstraram comparável analgesia da clonidina venosa em relação à administração por via peridural caudal.¹⁸ Embora a diferença metodológica desse último dificulte as comparações, esse achado incrementa a discussão acerca do efeito local ou sistêmico da clonidina e abre espaço para pesquisas futuras acerca dos mecanismos de ação da clonidina e demais agonistas α_2 adrenérgicos e a via mais indicada e segura para sua administração.

Por atuar no sistema nervoso central e exercer efeitos sedativos, há certo receio de que a clonidina promova sedação excessiva no período pós-operatório ou prolongue o tempo de despertar da anestesia. Os resultados apresentados no presente estudo demonstraram que a adição de clonidina à bupivacaína não prolongou o tempo médio de despertar dos pacientes, que foi de 13,8 minutos, de forma semelhante a outro estudo no qual a clonidina não prolongou o tempo médio de despertar, que foi de 12,4 minutos, em anestesia para cirurgias urogenitais.⁴ Porém, outro estudo demonstrou que a clonidina na dose de 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ prolongou o despertar.¹⁹ Mais investigações são necessárias para melhor elucidar essa questão. Em relação à sedação pós-operatória, os resultados aqui apresentados mostraram sedação mais intensa no grupo que recebeu a maior dose de clonidina (3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) em comparação com o grupo que não recebeu esse adjuvante. Tal ocorrência se limitou à sexta hora de pós-operatório que, ao adicionarmos o tempo de duração da cirurgia, nos remete às oito horas de ação do fármaco. Da mesma forma observou-se que a FC foi menor no grupo que recebeu maior dose de clonidina, reiterando-se os efeitos simpatolíticos já sabidamente

conhecidos do fármaco. Entretanto, em nenhum paciente foi detectada sedação excessiva que levasse a quaisquer outras complicações, bem como nenhuma repercussão hemodinâmica significativa. Esses achados reforçam conhecimentos prévios acerca da segurança da clonidina por via peridural caudal nas doses usadas no presente estudo.

Finalmente, alguns autores têm questionado se a anestesia peridural caudal estaria associada ao aumento do risco de complicações cirúrgicas pós-operatórias em cirurgias de correção de hipospádia. Entre esses, destaca-se estudo recente que avaliou, retrospectivamente, uma série de 395 correções de hipospádias nas quais foi feita anestesia peridural caudal (58%) ou bloqueio peniano (42%). Os autores demonstraram que fístula uretrocutânea ou deiscência glandular ocorreram em 22 pacientes (5,6%) e que a anestesia peridural caudal esteve relacionada ao aumento de 13 vezes na ocorrência de tais complicações. Porém, outros fatores de risco identificados foram todos de natureza cirúrgica: hipospádia proximal, cirurgia prolongada e menor tempo de prática do cirurgião.²⁰ No centro dessa polêmica discussão estão o fato de que a anestesia peridural caudal é mais frequentemente usada nas hipospádias mais complexas e que não se sabe se tais complicações estariam relacionadas diretamente a essa técnica anestésica ou aos fatores cirúrgicos. Tendo em vista os sabidos benefícios da referida técnica, novos estudos controlados fazem-se necessários antes de se modificar a atual prática. Vale destacar que, no estudo ora apresentado, 37,5% dos pacientes não usaram morfina ou qualquer outro analgésico no pós-operatório, o que reforçou as vantagens da anestesia peridural caudal no controle da dor pós-operatória dessa dolorosa cirurgia.

O presente estudo tem algumas limitações. Embora tenhamos padronizado um só tipo de cirurgia, a diversidade de técnicas cirúrgicas para correção hipospádia e a habilidade dos diferentes cirurgiões podem ter interferido na intensidade da dor resultante do procedimento. Além disso, a ampla faixa etária dos pacientes e a avaliação da dor feita por três profissionais podem ter influenciado os resultados. Entretanto, os examinadores foram previamente treinados e apresentaram alto grau de concordância nas avaliações prévias ao presente estudo.

Conclusão

Os achados do presente estudo demonstraram que a clonidina na dose de até 3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ não promoveu melhoria da qualidade analgésica da anestesia peridural caudal com bupivacaína 0,166%. Verificou-se ainda que a dose de clonidina de 3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ resultou em maior grau de sedação e redução da FC no período pós-operatório limitada às primeiras horas, mas sem outras repercussões clínicas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Morton NS. Pain assessment in children. *Paediatr Anaesth.* 1997;4:26772.

2. Tsui BC, Berde CB. Caudal analgesia and anesthesia techniques in children. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18:283–8.
3. Wolf AR, Valley RD, Fear DW, et al. Bupivacaine for caudal analgesia in infants and children: The optimal effective concentration. *Anesthesiology*. 1988;69:102–6.
4. Fernandes ML, Pires KCC, Tibúrcio MA, et al. Caudal bupivacaine supplemented with morphine or clonidine, or supplemented with morphine plus clonidine in children undergoing infra-umbilical urological and genital procedures: a prospective, randomized and double-blind study. *J Anesth*. 2011;26:213–8.
5. De Beer DA, Thomas ML. Caudal additives in children? Solutions or problems? *Br J Anaesth*. 2003;90:487–98.
6. Schnabel A, Poepping DM, Pogatzki-Zahn EM, et al. Efficacy and safety of clonidine as additive for caudal regional anesthesia: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth*. 2011;21:1219–30.
7. OF, A.S. ASA. New classification of physical status. *Anesthesiology*. 1963; 24:111 p.1963.
8. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*. 1974;2:656–9.
9. Merkel SI, Yopel Lewis T, Shayevitz J, et al. The FLACC: A behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs*. 1997;23:293–7.
10. Feestini F, Dini D, Neri C, et al. Control of postoperative pain in children undergoing hypospadias surgery: quasi-experimental controlled trial. *Assist Inferm Ric*. 2008;27:197–201.
11. Sanwatsarkar S, Kapur S, Khan N. Comparative study of caudal clonidine and midazolam added to bupivacaine during infra-umbilical surgeries in children. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017;3324–47.
12. Hong JY, Han SW, Kim WO, et al. Effect of dexamethasone in combination with caudal analgesia on postoperative pain control in day-case paediatric orchiopexy. *Br J Anaesth*. 2010;105:506–10.
13. Klimscha W, Chiari A, Michalek-Sauberer A, et al. The efficacy and safety of a clonidine/bupivacaine combination in caudal blockade for pediatric hernia repair. *Anesth Analg*. 1998;86:54–61.
14. Yildiz TS, Korkmaz F, Solak M, et al. Clonidine addition prolongs the duration of caudal analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:501–4.
15. Sharpe P, Klein JR, Thompson JP, et al. Analgesia for circumcision in a paediatric population: Comparison of caudal bupivacaine alone with bupivacaine plus two doses of clonidine. *Paediatr Anaesth*. 2001;11:695–700.
16. Priolkar S, D'Souza SA. Efficacy and safety of clonidine as an adjuvant to bupivacaine for caudal analgesia in paediatric infra-umbilical surgeries. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:UC13–6.
17. De May JC, Strobet J, Poelaert J, et al. The influence of sufentanil and /or clonidine on the duration of analgesia after caudal block for hypospadias repair surgery in children. *Eur J Anaesthesiol*. 2000;17:379–82.
18. Hansen TG, Henneberg SW, Walther-Larsen S, et al. Caudal bupivacaine supplemented with caudal or intravenous clonidine in children undergoing hypospadias repair: a double-blind study. *Br J Anaesth*. 2004;92:223–7.
19. Luz G, Innerhofer P, Oswald E, et al. Comparison of clonidine 1 microgram kg⁻¹ with morphine 30 micrograms kg⁻¹ for post-operative caudal analgesia in children. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16:42–6.
20. Taicher BM, Routh JC, Eck JB, et al. The association between caudal anesthesia and increased risk of postoperative surgical complications in boys undergoing hypospadias repair. *Paediatr Anaesth*. 2017;27:688–94.