

## **1-INTRODUÇÃO**

## 1- INTRODUÇÃO

A doença hemorroidária é comum em nosso meio. É considerada a principal enfermidade em Coloproctologia.<sup>1</sup> A incidência exata dessa afecção é desconhecida. Acomete principalmente o homem<sup>2,3</sup>, na faixa etária entre 30 e 60 anos. Para as hemorróidas existe uma tendência familiar que pode estar ligada aos hábitos culturais e dietéticos da família.<sup>2</sup> As dietas com pouco resíduos, consumo de café, álcool e irritantes podem estar relacionados com a evolução da doença.<sup>2</sup> Os principais sinais e sintomas são: sangramento, prolapso, dor, ardência, edema e prurido anal. O diagnóstico é feito pela anamnese e exame proctológico. As opções de tratamento das hemorróidas vão desde medidas higieno-dietéticas até a hemorroidectomia. As indicações da operação são, principalmente, para os pacientes que apresentam hemorróidas de 3º e 4º graus. Sabe-se que boa parte dos pacientes posterga a cirurgia por medo da dor pós-operatória. Isso pode ser prejudicial, porque a doença pode evoluir e complicar. A dor pós-operatória pode variar em intensidade e frequência, e várias medidas têm sido propostas para evitá-la ou minimizá-la.

## **2-RELEVÂNCIA**

## 2- RELEVÂNCIA

Considerando a dor como complicação pós-operatória que, além do sofrimento físico, produz transtornos orgânicos e funcionais, é interessante testar medicamentos antes, durante e depois da intervenção cirúrgica, a fim de combatê-la. O nosso trabalho se propõe a avaliar a associação de um agonista  $\alpha_2$ adrenérgico (clonidina) com dois anestésicos locais (ropivacaína, bupivacaína) nas hemorroidectomias. De acordo com a literatura, a associação de clonidina a diversos anestésicos locais tem-se mostrado eficaz no combate à dor, após diferentes procedimentos cirúrgicos. Confirmada a eficácia e a segurança da clonidina com ropivacaína ou bupivacaína, no pós-operatório da hemorroidectomia, essa associação poderá ser amplamente utilizada. Desse modo, esperamos contribuir para o avanço no controle da dor pós-operatória, permitindo deambulação e alta hospitalar precoce.

### **3-OBJETIVOS**

### **3- OBJETIVOS**

3.1-Verificar no pós-operatório imediato de pacientes submetidos à hemorroidectomia, a eficácia analgésica e a segurança da anestesia peridural realizada com ropivacaína 0,75%, associada ou não à clonidina, e da anestesia subaracnóidea realizada com bupivacaína hiperbárica a 0,5%, associada ou não à clonidina;

3.2-Comparar os resultados dessas técnicas de anestesia.

#### **4-REVISÃO DA LITERATURA**

## **4- REVISÃO DA LITERATURA**

A literatura tem sugerido diversas medidas para evitar ou combater a dor no pós-operatório das hemorroidectomias. Essas medidas serão a seguir apresentadas.

### **4. 1-Técnica cirúrgica empregada.**

4.1-1- Hemostasia adequada, ligaduras vasculares com fios finos, preservação das fibras esfinterianas, por ocasião da transfixação do pedículo hemorroidário <sup>4</sup>, e material cirúrgico diminuíram a dor pós-operatória. <sup>5</sup>

4.1-2- Esfincterotomia interna. Essa operação, por baixar a pressão anal pós-operatória, diminui a dor, além de evitar a recorrência da doença. <sup>6</sup> A esfincterotomia realizada de rotina durante a hemorroidectomia reduziu a dor pós-operatória e as complicações. <sup>7</sup> Mas esse procedimento não diminuiu a dor 4 horas após a hemorroidectomia em relação a um grupo em que a secção do esfínter não foi realizada. <sup>8</sup> A esfincterotomia, entretanto, pode provocar incontinência anal e só deve ser utilizada em casos selecionados. Um estudo mais recente comprovou que a esfincterotomia lateral interna reduziu a dor após hemorroidectomia a Milligan-Morgan. <sup>9</sup>

A técnica de Milligan Morgan, segundo Goligher <sup>10</sup>, apresentou alguns aspectos na sua evolução. Frederick Salmon propôs uma operação que consistia em fazer um corte com tesoura na junção mucocutânea da hemorróida e dissecar a porção coberta por mucosa até a parte superior do canal anal, onde ela era ligada e todo o tecido excisado. Allingham e



Alinghan disseram que essa variante provocava menos dor. Miles, em 1919, propôs uma modificação à técnica de Salmon, onde o corte era realizado no nível da junção mucocutânea. Em 1937, Miligan et al descreveram uma técnica semelhante em todos os aspectos àquela proposta por Miles. Atualmente a técnica de Milligan Morgan é uma das mais utilizadas, pelo menos no Reino Unido.<sup>10</sup>

4.1-3- Hemorroidectomia com bisturi diatérmico. Os pacientes submetidos à hemorroidectomia com bisturi diatérmico apresentaram dor com menor intensidade que os submetidos à hemorroidectomia clássica à Milligan-Morgan e à hemorroidectomia fechada.<sup>11</sup> Em outro estudo, entretanto, a operação com uso do bisturi diatérmico não diminuiu a dor, quando comparada a hemorroidectomia pela técnica de Milligan-Morgan.<sup>12</sup> Os indivíduos submetidos à excisão das hemorróidas com bisturi diatérmico, comparados àqueles submetidos à excisão com tesoura, necessitaram de menos analgésico nos sete dias de pós-operatório.<sup>13</sup> A diatermia com excisão comparada à diatermia com a coagulação provocou menos dor durante a evacuação no 3º e no 6º dias de pós-operatório, mas não provocou diferença significativa no consumo de analgésicos no pós-operatório.<sup>14</sup>

4.1-4- Hemorroidectomia com bisturi ultra-sônico. Essa técnica, quando comparada à hemorroidectomia de técnica fechada e à de técnica aberta com eletrocoagulação, mostrou: menor tempo operatório ( $p < 0,05$ ), dor menos intensa no primeiro dia e mais rara nos dias subseqüentes e menor necessidade de analgésicos.<sup>15</sup>

4.1-5- Hemorroidectomia com bisturi de radiofrequência. A hemorroidectomia pela técnica de Milligan-Morgan com bisturi de radiofrequência produziu menor incidência de dor pós-operatória que a de Milligan-Morgan convencional.<sup>16</sup> A hemorroidectomia submucosa com bisturi de radiofrequência, quando comparada á operação de Parks convencional

(hemorroidectomia submucosa fechada), produziu dor de menor intensidade na primeira avaliação e na primeira evacuação.<sup>17</sup>

4.1-7- Hemorroidectomia com bisturi “Ligasure”. A coagulação com bisturi “Ligasure” e secção com tesoura, quando comparada à excisão hemorroidária com diatermia monopolar, modo de coagulação, para dissecar o tecido hemorroidário do esfíncter interno, produziu dor de menor intensidade na primeira defecação e no 1º e 14º dias de pós-operatório ( $p < 0,01$ ).<sup>18</sup> Em outro estudo, a hemorroidectomia com bisturi “Ligasure” produziu menos dor que a hemorroidectomia pela técnica de Fergusson (hemorroidectomia fechada) nos 1º e 2º dias de pós-operatório ( $p < 0,05$ ).<sup>19</sup>

4.1-8- Hemorroidectomia com bisturi a Laser. O percentual de pacientes submetidos ao Nd-YAG laser fototerapia para hemorróidas internas combinado com o CO<sub>2</sub> laser para hemorróidas externas, os quais necessitaram de narcóticos para alívio da dor, foi significativamente menor ( $p < 0,001$ ) que o percentual de operados pela técnica de Fergusson.<sup>20</sup> Em estudo retrospectivo, a hemorroidectomia realizada com Laser Nd-Yag, em 50 pacientes, provocou menos dor que a hemorroidectomia convencional, até uma semana após a cirurgia, incluindo menos dor na defecação.<sup>21</sup> Mas a hemorroidectomia com Laser CO<sub>2</sub> não foi superior à hemorroidectomia fechada convencional para combater a dor.<sup>22</sup>

4.1-9- Hemorroidectomia com bisturi harmônico. Observou-se que a dor após a hemorroidectomia, pela técnica de Fergusson, realizada com o bisturi harmônico, foi significativamente menor que a dor após a referida técnica realizada com o eletrocautério, no 1º, 2º, 7º, 14º e 28º dias de pós-operatório. Os autores atribuem a menor dor pós-operatória ao fato de o bisturi harmônico evitar lesão térmica lateral.<sup>23</sup> Estudo semelhante em 30 pacientes com hemorróidas de 2º e 3º graus não mostrou vantagem do bisturi harmônico sobre o eletrocautério.<sup>24</sup> Por outro lado, os pacientes submetidos à hemorroidectomia com bisturi

harmônico, em relação aos submetidos à hemorroidectomia com tesoura bipolar e à Milligan-Morgan convencional, apresentaram melhor analgesia.<sup>25</sup> Resultado semelhante foi relatado em outro estudo, quando se comparou a hemorroidectomia com bisturi harmônico com a Milligan-Morgan convencional.<sup>26</sup>

4.1-10- Hemorroidectomia com grampeador. Trabalhos recentes têm demonstrado que a hemorroidectomia com grampeador é menos dolorosa que a hemorroidectomia convencional aberta, realizada com bisturi diatérmico;<sup>27</sup> que a hemorroidectomia circular<sup>28</sup>, é menos dolorosa que a técnica de Fergusson<sup>29</sup>, a de Milligan-Morgan<sup>30</sup>, a de Parks ou Fansler-Arnold<sup>31</sup>, e necessita menos analgésico no pós-operatório que a técnica fechada.<sup>32</sup> Quando comparada com a ligadura elástica, a hemorroidectomia com o grampeador provocou mais dor em pacientes com hemorróidas de 3º e 4º graus.<sup>33</sup> Estudos mais rigorosos com longos períodos de seguimento e amostras maiores são necessários para se comprovar a real eficácia analgésica da hemorroidectomia com grampeador, uma vez que há apenas evidências em favor desse método para controlar o sangramento em duas semanas.<sup>34</sup>

4.1-11- Hemorroidectomia fechada, semifechada e aberta. Sobre a dor, após um desses três tipos de operação, a literatura apresenta dados controversos. A hemorroidectomia fechada, comparada à aberta, produz menos dor<sup>35</sup>, não reduz a dor<sup>36</sup> e exige maior consumo de analgésicos no 1º dia.<sup>37</sup> A hemorroidectomia aberta comparada à semi-aberta, necessitou maior quantidade de analgésico de forma significativa ( $p=0,01$ ), precoce e tardiamente<sup>38</sup>, mas a dor após uma semana da operação foi significativamente maior na semi-aberta.<sup>39</sup> Embora ambas as formas de hemorroidectomia pareçam equivalentes, o grau de dor no pós-operatório precoce pode ser menor após hemorroidectomia aberta em pacientes jovens e naqueles com alta pressão esfíncteriana.<sup>39</sup>

#### **4. 2-Medicamentos aplicados no local da operação**

A pomada de nitroglicerina comparada ao placebo, no local da hemorroidectomia, reduziu a intensidade da dor e o consumo de analgésico.<sup>40</sup> A fita de “Nitroderm” (TTS) diminuiu também a intensidade da dor.<sup>41</sup>

A aplicação tópica de metronidazol a 10%, comparada ao placebo, diminuiu significativamente a dor entre o 7º e 14º dias de pós-operatório<sup>42,43</sup> e exigiu menos analgésico no pós-operatório.<sup>44</sup>

#### **4. 3- Medicamentos aplicados por via intramuscular**

A betametasona, num estudo randomizado, utilizando-se a técnica duplo encoberto, placebo controlado, na dose de 12 mg, aplicada no músculo, 30 minutos antes da operação, mostrou-se eficaz como analgésico e antiemético após a hemorroidectomia.<sup>45</sup>

A injeção intramuscular de dextrometorfam, no final da hemorroidectomia, permitiu aliviar a dor pós-operatória e diminuir a necessidade de petidina.<sup>46</sup> O dextrometorfam, como pré-medicação, permitiu efeito analgésico preemptivo, com diminuição da dor pós-operatória e da necessidade de petidina.<sup>47</sup>

O troxerutin( 150 mg) e carbazocrome(1,5 mg) aplicados no músculo, comparados ao placebo, na dose de três ampolas duas vezes ao dia por cinco dias após a hemorroidectomia, produziram dor de menor intensidade.<sup>48</sup> O tramadol, comparado à pentazocina, por via intramuscular, a cada 8 horas por três dias, foi mais eficaz como analgésico após a 1ª hora e nas 5 horas subsequentes e no final ( $p<0,01$ ).<sup>49</sup>

#### **4- 4 Infiltração Medicamentosa Intradérmica**

O fentanil transdérmico produziu analgesia mais eficaz no pós-operatório de hemorroidectomia que o placebo.<sup>50</sup>

#### **4. 5- Infiltração Subcutânea de Medicamentos**

A bomba de morfina subcutânea utilizada no pós-operatório de hemorroidectomia mostrou-se eficaz no controle da dor, foi bem aceita pelos pacientes e de custo aceitável.<sup>51</sup> A infusão de sulfato de morfina subcutânea comparada a um narcótico e ao Cetorolaco ( Trometamina de Cetorolaco), injetado no esfíncter anal durante a hemorroidectomia e tomado oralmente durante cinco dias, produziu dor significativamente menor. Mas houve, no grupo da morfina retenção urinária, náuseas, retardo do movimento intestinal, sem haver diminuição da satisfação dos pacientes. De qualquer modo, o toradol controlou a dor de forma equivalente ao narcótico.<sup>52</sup>

#### **4. 6- Infiltração de medicamentos no local da operação**

A melhor analgesia após a hemorroidectomia foi obtida com: a - lidocaina injetada na fossa isquiorretal<sup>53</sup> ou na região perianal<sup>54</sup>, sob forma preemptiva, b - infiltração de bupivacaina a 0,5% sem adrenalina na região perianal, sob forma preemptiva, após a anestesia geral<sup>55</sup>, ou com adrenalina;<sup>56</sup> c - aplicação de 40 mL de ropivacaina a 0,75% na região perineal posterior;<sup>57,58</sup> d - Injeção de toxina botulínica no esfíncter interno.<sup>59</sup> Mas, a injeção de bupivacaína não melhorou a analgesia.<sup>60</sup>

#### **4. 7- Flavonóides**

O uso de frações de flavonóides micronizados diminui a intensidade da dor e a necessidade de analgésico intramuscular no 2º e 3º dias de pós-operatório de hemorroidectomia em relação ao grupo que não usou o medicamento.<sup>61</sup> A fração purificada e micronizada de flavonóides com antibiótico e antiinflamatório reduziu a duração, a extensão dos sintomas pós-operatórios e o sangramento da ferida, após a hemorroidectomia.<sup>62</sup>

#### **4. 8- Estimulação nervosa elétrica transcutânea**

A estimulação elétrica transcutânea em pacientes, em relação a um grupo não estimulado, foi mais eficaz para aliviar a dor em pacientes submetidos à hemorroidectomia. Sua eficácia e segurança foram observadas em pacientes, após a alta, para controle da dor após a hemorroidectomia.<sup>63</sup>

#### **4.9- Anestésias raquidiana e peridural**

##### **4. 9.1- Com morfina**

A anestesia raquidiana com bupivacaina a 0,5% e morfina produziu analgesia pós-operatória mais eficaz que a anestesia com bupivacaina e solução salina por cerca de 8 horas. Além disso, a necessidade de analgésico narcótico foi menor no grupo da morfina.<sup>64</sup> Um estudo que comparou a anestesia peridural lombar, com morfina, e a caudal extradural, com morfina, com o grupo controle, sem morfina, em pacientes submetidos à anestesia geral, mostrou que os pacientes que receberam a morfina não precisaram de opióide para alívio da dor nas 24 horas de pós-operatório.<sup>65</sup>

#### 4. 9.2- Com clonidina

Na anestesia peridural, a clonidina associada à ropivacaína e um opióide, diminuiu mais a dor quando não associada.<sup>66</sup> A clonidina na dose de 45 a 75 mcg, na anestesia raquidiana, associada a bupivacaína, determinou maior incidência de hipotensão e bradicardia, mas produziu melhor analgesia pós-operatória.<sup>67</sup> Essa droga utilizada na anestesia peridural ou raquiiana continua com bupivacaína prolongou a analgesia, mas provocou hipotensão e bradicardia.<sup>68</sup>

Na hemorroidectomia sob bloqueio caudal, a clonidina, acrescentada a uma mistura de bupivacaína, lidocaína e epinefrina, aumentou o tempo médio no que se refere à primeira solicitação de analgésico, em relação ao grupo em que foi associada solução de cloreto de sódio a 0,9% à referida mistura. A bradicardia ocorreu em sete pacientes do grupo em que se usou a clonidina, mas não houve alterações da pressão arterial média.<sup>69</sup> Em cirurgia proctológica, inclusive hemorroidectomia, a clonidina associada à lidocaína e fentanil, em anestesia subaracnóidea, prolongou o tempo de analgesia e diminuiu a intensidade da dor, com mínimos efeitos adversos.<sup>70</sup>

Na anestesia peridural da cirurgia abdominal inferior, a clonidina e a ropivacaína melhoraram a analgesia pós-operatória.<sup>71, 72</sup>

#### 4.10- Outras anestésias

A associação de clonidina e ropivacaína melhora a analgesia nos seguintes casos:

4-10-1 - No bloqueio dos nervos ílio-hipogástrico e ílioinguinal na cirurgia da hérnia inguinal e orquidopexia;<sup>73</sup>

4-10-2 - Lateralmente ao nervo ciático na amputação do pé;<sup>74</sup>

4-10-3 – No bloqueio do plexo braquial e axilar na cirurgia ortopédica do membro superior;<sup>75</sup>

no bloqueio do nervo ciático e femoral na cirurgia do hálux valgo;<sup>76</sup>

4-10-4- Preemptivamente na fossa tonsilar na amigdalectomia.<sup>77</sup> Não melhorou a analgesia quando administrada:

4-10-5 - Por cateter próximo ao nervo infraclavicular, na cirurgia ortopédica do membro superior;<sup>78</sup>

4-10-6 -, Na via intratecal na cirurgia de substituição do quadril e do joelho;<sup>79</sup>

4-10-7 - Na via interescalênica na cirurgia do ombro.<sup>80</sup>

Considerando que a eficácia analgésica dessa droga é contraditória e que não há estudos que comparam a anestesia peridural realizada com ropivacaína e clonidina com a raquianestesia feita com bupivacaína hiperbárica e clonidina em pacientes adultos submetidos à hemorroidectomia, realizamos o presente estudo.



## **5-MÉTODO**

## 5- MÉTODO

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais conforme documento de nº ETIC 0478/05(Anexo 3).

Foram operados 80 pacientes de ambos os gêneros(M) e (F), com idade entre 20 anos e 70 anos, ASA 1 ou 2, com hemorróidas de 3º ou 4º graus.

No pré-operatório, a conduta foi: a- história clínica; b- exame físico completo incluindo exame proctológico (inspeção, toque retal, anoscopia, retossigmoidoscopia); c- exames laboratoriais: hemograma completo, de urina (EAS); d- em pacientes com mais de 40 anos acrescentaram-se as dosagens sanguíneas de: glicose, uréia, creatinina, e o parecer cardiológico; e- coagulograma, quando havia história clínica sugestiva de distúrbio da coagulação. Quando o resultado dos exames anteriores se apresentou dentro dos limites da normalidade, foi realizado o preparo do cólon com um frasco para clister (fosfato de sódio monobásico H<sub>2</sub>O 16 g, e fosfato de sódio dibásico H<sub>2</sub>O 6g), aplicado por via retal, 10 horas antes da operação. Como medicação pré-anestésica foi utilizada o midazolam, 7,5 mg sublingual, uma hora antes da hemorroidectomia.

Na seleção dos pacientes foram adotados os seguintes critérios:

1- Critérios de exclusão: pacientes com fissuras e fístulas, com doença cardiovascular e respiratória grave, idade acima de 70 anos, ASA 3 e 4, diabetes, com psiquismo alterado, com afecções crônicas dolorosas, os que fazem uso habitual de analgésicos e os alérgicos a algumas das drogas analgésicas; 2- Critérios de inclusão: pacientes sem contra-indicações cirúrgicas, com hemorróidas de 3º ou 4º graus, com ou sem prolapso de mucosa.

**Delineamento experimental:** os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos, de acordo com o tipo de anestesia a que foram submetidos: grupo 1 (n= 19):

anestesia peridural com 14 mL de ropivacaína a 0,75% (Cristalia – Itapira- São Paulo- Brasil)<sup>®</sup>, mais 1mL de solução salina; grupo 2 (n= 21) anestesia peridural com 14 mL de ropivacaína a 0,75% acrescida com 1mL de clonidina (Cristalia)<sup>®</sup>; grupo 3 (n= 19) anestesia raquidiana com 2,0 mL de bupivacaína a 0,5% pesada (Cristalia)<sup>®</sup>; grupo 4 (n= 21) raquianestesia com 2,0 mL de bupivacaína hiperbárica (Cristalia)<sup>®</sup> mais 0,33mL de clonidina.

A punção peridural foi realizada com agulha de Tuohy 15G, no espaço intervertebral L3-L4, com os pacientes sentados. As drogas foram injetadas no espaço peridural, no volume de 15 mL, na velocidade de 1 mL/ segundo. A punção raquidiana foi feita com agulha 27 G, também no espaço, usando-se um introdutor para facilitar a punção e injeção do medicamento, diminuindo assim o risco de cefaléia após a anestesia. A velocidade de injeção da solução foi 1mL/15segundos.

A técnica da hemorroidectomia, realizada por apenas um cirurgião do Serviço, foi a semi-fechada (associação da técnica de Milligan Morgan e Fergusson). Após o bloqueio, os pacientes retornaram ao decúbito dorsal horizontal e após dez minutos, foram colocados na posição em canivete(*Jackknife*). Foi realizado toque digital suave do reto, com geléia de lidocaina a 2%, anti-sepsia com PVPI aquoso (tópico) e colocação dos campos operatórios. Foi introduzido um afastador anal, pinçado o mamilo hemorroidário contra-lateral e tracionado a junção muco-cutânea com uma pinça de Kelly. Foi, então, realizada uma incisão triangular de base externa, a partir da junção muco-cutânea, interessando a pele e o tecido subcutâneo. O mamilo hemorroidário foi dissecado com uma tesoura, com o auxílio do eletrocautério, em sentido proximal. Posteriormente fez-se a ligadura do pedículo hemorroidário por transfixação, com um fio de catgut 3.0, e o mamilo foi excisado. A ferida foi fechada parcialmente, com sutura contínua, a partir da mucosa rente ao pedículo, com o cuidado de ancorar a sutura nos músculos esfínterianos, para evitar espaço vazio. O tipo de

sutura utilizado foi o chuleio simples, e o fio foi o catagute 3-0 cromado agulhado. Os mesmos procedimentos foram repetidos nos demais mamilos.

No trans-operatório foram verificadas: pressão arterial, pulso, frequência respiratória, saturação de oxigênio e eletrosciloscopia nas derivações D<sub>2</sub> e V<sub>1</sub>.

Encerrado o ato operatório, os pacientes receberam por via endovenosa 100 mg de cetoprofeno e 1g de dipirona. Foram avaliados os sinais vitais 20 minutos, quatro horas, oito horas, 12 horas e 24 horas após a intervenção cirúrgica e, em outros horários, em caso de necessidade. A intensidade da dor pós-operatória foi avaliada por uma escala de analogia visual (EVA) às oito horas, 12 horas e 24 horas após o início da anestesia (Figura 1), ou fora desse horário quando necessário.

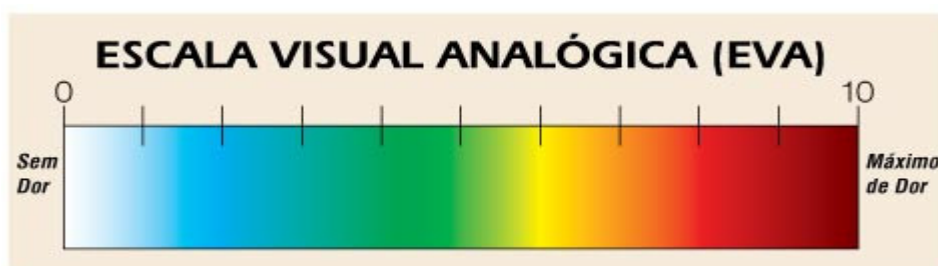


Figura 1. Escala visual analógica empregada para mensuração da dor

Nessa escala, zero corresponde à ausência de dor; e 10, à presença de dor de máxima intensidade (insuportável). Foi também calculada a frequência do uso de analgésico nas 24 horas. O grau de satisfação do paciente e as complicações pós-operatórias foram anotadas. A prescrição pós-operatória, após a alta hospitalar, constou de: 1- paracetamol 500 mg de seis em seis horas via oral; 2- nimisulida 200mg um comprimido sublingual de 12/12 horas; 3- banho de assento três vezes por dia com duração de 30 minutos cada um; 4- curativo com pomada de fibrase e absorvente.

Todos os pacientes tiveram os seus dados anotados em uma ficha especial (Anexo 2)

Os pacientes, após a hemorroidectomia, foram observados rigorosamente na recuperação pós-anestésica por um profissional que não participou do procedimento, mas os acompanhou durante 24 horas após o término da cirurgia.

### **Tratamento estatístico**

Foram utilizadas as seguintes estatísticas: a-Estatística descritiva para calcular a média aritmética (M.A) e desvio padrão (DP) das variáveis: idade, altura, peso, IMC, tempo cirúrgico, EAV- 8 horas, EAV-12 horas, EAV-24 horas, e das frequências das variáveis quando necessárias; b-Teste de correlação de Spearman para correlacionar o IMC, idade, tempo operatório com a EAV; c-Teste do qui-quadrado para comparar o número de pacientes do sexo masculino com o sexo feminino; d-Teste exato de Fisher para comparar a frequência de pacientes que usaram analgésicos e vasoconstritor com a daqueles que não usaram; e-Teste de Kruskal-Wallis para comparar o tempo cirúrgico, IMC, idade e o EAV (8-12-24 horas) entre os quatro grupos; f- Teste de comparações múltiplas de Doon (post-hoc) quando o teste de Kruskal Wallis se mostrou significativo. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## **6-RESULTADOS**

## 6- RESULTADOS

A anestesia peridural e a raquianestesia transcorreram sem incidentes. Ambas, associadas ou não à clonidina, se mostraram eficazes. A monitorização da pressão arterial não invasiva, determinada pelo método de Riva-Rocci, a eletrocardiografia nas derivações D<sub>2</sub> e V<sub>1</sub>, utilizada também para medida da frequência cardíaca, e a oximetria de pulso para medida da saturação da hemoglobina (SpO<sub>2</sub>) não sofreram alterações imprevistas. Os pacientes submetidos à raquianestesia apresentaram melhor relaxamento muscular o que facilitou o ato cirúrgico.

As hemorroidectomias foram realizadas sem dificuldades, num tempo médio de 21±8,1 minutos, e não houve complicações pós-operatórias atribuídas a essa operação.

Não houve diferença significativa entre o número de pacientes do gênero masculino e feminino (Tabela 1), da idade média (Tabela 2), do IMC (Tabela 4-anexo) e do tempo médio operatório (Tabela 5-anexo), nos quatro grupos.

Tabela 1- Sexo dos pacientes submetidos à hemorroidectomia sob anestesia peridural com e sem adição de clonidina e raquianestesia com e sem adição de clonidina.

Grupos-	Tipos de anestesia	Nº pacien tes	Sexo		p
			Masculino	Feminino	
1-	Peridural sem clonidina	19	6	13	0,78
2-	Peridural com clonidina	21	9	12	
3-	Raquianestesia sem clonidina	19	6	13	
4-	Raquianestesia com clonidina	21	9	12	
Total de casos		80 (100%)	30	50	

Teste do qui-quadrado. p>0,05- não significativo.

Tabela 2- Idade dos pacientes submetidos à hemorroidectomia sob anestesia peridural com e sem adição de clonidina ou subaracnoidéa com e sem adição clonidina.

Grupos-	Tipos de anestesia	Nº pacien tes	Idade		p
			M.A	D.P	
1-	Peridural sem clonidina	19 ( 23,75 %)	50,0 ± 7,3		
2-	Peridural com clonidina	21 (26,25 %)	46,3 ± 10,3		
3-	Raquianestesia sem clonidina	19 (23,75%)	43,1 ± 14,1		0,26
4-	Raquianestesia com clonidina	21 (26,25%)	49,8 ± 11,6		
Total de casos		80 (100%)			

M.A- Média aritmética      D.P-Desvio padrão      Teste de Kruskal-Wallis para comparação entre os 4 grupos.  $p > 0,05$  – não significativa

Não houve diferença estatística significativa na frequência de pacientes que usou analgésicos no pós-operatório, porém os pacientes dos grupos que usaram a clonidina necessitaram analgésicos com menor frequência no pós-operatório( Tabela 3).

Não houve diferença estatística significativa entre os diferentes grupos na frequência do uso de vasoconstritor no transoperatório ( $p=0,26$ ) (Tabela 3).



Tabela 3- Analgésicos no pós-operatório (8, 12 ,24 horas) e vasoconstritores no transoperatório, em pacientes submetidos à hemorroidectomia sob anestesia peridural e raquianestesia, com e sem clonidina.

		GRUPOS				Total	p-valor	
		Peridural sem clonidina	Peridural com clonidina	Raquianestesia sem clonidina	Raquianestesia com clonidna			
Usou analgésicos nas 24 h	Não	N	9	17	10	16	52	
		%	47,4	81,0	52,6	76,2	65	
	Sim	N	10	4	9	5	28	0,063
		%	52,6	19,0	47,4	23,8	35,0	
Total	N	19	21	19	21	80		
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0		
Usou vasoconstritor no transoperatório	Não	N	13	17	18	16	63	
		%	68,4	81,0	94,7	76,19		
	Sim	N	6	4	1	5	17	0,26
		%	31,6	19	5,3	23,81		
Total	N	19	21	19	21	80		
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0		

Teste exato de Fisher. N- número de casos

A intensidade da dor, oito horas após a hemorroidectomia, foi menor no grupo de pacientes submetidos à raqui-anestesia com clonidina que nos submetidos à peridural sem clonidina e à peridural com clonidina. Entre os dois grupos de raquianestesia não houve diferença (Figura 2; Tabela 6; Anexo I).

A intensidade da dor, 12 horas após a hemorroidectomia foi significativamente menor no grupo de pacientes submetidos à raquianestesia com clonidina em relação à peridural sem

clonidina ( $p=0,022$ ) e à peridural com clonidina ( $p=0,001$ ) e raquianestesia sem clonidina foi menos intensa, porém sem diferença estatisticamente significante ( $p=0,09$ ) (Figura 2) (Tabelas 7 e 10) (Anexo I).

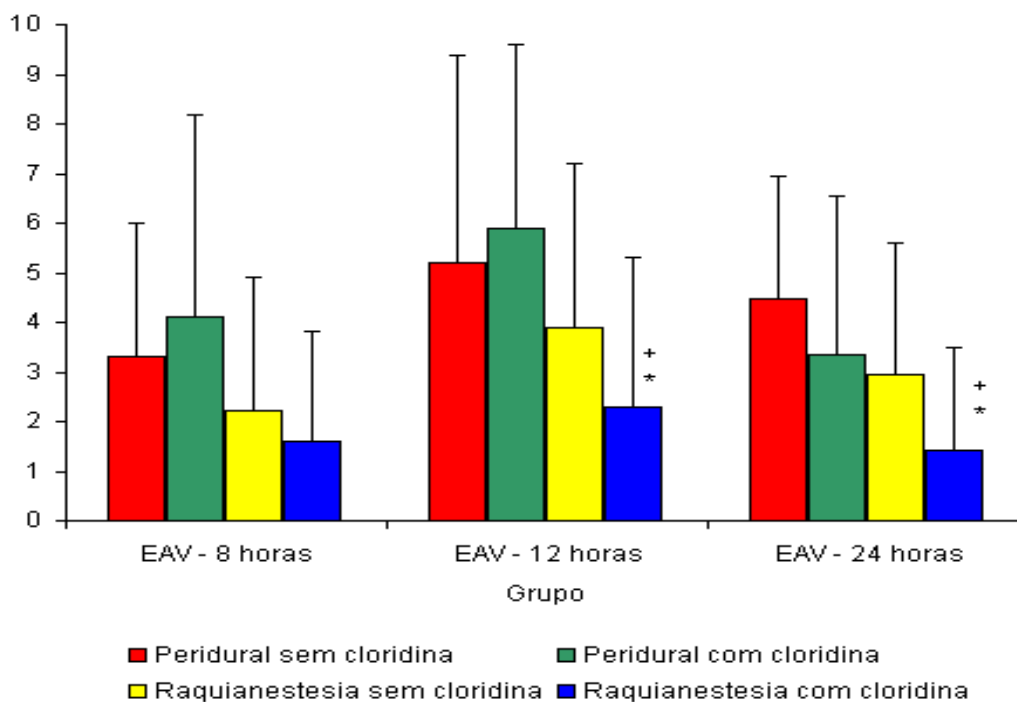


Figura 2 - Intensidade da dor (EVA) 8, 12 e 24 horas após a hemorroidectomia nos quatro grupos de estudo. A coluna representa a média variável; o segmento de reta acima da coluna representa o desvio padrão. \*  $p<0,05$  entre os grupos 4 e 1 às 12h e 24h. +  $p<0,01$  entre os grupos 4 e 2 às 12h e 24h. Teste de Kruskal Wallis

A intensidade da dor 24 horas após a cirurgia foi significativamente menor nos pacientes submetidos à raquianestesia com clonidina que nos pacientes submetidos à peridural com clonidina ( $p= 0,003$ ) e peridural sem clonidina ( $p=0,03$ ); a dor tendeu ser menos intensa nos pacientes submetidos à raquianestesia sem clonidina que nos pacientes submetidos à peridural com clonidina ( $p= 0,06$ ) (Figura 2) (Tabelas 8 e 11- Anexo 1).

Não houve correlação entre a intensidade da dor e o IMC (Tabela 12-Anexo 1).

Não houve também correlação entre o tempo operatório e a intensidade da dor, exceto nos pacientes submetidos à anestesia peridural sem clonidina, após as oito horas e 24 horas (Tabela 13- Anexo 1). A dor foi menos intensa nos pacientes cuja cirurgia durou menos. Não observamos correlação entre a intensidade da dor às oito horas, 12horas e 24horas após o término da operação e a idade do paciente (Tabela 14- Anexo1).

## **7-DISSCUSSÃO**

## 7- DISCUSSÃO

De acordo com a literatura, os fatores que interferem no controle da dor após a hemorroidectomia são: a técnica cirúrgica (tipo, material cirúrgico), os medicamentos, a acupuntura e o tipo de anestesia.

A técnica da hemorroidectomia apresenta resultados controversos sobre a dor pós-operatória. Assim, a hemorroidectomia fechada, comparada à aberta, acarretou menos dor<sup>35</sup>, ou não a reduziu<sup>36</sup> e exigiu maior consumo de analgésicos no 1º dia<sup>37</sup>. A hemorroidectomia aberta comparada à semi-aberta, necessitou maior quantidade de analgésico ( $p=0,01$ ), precoce e tardiamente<sup>38</sup>, mas a dor, após uma semana da operação, foi significativamente maior na semi-aberta. Outro estudo diz que o grau de dor no pós-operatório precoce pode ser menor após hemorroidectomia aberta, em pacientes jovens e naqueles com alta pressão esfinteriana.<sup>39</sup> A esfínterectomia interna, em alguns estudos, diminuiu a dor<sup>6,7,9</sup> e, em outro estudo<sup>8</sup>, não diminuiu a dor 4 horas após a hemorroidectomia em relação a um grupo em que a secção do esfínter não foi realizada. Em nosso trabalho realizamos em todos os pacientes a técnica semifechada de hemorroidectomia sem esfínterectomia.

Têm sido também comparados diferentes bisturis na intensidade da dor. Assim, a dor foi menos intensa com o bisturi diatérmico que com a diatermia com coagulação;<sup>14</sup> com o bisturi ultra-sônico que com a eletrocoagulação na hemorroidectomia fechada e aberta;<sup>15</sup> com o bisturi “Ligasure” que com o bisturi monopolar, modo coagulação;<sup>18</sup> com o bisturi harmônico do que com o eletrocautério, na técnica de Fergusson;<sup>23</sup> com o bisturi harmônico bipolar do que com o bisturi bipolar na técnica de Milligan Morgan.<sup>25</sup> Comparam-se, também, diferentes tipos de bisturis nas hemorroidectomias com as técnicas convencionais

dessa operação. A dor foi menos intensa no pós-operatório da hemorroidectomia com o bisturi diatérmico <sup>11</sup>, ou com o bisturi de radiofrequência <sup>16</sup>, ou com o Laser Nd-Yag <sup>21</sup>, ou com o bisturi harmônico <sup>26</sup> que com a técnica de Milligan Morgan clássica. A dor foi também menos intensa com o bisturi diatérmico <sup>11</sup>, ou com o bisturi ultra-sônico <sup>15</sup>, ou com o bisturi “Ligasure” <sup>19</sup>, ou com o bisturi a Laser CO2 <sup>20</sup> do que com a técnica de Fergusson. O bisturi de radiofrequência na hemorroidectomia submucosa produziu menos dor que a técnica de Parks convencional. <sup>17</sup> Em nossa pesquisa, utilizamos o bisturi elétrico para seccionar a mucosa e para hemostasia de pequenos vasos em todos os grupos de pacientes. Há, no entanto, estudos que contestam os resultados comparativos entre as hemorroidectomias clássicas e os bisturis, bem como os resultados comparativos entre os diferentes tipos de bisturi na avaliação da dor. Assim, o bisturi diatérmico não diminuiu a dor quando comparado à hemorroidectomia à Milligan Morgan. <sup>12</sup> O bisturi harmônico não mostrou vantagens sobre o eletrocautério. <sup>24</sup> Os resultados da hemorroidectomia com grampeador são também controversos. Afirma-se que ela, a hemorroidectomia com grampeador, é menos dolorosa que a hemorroidectomia convencional aberta realizada com bisturi <sup>27</sup>, do que a hemorroidectomia circular <sup>28</sup>, que a técnica de Fergusson <sup>29</sup>, a de Milligan-Morgan <sup>30</sup>, a de Parks ou Fansler-Arnold <sup>31</sup>, e necessita menos analgésico no pós-operatório que a técnica aberta. <sup>32</sup> Quando comparada com a ligadura elástica, a hemorroidectomia com o grampeador provocou mais dor. <sup>33</sup> A real eficácia analgésica da hemorroidectomia com grampeador necessita ainda ser comprovada. <sup>34</sup>

Esses resultados controversos podem ser decorrentes de outras variáveis que interferiram no processo doloroso e que, em alguns estudos, não foram devidamente controladas. Por esses motivos, nesse estudo foi utilizada a técnica de hemorroidectomia semi-fechada em todos os pacientes, o bisturi de lâmina removível, materiais cirúrgicos

convencionais (pinças, tesouras), o bisturi elétrico foi utilizado para secção da mucosa anal, e as operações foram realizadas por apenas um colo-proctologista. Cumpre destacar que, nesse estudo, não houve diferença estatística significativa entre a idade, gênero, tempo operatório nos diferentes grupos. Isso nos permitiu de certa forma controlar variáveis que pudessem interferir nos resultados, realizar comparações entre os grupos, pois era nossa a intenção de verificar apenas o efeito da variável “anestesia associada ou não à clonidina” na dor pós-operatória.

Os medicamentos utilizados para combater ou evitar a dor pós-operatória, com bons resultados, em diversas vias, são: nitroglicerina tópica <sup>40</sup>, fita de nitroderm <sup>41</sup>, metronidazol tópico <sup>42,43,44</sup>, betametasona intramuscular <sup>45</sup>, dextrometorfan <sup>46, 47</sup>, troxerutin e carbazochrome <sup>48</sup>, tramadol <sup>49</sup>, fentanil transdérmico <sup>50</sup>, morfina <sup>51</sup>, a Trometamina de Cetorolaco (cetoloraco) <sup>52</sup>, flavonóides micronizados. <sup>61, 62</sup> A analgesia pós-operatória foi também satisfatória quando se injetou a lidocaína na fossa isquiorectal <sup>53</sup> ou na região perianal <sup>54</sup>, sob forma preemptiva. Resultados idênticos ocorreram com a infiltração de bupivacaína sem adrenalina na região perianal, sob forma preemptiva, após a anestesia geral <sup>55</sup>, ou com adrenalina <sup>56</sup>; com a ropivacaína na região perineal, de forma preemptiva <sup>57</sup> ou não <sup>58</sup>, ou com a injeção de toxina botulínica no esfíncter interno. <sup>59</sup> Mas a injeção de bupivacaína não melhorou a analgesia. <sup>60</sup> Neste estudo os analgésicos utilizados foram o cetoprofeno (100 mg) e dipirona (1 g) por via endovenosa imediatamente após a cirurgia e só foram repetidos se o paciente apresentasse dor. Não injetamos, também, nenhum anestésico após o término da cirurgia e nem usamos outro recurso para não se criar uma variável que pudesse interferir no processo doloroso.

A literatura registra também alguns estudos comparando os tipos de anestesia por bloqueios. A anestesia raquidiana com bupivacaína a 0,5% com morfina produziu analgesia

pós-operatória mais eficaz que a anestesia com bupivacaína e solução salina por cerca de 8 horas. Além disso, a necessidade de analgésico narcótico foi menor no grupo da morfina.<sup>64</sup> A morfina extradural lombar comparada à morfina caudal extradural com grupo controle, sem morfina, em pacientes submetidos à anestesia geral, mostrou que os pacientes que receberam a morfina não precisaram de narcótico para alívio da dor nas 24 horas de pós-operatório.<sup>65</sup> Mas a morfina apresenta efeitos colaterais tais como prurido e retenção urinária. A clonidina tem sido também utilizada nos bloqueios com resultados controversos. Por um lado ela diminui a dor pós-operatória. Na hemorroidectomia sob bloqueio caudal, a clonidina associada a uma mistura de bupivacaína, lidocaína e epinefrina, provocou analgesia mais prolongada que a solução salina (0,9%), acrescentada à referida mistura.<sup>69</sup> Em cirurgia proctológica, inclusive a hemorroidectomia, a clonidina associada à lidocaína e fentanil, em anestesia subaracnóideia, prolongou o tempo de analgesia, diminuiu a intensidade da dor, com mínimos efeitos adversos.<sup>70</sup> Os efeitos analgésicos da associação de clonidina à ropivacaína na anestesia peridural foram eficazes.<sup>72</sup> Há trabalhos que demonstram que a clonidina e a ropivacaína juntas melhoraram a analgesia pós-operatória, quando utilizadas sob diferentes bloqueios e tipos de cirurgia.<sup>71,73,74,75,76,77</sup> Por outro lado alguns estudos afirmam que essa droga não melhora a analgesia quando também administrada sob diferentes vias e em diferentes tipos de cirurgia.<sup>78, 79,80</sup> Nossos resultados mostraram que a clonidina contribuiu para diminuir a dor quando utilizada na raquianestesia, embora nessa anestesia a dose tenha sido menor que na anestesia peridural. Cumpre lembrar que a dose e a via de administração da clonidina interferem na sua ação analgésica.<sup>67</sup>

A análise dos nossos resultados mostrou que a raquianestesia e a anestesia peridural, com ou sem clonidina, foram seguras. As alterações hemodinâmicas ocorridas durante o bloqueio foram absolutamente previsíveis. O uso de vasoconstritores foi mais freqüente nas



anestésias peridurais em que não se usou a clonidina, e nas raquianestésias em que se usou essa droga. Porém não houve diferença estatisticamente significativa ( $p= 0,26$ ). Deve-se salientar que a clonidina provoca hipotensão e bradicardia por ativar os  $\alpha_2$ -adrenoceptores pré-sinápticos, nas terminações nervosas periféricas inibindo a exocitose da noradrenalina.<sup>81</sup> Além disso a hipotensão é provocada pela ativação do centro vasomotor no SNC, o que diminui o efluxo simpático com redução das catecolaminas circulantes com potencialização da atividade nervosa parasimpática, diminuindo dessa forma a pressão arterial.<sup>82</sup> Mas, a clonidina por ativar os receptores pós-sinápticos na musculatura lisa das artérias e veias produz vasoconstrição.<sup>68</sup>

As operações transcorreram sem incidentes em tempo relativamente curto, o que pode ser atribuído ao fato delas terem sido realizadas por apenas um cirurgião do serviço, com mais de 10 anos de experiência em cirurgia de hemorroidas. Esse aspecto aliado ao fato de que não houve diferença estatisticamente significativa nos grupos, entre a idade dos pacientes, gênero, tempo médio da cirurgia e o IMC, nos permitiu de certa forma estabelecer comparações da intensidade da dor entre os grupos. Não houve correlação entre a idade, tempo médio de cirurgia, IMC e a intensidade da dor, exceto pelo fato de que os pacientes submetidos à anestesia peridural sem clonidina apresentaram correlação da intensidade da dor com o tempo operatório às oito horas ( $p=0,01$ ) e 24 horas após a cirurgia ( $p=0,03$ ). Assim nesse grupo a dor foi mais intensa nos pacientes cuja operação foi mais prolongada. É possível que o relaxamento esfíncteriano inadequado com esse tipo de anestesia tenha contribuído para dificultar a cirurgia e conseqüentemente intensificar o trauma e a dor pós-operatória.

Quando comparamos a intensidade da dor entre os grupos, oito horas após a hemorroidectomia, observamos que a dor foi menos intensa na raquianestesia com clonidina que na peridural sem clonidina e peridural com clonidina. Esse fato pode ser atribuído ao

maior relaxamento muscular provocado pela raquianestesia e a um possível efeito analgésico da clonidina que, nesse período, está presente. A dor foi também menos intensa nos pacientes submetidos à raquianestesia com a clonidina em relação à peridural com clonidina ( $p= 0,001$ ) e à peridural sem clonidina ( $p= 0,022$ ), 12 horas após a cirurgia. Esse fato ocorreu 24 horas após a hemorroidectomia, quando esse tipo de anestesia foi comparada à peridural com a clonidina ( $p=0,003$ ), à peridural sem clonidina ( $p=0,03$ ). Houve também uma tendência nessa anestesia de menor intensidade dolorosa que a raquianestesia sem clonidina. Apesar disso não observamos diferença estatisticamente significativa entre a frequência no uso de analgésicos entre os quatro grupos ( $p>0,05$ ). Isso mostra que a raquianestesia é mais eficaz que a peridural e que a clonidina contribui para diminuir a dor pós-operatória quando associada à raquianestesia. Essa droga no espaço subaracnóideo produz efeitos mais intensos e seletivos que aqueles observados com dose semelhante no espaço epidural.<sup>82</sup> O fato da raquianestesia produzir bom relaxamento muscular e daí facilitar o ato operatório, induzindo menor trauma, pode justificar a menor intensidade da dor. Em nosso trabalho verificamos que a clonidina associada à ropivacaína na anestesia peridural, não interferiu na dor, 8 horas e 12 horas após a cirurgia. Na raquianestesia a clonidina contribuiu para diminuir a dor 8h, 12h, e 24 horas após a cirurgia. Isso pode ser observado quando comparamos os valores dos grupos que usaram clonidina na raquianestesia com os grupos que não usaram.

## **8-CONCLUSÕES**

## 8- CONCLUSÕES

A análise dos resultados nos permitiu concluir:

1- A anestesia peridural e a raquianestesia com e sem clonidina se mostrou segura e eficaz;

2- A frequência do uso de analgésicos no pós-operatório foi menor nas anestésias em que se usou a clonidina;

3- A anestesia subaracnóideia acrescida com clonidina apresentou melhor eficácia analgésica que as demais;

4- A clonidina contribuiu para diminuir a dor após a hemorroidectomia, quando associada à bupivacaína na raquianestesia.

## **9-REFERÊNCIAS**

## 9- REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

- 1- Saad-Hosne R, Prado RG, Bakoni-Neto A. Cirurgia ambulatorial em proctologia: análise retrospectiva de 437 casos. *Arq gastroenterol* 2005; 42(3): 136-138.
- 2- Santos HA. Doença hemorroidária. In: Cruz GMG. *Coloproctologia. Propedêutica Nosológica*. Vol II, 1ª ed, Rio de Janeiro. Revinter, 2000, p. 1139-56.
- 3- Pinho MSL, Ferreira LC, Vasconcelos ECG, Souza Filho NA, Reis MC. Análise da prevalência por sexo e idade nas doenças anorretais freqüentes. *Rev Bras Colo-proctol* 2002; 22(3): 6-6.
- 4- Sobrado Júnior CW, Bringel R WA, Nahas S C. Tratamento cirúrgico da doença hemorroidária - In Geraldo Magela Gomes da Cruz-*Coloproctologia Terapêutica*. Volume III- Livraria e Editora Revinter 2000. São Paulo, 1ª ed, pág 2148- 60.
- 5- Wang JY, Lu CY, Tsai HL, Chen FM, Huang CJ, Huang YS *et al*. Randomized controlled trial of Ligasure with submucosal dissection versus Ferguson hemorrhoidectomy for prolapsed hemorrhoids. *World J Surg* 2006; 30(3); 462-6.
- 6- Oh C. Problems of cryohemorrhoidectomy. *Cryobiology* 1982; 19(3): 283-6.
- 7- Asfar SK, Juma TH, Ala-Edeen T. hemorrhoidectomy and sphincterotomy. A prospective study comparing the effectiveness of anal stretch and sphincterotomy in reducing pain after hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 1988; 31(3): 181-5.
- 8- Khubchandani IT. Internal sphincterotomy with hemorrhoidectomy does not relieve pain: a prospective randomized study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(11): 1452-7.
- 9- Amorotti C, Mosca D, Trenti C, Pintaudi U. Usefulness of lateral internal sphincterotomy combined with hemorrhoidectomy by the Milligan-Morgan's technique: results of a prospective randomized trial. *Chir Ital* 2003; 55(6): 879-86.
- 10- Goligher J. Hemorróidas. In: John Goligher. *Cirurgia do ânus, reto e colo*. 5ª ed, São Paulo. Editora Manole, 1990, p. 107-164.
- 11- Bassi R, Bergami G. The surgical treatment of hemorrhoids: diathermocoagulation and traditional techniques. A prospective randomized study. *Minerva Chir* 1997; 52(4): 387-91.
- 12- Andrews BT, Layer GT, Jackson BT, Nichols RJ. Randomized trial comparing diathermy hemorrhoidectomy with the scissor dissection Milligan-Morgan operation. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(6): 580-3.

---

<sup>1</sup> As referências foram citadas conforme estabelecido pela Convenção de Vancouver.

- 13- Ibrahim S, Tsang C, Lee YI, Eu KW, Seow-Choen F. Prospective, randomized trial comparing pain and complications between diathermy and scissors for closed hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(11): 1418-20.
- 14- Quah HM, Seow-Choen F. prospective randomized trial comparing diathermy excision and diathermy coagulation for symptomatic, prolapse hemorrhoids. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(3): 367-70.
- 15- Shelygin IuA, Blagodarnyi LA, Khmylov LM. Choice of hemorrhoidectomy method in chronic hemorrhoid. *Khirurgiia* 2003; (8): 39-45.
- 16- Filingeri V, Rosati R, Gravante G, Pietrasanta D, Fiorito R, Casciani CU. Milligan-Morgan hemorrhoidectomy with a radiofrequency scalpel. *Minerva Chir* 2003; 58(3): 355-9.
- 17- Filingeri V, Gravante G, Balsessari E, Grimaldi M, Casciani CU. Prospective randomized trial of submucosal hemorrhoidectomy with radiofrequency bistoury vs. conventional Park's operation. *Tech Coloproctol* 2004; 8(1): 31-6.
- 18- Franklin EJ, Seetharam S, Lowney J, Horgan PG. Randomized, clinical trial of Ligasure vs conventional diathermy in hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(10): 1380-3
- 19- Chung YC, Wu HJ. Clinical experience of sutureless closed hemorrhoidectomy with Ligasure. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(1): 87-92.
- 20- Wang JY, Chang-Chien CR, Chen JS, Lai CR, Tang RP. The role of lasers in hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 1991; 34(1): 78-82.
- 21- Zahir KS, Edwards RE, Vecchia A, Dudrick SJ, Tripoli G. Use of the Nd-YAG laser improves quality of life and economic factors in the treatment of hemorrhoids. *Conn Med* 2000; 64(4): 199-203.
- 22- Left El. Hemorrhoidectomy-laser vs. Nonlaser: outpatient surgical experience. *Dis Colon Rectum* 1992; 35(8): 743-6.
- 23- Armstrong DN, Ambroze WL, Schertzer ME, Orangio GR. Harmonic Scalpel vs. eletrocautery hemorrhoidectomy: a prospective evaluation. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(4): 558-64.
- 24- Khan S, Pawlak SE, Eggenberger JC, Lee CS, Szilagy EJ, Wu JS *et al.* Surgical treatment of hemorrhoids: prospective, tandomized trial comparing closed excisional hemorrhoidectomy and the Harmonic Scalpel technique of excisional hemorrhoidectomy. *Dis colon Rectum* 2001; 44(6): 845- -9.
- 25- Chung CC, Há JO, Tai YP, Tsang WW, LiMK. Double-blind, randomized trial comparing Harmonic Scalpel hemorrhoidectomy, bipolar scissors hemorrhoidectomy, and scissors excision:ligation technique. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(6):789-94.

- 26- Ramadan E, Vishner T, Dreznik Z. Harmonic scalpel hemorrhoidectomy: preliminary results of a new alternative method. *Tech Coloproctol* 2002; 6(2): 89-92.
- 27- Cheetham MJ, Cohen CR, Kamm MA, Philips RK. A randomized, controlled trial of diathermy hemorrhoidectomy vs. stapled hemorrhoidectomy in an intend day-care setting with longer-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(4): 491-7.
- 28- Boccasanta P, Capretti PG, Venturi M, Cioffi U, De Simone M, Salamina G *et al.* Randomised controlled trial between stapled circumferential mucosectomy and conventional circular hemorrhoidectomy in advanced hemorrhoids with external mucosal prolapse. *Am J Surg* 2001; 182 (1):64-8.
- 29- Hetzer FH, Demartines N, Handschin AE, Clavien PA. Stapled vs excision hemorrhoidectomy : long-term results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 2002; 137(3): 337-40.
- 30- Pavlidis T, Papaziogas B, Souparis A, Patsas A, Koutelidakis I, Papaziogas T. Modern stapled Longo procedure vs. Conventional Milligan-Morgan hemorrhoidectomy: a randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17(5): 362-3.
- 31- Schmidt MP, Fischbein J, Shatavi H. Grampeador hemorrhoidectomy versus conventional procedures-a clinical study. *Zentralbl Chir* 2002; 127 (1): 15-8.
- 32- Correa-Rovelo JM, Tellez O, Obregón L, Miranda- Gomez A, Moran S. Stapled rectal mucosectomy vs. Closed hemorrhoidectomy: a randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(10): 1367-74.
- 33- Peng BC, Jayne DG, Ho HY. Randomized trial of rubber band ligation vs. staple hemorrhoidectomy for prolapsed piles. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(3): 291-7.
- 34- Sutherland LM, Burchard AK, Matsuda K, Sweeney JL, Bokey EL, Childs PA *et al.* A systematic review of stapled hemorrhoidectomy. *Arch Surg* 2002; 137(12): 1395-406.
- 35- Hosch SB, Knoefel WT, Pichlmeier U, Schultze V, Busch C, Gawad KA *et al.* Surgical treatment of piles: prospective, randomized study of Parks vs Milligan-Morgan hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(2): 159-64.
- 36- Arbman G, Krook H, Haapaniemi S. Closed vs. Open hemorrhoidectomy- is there any difference? *Dis Colon Rectum* 2000; 43(1):31-4.
- 37- Gençosmanoglu R, Sad O, Koç D, Inceoglu R. Hemorrhoidectomy: open or close technique? A prospective, randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(1): 70-5.
- 38- Reis Neto JÁ, Quilici FA, Cordeiro F, Reis Júnior JA. Open versus semi-open hemorrhoidectomy: a random trial. *Int Surg* 1992; 77(2):84-90.



- 39- Mikuni N, Oya M, Komatsu J, Yamana T. A prospective randomized comparison between an open hemorrhoidectomy and a semi-closed(semi-open) hemorrhoidectomy. *Surg Today* 2002; 32(1): 40-7.
- 40- Wasvary HJ, Hain J, Mosed-Vogel M, Bendick P, Barkel DC, Klein SN. Randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of effect of nitroglycerin ointment on pain after hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(8): 1069-73.
- 41- Coskun A, Duzgun AS, Uzunkoy A, Bozer M, Aslan O, Canbely B *et al.* Nitroderm TTS band application for pain after hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(5): 680-5.
- 42- Nicholson TJ, Armstrong D. Topical metronidazole (10 percent) decreases posthemorrhoidectomy pain and improves healing. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(5): 711-6.
- 43- Carapeti EA, Kamm MA, McDonald PJ, Phillips RK. Double-blind randomized controlled trial of effect of metronidazole on pain after day-case haemorrhoidectomy. *Lancet* 1998; 351:169-72.
- 44- Balfour L, Stojkovic SG, Botterill ID, Burke DA, Finan PJ, Sagar PM. A randomized, double-blind trial of the effect of metronidazole on pain after closed hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(9): 1186-90.
- 45- Aasboe V, Raeder JC, Groegaard B. Betamethasone reduces postoperative pain and nausea after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1998; 87(2): 319-23.
- 46- Chang FL, Wu CT, Yeh CC, Lin TC, Ho ST, Wong CS. Postoperative intramuscular dextromethorphan injection provides postoperative pain relief and decreases opioid requirement after hemorrhoidectomy. *Acta Anaesthesiologica Sinica* 1999; 37(4): 179-83.
- 47- Liu ST, Wu CT, Yeh CC, Ho ST, Wong CS, Jao SW *et al.* Premedication with dextromethorphan provides posthemorrhoidectomy pain relief. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(4): 507- 10.
- 48- Basile M, Gidaro S, Pacella M, Biffignandi PM, Gidaro GS. Parenteral troxerutin and carbazochrome combination in the treatment of post-hemorrhoidectomy status: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, phase IV study. *Curr Med Res Opin* 2001; 17(4): 256-61.
- 49- Magrini M, Rivolta G, Bolis C, Furiosi D. Analgesic activity of tramadol and pentazocine in postoperative pain. *Int Clin Pharmacol Res* 1998; 18(2): 87-92.
- 50- Kibride M, Morse M, Senagore A. Transdermal fentanyl improves management of postoperative hemorrhoidectomy pain. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(11): 1070-1.
- 51- Goldstein ET, Williamson PR, Larach SW. Subcutaneous morphine pump for postoperative hemorrhoidectomy pain management. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(5): 439-46.

- 52- O'Donovan S, Ferrara A, Larach S, Williamson P. Intraoperative use of toradol facilitates outpatient hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(8): 793-9.
- 53- Luck AJ, Hewett PJ. Ischiorectal fossa block decreases posthemorrhoidectomy pain: randomized, prospective, double-blind clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(2): 142-5.
- 54- Morisaki H, Masuda J, Fukushima K, Iwao Y, Suzuki K, Matsushima M. Wound infiltration with lidocaine prolongs postoperative analgesia after haemorrhoidectomy with spinal anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996; 43(9): 914-8.
- 55- Jirasiritham S, Tantivitayatan K, Jirasiritham S. Perianal blockage with 0,5% bupivacaine for postoperative pain relief in hemorrhoidectomy. *J Med Assoc Thai* 2004; 87(6): 660-4.
- 56- Chester JF, Stanford BJ, Gazet JC. Analgesic benefit of locally injected bupivacaine after hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 1990; 33(6): 487-9.
- 57- Brunat G, Pouzeratte Y, Mann C, Didelot JM, Rochon JC, Eledjam JJ. Posterior perineal block with ropivacaine 0,75% for pain control during and after hemorrhoidectomy. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28(3): 228-32.
- 58- Vinson- Bonnet B, Coltat JC, Fingerhurt A, Bonnet F. Local infiltration with ropivacaine improves immediate postoperative pain control after hemorrhoidal surgery. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(1): 104-8.
- 59- Davies J, Duffy D, Boyt N, Aghahoseini A, Alexander D, Leveson S. Botulinum toxin (botox) reduces pain after hemorrhoidectomy: results of a double-blind, randomized study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(8): 1097-102.
- 60- Hussein MK, Taha AM, Haddad FF, Bassim YR. Bupivacaine local injection in anorectal surgery. *Int Surg* 1998; 83(1): 56-7.
- 61- Colak T, Akca T, Dirlik M, Kanik A, Dag A, Aydin S. Micronized flavonoids in pain control after hemorrhoidectomy: a prospective randomized controlled study. *Surg Today* 2003; 33(11): 828-32.
- 62- La Torre F, Nicolai AP. Clinical use of micronized purified flavonoid fraction for treatment of symptoms after hemorrhoidectomy: results of a randomized controlled, clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(5): 704-10.
- 63- Chiu JH, Chen WS, Chen CH, Jiang JK, Tang GL, Lui WY *et al.* Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation for pain relief on patients undergoing hemorrhoidectomy: prospective, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(2): 180-5.
- 64- Amanor- Boadu SD. Assessment of minidose intrathecal morphine for analgesia after hemorrhoidectomy. *West Afr J Med* 1992; 11(2): 146-9.

- 65- Chen KP, Chan HC, Chen FS, Wong CH, Chuah EC, Tan PP. Lumbar extradural morphine and caudal extradural morphine for postoperative analgesia and their adverse effects. *Ma Zui Xue Za Zhi* 1993; 31(1): 25-30.
- 66- Wu CT, Jao SW, Borel CO, Yeh CC, Li CY, Lu CH *et al.* The effect of epidural clonidine on perioperative cytokine response, postoperative pain, and bowel function in patients undergoing colorectal surgery. *Anesth Analg* 2004; 99: 502-509.
- 67- Braz JRC, Koguti ES, Braz LG, da Justa Crotton B, Navarro LHL. Efeitos da associação da clonidina à bupivacaína hiperbárica na anestesia subaracnóide alta. *Rev Bras Anesthesiol* 2003; 53: 561-72.
- 68- Klimsha W, Chiari A, Krafft P, Plattner O, Taslimi R, Mayer N *et al.* Hemodynamic and analgesic effects of clonidine added repetitively to continuous epidural and spinal blocks. *Anesth Analg* 1995; 80: 322-327.
- 69- Van Elstraete AC, Pastureau F, Lebrun T, Mehdaoul H. Caudal clonidine for postoperative analgesia in adults. *Br J Anaesth* 2000; 84(3): 401-2.
- 70- Martinez Gonzalez L, León Vázquez AR, Pajon SAO. Clonidina intratecal para alívio del dolor posoperatório em cirurgia proctológica. Su combinación com otros agentes. *Rev Cub Cir* 2000; 40(4): 297-304.
- 71- Klamt JG, Garcia LV, Stocche RM, Meimberg AC. Epidural infusion of clonidine or clonidine plus ropivacaine for postoperative analgesia in children undergoing major abdominal surgery. *J Clin Anesth* 2003; 15(7): 510-4.
- 72- Alves TCA, Braz JRC. Cirurgias do andar inferior do abdome, efeitos da associação da clonidina à ropivacaína na anestesia peridural. *Rev. Bras Anesthesiol* 2002; 52: 4: 410 – 419.
- 73- Ivani G, Conio A, De Negri P, Eksborg S, Lönnqvist PA. Spinal versus peripheral effects of adjunct clonidine: comparison of the analgesic effect of a ropivacaine-clonidine mixture when administered as a caudal or ilioinguinal-iliohypogastric nerve blockade for inguinal surgery in children. *Paediatr Anaesth* 2002; 12(8): 680-4.
- 74- Ivani G, Codipietro L, Gagliardi F, Rosso F, Mossetti V, Vitale P. A long-term continuous infusion via a sciatic catheter in a 3-year-old boy. *Paediatr Anaesth* 2003; 13(8): 718-21.
- 75- Casati A, Magistris L, Beccaria P, Cappelleri G, Aldegheri G, Fanelli G. Improving postoperative analgesia after axillary brachial plexus anesthesia with 0,75% ropivacaine. A double-blind evaluation of adding clonidine. *Min Anesthesiol* 2001; 67(5): 407-12
- 76- Casati A, Magistris L, Fanelli G, Beccaria P, Cappelleri G, Aldegheri G, Torri G. Small-dose clonidine prolongs postoperative analgesia after sciatic –femoral nerve block with 0,75% ropivacaine for foot surgery. *Anesth Analg* 2000; 91(2): 388-92.

- 77- Giannoni C, White S, Enneking FK, Morey T. Ropivacaine with or without clonidine improves pediatric tonsillectomy pain. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127(10): 1265-70.
- 78- Ilfeld BM, Morey TE, Enneking FK. Continuous infraclavicular perineural infusion with clonidine and ropivacaine compared with ropivacaine alone: a randomized, double-blind, controlled study. *Anesth Analg* 2003; 97(3): 706-12.
- 79- Geniing M, Tryba M, Lusebrink I, Zorn A. Can the addition of clonidine improve the analgesic efficacy of low dose intrathecal morphine? A randomized double-blind trial. *Anaesthesist* 2003; 52(3): 204-9.
- 80- Esteves S, Sá P, Figueiredo D, Pèrez Souto A. Duration and quality of postoperative analgesia after brachial plexus block for shoulder surgery: ropivacaine 0,5% versus ropivacaine 0,5% plus clonidine . *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002; 49(6): 302-5.
- 81- De Jonge A, Timmermans PB, Van Zweiten PA. Participation of cardiac presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the bradycardic effects of clonidine and analogues. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1981; 137: 8-12.
- 82- Eisenach JC, De Koch M, Klimsha W-  $\alpha_2$ -adrenergic agonists for regional anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 85: 655-674.
- 83- Sandler AN. The role of clonidine and alpha -agonists for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43:1191-1194.
- 84- Ernsberger P, Meeley MP, Mann JJ, Reis DJ. Clonidine binds to imiclazoline binding sites as well as  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the ventrolateral medulla. *Eur J Pharmacol* 1987; 134:1-13.
- 85- Hayashi Y, Maze M.  $\alpha_2$ adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71:108-118.
- 86- Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM.  $\alpha_2$  and imidazoline receptor agonists. *Anaesthesia* 1999; 54:146-165.
- 87- Eisenach JC, De Kock M, Klimsha W.  $\alpha_2$ -adrenergic agonists for regional anesthesia. a clinical review of clonidine. (1984-1995). *Anesthesiology* 85:655-674, 1996.
- 88- Carabine UA, Wright PM, Moore J. Preanaesthetic medication with clonidine. A dose-response study. *Br J Anaesth* 1991; 67:79-83.
- 89- Kumar A, Bose S, Phattacharya A, Tandon OP, kundra P. Oral clonidine premedication for elderly patients undergoing intraocular surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:159-164.

- 90- Ghingnone M, Quintin L, Duke PC, Kehler CH, Calvillo O. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64:36-42.
- 91- Engelman E, Lipszyc M, Gilbert E, Van Der Linden P, Bellens B, Van Romphey, *et al.*. Effects of clonidine on anesthetic drug requirements and hemodynamic response during aortic surgery. *Anesthesiology* 1989; 71:178-187.
- 92- Wright RMC, Carabine UA, McClune S, Orr DA, Moore J. Preanaesthetic medication with clonidine. *Br J Anaesth* 1990; 65:628-635.
- 93- Alves TCA, Braz JRC, Ganem EM. Influência da medicação pré-anestésica com clonidina sobre a associação do sufentanil e bupivacaína na anestesia subaracnóidea. *Rev Brás Anesthesiol* 1999; 49:320-326.
- 94- Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao Y, Yaku H, Obara H. Efficacy of oral clonidine premedication in children. *Anesthesiology* 1993; 79:926-931.
- 95- Soderpalm B, Engel Já. Biphasic effects of clonidine on conflict behavior. Involvement of different  $\alpha$ -adrenoceptors. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 30:471-477.
- 96- Gold MS, Redmond De JR, Kleber HD. Clonidine blocks acute opiate withdrawal symptoms. *Lancet* 1978; 2:599-602.
- 97- Ashton H. Benzodiazepine withdrawal. outcome in 50 patients. *Br J Addict* 1987; 82:665-671.
- 98- Yam OC, Forbes A, Kox WJ. Clonidine in the treatment of alcohol withdrawal in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 1992; 68:106-108.
- 99- Georges F, Aston-Jones G. Prolonged activation of mesolimbic dopaminergic neurons by morphine withdrawal following clonidine. participation of imidazoline and norepinephrine receptors. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1140-1149.
- 100- Strobbe S, Brower KJ, Galen LW. Predicting completion of outpatient opioid detoxification with clonidine. *Am J Addict* 2003; 12:260-269.
- 101- Gordh T JR, Post C, Olsson Y. Evaluation of the toxicity of subarachnoid clonidine, guanfacine and a substance P antagonist on rat spinal cord and nerve roots. *Anesth Analg* 1986; 65:1303-1311.
- 102- Gordh T JR, Feuk U, Norlen K. Effect of epidural clonidine on spinal cord blood flow and regional and central hemodynamics in pigs. *Anesth Analg* 1986; 65:1312-1318.
- 103- Eisenach JC, Grice SC. Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood flow in awake sheep. *Anesthesiology* 1988; 68:335-340.

104- Bonnet F, Brun-Buisson V, Saada M, Boico O, Rostaing S, Touboul C. Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. *Anesth Analg* 1989; 68:619-622.

105- Nishikawa T, Dohi S. Clinical evaluation of clonidine added to lidocaine solution for peridural anesthesia. *Anesthesiology* 1990; 73:853-859.

106- Eisenach JC, D'Angelo R, Taylor C, Hood DD. An isobolographic study of epidural clonidine and fentanyl after cesarean section. *Anesth Analg* 1994; 79:285-290.

107- Lee JJ, Rubin AP. Comparison of a bupivacaine-clonidine mixture with plain bupivacaine for caudal analgesia in children. *Br J Anaesth* 1994; 72:258-262.

108- Jamali S, Monin S, Begon C. Clonidine in pediatric caudal anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 78:663-666.

109- Cook B, Grubb DJ, Aldridge LA, Doyle E. Comparison of the effects of adrenaline, clonidine and ketamine on the duration of caudal analgesia produced by bupivacaine in children. *Br J Anaesth* 1995; 75:698-701.

110- Klimscha W, Chiari A, Michalek-Sauberer A, Wildling E, Lerche A, Lorber C *et al.* The efficacy and safety of a clonidine/bupivacaine combination in caudal blockade for pediatric hernia repair. *Anesth Analg* 1998; 86:54-61.

111- Eisenach JC, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology* 1993; 78:277-287.

112- Macdonald E, Scheinin M. Distribution and pharmacology of  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the central nervous system. *J Physiol Pharmacol* 1995; 46:241-258.

113- Bernard JM, Kick O, Bonnet F. Comparison of intravenous and epidural clonidine for postoperative patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1995; 81:706-712.

114- Penon C, Ecoffey C, Cohen SE. Ventilatory response to carbon dioxide after epidural clonidine injection. *Anesth Analg* 1991; 72:761-764.

115- Gentili M, Bonnet F. Spinal clonidine produces less urinary retention than spinal morphine. *Br J Anaesth* 1996; 76:872-873.

116- . Gautier PE, De Kock M, Fanard L, Van Steenberge A, Hody JL. Intrathecal clonidine combined with sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998; 88:651-656.

117- Mercier F, Dounas M, Bouaziz H, Des Mesnards-Smaja V, Vestermann MN, Fischler M, *et al.* The effect of adding a minidose of clonidine to intrathecal sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998; 89:594-601.

118- Kamibayashit T, Maze M. Clinical uses of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93:1345-1349.

- 119- Dobrydnjov I, Axelsson K, Thörn SE, Matthiesen P, Klockhoff H, Holmstrom B, *et al.* Clonidine combined with small-dose bupivacaine during spinal anesthesia for inguinal herniorrhaphy. A randomized double-blinded study. *Anesth Analg* 2003; 96:1496-1503.
- 120- Gaumann DM, Brunet PC, Jirounek P. Clonidine enhances the effects of lidocaine on C-fiber action potential. *Anesth Analg* 1992; 74:719-725.
- 121- Gaumann DM, Brunet PC, Jirounek P. Hyperpolarizing afterpotentials in C fibers and local anesthetic effects of clonidine and lidocaine. *Pharmacology* 1994; 48:21-29.
- 122- Butterworth JF, Strichartz GR. The  $\alpha_2$ -adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. *Anesth Analg* 1993; 76:295-301.
- 123- Lêem JW, Choi Y, Han SM, Yoon MJ, Sim JY, Leem SW. Conduction block by clonidine is not mediated by  $\alpha_2$ -adrenergic receptors in rat sciatic nerve fibers. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25:620-625.
- 124- Bernard JM, Macaire P. Dose-range effects of clonidine added to lidocaine for brachial plexus block. *Anesthesiology* 1997; 87:277-284.
- 125- Casati A, Magistris L, Fanelli G, Beccaria P, Cappelleri G, Aldegheri G *et al.* Small-dose clonidine prolongs postoperative analgesia after sciatic-femoral nerve block with 0,75% ropivacaine for foot surgery. *Anesth Analg* 2000; 91:388-392.
- 126- El Saled AH, Steyn MP, Ansermino JM. Clonidine prolongs the effect of ropivacaine for axillary brachial plexus blockade. *Can J Anaesth* 2000; 47:962-967.
- 127- Iskandar H, Guillaume E, Dixmierias F, Binje B, Rakotondriamihary S, Thiebaut R *et al.* The enhancement of sensory blockade by clonidine selectively added to mepivacaine after midhumeral block. *Anesth Analg* 2001; 93:771-775.
- 128- Eledjam JJ, Deschodt J, Viel EJ, Lubrano JF, Charavel, d'Athis F, *et al.* Brachial plexus block with bupivacaine. effects of added alpha-adrenergic agonists. comparison between clonidine and epinephrine. *Can J Anaesth* 1991; 38:870-875.
- 129- Gaumann DM, Foster A, Griessen M, Habre W, Poinot O, Della Santa D. Comparison between clonidine and epinephrine admixture to lidocaine in brachial plexus block. *Anesth Analg* 1992; 75:69-74.
- 130- Syngelin FJ, Dangoisse M, Bartholomee S, Gouverneur JM. Adding clonidine to mepivacaine prolongs the duration of anesthesia and analgesia after axillary brachial plexus block. *Reg Anesth Pain Med* 1992; 17:148-150.
- 131- Macdonald R. Extradural clonidine - the need for well designed controlled trials. *Br J Anaesth* 1994; 72:255 – 257.

- 132- Armand S, Langlade A, Boutros A, Lobjoit K, Monrigal C, Ramboatiana R, *et al.* Meta-analysis of the efficacy of extradural clonidine to relieve postoperative pain. an impossible task. *Br J Anaesth* 1998; 81:126-134.
- 133- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anaesthesia*. 4a ed., 2001 ;449-469.
- 134- De Jong RH. *Local anesthetics*. St. Louis. Mosby-Year Book, Inc. 1994.  
Groban L, Deal DD, Vernon JC. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 2001 ;92:37-43.
- 135- Imbelloni LÊ. *Tratado de Anestesia Raquidiana*. 1a ed., 2002;22-29.
- 136- Morgan EGJ, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*. 3a ed., 2002; 233-240.
- 137- Stoelting RKS. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 3a ed., 1999;158-180.
- 138- Tetzlaff J. *Clinical pharmacology of local anesthetics*. Woburn MA: Butterworth Heinemann, 2000.
- 139- Ronald J. Faust. *Anesthesiology Review*. 3a ed., 2002.



**10- ANEXOS**

**ANEXO 1-TABELAS**

Tabela 4- IMC dos pacientes submetidos à hemorroidectomia sob anestesia peridural com e sem clonidina e raquianestesia com e sem adição de clonidina.

Grupos-	Tipos de anestesia	Nº pacien Tes	IMC( Kg/m <sup>2</sup> )		p
			M.A	D.P	
1-	Peridural sem clonidina	19 ( 23,75 %)	24,36± 4,12		
2-	Peridural com clonidina	21 (26,25 %)	24,86±5,96		>0,05
3-	Raquianestesia sem clonidina	19 (23,75%)	23,59± 2,65		
4-	Raquianestesia com clonidina	21 (26,25%)	25,21 ±4,92		
Total de casos		80 (100%)			

IMC- Índice de massa corporal. p- em relação ao grupo 1; p\*- em relação ao grupo 2; p\*\*- em relação ao grupo 3. M.A- Média aritmética D.P-Desvio padrão p- probabilidade. <0,05- significante. Teste de Kruskal-Wallis. P>0,05- não significante.

Tabela 5- Tempo operatório das hemorroidectomias sob anestesia peridural com e sem clonidina e raquianestesia com e sem adição de clonidina.

Grupos-	Tipos de anestesia	Nº pacien Tes	Tempo operatório		p
			M.A	D.P	
1-	Peridural sem clonidina	19 ( 23,75 %)	22,8	±8,7	
2-	Peridural com clonidina	21 (26,25 %)	19,00	±6,9	0,58
3-	Raquianestesia sem clonidina	19 (23,75%)	20,50	± 9,0	
4-	Raquianestesia com clonidina	21 (26,25%)	22,00	± 8,0	
Total de casos		80 (100%)			

p- em relação ao grupo 1; p\*- em relação ao grupo 2; p\*\*- em relação ao grupo 3.  
M.A- Média aritmética D.P-Desvio padrão p- probabilidade. <0,05- significante  
Teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 6- Intensidade da dor 8 horas após à hemorroidectomia sob anestesia peridural com e sem clonidina e raquianestesia com e sem adição de clonidina.

Grupos-	Tipos de anestesia	Nº pacien Tes	Intensidade dor		p
			M.A	D.P	
1-	Peridural sem clonidina	19 ( 23,75 %)	3,26 ± 2,68		
2-	Peridural com clonidina	21 (26,25 %)	4,14 ± 4,11		>0,05
3-	Raquianestesia sem clonidina	19 (23,75%)	2,21± 2,74		
4-	Raquianestesia com clonidina	21 (26,25%)	1,62± 2,22		
Total de casos		80 (100%)			

M.A- Média aritmética D.P-Desvio padrão p- em relação ao grupo 1; p\*- em relação ao grupo 2; p\*\*- em relação ao grupo 3. Teste de Kruskal Wallis.

Tabela 7- Intensidade da dor 12 horas após a hemorroidectomia sob anestesia peridural com e sem clonidina e raquianestesia com e sem adição de clonidina.

Grupos-	Tipos de anestesia	Nº pacien tes	Intensidade dor		p
			M.A	D.P	
1-	Peridural sem clonidina	19 ( 23,75 %)	5,16 ± 4,25		
2-	Peridural com clonidina	21 (26,25 %)	5,90 ± 3,66		
3-	Raquianestesia sem clonidina	19 (23,75%)	3,95 ±3,34		0,0082
4-	Raquianestesia com clonidina	21 (26,25%)	2,33 ± 2,99		
Total de casos		80 (100%)			

M.A- Média aritmética D.P-Desvio padrão. padrão p Teste de Kruskal Wallis

Tabela 8- Intensidade da dor 24 horas após a hemorroidectomia sob anestesia peridural com e sem clonidina e raquianestesia com e sem adição de clonidina.

Grupos-	Tipos de anestesia	Nº pacien tes	Intensidade dor		Qui quadrado	p
			M.A	D.P		
1-	Peridural sem clonidina	19 ( 23,75 %)	3.37 ± 2.54			
2-	Peridural com clonidina	21 (26,25 %)	4.33 ± 3.18			
3-	Raquianestesia sem clonidina	19 (23,75%)	2.47 ± 2.34		9.76	0.021
4-	Raquianestesia com clonidina	21 (26,25%)	1.86 ± 2.56			
Total de casos		80 (100%)				

M.A- Média aritmética D.P-Desvio padrão. padrão p- em relação ao grupo 1; p\*- em relação ao grupo 2; p\*\* - em relação ao grupo 3. Teste de Kruskal Wallis .

Tabela 9- Teste de Doon para comparações múltiplas.-EAV às 8 horas

Grupos	Diferença média entre os postos	p-valor
1 e 2		
1 e 3		0,10
1 e 4		
2 e 3		
2 e 4		
3 e 4		

Tabela 10- Teste de Doon para comparações múltiplas.-EAV às 12 horas

Grupos	Diferença média entre os postos	p-valor
1 e 2	6,9	0,351
1 e 3	4,6	0,546
1 e 4	16,9	0,022
2 e 3	11,4	0,121
2 e 4	23,7	0,001
3 e 4	12,3	0,094

Tabela 11- Teste de Doon para comparações múltiplas.-EAV às 24 horas

Grupos	Diferença média entre os postos	p-valor
1 e 2	5.14	ns
1 e 3	8.39	ns
1 e 4	15.59	0,03
2 e 3	13.54	0,06
2 e 4	20.74	0.003
3 e 4	7.20	ns

Tabela 12- Coeficiente de Correlação de Spearman entre a intensidade da dor às 8, 12 e 24 horas e o IMC

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		EVA-8horas	EVA-12 horas	EVA-24 horas
		r	,098	-,049
	p-valor	,387	,666	>0,05
	n	80	80	

EVA-8horas- Escala de analogia visual realizada 8 horas após a cirurgia. EVA-12 horas- Escala de analogia visual realizada 12 horas após a cirurgia. EVA- 24 horas- Escala de analogia visual realizada 24 horas após a cirurgia.

Tabela 13- Coeficiente de Correlação de Spearman entre o tempo operatório e o índice EAV de 8 horas, 12 horas e 24 horas após a hemorroidectomia sob anestesia peridural com e sem clonidina , e raquianestesia com e sem adição de clonidina.

Grupos-	Tipos de anestesia	Nº pacientes	EAV-8horas			EAV-12 horas			EAV-24 horas		
			rs	p	n	rs	p	n	rs	p	n
1-	Peridural sem clonidina	19 ( 23,75 %)	0.54	0.01	19	0.43	0.06	19	0,47	0,03	
2-	Peridural com clonidina	21 (26,25 %)	0.04	0,83	21	0.101	0.66	21	0,15	0,50	
3-	Raquianestesia sem clonidina	19 (23,75%)	0.06	0,79	19	0.34	0.14	19	0,016	0,94	
4-	Raquianestesia com clonidina	21 (26,25%)	0.17	0.46	21	0.25	0.26	21	-0,1011	0,66	
Total de casos		80 (100%)									

EAV-8horas- Escala de analogia visual realizada 8 horas após a cirurgia. EAV-12 horas- Escala de analogia visual realizada 12 horas após a cirurgia. Teste de Spearmann

Tabela 14- Coeficiente de Correlação de Spearman entre a idade e o índice EAV de 8 horas, 12 horas e 24 horas após a hemorroidectomia sob anestesia peridural com e sem clonidina , e raquianestesia com e sem adição de clonidina.

Grupos-	Tipos de anestesia	Nº pacientes	EAV-8horas			EAV-12 horas			EAV- 24 horas		
			rs	p	n	rs	p	n	rs	p	n
1-	Peridural sem clonidina	19 ( 23,75 %)	-0.025	0.91	19	-0.153	0.52	19	-0,188	0,43	19
2-	Peridural com clonidina	21 (26,25 %)	-0.33	0.13	21	-0.33	0.13	21	-0,31	0,16	21
3-	Raquianestesia sem clonidina	19 (23,75%)	0.27	0.25	19	0.287	0.23	19	0,01	0,94	19
4-	Raquianestesia com clonidina	21 (26,25%)	0.19	0.40	21	-0.306	0.17	21	-0,61	0,09	21
Total de casos		80 (100%)									

EAV-8horas- Escala de Analogia Visual realizada 8 horas após a cirurgia. EAV-12 horas- Escala de analogia visual realizada 12 horas após a cirurgia. Teste de Spearmann

**ANEXO 2**

**FICHA UTILIZADA PARA COLETA DE DADOS DOS PACIENTES**



## FICHA INDIVIDUAL COM PROTOCOLO PRÉ, TRANS E PÓS-ANESTÉSICO.

### ANESTESIAS PERIDURAL OU RAQUIANA, COM OU SEM CLONIDINA, NAS OPERAÇÕES DAS HEMORROIDAS.

Estudo prospectivo, randomizado, duplo encoberto.

GRUPO (1)      GRUPO (2)      data da operação      Número do Registro Hospitalar

#### VARIÁVEIS CONTROLADAS:

Sexo	M ( ) H ( )
Estado Físico	ASA (1) (2)
Nível da Punção	L3 L4
Posição	Canivete ( <i>Jackknife</i> )
Técnica	Semi-fechada
Sutura	Chuleio simples
Fio	Categute 3-0 cromado
Hemorróidas	3.º e 4.º grau com ou sem prolapso de mucosa.
N.º mamilos	2 ou 3
Psiquismo	N( ) ALT ( )
Tempo Obs:	24h. /início anestesia.
Medicação Analg.	Imediatamente após cirurgia.
Padrão de Analgésicos	cetoprofeno 100mg/dipirona 1g EV.
Preparo do cólon:	Fleet enema – 1 frasco 10h/antes cirurgia endorretal
Medicação pré-anestésica	7,5mg/midazolam sublingual 1hora antes da cirurgia
Hipertonia esfíncteriana :	(S) (N)

Nome do paciente

Idade      Cor      Peso      Altura      Escolaridade      Profissão

Endereço      Tel

Doença pregressa (S) (N) Qual? \_\_\_\_\_

Cirurgia Anterior (S) (N) Qual? \_\_\_\_\_

Tabagista (S) (N)

Etilista (S) (N)

Constipação (S) (N)

Faz uso de medicação (S) (N) Qual? \_\_\_\_\_

Acidente anestésico(S) (N) Em caso sim, qual? \_\_\_\_\_

Anestesia início (após a injeção peridural ou raquiiana). (R) (P) Qual? h. \_\_\_\_\_

Usa alguma medicação (S) (N), em caso de sim, qual?

Alergia medicamentosa (S) (N), em caso de sim, qual?

Efeitos colaterais: Náuseas (S) (N), Vômitos (S) (N), Prurido (S) (N), Febre (S) (N), Equimose (S) (N), Retenção urinária (S) (N), Tonteira (S) (N), Cefaléia (S) (N), Convulsão (S) (N).

### **AVALIAÇÃO TRANS-OPERATÓRIA**

#### **RELAXAMENTO ESFINCTERIANO**

**BOM      RAZOAVEL      RUIM**

#### **INÍCIO DA CIRURGIA PRIMEIRA PINÇADA**

**HORA.**

#### **DOR TRANSOPERATÓRIA**

**(S) (N), EM CASO SIM, O QUE FOI FEITO?**

#### **ACIDENTE OPERATÓRIO**

**(S) (N), M CASO SIM, QUAL?**

#### **TÉRMINO CIRURGIA, ÚLTIMO TRAUMA**

**HORA**

**USO DE VASOCONSTRICTOR (EFEDRINA) TOTAL mg. =**

#### **AVALIAÇÃO SINAIS VITAIS**

**PRESSÃO ARTERIAL      PULSO      FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA**

**INICIO ANEST.**

**4H**

**8H**

**12H**

**16H**

**24H**

**HEMORRÓIDAS TERCEIRO GRAU (S)(N), QUARTO GRAU (S)(N) PROLAPSO(S)(N)**

**AVALIAÇÃO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA**

T- 1- 1h após início da anestesia 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

T- 2 - 4h após início da anestesia 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

T- 3 - 8h após início da anestesia 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

T- 4 - 12h após início da anestesia 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

T-5 - 16h após início da anestesia 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

T- 6 - 20h após início da anestesia 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

T- 7 - 24h após início da anestesia 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

T- 8 – 48h após início da anestesia 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

**CONSUMO ANALGÉSICO 24HORAS  
COM INCLUSÃO DOSE INICIAL  
PADRÃO ANALGÉSICO 100mg/CETOPROFENO/1g/DIPIRONA**

T-1	(S)	(N)
T-2	(S)	(N)
T-3	(S)	(N)
T-4	(S)	(N)
T-5	(S)	(N)
T-6	(S)	(N)
T-7	(S)	(N)

**DOSE TOTAL CONSUMO ANALGÉSICOS NAS 24h =**

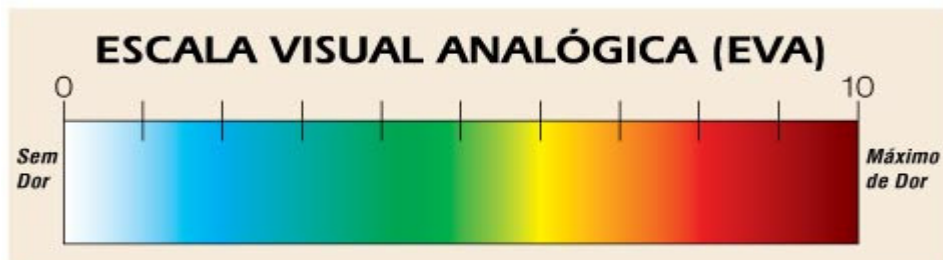


Figura 1. Escala visual analógica empregada para mensuração da dor

### AVALIAÇÃO SUBJETIVA PER/PÓS OPERATORIA

#### RELAXAMENTO PER-OPERATORIO

CIRURGIÃO

NOTA

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ANESTESISTA

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

#### GRAU DE SATISFAÇÃO DO PACIENTE

IMEDIATAMENTE APÓS A CIRURGIA

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

NA ALTA DA SRPA

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

APÓS 24hs DA CIRURGIA

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

**Prescrição pós-operatória: 1- paracetamol 500mg de 6/6hs; 2- nimesulida 200mg um comprimido sublingual de 12/12h; 3- banho de assento três vezes por dia com duração de 30 minutos cada; 4- curativo com pomada de fibrase e absorvente.**

**ANEXO 3**  
**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA**

*Universidade Federal de Minas Gerais*  
Comité de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

***Parecer n.º ETIC 0478/05***

***Interessado: Prof. Alcino Lázaro da Silva***  
***Departamento de Cirurgia***  
***Faculdade de Medicina-UFMG***

***DECISÃO***

*O Comité de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP, aprovou no dia 18 de maio de 2006, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Anestesia peridural com ropivacaina e clonidina em hemorroidectomia**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.*

*O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto*

***Prof. Dr. Rui Rothe-Neves***  
***Vice-Presidente do COEP/UFMG***

**ANEXO 4**

**TERMO CONSENTIMENTO INFORMADO**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO  
SANTO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO  
ANTONIO MORAES**



Eu, \_\_\_\_\_, portador CPF nº. \_\_\_\_\_, atendendo ao disposto no Código de Defesa do Consumidor Lei 8.078 de 11 de Setembro de 1990, capítulo IV - Art. 9º (O Fornecedor de produtos ou serviços potencialmente perigosos à saúde ou segurança, deverá informar de maneira ostensiva e adequada a respeito da novidade ou periculosidade, sem prejuízo de adoção de medidas cabíveis em cada caso concreto) e também ao disposto na SEÇÃO IV - Art. 39 - §6º (Executar serviços sem prévia elaboração de orçamento e autorização expressa do consumidor ressalvada as decorrentes de práticas anteriores entre as partes.) do mesmo código e ainda, exigir que seja cumprido fielmente os termos do disposto na Resolução 196/96 do CONEP, autorizo a equipe médica a realizar o tratamento que me foi proposto, após ter recebido as explicações, instruções e orientações feitas de modo claro e em linguagem acessível.

Vitória (ES),

Assinatura do Paciente

Testemunha

Pesquisador Responsável

Prof. Alcino Lázaro da Silva. Tel.: 031-32730491.

Responsável pelo Trabalho

Dr. João Florêncio de Abreu Baptista. Tel.: 027-33357185.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos nº. 6627 – Prédio da Reitoria 7º Andar Sala 7018 COEP-UFMG. Minas Gerais – Belo Horizonte, Tels. 031-31270901, 031-34994592.



**ANEXO 5**  
**CARTA DE ANUÊNCIA**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO  
ANTONIO MORAES**



**Vitória, 10 de Maio de 2006.**

Ilma.: Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa UFMG.

***Prof. Dr.<sup>a</sup> Maria Elena de Lima Perez Garcia.***

O Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo (HUCAM-UFES), informa através desta, sua total anuência para o desenvolvimento da pesquisa da qual, os Professores Alcino Lázaro da Silva (orientador) e João Florêncio de Abreu Baptista (mestrando) seja feita em suas dependências. Outrossim, para que haja clareza destas ações informamos a este Comitê que o Hospital dispõe de toda infra-estrutura necessária para o desenvolvimento da mesma e que sua Comissão de Ética irá fazer com que se cumpra fielmente o disposto na “Resolução 196/96 CONEP”.

**Sem mais, no momento,**

**Cordiais Saudações.**

**Prof. João Batista Pozzato Rodrigues.**

**Diretor Superintendente do HUCAM/UFES**

**ANEXO 6**  
**CLONIDINA**

## CLONIDINA

A clonidina foi inicialmente introduzida como descongestionante nasal e anti-hipertensivo de ação central.<sup>83</sup> É um agonista parcial  $\alpha_2$ -adrenérgico, possui afinidade pelos receptores imidazolina, em virtude da presença de um composto imidazolínico em sua estrutura molecular.<sup>84</sup> Apresenta grau de especificidade  $\alpha_2/\alpha_1$  da ordem de 220:1<sup>83,85</sup>, sendo 16 vezes mais potente em relação aos receptores  $\alpha_2$  do que aos imidazolina.<sup>86</sup> Por conta de sua grande lipossolubilidade, similar à do fentanil<sup>87</sup>, é rapidamente absorvida pela via oral. Apresenta biodisponibilidade de 70% a 80%, atingindo pico plasmático em cerca de 60 a 90 minutos. Atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica. Sua taxa de ligação protéica corresponde a 20%, sendo seu volume de distribuição 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% o restante é excretado pelos rins na forma inalterada. Após administração oral, cerca de 20% da droga é excretada nas fezes. Seu  $t_{1/2\beta}$  corresponde a 6-23 horas após uso venoso.<sup>85,83</sup>

Em função de suas propriedades sedativa e ansiolítica, a clonidina na dose de 5 $\mu$ /kg constitui eficiente alternativa como medicação pré-anestésica<sup>88,89,90,91-93</sup>, inclusive em crianças.<sup>94</sup> No entanto, sua administração em doses muito elevadas pode redundar em perda da especificidade  $\alpha_2$  e ativação de receptores  $\alpha_1$ . Isso pode provocar efeito ansiogênico importante.<sup>95</sup> Esta medicação tem sido empregada com sucesso na atenuação dos sintomas resultantes do quadro de abstinência em pacientes farmacodependentes a opióides, álcool e benzodiazepínicos.<sup>96-100</sup>

Atualmente, a clonidina e a dexmedetomidina são os  $\alpha_2$ -agonistas liberados para administração espinal, visto não terem demonstrado evidências de neurotoxicidade em modelos animais.<sup>101-103</sup> Podem ser empregadas por esta via com o intuito de sinergismo analgésico

tanto com anestésicos locais <sup>104,105</sup> quanto com os opióides <sup>106</sup>, nos períodos pré e pós-operatório.

As doses recomendadas de clonidina para uso peridural variam de 75 a 150µg. <sup>107-110</sup> A intensidade da analgesia obtida com esta via se correlaciona com as concentrações líquóricas da droga, já o grau de sedação é proporcional à concentração sérica. <sup>111</sup> Observa-se pico de concentração plasmática em cerca de 30 minutos, sendo seu tempo médio de ação, de aproximadamente, 13 horas. A duração do efeito analgésico persiste por 3 a 6 horas, havendo necessidade de infusão contínua em caso de analgesia prolongada. <sup>87,112</sup> A clonidina também tem sido empregada em crianças, como adjuvante em anestesia epidural sacra, sendo as doses preconizadas de 1 a 2µg/kg. <sup>107-110</sup> Doses superiores a 5µg/kg cursam com instabilidade hemodinâmica. <sup>87</sup>

Quanto à administração intratecal, as doses necessárias para obtenção de analgesia quando a clonidina é utilizada de maneira isolada são muito elevadas, da ordem de até 450µg, o que implica em importantes manifestações hemodinâmicas que dificultam sua aplicabilidade clínica. Por esta via, a clonidina apresenta maior vantagem quando empregada como coadjuvante, em associação com anestésico local e opióide, situação na qual suas doses são até menores que em relação à via sistêmica ou peridural. <sup>87, 113</sup> Trabalhos revelam que a clonidina intratecal prolonga o bloqueio sensitivo e motor obtido com anestésicos locais <sup>111,112</sup>, sem resultar nos efeitos adversos característicos de opióides, como retenção urinária e depressão respiratória. <sup>114,115</sup> Por conseguinte, a tendência atual é trabalhar com doses reduzidas, de cerca de 15 a 30µg, sempre em associação com anestésico local e/ou opióide intratecais. <sup>116-119</sup>

Demonstrou-se que a clonidina potencializa o efeito inibitório da lidocaína na condução nervosa das fibras C <sup>120</sup>, por mecanismo de ação anestésico local-símile <sup>121</sup>,

determinando, quando aplicada isoladamente em fibras nervosas, bloqueio condutivo do tipo tônico-fásico.<sup>122</sup> Comprovou-se que esta propriedade constitui uma característica inerente à droga, não sendo mediada pela atividade em receptores  $\alpha_2$ .<sup>123</sup> Assim sendo, a potencialização da analgesia após uso espinal advém não apenas de sua ação nos adrenoceptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos presentes nas lâminas superficiais do corno dorsal, mas também do efeito anestésico local intrínseco. Estes achados experimentais corroboram investigações clínicas que observaram que a adição de clonidina à solução de anestésico local em bloqueios de nervos periféricos resulta em potencialização da anestesia cirúrgica e prolongamento da analgesia pós-operatória.<sup>124-127</sup> Com esta finalidade, usualmente é empregada a dose de 150 $\mu$ g.<sup>126,128-130</sup> Entretanto, alguns autores refutam tais efeitos.<sup>87</sup>

Não obstante tais dados, o verdadeiro papel da clonidina como adjuvante analgésico pós-operatório ainda não está bem estabelecido na literatura, em virtude das múltiplas variáveis empregadas nas investigações científicas, requerendo, portanto, estudos mais acurados para determinar sua real eficácia.<sup>131,13</sup>

**ANEXO 7**  
**ANESTÉSICOS LOCAIS**  
**UTILIZADOS NA PESQUISA**  
**FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA**

## INTRODUÇÃO

Anestésicos locais (AL) são substâncias capazes de bloquear, de forma totalmente reversível, a geração e a propagação do potencial de ação em tecidos eletricamente excitáveis. Cocaína, o primeiro anestésico local, foi obtida da *Erythroxylon coca*, uma planta originada das montanhas andinas. Sua primeira utilização clínica foi anestesia tópica de córnea para procedimento oftálmico, por Kóller em 1884. Halstead reconheceu a propriedade da droga em interromper a condução nervosa, sugerindo sua aplicação em anestesia de condução de nervos periféricos ou espinhal <sup>133</sup>.

A primeira raquianestesia foi realizada em 1898, por Bier, para analgesia cirúrgica de joelho com cocaína. A associação de adrenalina e glicose a 5% foi idealizada em 1903, por Braun. O objetivo da adição de glicose foi tornar a mistura anestésica mais pesada que o liquor, o que permitiu sua "condução" no espaço subaracnóideo: nascia à solução hiperbárica. O primeiro anestésico local sintético foi um derivado éster, a procaína, introduzida por Einhorn, em 1905. Em 1943, Lófgren sintetizou a lidocaína, um anestésico local aminoamida. A bupivacaína, uma amida de ação mais prolongada, foi sintetizada em 1957, por Ekstam. No final da década de 1970, iniciaram-se estudos sobre a utilização de opióides, com Wang, para melhorar a qualidade e duração da anestesia. Na década seguinte, os estudos concentraram-se mais na preocupação com a cardiotoxicidade da bupivacaína racêmica e na busca de alternativas para sua prevenção <sup>134</sup>. Já na década de 1990 e neste século, identificou-se o menor potencial cardiotoxíco dos enantiômeros levógiros dos anestésicos locais amídicos, culminando com a proposta do uso clínico da ropivacaína e da levobupivacaína.

Os anestésicos locais têm diversos usos clínicos. O uso mais comum é em anestesia e analgesia regional. São utilizados em anestesia/analgesia subaracnóidea <sup>135</sup>, peridural, bloqueios periféricos de plexos ou de troncos nervosos, além de infiltração local para



bloqueio de terminações nervosas (anestesia local propriamente dita). A aplicação contínua ou intermitente através de cateteres permite técnicas de analgesia ou anestesia prolongada. Ainda podem ser aplicados sobre mucosas (tópicas) para propiciar, por exemplo, instrumentação de vias aéreas ou procedimentos oculares superficiais. Algumas misturas de anestésico local têm a capacidade de penetração no tegumento cutâneo íntegro, o que também permite procedimentos cutâneos superficiais<sup>136</sup>. Os anestésicos locais também são utilizados por via venosa, como antiarrítmicos, sendo a lidocaína uma das drogas de escolha para reversão de taquicardias ventriculares. Anestésicos locais administrados por via venosa também podem propiciar diminuição de sensibilidade de vias aéreas (lidocaína 2 mg/kg) durante instrumentação, como podem potencializar anestesia geral, como a infusão contínua de procaína utilizada, entre nós, no passado, e ainda assim utilizada na Argentina.

#### **PROPRIEDADES FARMACODINAMICAS DA ROPIVACAÍNA.**

A ropivacaína é um anestésico local do tipo amida de longa duração com efeitos anestésico e analgésico, a administração de altas doses produz anestesia cirúrgica, enquanto que em baixas doses, produz bloqueio sensitivo (analgesia) com bloqueio motor limitado e não progressivo.

O início e a duração do efeito anestésico local da ropivacaína, depende da dose e do local de administração enquanto que a presença de um vasoconsritor (ex.: epinefrina) tem pouca ou nenhuma influência. A ropivacaína, como outros anestésicos locais, causa bloqueio reversível da propagação do impulso pelas fibras nervosas, impedindo a entrada dos íons sódio através da membrana celular. Os anestésicos locais podem apresentar efeitos similares em outras membranas excitáveis, como por exemplo, no cérebro e miocárdio<sup>138</sup>. Se quantidades excessivas da droga alcançar a circulação sistêmica, sintomas e sinais de toxicidade podem aparecer provenientes dos sistemas nervoso central e cardiovascular. Os

efeitos sobre o coração, medidos in vivo em estudos em animais, mostraram que a toxicidade cardíaca da ropivacaína, é menor, que a da bupivacaína.

Ovelhas prenhes não apresentaram sensibilidade maior aos efeitos sistêmicos tóxicos da ropivacaína do que as ovelhas não prenhes. Voluntários sadios expostos a infusões intravenosas de doses tóxicas para o SNC mostraram significativamente menos efeitos cardíacos após a ropivacaína do que após a bupivacaína.

Efeitos cardiovasculares indiretos (hipotensão, bradicardia) podem ocorrer após a administração peridural, dependendo da extensão do bloqueio simpático concomitante<sup>138, 139</sup>.

### **PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DA ROPIVACAÍNA.**

A ropivacaína tem um centro quiral e é o S-{-} enantiômero puro. A ropivacaína possui pKa de 8,1 e razão de distribuição de 141 (25°C n-ocíanol/tampão fosfato pH 7.4). Os metabólitos têm atividade farmacológica menor que a ropivacaína. A concentração plasmática depende da dose, via de administração e vascularização no local da injeção. A ropivacaína apresenta farmacocinética linear e a concentração plasmática máxima é proporcional à dose.

A ropivacaína apresenta, após administração peridural, absorção completa e bifásica, sendo as meias-vidas de 14 min e 4 horas. A absorção lenta é um fator limitante na eliminação da ropivacaína, o que explica a maior meia-vida de eliminação aparente após a administração peridural, que por via intravenosa.

A ropivacaína apresenta depuração plasmática total média de 440 mL/min, depuração de fração livre de 8 l/min, depuração renal de 1 mL/min, volume de distribuição no estado de equilíbrio de 47 litros e meia-vida de eliminação terminal de 1,8 h após a administração endovenosa. A ropivacaína tem uma razão de extração hepática intermediária de aproximadamente 0,4. Está principalmente ligada a a-glicoproteína ácida no plasma, sendo de aproximadamente 6% a fração não-ligada.

Aumento das concentrações plasmáticas totais foi observado durante infusão peridural contínua e inter-escalênica, relacionado ao aumento pós-operatório da  $\alpha$ -glicoproteína ácida. Variações na concentração da fração não-ligada, isto é, farmacologicamente ativa, foram muito menores do que na concentração plasmática total.

A ropivacaína é extensivamente metabolizada no fígado em 3-hidroxi-ropivacaína, principalmente por hidroxilação aromática mediada pelo citocromo P4501A2 e em PPX por N-desalquilação mediada pela CYP3A4. Após administração intravenosa única, 37% da dose total é excretado na urina como 3-hidroxi-ropivacaína livre e conjugada, o metabólito principal. Concentrações baixas de 3-hidroxi-ropivacaína foram encontradas no plasma. A excreção urinária de PPX e outros metabólitos representam menos de 3% da dose. Durante a infusão peridural, tanto o PpX como a 3-hidroxi-ropivacaína são os principais metabólitos excretados na urina. A concentração total de PPX no plasma foi cerca de metade da concentração de ropivacaína total; entretanto, as concentrações médias de PPX foram cerca de 7 a 9 vezes maiores que a da ropivacaína livre após infusão peridural contínua por até 72 horas. O limiar para concentrações plasmáticas de PPX livre tóxicas para o SNC em ratos é cerca de 12 vezes maior que aquele para a ropivacaína<sup>134</sup>.

A ropivacaína atravessa a placenta imediatamente e o equilíbrio em relação à concentração livre será rapidamente alcançado. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas no feto é menor do que na mãe, o que resulta em menores concentrações plasmáticas no feto. Não há evidências de racemização in vivo da ropivacaína.

## **FARMACODINAMICA DA BUPIVACAÍNA.**

Mecanismo de Ação:- A bupivacaína, anestésico local de ação prolongada, pertence ao grupo das amidas. Que apresentam rápido início de ação. A duração da analgesia (até os

segmentos T<sub>10</sub> e T<sub>12</sub>) varia entre 2 e 3 horas. A solução de bupivacaína pesada a 0,5% produz moderado relaxamento muscular dos membros inferiores que dura por 2 a 2,5 horas. O bloqueio motor da musculatura abdominal torna a solução adequada para a realização de cirurgias abdominais (45-60 min). A duração do bloqueio motor não excede à duração da analgesia. Os anestésicos locais bloqueiam a geração e condução dos impulsos nervosos, presumivelmente através de aumento do limiar de excitação elétrica no nervo, por diminuição da propagação do impulso no nervo e por redução da velocidade do aumento do potencial de ação. Em geral, a progressão da anestesia está relacionada ao diâmetro, mielinização e velocidade de condução das fibras nervosas afetadas. Clinicamente, a seqüência perda da função nervosa é como segue: (1) dor, (2) temperatura, (3) tato, (4) propriocepção, (5) tono muscular esquelético.

A absorção sistêmica dos anestésicos locais produz efeitos no sistema cardiovascular e no sistema nervoso central. Nas concentrações sanguíneas alcançadas através de doses terapêuticas normais, as mudanças na condução cardíaca, excitabilidade, capacidade de refração, contractilidade e resistência vascular periférica, são mínimas. Porém, concentrações sanguíneas tóxicas deprimem a condução cardíaca e a excitabilidade, o que pode levar a um bloqueio atrioventricular, arritmia ventricular e parada cardíaca, resultando às vezes em fatalidades. Ainda, a contratilidade do miocárdio é diminuída e ocorre vasodilatação periférica, levando a uma diminuição do débito cardíaco e da pressão sanguínea arterial. Estudos clínicos recentes e pesquisas em animais sugerem que estas mudanças cardiovasculares acontecem com maior frequência após a injeção intravascular direta acidental de bupivacaína<sup>133</sup>.

Após a absorção sistêmica, os anestésicos locais podem produzir estimulação do sistema nervoso central, depressão ou ambas. A estimulação central aparente pode manifestar-

se como: agitação, tremores, calafrios, podendo evoluir para convulsão, seguida de depressão e coma, resultando finalmente em parada respiratória. Contudo, os anestésicos locais tem um primeiro efeito depressivo na medula e em centros superiores. O estágio depressivo poderá ocorrer sem um estágio de excitação anterior<sup>133</sup>.

### **FARMACOCINÉTICA.**

O grau de absorção sistêmica dos anestésicos locais depende da dose total e da concentração da droga administrada, da via de administração, da vascularização do local de aplicação e da presença ou ausência de epinefrina na solução anestésica. Uma concentração de epinefrina diluída (1/200.000 ou 5 µg/mL) geralmente reduz o índice de absorção e o pico da concentração plasmática da bupivacaína, permitindo o uso de doses totais moderadamente maiores e, algumas vezes, prolongando a duração da ação. O início da ação com bupivacaína é rápido e a anestesia é de longa duração. A duração da anestesia é significativamente mais longa com bupivacaína do que com qualquer outro anestésico local comumente usado. Tem sido observado também um período de analgesia que persiste mesmo depois da recuperação da sensibilidade, reduzindo assim a necessidade de administração de outros analgésicos potentes. O início do bloqueio sensitivo decorrente do bloqueio espinhal com Bupivacaína a 0,5% Pesada é muito rápido (dentro de um minuto). Na maioria dos casos o máximo bloqueio motor e o máximo nível de dermatomo são alcançados em 15 minutos. A duração do bloqueio sensitivo (tempo de volta completa da sensibilidade na região operada ou regressão de dois dermatomo) varia na média de 2 horas após uma dose média de 12 mg com ou sem 0,2 mg de epinefrina. O tempo necessário para a completa recuperação da capacidade motora após 12 mg de Bupivacaína 0,5% Pesada, varia entre 3 1/2 horas sem a adição de epinefrina e 4 1/2 horas se houver adição de 0,2 mg de epinefrina. Quando comparado com doses iguais em mg de tetracaína pesada, a duração do bloqueio sensitivo mostrou ser igual, porém, o tempo de

recuperação completa da capacidade motora mostrou-se muito mais longo com o uso de tetracaína. A adição de 0,2 mg de epinefrina a Bupivacaína 0,5% Pesada prolonga significativamente o bloqueio motor e também retarda o tempo para a administração da primeira dose dos analgésicos narcóticos no pós-operatório.

Aparentemente os anestésicos locais atravessam a placenta por difusão passiva. A velocidade e o grau de difusão são regidos pelo: (1) grau de ligação proteica no plasma, (2) grau de ionização, (3) grau de solubilidade lipídica. A relação materno/fetal dos anestésicos locais parece estar inversamente relacionada ao grau de ligação à proteína plasmática, porque somente a droga livre, não ligada, fica disponível para a transferência para o feto. A bupivacaína tem uma alta capacidade de ligação proteica (95%) e tem uma relação materno/fetal baixa (0,2 a 0,4)<sup>133,134</sup>.

A extensão da troca placentária é também determinada pelo grau de ionização e da solubilidade lipídica da droga. As drogas não ionizadas e lipossolúveis passam rapidamente da circulação materna para o sangue fetal.

Os anestésicos locais, dependendo da sua via de administração, são distribuídos a todos os tecidos do corpo, encontrando-se altas concentrações em órgãos de grande perfusão como o fígado, pulmões, coração e cérebro. Estudos farmacocinéticos do perfil plasmático da bupivacaína, após.

injeção intravenosa direta sugere um modelo aberto de três compartimentos. O primeiro compartimento é representado pela rápida distribuição intravascular da droga. O segundo representa o equilíbrio da droga através dos órgãos de alta perfusão como o cérebro, miocárdio, pulmões, rins e fígado. O terceiro compartimento representa o equilíbrio da droga com os tecidos de baixa perfusão, tais como músculo e gordura. A eliminação da droga a partir da sua distribuição nos tecidos depende muito da capacidade dos sítios de ligação, e do

transporte até o fígado, onde será metabolizada. Diversos parâmetros farmacocinéticos dos anestésicos locais podem ser significativamente alterados na presença de doenças hepáticas ou renais, adição de epinefrina, fatores que afetem o pH urinário, fluxo sanguíneo renal, via de administração da droga e idade do paciente. A meia-vida da bupivacaína nos adultos é de 2,7 horas e nos recém-nascidos é de 8,1 horas<sup>133</sup>.

Os anestésicos locais do tipo amida como a bupivacaína são metabolizados primariamente no fígado via conjugação com o ácido glicurônico. Pacientes com doenças hepáticas, especialmente aqueles com doenças graves, podem ser mais susceptíveis a potencial toxicidade dos anestésicos locais do tipo amida. A pipecoloxilidina é o principal metabólito da bupivacaína<sup>137,138</sup>.

O rim é o órgão excretor mais importante para a maior parte dos anestésicos locais e seus metabólitos. A excreção urinária é afetada pela perfusão renal e por fatores que afetam o pH urinário. Somente 5% da bupivacaína é excretada sem alterações na urina. A bupivacaína quando administrada dentro das doses e concentrações recomendadas, comumente não provoca irritação e/ou lesão nos tecidos e não causa metahemoglobinemia<sup>133</sup>.

## **TOXICIDADE SISTEMICA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS**

- Sistema Nervoso Central: os anestésicos locais rapidamente atravessam a barreira hematoencefálica e a toxicidade no SNC pode ocorrer tanto por injeção direta no vaso quanto por absorção sistêmica. Os sinais de intoxicação são dose-dependente. Baixas doses produzem depressão, enquanto altas doses resultam em excitação e convulsão. Os efeitos dos anestésicos locais no SNC são bloquear neurônios inibitórios. Geralmente, uma baixa ligação às proteínas plasmáticas e um baixo clearance aumentam o potencial de toxicidade. Acidose, aumento na PaCO<sub>2</sub> também aumentam o risco de toxicidade, talvez pelo aumento do fluxo sanguíneo cerebral. A adição de epinefrina diminui o grau de toxicidade, talvez pela diminuição da taxa

de absorção sistêmica. No entanto, o limiar convulsivo com a administração de lidocaína intravenosa em ratos é diminuído em, aproximadamente, 42% com a injeção de epinefrina (1/100.000), norepinefrina ou fenilefrina. Esse mecanismo de aumento da toxicidade ainda não está muito claro, já que esses estudos são recentes, mas acredita-se que esteja relacionado com o desenvolvimento de hipertensão relacionada com a vasoconstrição. Um estado circulatório hiperdinâmico pode alterar ainda mais a permeabilidade da barreira hematoencefálica e aumentar a distribuição do anestésico local no cérebro. Além disso, esse estado hiperdinâmico diminuiria o clearance hepático por uma diminuição de fluxo local. Náuseas e vômitos ocorrem, principalmente, por hipóxia bulbar por causa da hipertensão arterial, tremores e convulsões<sup>133,134,138,139</sup>.

- Cardiovascular: geralmente, doses muito maior de anestésicos locais são necessárias para produzir toxicidade cardiovascular do que no sistema nervoso central (tabela 4). Da mesma forma, a toxicidade cardiovascular do anestésico local está relacionada com sua potência. Observou-se que agentes mais lipossolúveis com bupivacaína, levobupivacaína e ropivacaína têm uma seqüência diferente de cardiotoxicidade do que os agentes menos potentes. Doses aumentadas de lidocaína levam a hipotensão, bradicardia e hipóxia, enquanto a bupivacaína leva o colapso cardiocirculatório por disritmias ventriculares, difíceis de ser revertidas com ressuscitação. A toxicidade cardiovascular pode ser mediada no SNC. Tem sido demonstrado que os sistemas nervoso central e periférico estão envolvidos no aumento da toxicidade pela bupivacaína. O núcleo do trato solitário é um local importante de controle autonômico do sistema cardiovascular. Além disso, a bupivacaína tem efeitos no sistema nervoso autônomo periférico, com efeito inibitório potente nos reflexos simpáticos. Ainda apresenta um potente efeito vasodilatador direto. A toxicidade cardiovascular também ocorre diretamente no músculo cardíaco. Quanto mais potente o anestésico local, maior o efeito



direto tóxico no miocárdio <sup>134</sup>. Em um experimento com ratos, foi verificado que tanto a lidocaína quanto a bupivacaína ou a ropivacaína apresentavam efeitos equivalentes na contratilidade miocárdica, mas em compensação a bupivacaína e lidocaína apresentaram maior efeito na eletrofisiologia cardíaca do que a lidocaína (prolongamento do QRS). Apesar de todos os anestésicos locais se ligarem aos canais de sódio no miocárdio, a bupivacaína apresenta maior afinidade pelos canais de sódio em repouso ou inativados do que a lidocaína.

Os anestésicos locais ligam-se aos canais de sódio durante a sístole e se dissociam durante a diástole. No entanto, a bupivacaína dissocia-se dos canais mais vagorosamente que a lidocaína (*fast-in, slow-out*). A dissociação é tão vagarosa que em *freqüências* cardíacas normais não há tempo suficiente para o desligamento, com *acúmulo de anestésicos locais* nos canais de sódio. A lidocaína *dissocia-se* rapidamente (*fast-in, fast-out*), com menor acúmulo miocárdico. A explicação para o que foi apresentado anteriormente é pela estereoisomeria. Sabe-se que os canais de sódio são dextrógiros. Assim, drogas que possuam maior quantidade de forma dextrógira terão maior afinidade pelos canais de sódio, dificultando o desligamento. Como foi dito anteriormente, a bupivacaína é uma mistura racêmica, enquanto a ropivacaína apresenta-se somente na forma levógira e a lidocaína não apresenta quiralismo. Daí as tentativas atuais de se criar a levobupivacaína, que será comentada mais adiante <sup>139</sup>.

O melhor tratamento para a intoxicação *por anestésico local* é a prevenção, no sentido de evitar injeção intravenosa inadvertida, respeitar os limites tóxicos de cada droga, realizar dose-teste (injeção de 3 mL da solução, com adrenalina, observando sinais como aumento de 20% na *freqüência* cardíaca basal ou na pressão arterial), mesmo em crianças. A negatividade do teste não exclui a possibilidade de injeção intravascular. Deve-se dar suporte ventilatório e cardiovascular, com intubação orotraqueal, se necessário, uso de soluções intravenosas para manter euvolemia e *podem-se* usar drogas como tiopental (50-100 mg), midazolam (2-5 mg)

ou propofol (1 mg/kg) em caso de convulsões<sup>133</sup>. Depressão *cardiovascular com anestésicos locais* menos potentes, como a lidocaína, geralmente cursa com hipotensão e bradicardia e são mais fáceis de reverter, podendo ser usada efedrina (10-30 mg) ou atropina (0,01 mg/kg). Já *com anestésicos locais* mais potentes, como a bupivacaína, geralmente são necessárias medidas de ressuscitação cardiopulmonar e tratamento de disritmias<sup>134,139</sup>.

**Tabela 4. Toxicidade relativa ao nível de SNC e relação de dose necessária para toxicidade cardiovascular versus dose para toxicidade ao nível de Sistema Nervoso Central dos Anestésicos Locais (CV:SNC)**

Anestésico local	Toxicidade SNC	CV:SNC
Bupivacaína	4,0	2,0
Ropivacaína	2,9	2,2
Levobupivacaína	2,9	2,0
Etidocaína	2,0	4,4
Tetracaína	2,0	
Mepivacaína	1,4	7,1
Prilocaina	1,2	3,1
Lidocaína	1,0	7,1
Cloroprocaína	0,3	3,7
Procaína	0,3	3,7

Extraída de Barash PG, Cullen BF, Stoelting RF “*Clinical Anesthesia*” 4a ed., pg. 464.