

Clonidina como droga sedativa e analgésica em pediatria

Clonidine as pediatric sedative and analgesic drug

MARIA CRISTINA SMANIA*
PEDRO CELINY RAMOS GARCIA**

RESUMO

Objetivo: O artigo revisa a utilização da clonidina em pacientes pediátricos como droga sedativa e analgésica tanto por via oral e endovenosa quanto na analgesia peridural em adição aos anestésicos locais.

Fonte de dados: Revisão de artigos a partir da busca na base de dados PUBMED no período de 1999-2003.

Síntese de dados: Clonidina, um α -2 agonista, produz sedação adequada quando administrada por via oral na dose de 4 mg/kg. No entanto, seu pico de ação é mais longo que o do midazolam. Clonidina usada por via endovenosa produz analgesia e sedação, dose-dependente, sem causar depressão ventilatória, tolerância ou dependência química com estabilidade cardiovascular. Adicionada aos anestésicos locais, a clonidina melhora a qualidade, bem como a duração da analgesia peridural, usada em injeção em bolus ou em administração contínua. Isto permite que menores concentrações de anestésicos locais sejam utilizadas, evitando a possibilidade de toxicidade sistêmica e bloqueio motor quando concentrações mais elevadas são usadas.

Conclusão: Clonidina possui propriedades sedativas e analgésicas. Esta combinação de efeitos permite seu uso em várias situações clínicas, sendo utilizada, mais comumente, como medicação pré-anestésica por via oral. Clonidina, na terapia intensi-

ABSTRACT

Objective: This article reviews the clonidine use as a sedative and analgesic drug administered orally, continuous i.v. and added to local anesthetics when used in the epidural analgesia of pediatric patients.

Source of data: Review of articles selected through PUBMED, from 1999 to 2003.

Summary of the findings: Clonidine, an α -2 adrenoceptor agonist produces effective sedation when orally administered 4 mg/kg. However, clonidine peak sedative effect is longer than midazolam. Continuous i.v. clonidine provides dose-dependent analgesia and sedation without ventilatory depression, tolerance and withdrawal with cardiovascular stability. Clonidine adjuncts to local anesthetics improve quality, as well as increase duration of analgesia when used in single-bolus injection or continuous epidural administration. It allows the use of smaller concentrations of local anesthetics avoiding the unwanted systemic toxicity and motor blockade when larger concentrations are used.

Conclusion: Clonidine has sedative, analgesic and anxiolytic properties. This effects combination allows it's use in wide clinical situations. Clonidine has been used most commonly as an oral premedication. Clonidine, in the intensive care, is used as a replacement for morphine in those patients who have become tolerant to opioids or who are difficult to sedate. In the postoperative, clonidine adjuncted to local anesthetics in the epidural blockade

* Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina da PUCRS. Médica Anestesiologista. Responsável pela revisão da literatura. Currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq.

** Professor Adjunto Doutor do Departamento de Pediatria e do Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina da PUCRS. Médico Chefe do Serviço de Terapia Intensiva e Emergência Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS. Professor orientador do estudo. Currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq. <celiny@terra.com.br>.

va, é usada como substituto da morfina nos pacientes que se tornam tolerantes aos opióides ou de difícil sedação. No pós-operatório, a clonidina no bloqueio peridural adicionada aos anestésicos locais, leva a analgesia mais duradoura, sem causar depressão ventilatória.

UNITERMOS: CLONIDINA; ALFA-AGONISTAS ADRENÉRGICOS; ANESTESIA EPIDURAL; ADJUVANTES ANESTÉSICOS; ANESTÉSICOS; ANESTÉSICOS LOCAIS; ANALGESIA; CRIANÇA.

INTRODUÇÃO

A sedação e analgesia em pediatria, tão negligenciadas até alguns tempos atrás, tem cada vez mais se tornado uma grande preocupação pois, assim como tratar a patologia primária, é de extrema necessidade proporcionar conforto, maior aceitação ao estranho ambiente hospitalar, maior receptividade ao manuseio por pessoas desconhecidas e eventual necessidade de separação dos pais, tentando diminuir o grau de stress e atenuar traumas psicológicos que possam advir a curto e longo prazo.

A Clonidina, um alfa-2 adrenérgico agonista, tem sido usados desde os anos 70 com sucesso, no tratamento de adultos com hipertensão e no auxílio a pacientes com sintomas de abstinência ao uso de drogas e álcool por longo período^(1,2).

O interesse na utilização dos alfa-2 agonistas está nos vários efeitos proporcionados por estas drogas, incluindo analgesia, ansiólise, sedação e bloqueio simpático; todos necessários em pacientes cirúrgicos, na dor crônica e outras situações em que estes efeitos sejam necessários⁽¹⁾.

A primeira utilização da clonidina em pediatria está descrita no tratamento da enxaqueca por produzir diminuição na atividade simpática da musculatura lisa vascular⁽³⁾.

Depois disto, foi usado no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos e teste do hormônio do crescimento⁽⁴⁾. Seu uso, no entanto, se limitou com estes propósitos bem como em adultos na hipertensão e enxaqueca pelos seus efeitos de sedação e xerostomia⁽³⁾.

Por ter se mostrado uma medicação pré-anestésica eficiente em adultos com sedação adequada^(4,5), redução na utilização de agentes anestésicos e estabilidade hemodinâmica transoperatória^(5,6); e, conseqüentemente, diminuição no stress trans e pós-operatório, o interesse em seu uso em crianças levou a publicação de vários tra-

provides long-lasting analgesia without ventilatory depression.

KEY WORDS: CLONIDINE; ADRENERGIC ALPHA-AGONISTS; ANESTHESIA, EPIDURAL; ADJUVANTS, ANESTHESIA; ANESTHETICS; ANESTHETICS, LOCAL; ANALGESIA; ANALGESIA; CHILD.

balhos internacionais em anestesia pediátrica após os anos 90⁽³⁾, em várias vias de administração.

Este trabalho se propõe a fazer uma revisão do uso da clonidina como sedativo e droga perioperatória em crianças, por ser esta de ampla possibilidade de utilização e não ser empregada em nosso meio.

FARMACOLOGIA

Clonidina, um composto imidazólico lipossolúvel, é o protótipo dos alfa-2 agonistas, com grau de seletividade $\alpha_1:\alpha_2$ de 1:200^(1,2).

Os alfa-2 agonistas são diferentes de outros agentes anestésicos pois propiciam potente efeito sedativo/hipnótico por ação em um único tipo de receptor: atuam nos adrenoreceptores pré e pós-sinápticos encontrados em diferentes regiões cerebrais: central e periférica^(1,2). São também encontrados em tecidos não-neuronais como plaquetas, fígado, pâncreas, rim e olhos, onde exercem funções fisiológicas específicas⁽⁷⁾.

Os receptores pré-sinápticos regulam a liberação de noradrenalina e ATP, apresentando um mecanismo de retro-alimentação negativo; inibindo, desta maneira, a liberação de noradrenalina quando ativados, por ativação da proteína G (proteína ligante nucleotídeo guanina) presente na face citoplasmática da membrana, com inibição da enzima adenil ciclase e causando diminuição do AMPcíclico intracelular^(1,10,7).

Os receptores tem sido classificados em α -2A, α -2B, α -2C baseado em seus estudos farmacológicos e α -2C2, α -2C4 e α -2C10 de acordo com sua localização cromossômica⁽²⁾.

Existem evidências que os diferentes α -2-agonistas subtipos atuam em diferentes ou múltiplos locais. O subtipo que proporciona sedação e analgesia são os α -2A, presentes no *locus coeruleus* causando a diminuição da libera-

ção de noradrenalina e atenuando a excitação do SNC; enquanto os efeitos cardiovasculares são mediados pelos α -2B^(1,2).

A meia-vida de eliminação da clonidina varia de 6 a 24h, com média de 12h em adultos. Aproximadamente 50% da dose administrada é metabolizada no fígado em metabólitos inativos enquanto a restante é eliminada inalterada na urina⁽³⁾.

Sedação por via oral

O uso da clonidina como medicação sedativa, por via oral, em crianças está baseada em vários trabalhos em que foi utilizada por anestesiologistas como medicação pré-anestésica^(3,6,8), com o propósito de possibilitar melhores condições na separação das crianças dos pais, facilitar o manuseio na monitorização e aceitação da máscara para indução inalatória na sala de cirurgia.

Quando administrada por via oral sua absorção é completa⁽²⁾. Porém, o tempo em que atinge o tempo máximo de ação não é bem determinada⁽⁸⁾. Alguns trabalhos relatam que o tempo necessário para obtenção de sedação adequada está entre 105 e 120 minutos^(8,3), bem maior que o tempo de pico do midazolam que varia entre 35 ± 13 min⁽⁸⁾.

Em crianças de 6 a 12 anos a dose de clonidina de 4 μ g/kg, por via oral, produziu melhor sedação que o diazepam 0,4 mg/kg⁽⁶⁾. No entanto, a qualidade na sedação, avaliada pela satisfação dos familiares das crianças que se submeteram a cirurgias ambulatoriais, foi bem maior com o proporcionado por 0,5 mg/kg de midazolam, quando comparado à clonidina⁽⁸⁾.

Quando utilizada como medicação pré-anestésica a clonidina proporciona menores alterações hemodinâmicas durante a intubação endotraqueal^(3,6,9), menos utilização de isoflurano e fentanil para manutenção de níveis pressóricos mais baixos no pós-operatório^(2,6). Porém, não tem sido correlacionado com diminuição das necessidades de analgésicos no pós-operatório, nem menor tempo de permanência na sala de recuperação⁽⁸⁾.

Sedação endovenosa

Os α -2 agonistas produzem sedação e analgesia quando administrada por via endovenosa sem, no entanto, ser acompanhada de depressão respiratória^(10,11) o que a torna de grande utilidade para uso no pós-operatório e em tratamento intensivo⁽¹⁰⁾.

A administração de 3 μ g/kg, em adultos, não resulta em alterações no CO_2 expirado (PE- CO_2), frequência respiratória e volume minuto; porém há significativa diminuição da resposta ao CO_2 ^(3,11). A administração oral de 4 μ g/kg de clonidina tem pequeno efeito na resposta ventilatória ao CO_2 ⁽³⁾.

Infusão de clonidina combinando com baixas doses fixas de midazolam proporciona sedação adequada em pacientes em ventilação mecânica, sem efeitos adversos nas doses de 0,2 a 2,0 μ g/kg/hora⁽¹²⁾. Em estudo realizado em adultos jovens em que o grau de sedação foi analisado com doses variadas de clonidina, houve diminuição no BIS (Índice Bispectral) em 62% quando a dose de 4 μ g/kg/h foi utilizada; e, em 21% com 2 μ g/kg/h⁽¹⁰⁾, sem alteração significativa nos parâmetros hemodinâmicos⁽¹⁰⁾.

A associação morfina/midazolam tem sido rotineiramente realizada em UTIs mas quando seu uso é prolongado leva a tolerância e dependência química⁽¹²⁾. Ambrose e col. descreve que tem usado a clonidina em UTI como substituto da morfina naqueles pacientes que se tornaram tolerantes aos opióides ou que apresentavam dificuldade de sedação, sem ter observado efeitos adversos ventilatórios, tolerância ou dependência, mesmo com o uso prolongado⁽¹²⁾.

O uso endovenoso de 2 μ g/kg após indução anestésica tem demonstrado ser efetiva no manejo da agitação pós-operatória provocada pelo uso de sevoflurano em anestesia em crianças, quando comparada com placebo⁽¹³⁾. Uma alta incidência de agitação pós-anestésica tem sido atribuída ao uso do sevoflurano e desflurano, agentes anestésicos inalatórios com baixo coeficiente sangue/gás e rápida velocidade de recuperação⁽¹⁴⁾; sem no entanto, a etiologia ser explicada já que ocorre quando analgesia está bem controlada e mesmo quando a anestesia é indicada para realização de exames, sem estímulo doloroso algum⁽¹⁴⁾. Seu efeito com este propósito foi evidenciado por Bock M, na dose de 3 μ g/kg tanto por via endovenosa quanto peridural caudal em crianças submetidas a cirurgias de pequeno porte (hérnias, circuncisão, orquidopexia)⁽¹⁴⁾.

Analgesia pós-operatória por bloqueio nervoso central

No controle da dor pós-operatória vários fármacos (opióides, ketamina, clonidina) têm sido acrescentados aos anestésicos locais, na rea-

lização de anestesia peridural ou sacral com o objetivo de melhorar e prolongar a duração de efeito analgésico. Este efeito tem sido conseguido com a inclusão de 2 µg/kg de clonidina a dose em bolus de anestésico local tanto na peridural quanto no bloqueio caudal⁽¹⁵⁾.

Em estudo feito por De Negri com o objetivo de analisar diferentes doses de clonidina adicionadas a ropivacaína 0,008% para bloqueio peridural contínuo evidenciou que as doses de 0,08 µg/kg/h e 0,12 µg/kg/h produziram o efeito desejado com primeiras doses de utilização de analgesia complementar 18 e 32h, após início da infusão, respectivamente, em comparação com soluções sem adição de clonidina ou com doses menores⁽¹⁵⁾. O nível de sedação entre os grupos não foi significativamente diferente mas houve uma tendência a maior sedação nos pacientes que usaram a maior concentração⁽¹⁵⁾. A adição de clonidina ao anestésico local propicia que menores concentrações sejam empregadas diminuindo os efeitos tóxicos e bloqueio motor, propiciado quando quantidades maiores e em maiores concentrações são infundidas⁽³⁾.

Para obtenção de níveis adequados de analgesia deve ser levado em conta a relação entre o local da incisão e o da colocação do cateter. Ao contrário da morfina, clonidina não tem ascensão rostral no espaço peridural e não tem a capacidade de cobrir todos os segmentos envolvidos na cirurgia se não estiver adequadamente posicionado^(9,15). Clonidina é uma molécula lipofílica, similar ao fentanil e sulfentanil; e, conseqüentemente, os efeitos são limitados aos segmentos próximos ao local de infusão⁽⁹⁾.

O uso da administração contínua, se comparada com a da morfina, tem relato de menor incidência de náuseas, vômitos e prurido⁽⁷⁾, efeitos adversos bastante desconfortáveis no pós-operatório.

CONCLUSÃO

Nesta revisão, foram abordados várias possibilidades no uso da clonidina, encontradas na literatura dos últimos anos. A clonidina se mostrou adequada para sedação por via oral, em pediatria, na dose de 4 mg/kg. Apresenta, porém, um pico de ação mais prolongado que o midazolam.

Em UTIs, seu uso endovenoso, com finalidade analgésica e sedativa, não tem evidenciado depressão respiratória, tolerância ou dependência química, mesmo com uso prolongado. A clonidina tem sido utilizada como substituto da

morfina em pacientes que se tornaram tolerantes aos opióides ou que apresentam dificuldade de sedação.

No controle da dor pós-operatória, a clonidina no bloqueio peridural, possibilita analgesia mais prolongada e adequada quando adicionada a menores concentrações dos anestésicos locais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000;93:1345-9.
2. Scholz J, Tonner PH. α_2 -adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000;13:437-42.
3. Nishina K, Mikawa K, Shiga M, et al. Clonidine in paediatric anaesthesia. *Paediatr Anaesth*. 1999;9:187-202.
4. Jeffs SA, Hall JE, Morris S. Comparison of morphine alone with morphine plus clonidine for postoperative patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth*. 2002;89:424-7.
5. Rhee K, Kang K, Kim J, et al. Intravenous clonidine prolongs bupivacaine spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:1001-5.
6. Hackmann T, Friesen M, Allen S, et al. Clonidine facilitates controlled hypotension in adolescent children. *Anesth Analg*. 2003; 96:976-81.
7. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. α_2 and imidazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*. 1999;54:146-65.
8. Fazi L, Jantzen EC, Rose JB, et al. A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medication in the pediatric tonsillectomy patient. *Anesth Analg*. 2001;92:56-61.
9. Cucchiario G, Dagher C. Side-effects of postoperative epidural analgesia in children: a randomized study comparing morphine and clonidine. *Paediatr Anaesth*. 2003;13:318-23.
10. Hall JE, Uhrich, TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusion in humans. *Br J Anaesth*. 2001;86:5-11.
11. Ooi R, Pattison J, Feldman AS. The effects of intravenous clonidine on ventilation. *Anaesthesia*. 1991;46:632-3.
12. Ambrose C, Sale S, Howells R, et al. Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose dependent sedative effects and cardiovascular stability. *Br J Anaesth*. 2000;84:794-6.
13. Kulka PJ, Bressemer M, Tryba M. Clonidine prevents sevoflurane-induced agitation in children. *Anesth Analg*. 2001;93:335-8.
14. Bock M, Kunz P. Comparison of caudal and intravenous clonidine in the prevention of agitation after sevoflurane in children. *Br J Anaesth*. 2002; 88:790-6.
15. De Negri P, Ivani G, Visconti C, et al. The dose-response relationship for clonidine added to a post-operative continuous epidural infusion of ropivacaine in children. *Anesth Analg*. 2001;93:71-6.

Endereço para correspondência:
MARIA CRISTINA SMANIA
Rua São Vicente, 117/301
CEP 90630-180, Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: mcsmania.ez@terra.com.br