

CLAUDIA GISSI DA ROCHA FERREIRA

**CLONIDINA SUBARACNOIDE E RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM
CIRURGIAS CARDÍACAS COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA**

CURITIBA

2011

CLAUDIA GISSI DA ROCHA FERREIRA

**CLONIDINA SUBARACNOIDE E RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM
CIRURGIAS CARDÍACAS COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau acadêmico de Mestre em Clínica Cirúrgica.

Orientador: Professor Dr. Sérgio
Bernardo Tenório

Coordenador: Professor Dr. Antônio Carlos
Ligocki Campos

CURITIBA

2011

Ferreira, Claudia Gissi da Rocha

Clonidina subaracnoide e resposta inflamatória em cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea / Claudia Gissi da Rocha Ferreira. Curitiba. - 2011.

38 f.

Orientador: Professor Dr.Sérgio Bernardo Tenório

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica.

1. Clonidina. 2. Estresse traumático. 3. Cirurgia torácica I. Título. II. Tenório, Sérgio Bernardo.

NLM: WG 169

***Ao meu marido VINÍCIUS e aos meus
filhos GABRIELA e MARCOS .***

***“E conhecereis a verdade e a
verdade vos libertará”.***

João, 8: 32.

AGRADECIMENTOS

Ao **Professor Sérgio Bernardo Tenório**, Coordenador da disciplina de Anestesiologia e professor adjunto da disciplina de Anestesiologia, amigo e orientador, que tornou possível a realização desta pesquisa com o seu incentivo, sua dedicação, sua bondade e seus conhecimentos.

Ao **Professor Dr. Antônio Carlos Ligocki Campos**, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, pelo incentivo a este trabalho.

Ao **Professor Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias**, Ex- coordenador do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, por lutar pelo aprimoramento da Pós-Graduação no país.

Às Anestesiologistas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, **Dr^a Grazyna Maria Asenko da Costa**, **Dr^a Flávia Isabel Scotini**, **Dr^a Caroline Biral Klas** pelo companheirismo, pela amizade e prestimosa colaboração nos momentos em que delas precisei.

Aos Cirurgiões Cardiovasculares do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná **Dr. Danton R da Rocha Loures**(in memoriam), **Dr. Roberto Gomes de Carvalho**, **Dr. Leonardo Andrade Mulinari**, **Dr. Juliano de Souza Mendes**, **Dr. Luis Fernando Kubrusly**

pelo apoio e colaboração, em todas as fases da realização deste trabalho.

*Aos residentes do Serviço de Cirurgia Cardíaca do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná **Dr^a Elis Cristina Marques, Dr. João Claudio Campos Pereira.***

*À equipe de enfermagem do Centro Cirúrgico do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná **Ivete Moscibroski, Ana Clara R. dos Santos, Carmem de Macedo, Andréia Castilho da Silva, Célia Charaid** pelo apoio e colaboração durante a fase de coleta de dados.*

*À equipe do laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná **Mônica Evelise Silveira, Kátia Cristina Boritza, Flávia Kazumi Shibata, Ednéia Oliveira Cavalcanti, Patrícia Rodrigues do Couto.***

*À perfusionista **Ana Jacink dos Santos** pela amizade e apoio*

*À secretária do serviço de Anestesia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná **Miriam Leinker** pelo apoio constante.*

*À **Professora Sônia Maria P. Hübler**, pela revisão de texto.*

*À **Ariane Rivabem e Sarita França Coffani** pela ajuda no abstract.*

RESUMO

As cirurgias cardíacas com uso de circulação extracorpórea (CEC) desencadeiam potente resposta inflamatória. Diversas técnicas e medicamentos buscam modular de maneira eficaz essa resposta. O presente estudo avaliou se a clonidina, fármaco da classe dos α 2 agonistas, administrada por via subaracnoidea, reduz a resposta ao trauma cirúrgico. Estudaram-se 27 pacientes, de ambos os sexos, com idades entre 18 e 75 anos, submetidos a cirurgias cardíacas com uso de CEC. Os procedimentos foram realizados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Os pacientes foram separados por randomização em dois grupos: grupo A (controle) com 15 pacientes e grupo C (clonidina) com 12 pacientes. A anestesia geral foi induzida com propofol ou etomidato, fentanil em dose total máxima de $25\mu\text{g.kg}^{-1}$, pancurônio ou vecurônio. Utilizou-se isoflurano na concentração máxima de 2,5% para a manutenção. Apenas o grupo C foi submetido, após a indução da anestesia geral, à punção lombar para administração de clonidina, na dose de $1\mu\text{g.kg}^{-1}$, com seringa de 1 ml. Pacientes que fizeram uso de ácido acetilsalicílico associado à heparina até 3 dias antes da cirurgia e que, devido à randomização, estariam no grupo clonidina, foram realocados no grupo controle. Procedeu-se dessa maneira com a finalidade de reduzir os riscos de formação de hematoma peridural. Utilizaram-se como marcadores da resposta ao trauma cirúrgico as dosagens sanguíneas de cortisol, glicemia, troponina e lactato. A glicemia, o cortisol e o lactato foram dosados no momento da instalação da pressão arterial invasiva (PAM), dez minutos após a administração da primeira cardioplegia e no momento da sutura da pele, respectivamente denominados tempos 1, 2 e 3. Medidas dinâmicas dos marcadores também foram efetuadas, ou seja, tempo 3 – tempo 2 e tempo 3 – tempo 1. A troponina não foi avaliada durante a circulação extracorpórea (tempo 2). Os resultados das medidas isoladas dos marcadores não revelaram diferenças estatisticamente significativas. Apenas a avaliação dinâmica da glicemia apresentou variação entre os grupos. Concluiu-se que a clonidina espinal em dose de $1\mu\text{g.kg}^{-1}$ não foi capaz de diminuir as dosagens sanguíneas de troponina, cortisol ou lactato. Somente a glicemia sofreu uma menor variação durante o procedimento. Esse fato, já registrado na literatura, ainda necessita de maiores investigações para ser esclarecido.

Palavras-chave: Clonidina. Estresse traumático. Cirurgia torácica.

ABSTRACT

Cardiac surgeries using cardiopulmonary bypass result in a powerful inflammatory response. Several techniques and medicaments try to modulate in an effective way this response. The present study evaluated if the use of clonidine, a drug class of $\alpha 2$ agonists, administered via spinal reduces the surgical stress response. Twenty seven patients of both sexes, aged between 18 and 75, underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) were studied. The procedures were performed at the Hospital de Clinicas of U.F.P.R. The patients were divided randomly into two groups: group A (control) with 15 patients and group C (clonidine) with 12 patients. General anesthesia was induced with propofol or etomidate, fentanyl maximum total dose of $25\mu\text{g.kg}^{-1}$, pancuronium or vecuronium. Maintenance with Isoflurane at the maximum concentration of 2.5%. Only group C was submitted, after induction of general anesthesia, to lumbar puncture for the administration of clonidine, dose of $1\mu\text{g.kg}^{-1}$, with 1 ml syringe. Randomized patients of clonidine group who used aspirin with heparin until 3 days before surgery, were relocated in the control in order to reduce the risk of epidural hematoma. Dosages of blood cortisol, glucose, lactate and troponin were used as markers of inflammatory response and were measured at the time of installation of invasive blood pressure (IBP), ten minutes after the first administration of cardioplegia, and at skin suture, called respectively times 1, 2 and 3. Dynamic measurements of the markers were also made, ie, time 3 - time 2 and time 3 - time 1. Troponin was not evaluated during cardiopulmonary bypass (time 2). Isolated measurements results of markers showed no statistically significant differences. Only the dynamic evaluation of blood glucose showed variation between groups. In conclusion spinal clonidine in dose of $1\mu\text{g.kg}^{-1}$ was not able to decrease blood dosage of troponin, cortisol and lactate. Blood glucose was the only one which suffered a minor variation during the procedure. This fact, already recorded in literature, requires further investigations to be clarified.

Keywords: Clonidine. Traumatic stress. Thoracic surgery.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – REPRESENTAÇÃO DA MEDIANA DO CORTISOL NOS DOIS GRUPOS.....	17
GRÁFICO 2 – REPRESENTAÇÃO DA MEDIANA DA GLICEMIA NOS DOIS GRUPOS.....	18
GRÁFICO 3 REPRESENTAÇÃO DA MEDIANA DO LACTATO NOS DOIS GRUPOS.....	20
GRÁFICO 4 – REPRESENTAÇÃO DA MEDIANA DA TROPONINA NOS DOIS GRUPOS.....	21

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – FRAÇÃO DE EJEÇÃO NO PRÉ-OPERATÓRIO (EM %)	14
TABELA 2 – ENCURTAMENTO PERCENTUAL (EM %)	15
TABELA 3 – DOSAGEM DO CORTISOL (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO) NOS TEMPOS 1, 2 E 3	16
TABELA 4 – DOSAGEM DE GLICEMIA (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO) NOS TEMPOS 1, 2 E 3	18
TABELA 5 – DOSAGEM DO LACTATO SÉRICO (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO) NOS TEMPOS 1, 2 E 3	19
TABELA 6- DOSAGEM DE TROPONINA (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO) NOS TEMPOS 1 E 3	21

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS GERAIS	3
1.1.2 Objetivos específicos	3
2 REVISÃO DE LITERATURA	4
3 MATERIAL E MÉTODOS	7
3.1 CASUÍSTICA	7
3.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES	7
3.2.1 Critérios de inclusão	7
3.2.2 Critérios de exclusão	7
3.3 TÉCNICA ANESTÉSICA	8
3.4 CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA	9
3.5 DADOS AVALIADOS	10
3.5.1 Marcadores endócrinos-metabólicos	10
3.5.2 Métodos de análise laboratorial	10
3.5.2.1 Análise do cortisol	10
3.5.2.2 Análise da troponina	10
3.5.2.3 Análise da glicemia	11
3.5.2.4 Análise do lactato	11
3.6 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS	11
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	12
4 RESULTADOS	13

5 DISCUSSÃO	23
5.1 A RESPOSTA ENDOCRINO-METABÓLICA DO ORGANISMO EM CIRURGIA CARDÍACA	23
5.2 OS MARCADORES UTILIZADOS PARA AVALIAR A RESPOSTA INFLAMATÓRIA NO PRESENTE ESTUDO	24
5.2.1 Troponina	24
5.2.2 Cortisol	25
5.2.3 Glicemia	25
5.3.4 Lactato.....	26
5.3 O USO DOS BLOQUEIOS NO NEUROEIXO EM CIRURGIAS CARDÍACAS	27
5.4 O USO DA CLONIDINA COMO PROTEÇÃO AO TRAUMA CIRÚRGICO.....	27
5.5 O COMPORTAMENTO DA GLICEMIA NO PRESENTE ESTUDO	29
5.6 OS RESULTADOS DO PRESENTE ESTUDO	29
6 CONCLUSÕES	30
REFERÊNCIAS	31
ANEXOS	39

1 INTRODUÇÃO

Ao conjunto de alterações neuroendócrinas, metabólicas e inflamatórias causadas por condições diversas como a septicemia, as queimaduras graves ou o trauma cirúrgico dá-se o nome de resposta ao estresse. A magnitude dessas alterações é diretamente proporcional à intensidade do trauma (DESBOROUGH, 2000; BURTON, NICHOLSON, HALL, 2004).

Embora essas respostas tenham a finalidade de preparar o organismo para a defesa, podem, dependendo da sua intensidade, causar profundas mudanças na homeostasia durante e após uma cirurgia. Tais modificações resultam em catabolismo proteico, lesão tissular (BURTON, NICHOLSON, HALL, 2004), alteração na defesa imunológica, hipertensão arterial, aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, acidentes vasculares, aumento das taxas de infecção, entre outros (RODGERS et al, 2000).

O papel da anestesia no bloqueio da resposta endócrino-metabólico-inflamatória causada pelo trauma cirúrgico tem sido objeto de vários estudos, os quais apresentam resultados diferentes, dependendo da técnica anestésica, das drogas utilizadas, bem como da via pela qual é administrada.

No caso dos opioides, Anand e Hickey demonstraram, em uma série de neonatos submetidos a cirurgias cardíacas, ter havido significativa redução na incidência de septicemia, óbitos e na produção dos hormônios suprarrenais e hipofisários nos pacientes que haviam recebido altas doses de sufentanil ($>75\mu\text{.kg}^{-1}$) em comparação ao grupo que recebera apenas anestesia geral superficial (ANAND, HICKEY, 1992).

A clonidina, droga que pertence à classe dos $\alpha 2$ agonistas, tem revelado capacidade moduladora da resposta ao estresse. A administração da clonidina sistêmica em 84 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca resultou em redução significativa nos níveis de norepinefrina durante o período per-operatório (MORIN, GELDER, SCHWARZ et al, 2004).

Do mesmo modo, pesquisa realizada em 2006 por Schneemilch et al revelou a eficácia da droga em controlar parâmetros hemodinâmicos e a liberação de

cortisol, adrenalina e noradrenalina em 80 pacientes submetidos à endarterectomia de carótida sob anestesia regional (SCHNEEMILCH et al, 2006).

A administração de drogas sobre o neuroeixo com a finalidade de diminuir a dor pós-operatória e inibir a resposta ao trauma cirúrgico continua sendo amplamente estudada.

A anestesia raquidiana alta conferiu proteção das respostas ao estresse cirúrgico em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, demonstrada por níveis significativamente mais baixos de adrenalina, noradrenalina e cortisol, além de menor disfunção de receptores β atriais (LEE et al, 2003). No entanto, em outras pesquisas, o bloqueio do neuroeixo com anestésico local não foi capaz de modificar a resposta ao estresse. Por exemplo, um grupo de pesquisadores não conseguiu demonstrar diferenças nos níveis plasmáticos do cortisol, hormônio adrenocorticotrófico, citocinas e proteína C entre pacientes submetidos a cirurgias do esôfago os quais receberam apenas anestesia geral ou anestesia geral associada ao bloqueio completo do neuroeixo, obtido com a infusão de anestésico local por um catéter lombar e outro cervical (YOKOYAMA et al, 2005).

A clonidina foi usada pela primeira vez por via espinal em humanos em 1984. Parece ser capaz de modular a dor pela redução na liberação de neurotransmissores excitatórios nos neurônios pré-sinápticos e pela extrusão do potássio nos neurônios pós-sinápticos hiperpolarizando-os (EISENACH, KOCK, KLIMSCHA, 1996). Essa ação foi comprovada na clínica pelo bloqueio da dor observada em pacientes que receberam apenas a clonidina no neuroeixo (CHIAR et al, 1999).

Diversos estudos atestam o prolongamento da ação analgésica do anestésico local quando a clonidina foi associada. Uma dose de $1\mu\text{.kg}^{-1}$ de clonidina adicionada à bupivacaína hiperbárica prolongou de 67 para 111 minutos a duração do bloqueio sensitivo e motor em neonatos (ROCHETTE et al, 2004). O mesmo efeito foi observado com o uso de baixa dose de clonidina (15 μg) associada à bupivacaína em pacientes submetidos à artroscopia de joelho em regime ambulatorial (TUIJL et al, 2008).

No entanto, há outras ações da clonidina na medula cujos efeitos clínicos ainda necessitam ser investigados. Sem haver explicação clara dos mecanismos envolvidos, pacientes submetidos a cirurgias do pulmão que receberam clonidina

espinhal tiveram reduzidos no plasma o número de leucócitos e neutrófilos (NOVAK-JANKOVIC et al, 2000).

A clonidina parece atuar em receptores NMDA e muscarínicos do corno dorsal da medula espinhal, o que poderia lhe conferir ações sobre a dor crônica e a inflamação (DE KOCK et al, 1997; ROH, WOO, SEO-YEON, 2008).

1.1 OBJETIVOS GERAIS

O presente estudo pretende avaliar se a clonidina administrada em nível espinhal, na dose de $1\mu\text{ kg}^{-1}$, é capaz de modificar a resposta ao trauma cirúrgico em pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC).

1.1.2 Objetivo específico

Constitui objetivo específico a análise, em diversos momentos, da dosagem sanguínea de:

1. Cortisol
2. Glicemia
3. Lactato
4. Troponina I

2 REVISÃO DE LITERATURA

Algumas investigações sobre as respostas fisiológicas ao trauma datam da década de 30 do século passado. Estão envolvidos nessa resposta os sistemas simpático, imunológico, endócrino e hematológico (DESBOROUGH, 2000).

Quando essa reação protetora perde seus mecanismos autolimitantes, o efeito protetor torna-se lesivo, caracterizando uma “reação contra o hospedeiro”. A magnitude dessa reação está diretamente ligada à intensidade do trauma e pode ser dividida em duas fases: pró-inflamatória e anti-inflamatória. Interleucinas, fator de necrose tumoral, adrenalina, noradrenalina, cortisol e glicemia são utilizados como marcadores da resposta inflamatória (BURTON, NICHOLSON, HALL, 2004; DESBOROUGH, 2000; LAFFEY, BOYLAN, CHENG, 2002; ERKAN et al, 2005).

A anestesia é fator de peso na tentativa de controle da resposta ao estresse, tanto por meio da escolha da técnica quanto dos medicamentos utilizados. A realização dos bloqueios do neuroeixo parece apresentar benefícios quanto à diminuição da morbimortalidade (RODGERS et al, 2000). Estudo realizado em 2008 que comparou o uso de anestesia geral venosa total com anestesia geral veno-inalatória em pacientes submetidos a procedimento laparoscópico demonstrou superioridade da técnica venosa na inibição da resposta ao estresse (MARANA et al, 2008). Além disso, propriedades de pré-condicionamento cardíaco e de otimização da microcirculação são atribuídas a diversos anestésicos (TUREK et al, 2009; PASQUALIN, AULER, 2008).

Cirurgias cardíacas que utilizam circulação extracorpórea (CEC) apresentam resposta inflamatória intensa. Dentre os fatores que acentuam a inflamação estão: o contato do sangue com a superfície não endotelial da máquina de circulação, a ocorrência de endotoxemia, hipotermia e mesmo transfusões sanguíneas. Evidências crescentes sugerem que medidas para o controle da resposta inflamatória seriam especialmente benéficas em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca (LAFFEY, BOYLAN, CHENG, 2002; MAHARAJ, LAFFEY, 2004).

Durante esse tipo de procedimento, o coração responde com um processo inflamatório próprio e, como na reação sistêmica, também libera citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. A elevação da interleucina 8, por exemplo,

relaciona-se diretamente com a dosagem de troponina I no pós-operatório. Do mesmo modo, a relação entre a diminuição da resposta inflamatória e a diminuição da lesão de reperfusão miocárdica já foi evidenciada em alguns estudos (SULEIMAN, ZACHAROWSKI, ANGELINE, 2008).

No entanto, a realização de cirurgias de revascularização do miocárdio sem o uso de CEC não conseguiu diminuir os marcadores de lesão miocárdica, apesar de reduzir a reação inflamatória sistêmica (RASMUSSEN et al, 2007; ORHAN et al, 2007).

O uso dos bloqueios de neuroeixo durante cirurgias cardíacas ainda é muito controverso. Em 2005, estudo realizado com 120 pacientes não encontrou efeitos protetores sobre o miocárdio com o uso de bloqueio peridural torácico associado à anestesia geral em cirurgias cardíacas (BARRINGTON et al, 2005). Porém, a mesma pesquisa demonstrou efeito positivo sobre a avaliação da dor e na diminuição do tempo para extubação. Em pequena série de 15 pacientes, Noiseux et al descreveram a realização de cirurgias de revascularização miocárdica, sem CEC, sob bloqueio peridural associado a bloqueio femoral, sem anestesia geral. Desses, três pacientes necessitaram de conversão para anestesia geral e foram extubados imediatamente após o término do procedimento (NOISEUX et al, 2008).

A formação de hematoma subdural devido à anticoagulação necessária para o uso de CEC é importante limitação para a utilização dos bloqueios espinhais nas cirurgias cardíacas (CHANEY, 2005). O desenvolvimento de protocolos mais rígidos para a efetivação desses bloqueios, mesmo na vigência de anticoagulação, e os estudos demonstrando sua segurança, podem contribuir para sua popularização (ROYSE, 2008; GOGARTEN, 2006; LLAU, FERRANDIS, 2009).

O aumento dos níveis sanguíneos de troponina I como fator independente de prognóstico em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca está estabelecido (NESHER et al, 2008). A intensidade da elevação desse marcador varia de acordo com o tipo de cirurgia. Deve-se ter em mente que o aumento da complexidade do procedimento eleva simultaneamente o tempo de circulação extracorpórea e o trauma direto sobre o músculo cardíaco produzido pela manipulação cirúrgica (CROAL et al, 2006).

Estudos realizados em pacientes de terapia intensiva demonstram a elevação da troponina não relacionada às síndromes coronarianas, mas a sepses, reforçando

o poder de lesão dos processos inflamatórios sobre o músculo cardíaco (BARRY, BARTH, HOWELL, 2008).

A síntese da clonidina ocorreu no início de 1960. Na ocasião, verificou-se que ela produzia vasoconstrição via receptores α adrenérgicos. No entanto, durante sua avaliação clínica como descongestionante nasal, foram descobertas suas ações de hipotensão, bradicardia e sedação (SIMONETTI, VALINETTI, FERREIRA, 1997).

Além de seu uso como anti-hipertensivo, a clonidina passou a ser investigada para diversas outras atuações, especialmente dentro da anestesiologia e no tratamento das dores agudas e crônicas.

Seu mecanismo de ação ainda não foi inteiramente esclarecido. Em princípio, trata-se de um α 2 agonista com ações em receptores periféricos, no cérebro (*Locus coeruleus*) e no corno dorsal da medula. Há dados sugestivos de ligação da clonidina a receptores imidazólicos também no cérebro e em tecidos periféricos (SIMONETTI, VALINETTI, FERREIRA, 1997).

A progressão dos estudos tornou a clonidina uma droga cada vez mais atrativa, uma vez que revelou importantes ações. Entre elas, o aumento da duração e da qualidade anestésicas quando a clonidina é associada aos anestésicos locais nos bloqueios de neuroeixo. Seu uso como medicação pré-anestésica livre de depressão respiratória e sua capacidade de reduzir tanto a resposta inflamatória quanto a isquemia miocárdica perioperatórias vêm sendo investigados (DOSSOW, BAEHR, MOSHIRZADEH et al, 2006; WALLACE, 2006).

Aparentemente a ação da clonidina sobre o corno dorsal da medula apresenta características especiais. O efeito analgésico da administração epidural ou intratecal mostra-se superior ao uso sistêmico, além de combater a hiperalgesia pós-operatória (LAVAND'HOMME, ROELANTS, WATERLOOS et al, 2008; DE KOCK, LAVAND'HOMME, WATERLOOS, 2005).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Após a aprovação pelo Comitê de Ética da Instituição e a obtenção do termo de consentimento escrito, foram incluídos no estudo 27 pacientes adultos submetidos a cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea (CEC), entre março de 2009 e maio de 2010. Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado e não encoberto. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos, denominados grupo A (controle) e grupo C (clonidina).

3.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES

3.2.1 Critérios de Inclusão

- a) Faixa etária entre 18 e 75 anos.
- b) Estado físico ASA II ou III de acordo com a *American Society of Anesthesiologists* (Anexo I).
- c) Classe funcional I ou II, de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA – Anexo 2).
- d) Pacientes que aceitaram participar do estudo.

3.2.2 Critérios de exclusão

- a) Infarto do miocárdio há menos de seis semanas.
- b) Lesões na pele no local de punção lombar.
- c) Lesões neurológicas e medulares.
- d) Alterações na coagulação sanguínea.
- e) Cirurgias de emergência.

- f) Punção lombar com sangramento.
- g) Uso de clonidina.
- h) Uso de corticosteróides.

Pacientes que, seguindo-se a randomização, seriam incluídos no grupo clonidina e tivessem recebido ácido acetilsalicílico associado à heparina nos três dias anteriores à cirurgia seriam relocados no grupo controle.

3.3 TÉCNICA ANESTÉSICA

Todos os pacientes foram submetidos à idêntica técnica de anestesia geral que consistia de:

- a) Anestesia local com lidocaína 2%, sem vasoconstritor, para realização da primeira punção venosa.
- b) Administração de 0,05mg. kg⁻¹ de diazepam ou 0,03mg kg⁻¹ de midazolam e 50 a 100µg de fentanil.
- c) Administração de oxigênio sob máscara facial 2l.min⁻¹.
- d) Anestesia local com lidocaína 2%, sem vasoconstritor, para cateterização arterial periférica (artéria radial ou ulnar) e segunda punção venosa.
- e) Indução da anestesia com etomidato 0,2 a 0,5 mg kg⁻¹ ou propofol 1,0 a 2,5 mg.kg⁻¹, fentanil até 5µg.kg⁻¹ e pancurônio ou vecurônio 0,1 mg.kg⁻¹ para o relaxamento muscular.
- f) Manutenção da anestesia com fentanil na dose total máxima de 25µg.kg.⁻¹, distribuídos durante o procedimento, e isoflurano na concentração máxima de 2,5%.
- g) Os pacientes alocados no grupo C logo após a intubação traqueal eram colocados em decúbito lateral e submetidos à punção lombar com agulha descartável 25G, tipo Quincke. Tão logo o líquido fluía pela agulha, eram

administrados $1\mu\text{g.kg}^{-1}$ de clonidina, utilizando-se seringa de 1 ml. Respeitou-se um intervalo de pelo menos 1 hora entre a punção lombar e a heparinização.

- h) Drogas vasoativas poderiam ser utilizadas a qualquer momento de acordo com decisão do anestesiológista responsável.
- i) Todos os pacientes foram monitorizados com eletrocardiograma contínuo com análise do segmento ST, temperatura nasofaríngea, pressão arterial invasiva, capnografia, oximetria de pulso, diurese, gasometria arterial e monitorização ventilatória com espirometria e análise de gases.

3.4 CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

A circulação extracorpórea (CEC) foi realizada com equipamentos das marcas Braile biomédica© ou NIPRO, com oxigenadores das respectivas marcas. Utilizou-se para a infusão de sangue da máquina de CEC para o paciente bombas centrífugas das marcas Medtronic® ou TERUMO. Durante todo o período de CEC, a temperatura foi mantida sempre acima de 31°C .

O *prime* utilizado para preenchimento do circuito foi de 1000 ml de solução fisiológica 0,9% e 1000 ml de solução de ringer com lactato. Foi administrado manitol na dose de 1g.kg^{-1} no transcorrer da circulação extracorpórea.

A solução cardioplégica sanguínea administrada foi composta de:

- a) Solução de indução: ringer lactato 400ml, cloreto de potássio a 19,1% 20ml, bicarbonato de sódio a 8,4% 13ml, sulfato de magnésio a 50% 5ml.
- b) Solução de manutenção: ringer lactato 400ml, cloreto de potássio a 19,1% 10ml, bicarbonato de sódio a 8,4% 7ml, sulfato de magnésio a 50% 5ml.

3.5 DADOS AVALIADOS

3.5.1 Marcadores endócrino- metabólicos

Foram utilizados como marcadores da resposta ao estresse cirúrgico e de lesão miocárdica:

- a) Glicemia (valores de referência : 70- 110 mg.dl.⁻¹)
- b) Cortisol (valores de referência : 3,7-19,4 ug.dl.⁻¹)
- c) Ácido láctico (valores de referência : 0,5-2,00 mmol.L.⁻¹)
- d) Troponina I (valores de referência : inferior à 0,30 ng.ml.⁻¹)

Os momentos de colheita de amostras foram designados:

Tempo 1 – punção arterial para monitorização de pressão invasiva (PAM).

Tempo 2 - dez minutos após a administração da primeira dose de cardioplegia.

Tempo 3 – durante a sutura da pele.

Foram dosados nos tempos 1 e 3 glicemia, cortisol, troponina I e lactato. No tempo 2, foram dosados glicemia, lactato e cortisol.

3.5.2 Métodos de análise laboratorial

3.5.2.1 Análise do cortisol

A metodologia usada para medir o cortisol foi imunoensaio quimioluminescente por micropartícula (CMIA) e o equipamento utilizado foi Architect 8200 do Laboratório Abbott, com kit reagente da mesma marca.

3.5.2.2 Análise da troponina I

A metodologia usada para medir a troponina I foi imunoensaio quimioluminescente por micropartícula (CMIA) e o equipamento utilizado foi Architect 8200 do Laboratório Abbott, com kit reagente da mesma marca.

3.5.2.3 Análise da glicemia

A metodologia usada para medir a glicemia foi enzimático colorimétrico: Hexoquinase/G-6-PDH e o equipamento utilizado foi Architect C8000 do Laboratório Abbott, com kit reagente da mesma marca.

3.5.2.4 Análise do lactato

A metodologia usada para medir o lactato foi Amperometria-Biosensor da Siemens e o equipamento utilizado foi o Gasômetro Siemeens-Bayer Rapidilab 860. O medidor foi o Eletrodo Siemens.

3.6 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS

Foram registradas (ANEXO 5) as variáveis hemodinâmicas de:

- a) pressão arterial média;
- b) frequência cardíaca.

Momentos de registro:

- a) instalação da pressão arterial invasiva (H1);
- b) 10 minutos após a indução da anestesia (H2);
- c) 10 minutos após a toracotomia (H3);
- d) 10 minutos após entrada em CEC (H4);
- e) 10 minutos após a saída de CEC (H5);
- f) durante a sutura da pele (H6).

Foram registradas as variações de hematócrito, hemoglobina, cálcio não ionizado e ph nos tempos 1, 2 e 3 (ANEXO 6). Registrou-se também os níveis pré operatórios de creatinina plasmática (ANEXO 3).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para cada uma das variáveis quantitativas, testou-se a hipótese nula de que os resultados no grupo controle não diferem dos resultados do grupo clonidina versus a hipótese alternativa de resultados diferentes.

Para variáveis em que houve avaliação em diferentes momentos, foi considerada para cada variável a variação absoluta dos resultados imediatamente subsequentes (momento posterior menos momento anterior) e também a variação de resultados entre o momento final (tempo 3) menos o momento inicial (tempo 1). Com base nessa especificação, testou-se a hipótese nula de variações iguais nos dois grupos versus a hipótese alternativa de variações diferentes.

Para comparação dos grupos em relação a variáveis quantitativas, foi considerado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para descrição dessas variáveis foram consideradas as estatísticas de média, mediana, desvio padrão, valores mínimos e máximos. Para descrição de variáveis de natureza qualitativa, foram consideradas frequências e percentuais. Valores de p menores do que 0,05 indicaram significância estatística.

4 RESULTADOS

Participaram do estudo 27 pacientes, sendo 15 no grupo controle e 12 no da clonidina. Os grupos foram homogêneos quanto à idade, à fração de ejeção e à fração de encurtamento percentual. Os valores para idade, creatinina plasmática, duração da CEC, fração dos pacientes com hipertensão arterial, fração dos pacientes com diabetes melito e fração dos pacientes sob terapia com betabloqueador, cirurgia valvar e cirurgia de revascularização do miocárdio foram, respectivamente, para os grupos controle e clonidina:

- a) Idade: $52,53 \pm 13,10$ anos x $51,75 \pm 14,75$ anos ($p=0,885$).
- b) Taxa de creatinina plasmática: $1,15 \pm 0,38$ mg /dl x $1,09 \pm 0,280$ ($p= 0,684$).
- c) Duração da circulação extracorpórea: $92,27 \pm 23,53$ e $78,75 \pm 37,13$ min ($p=0,260$).
- d) Percentual de pacientes com hipertensão arterial: 60% x 66,7%.
- e) Percentual de pacientes com diabetes melito: 13,3% x 16,7%.
- f) Percentual de pacientes em uso de betabloqueador: 60% x 33,3%.
- g) A proporção de pacientes submetidos à cirurgia valvar nos grupos controle e clonidina foi, respectivamente, de 40% e 75%.
- h) A proporção de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio nos grupos controle e clonidina foi, respectivamente, de 60% e 25%.

Na tabela 1 encontram-se os valores das frações de ejeção pré-operatórias nos dois grupos.

TABELA 1 – FRAÇÃO DE EJEÇÃO NO PRÉ-OPERATÓRIO (EM %)	
GRUPO CONTROLE	GRUPO CLONIDINA
60	67
69	58
63	33
57	63
31	50
57	68
49	67
24,6	80
69,6	60
74	74
70	40
67	68
67	
54	
70	

Sem diferença estatística ($p=0,737$)

Na tabela 2 encontram-se os valores de encurtamento percentual pré-operatório nos dois grupos

TABELA 2- ENCURTAMENTO PERCENTUAL (EM %)	
GRUPO CONTROLE	GRUPO CLONIDINA
31,9	38,1
38,3	31,7
34	16,2
30	34
14,9	25,5
30	38
24,4	38
48	48,9
39,1	33
42,5	44
38	20,3
37,5	
37,7	
27,5	
44	

Sem diferença estatística ($p=0,762$)

A dosagem de cortisol plasmático nos grupos controle e clonidina está representada na tabela 3

TABELA 3 – DOSAGEM DO CORTISOL (MÉDIA ±DESVIO PADRÃO) NOS TEMPOS 1, 2, E 3

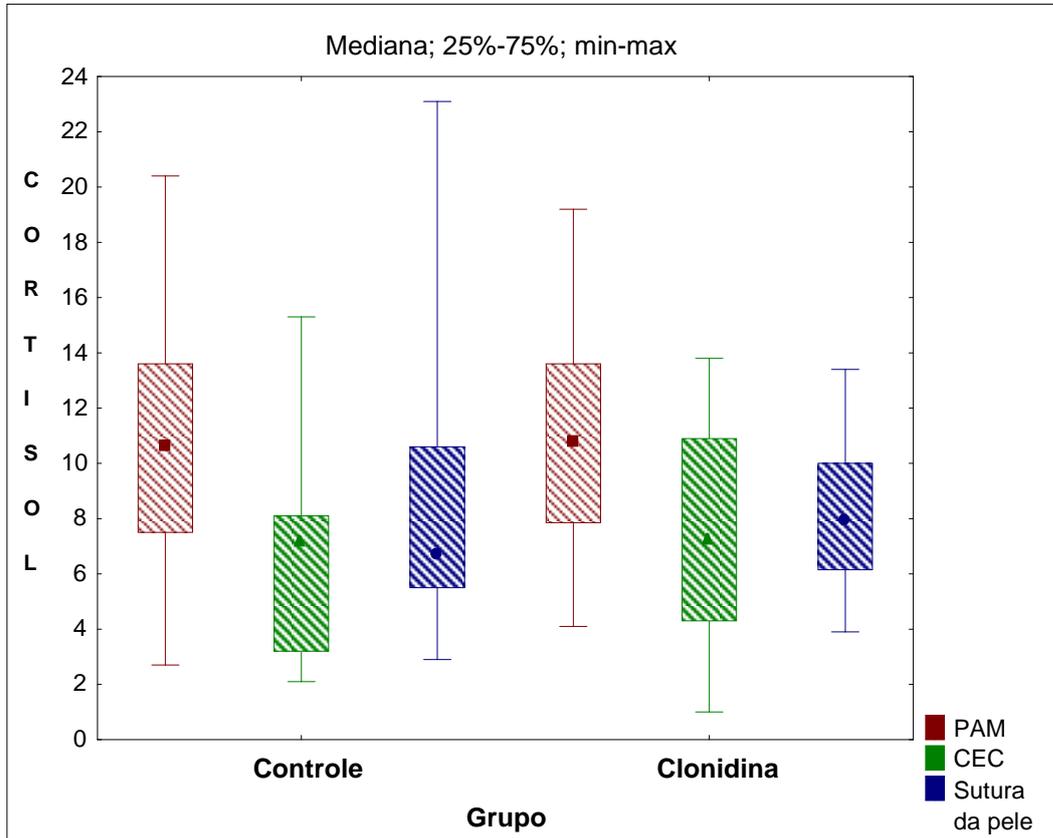
	GRUPO CONTROLE Ug.dl. ⁻¹	GRUPO CLONIDINA Ug.dl. ⁻¹	VALOR DE p
TEMPO 1	11,09 ± 4,93	11,9 ± 4,47	0,997 *NS
TEMPO 2	7,09 ± 4,13	7,49 ± 3,77	0,727 *NS
TEMPO 3	9,06 ± 5,91	8,16 ± 2,93	0,667 *NS
Diferença 2,1	-3,993 ± 5,386	-4,009 ± 6,102	0,893 *NS
Diferença 3,2	1,971 ± 2,539	0,818 ± 1,746	0,244 *NS
Diferença 3,1	2,02 ± 7,21	2,93 ± 7,08	0,980 *NS

TEMPO 1: punção de PAM; TEMPO 2: 10 min após a 1ª cardioplegia; TEMPO 3: sutura da pele;

*NS sem significância estatística

No gráfico 1 encontra-se a representada as variações dos valores de cortisol ao longo do procedimento.

GRÁFICO 1- REPRESENTAÇÃO DA MEDIANA DO CORTISOL NOS DOIS GRUPOS (PAM= pressão arterial média;CEC= circulação extracorpórea).



Os valores de glicemia estão representados na tabela 4 e no gráfico 2.

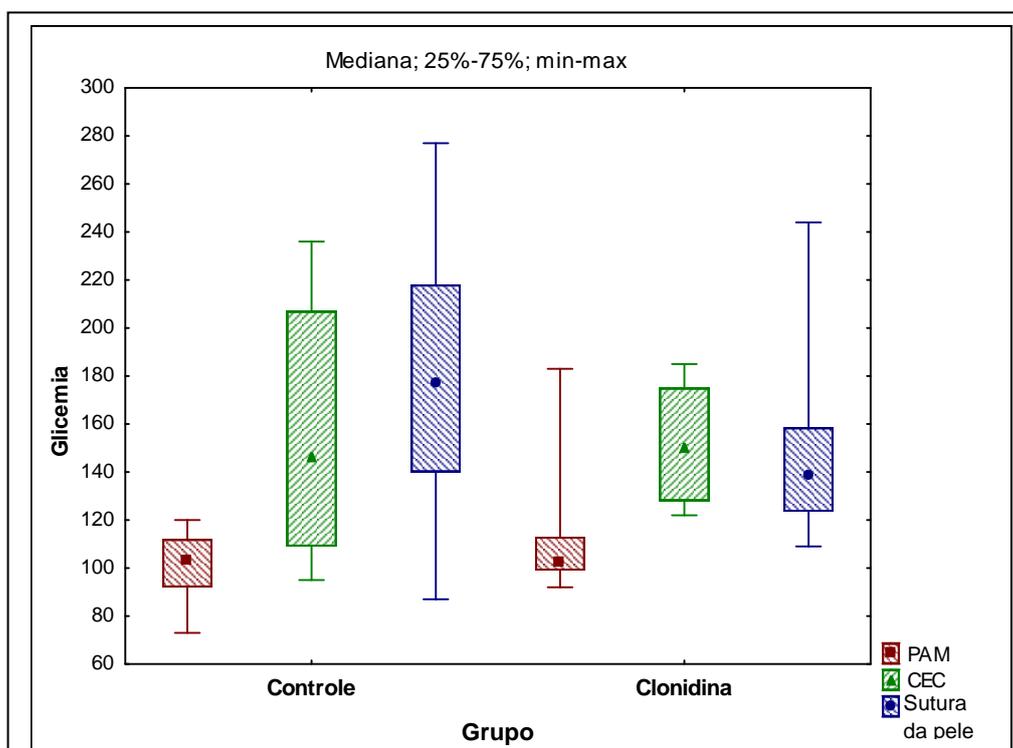
TABELA 4- DOSAGEM DA GLICEMIA (MÉDIA ±DESVIO PADRÃO) NOS TEMPOS 1, 2 E 3

	GRUPO CONTROLE mg.dl. ⁻¹	GRUPO CLONIDINA mg.dl. ⁻¹	VALOR DE p
TEMPO 1	101,4 ±12,84	109,75 ± 24,42	0,615 *NS
TEMPO 2	154,4 ± 48,69	150,64 ± 22,1	0,919 *NS
TEMPO 3	176,13 ± 57,38	146,67 ± 36,7	0,126 *NS
Diferença 2,1	53 ±39,86	39,821 ±23,63	0,433 *NS
Diferença 3,2	21,73 ± 25,14	-2,83 ± 29,13	0,027 **S
Diferença 3,1	74,73 ± 48,41	36,92 ± 17,49	0,047 **S

TEMPO1: punção de PAM; TEMPO 2: 10 min após a 1ª cardioplegia; TEMPO 3: sutura da pele; * NS sem significância estatística; **S com significância estatística

GRÁFICO 2 – REPRESENTAÇÃO DA MEDIANA DA GLICEMIA NOS

DOIS GRUPOS(PAM= pressão arterial média;CEC= circulação extracorpórea).



Na tabela 5, estão demonstrados os valores do lactato sérico nos dois grupos.

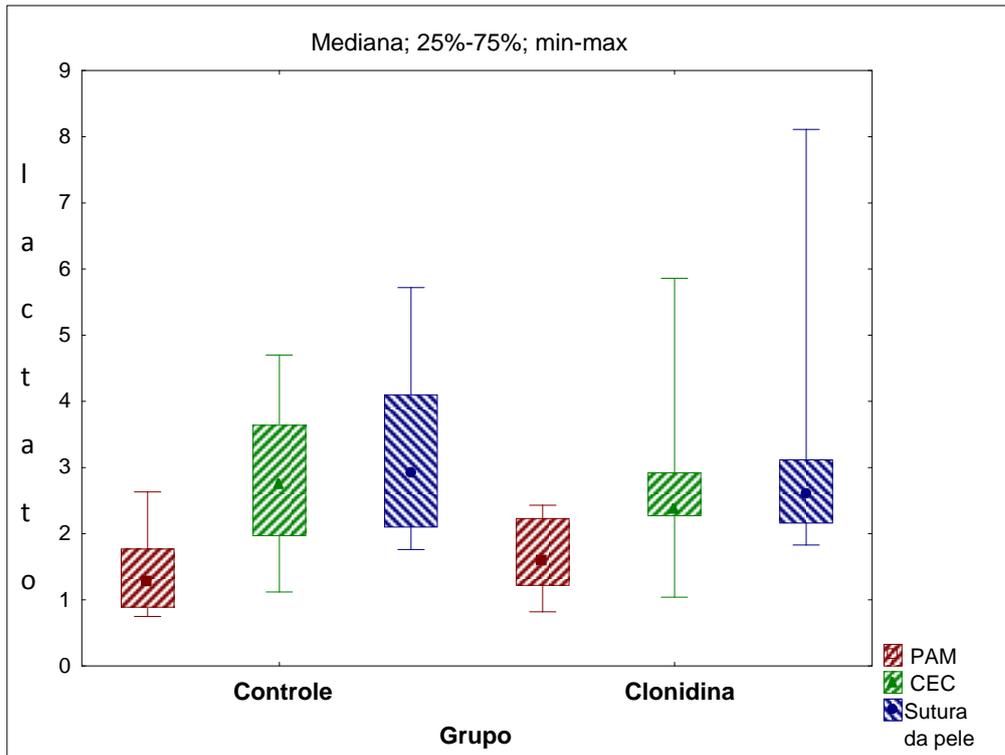
TABELA 5: DOSAGEM DO LACTATO SÉRICO (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) NOS TEMPOS 1, 2 E 3

	GRUPO CONTROLE mmol.l. ⁻¹	GRUPO CLONIDINA mmol.l. ⁻¹	VALOR DE p
TEMPO 1	1,35 \pm 0,55	1,68 \pm 0,56	0,152 *NS
TEMPO 2	2,8 \pm 0,98	2,64 \pm 1,19	0,702 *NS
TEMPO 3	3,29 \pm 1,39	3,16 \pm 1,78	0,719 *NS
Diferença 2,1	1,446 \pm 0,947	0,895 \pm 1	0,077 *NS
Diferença 3,2	0,485 \pm 0,901	0,605 \pm 1	0,0761 *NS
Diferença 3,1	1,931 \pm 1,312	1,487 \pm 1,715	0,126 *NS

TEMPO 1: punção de PAM; TEMPO 2: 10 min após a 1ª cardioplegia; TEMPO 3: sutura da pele; * NS sem significância estatística

Nos gráficos 3 e 4, encontram-se as representações gráficas das dosagens de lactato e troponina nos dois grupos.

GRÁFICO 3-REPRESENTAÇÃO DA MEDIANA DO LACTATO NOS DOIS GRUPOS (PAM= pressão arterial média;CEC= circulação extracorpórea).



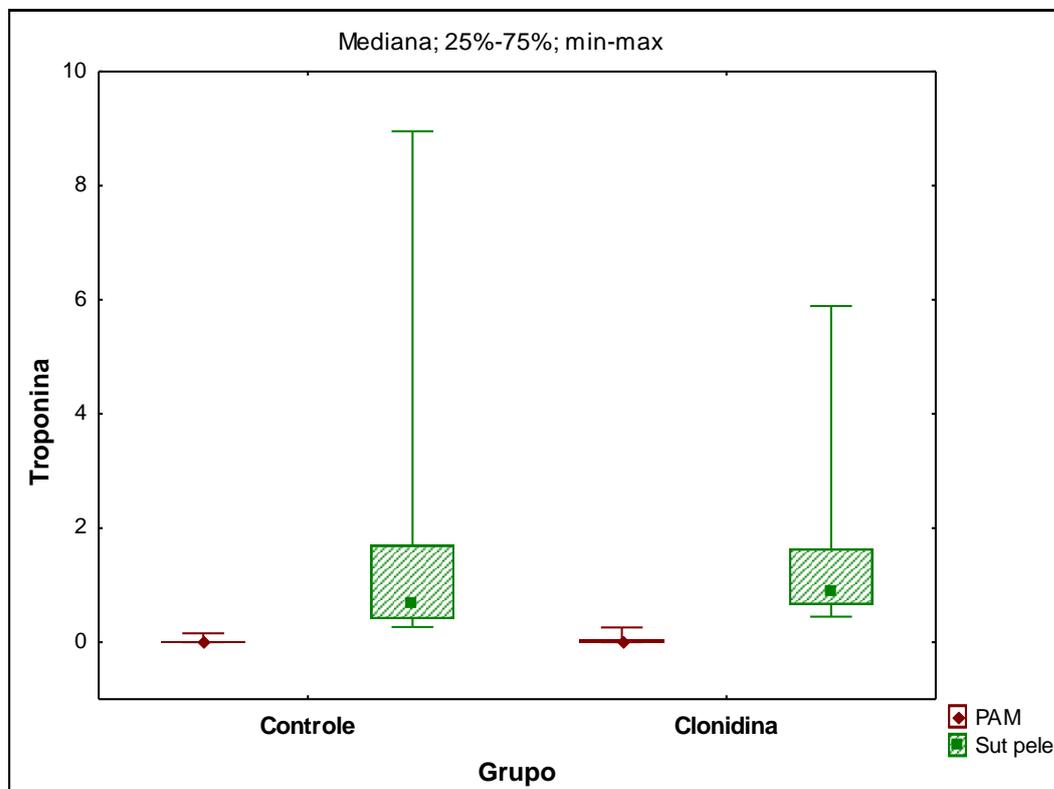
Na tabela 6 e no gráfico 4, estão demonstrados os valores da troponina nos dois grupos.

TABELA 6 - DOSAGEM DA TROPONINA (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO NOS TEMPOS 1 E 3)

	GRUPO CONTROLE μ/dl	GRUPO CLONIDINA μ/dl	VALOR DE p
TEMPO 1	0,021 ± 0,04	0,039 ± 0,072	0,399 *NS
TEMPO 3	1,571 ± 2,289	1,575 ± 1,636	0,236 *NS
TEMPO 3 - 1	1,550 ± 2,298	1,536 ± 1,657	0,299 *NS

TEMPO 1 punção de PAM; TEMPO 3 sutura da pele; * NS sem significância estatística

GRÁFICO 4-REPRESENTAÇÃO DA MEDIANA DA TROPONINA NOS DOIS GRUPOS (PAM= pressão arterial média)



Não houve diferença estatística ao nível de significância de 5% para os níveis sanguíneos de troponina, lactato, glicemia ou cortisol em todos os tempos analisados de forma isolada.

A análise da variação dos marcadores utilizados revelou variação estatisticamente significativa apenas nos valores da glicemia quando calculou-se:

1. Valor da glicemia na sutura da pele (tempo 3) – valor da glicemia 10 minutos após a primeira cardioplegia (tempo2) $p=0,030$
2. Valor da glicemia na sutura da pele(tempo 3) – valor da glicemia na punção da PAM (tempo 1) $p=0,047$.

Portanto, aceita-se a hipótese nula de que as variações de troponina, cortisol e lactato entre a sutura da pele e o momento da punção arterial seja igual nos dois grupos (valores de p respectivamente 0,299; 0,980; e 0,339).No entanto, rejeita-se a hipótese nula de que a variação das medidas de glicemia nos tempos de sutura da pele e punção arterial não diferem entre os grupos (valor de $p=0,047$).

5 DISCUSSÃO

O presente estudo foi elaborado para testar a hipótese de que a clonidina espinhal pode minimizar a resposta endócrino-metabólica e inflamatória no trauma cirúrgico em pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca com CEC.

5.1- A RESPOSTA ENDÓCRINO-METABÓLICA DO ORGANISMO EM CIRURGIA CARDÍACA

Os mecanismos de resposta do organismo ao trauma causado pela cirurgia, assim como os meios para protegê-lo das suas consequências, foram objeto de inúmeras pesquisas, especialmente em cirurgias cardíacas (KULKA, TRYBA, ZENZ, 1995; MARANA et al, 2008; ALLAN et al, 2010).

A ativação do sistema nervoso simpático e do sistema neuroendócrino como resposta ao estresse cirúrgico implica no comprometimento da microcirculação, podendo levar a graves complicações em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte. Parece haver evidências científicas de que agentes e técnicas anestésicas podem modular essas alterações (TUREK et al, 2009; MARANA et al, 2008; SULEIMAN, ZACHAROWSKI, ANGELINI, 2008).

Há evidências científicas de que a resposta ao estresse e suas consequências são mais intensas em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, como as cirurgias cardíacas com CEC, pela intensa exposição do sangue às superfícies não endoteliais do sistema (WARREN et al, 2009).

Na busca de melhor proteção ao estresse cirúrgico nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, foram introduzidas diversas modificações nos materiais de CEC, como superfícies heparinizadas e a redução do tamanho do circuito de CEC (MAHARAJ, LAFFEY, 2004) com resultados ainda insatisfatórios.

A contribuição da anestesiologia tem sido no uso de opioides em altas doses para prover completo bloqueio das respostas do organismo à agressão. No entanto, o uso de doses altas dessa substância irá prolongar a duração da assistência ventilatória no pós-operatório, o que por si é causa de aumento de complicações respiratórias e da morbimortalidade.

O presente estudo foi elaborado para avaliar o papel da clonidina administrada pela via espinhal na modificação das respostas ao estresse cirúrgico.

5.2- OS MARCADORES UTILIZADOS PARA AVALIAR A RESPOSTA INFLAMATÓRIA NO PRESENTE ESTUDO

Os níveis plasmáticos de troponina, cortisol, ácido láctico e glicose foram os marcadores utilizados, neste trabalho, para a avaliação da resposta ao estresse cirúrgico.

5.2.1 Troponina

A troponina é parte do complexo que regula a interação entre a actina e a miosina, tendo papel essencial no ciclo de contração-relaxamento da miofibrilas. A elevação nos níveis sanguíneos da sua isoforma troponina I, presente no músculo cardíaco, indica sofrimento miocárdico. A troponina I pode estar elevada em condições não obrigatoriamente associadas ao infarto do miocárdio (BARRY, BARTH, HOWELL, 2008).

Em pesquisa realizada em unidades de terapia intensiva, observou-se a elevação dos níveis de troponina em pacientes sem doença coronariana, mas em quadro de septicemia. Esse fato pode ser explicado pelo aumento da permeabilidade celular das células miocárdicas, típica nos processos inflamatórios (KNAYZER et al, 2006). Abramov et al encontraram níveis elevados de troponina I sem aparente lesão miocárdica e antes da entrada em CEC, sugerindo lesão miocárdica consequente apenas ao estresse cirúrgico (ABRAMOV et al, 2006).

O uso da troponina como marcador de lesão miocárdica e como indicador de evolução clínica está bem estabelecido. FELLAHI et al confirmaram o valor prognóstico da troponina na evolução dos pacientes submetidos à revascularização miocárdica com CEC (FELLAHI et al, 2003).

Em outro estudo, os mesmos pesquisadores observaram haver relação direta entre a complexidade do procedimento cirúrgico e o aumento dos níveis de troponina (FELLAHI et al, 2007).

Em 2008, novamente FELLAHI et al compararam a eficiência da realização da análise cinética dos níveis de troponina (5 medidas) com uma única medida realizada 24 horas após o procedimento cirúrgico. A medida única mostrou-se suficiente como fator preditivo de eventos cardíacos adversos no período pós-operatório intra-hospitalar. Nesse trabalho, observa-se a semelhança de valores das medidas de troponina realizadas ao fim da cirurgia com as medidas colhidas após 24 horas do procedimento (FELLAHI et al, 2008). Esses estudos contaram com número expressivo de pacientes, respectivamente, 202, 675 e 184.

Uma outra pesquisa com duzentos e vinte quatro pacientes avaliados também por FELLAHI et al em 2009 concluiu que a medida simultânea de troponina, peptídeo natriurético tipo b e proteína C reativa melhoram a sensibilidade da avaliação de risco de complicações após cirurgia cardíaca (FELLAHI et al, 2009).

5.2.2 Cortisol

O cortisol plasmático é um hormônio produzido na córtex suprarrenal em resposta ao estresse. Seus níveis sanguíneos estão elevados em pacientes submetidos a cirurgias de grande, médio e até pequeno porte. Esse hormônio tem ação catabólica, promovendo a conversão das proteínas em glicogênio. Ele é um dos marcadores mais utilizados na avaliação do estresse cirúrgico e na mensuração da proteção da resposta endócrino-metabólica em pacientes cirúrgicos (DESBOROUGH, 2000).

Utilizando o cortisol como marcador, Mukhtar, Obayah e Hassona demonstraram que a dexmedetomidina, um alfa 2 agonista mais específico, atenua a resposta ao estresse cirúrgico em cirurgias cardíacas pediátricas (MUKHTAR, OBAYAH, HASSONA, 2006).

O cortisol plasmático foi também um dos marcadores utilizados por Anand e Hickey para avaliar as diferenças na resposta inflamatória e metabólica em crianças submetidas a cirurgias cardíacas com CEC que receberam anestesia baseada em uso de altas doses de opioides ou apenas halogenados (ANAND, HICKEY, 1992).

5.2.3 Glicemia

A glicemia é frequentemente utilizada para a análise da resposta ao estresse pelo seu baixo custo, disponibilidade e reprodutibilidade dos resultados. Embora os níveis de glicose sanguínea possam estar alterados por diferentes razões em uma cirurgia (uso de hemoderivados, soluções de hidratação), a hiperglicemia é reconhecida como uma consequência direta da resposta ao estresse (AKTAR, BARASH, INZUCCHI, 2010).

Em publicação de 2005, Te Yin et al utilizaram apenas a glicemia e o cortisol como marcadores de resposta ao estresse. Nesse estudo, 28 crianças submetidas a cirurgias abdominais ou geniturinárias foram distribuídas em dois grupos que receberiam bupivacaína ou morfina por via caudal. Foi observado que o grupo que recebeu bupivacaína apresentou medidas mais baixas de cortisol transoperatório. Além disso, registraram aumento mais acentuado da glicemia, tanto no transoperatório quanto no pós-operatório, no grupo que recebeu morfina (TEYIN et al, 2005).

5.2.4 Lactato

Os níveis de lactato indicam, de modo global, a perfusão tecidual. Vários estudos descrevem haver hiperlactatemia em até 20% dos pacientes submetidos à CEC, indicando má perfusão (De SOMER, 2009).

O uso da relação entre a produção de lactato e a elevação de troponina com o fim de avaliar a lesão miocárdica já foi registrado por Koh et al (KOH et al, 1999).

A circulação extracorpórea favorece a elevação dos níveis de lactato por diversos mecanismos:

1. desenvolvimento de resposta inflamatória/ uso de drogas vasoativas;
2. hipóxia;
3. hipovolemia;
4. choque.

A identificação de acidose láctica durante circulação extracorpórea varia de 6 a 25%, levando a piores resultados pós-operatórios. A liberação de fator de necrose tumoral, devido à resposta inflamatória, inibe a piruvato desidrogenase, aumentando os níveis de lactato (CHI et al, 2009).

5.3 O USO DOS BLOQUEIOS NO NEUROEIXO EM CIRURGIAS CARDÍACAS

O uso dos anestésicos locais sobre o neuroeixo em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca parece contribuir para a redução das complicações per e pós-operatórias (LEE et al, 2003), a melhora da dor pós-operatória, a melhora da capacidade funcional e a diminuição do desenvolvimento de dor crônica. Essas vantagens parecem ser mais acentuadas em pacientes de alto risco submetidos a cirurgias de grande porte (POWER, MCCORMACK, MYLES, 2010).

A necessidade da heparina transoperatória em pacientes submetidos à CEC pode limitar o uso de técnica espinal. A possibilidade de formação de hematoma decorrente de trauma de vasos localizados no espaço epidural ou intradural pode provocar sangramento com compressão medular (CHANEY, 2006). A maioria das pesquisas que utilizaram bloqueios raquidianos ou peridurais em cirurgias cardíacas tinham por objetivo reduzir a dor pós-operatória (LENA et al, 2003; NADER et al, 2009). Algumas, no entanto, investigaram seu papel também na resposta inflamatória e neuroendócrina (HEIJMANS et al, 2007; ZANGRILLO et al, 2009).

5.4- O USO DA CLONIDINA COMO PROTEÇÃO AO TRAUMA CIRÚRGICO

A clonidina é uma droga do grupo dos $\alpha 2$ agonistas originalmente utilizada como anti-hipertensivo por bloquear a liberação de catecolaminas das fibras simpáticas pela sua ação sobre os receptores alfa 2 pré-sinápticos.

O papel da clonidina pela via sistêmica como meio de proteção da resposta endócrino-metabólica e inflamatória em cirurgia cardíaca foi objeto de diversos estudos, com resultados conflitantes. Loick et al não observaram diferenças nos níveis de troponina plasmática entre dois grupos de pacientes que receberam $4\mu\text{g.Kg}^{-1}$ de clonidina endovenosa ou anestesia peridural torácica (LOICK et al, 1999). No entanto, Morin et al, em trabalho mais recente, demonstraram ter havido redução significativa na resposta ao estresse nos pacientes que receberam clonidina pela via oral (MORIN et al, 2004). Outra pesquisa demonstrou significativa modificação na resposta inflamatória através da contagem das células T no sangue periférico, em pacientes que receberam clonidina venosa (DOSSOW et al, 2006).

Em revisão sistemática publicada recentemente, Elia et al concluíram que a associação de clonidina aos anestésicos locais nas anestésias raquidianas aumenta de forma dose – dependente do tempo de regressão do bloqueio em dois segmentos, sugerindo ação potencializadora da clonidina na medula espinhal (ELIA et al, 2008; EISENACH, KOCK, KLIMSCHA, 1996).

A grande maioria dos estudos avaliaram a ação da clonidina associada aos anestésicos locais ou opioides sobre a dor pós-operatória. Nessa condição, a clonidina propiciou melhora na analgesia, redução na duração do tempo da intubação traqueal e melhor qualidade na recuperação da anestesia (LENA et al, 2003; LENA et al, 2008; NADER et al, 2009). No entanto, não se encontrou, pelo menos em revistas indexadas, pesquisas sobre o uso da clonidina espinhal como droga única, e tendo como variável estudada a resposta endócrino-metabólica e inflamatória.

A motivação para o presente estudo deveu-se aos novos conhecimentos sobre a atuação da clonidina na inibição dos mecanismos de dor no nível do corno dorsal da medula espinhal (HAYASHIDA, EISENACH, 2010).

Já em 1997, De Kock et al propuseram que o efeito analgésico da clonidina por via raquidiana seria decorrente do aumento dos níveis de acetilcolina no líquido (DE KOCK et al, 1997).

A progressão dos estudos sobre essa substância possibilitou a observação de bons resultados no tratamento da dor mediada pelo simpático (SMITH, ELLIOTT, 2001) e a descoberta de importante propriedade anti-hiperalgésica (DE KOCK, LAVAND'HOMME, WATERLOOS, 2005).

Lavand'Homme et al compararam 3 grupos de pacientes submetidas à cesariana sob raquianestesia (LAVAND'HOMME et al, 2008). Os grupos receberam na raquianestesia: clonidina 75µg + bupivacaína + sufentanil; bupivacaína + sufentanil e bupivacaína + clonidina 150µg.

O melhor resultado contra a hiperalgesia foi obtido com o uso de clonidina na dose de 150µg associada à bupivacaína.

Atualmente acredita-se que os mecanismos básicos de ação da clonidina espinhal sejam:

- a) diminuição da liberação de transmissores pró-nociceptivos (substância P e glutamato) dos aferentes primários na medula espinhal;
- b) hiperpolarização dos interneurônios espinhais, via canais de potássio (HAYASHIDA, EISENACH, 2010).

Esses mecanismos explicariam a ação moduladora da dor observada em estudos clínicos no per e pós-operatório (D'MELLO, DICKENSON, 2008). Com base nessas investigações recentes sobre a ação da clonidina, foi elaborada a hipótese de que a clonidina espinhal poderia amenizar as respostas ao estresse cirúrgico em cirurgias cardíacas.

5.5- O COMPORTAMENTO DA GLICEMIA NO PRESENTE ESTUDO

O grupo que recebeu clonidina teve menor variação nos níveis de glicemia ao longo da cirurgia. Esse é um indicador da abolição da resposta ao estresse e está de acordo com resultados de outras publicações (MUKHTAR, OBAYAH, HASSONA, 2006). No entanto, por ter sido esse um dado isolado, deve-se analisá-lo com atenção, e são necessários mais estudos para uma conclusão segura (AKHTAR, BARASH, INZUCCI, 2010).

5.6- OS RESULTADOS DO PRESENTE ESTUDO

Os dados do presente estudo sugerem que a clonidina raquidiana não foi capaz de reduzir a resposta ao estresse com base na análise das variações dos marcadores utilizados. No entanto, as baixas doses utilizadas frente ao potente estímulo cirúrgico podem ter contribuído para os resultados negativos. Doses mais altas e a associação da clonidina a opioides e anestésicos locais na raquianestesia de pacientes submetidos à circulação extracorpórea poderiam produzir resultados mais promissores quanto à modulação da resposta ao trauma.

São limitações do presente estudo: o pequeno número de pacientes, a variedade de procedimentos e a interferência na randomização inicial .

6 CONCLUSÕES

O estudo comparativo dos efeitos da clonidina raquidiana, na dosagem de $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$, em cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea permitiu concluir que:

1. A clonidina não inibe os aumentos nos níveis sanguíneos de cortisol, troponina e lactato desencadeados pelo trauma cirúrgico.
2. A clonidina desempenhou ação inibitória sobre a hiperglicemia produzida pelo trauma cirúrgico.

REFERÊNCIAS

ABRAMOV,D.; ABU-TAILAKH,M.;FRIEGER,M.; et al. **Plasma troponin levels after cardiac surgery vs after myocardial infarction.** Asian Cardiovascular & Thoracic Annals, v.14, n.6,p. 530-5,2006.

AKHTAR,S.;BARASH,P.;INZUCCHI,S. **Scientific principles and clinical implications of perioperative glucose regulation and control.** Anesthesia Analgesia, v.110, p. 478-97, 2010.

ALLAN,C.;NEWBURGER,J.;McGRATH,E.; et al. **The relationship between inflammatory activation and clinical outcome after infant cardiopulmonary bypass.** Anesthesia Analgesia, v. 111, p.1244-51, 2010.

ANAND,KJ.,HICKEY,PR. **Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery.** New England Medicine,v.326, p.1-9, 1992.

BARRINGTON, M. KLUGER,R., WATSON, R. et al. **Epidural Anesthesia for coronary artery bypass surgery compared with general anesthesia alone does not reduce biochemical markers of myocardial damage.** Anesthesia Analgesia,v.100, p. 921-8, 2005

.

BARRY, J.A.W.,BARTH, J., H.,HOWELL. **Cardiac troponin: their use and relevance in anaesthesia and critical care medicine.** Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain, v.8,n.2 ,p. 62-66,2008.

BURTON,D., NICHOLSON,G., HALL,G. **Endocrine and metabolic response to surgery,** Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain v.4,n 5, p.144-147 ,2004.

.

CHANEY,M. **Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery.** Anesthesia Analgesia ,v. 102,p. 45-64,2006.

CHANEY,M, LABOVSKY,J **Thoracic epidural anesthesia and cardiac surgery: balancing postoperative risks associated with hematoma formation and thromboembolic phenomenon.** Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, v.19, n.6, p.768-771,2005.

CHI,S.,STEIN,E.,CHANEY,M. et al. **Severe lactic during cardiac surgery.** Journey of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, v.23, n.5, p 711-719,2009.

CHIAR,A.,LORBER,C.,EISENACH,JC et al. **Analgesic and hemodynamic effects of intrathecal clonidine as the sole analgesic agent during first stage of labor. A dose-response study.** Anesthesiology, v.9, p.388-396, 1999.

CROAL,B., HILLIS,G.,GIBSON,P. et al. **Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery.** Circulation,v.114.p.1468-1485,2006.

D'MELLO, DICKENSON, A. **Spinal cord mechanisms of pain.** British Journal of Anaesthesia , v.101 , p. 8-16, 2008

De KOCK,M. EISENACH,J. TONG,C.et al. **Analgesic doses of intrathecal but not intravenous clonidine increase acetylcholine in cerebrospinal fluid in humans.** Anesthesia Analgesia ,v.84,p.800-3 ,1997.

De KOCK,M.,LAVAND'HOMME,P., WATERLOOS,H. **The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery.** Anesthesia Analgesia, v.101, p. 566-72,2005.

De SOMER, F. **Optimal versus suboptimal perfusion during cardiopulmonary bypass and the inflammatory response.** Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, v. 13, n.2,p.113-117,2009.

DESBOROUGH, J.P. **The stress response to trauma and surgery.** British Journal of Anaesthesia ,v. 85,p.109-117,2000.

DOSSOW,V. BAEHR, N., MOSHIRZADEH,M., et al. **Clonidine attenuated early proinflammatory response in T-cell subsets after cardiac surgery.** *Anaesthesia Analgesia*, v. 103,p.809-814, 2006.

EISENACH,J.C., DE KOCK,M.,KLIMSCHA,W. **α_2 Adrenergic agonists for regional anesthesia .A clinical review of clonidine (1984-1995).** *Anesthesiology* v.85,p.655-674, 1996.

ELIA,N.,CULEBRAS,X.,MAZZA,C. et al. **Clonidine as and adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: systematic review of randomized trials.** *Regional Anesthesia and Pain Medicine*,v.33, n.2, p. 159-167, 2008.

FELLAHI,J.,HANOUZ,J., MANACH,Y., et al. **Simultaneous Measurement of cardiac troponin I, B-type natriuretic peptide, and C-reactive protein for the prediction of long-term cardiac outcome after cardiac surgery.** *Anesthesiology*, v.111, p.250-7, 2009.

FELLAHI,J.,HEDOIRE,F. MANACH,Y. et al. **Determination of the threshold of cardiac troponin I associated with an adverse postoperative outcome after cardiac surgery: a comparative study between coronary artery bypass graft, valve surgery and combined cardiac surgery.** *Critical Care*, 2007,11:R106.

FELLAHI,J.GUÉ, X.,RICHOMME,X., et al. **Short-and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting.** *Anesthesiology*, v 99,p.270-4, 2003.

FELLAHI,J.-L.,HANOUZ,J.-L., GUÉ,X. **Kinetic analysis of cardiac troponin I release is no more accurate than a single 24-h measurement in predicting in-hospital outcome after cardiac surgery.** *European Journal of Anaesthesiology* ,v. 25,p. 490-497,2008.

GOGARTEN, W. **The influence of new antithrombotic drugs on regional anesthesia.** *Current Opinion in Anaesthesiology*, v. 19, p. 545-550, 2006.

HAYASHIDA,K., EISENACH,J. **Spinal α_2 -adrenoceptor-mediated analgesia in neuropathic pain reflects brain-derived nerve growth factor and changes in spinal cholinergic neuronal function.** *Anesthesiology*, v.113, p.406-12, 2010.

HEIJMANS,J.;FRANSEN,E.;BUURMAN,W. et al. **Comparison of the modulatory effects of four different fast-track anesthetic techniques on the inflammatory response to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.** Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, v.21, n.4 ,p 512-518,2007.

KHAN,Z.,FERGUSON,C.,JONES,M. **Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role.** Anaesthesia, v.54, p.146-165.1999.

KNAYZER, B.; ABRAMOV,D.;BILENKO,N.et al. **Atrial fibrillation and plasma troponin I elevation after cardiac surgery: relation to inflammation-associated parameters.** Journal of Cardiac Surgery, v. 22, p.117-123, 2006.

KOH, T.W.,CARR-WHITE,G.S.,DeSOUZA,A.C. et al. **Intraoperative cardiac troponinT release and lactate metabolism during coronary artery surgery: comparison of beating heart with conventional coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass.** Heart v. 81, p.495-500, 1999.

KULKA,P.,TRYBA,M.,ZENZ,M. **Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients.** Anesthesia Analgesia ,v.80, p.263-8, 1995.

LAFHEY,J.G.,BOYLAN,J.F.,CHENG D.C.H. **The systemic inflammatory response to cardiac surgery.** Anesthesiology, v.97, p.215-52, 2002.

LAVAND'HOMME, P.; ROELANTS,F.,WATERLOOS, H. et al. **An evaluation of the postoperative antihyperalgesic and analgesic effects of intrathecal clonidine administered during elective cesarean delivery.** Anesthesia Analgesia, v.107,p.948-55, 2008.

LEE,T.,GROCOTT,H.,SCHWINN, JACOBSON,E. **High spinal anesthesia for cardiac surgery.** Anesthesiology,v.98, p.499- 510, 2003.

LENA,P.,BALARAC,N.,ARNULF,J.,et al. **Intrathecal morphine and clonidine for coronary artery bypass grafting.** British Journal of Anaesthesia, v. 90, p.300-3, 2003.

LENA,P.,BALARAC,N.,LENA,D. et al. **Fast-track anesthesia with remifentanil and spinal analgesia for cardiac surgery: the effect on pain control and quality of recovery.** Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, v.22,p.536- 542,,2008.

LLAU,J., FERRANDIS,R. **New anticoagulants and regional anesthesia.** Current Opinion in Anaesthesiology, v. 22, p.661-666, 2009.

LOICK,H.,SCHMIDT,C., AKEN,H. et al. **High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting.** Anesthesia Analgesia ,v.88, p.701-9,1999.

MAHARAJ,C.,LAFFEY,J. **New strategies to control the inflammatory response in cardiac surgery.** Current Opinion in Anesthesiology,v.17, p.35-48, 2004.

MANGANO,D.T. et al. **Preoperative assessment of cardiac risk.** In:KAPLAN, J.A. **Cardiac anesthesia.** Philadelphia:W.B.Saunders Company, 1999.cap.1,p.3-39.

MARANA,E.,SCAMBIA,G.COLICCI,S. et al. **Leptin and perioperative neuroendocrine stress response with two different anaesthetic techniques.** Acta Anaesthesiologica Scandinavica, v. 52, p. 541-546,2008.

MORIN,A.M.; GELDNER,G.;SCHWARZ,U. **Factors influencing preoperative stress response in coronary artery bypass graft patients.** BMC Anesthesiology 2004,4:7

MUKHTAR,A.;OBAYAH,E.;HASSONA,A. **The use of dexmedetomidine in pediatric cardiac surgery.** Anesthesia Analgesia, v.103,p. 52-6, 2006.

NADER,D.,LI,C.M.,DOSLUOGLU,H. et al. **Adjuvant therapy with intrathecal clonidine improves postoperative pain in patients undergoing coronary artery bypass graft.** Clinical Journal Pain ,v. 25,p.101-106, 2009.

NESHER,N; ALGHAMDI,A.A; SINGH,S.K. et al. **Troponin after cardiac surgery : A predictor or a phenomenon?** Annals of Thoracic Surgery, v. 85, p. 1348- 54, 2008.

NOISEUX,N.,PRIETO,I.,BRACCO,D. et al. **Coronary artery bypass grafting in awake patient combining high thoracic epidural and femoral nerve block: first series of 15 patients.** British Journal of Anaesthesia v.100,p. 184-9, 2008

NOVAK-JANKOVIC,V.,ERZEN-PAVER,V.,BOVILL,J. et al. **Effect of epidural and intravenous clonidine on the neuro-endocrine and immune stress response in patients undergoing lung surgery.** European Journal of Anaesthesiology, v. 17, p. 50-56, 2000.

ORHAN,G.,SARGIN,M.,SENAY,S. et al **Systemic and myocardial inflammation in traditional and off pump cardiac surgery.**Texas Heart Institute Journal, v. 34,p. 160-5,2007.

PASQUALIN,R,AULER JR,J.**Proteção miocárdica pelo pré –e pós- condicionamento anestésico.** Revista Brasileira de Anestesiologia,v 58,n 5, 2008.

PENNA,A.M.B.**Avaliação pré-anestésica.** In MANICA,J. et al. **Anestesiologia: princípios e técnicas.** 3 ed. Porto Alegre:Artmed, 2004,cap.22,p.323-341.

POWER,I.,McCORMACK,J. MYLES,P. **Regional anaesthesia and pain management.** Anaesthesia, v.65 (Suppl. 1) pages 38-47,2010.

RASMUSSEN,B.S., LAUGESEN,H.,SOLID,J. et al. **Oxygenation and release of inflammatory mediators after off-pum compared with after on-pump coronary artery bypass surgery.** Acta Anaesthesiologica Scandinavica ,v. 51,p. 1202-1210,2007.

ROCHETTE,A.,TRONCIN,R.,RAUX,O. et al. **Clonidine prolongs spinal anesthesia in newborns: a prospective dose – ranging study.** Anesthesia Analgesia,v.98, p.56-59, 2004.

RODGERS,A.,WALKER,N., McKEE, A.,et al. **Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials.** British Journal of Medicine, 2000; 321; 1493.

ROH,D.,HYUN-WOO,K.,SEO-YEON,Y. **Intrathecal clonidine suppresses phosphorylation of the n-methyl-d-aspartate receptor NR1 subunit in spinal dorsal horn neurons of rats with neuropathic pain.** Anesthesia Analgesia , v.107,p.693-700,2008.

ROYSE, C. **High thoracic epidural anaesthesia for cardiac surgery.** Current Opinion in Anaesthesiology ,v. 21,p. 1-4, 2008.

SCHNEEMILCH, C., BACHMANN, H., ELWERT, R.et al. **Clonidine decreases stress response in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study.** Anesthesia Analgesia, v.103,p.297-302, 2006.

SIMONETTI,M.,VALINETTI,E.,FERREIRA,F. **Clonidina: de descongestionante nasal a analgésico potente. Considerações históricas e farmacológicas.** Revista Brasileira de Anestesiologia, v.47,p.37-47,1997.

SMITH, H.,ELLIOTT, J. **Alpha 2 receptors and agonists in pain management.** Current Opinion in Anaesthesiology, v. 14, p.513-518, 2001.

SULEIMAN,M-S.,ZACHAROWSKI,K. ANGELINI,GD. **Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics.** British Journal of Pharmacology ,v. 153, p.21-33, 2008.

TEYIN,E.,DERBENT,A.,BALCIOGLU,T. et al. **The efficacy of caudal morphine or bupivacaine combined with general anesthesia on postoperative pain and neuroendocrine stress response in children.** Pediatric Anesthesia, v.16, p.290-296, 2005.

TUJIL,I.,GIEZEMAN,M.,BRAITHWAITE,S.,et al. **Intrathecal low-dose hyperbaric bupivacaine-clonidine combination in outpatient knee arthroscopy: a randomized controlled trial.** Acta Anaesthesiologica Scandinavica, v. 52,p.343-349, 2008.

TUREK,Z.,SYKORA,R.,MATEJOVIC M. et al. **Anesthesia and Microcirculation.** Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, v. 13, p. 249-258, 2009.

WALLACE,A.W. **Clonidine and modification of perioperative outcome.** Current Opinion Anaesthesiology ,v.19, p.411-417, 2006.

WARREN, O.J.; WATRET,A.,de WIT,K,et al. **The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2 – anti-inflammatory therapeutic strategies.** Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, v.23,p. 384-393, 2009.

YOKOYAMA,M.,ITANO,Y.,KATAYAMA,HI et al. **The effects of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical esophagectomy.** Anesthesia Analgesia v.101, p.1521-7 , 2005.

ZANGRILLO,A.,BIGNAMI,E.,BIONDI-ZOCCAI,G. et al. **Spinal analgesia in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials.** Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, v.23, p. 813-821, 2009.

ANEXOS

ANEXO 1- CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO FÍSICO PELA ASA (AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS)

Classe	Estado Físico
I	Paciente saudável.
II	Paciente com doença sistêmica discreta.
III	Paciente com doença sistêmica grave, com limitação da atividade, mas não incapacidade.
IV	Paciente com doença sistêmica incapacitante e que representa perigo à vida.
V	Paciente moribundo, sem esperança de sobrevivência por mais de 24 horas, com ou sem operação.
VI	Doadores de órgãos.

Adiciona-se **E** a essa classificação quando a operação é de emergência (PENNA, 2004).

ANEXO 2 – CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DE INSUFICIÊNCIA
CADIOVASCULAR PELA NYHA

(NEW YORK HEART ASSOCIATION)

Classe	Estado Físico
I	Paciente com doença cardíaca, mas sem limitação da atividade física. A atividade física normal não causa fadiga, palpitação, dispnéia ou angina.
II	Paciente com doença cardíaca resultando em leve limitação da atividade física. Permanece confortável em repouso. A atividade física habitual resulta em fadiga, palpitação, dispnéia ou angina.
III	Paciente com doença cardíaca resultando em importante limitação da atividade física. Permanece confortável em repouso. As atividades mais leves que as habituais causam fadiga, palpitação ou angina.
IV	Paciente com doença cardíaca resultando em incapacidade para exercer qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca e angina podem estar presentes no repouso. Há aumento do desconforto para qualquer atividade física.

MANGANO, 1999

ANEXO 3: DADOS COMPLETOS REFERENTES AOS 2 GRUPOS

CASOS	GÊNERO		IDADE (ANOS)	GRUPO		HIPERTENSÃO ARTERIAL		DIABETES MELITO		USO DE BETABLOQUEADOR		CREATININA PLASMÁTICA (mg/dL)	FRAÇÃO DE EJEÇÃO (%)	ENCURTAMENTO PERCENTUAL (%)
	1-FEMININO	2-MASCULINO		1-CONTROLE	2-CLONIDINA	1-SIM	2-NÃO	1-SIM	2-NÃO	1-SIM	2-NÃO			
1	1		64	1		1		2		1		1,1	60	31,9
2	2		60	2		1		2		2		1.1	67	38.1
3	1		52	1		1		2		1		1	69	38,3
4	2		36	2		2		2		1		0,9	58	31,7
5	2		21	1		2		2		2		0,7	63	34
6	2		61	2		1		1		1		1,6	33	16,2
7	2		29	2		1		2		2		1,2	63	34
8	1		40	1		2		2		1		0,7	57	30
9	2		70	2		1		1		2		0,9	50	25,5
10	2		55	1		1		1		2		1,5	31	14,9
11	2		54	1		2		2		2		1,7	57	30
12	2		61	1		1		2		1		1,3	49	24,4
13	2		29	2		1		2		1		0,7	68	38
14	1		61	2		1		2		2		0,8	67	38
15	2		55	1		2		2		1		1	24,6	48
16	2		60	2		2		2		2		1,2	80	48,9
17	2		52	2		2		2		1		1,3	60	33
18	2		56	1		1		2		1		1,3	69,6	39,1
19	1		66	1		1		2		1		0,8	74	42,5
20	2		42	2		2		2		2		1,4	74	44
21	1		38	1		2		2		1		0,7	70	38
22	2		50	2		1		2		2			40	20.3
23	1		71	2		1		2		2		0,9	68	
24	2		60	1		2		2		2		1,4	67	37,5
25	1		38	1		1		2		2		0,8 0	67	37,7
26	2		71	1		1		2		1		1,9	54	27,5
27	2		57	1		1		1		2		1,3	70	44

ANEXO 4: DADOS COMPLETOS REFERENTES AOS DOIS GRUPOS

GRUPO 1-CONTROLE 2-CLONIDINA	CIRURGIA 1-VALVAR 2-REVASC	DURAÇÃO CEC (MINUTOS)	TROPONINA		GLICEMIA			CORTISOL		
			TEMPO 1 µg/L	TEMPO 3 µg/L	TEMPO 1 mg/dL	TEMPO 2 mg/dL	TEMPO 3 mg/dL	TEMPO 1 µg/dL	TEMPO 2 µg/dL	TEMPO 3 µg/dL
1	2	90	0,014	0,408	100	98	155	9,8	3,2	
2	1	100	0,056	0,77	105	185	150	9,2	6,5	4,8
1	2	90	0,003	0,327	120	207	248	7,5	14,5	6,4
2	1	120	0,014	3,769	100	128	119	13	11,5	19,6
1	1	100	0,006	1,7	89	129	140			12,3
2	2	55	0,019	0,973	98		134	6,6		
2	1	75	0,015	1,143	102	135	148	7	3,5	6,5
1	1	80	0,009	0,482	108	234	277	10,7	7,5	3,9
2	2	100	0,016	0,446	183	175	244	11,4	9	5,5
1	2	120	0,039	0,71	73	99	87	10,9	7,1	10,7
1	1	70	0,048	0,966	103	146	177	17	7,5	6,4
1	2	60	0,012	0,405	96	151	201	10,6	15,3	7
2	1	80	0,000	5,889	102	164	133	17,7	7,2	23,1
2	1	165	0,034	1,92	117	175	167	11,9	1	9,3
1	2	95	0,003	3,998	87	109	94	2,7	3,1	5,9
2	1	45	0,000	1,356	110	150	174	19,2	8,5	5,7
2	1	60	0,000	0,61	100	157	143	14,2	6,2	8,8
1	1	90	0,000	0,845	110	121	140	17,7	7,2	7,1
1	2	107	0,000	0,58	112	177	147	6,4	2,1	7,1
2	1	35	0,000	0,706	92	126	111	4,1	13,8	2,9
1	1	100	0,000	2,711	92	95	127	6,8	2,1	13,4
2	1	57	0,257	0,55	92	122	109	10,1	10,9	5,2
2	2	53	0,056	0,771	116	140	128	8,7	4,3	8,8
1	2	80	0,012	0,265	112	210	218	7,6	4,7	4,8
1	1	155	0,000	8,953	119	236	261	20,4	8,1	6,2
1	2	82	0,155	0,521	97	160	188	13,6	6,5	10,6
1	2	65	0,017	0,69	103	144	182	13,5	10,4	8,7

ANEXO 5: DADOS COMPLETOS REFERENTES AOS DOIS GRUPOS

GRUPO 1-CONTROLE 2-CLONIDINA	LACTATO			PAM					FC		
	TEMPO 1	TEMPO 2	TEMPO 3	H 1	H2	H3	H 4	H5	H1	H2	H5
1	1,26	3,39	5,72	100	78	96	95	90	55	61	81
2	2,16	5,86	8,11	82	68	56	91	74	70	65	82
1	0,89	2,75	3,21	80	90	65	70	70	75	65	100
2	2,43	2,4	2,38	90	140	50	75	70	77	95	80
1	0,77	1,8	1,76	98	80	60	70	69	72	80	81
2	1,5	2,41	1,98	90	60	55	65	70	78	80	100
2	1,91	2	3,12	80	90	60	80	90	60	70	90
1	2,21	3,64	5,25	60	80	60	80	75	120	110	100
2	1,7	2,38	3,11	120	90	80	70	60	60	70	92
1	1,78	2,18	1,76	90	80	60	70	70	40	38	80
1	1,27	2,63	4,1	80	90	60	50	50	85	60	70
1	1,21	3,74	2,91	84	75	68	70	69	54	50	87
2	0,99		2,32	90	60	60	60	60	100	100	90
2	1,21	2,3	5,09	150	90	50	90	90	65	70	85
1	1,77	2,36	2,63	70	70		60	70	60	50	70
2	1,23	2,27	2,28	90	80	65	80	70	80	75	80
2	1,49	2,31	2,04	80	70	70	80	60	60	52	54
1	0,9	1,73	2,29	75	65	70	60	65	42	37	45
1	1,38	4,06	3,87	90	100	55	60	56	54	60	73
2	2,39	3,1	2,79	80	80	29	80	65	90	75	82
1	0,75	1,97	1,98	85	70	50	80	54	75	70	84
2	0,82	1,04	1,83	70	90	40	65	60	54	56	70
2	2,3	2,92	2,92	80	60	50	60	60	65	50	90
1	1,16	4,7	5,56	80	70	65	60	65	75	70	80
1	2,63	3,04	4,01	80	75	78	75	60	155	148	90
1	0,82	1,12	2,10	100	80	60		75	65	80	77
1	1,52	2,9	2,14	95	90	40	60	65	85	65	107

PAM= PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA; FC= FREQUÊNCIA CARDÍACA

ANEXO 6: DADOS COMPLETOS REFERENTES AOS DOIS GRUPOS

GRUPOS 1- CONTROLE 2-CLONIDINA	PH			VG			HB			CÁLCIO NÃO IONIZADO		
	TEMPO 1	TEMPO 2	TEMPO 3	TEMPO 1	TEMPO 2	TEMPO 3	TEMPO 1	TEMPO 2	TEMPO 3	TEMPO 1	TEMPO 2	TEMPO 3
1	7,3	7,34	7,46	34,1	21,8	26,7	11,5	7,1	9	1,03	0,95	0,87
2	7,49	7,23	7,36	32,2	28,3	21,4	10,9	9,3	7,1	1,29	0,98	0,87
1	7,28	7,38	7,37	40,4	30,1	28,7				1,14	1,06	0,95
2	7,48	7,29	7,32	45,9	40,5	38,2	16,3	14,2	13,3	0,96	1,02	1,05
1	7,4	7,39	7,34	36,3	28,1	26,8	12,4	9,6	8,9	1,06	1,03	0,92
2	7,3	7,35	7,42	37,4	25,4	29,5	12,1	8	9,6	0,77		
2	7,39	7,43	7,41	34,8	24,2	26	12,3	8,4	9,2		0,75	0,86
1	7,48	7,32	7,33	34,8	25,9	28,3	12	8,7	9,7	0,99	1	1
2	7,42	7,36	7,28	39,3	25,9	22,2	13,2	8,5	7,3	0,72		0,77
1	7,36	7,46	7,41	42,6	29,3	32,4	14,2	9,7	10,7		1	1
1	7,33	7,37	7,37	32,3	30,6	25,6	10,4	9,5	7,9	1,13	1	1
1	7,35	7,32	7,33	43,6	28,1	29,1	15,6	9,5	10,4	1,04	0,97	0,95
2	7,39		7,32	32,9	22	29,5	10,6	7,2	9,9	0,78		1
2	7,36	7,36	7,41	39,5	25,1	22,5	13,8	8,4	7,8	1,03	0,95	1,03
1	7,47	7,35	7,34	33,6	28,9	23,9	11,3	10,6	8	0,62	0,74	0,81
2	7,37	7,29	7,28	44,7	31,7	36,4	14,4	10	11,5	1,07	0,94	1,06
2	7,49	7,45	7,44	37,3	26,7	25,4	13,2	9,1	8,6	1,08	1,08	0,80
1	7,37	7,39	7,35	42,2	34,5	27,2	14,9	11,2	9,3	1,13	0,83	1
1	7,39	7,42	7,38	32,2	20,2	29,9	10,8	6,7	10,3	0,81	1,02	0,92
2	7,43	7,36	7,33	40,5	33,4	34,3	14,1	11,6	12,1	1,04	1,15	1
1	7,34	7,3	7,33	34,5	24	23,6	11,9	8,2	8,1	1,05	1,15	1
2	7,36	7,38	7,29	41	29,5	29,1	15	9,9	9,8	0,87	1,04	0,81
2	7,3	7,34	7,3	39,5	26,3	27,3	13,3	8,7	9	1,15	1	1,07
1	7,33	7,24	7,29	39,8	25,1	32,4	14,4	8,7	11,4	0,81	0,91	
1	7,37	7,4	7,24	34,6	22,4	21,5	11,7	7,4	7,1	1,16	1,02	
1	7,35	7,31	7,32	34,9	25,6		11,7	8,3		1,42	0,9	1,25
1	7,54	7,37	7,37	34,3	23,5	25,3	12,8	8,4	9,2	0,86	1,02	0,92

VG-VOLUME GLOBULAR;HB- HEMOGLOBINA