

# Clonidina e Anestesia

Pushpa Veeralakshmanan<sup>1†</sup>, Stephen Adshead<sup>2</sup>, Robert Rowland<sup>3</sup>

1 Estagiária de Fundamentos, Hospital Derriford, Plymouth, Reino Unido

2 Anestesiologista Especialista, Hospital de Southmead, Bristol, Reino Unido

3 Anestesiologista Especialista Associado, Hospital Derriford, Plymouth, Reino Unido

Editado por: Dr. Alex Konstantatos

†E-mail do autor correspondente: p.veeralakshmanan@nhs.net

Publicado em 17 de dezembro de 2019.

**Tradução e supervisão da Comissão de Educação Continuada / Sociedade Brasileira de Anestesiologia**



## PONTOS-CHAVE

- A clonidina é um agonista parcial do adrenorreceptor  $\alpha$ -2, com um papel cada vez mais significativo em anestesia clínica e medicina perioperatória.
- A clonidina tem se mostrado efetiva na redução da necessidade de agente anestésico e necessidade de opióide no pós-operatório.
- A clonidina é uma droga versátil que pode ser usada em terapia intensiva para sedação.
- A clonidina pode ser usada como um adjuvante efetivo a anestésicos locais para prolongar a ação e fornecer analgesia.
- A clonidina tem um papel único no manejo da hiperalgesia induzida por opióides, sintomas de abstinência alcoólica, e tremor pós-operatório.

## INTRODUÇÃO

A clonidina foi sintetizada pela primeira vez nos anos 1960 com um agente anti-hipertensivo, e, desde então, tem tido vários usos clínicos. Foi usada pela primeira vez na prática anestésica em humanos em 1984, quando foi administrada epiduralmente, e continua em uso principalmente por suas propriedades poupadora de anestésicos e sedativos. No Reino Unido, é comumente usada como parte de uma abordagem multimodal à analgesia, e por suas propriedades simpátolíticas. Ao contrário de outros agentes sedativos, a clonidina não parece induzir depressão respiratória, mas seu uso geralmente é limitado pelos seus efeitos colaterais cardiovasculares. Neste artigo, examinaremos a ciência e a farmacologia da droga e, em seguida, seus usos clínicos detalhadamente.

## FARMACOLOGIA

A clonidina é um composto heterocíclico de imidazolina com um peso molecular de 266,56, que demonstra agonismo na classe de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos. Tem uma afinidade 200 vezes maior para receptores  $\alpha$ -2 do que para  $\alpha$ -1, e, embora seus efeitos sobre o receptor  $\alpha$ -2 predominem, em algumas circunstâncias, sua atividade sobre os receptores  $\alpha$ -1 podem se manifestar clinicamente.<sup>1</sup> O receptor  $\alpha$ -2 é um receptor acoplado à proteína G inibitório regulador ( $G_i$ ), que inibe a produção do segundo mensageiro intracelular monofosfato cíclico de adenosina. Funcionalmente, a presença do receptor  $\alpha$ -2 na membrana pré-sináptica forma parte de um mecanismo de *feedback* negativo que regula a liberação pré-sináptica de noradrenalina. Portanto, conforme a concentração sináptica de noradrenalina aumenta, o aumento subsequente na ativação pré-sináptica do receptor  $\alpha$ -2 inibe ainda mais a liberação de neurotransmissor.<sup>1,2</sup>

Como o imidazol é uma estrutura baseada em anéis, a clonidina demonstra atividade nos receptores de imidazolina. Até hoje, 3 classes de receptores de imidazolina foram identificados ( $I_1$ – $I_3$ ). O receptor  $I_1$  é encontrado centralmente, onde se considera que inibe a síntese de catecolamina e suprime a atividade do *antiporter* de sódio-hidrogênio.<sup>3</sup> Estudos em animais sugerem que o receptor  $I_1$  provavelmente está envolvido na resposta hipotensiva vista com a clonidina.<sup>3,4</sup> Enquanto isso, os receptores de  $I_2$  podem ter um papel na modulação de dor crônica e síntese de monoamina,<sup>5</sup> enquanto os receptores  $I_3$  parecem modular a secreção de insulina para células b pancreáticas.<sup>6</sup>

Há um teste online disponível para Educação Médica Contínua (EMC) autodidata. Estima-se que leva 1 hora para concluí-lo. Por favor, registre o tempo gasto e relate-o ao seu órgão de reconhecimento se você quiser solicitar pontos de EMC. Um certificado será entregue a quem passar no teste. Por favor, consulte a política de reconhecimento [aqui](#).

[FAÇA O TESTE ONLINE](#)

## Farmacocinética

É apresentada para formulação intravenosa (IV) como o sal hidrocloreto de clonidina para permitir a solubilidade da água na solução, em um frasco de 150 µg para reconstituição. Quando administrado *in vivo*, é um solúvel altamente lipídico, que permite que ela atravesse efetivamente a barreira hematoencefálica. É bem absorvida oralmente, com uma biodisponibilidade de 70% a 80%. Quando administrada intravenosamente, a concentração de plasma segue um modelo de decaimento biexponencial, com uma meia-vida de distribuição de 20 minutos conforme a droga entra em tecidos com alto fluxo sanguíneo e uma meia-vida de eliminação terminal de 12 a 16 horas. Tem uma ligação de apenas 20% a proteína, com um volume médio de distribuição de cerca de 2 l/kg. A clonidina é metabolizada cerca de 50% no fígado pelo sistema do citocromo P-450; os 50% restantes são excretados inalterados na urina.

## Farmacodinâmica

### Sistema nervoso central

Embora a clonidina tenha propriedades analgésicas mediadas tanto central quanto periférica, sua eficácia em manejo de dor pós-operatória continua contestada. É geralmente descrita como parte de uma abordagem multimodal à analgesia, particularmente em combinação com opióides, onde se relata que aumenta o efeito analgésico de opióides sem reduzir a depressão respiratória.<sup>1,7</sup> Centralmente, considera-se que ela age sobre os receptores  $\alpha$ -2 na substância gelatinosa do corno dorsal, onde tem o efeito de aumentar a acetilcolina e de suprimir a liberação de substância P e glutamato. Periféricamente, a clonidina parece bloquear fibras C e interagir com proteínas G inibitórias.<sup>8</sup>

### Cardiovascular

A administração de clonidina produz uma hipotensão mediada centralmente bem reconhecida e uma redução da frequência cardíaca, como resultado de simpátólise por causa de seus efeitos sobre o receptor  $\alpha$ -2 pré-sináptico e também o receptor  $I_1$ , como descrito cima. Também há o potencial para um efeito hipertensivo mediado periféricamente, o que geralmente está associado a doses IV mais altas de clonidina. Imagina-se que isso se deva à ativação de receptores  $\alpha$ -2b pós-sinápticos periféricos (uma subclasse de receptor  $\alpha$ -2 encontrado em músculos lisos vasculares), associada à ativação crescente de receptores  $\alpha$ -1 em doses mais altas, devida à natureza não-específica da clonidina em receptores alfa. A combinação de agonismo tanto no receptor  $\alpha$ -1 quanto no receptor  $\alpha$ -2b periférico pode produzir um efeito vasoconstritor e aumento na resistência vascular sistêmica, o que é paradoxal aos efeitos simpatolíticos esperados, associados ao agonismo do receptor  $\alpha$ -2 pré-sináptico.<sup>9</sup> Esta resposta hipertensiva inicial é transitória e nem sempre observada no uso clínico de rotina. A abstinência súbita da terapia com clonidina pode levar a hipertensão e taquicardia de rebote, e, portanto, deve-se tomar cuidado ao se ajustar a dosagem de infusões de clonidina para baixo em vez de interromper abruptamente a terapia.

### Respiratório

A administração de clonidina não produz qualquer depressão respiratória clinicamente significativa, a menos que dada em doses grandes, nem potencializa a depressão respiratória induzida por opióides.<sup>1</sup>

### Gastrointestinal e Endócrino

A clonidina tem a vantagem de diminuir as secreções gastrointestinais quando usada como pré-medicação, mas não parece afetar significativamente o pH gástrico.<sup>1</sup> Um dos principais usos da clonidina é para aliviar a resposta de estresse simpático-adrenal à cirurgia, e, como se pode prever, a clonidina reduz a secreção de catecolamina a partir da medula adrenal.<sup>10</sup> Ao contrário de outras drogas que contêm anéis de imidazol, como o etomidato, a clonidina não parece afetar a esteroidogênese. Também há evidências de que a clonidina pode suprimir a liberação de insulina pelas células- $\beta$  pancreáticas por meio de sua ação sobre o receptor  $I_3$ , embora os efeitos clínicos disso provavelmente sejam ínfimos.<sup>6</sup> Também se demonstrou que a Clonidina produz uma diurese leve por meio da inibição da liberação de hormônio antidiurético.<sup>11</sup>

## USOS CLÍNICOS EM ANESTESIA E EVIDÊNCIAS ATUAIS

É vital observar que os usos clínicos seguintes não são universalmente aceitos. Este artigo explora os usos da clonidina na unidade de terapia intensiva (UTI) e em anestesia, com evidências fundamentando o seu uso. Portanto, é importante que os clínicos tomem a decisão apropriada e cuidadosa na administração da clonidina, considerando a indicação clínica, dosagem e rota de administração.

## Sedação

As metas de sedação em UTI são fornecer analgesia e ansiólise, e atingir um estado sedativo na qual um(a) paciente coopera com intervenções e com os profissionais de saúde.<sup>12</sup>

Os agonistas do receptor adrenérgico alfa-2 são úteis na unidade de alta dependência e UTI, por serem capazes de produzir sedação dependente da dosagem com comprometimento mínimo da função respiratória, ao contrário de outras drogas sedativas.<sup>13</sup> Outras características dos agonistas de receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 que os tornam extremamente desejáveis em ambientes de terapia crítica incluem uma sedação que pode ser facilmente revertida sem agentes farmacológicos, propriedades analgésicas e ansiolíticas, consumo reduzido de oxigênio, e função renal preservada.<sup>14</sup>

Um recente estudo randomizado controlado relatou o uso de infusão IV de  $4 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$  de clonidina (mantendo uma concentração de plasma de aproximadamente  $1,7 \text{ ng ml}^{-1}$ ) por uma duração de 1 hora que resultou em boa analgesia no teste pressórico ao frio e sedação satisfatória que foi superada por estimulação verbal em tom de voz normal ou alto.<sup>15</sup> Isso foi comprovado por vários outros estudos que sugeriram uma faixa de dosagem de  $4 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$  para uma sedação adequada.<sup>14</sup> Embora se tenha notado que a pressão arterial e a frequência cardíaca médias diminuíram durante as infusões de clonidina, os estudos não relataram instabilidade hemodinâmica significativa nessas doses.

É importante observar que a Dexmedetomidina (agonista do receptor adrenérgico  $\alpha$ -2) é mais comumente usada do que a clonidina nos Estados Unidos e em alguns países europeus para sedação em terapia intensiva, e também foi licenciada para sedação de pacientes não-intubados antes ou depois da operação.<sup>16</sup> A Dexmedetomidina é 8 vezes mais específica para receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 do que a clonidina, e, por causa de sua melhor especificidade para os receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2, pode ser considerada um sedativo mais eficiente do que a clonidina.<sup>17</sup>

Um estudo prospectivo na Inglaterra<sup>18</sup> mostrou que a clonidina pode ser usada como uma alternativa sedativa eficiente aos opióides em crianças, com uma faixa de dosagem pediátrica recomendada de  $0,2$  a  $2,0 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ . Isso, combinado a uma infusão de baixa dose de midazolam ( $50 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ ), forneceu sedação dose dependente em crianças ventiladas em estado grave.<sup>18</sup>

## Analgesia

A clonidina atua como um adjuvante útil na analgesia pós-operatória e reduz os requisitos de narcóticos de maneira dose dependente. Contudo, não há consenso sobre a dose ou o método de administração ideais.

Um ensaio clínico randomizado e controlado (ERC) duplo-cego mostrou que uma dose de ataque inicial de clonidina IV de  $5 \mu\text{g kg}^{-1}$  dada na primeira hora de pós-operatório, e uma dose de manutenção de infusão IV de  $0,3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$  forneceu analgesia estável duradoura e reduziu os requisitos de morfina.<sup>19</sup> O estudo também mostrou que administrar uma dose de ataque de  $5 \mu\text{g kg}^{-1}$  de clonidina imediatamente após a operação ajuda a atingir o controle precoce da taquicardia durante uma emergência causada por anestesia sem bradicardia ou hipotensão. Embora uma dose de ataque de  $5 \mu\text{g kg}^{-1}$  tenha ajudado a atingir uma analgesia melhor, o grau de hipotensão e sedação foi mais severo.

Um ERC duplo cego recente<sup>20</sup> demonstrou que a dose ideal é uma dose de bolus de  $3 \mu\text{g kg}^{-1}$  seguida de uma infusão contínua de  $0,3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ . É importante observar que os efeitos colaterais dependentes da dose advindos da administração de clonidina IV incluem hipotensão, bradicardia e parada cardíaca.<sup>21</sup> O estudo POISE-2 investigou os efeitos da administração de clonidina em pacientes cirúrgicos com risco de eventos cardiovasculares e descobriu que a parada cardíaca não-fatal aumentou quando a clonidina foi administrada nesses pacientes. Por isso, deve-se tomar um cuidado extra quando se administra clonidina IV em pacientes com fatores de risco conhecido para eventos cardiovasculares. Alternativamente, pode-se administrar clonidina intramuscular  $2 \mu\text{g kg}^{-1}$  como um adjuvante a opióides para analgesia adequada em cirurgias ortopédicas menos sérias.<sup>22</sup>

A clonidina oral ( $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ ) administrada  $1\frac{1}{2}$  h antes da cirurgia e 12h e 24h após a dose inicial pode ser usada como um adjuvante efetivo para analgesia pós-operatória, e pode ajudar a diminuir os requisitos de morfina de analgesia controlada pelo(a) paciente em 37%.<sup>23</sup>

É importante observar a existência de um alerta importante sobre a administração de clonidina epidural para manejo de dor obstétrica, pós-parto e perioperatória por causa de seu risco de instabilidade hemodinâmica.

Usando uma indicação clínica e levando em consideração as contraindicações para as diferentes rotas de administração, o clínico pode escolher a via de administração apropriada para se obter uma melhor analgesia pós-operatória para o(a)s pacientes.

## Anestesia Geral

Um ERC recente mostrou que uma dose de clonidina oral pré-anestésica de 150 µg reduz o requisito total de propofol em 41%<sup>24</sup> em pacientes com câncer de mama submetidas a cirurgias conservadoras menores. A dose oral de 150 µg de clonidina também mostrou atenuar as respostas hemodinâmicas simpáticas associadas à intubação traqueal.<sup>24</sup>

Em crianças, uma dose oral de clonidina de 4 µg kg<sup>-1</sup> mostrou diminuir com sucesso a concentração alveolar mínima de sevoflurano em 40%.<sup>25</sup>

A clonidina intravenosa mostrou causar uma diminuição significativa no índice biespectral durante anestesia total IV e permite baixar os requisitos anestésicos para fornecer um nível semelhante de anestesia sem despertar intraoperatório nem tempo de recuperação prolongado.<sup>26</sup>

## Bloqueio Motor e Sensorial

A clonidina tem sido usada como um adjuvante de anestésicos locais em várias técnicas regionais para prolongar a duração dos bloqueios.<sup>27</sup> Uma revisão sistemática recente mostrou que a duração do bloqueio motor e sensorial foi prolongada por 47 minutos em média quando a clonidina foi adicionada a anestésicos locais intratecais.<sup>28</sup> Contudo, o estudo não divulgou uma dose ideal, e incluiu uma faixa de dosagem de 15 µg a 150 µg.

Uma dose de 3 µg kg<sup>-1</sup> de clonidina IV administrada imediatamente após o bloqueio espinhal mostrou o prolongamento do bloqueio por aproximadamente 60 minutos sem efeitos colaterais adversos perceptíveis.<sup>29</sup>

Além disso, deve-se notar que, embora conheçamos o mecanismo de ação da clonidina na técnica neuroaxial, não há um mecanismo de ação estabelecido da clonidina no bloqueio de nervo periférico. Um ERC duplo-cego investigou os efeitos da clonidina no prolongamento da duração do bloqueio do nervo auxiliar e mostrou que não houve diferença na duração do bloqueio com ou sem clonidina.<sup>30</sup>

## OUTROS USOS CLÍNICOS DA CLONIDINA

A hiperalgesia induzida por opióides é um fenômeno conhecido que ocorre quando a administração prolongada de opióides resulta em uma sensibilidade anormal e aumentada a estímulos nervosos.<sup>31</sup> Imagina-se que a hiperalgesia induzida por opióides ocorre como resultado da ativação do receptor N-metil-D-aspartato por agonistas do receptor µ, como o remifentanil. Sabe-se que a clonidina intravenosa reduz a intensidade da analgesia induzida por opióides.<sup>32</sup>

A clonidina pode ser um adjuvante efetivo no manejo de sintomas de abstinência alcoólica. Os agonistas α-2 como a clonidina diminuem a liberação de noradrenalina e reduzem os sintomas de abstinência alcoólica reduzindo a hiperativação simpática. Isso ajuda a manejar os sintomas da abstinência, incluindo a ansiedade, agitação e tremores.<sup>33</sup>

O tremor pós-analgésico ocorre em até 65% do(a)s pacientes, e pode causar sofrimento a pacientes por causa do aumento na demanda global de oxigênio. A clonidina intravenosa 150 µg dada na indução da anestesia pode ajudar a reduzir ou prevenir os tremores pós-anestésicos.<sup>34</sup>

A clonidina pode ser usada como um adjuvante efetivo na prevenção da emergência de delírio e agitação para crianças que tenha recebido sevoflurano ou isoflurano para anestesia geral. Uma dose de 2 a 3 µg kg<sup>-1</sup> de clonidina IV pode ser administrada após a indução da anestesia para ajudar a prevenir e diminuir a agitação no pós-operatório imediato.<sup>35,36</sup>

## RESUMO

A Clonidina é um composto de imidazol que foi desenvolvido pelas suas propriedades anti-hipertensivas. Contudo, há evidências crescentes de seu lugar na anestesia e medicina perioperatória. Ela possui propriedades farmacológicas interessantes que podem torná-la um adjuvante apropriado e efetivo na prática anestésica, incluindo a sedação, redução de requisitos de anestésico geral e opióides pós-operatórios, e prolongamento do bloqueio sensorial. A clonidina pode ser administrada por diferentes vias, incluindo a oral, IV e intratecal, o que permite que ela seja usada em um variedade de situações. Apesar da existência de estudos que apoiam os usos clínicos da clonidina em anestesia, não há dados suficientes de grandes ERCs e, portanto, não há evidências suficientes que apoiem o uso rotineiro da clonidina na prática anestésica. Embora seja uma droga versátil, não há consenso sobre a dosagem, e exige-se uma titulação cuidadosa para ter efeito a fim de minimizar seu perfil de efeitos colaterais intra e pós-operatórios.

## REFERÊNCIAS

1. Hayashi Y, Maze M. Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1993;71(1):108-118.
2. Summers RJ, McMartin LR. Adrenoceptors and their second messenger systems. *J Neurochem*. 1993;60(1):10-23.
3. Szabo, B. Imidazoline antihypertensive drugs: a critical review on their mechanism of action. *Pharmacol Ther*. 2002;93(1):1-35.
4. Bousquet, P. Identification and characterization of I1 imidazoline receptors: their role in blood pressure regulation. *Am J Hypertens*. 2000;13(6):845-885.
5. McDonald GR, Olivieri A, Ramsay RR, Holt A. On the formation and nature of the imidazoline I2 binding site on human monoamine oxidase-B. *Pharmacol Res*. 2010;62(6):475-488.
6. Morgan NG, Chan SL. Imidazoline binding sites in the endocrine pancreas: can they fulfil their potential as targets for the development of new insulin secretagogues? *Curr Pharm Des*. 2001;7(14):1413-1431.
7. Bharti N, Dontukurthy S, Bala I, Singh G. Postoperative analgesic effect of intravenous (i.v.) clonidine compared with clonidine administration in wound infiltration for open cholecystectomy. *Br J Anaesth*. 2013;111(4):656-661.
8. Yeo JH, Yoon SY, Kim SJ, Oh SB, Lee JH, et al. Clonidine, an  $\alpha$ -2 adrenoceptor agonist relieves mechanical allodynia in oxaliplatin-induced neuropathic mice; potentiation by spinal p38 MAPK inhibition without motor dysfunction and hypotension. *Int J Cancer*. 2016;138(10):2466-2476.
9. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of  $\alpha$ -2 adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1345-1349.
10. Berlan M, Montastruc JL, Lafontan M. Pharmacological prospects for  $\alpha$ 2-adrenoceptor antagonist therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 1992;13(7):277-282.
11. Stanton B, Puglisi E, Gellai M. Localization of  $\alpha$ 2-adrenoceptor-mediated increase in renal  $\text{Na}^b$ ,  $\text{K}^b$ , and water excretion. *Am J Physiol*. 1987;252(6 pt 2): F1016-F1021.
12. Murdoch S, Cohen A. Intensive care sedation: a review of current British practice. *Intensive Care Med*. 2000;26(7):922-928.
13. Bernard J, Kick O, Bonnet F. Comparison of intravenous and epidural clonidine for postoperative patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*. 1995;81(4):706-712.
14. Pichot C, Ghignone M, Quintin L. Dexmedetomidine and clonidine. *J Intensive Care Med*. 2011;27(4):219-237.
15. Hall J, Uhrich T, Ebert T. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. *Br J Anaesth*. 2001;86(1):5-11.
16. Scott-Warren VL, Sebastian J. Dexmedetomidine: its use in intensive care medicine and anaesthesia. *BJA Educ*. 2016;16(7):242-246.
17. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs*. 2000;59:263-268.
18. 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(6):794-796.
19. Margalit D, Segal M. A pharmacologic study of analgesia produced by stimulation of the nucleus locus coeruleus. *Psychopharmacology*. 1979;62(2):169-173.
20. Bernard J, Hommeril JL, Pinaud M, Passuti N. Postoperative analgesia by intravenous clonidine. *Anesthesiology*. 1991;75(4):577-582.
21. Marinangeli F, Ciccozzi A, Donatelli F, et al. Clonidine for treatment of postoperative pain: a dose-finding study. *Eur J Pain*. 2002;6(1):35-42.
22. Zeeman M, Van den Oever H, Arbouw M, Van der Valk J, Kramers C. Prolonged use of intravenous clonidine for sedation and analgesia in critically ill adult patients. *Netherlands J Crit Care*. 2015;21(3):6-13.
23. Park J, Forrest J, Kolesar R, Bhola D, Beattie S, Chu C. Oral clonidine reduces postoperative PCA morphine requirements. *Can J Anaesth*. 1996;43(9):900-906.
24. Imai Y, Mammoto T, Murakami K, et al. The effects of preanesthetic oral clonidine on total requirement of propofol for general anesthesia. *J Clin Anesth*. 1998;10(8):660-665.
25. Nishina K, Mikawa K, Shiga M, Maekawa N, Obara H. Oral clonidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for tracheal intubation in children. *Anesthesiology*. 1997;87(6):1324-1327.
26. Fehr SB, Zalunardo MP, Seifert B, et al. Clonidine decreases propofol requirements during anaesthesia: effect on bispectral index. *Br J Anaesth*. 2001;86(5):627-632.
27. Murphy DB, McCartney CJ, Chan VW. Novel analgesic adjuncts for brachial plexus block: a systematic review. *Anesth Analg*. 2000;90(5):1122-1128.
28. Elia N, Culebras X, Mazza C, Schiffer E, Tramer MR. Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med*. 2008;33(2):159-167.
29. Rhee K, Kang K, Kim J, Jeon Y. Intravenous clonidine prolongs bupivacaine spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(8):1001-1005.
30. Duma A, Urbanek B, Sitzwohl C, Kreiger A, Zimpfer M, Kapral S. Clonidine as an adjuvant to local anesthetic axillary brachial plexus block: a randomized, controlled study. *Br J Anaesth*. 2005;94(1):112-116.

31. Velayudhan A, Bellingham G, Morley-Foster P. Opioid-induced hyperalgesia. *Continuing Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2014;14(3):125-129.
32. Koppert W, Sitti R, Scheuber K, Alsheimer M, Schmelz M, Schuttler J. Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology*. 2003;99(1):152-159.
33. Muzyk AJ, Fowler JA, Norwood DK, Chilipko A. Role of  $\alpha$ -2 agonists in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):649-657.
34. Buggy D, Higgins P, Moran C, O'Donovan F, McCarroll M. Clonidine at induction reduces shivering after general anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1997;44(3):263-267.
35. Malviya S, Voepel-Lewis T, Ramamurthi RJ, Burke C, Tait AR. Clonidine for the prevention of emergence agitation in young children: efficacy and recovery profile. *Paediatr Anaesth*. 2006;16(5):554-559.
36. Ydemann M, Nielsen B, Henneberg S, et al. Intraoperative clonidine for prevention of postoperative agitation in children anaesthetised with sevoflurane (prevent agitation): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2018;2(1):15-24.



Este trabalho da WFSA está licenciado sob uma Licença Internacional Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0. Para ver esta licença, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>