

PESQUISA CLÍNICA

Efeito analgésico do sulfato de magnésio durante anestesia venosa total: estudo clínico randomizado.

Sebastião E. Silva Filho¹, Carlson S. Sandes², Joaquim E. Vieira³ e Ismar L. Cavalcante⁴.

¹Hospital Santos Dumont, São José dos Campos, SP, Brasil; Sociedade de Beneficência Portuguesa de Santos - SP, Brasil.

²Hospital Santos Dumont, São José dos Campos - SP, Brasil

³Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - SP, Brasil

⁴Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ, Brasil

PALAVRAS-CHAVE:

Idade;
Idoso;
Transplante de fígado;
Complicações pós-operatórias.

RESUMO:

Justificativa e objetivo: os opioides são tradicionalmente o componente analgésico intraoperatório, apesar dos muitos efeitos adversos que apresentam, como náuseas, vômitos, depressão respiratória e hiperalgesia. Várias alternativas têm sido exploradas para reduzir as doses empregadas, e o sulfato de magnésio se mostrou um adjunto analgésico importante. O objetivo principal deste ensaio foi avaliar a efetividade do sulfato de magnésio como analgésico intraoperatório principal e os objetivos secundários foram avaliar consumo de propofol, analgesia pós-operatória e estabilidade hemodinâmica intraoperatória.

Métodos: neste ensaio prospectivo e duplo-encoberto, 50 pacientes programados para serem submetidos a dermolipectomia pós-bariátrica sob anestesia geral intravenosa foram distribuídos em dois grupos, para receberem remifentanil ou sulfato de magnésio como analgésico intraoperatório. Fentanil 1 µg/kg foi o analgésico de resgate.

Resultados: entre os pacientes do grupo que recebeu sulfato de magnésio, 64% não necessitaram analgesia suplementar; nenhum dos pacientes no grupo remifentanil necessitou receber fentanil. Os pacientes que receberam sulfato de magnésio consumiram 36,6% mais propofol (guiado pelo índice bispectral - BIS). Os pacientes do grupo sulfato de magnésio consumiram significativamente menos efedrina (média e DP, 1,52 mg ± 4,38 mg contra 10 mg ± 10,39 mg, no GR $p < 0,001$). As concentrações sanguíneas médias de magnésio (Mg) seguiram o padrão encontrado na literatura.

Conclusão: sulfato de magnésio é uma opção segura e eficaz para analgesia intraoperatória quando se deseja evitar ou diminuir o uso de opioides.

Palavras chave: sulfato de magnésio, analgesia, dor pós-operatória.

Autor correspondente:

E-mail: sebasernesto@gmail.com (S.E. Silva Filho).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.02.008>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

Os opioides têm sido utilizados como os componentes analgésicos da anestesia¹, especialmente após o desenvolvimento do fentanil em 1959². Subsequentemente, outros opioides sintéticos, como alfentanil, sufentanil e remifentanil foram lançados com diversificação do grupo³. Com o tempo, diversos efeitos colaterais relacionados aos opioides foram se somando, como hiperalgesia^{4,10} e retardo no retorno da função intestinal¹¹⁻¹³, além da suspeita de facilitação no crescimento e disseminação de células tumorais^{14,16}. Essas desvantagens estimularam a busca por novas opções de analgésicos peri-operatórios¹⁷⁻¹⁹.

O sulfato de magnésio (SM) tem se mostrado um importante adjunto em anestesia, melhorando o perfil analgésico intraoperatório, reduzindo a hiperalgesia pós-operatória, náuseas, vômitos, e o consumo de analgésicos peri-operatórios²⁰⁻²⁵.

Este ensaio teve como objetivo principal avaliar a efetividade do SM como uma alternativa para analgesia intraoperatória, em comparação com o uso de remifentanil. A hipótese era que o SM poderia ser suficiente para promover analgesia intraoperatória. O fentanil (1 µg/kg) foi utilizado como analgésico de resgate intraoperatório, e o desfecho para comparar efetividade entre os grupos seria a diferença no consumo de fentanil nos pacientes recebendo SM ou remifentanil como analgésicos intraoperatórios, além da alteração da pressão sistólica após intubação traqueal e incisão cirúrgica. Os objetivos secundários foram comparar a analgesia pós-operatória e a dose, em cada grupo, de propofol e efedrina no intra-operatório. Também foi feita monitorização da concentração sanguínea de Mg antes, durante e após a cirurgia.

Métodos

Este ensaio prospectivo, controlado, duplamente encoberto com amostra distribuída aleatoriamente em dois grupos avaliou a eficácia do sulfato de magnésio (SM) como componente analgésico em anestesia venosa total. O recrutamento foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Taubaté (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE – 52621616.6.0000.5501, aprovado conforme parecer N° 1.464.016), São Paulo, Brasil, e da Comissão de Ética do Hospital Santos Dumont, em São José dos Campos, São Paulo. A amostra estudada foi recrutada de uma população de pacientes programados para cirurgia de dermolipectomia pós-bariátrica de qualquer sexo, classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (American Society of Anesthesiology – ASA) I ou II, com índice de massa corpórea (IMC) < 35 kg/m² e capazes de responder adequadamente às perguntas relacionadas à qualidade da analgesia ou efeitos adversos, e que aceitassem participar voluntariamente do estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos do estudo pacientes com alergia a qualquer medicamento componente do protocolo do estudo, portadores de distúrbio moderado a grave de

condução do ritmo cardíaco, potenciais portadores de via aérea difícil, e portadores de doenças neuromusculares e insuficiência renal.

Técnica anestésica

Todos os participantes do estudo foram monitorizados com eletrocardiografia contínua, pressão arterial (PA) não invasiva, oximetria de pulso, capnografia (aparelho de anestesia marca GE, modelo Aysis, série ANAM 01294, Datex Ohmeda Inc, Madison WI 53707-7550, EUA), relaxamento neuromuscular por meio de sequência de quatro estímulos (*train of four* – TOF – sensor NMT Mechano Sensor Ref 888414, marca GE, Datex Ohmeda Inc, Madison WI 53707-7550, EUA) no nervo ulnar/músculo adutor do polegar e monitorização do índice bispectral (BIS – Aspect Medical A 2000 BIS XP, Aspect Medical Systems Inc. Newton, MA 02464, EUA) para acompanhamento da profundidade da hipnose. Em todos os participantes foi feita coleta de amostra de sangue nos seguintes tempos: antes da indução da anestesia (no momento da punção venosa), imediatamente antes da incisão da pele, antes da retirada do tubo traqueal e após o despertar, para dosagem seriada da concentração sanguínea de magnésio.

Após anotação dos dados basais de monitorização era realizado o acesso venoso periférico com cateter intravenoso calibre 20 ou 18 e coletada a amostra de sangue citada acima, e iniciando infusão de solução salina (SS) 250 ml encoberta (pura, no grupo remifentanil ou com SM no grupo sulfato de magnésio) para terminar em 15 minutos. Concomitantemente eram administrados dipirona 2 g, clonidina 2 µg/kg, dexametasona 4 mg, ranitidina 50 mg, cefazolina 2 g, ondansetrona 4 mg e cetoprofeno 100 mg. Após o fim da infusão da SS era iniciada a infusão, em bomba de seringa, da solução previamente preparada em seringas, na velocidade de 0,2 ml/kg/h. Essa velocidade correspondia, devido à diluição preparada, a SM 10 mg/kg/h, no grupo sulfato de magnésio (GM), ou remifentanil 0,2 µg/kg/min, no grupo remifentanil (GR). Foram registrados os dados de monitorização, administrados 1,5 mg/kg de lidocaína e iniciada a infusão alvo-controlada de propofol para concentração alvo de 4 µg/ml (modelo Marsh efeito). Quando o BIS atingia valores entre 40 e 60 anotavam-se a dose infundida de propofol e o tempo (entre início da infusão de propofol e BIS ≤ 60), o monitor de relaxamento neuromuscular era calibrado e realizava-se injeção de cisatracúrio na dose de 0,15 mg/kg. A intubação orotraqueal (IOT) era realizada com TOF 4 ou menor, caso a laringoscopia fosse satisfatória, e anotava-se o tempo para TOF 4 e TOF 0. Após IOT, a infusão de propofol era mantida para BIS entre 40 e 60 e a infusão da solução encoberta era controlada para valores de PA e frequência cardíaca (FC) não maior ou menor que 20% dos valores basais. Elevações de PA com BIS entre 40 e 60 eram tratadas com aumento na velocidade de infusão da solução encoberta. Se a velocidade de infusão chegasse a 0,4 ml/kg/h (o dobro da inicial) e a PA continuasse mais de 20% acima dos valores basais por

mais de 2 minutos, eram administrados bolus de 1 µg/kg de fentanil, até controle. Em caso de redução maior de 20% nos valores de PA, que não respondesse à redução da velocidade de infusão da solução encoberta, administrava-se efedrina 5 mg endovenosa (EV). Atropina (0,5 mg IV) era administrada se FC < 30% dos valores basais associados a hipotensão arterial, ou FC < 45. Doses complementares de cisatracúrio (0,03 mg/kg) eram administradas se TOF ≥ 1, mediante solicitação de relaxamento pelo cirurgião, ou em caso de esforço respiratório do paciente (a necessidade de relaxamento completo e imobilização para a proteção da plicatura dos retos abdominais impediu uma perfeita avaliação do consumo de cisatracúrio, guiada exclusivamente pelo TOF). Ao fim da cirurgia eram interrompidas as infusões de propofol e da solução encoberta. Quando a monitorização do TOF ≥ 2 os participantes recebiam neostigmina 0,03 mg/kg, associada a atropina 0,013 mg/kg. Foram registradas: a primeira dose adicional de cisatracúrio, a última dose de cisatracúrio, o tempo entre última dose e extubação, o tempo entre última dose e TOF ≥ 90%, o tempo entre o início da infusão de propofol e BIS ≤ 60, e o tempo entre interrupção do propofol e BIS ≥ 60. Registramos o consumo total de propofol, o consumo total da solução encoberta, o consumo total de fentanil, o consumo total de efedrina e a dor ao despertar. A presença de dor ao despertar ≥ que 4 (escala verbal numérica – EVN – de 0 a 10) era tratada com dipirona 2 g e, se a dor persistisse, com morfina 2 mg a cada 20 minutos até a resolução da dor ou após a terceira dose, quando seria iniciada bomba de analgesia controlada pelo paciente (PCA – bomba Hospira GemStar® Hospira Inc; Lake Forest, Illinois, EUA) de morfina.

Com o objetivo de reduzir o sangramento e promover analgesia pós-operatória, o cirurgião administrou em todos os casos, como é sua rotina, infiltração subcutânea na região abdominal com SS associado a lidocaína (0,4 mg/ml) e adrenalina (1:500.000) antes de iniciar a cirurgia, o que foi realizado em todos os pacientes.

O desfecho principal foi a variação de valores de pressão arterial sistólica antes e após a intubação traqueal, e antes e após a incisão cirúrgica. Os desfechos secundários analisados foram o consumo de fentanil, usado como analgésico de resgate nos pacientes que apresentassem elevação da pressão arterial não responsiva ao aumento da infusão do analgésico encoberto; consumo de propofol, cisatracúrio e efedrina, no intra-operatório, e dipirona, morfina e ondansetrona, no pós-operatório. Também foi feita monitorização da concentração sanguínea de Mg antes, durante e após a cirurgia.

Cálculo da amostra

Olgun et al, avaliaram o uso de SM em anestesia balanceada para colecistectomia laparoscópica e encontraram redução significativa no consumo de desflurano ($46,7 \pm 13,5$ ml contra $59,9 \pm 21$ ml no grupo controle; $p < 0,05$).²⁶ Como não encontramos nenhum estudo utilizando SM como analgésico único intraoperatório, utilizamos como base esses

números e estimamos que, para o nosso ensaio, para nível de confiança de 95% e poder de 80%, uma amostra de 19 pacientes seria suficiente (cálculo de variáveis quantitativas – Pocock SJ²⁷) em cada grupo. Incluímos 25 pacientes para compensação de perdas.

Foi registrado o consumo de propofol (dose de indução e manutenção), cisatracúrio, fentanil e efedrina no intra-operatório; e a duração da anestesia e o consumo de dipirona, morfina e ondansetrona no pós-operatório, durante o período de internação.

Os dados foram organizados em planilha eletrônica (MS-Excel, versão MS-Office 2013), e os resultados foram analisados por meio dos pacotes estatísticos IBM-SPSS (Statistical Package for Social Sciences, versão 26) e R 3.6.0.

Os 50 participantes foram distribuídos em dois grupos (GR e GM) por meio de sorteio eletrônico (www.random.org). O cegamento dos participantes e da equipe foi realizado utilizando 50 envelopes opacos enumerados de 1 a 50, com o nome do grupo e a fórmula correspondente em seu interior, conforme o resultado do sorteio. Apenas um componente da equipe teve acesso ao sorteio e à identificação interna de cada envelope. Este componente manteve guarda do segredo do sorteio para eventual conferência e não participou mais do ensaio. No centro cirúrgico uma enfermeira previamente treinada era encarregada do envelope opaco correspondente ao paciente e do preparo da solução de estudo, que era mantida encoberta para o paciente e os demais profissionais. Para o GM eram preparados 250 ml de solução salina (SS) com SM 10% 40 mg/kg (0,4 ml/kg) e duas seringas, cada qual com 33 ml de SM diluído para 5% em SS (50 mg/ml). Para o GR era preparado volume de 250 ml de SS pura e duas seringas, cada uma com 33 ml de SS com 2 mg de remifentanil (60 µg/ml).

Resultados

O fluxo de participantes é apresentado no fluxograma CONSORT. Dos 50 participantes foram excluídos 5 no GR e 2 no GM. O GR tinha 95% de mulheres (19, entre 20 participantes) contra 91,3% no GM (21, entre 23 participantes). No GR, 18 pacientes (90%) tinham classificação ASA I, contra 16 (69,57%) no GM. A Tabela 1 mostra o equilíbrio entre os grupos em relação às características antropométricas e ao tempo de anestesia.

Desfechos primários

A associação entre a variável pressão sistólica e tratamento nos momentos relacionados a intubação traqueal e incisão cirúrgica foi avaliada por meio de uma two-way ANOVA com medidas repetidas, uma vez que os dados apresentavam as posições necessárias para aplicação desta técnica paramétrica.

A avaliação inicial do efeito da intubação traqueal sobre a pressão arterial indicou interação entre tratamento e tempo. Enquanto os participantes do GR apresentaram redução da pressão sistólica após a intubação orotraqueal, os participantes do GM apresentaram elevação da pressão sistólica. A two-way ANOVA medidas repetidas confirmou o efeito de

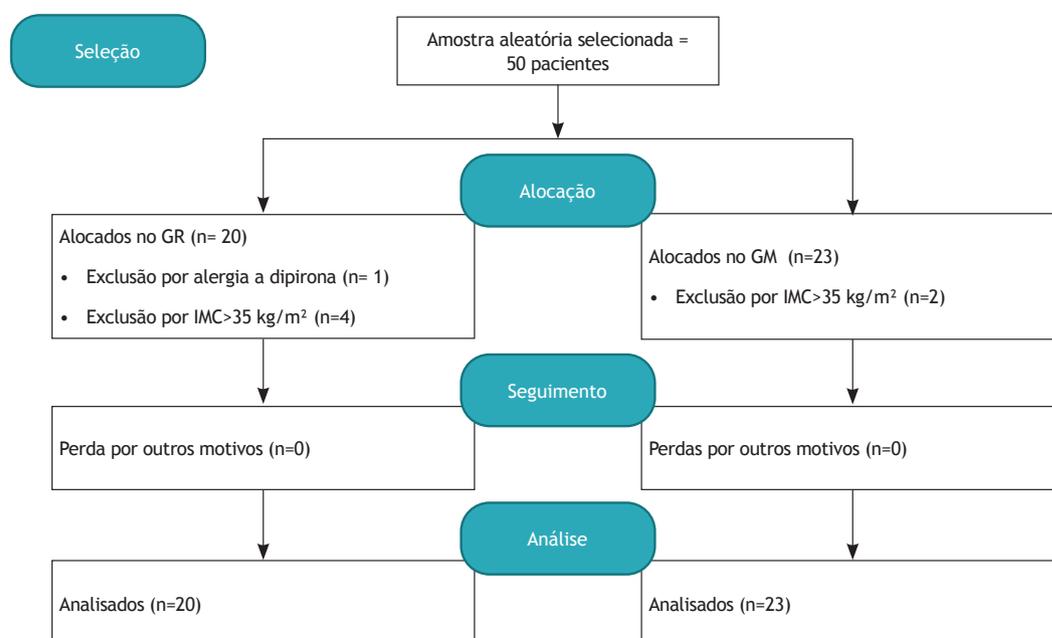


Figura 1 Fluxograma CONSORT de participantes do estudo

Tabela 1 Dados antropométricos e tempo de anestesia

Variáveis / Grupo		Média	D.P.
Idade (anos)	GR	37,15	10,33
	GM	39,87	6,57
IMC (m/kg ²)	GR	25,74	2,90
	GM	26,03	2,41
Peso (kg)	GR	70,84	10,34
	GM	71,94	11,36
Altura (m)	GR	1,66	0,07
	GM	1,66	0,09
Tempo de anestesia (min)	GR	150,30	18,91
	GM	159,39	22,03

Nota. IMC: índice de massa corpórea; D.P.: desvio padrão; GR: grupo remifentanil; GM: grupo sulfato de magnésio.

Tabela 2 Estatísticas descritivas e intervalos de confiança para pressão sistólica antes e depois da intubação traqueal e antes e depois da incisão cirúrgica (tratamento x tempo)

	Momento	Média	Erro padrão	Intervalo de confiança 95%	
				Limite superior	Limite inferior
GR	Pré-intubação	10,4,55	2,815	98,658	110,442
	Pós-intubação	96,35	3,785	88,427	104,273
GM	Pré-intubação	102,55	2,910	96,460	108,640
	Pós-intubação	112,75	5,706	100,807	124,693
GR	Pré-incisão	93,50	2,684	87,883	99,117
	Pós-incisão	90,65	2,494	85,429	95,871
GM	Pré-incisão	101,35	2,844	95,396	107,304
	Pós-incisão	115,60	7,723	103,622	127,578

Nota. GR: grupo remifentanil; GM: grupo sulfato de magnésio. Two-way ANOVA.

interação Tratamento*Tempo ($p = 0,028$), com tamanho do efeito de 0,230. Isto é, a pressão sistólica média varia de forma diferente ao longo do tempo, dependendo do tipo de tratamento (GR ou GM). Na avaliação post hoc, demonstrada na tabela 2 fica evidente que não há diferença significativa na variação da pressão arterial sistólica entre os tempos antes e depois da intubação traqueal entre os grupos.

Na avaliação do efeito da incisão cirúrgica sobre a pressão arterial sistólica o comportamento foi semelhante ao observado com a intubação traqueal. Houve pequena queda na pressão no GR, enquanto o GM apresentou elevação da pressão sistólica após a incisão cirúrgica. Após aplicação da two-way ANOVA encontramos este efeito com significância estatística ($p = 0,001$) e tamanho de efeito = 0,460. Apesar da diferença estatística no comportamento pressórico nos dois grupos ($p < 0,05$), apenas no GM houve diferença significativa entre os momentos estudados ($p = 0,002$). Também se observa na tabela 2 que não houve diferença estatística entre os grupos.

Os pacientes do GR não necessitaram de analgesia suplementar (com fentanil), como esperado, enquanto 8 pacientes (34,7%) do GM tiveram que receber fentanil em doses que variaram entre 1 e 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante todo o procedimento. A Tabela 3 mostra o consumo de fentanil no GM.

Desfechos secundários

O GR mostrou consumo de efedrina significativamente maior (Tabela 3). No GM o consumo de propofol na manutenção da anestesia foi significativamente maior do que no GR (Tabela 3). Não houve diferença entre os grupos na dose de indução de propofol.

A concentração sanguínea média de magnésio não se alterou significativamente no GR, como esperado. Na tabela 4 é mostrada a elevação da concentração sanguínea do elemento no GM.

Foram registrados os escores de dor (escala verbal de dor de 0 – ausência de dor, a 10 – pior dor imaginável) no despertar da anestesia e 6 horas depois. Os pacientes foram seguidos por 3 dias após alta hospitalar por meio de contato telefônico para avaliação da dor em repouso e em movimento pela manhã e à tarde, usando escala verbal com limites de 0 a 10. Os resultados são mostrados na tabela 5. Como a variável é categórica foi feita análise não paramétrica de distribuição e mediana, usando o teste U de Mann-Whitney e teste de Median. Não houve diferença estatísticas entre os grupos em nenhum dos momentos avaliados, em repouso ou movimento, exceto no primeiro pós-operatório pela manhã, em repouso. Nesse momento o GM apresentou menores escores de dor ($p = 0,031$).

Discussão

A estabilidade hemodinâmica e semelhança de comportamento dos pacientes dos grupos que receberam remifentanil ou sulfato de magnésio como analgésico intraoperatório abre uma nova janela de oportunidade na tentativa de redução do uso de opioides e, assim, de seus efeitos colate-

rais. A pressão arterial sistólica se mostrou estatisticamente semelhante após intubação orotraqueal e incisão cirúrgica nos dois grupos. SM mostrou eficácia em controlar a dor e as respostas autonômicas durante a cirurgia. Os grupos apresentaram semelhança estatística na analgesia pós-operatória, o que foi uma surpresa, já que esperávamos algum grau de hiperalgésia induzida pelo remifentanil.

Em pacientes submetidos a anestesia regional, com ou sem sedação, a intensidade da dor é avaliada por meio de escalas apropriadas. Em anestesia geral, o comportamento autonômico é usado empiricamente como meio de avaliação da adequação da analgesia, com sinais como sudorese, hipertensão arterial e taquicardia. São preditores de baixa especificidade, facilmente mascarados pelo uso de medicamentos (betabloqueadores, por exemplo) e que apresentam variabilidade interindividual.

A estabilidade hemodinâmica observada nos dois grupos do ensaio pode ter sido resultado de uma adequada analgesia em ambos^{22,28}. O baixo consumo de fentanil no GM é um indicador da analgesia intraoperatória induzida com o SM. Oito dos 23 pacientes no GM (34,8%) necessitaram de suplementação analgésica, mas com baixas doses de fentanil (1 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e 64% dos pacientes do mesmo grupo apresentaram analgesia intraoperatória adequada com SM²¹. Isso mostra a importante contribuição que o SM oferece quando é parte de uma analgesia multimodal, que obviamente tem capacidade de reduzir ainda mais a necessidade de opioide intraoperatório. No GR os pacientes receberam dose média tradicional de remifentanil, que fornece analgesia adequada devido à sua eficácia já comprovada, o que evitou consumo adicional de opioide (fentanil)⁷.

Novos algoritmos têm sido estudados na busca de avaliação mais sensível e específica da analgesia intraoperatória, como a monitorização do índice pletismográfico cirúrgico²⁹⁻³³, o que poderá ser uma ferramenta preciosa em futuros estudos para uma avaliação mais consubstanciada da analgesia do SM.

A depressão autonômica mais intensa, a potencialização do efeito dos hipnóticos e a eficácia anti-nociceptiva superior do remifentanil levaram a um consumo estatisticamente menor de propofol e maior de efedrina, no GR em relação ao GM. No GR 60% dos pacientes necessitaram de efedrina para controle da PA, contra 13% dos pacientes no GM, provavelmente pelo mesmo motivo relatado acima^{23,28}. Uma questão importante aqui é a comparação entre as vantagens e desvantagens da redução do uso de opioides às custas de aumento do uso de propofol.

A queda gradativa nos níveis de PS até a primeira verificação da pressão arterial após a incisão pode ter acontecido por conta da infiltração da solução analgésica pelo cirurgião associada à falta de estímulo nociceptivo, uma vez que os níveis logo voltaram a valores aceitáveis e a maioria dos pacientes não necessitou de medicação vasoativa em ambos os grupos.

A dose de SM utilizada baseou-se em estudos envolvendo o uso de SM como analgésico adjunto³⁴⁻³⁸, o que não foi o objetivo neste ensaio. Após anos utilizando SM em nossa prática, entretanto, os autores perceberam o quanto conseguiam reduzir a dose de opioide nas cirur-

Tabela 3 Consumo de propofol, fentanil e efedrina.

Variáveis / Grupo		n	Média	E.P.	p-valor
Efedrina (mg)	GR	20	10,00	2,32	0,001 *
	GM	23	1,52	0,91	
Fentanil (µg)	GR	20	0,00	0,00	0,004 *
	GM	23	49,78	16,76	
Propofol na Indução (mg/kg)	GR	19	1,37	0,04	0,786
	GM	21	1,34	0,06	
Total de Propofol (µg/kg/min)	GR	20	90,07	4,46	0.000 *
	GM	23	123,34	3,27	

Nota. GR: grupo remifentanil; GM: grupo sulfato de magnésio; E.P.: erro padrão; p < 0,5 e *: significância estatística. Teste de Mann-Whitney. GR: grupo remifentanil; GM: grupo sulfato de magnésio. Teste de Mann-Whitney

Tabela 4 Concentração sanguínea de magnésio (mg/dL) durante o estudo.

Variáveis / Grupo		n	Média	E.P.	p-valor
T0	GR	14	1,93	0,04	0,936
	GM	12	1,94	0,04	
T1	GR	14	1,70	0,05	< 0,001*
	GM	12	3,33	0,21	
T2	GR	14	1,66	0,05	< 0,001*
	GM	12	3,27	0,14	
T3	GR	14	1,74	0,06	< 0,001*
	GM	12	3,13	0,18	

Nota. GR: grupo remifentanil; GM: grupo sulfato de magnésio. Devido a desvios no manuseio de algumas amostras de sangue, apenas 14 pacientes no GR e 12 no GM tiveram a dosagem da concentração sanguínea de Mg realizada em todos os tempos. T0: imediatamente antes da anestesia; T1: antes da incisão da pele; T2: antes da retirada do tubo traqueal; T3: imediatamente após o despertar. p < 0,05 e *: significância estatística.

Tabela 5 Escores de dor nos momentos estudados.

	Despertar	6 horas	Manhã 1	Tarde 1	Manhã 2	Tarde 2	Manhã 3	Tarde 3
Repouso GR	3,7	0,79	1,4	1	0,65	0,05	0,35	0,4
Repouso GM	3,22	0,86	0,35	0,74	0,54	0,3	0,26	0,22
Movimento GR			3,05	3,8	2,85	2	1,95	1,6
Movimento GM			2,54	2,96	2,37	1,74	1,52	1,13

GR: grupo remifentanil; GM: grupo sulfato de magnésio. Teste de Mann-Whitney

gias de dermolipectomia pós-bariátrica, de forma segura e controlada. A opção pela substituição do opioide pelo SM tenta preencher uma lacuna relacionada ao tamanho da analgesia produzida por essa substância tão conhecida em outras situações.

Uma observação interessante neste estudo foi o tempo de recuperação da hipnose e do bloqueio neuromuscular. Como os grupos eram encobertos, não seria possível interromper a infusão da solução encoberta muito precocemente, para evitar um eventual retardo na recuperação. Por isso as infusões do propofol e da solução encoberta eram interrompidas ao fim da cirurgia, impedindo, no caso do GR, que se interrompesse a analgesia intraoperatória em mo-

mento excessivamente precoce. Isso não levou a diferença significativa no despertar nem na recuperação da função muscular na comparação entre os grupos. Embora não tenha sido objetivo do estudo, levanta interesse a investigação desta característica.

Os escores de dor semelhantes no pós-operatório surpreende, uma vez que era esperado algum grau de hiperalgesia nos pacientes recebendo remifentanil e maior proteção contra a dor pós-operatória devido ao efeito bloqueador dos receptores NMDA. Uma explicação plausível para esse efeito semelhante pode ter sido o uso de infiltração de lidocaína no intraoperatório, o que pode ser fonte de nova pesquisa no futuro.

A concentração sérica de Mg se manteve estável durante o ensaio, com redução estatisticamente sem significância, após a indução anestésica no GR. No GM esses níveis se elevaram acima dos limites máximos da normalidade, sem atingir níveis tóxicos, como já foi visto previamente na literatura³⁹. Limitar a duração da infusão de SM poderia ser uma opção para evitar concentrações sanguíneas de Mg excessivamente elevadas.

Uma limitação deste ensaio é que os resultados são limitados a dermolipectomia pós-bariátrica (cirurgia extra-cavitária). O consumo de propofol expressivamente maior no GM pode ter comprometido a o cegamento do ensaio para o provedor da anestesia e para o profissional que analisou os dados dos grupos. Uma deficiência é que o tamanho da amostra foi pequeno para discriminar os objetivos secundários.

No presente ensaio, em cirurgia de dermolipectomia pós-bariátrica sob anestesia geral endovenosa alvo-controlada, o SM se mostrou um analgésico seguro e de qualidade compatível com a necessidade do procedimento. Não obstante, ensaios com amostras de maior tamanho são necessários para confirmar os resultados encontrados neste estudo.

Conclusão

Concluimos que o sulfato de magnésio é uma opção segura e eficaz para analgesia intraoperatória em dermolipectomia pós-bariátrica. Sua utilização mostrou eficiência na redução da utilização de opioides.

Conflito de interesse

Os autores não apresentam nenhum conflito de interesse relacionado ao presente ensaio.

Agradecimentos

Ensaio realizado no Hospital Santos Dumont – Unimed em São José dos Campos, SP. Os custos deste ensaio correram por conta dos investigadores. Não há nenhum conflito de interesse.

Referências

- Dunde JW, Moore J. Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1960; 32: 453-459.
- Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain.* 2014; 15: 1215-1226
- Trescot AM, Datta S, Lee M, et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008; 11: S133-153.
- Lee M, Silverman S, Hansen H, et al. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011; 14: 145-161.
- Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioide tolerance. *Anesthesiology.* 2000; 93: 409-417.
- Kissin I, Bright CA, Bradley EL. Acute tolerance to continuously infused alfentanil: The role of cholecystokinin and N-methyl-D-aspartate-nitric oxide systems. *Anesth Analg.* 2000; 91: 110-116.
- Zhao M, Joo DT. Enhancement of spinal N-methyl-d-aspartate receptor function by remifentanil action at δ -opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance. *Anesthesiology.* 2008; 109: 308-317.
- Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2014; 112: 991-1004.
- Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: Molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain.* 2008; 24: 479-496.
- Hahnenkamp K, Nollet J, Van Aken HK, et al. Remifentanil directly activates human N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Anesthesiology.* 2004; 100: 1531-1537.
- Chen W, Chung HH, Cheng JT. Opiate-induced constipation related to activation of small intestine opioid μ 2-receptors. *World J Gastroenterol.* 2012;18: 1391-1396.
- Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: Pathophysiology and potential new therapies. *Drugs.* 2003; 63: 649-671.
- Scott MJ, Baldini G, Fearon KCH, et al. Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: Pathophysiological considerations. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015; 59: 1212-1231.
- Bimonte S, Barbieri A, Rea D, et al. Morphine promotes tumor angiogenesis and increases breast cancer progression. *Biomed Res Int.* 2014; 2015: 1-8.
- Wang K, Qu X, Wang Y, et al. Effect of mu agonists on long-term survival and recurrence in nonsmall cell lung cancer patients. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: 1-9.
- Heaney Á, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth.* 2012;109(SUPPL1): 17-28.
- Bakan M, Umutoğlu T, Topuz U, et al. Anestesia venosa total livre de opioides, com infusões de propofol, dexmedetomidina e lidocaína para colecistectomia laparoscópica: Estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego. *Braz J Anesthesiol.* 2015; 65:191-199.
- Kim DJ, Bengali R, Anderson A. Opioid-free anesthesia using continuous dexmedetomidine and lidocaine infusions in spine surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2017; 70: 652-653.
- Basha I. A systematic analysis on opioid-free general anesthesia versus opioid-based general anesthesia for bariatric surgery. *Nurse Anesthesia Capstones.* 2017; 9: 1-21
- Telci L, Esen F, Akcora D, et al. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth.* 2002; 89: 594-598.
- Altan A, Turgut N, Yildiz F, et al. Effects of magnesium sulphate and clonidine on propofol consumption, haemodynamics and postoperative recovery. *Br J Anaesth.* 2005; 94: 438-441.
- Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *Br J Anaesth.* 2006; 96: 247-252.
- Gupta K, Vohra V, Sood J. The role of magnesium as an adjunct during general anaesthesia. *Anaesthesia.* 2006; 61: 1058-1063.
- Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, et al. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: A meta-analysis. *Anaesthesia.* 2013; 68: 79-90.
- Arumugam S, Lau CSM, Chamberlain RS. Perioperative adjunct magnesium decreases postoperative opioid requirements – A meta-analysis. *International Journal of Clinical Medicine.* 2016; 7: 297-308.
- Olgun B, Oguz G, Kaya M, et al. The effects of magnesium sulphate on desflurane requirement, early recovery and pos-

- toperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Magnesium research*. 2012; 25: 72-78.
27. Pocock SJ. The size of a clinical trial. In: Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach*. Chhinchester: John Wiley & Sons; 1983: 123-141.
 28. Mendonça FT, De Queiroz LM da GM, Guimarães CCR, et al. Effects of lidocaine and magnesium sulfate in attenuating hemodynamic response to tracheal intubation: single-center, prospective, double-blind, randomized study. *Braz J Anesthesiol*. 2017; 67: 50-56.
 29. Wennervirta J, Hynynen M, Koivusalo AM, et al. Surgical stress index as a measure of nociception/antinociception balance during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008; 52: 1038-1045
 30. Gruenewald M, Meybohm P, Illies C, et al. Influence of different remifentanyl concentration on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009; 103: 586-593
 31. Illies C, Gruenewald M, Ludwigs J, et al. Evaluation of the surgical stress index during spina and general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2010; 105: 533-537
 32. Chen X, Thee C, Gruenewald M, et al. Comparison of Surgical Stress Index-guided Analgesia with Standard Clinical Practice during Routine General Anesthesia. *Anesthesiology*. 2010; 112: 1175-1183
 33. Mustola S, Toivonen J. Effect-site concentration of remifentanyl attenuating surgical stress index responses to intubation of the trachea. *Anaesthesia*. 2010; 65: 581-585
 34. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, et al. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg*. 1998; 87: 206-210
 35. Kara H, Sahin N, Ulasan V, et al. Magnesium infusion reduces perioperative pain. *Eur J Anaesthesiol*. 2002; 19: 52-56.
 36. Hoi JC, Yoon KB, Um DJ, et al. Intravenous magnesium sulfate administration reduces Propofol infusion requirements during maintenance of Propofol-N2O anesthesia. *Anesthesiology*. 2002; 97: 1137-1141
 37. Cizmeci P, Ozkose Z. Magnesium sulphate as an adjuvante to total intravenous anesthesia in septorhinoplasty: a randomized controlled study. *Aesth Plast Surg*. 2007; 31: 167-173.
 38. Ryu JH, Sohn LS, Do SH. Controlled hypotension for middle ear surgery: a comparison between remifentanyl and magnesium sulphate. *Br J Anaesth*. 2009; 103: 490-495.
 39. Germano Filho PA, Cavalcanti IL, Barrucand L, et al. Effect of magnesium sulphate on sugammadex reversal time for neuromuscular blockade: A randomised controlled study. *Anaesthesia*. 2015; 70: 956-961.