

Ministério da Saúde
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

MODULAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA E DA DOR EM RESPOSTA AO USO
DE SULFATO DE MAGNÉSIO EM ARTROPLASTIA TOTAL PRIMÁRIA DE
QUADRIL: ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO DUPLAMENTE ENCOBERTO

Fabricio Azevedo Cardoso

Rio de Janeiro
2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

**MODULAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA E DA DOR EM RESPOSTA AO USO
DE SULFATO DE MAGNÉSIO EM ARTROPLASTIA TOTAL PRIMÁRIA DE
QUADRIL: ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO DUPLAMENTE ENCOBERTO**

Fabricio Azevedo Cardoso

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências

Orientador (es): Prof^ª. Dr^a. Anneliese Fortuna de Azevedo Freire da Costa
Prof^ª. Dr^a. Maria Eugênia Leite Duarte

Rio de Janeiro
Outubro
2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INTO/BIBLIOTECA SÉRGIO EDUARDO VIANNA

C268m Cardoso, Fabricio Azevedo.
 Modulação da resposta inflamatória e da dor em resposta ao uso de sulfato de magnésio em artroplastia total primária de quadril: ensaio clínico aleatório duplamente encoberto / Fabricio Azevedo Cardoso. — 2020.
 74f.

 Orientadores: Anneliese Fortuna de Azevedo Freire da Costa e Maria Eugênia Leite Duarte.
 Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) — Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, Rio de Janeiro, 2020.

 1. Sulfato de Magnésio. 2. Artroplastia de Quadril. 3. Analgesia pós-Operatória. 4. Resposta Inflamatória. 5. Hiperglicemia de Estresse. 6. Ortopedia. I. Costa, Anneliese Fortuna de Azevedo Freire da; Duarte, Maria Eugênia Leite, orient. II. Título.

NLM WE 855

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

RESPOSTA INFLAMATÓRIA E ANALGÉSICA AO USO DE SULFATO DE MAGNÉSIO
EM ARTROPLASTIA TOTAL PRIMÁRIA DE QUADRIL

Fabricio Azevedo Cardoso

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Ana Carolina Leal de Oliveira- INTO

Prof. Dr. Ismar Lima Cavalcanti – Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Marco Antônio Cardoso de Resende – Universidade Federal Fluminense

Prof^a. Dr^a. Bia Ramalho dos Santos Lima – INTO – Revisora/ suplente interna

Rio de Janeiro
Outubro
2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Prof^ª. Dr^ª. Anneliese Fortuna de Azevedo Freire pela sua competência, parceria e rigoroso senso crítico.

Agradeço à Prof^ª. Dr^ª. Maria Eugênia Leite Duarte pela sua importante contribuição na elaboração e submissão do estudo.

Agradeço ao corpo docente do Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético INTO / UFRJ pelo curso assertivo, organizado e muito proveitoso.

Agradeço aos profissionais do centro cirúrgico do INTO, especialmente às Enf^{as} Aila Coelho do Carmo, Juliana Aid de Lacerda e Evany Pereira Matias pela solicitude e destreza na preciosa colaboração no processo de cegamento da pesquisa.

Agradeço à minha família pela paciência e companheirismo que marcaram esta jornada.

Agradeço a Deus por me mostrar os caminhos mesmo nos momentos mais difíceis.

“Todos podemos controlar a dor excepto aquele que a sente”.

Willian Shakespeare

RESUMO

CARDOSO, Fabricio Azevedo. Resposta inflamatória e analgésica ao uso de sulfato de magnésio em artroplastia total primária de quadril. Rio de Janeiro, 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) - Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, Ministério da Saúde, 2020.

As cirurgias de artroplastia total primária de quadril associam-se a significativo potencial algico e à liberação de mediadores inflamatórios. O sulfato de magnésio é utilizado atualmente para analgesia multimodal com potencial benefício e segurança. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da infusão intraoperatória de sulfato de magnésio na analgesia pós-operatória e na liberação de mediadores inflamatórios. Foi realizado um ensaio clínico aleatório, controlado e duplamente encoberto em 48 pacientes para cirurgias de artroplastia total primária de quadril. Vinte e quatro pacientes receberam 50 mg.kg⁻¹ intravenoso em 15 minutos seguido da infusão contínua intravenosa de 15 mg.Kg⁻¹.h⁻¹ de sulfato de magnésio no intraoperatório (grupo magnésio - GMg). No grupo controle (GC), outros 24 pacientes receberam o mesmo volume de soro fisiológico intravenoso. Foram avaliados os escores de dor no pós-operatório, a incidência de efeitos adversos, a variação da glicemia capilar e a dosagem de mediadores inflamatórios. Todos os pacientes foram acompanhados em até 24 horas de pós-operatório. Não houve diferença significativa na analgesia pós-operatória entre GMg e GC quanto à incidência ($p = 0,7516$), intensidade máxima ($p > 0,05$), período específico de dor ($p > 0,05$) e quanto à solicitação de resgate com opioides ($p = 0,7702$). Em ambos os grupos, a maioria dos pacientes que relataram dor no pós-operatório referiram dor leve em 4 –12 h. Não houve diferença significativa entre GMg e GC com relação aos níveis de IL-1 α , IL-6, IL-8 e TNF- α ($p > 0,05$). A infusão de sulfato de magnésio, nas doses avaliadas neste estudo, não foi eficaz em melhorar a analgesia pós-operatória e em minimizar a resposta inflamatória.

Palavras-chave: Sulfato de magnésio, Artroplastia total de quadril, Analgesia pós-operatória, resposta inflamatória, hiperglicemia de estresse.

ABSTRACT

CARDOSO, Fabricio Azevedo. Inflammatory and analgesic response to the use of magnesium sulfate in primary total hip arthroplasty. Rio de Janeiro, 2020. Dissertation (Master in Sciences Applied to the Musculoskeletal System) - National Institute of Traumatology and Orthopedics Jamil Haddad, Ministry of Health, 2020.

Primary total hip arthroplasty surgeries are associated with significant pain potential and release of inflammatory mediators. Magnesium sulfate is currently used for multimodal analgesia with potential benefit and safety. The main goal of this study was to evaluate the effects of intraoperative magnesium sulfate infusion in the postoperative analgesia and on the release of inflammatory mediators. A randomized, controlled and double-blinded clinical trial was carried out with forty-eight patients for primary total hip arthroplasty surgery. Twenty-four patients received 50 mg.kg⁻¹ intravenously in fifteen minutes followed by a continuous intravenous infusion of 15 mg.kg⁻¹.h⁻¹ of intraoperative magnesium sulfate (magnesium group - GMg). In the control group (CG), another twenty-four patients received the same volume of intravenous saline. Postoperative pain scores, the incidence of adverse effects, the variation in capillary blood glucose and the dosage of inflammatory mediators were evaluated. All patients were followed up within twenty-four hours after surgery. There was no significant difference in postoperative analgesia between GMg and CG regarding incidence ($p = 0.7516$), maximum intensity ($p > 0.05$), specific period of pain ($p > 0.05$) and the request for rescue with opioids ($p = 0.7702$). In both groups, most patients who reported postoperative pain reported mild pain in 4 –12 h. There was no significant difference between GMg and GC regarding the levels of IL-1 α , IL-6, IL-8, and TNF- α ($p > 0,05$). The infusion of magnesium sulfate, in the doses evaluated in this study, was not effective in improving postoperative analgesia and in minimizing the inflammatory response.

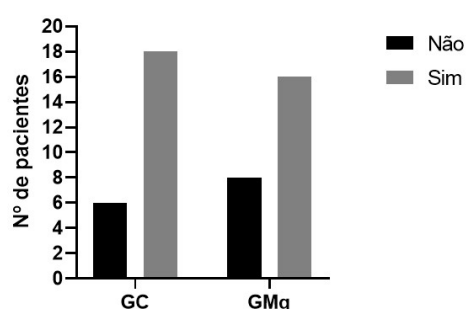
Keywords: Magnesium sulfate, Total Hip Replacement, Total hip arthroplasty, Postoperative Analgesia, Inflammatory Response, Stress hyperglycemia.

SUMÁRIO

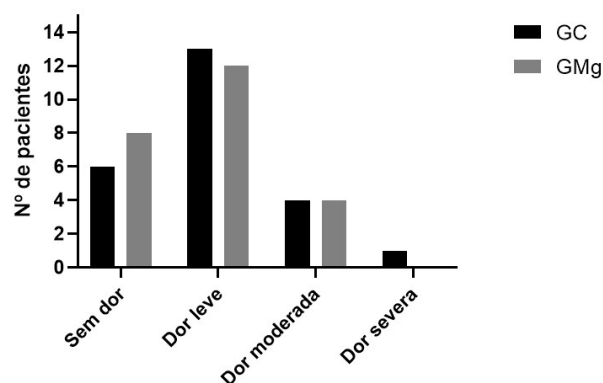
RESUMO.....	VI
ABSTRACT.....	VII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	XI
LISTA DE FIGURAS.....	XII
LISTA DE QUADROS E TABELAS	XIII
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Artroplastia total primária de quadril	1
1.2 Controle da dor pós-operatória em cirurgias de ATPQ.....	3
1.2.1 Mecanismos fisiológicos da dor	5
1.3 Resposta endócrino-metabólica e imunológica ao trauma.....	6
1.4 Resposta Inflamatória	8
1.5 Distúrbios do magnésio sérico	11
1.6 Sulfato de magnésio	13
2 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE.....	21
3 OBJETIVOS.....	22
3.1 Objetivo Principal	22
3.2 Objetivos Específicos	22
4 METODOLOGIA	23
4.1. Desenho do estudo	23
4.2. Aspectos éticos	23
4.3. População de estudo	24
4.4. Estratégia de alocação dos grupos e preparo das soluções de infusão	24
4.5. Descrição dos procedimentos anestésicos.....	25

4.6.	Coleta de dados.....	27
4.7.	Avaliação da dor pela escala numérica da dor.....	27
4.8.	Avaliação da glicemia capilar.....	28
4.9.	Avaliação dos níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios pelo ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA – <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>).....	28
4.10.	Análise estatística.....	29
5	RESULTADOS	30
5.1.	Caracterização da amostra.....	30
5.2.	Avaliação de intercorrências no período perioperatório.....	33
5.3.	Avaliação do nível sérico de eletrólitos no pós-operatório	35
5.4.	Efeitos da infusão de sulfato de magnésio na pressão arterial e na frequência cardíaca no pós-operatório	36
5.5.	Efeitos da infusão do sulfato de magnésio no hematócrito e na hemoglobina	37
5.6.	Efeito da infusão de sulfato de magnésio na glicemia sérica e na glicemia capilar	38
5.7.	Avaliação da dor e do consumo de opioides no pós-operatório.....	40

A Dor pós-operatória



B Intensidade máxima de dor



.....	40
5.8. Níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios após a infusão intravenosa de sulfato de magnésio	43
6 DISCUSSÃO.....	45

7	CONCLUSÃO	54
8	REFERÊNCIAS	55
	ANEXO A: PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	63
	ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	66
	ANEXO C: CLASSIFICAÇÃO DE ESTADO FÍSICO SEGUNDO A <i>AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS</i>. ADAPTADO DE (IRLBECK ET AL., 2017).	69
	ANEXO D: ESCALA DE SEDAÇÃO DE RAMSAY. ADAPTADO DE (SESSLER ET AL., 2008)	70
	ANEXO E: ESCALAS COMUMENTE UTILIZADAS NA AVALIAÇÃO DA DOR. ADAPTADO DE (WILLIAMSON E HOGGART, 2005).....	71
	APÊNDICE A. SEQUÊNCIA ALEATÓRIA DE PREPARO	72
	APÊNDICE B. INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS.....	73

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i> (Sociedade norte-Americana de Anestesiologistas)
ATPQ	Artroplastia total primária de quadril
BPM	Batimentos por minuto
END	Escala numérica da dor
FC	Frequência cardíaca
GC	Grupo controle do estudo
GMg	Grupo de intervenção com infusão de sulfato de magnésio do estudo
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad
IV	Intravenosa ou Intravenosa
Mg ⁺²	Íon Magnésio
NMDA	N-metil D-aspartato
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
REMIT	Resposta Endócrino-Metabólica e Imunológica ao Trauma
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sinais e sintomas relacionados aos níveis de magnésio sérico, com seus respectivos desfechos.....	12
Figura 2: Fluxograma CONSORT do estudo.	30
Figura 3: Análise comparativa da pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca no pré e pós-operatório.	37
Figura 4: Análise comparativa de hemoglobina e hematócrito no pré e pós-operatório.	38
Figura 5 : Análise comparativa das glicemias sérica e capilar no pré e pós-operatório.	39
Figura 6 : Avaliação da dor no pós-operatório.	40
Figura 7 : Avaliação temporal da intensidade da dor.	41
Figura 8 : Administração intravenosa de opioides no pós-operatório conforme solicitação do paciente.	43
Figura 9 : Análise comparativa entre as interleucinas pró-inflamatórias no pré, pós-imediato e 24 horas de pós-operatório dosadas no plasma por ELISA.	44

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1 : Características sumarizadas dos estudos que avaliam os efeitos da infusão de sulfato de magnésio no perioperatório.	17
Tabela 2 : Características sumarizadas dos estudos que avaliam os efeitos inflamatórios do sulfato de magnésio.....	20
Tabela 3 : Características clínicas e demográficas dos pacientes por grupo de estudo..	32
Tabela 4 : Intercorrências do período intraoperatório.	34
Tabela 5 : Intercorrências no período pós-operatório.....	35
Tabela 6 : Níveis séricos dos eletrólitos no pós-operatório.	36
Tabela 7 : Médias e medianas da intensidade dos escores de dor.	42

1 INTRODUÇÃO

1.1 Artroplastia total primária de quadril

A cirurgia de artroplastia total primária de quadril (ATPQ) é altamente eficaz em melhorar a qualidade de vida de pacientes com dor articular intensa e limitação funcional (FERGUSON et al., 2018). A incidência da realização desta cirurgia tem aumentado em todo mundo devido, principalmente, ao envelhecimento da população. Em 2014, foram realizadas mais de 487 mil cirurgias de ATPQ nos Estados Unidos (GLARE et al., 2019). No Brasil, as cirurgias de ATPQ no SUS apresentaram crescimento médio de 3,3% no período de 2008 a 2015 acompanhando o crescimento da população idosa no período (FERREIRA et al., 2018). Em uma coletânea de 24 registros de 1979 a 2016 em 15 países europeus, verificou-se que as cirurgias de ATPQ foram realizadas em pacientes com médias de idade de 64 anos na Romênia a 71 anos na Alemanha (LÜBBEKE et al., 2018). No censo do Reino Unido, em 2017, a média de idade foi de 69 anos (entre 61 – 76), com predominância de mulheres sobre homens (na proporção de 1,5:1). Estas cirurgias foram indicadas, em sua ampla maioria, por osteoartrite da articulação coxofemoral (90%), também chamada de coxartrose. Outras causas citadas foram a fratura do colo do fêmur (5%), a necrose avascular da cabeça do fêmur (2%), displasia (2%) e a osteoartrite inflamatória (1%) (FERGUSON et al., 2018).

As vias de acesso lateral ou posterior, em conjunto, foram escolhidas em 95% dos procedimentos realizados no Reino Unido em 2017. Apesar destas vias estarem associadas a maior incidência de luxação e risco de lesão aos músculos glúteo inferior e isquiático, são preferidas pela facilidade de exposição do sítio operatório (GALIA et al., 2017).

Com relação aos tipos de próteses, há a opção de se utilizar próteses cimentadas ou não-cimentadas. As próteses cimentadas são mais indicadas para pacientes com qualidade óssea precária, mas estão associadas à síndrome de implantação do cimento ósseo e a cirurgias de

revisão mais complexas. A síndrome de implantação do cimento ósseo ocorre por absorção sistêmica de escórias de fresagem e, possivelmente, metilmetacrilato (material do cimento) como resultado do aumento da pressão no canal femoral durante a implantação do componente femoral. Este evento pode resultar em embolia pulmonar, instabilidade hemodinâmica e até parada cardiorrespiratória (ROTHBERG et al., 2013).

Existe uma diversidade de próteses não-cimentadas utilizadas atualmente. Em toda a Europa, entre 1979 e 2016, o implante de próteses não-cimentadas para ATPQ é a técnica predominante (>50%) em 11 dos 16 registros nacionais pesquisados (LÜBBEKE et al., 2018). Estas próteses variam com o revestimento (“*bearing*”) dos componentes. No censo do Reino Unido, em 2017, a maioria (57%) dos componentes implantados utilizados foi de metal (componente femoral) em polietileno (componente acetabular). Outros implantes foram cerâmica em polietileno (33%) e cerâmica em cerâmica (9%) (LÜBBEKE et al., 2018). A predominância da utilização de próteses não-cimentadas deve-se provavelmente à maior reprodutibilidade dos resultados e à dificuldade em executar uma cimentação perfeita na utilização de próteses cimentadas, entretanto estão associadas à maior incidência de fratura do osso femoral no período intraoperatório e à dor no pós-operatório (GALIA et al., 2017).

Estudos recentes atribuíram uma taxa de mortalidade de 6,9% em pacientes submetidos à ATPQ (GALIA et al., 2017). Este percentual é muito influenciado por comorbidades prévias e pela capacidade funcional dos pacientes. As principais complicações associadas às cirurgias de ATPQ são a trombose venosa profunda, luxação da prótese, infecção, fratura do fêmur e, mais raramente, lesões neurológicas e vasculares (GALIA et al., 2017).

As cirurgias de ATPQ realizadas por cirurgiões experientes, que realizam frequentemente o procedimento e em centros adequadamente preparados para o procedimento, resultam em melhores resultados e na minoração das complicações inerentes às técnicas

empregadas (GALIA et al., 2017). A maioria dos pacientes operados experimentam melhora funcional significativa sem complicações por mais de 20 anos (FERGUNSON et al, 2018).

1.2 Controle da dor pós-operatória em cirurgias de ATPQ

A dor é caracterizada pela subjetividade de seu entendimento, expressão e interpretação. Está sujeita a variações no tempo e no espaço e também é influenciada por fatores internos e externos. A dor, segundo recente revisão da *International Association for the Study of Pain*, é definida por: “dor é uma experiência desagradável sensorial e emocional que se assemelha ou está associada à lesão tecidual potencial ou real” (RAJA et al., 2020). Esta deve ser avaliada de forma individual, complexa e sistemática e esta avaliação deve abranger seus componentes físico, psíquico, social e econômico (WILLIAMSON e HOGGART, 2005). O controle inadequado da dor está relacionado ao aumento do risco de trombose venosa profunda, isquemia coronariana, pneumonia, insônia, distúrbios cognitivos e aumento da ansiedade, que resultam em atraso na reabilitação e no aumento do custo e do tempo de internação (GAFFNEY et al., 2017). Estes efeitos extremamente deletérios no período pós-operatório podem aumentar a morbimortalidade, inclusive com o comprometimento do resultado cirúrgico (GAFFNEY et al., 2017).

As cirurgias de ATPQ estão associadas à significativa incidência de dor e desconforto ao paciente no pós-operatório (PITCHON et al., 2018). Até a última década, a prescrição muitas vezes abusiva de opioides era utilizada para o tratamento da dor no pós-operatório destas cirurgias (GLARE et al., 2019). Apesar de serem eficazes no tratamento da dor, os efeitos adversos associados aos opioides agonistas do receptor μ , comumente utilizados na prática clínica, como morfina, fentanil e oxicodona, podem aumentar a incidência de complicações, o que implica em piores resultados (AZZAM et al., 2019). São efeitos adversos atribuídos ao uso de opioides: prurido, náuseas, vômitos, constipação, íleo paralítico, dependência, tolerância,

sonolência, retenção urinária, euforia, disforia e até depressão respiratória (AZZAM et al., 2019). O uso pré-operatório de opioides em pacientes para ATPQ ou para artroplastia total primária de joelho, por si só, foi identificado como fator de risco para atraso da recuperação, aumento do custo de internação e aumento do índice de complicações (GAFFNEY et al., 2017). Nos Estados Unidos, até 2018, os opioides eram prescritos excessivamente para pacientes cirúrgicos. Porém, o risco de drogadição tem estimulado a utilização de técnicas e fármacos adjuvantes que visam a maximização da analgesia pós-operatória com menor incidência de efeitos adversos (GLARE et al., 2019).

Atualmente, o manejo da dor pós-operatória em cirurgias ortopédicas é feito através da abordagem multimodal, que consiste em uma estratégia cujos alvos são as múltiplas vias da dor e que incorpora medicamentos e técnicas com o objetivo de aliviar ou prevenir a dor (PITCHON et al., 2018). Esta abordagem tem o potencial de evitar que uma dor aguda de alta intensidade evolua para dor crônica, o que é chamado de analgesia preemptiva. A presença de dor no período pré-operatório ou não tratada no perioperatório é um fator de risco para o desenvolvimento da dor crônica no pós-operatório, que é definida pela persistência da dor por mais de 3 meses após o procedimento cirúrgico (POZEK et al., 2016; SCHOLZ et al., 2019). A importância do controle da dor no pré-operatório é demonstrada no estudo de Voepel – Lewis e colaboradores que, em 2017, constataram que 30% das crianças do estudo que realizaram cirurgia de escoliose idiopática, doença esta associada a recorrente e persistente dor musculoesquelética, apresentavam sintomatologia semelhante à dor crônica (VOEPEL-LEWIS et al., 2017). No pré-operatório a estratégia inclui a educação do paciente sobre o controle e sobre a expectativa da dor, que pode ser associada, ou não, à analgesia preemptiva com medicamentos e bloqueio regional (GAFFNEY et al., 2017). No intraoperatório, pode-se optar pela infiltração com anestésico local no sítio cirúrgico ou periarticular. No pós-operatório, são opções o bloqueio regional, a crioterapia e o uso de medicamentos. A abordagem multimodal

para a analgesia de cirurgias de ATPQ tem o potencial de reduzir a incidência de efeitos adversos relacionados à dor e ao consumo intra e pós-operatório de opioides (GAFFNEY et al., 2017; PITCHON et al., 2018).

1.2.1 Mecanismos fisiológicos da dor

O mecanismo pelo qual a dor se propaga envolve a ativação do sistema nociceptivo, a inflamação local, a liberação de citocinas inflamatórias e a interação de componentes psicológicos relacionados à dor (YAM et al., 2018).

Os receptores nociceptivos presentes em órgãos e tecidos captam o estímulo nociceptivo que é conduzido por fibras mielinizadas A- δ e não mielinizadas C ao sistema nervoso central, especificamente, ao corno dorsal da medula espinhal (YAM et al., 2018; GLARE et al., 2019). O sistema nervoso central, composto pela medula espinhal e estruturas superiores, é responsável pela integração e interpretação da informação nociceptiva enviada pelo sistema nervoso periférico (YAM et al., 2018). O estímulo, então, ascende pelo trato espinotalâmico lateral, chegando ao tálamo e alcançando o córtex somatossensorial (processamento das informações de intensidade e localização da dor), além de atingir outras estruturas, como o córtex cingulado e o córtex insular, através de conexões no núcleo parabraquial e na amígdala (processamento das características emocionais da dor) (YAM et al., 2018). Posteriormente, o estímulo nociceptivo atinge os neurônios da substância cinzenta periaquedutal e o bulbo rostral ventral formando um sistema de feedback descendente, a fim de regular o processamento da informação nociceptiva de entrada no corno dorsal da medula espinhal (YAM et al., 2018).

A sensibilização do corno dorsal da medula espinhal, ou fenômeno de sensibilização central, é o principal mecanismo de evolução da dor aguda para a dor crônica. Ele consiste na maximização da propagação de impulsos sensitivos aferentes com expansão dos campos receptivos dos neurônios do corno dorsal, que resulta em hiperexcitabilidade neuronal (POZEK et al., 2016). Cerca de 10% de todos os pacientes submetidos a cirurgias evoluem da dor aguda

para a dor crônica (GLARE et al., 2019). A lesão de terminações nervosas e a inflamação resultam na ativação intensa e repetida dos receptores excitatórios N-metil-D-aspartato (NMDA), que possuem papel essencial na sensibilização do corno dorsal da medula espinhal (POZEK et al., 2016; GLARE et al., 2019). A modulação da dor e da inflamação no período perioperatório contribuem para reduzir a evolução da dor aguda para a dor crônica e o consumo de opioides (GLARE et al., 2019).

O receptor NMDA é um receptor ionotrópico que é ativado pelo neurotransmissor excitatório glutamato (STROEBEL et al., 2018). A ligação do glutamato ao receptor resulta na abertura do canal iônico não-seletivo a cátions, com entrada de cálcio e sódio e saída de potássio (PAOLETTI e NEYTON, 2007). O influxo de cálcio é o principal mecanismo de ação associado à ativação deste receptor (PAOLETTI e NEYTON, 2007). O íon magnésio (Mg^{+2}) é um antagonista endógeno do cálcio por interferir na captação e na distribuição deste íon (HERROEDER et al., 2011). De fato, durante o potencial de membrana fisiológico, o receptor NMDA encontra-se bloqueado pelo Mg^{+2} e este é deslocado durante a despolarização sustentada da membrana (YAM et al., 2018).

Neste contexto, o sulfato de magnésio se apresenta como um potencial adjuvante analgésico por agir tanto na inibição da ativação de receptores NMDA, evitando a hiperalgesia, como também na redução dos efeitos adversos associados aos opioides (HERROEDER et al., 2011).

1.3 Resposta endócrino-metabólica e imunológica ao trauma

A resposta endócrino-metabólica e imunológica ao trauma (REMIT) é um mecanismo de defesa do organismo agredido por trauma psicológico, físico ou cirúrgico. Quanto maior a magnitude do trauma, maior tende a ser a intensidade da resposta. De fato, ocorre um aumento significativo do cortisol plasmático em resposta ao estresse cirúrgico em procedimentos invasivos de grau moderado a alto (PRETE et al., 2018). Todas as alterações têm como objetivo

a adaptação ao trauma físico e psíquico, proporcionando maior capacidade de reação e manutenção da homeostase. Entretanto, estas mesmas alterações, quando exacerbadas, podem aumentar a morbimortalidade. A REMIT pode também ser maximizada pela concomitância de infecção ou jejum prolongado. No período perioperatório, esta resposta pode ser desencadeada por hemorragia aguda, lesão tecidual, ansiedade e dor (PRETE et al., 2018).

As alterações hormonais associadas à REMIT e suas respectivas repercussões metabólicas consistem no aumento dos níveis plasmáticos circulantes de hormônios hiperglicemiantes que resultam em hiperglicemia, resistência periférica à insulina, retenção hídrica (sódio e água) e hipocalcemia. Especificamente, os elevados níveis plasmáticos de catecolaminas causam aumento do débito cardíaco, aumento da resistência vascular periférica e broncodilatação (MEDEIROS e DANTAS FILHO, 2017).

O aumento da glicemia em resposta ao estresse é um mecanismo adaptativo que fornece combustível ao cérebro em momentos de oferta limitada. Entretanto, níveis elevados de glicemia por períodos prolongados podem resultar em estresse metabólico significativo. A hiperglicemia amplifica a resposta ao estresse e, possivelmente, aumenta o risco de eventos adversos (DI LUZIO et al., 2020).

A exacerbação da REMIT desencadeada por procedimentos cirúrgicos está relacionada à intensidade de dor e à liberação de mediadores inflamatórios (JABBOUR et al., 2014). O equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias (interleucina 1- IL-1, IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral alfa - TNF- α) e anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 e fator de crescimento transformador - β) na REMIT depende da intensidade do trauma e da duração da hipotensão (MEDEIROS e DANTAS FILHO, 2017). Quanto maior a severidade do trauma, principalmente se associada a choque hipovolêmico e a procedimentos cirúrgicos prolongados, maior a predominância na produção de citocinas pró-inflamatórias (HUBER-LANG et al., 2018). Esta “tempestade de citocinas” tem como consequências: coagulopatia, disfunção e

supressão da função imunológica inata e disfunção da membrana celular (bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase) (HUBER-LANG et al., 2018).

Clinicamente, os pacientes podem evoluir para a síndrome da resposta inflamatória sistêmica, definida por pelo menos 2 dos seguintes critérios: temperatura corporal menor que 36°C ou maior que 38°C ; frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto (bpm); frequência respiratória maior que 20 incursões respiratórias por minuto ou pressão parcial de dióxido de carbono menor que 32 mmHg; e leucometria menor que $4 \times 10^9 \cdot \text{l}^{-1}$ ou maior que $12 \times 10^9 \cdot \text{l}^{-1}$ ou desvio maior que 10% (DUGAR et al., 2020). Em desfecho desfavorável, estes pacientes podem complicar com disfunção orgânica sistêmica e evoluir para falência de múltiplos órgãos, que constitui a maior complicação do trauma grave, acidental ou não, e do choque hemorrágico (LORD et al., 2014). A importância da moderação da REMIT no perioperatório é evidenciada pela maior frequência de evolução para falência de múltiplos órgãos e de acometimento de órgãos à distância em pacientes recentemente diagnosticados com síndrome da resposta inflamatória sistêmica, comparada ao acometimento de órgãos envolvidos diretamente no trauma (MEDEIROS e DANTAS FILHO, 2017).

1.4 Resposta Inflamatória

A inflamação é um processo biológico complexo essencial para proteger o corpo humano de infecções e lesões celulares. Este processo é componente da resposta imune inata e é desencadeado pela agressão de um ou mais elementos moleculares ou celulares. Esta agressão acarreta resposta do endotélio vascular e/ou das células polimorfonucleares marginalizadas, resultando na produção de citocinas inflamatórias (GARRAUD et al., 2015). Quando a resposta inflamatória ocorre de forma exacerbada, pode eventualmente resultar desde doenças inflamatórias imunomediadas (artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, psoríase e vasculites) até em rejeição a transplantes (MEDEIROS e DANTAS FILHO, 2017). No período

pós-operatório, a resposta inflamatória exacerbada contribui para a redução na capacidade de cicatrização e para o aumento da incidência de dor. A lesão tecidual resulta em uma resposta inflamatória que, dentre outros eventos, causa a sensibilização periférica por liberação de prostaglandinas e de outros mediadores inflamatórios (YAM et al., 2018). O fenômeno de sensibilização periférica ocorre em resposta a estímulos nociceptivos intensos e prolongados. Esta consiste no aumento da atividade espontânea neuronal, na diminuição do limiar de ativação de nociceptores e no aumento da resposta a estímulos supralimiais (GLARE et al., 2019). A liberação de prostaglandinas, principalmente a E2, reduz o limiar de excitabilidade de nociceptores. Óxido nítrico, potássio, serotonina, substância P, histamina e IL (IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α) agem, de forma indireta, por ativação de receptores de membrana, aumento de cinases e ativação de canais iônicos (YAM et al., 2018).

Os níveis de proteína C reativa (PCR) aumentam agudamente em resposta ao dano tecidual, infecção e inflamação. Sua dosagem sérica normal é cerca de 0,8 mg.l⁻¹. É utilizada na prática clínica como marcador de inflamação aguda e está disponível na maioria dos hospitais (SPROSTON e ASHWORTH, 2018). Entretanto, a baixa especificidade deste marcador limita a interpretação clínica dos seus resultados. Recentemente, foi verificado o papel da PCR na regulação de processos inflamatórios, especificamente em vias do complemento, apoptose, fagocitose, liberação de óxido nítrico e produção de citocinas (SPROSTON e ASHWORTH, 2018). Foram descritas duas isoformas da PCR: a PCRn, nativa / pentamérica, também chamada de PCRp, e a PCRm, modificada / monomérica (WU et al., 2015). A PCRn dissocia-se irreversivelmente e localmente em 5 subunidades PCRm por estímulo de inflamação, infecção e dano celular (WU et al., 2015). A isoforma PCRm amplifica a resposta pró-inflamatória por *feedback* positivo (MIHLAN et al., 2011) e é uma melhor opção em relação à dosagem sérica da PCR (PCRn) para a avaliação dos processos regulatórios que ocorrem na inflamação. Porém, os kits para detecção dos níveis séricos de PCRm ainda não

estão comercialmente disponíveis na maior parte dos centros hospitalares (SPROSTON e ASHWORTH, 2018).

A IL-1 está associada à febre, à anorexia, à neutrofilia, ao aumento da síntese proteica e ao estímulo à secreção hormonal (hormônio adrenocorticotrófico, cortisol e insulina). Em níveis muito elevados, pode causar lesão tecidual, hipotensão, leucopenia e choque distributivo (MEDEIROS e DANTAS FILHO, 2017).

A IL-6 humana é uma citocina pró-inflamatória sintetizada localmente em resposta ao dano cirúrgico, traumático ou psicológico. O aumento da IL-6 está associado à inflamação, a alterações da resposta imune e a alterações na hematopoiese. A síntese contínua desregulada de IL-6 pode causar, dentre outros efeitos, o aumento da PCR, o aumento do fibrinogênio sérico, a redução da albumina sérica, o bloqueio na absorção do ferro, a hipozincemia e a trombocitose. Estas alterações, se exacerbadas e mantidas, predispõem os pacientes ao aumento do risco para eventos cardiovasculares, edema, anemia da doença crônica, inflamação crônica e aumento do risco para eventos tromboembólicos (TANAKA et al., 2014).

O TNF- α é um componente da reação de fase aguda secundária ao dano tecidual. Seus níveis séricos se elevam em resposta à inflamação, à isquemia, à infecção e à necrose hemorrágica. O TNF- α medeia vários processos como proliferação celular, diferenciação celular e apoptose. Ainda, o TNF- α induz, de forma dose-dependente, a produção de PCR, que se correlaciona com um aumento da PCRm (MEDEIROS e DANTAS FILHO, 2017).

No pós-operatório, Kolomachenko e colaboradores encontraram o pico da resposta inflamatória, mensurada com o PCR sérico, em 72 horas de pós-operatório, e mesmo após 7 dias, os níveis de PCR ainda estavam acima dos níveis mensurados no pré-operatório (KOLOMACHENKO, 2018).

1.5 Distúrbios do magnésio sérico

O magnésio é o quarto cátion mais abundante no corpo humano. Este íon é cofator para mais de 350 enzimas envolvidas na geração de energia, síntese de ácidos nucleicos, ligação a receptores e a canais iônicos. Cerca de 98% do conteúdo corporal de magnésio, correspondente a 25 gramas ou 1000 mmol, está localizado, principalmente, no espaço intracelular de ossos e tecidos moles. Cerca de 1 - 2% do conteúdo corporal total de magnésio é encontrado no líquido extracelular. O magnésio extracelular na forma ionizada, cerca de 55 a 70% da fração sérica, é a forma biologicamente ativa que regula a homeostase do magnésio intracelular (HERROEDER et al., 2011; VAN LAECKE, 2019). Suzuki-Kakisaka, em 2013, comprovaram *in vitro* que o magnésio intracelular é responsivo ao magnésio extracelular (SUZUKI-KAKISAKA et al., 2013). Os níveis séricos considerados normais em adultos são de 0,7 – 1,1 mmol.L⁻¹ (1,70 – 2,67 mg.dL⁻¹) e a regulação do magnésio sérico depende da absorção intestinal e da excreção renal (VAN LAECKE, 2019). Os sinais e sintomas associados a alterações nos níveis séricos normais de magnésio e suas respectivas implicações na morbimortalidade estão sumarizados na **figura 1**.

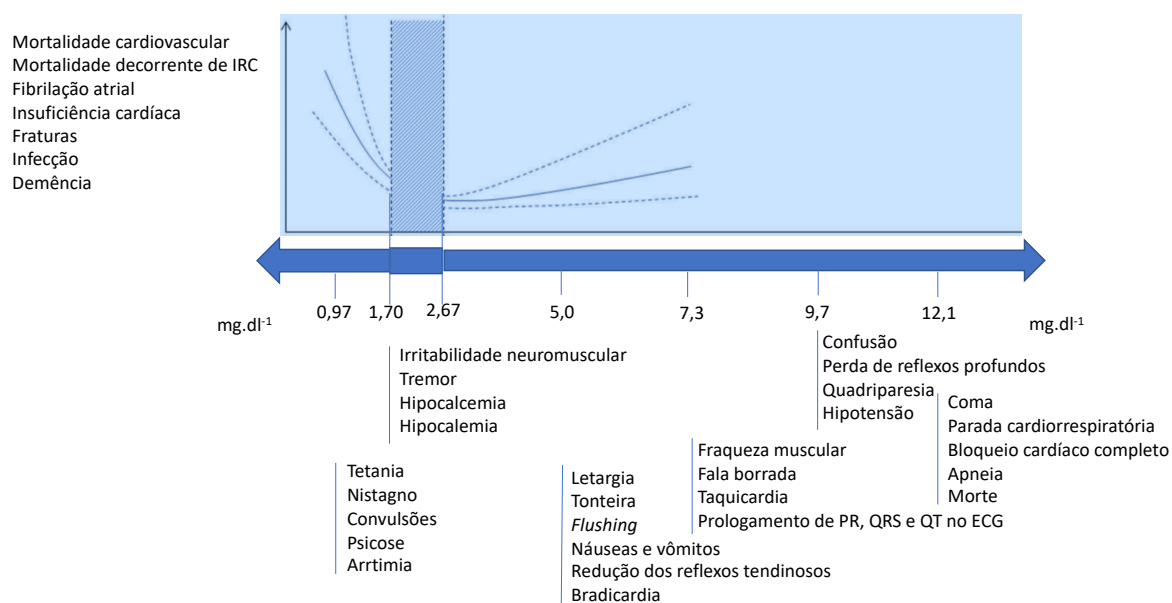


Figura 1: Sinais e sintomas relacionados aos níveis de magnésio sérico, com seus respectivos desfechos. Desfechos, em formato de U, indicam maior severidade da hipomagnesemia comparada à hipermagnesemia. Área hachurada mais escura indica faixa de normalidade dos níveis de magnésio sérico. IRC: insuficiência renal crônica; ECG: eletrocardiograma. Adaptado de VAN LAECKE, 2019.

A hipomagnesemia está presente em dois terços dos pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva após cirurgias abdominais de grande porte (SELVARAJ e SYED, 2014). Condições clínicas relativamente frequentes no pré-operatório, como o uso crônico de inibidores da bomba de prótons e/ou de diuréticos, são fatores de risco para hipomagnesemia. A baixa ingestão de magnésio e a hipomagnesemia são fatores de risco para doença cardiovascular em coortes comunitárias e em pacientes renais crônicos em hemodiálise regular intermitente ou sem terapia substitutiva (YU et al., 2017). Este mesmo autor indicou que a hipomagnesemia e até mesmo o magnésio dentro da faixa considerada normal, constituem fator de risco de mortalidade cardiovascular em pacientes renais crônicos em terapia intermitente regular de hemodiálise (YU et al., 2017). No perioperatório, a hipomagnesemia está associada à ativação de vias neuroendócrinas inflamatórias (VANSTONE e ROCKETT, 2016).

A hipermagnesemia deve-se à administração do sulfato de magnésio em excesso ou à excreção renal insuficiente. As manifestações clínicas variam de acordo com os seus níveis

plasmáticos (**figura 1**) e podem ser acompanhadas com a monitorização dos reflexos profundos (patelar, o mais comum), da frequência respiratória e do débito urinário. O tratamento dos efeitos tóxicos associados à hipermagnesemia incluem a interrupção da infusão do sulfato de magnésio, administração de cálcio intravenoso (IV) e, em pacientes com insuficiência renal, hemodiálise. Entretanto, o seu uso parece seguro mesmo em doses elevadas desde que seja administrado em pacientes com função renal normal ou quase normal (VAN LAECKE, 2019).

1.6 Sulfato de magnésio

O uso do sulfato de magnésio tem crescido no mundo e é amplamente utilizado na prática médica por anesthesiologistas brasileiros devido a sua ampla margem de segurança e baixa incidência de efeitos adversos (CAVALCANTI et al., 2019; THIRUVENKATARAJAN et al., 2019). Em um ensaio clínico controlado multicêntrico em 10141 pacientes grávidas com pré-eclâmpsia, doses elevadas de sulfato de magnésio (dose de ataque de 4g IV e de 1 g.h⁻¹ de manutenção) não demonstram aumento da morbidade materna e neonatal (UP e COLLABORATIVE, 2004). Pastore e colaboradores, em 2013, avaliaram a analgesia pós-operatória com uso de sulfato de magnésio em pacientes submetidos à ATPQ e não observaram efeitos adversos no período de até 24 horas. Neste estudo, 06 pacientes do grupo intervenção receberam a infusão intraoperatória de sulfato de magnésio com 50 mg.kg⁻¹ IV pós-venóclise seguida de infusão contínua de 15 mg.kg⁻¹.h⁻¹ IV até o fechamento da pele (PASTORE et al., 2013).

O sulfato de magnésio promove antagonismo endógeno competitivo de canais de cálcio tipo L, modulação da bomba de sódio / potássio, antagonismo competitivo do receptor NMDA à ação do glutamato, inibição da liberação de catecolaminas e inibição de receptores nicotínicos (HERROEDER et al., 2011). Acredita-se que a sua ação em receptores NMDA seja o principal mecanismo indutor de analgesia (HERROEDER et al., 2011). Entretanto, Mercieri e

colaboradores, em 2012, não encontraram alteração do magnésio no líquido em vigência da infusão IV intraoperatória e pós-operatória de sulfato de magnésio, comparada ao grupo controle, em pacientes submetidos à ATPQ. Estes autores então sugeriram um mecanismo periférico de ação do magnésio, que não em receptores NMDA no sistema nervoso central (MERCIERI et al., 2012). Em 2016, Vanstone e Rockett descreveram outros mecanismos de ação que foram atribuídos à analgesia pós-operatória como os efeitos antineuropático (comprovado em animais), antagonista alfa-adrenérgico, redução da secreção neuroendócrina mediada pelo cálcio e anti-inflamatório (VANSTONE e ROCKETT, 2016). Especificamente a este último, o sulfato de magnésio limita a resposta inflamatória sistêmica, em concentrações clinicamente eficazes (6 mg.dL^{-1}) *in vitro* e *in vivo*, pela diminuição da produção de citocinas inflamatórias através da redução da ativação do NF- κ B, um regulador central da produção destas citocinas (SUGIMOTO et al., 2012).

O sulfato de magnésio é utilizado clinicamente para tratamento, em mulheres grávidas, das convulsões resultantes da eclâmpsia e para redução do risco de eclâmpsia naquelas com diagnóstico de pré-eclâmpsia (UP e COLLABORATIVE, 2004). Smith e colaboradores, em 2013, descreveram que a prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia em grávidas requer concentrações séricas de magnésio de $2,0 - 3,5 \text{ mmol.l}^{-1}$ ($4,8 - 8,4 \text{ mg.dl}^{-1}$) (SMITH et al., 2013). Os mecanismos atribuídos a estes efeitos, apesar de não completamente elucidados, são o bloqueio das contrações musculares mediadas pelo cálcio e a estabilização neuronal (SUZUKI-KAKISAKA et al., 2013). A taquiarritmia *torsades de pointes* é causada por um distúrbio na repolarização ventricular que desencadeia contração ventricular prematura e possível parada cardiorrespiratória (NAGELE et al., 2012). O sulfato de magnésio, na dose de 2 g ($25 - 50 \text{ mg.kg}^{-1}$) por via IV em 10 minutos, é o fármaco de escolha no tratamento da arritmia *torsades de pointes* (THOMAS e BEHR, 2016). Em pacientes críticos internados em unidades de terapia intensiva, o sulfato de magnésio é essencial para corrigir a hipomagnesemia,

distúrbio hidroeletrólítico de alta prevalência nesta população, com o objetivo de reduzir complicações e também, o tempo de internação (PANAHI et al., 2017). Recentemente, a suplementação com sulfato de magnésio por via oral tem sido indicada para prevenção de aterosclerose na ampla maioria dos idosos devido aos seus efeitos anti-inflamatório, antioxidativo, na redução do depósito de cálcio em grandes vasos, na redução da resistência à insulina e na redução da disfunção endotelial (YU et al., 2017).

No período perioperatório, o sulfato de magnésio tem sido muito utilizado como adjuvante no controle da resposta neuro-autônômica e na maximização do bloqueio neuromuscular. Em um estudo com a infusão de sulfato de magnésio por 3 dias consecutivos (5 g por dia nos 2 dias anteriores à cirurgia e no dia) em pacientes submetidos a craniotomias, houve redução significativa, em relação ao controle, da pressão arterial média, frequência cardíaca, perda sanguínea e dose total de anestésicos (ETEZADI et al., 2014). Em uma revisão sistemática com metanálise, em 2017, os autores concluíram que a infusão intraoperatória de sulfato de magnésio para cirurgias eletivas sob anestesia geral reduziu o consumo dos anestésicos venosos (fentanil e propofol) e de bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes (RODRÍGUEZ-RUBIO et al., 2017).

O sulfato de magnésio apresenta-se como um adjuvante com potencial de reduzir os efeitos adversos associados ao uso de opioides, resultando em melhor qualidade de analgesia e, possivelmente, redução da liberação de mediadores inflamatórios. O efeito analgésico atribuído à infusão de sulfato de magnésio e o consumo de opioides no pós-operatório são abordados em ensaios clínicos há mais de 20 anos. Os estudos mais recentes e relevantes sobre o tema foram sumarizados na **tabela 1**. Em metanálise de 2013, onde foram incluídos 25 ensaios clínicos controlados com variados protocolos de infusão, tipos de cirurgias e técnicas anestésicas, o uso perioperatório do sulfato de magnésio reduziu o consumo de opioides e, em menor extensão, os escores de dor (ALBRECHT et al., 2013). Porém, em estudo mais recente, a infusão

intraoperatória de sulfato de magnésio (30 mg.kg^{-1} nos primeiros 10 minutos seguido de infusão contínua de $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ até o final da cirurgia) durante cirurgias de laminectomias sob anestesia geral não resultou em redução importante da dor e/ou consumo de opioides nas primeiras 24 horas de pós-operatório (GHAFARIPOUR et al., 2016).

Tabela 1 : Características sumarizadas dos estudos que avaliam os efeitos da infusão de sulfato de magnésio no perioperatório.

Autores, ano de publicação	Tipo de Estudo	n	Cirurgia	Técnica anestésica	Infusão IV de MgSO4 dose de ataque / dose de manutenção ^a	Escores de dor	Consumo de analgésicos	Efeitos adversos	Observações
Na et al., 2010	RCT	61	Osteotomias	AG	50 mg.kg ⁻¹ / 15 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	↓	↓	±	↓ consumo intraoperatório de BNM
Hwang et al., 2010	RCT	40	ATPQ	BSA	50 mg.kg ⁻¹ / 15 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	↓	↓	±	↑ Mg ⁺² sérico no pós-operatório
Albrecht et al., 2013	Rev / Meta	25 RCTs				↓	↓	NA	
Kahraman e Eroglu, 2014	RCT	40	HTA	BSA	65 mg.h ⁻¹ em 250 mL de SG5% / 3,5 mL.min ⁻¹	↓	NA	±	↑ duração bloqueio sensitivo
Etezadi et al., 2014	RCT	60	Craniotomias	AG	5 g /dia por 3 dias (começo 2 dias antes)	NA	↓	NA	↓ PAM ↓ FC ↓ perda sanguínea
Frassanito et al., 2015	RCT	40	ATPJ	BSA	40 mg.kg ⁻¹ / 10 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	±	±	±	↑ Mg ⁺² sérico no pós-operatório
Ghaffaripour et al., 2016	RCT	40	Laminectomias	AG	30 mg.kg ⁻¹ / 10 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	±	±	NA	↑ tempo para 1ª solicitação de resgate analgésico
Shah e Dhengle, 2016	RCT	108	Variadas	BSA	250 mg / 500 mg.h ⁻¹	↓	↓	±	↑ duração bloqueio sensitivo e motor ↑ tempo para 1ª solicitação de resgate analgésico
Rodríguez-Rubio et al., 2017	Rev / Meta	20 RCTs	Variadas	AG	30 – 50 mg.kg ⁻¹ / 6 – 20 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	NA	NA	NA	↓ consumo propofol, BNM e fentanil no intraoperatório
Peng et al., 2018	Rev	11 RCTs	Ortopédicas	08 AG / 02 BSA/ 01 Bloqueio epidural	30 – 50 mg.kg ⁻¹ ^b / 8– 15 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹ ^c	±	↓	↓	↑ tempo para 1ª solicitação de resgate analgésico ↓ náuseas, vômitos e <i>shivering</i>

^a bolus em 10 – 30 minutos seguida de infusão contínua até o fechamento da incisão cirúrgica. ^b dose de ataque em 9 dos 11 RCTs do estudo. ^c dose de manutenção em 8 dos 11 RCTs do estudo. Assinalado ↑ , ↓ ou ± para aumento, redução, ou sem diferença significativa entre os grupos (*p*valor < 0,05). AG, anestesia geral; ATPJ, artroplastia total primária de joelho; BSA, bloqueio subaracnóideo; BNM, bloqueio neuromuscular; FC, frequência cardíaca; HTA, histerectomia total abdominal; NA, não avaliado; IV, intravenoso; PAM, pressão arterial média; Rev., revisão sistemática; Rev / Meta, revisão sistemática com metanálise; RCT, *randomized controlled trial*; SG, soro glicosado.

Quando a técnica anestésica é o bloqueio subaracnóideo, a infusão de sulfato de magnésio no intraoperatório para analgesia pós-operatória e redução do consumo de opioides no pós-operatório tem se demonstrado eficaz. Kahraman e Eroglu, em 2014, estudaram a infusão IV de sulfato de magnésio (65 mg.h^{-1} em 250 mL de soro glicosado 5% a $3,5 \text{ mL.min}^{-1}$) no intraoperatório de histerectomia total abdominal sob raquianestesia e observaram o prolongamento da duração do bloqueio sensitivo e redução dos escores de dor, sem efeitos adversos significativos (KAHRAMAN e EROGLU, 2014). Shan e Dengle, em 2016, estudaram 108 pacientes utilizando o sulfato de magnésio IV no intraoperatório para diversos procedimentos cirúrgicos sob raquianestesia e encontraram melhora da analgesia pós-operatória, menor necessidade de analgésicos no pós-operatório e prolongamento da duração do bloqueio sensitivo e motor pós-raquianestesia (SHAH e DHENGLE, 2016). Curiosamente, foram utilizadas doses fixas de ataque (250 mg em bolus após o bloqueio subaracnóideo) seguida da dose de manutenção (500 mg.h^{-1} iniciada do bloqueio subaracnóideo até o término da sutura no sítio cirúrgico) neste estudo.

Em cirurgias ortopédicas, principalmente sob raquianestesia, a eficácia da infusão intraoperatória de sulfato de magnésio na analgesia pós-operatória e no consumo de opioides é controversa. Frassanito e colaboradores, em 2015, estudaram a infusão de sulfato de magnésio IV (dose de ataque de 40 mg.kg^{-1} IV seguida da infusão contínua intraoperatória de $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ IV, associado à morfina 0,1 mg no bloqueio subaracnóideo) em 40 pacientes para artroplastia total primária de joelho sob raquianestesia e não encontraram menor consumo de analgésicos e/ou melhor analgesia (FRASSANITO et al., 2015). Já em uma recente revisão sistemática, onde foram incluídos 11 ensaios clínicos em cirurgias ortopédicas, os autores concluíram que a infusão de sulfato de magnésio no período perioperatório é benéfica na redução do consumo cumulativo de analgésicos e no atraso da primeira solicitação destes (PENG et al., 2018). Entretanto, neste estudo, a eficácia da infusão perioperatória do sulfato de

magnésio na analgesia pós-operatória foi considerada controversa (PENG et al., 2018). Somente 2 estudos incluídos nesta metanálise utilizaram a infusão intraoperatória de sulfato de magnésio com 50 mg.kg⁻¹ de ataque seguida de 15 mg.kg⁻¹.h⁻¹ até o fechamento da incisão cirúrgica. Na e colaboradores, em 2010, estudaram 61 crianças com paralisia cerebral submetidas a osteotomia sob anestesia geral e encontraram menor consumo de analgésicos (fentanil e cetorolaco) em 24 e 48 horas do pós-operatório (NA et al., 2010). Também em 2010, Hwang e colaboradores estudaram 40 pacientes para ATPQ sob raquianestesia e encontraram menores escores de dor e menor consumo de analgésicos (morfina e cetorolaco) no grupo do sulfato de magnésio, comparado ao grupo controle, em 4, 24 e 48 horas do pós-operatório (HWANG et al., 2010).

O papel do sulfato de magnésio na modulação da resposta inflamatória ainda está indefinido e os principais estudos relacionados ao tema estão sumarizados na **tabela 2**. Em 2012, Sugimoto e colaboradores demonstraram a função imunomodulatória do sulfato de magnésio, *in vivo* e *in vitro*, na diminuição da produção de IL-6 e TNF- α constitutiva e estimulada (SUGIMOTO et al., 2012). Suzuki-Kakisaka e colaboradores, em 2013, encontraram que o magnésio reduziu a liberação de TNF- α em células promonocíticas e de IL-6 em células monocíticas. Neste estudo, o magnésio também atenuou a produção de IL-1 β , IL-8 e TNF- α em células promonocíticas e de IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α em células monocíticas, estas últimas, as principais células circulantes periféricamente envolvidas na produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias (SUZUKI-KAKISAKA et al., 2013). Um ensaio clínico aleatório, duplamente encoberto e controlado, em 2014, avaliou a resposta inflamatória no perioperatório em 60 pacientes submetidos a craniotomias eletivas. No grupo da intervenção, foi infundido 5 gramas de sulfato de magnésio 48 horas antes, 24 horas antes e no início da cirurgia. Os autores não encontraram diferença significativa dos níveis séricos de PCR no grupo do magnésio, comparado ao grupo controle, em até 48 horas de pós-operatório (ETEZADI et

al., 2014). Em revisão publicada por Vanstone e Rockett, em 2016, o efeito anti-inflamatório da infusão perioperatória de sulfato de magnésio foi atribuído à redução de IL-6 e TNF- α no período pós-operatório (VANSTONE e ROCKETT, 2016).

Tabela 2 : Características sumarizadas dos estudos que avaliam os efeitos inflamatórios do sulfato de magnésio.

Autores, ano de publicação	Tipo de Estudo	n	Cirurgia	Técnica anestésica	Infusão IV de MgSO ₄ dose de ataque / dose de manutenção	Observações
Etezadi et al., 2014	RCT	60	Craniotomias	AG	5 g /dia por 3 dias (começo 2 dias antes)	$\pm$ níveis séricos de PCR em 24 e em 48h do pós-operatório
Sugimoto et al., 2012	EXP	-	-	-	-	Mg ⁺² exerce efeito imunomodulatório reversível que resulta em redução de citocinas por sugerido mecanismo intracelular
Suzuki-Kakisaka et al., 2013	EXP	-	-	-	-	Mg ⁺² extracelular influencia Mg intracelular Mg ⁺² reduz a produção de IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-8 Mg ⁺² reduz liberação de IL-6 e TNF- α Níveis de Mg ⁺² clinicamente efetivo in vivo e in vitro (6 mg.dl ⁻¹ ou 2,5 nM)

Assinalado $\uparrow$, $\downarrow$ ou $\pm$ para a existência ou não de diferença significativa entre os grupos (p valor < 0,05). AG, anestesia geral; EXP, estudo experimental; Mg⁺², íon magnésio; PCR, proteína C reativa; RCT, *randomized controlled trial*.

2 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

As cirurgias de artroplastia total primária de quadril estão associadas à dor no período pós-operatória que, se não controlada adequadamente, pode resultar em uma ampla gama de complicações. Evidências recentes sugerem que a infusão intraoperatória de sulfato de magnésio é capaz de melhorar a analgesia e tem potencial de reduzir a produção e liberação de mediadores pró-inflamatórios, diminuindo, assim, o uso de opioides e seus consequentes efeitos adversos. Foi sugerido que o sulfato de magnésio tem efeito analgésico por ação periférica, ao invés da ação direta em receptores NMDA no sistema nervoso central, e que a resposta inflamatória exacerbada seja um fator periférico de contribuição para o aumento da dor pós-operatória. A comparação entre os estudos recentes é dificultada pelas diferentes taxas de infusão de sulfato de magnésio empregadas e a interpretação dos resultados referentes à resposta inflamatória é prejudicada pela baixa especificidade do PCR. Considerando, ainda, que há escassez de estudos em pacientes sob raquianestesia, principalmente, com bloqueio periférico em cirurgias ortopédicas, há a necessidade de melhor elucidar o papel do sulfato de magnésio na analgesia pós-operatória nesta população, com foco na diminuição da dor pós-operatória e na minoração da resposta inflamatória.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

Avaliar o efeito da infusão intraoperatória de sulfato de magnésio na eficácia da analgesia pós-operatória e na modulação de mediadores inflamatórios, em pacientes submetidos à cirurgia de artroplastia total primária de quadril.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes participantes do estudo;
- Avaliar a ocorrência de efeitos adversos nos períodos intraoperatório e pós-operatório relacionados à infusão de sulfato de magnésio;
- Avaliar o efeito do sulfato de magnésio na frequência cardíaca e na pressão arterial no pós-operatório;
- Avaliar o efeito do sulfato de magnésio no hematócrito e hemoglobina;
- Avaliar o efeito do sulfato de magnésio na glicemia capilar e na glicemia sérica no pós-operatório;
- Avaliar o efeito do sulfato de magnésio na analgesia pós-operatória pela escala numérica de dor;
- Avaliar o efeito do sulfato de magnésio no consumo de opioides, pela solicitação de opioides por períodos no pós-operatório;
- Avaliar o efeito do sulfato de magnésio em mediadores inflamatórios antes, imediatamente após e 24 horas após a infusão IV intraoperatória de sulfato de magnésio.

4 METODOLOGIA

4.1. Desenho do estudo

Foi realizado um ensaio clínico aleatório, controlado, unicêntrico e duplamente encoberto em pacientes submetidos à ATPQ. A estimativa do tamanho da amostra teve como base o número de pacientes do estudo de Arikán e colaboradores, que avaliaram o efeito do sulfato de magnésio na dor pós-operatória (ARIKAN et al., 2016).

4.2. Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO) (CAAE 81220617.8.0000.5273 - ANEXO A). O termo de consentimento livre esclarecido (TCLE - ANEXO B) foi aplicado aos pacientes antes da realização dos procedimentos do estudo.

Considerando o duplo cegamento da pesquisa e a possibilidade de sinais e sintomas no pós-operatório estarem relacionados à infusão de sulfato de magnésio, o plantonista da unidade de pós-operatório foi informado em qual grupo cada paciente do estudo foi alocado pela mesma enfermeira que fez as diluições.

O pesquisador se comprometeu a avisar, ao final do estudo e por telefonema, a cada paciente que manifestou a vontade de saber durante a internação em qual grupo ele foi alocado no estudo.

4.3. População de estudo

A população de estudo foi composta por pacientes submetidos à ATPQ eletiva devido à coxartrose ou fratura no Centro de Atenção Especializada (CAE) do quadril do INTO entre março de 2018 e dezembro de 2019. Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, idade ≥ 18 anos e classificados pela *American Society of Anesthesiologists* (ASA) como estado físico I e II (ANEXO C). Foram excluídos do estudo os pacientes com insuficiência renal (creatinina $> 1,7$ mg.dl⁻¹), doenças inflamatórias (artrite reumatoide, gota e espondilite anquilosante), desordem neurológica, miopatia, disfunção cardíaca (fração de ejeção < 40 % no ecocardiograma transtorácico), hipertensão não-controlada, diabetes, obesidade grau II ou III (IMC > 35) e grávidas. Também foram excluídos os pacientes que faziam uso regular de opioides ou de bloqueadores de canais de cálcio e os pacientes que receberam transfusão sanguínea no pré-operatório, no intraoperatório e/ou nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

4.4. Estratégia de alocação dos grupos e preparo das soluções de infusão

Foi gerada uma sequência aleatória de números, denominada de “sequência aleatória de preparo” (APÊNDICE A) com o objetivo de atribuir a cada número o seu grupo correspondente. Foi também gerada uma outra sequência aleatória, denominada de “sequência aleatória de infusão”, com o objetivo de definir a ordem de entrada dos pacientes no estudo. Para a geração destas 2 sequências aleatórias, foi utilizado o aplicativo para iOS IGerar®, aplicativo gerador de ordem numérica aleatória obtido na App Store para iOS, desenvolvido por Luís Antônio Meloni e patenteado em 2009.

Conforme os pacientes foram sendo admitidos no estudo, foi atribuído um número da “sequência aleatória de infusão” a cada um deles. O pesquisador informou este número a uma enfermeira que aplicou este número na “sequência aleatória de preparo” para alocar cada

paciente no seu grupo de estudo correspondente. A mesma enfermeira foi responsável pelo preparo das soluções de ataque e manutenção, identificando-as apenas com o número da “sequência aleatória de infusão”. Para a dose de ataque, foi utilizada, no grupo do sulfato de magnésio (GMg), uma seringa de 10 mL com sulfato de magnésio 50% (Isofarma®, Eusébio, CE, Brasil), equivalente a 50 mg.mL^{-1} , ou 10 mL de água destilada, no grupo controle do estudo (GC). Para dose de manutenção, foi utilizada uma solução de 90 mL de soro fisiológico 0,9% com adição de 10 mL de sulfato de magnésio 50% (GMg), equivalente a 100 mL de sulfato de magnésio a 50 mg.mL^{-1} . No GC, foi utilizado 100 mL de soro fisiológico 0,9%. O pesquisador soube a qual grupo cada numeração da “sequência aleatória de infusão” correspondeu na “sequência aleatória de preparo” somente ao final do estudo.

4.5. Descrição dos procedimentos anestésicos

Após a definição dos frascos a serem infundidos, todos os pacientes receberam suplementação de oxigênio sob máscara de Hudson a 5 L.min^{-1} . Então, foram sedados com alíquotas de midazolam (Dormire ® cloridrato de midazolam 1 mg.mL^{-1} , Cristália, Itapira, SP, Brasil) $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV no intraoperatório com o objetivo de alcançar e manter a pontuação de 03 na Escala de Sedação de Ramsey (ANEXO D). Em casos de agitação com a utilização do midazolam, foi preconizado o uso de doses incrementares de 20mg de propofol (Diprivan ® 1% 10 mg.mL^{-1} , AstraZeneca, Cotia, SP, Brasil) IV até o mesmo objetivo de sedação. A monitorização incluiu cardioscopia, pressão arterial não-invasiva e oximetria de pulso. Logo após a venóclise com cateter venoso 18 ou 20, o GMg recebeu a dose de ataque de sulfato de magnésio a 50 mg.kg^{-1} diluído no primeiro frasco de 500 mL de soro fisiológico 0,9% IV em 15 minutos seguido de infusão contínua IV em bomba infusora de $15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ de sulfato de magnésio, da venóclise até o fechamento da incisão cirúrgica. O mesmo volume de soro

fisiológico 0,9 % e, portanto, as mesmas taxas de infusão, foram realizadas nos pacientes do GC.

A técnica anestésica utilizada foi a raquianestesia associada ao bloqueio do nervo femoral simples. A raquianestesia, sob técnica asséptica, foi realizada em decúbito lateral contrário ao lado a ser operado, com agulha Quincke de 25G (BD Spinal®, BD, Juiz de Fora, Brasil) no espaço intervertebral L3-L4, com injeção de 3mL de bupivacaína isobárica 0,5% (Neocaína® cloridrato de bupivacaína isobárica 0,5% 5 mg.mL⁻¹, Cristália, Itapira, Brasil). O bloqueio do nervo femoral simples foi realizado sob técnica asséptica com a introdução de uma agulha de 100mm, calibre 21G (Stimuplex® B-Braun medical, Melsungen, Alemanha) e guiado por ultrassonografia (Sonosite ultrassom Turbo-M, Bothwell, EUA). Para tal, um transdutor linear (6 – 12 MHz) em sentido transversal à artéria femoral foi posicionado na região inguinal no lado a ser operado. A agulha foi inserida em ângulo de 30 a 60 graus, em plano com o transdutor de ultrassonografia, seguida da injeção de solução de ropivacaína 0,5% 20 mL (cloridrato de ropivacaína 7,5 mg.mL⁻¹, Cristália), observando a dispersão perineural adequada do anestésico local.

Em casos de bradicardia, definida como frequência cardíaca menor que 40 bpm, foi administrado atropina IV em bolus na dose de 0,5 mg, repetido conforme necessidade. Em casos de hipotensão arterial, definida como pressão arterial sistólica (PAS) menor que 90 mmHg ou queda de 20% em relação a PAS de entrada, foi administrado efedrina IV em bolus na dose de 10 mg, repetido conforme necessidade. Todos os pacientes foram monitorizados e ficaram em observação na Unidade Intensiva Pós-operatória por 24 horas.

Os pacientes foram operados por via de acesso posterolateral e utilização de componentes implantados não-cimentados de metal (componente femoral) em polietileno (componente acetabular). A equipe cirúrgica foi composta por 3 cirurgiões ortopedistas experientes, onde pelo menos 1 deles ficou responsável por cada procedimento cirúrgico, e por um

anestesiologista, que foi o responsável por todos os procedimentos anestésicos realizados no perioperatório.

A analgesia pós-operatória de todos os pacientes incluiu dipirona 1g IV regular em intervalos de 4 horas. A administração de tramadol 50mg IV (Tramal® Cloridrato de tramadol 50mg.mL⁻¹, Pfizer, Itapevi, Brasil) foi feita conforme a demanda do paciente.

4.6. Coleta de dados

Os seguintes dados dos pacientes foram coletados mediante busca ativa em prontuário: sexo, idade, índice de massa corporal (IMC), classificação de estado físico ASA (ANEXO C), uso prévio de medicação para dor, história de comorbidades, história de tabagismo, história de etilismo, história de uso de drogas ilícitas, indicação da cirurgia, lado operado, tempo de cirurgia, incidência de efeitos adversos relacionados à infusão de sulfato de magnésio no intra ou no pós-operatório (especificamente, náuseas, vômitos, bradicardia e agitação psicomotora), média da amplitude de todas as medidas da PAS, pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) no pós-operatório. Foram coletadas, também, as informações referentes aos exames laboratoriais (hematócrito, hemoglobina, glicemia sérica, sódio, potássio, ureia, creatinina, cálcio ionizado, magnésio e cloro) realizados no pré-operatório e no pós-operatório e todas as medicações para dor administradas nas primeiras 24 horas de pós-operatório, incluindo as solicitações de opioides neste período. O questionário que serviu como instrumento de coleta de dados neste trabalho encontra-se no APÊNDICE B.

4.7. Avaliação da dor pela escala numérica da dor

A presença e a intensidade da dor em repouso no quadril e na coxa do lado operado foram avaliadas no pré-operatório imediato e nos períodos de 0 – 4, 4 – 12 e 12 – 24 horas no pós-

operatório pela escala numérica para dor (END) (WILLIAMSON e HOGGART, 2005). Este instrumento consiste em uma escala de 0 a 10, onde 0 indica a ausência de dor e 10 indica a dor máxima já sentida pelo paciente e pode ser comparada a outras escalas no ANEXO E. Com o objetivo de facilitar a análise dos dados e a comparação entre os grupos, os pacientes foram categorizados em faixas, de acordo com a intensidade máxima da dor referida por eles em cada período. Desta forma, a intensidade de dor de 1 – 3 foi considerada dor leve, 4 – 7, dor moderada e 8 – 10, dor intensa.

4.8. Avaliação da glicemia capilar

A glicemia capilar foi coletada no pré-operatório imediato e no pós-operatório imediato e avaliada com o aparelho *FreeStyle Optium Neo H@* (Abbott, Rio de Janeiro, Brasil). Este aparelho foi calibrado todos os dias em que foi utilizado no estudo.

4.9. Avaliação dos níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios pelo ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

A resposta inflamatória foi avaliada pela dosagem plasmática das interleucinas IL-1- α , IL-6, IL-8 e TNF- α . Para tal, foram colhidos 5 mL de sangue venoso em tubo para coleta de sangue a vácuo contendo EDTA (Greiner bio-one™, Americana, Brasil). As coletas foram realizadas durante a venóclise antes do bloqueio espinal, no pós-operatório imediato e 24 horas após o procedimento cirúrgico. Imediatamente após a coleta, o sangue foi centrifugado a 1970 g por 15 min e, em seguida, o plasma foi retirado com auxílio de micropipeta, separado em alíquotas de 300 μ l e estocado em freezer a – 80°C até a utilização. Para quantificação dos mediadores inflamatórios foram utilizados os kits: Human IL-1 Alpha ELISA Kit PicoKine™, Human IL-6 ELISA Kit PicoKine™, Human IL-8 ELISA Kit PicoKine™ e Human TNF Alpha

ELISA Kit PicoKine™, todos da empresa Boster Bio (Pleasanton, CA, EUA). Os ensaios foram realizados conforme as orientações do fabricante.

4.10. Análise estatística

As variáveis numéricas foram descritas como média $\pm$ desvio padrão e mínimo – máximo. A normalidade das variáveis numéricas foi verificada pelo teste de Kolgomorov-Smirnov. As variáveis que apresentaram distribuição normal (paramétricas) foram avaliadas pelo teste *t* de Student ou por análise de variância (ANOVA) de duas vias seguida de pós-teste de Sidak ou pós-teste de Tukey. Variáveis com distribuição não paramétrica foram avaliadas pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram descritas em número (n) e porcentagem (%) e as diferenças entre as proporções das variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste exato de Fisher ou pelo teste qui-quadrado de Pearson. Foram considerados com significância estatística os resultados com *p*-valor $< 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com a utilização do software estatístico GraphPad Prism, versão 8.

5 RESULTADOS

5.1. Caracterização da amostra

Cinquenta e dois pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos no estudo e alocados nos seus respectivos grupos. Dois pacientes de cada grupo foram excluídos ao longo do estudo por terem recebido hemotransusão no período intraoperatório e/ou pós-operatório imediato. Portanto, foram analisados 48 pacientes no estudo, sendo 24 no GMg e 24 no GC (**figura 2**).

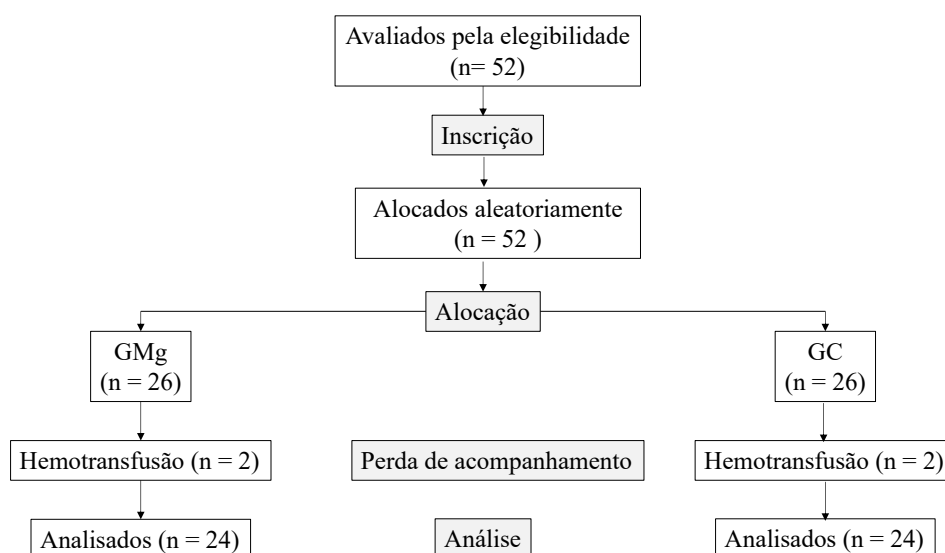


Figura 2: Fluxograma CONSORT do estudo. GMg, Grupo sulfato de magnésio; GC, grupo controle.

Em relação às características clínicas dos pacientes, não foram observadas diferenças entre os grupos em termos de sexo, idade, IMC, ASA e hipertensão arterial sistêmica. Em ambos os grupos houve predominância de pacientes do sexo masculino (62,50% no GC e 66,67% no GMg) e de pacientes classificados como ASA II (79% no GC e 84% no GMg). A adesão a hábitos sócio culturais (tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas) foi semelhante entre os

grupos, sendo a maioria dos pacientes não aderente a esses hábitos. Também não houve diferença entre os grupos em relação à indicação da cirurgia, lado operado, tempo de cirurgia e uso prévio de medicamentos para dor. A coxartrose foi a indicação de cirurgia predominante em ambos os grupos (79,16% no GC e 83,34% no GMg) e a maioria dos pacientes referiu não utilizar medicamentos para dor (66,67% GC e 75% GMg). Esses dados são apresentados na **tabela 3**.

Tabela 3 : Características clínicas e demográficas dos pacientes por grupo de estudo.

Variáveis	GC (n=24)	GMg (n=24)	p-valor
Sexo			
Feminino	9 (37,50%)	8 (33,33%)	>0,999 ^a
Masculino	15 (62,50%)	16 (66,67%)	
Idade			
(média ± DP)	53,92 ± 12,80	57,75 ± 15,85	0,1901 ^b
(mínimo – máximo)	23 - 71	28 - 88	
IMC			
(média ± DP)	26,70 ± 4,21	28,58 ± 4,29	0,2530 ^b
(mínimo – máximo)	19 - 34	23 - 35	
ASA			
I	5 (21%)	4 (16%)	>0,999 ^a
II	19 (79%)	20 (84%)	
HAS			
Não	10 (41,67%)	12 (50%)	0,7725 ^a
Sim	14 (58,33%)	12 (50%)	
Tabagismo			
Ex	3 (12,50%)	7 (29,17%)	0,2019 ^c
Não	14 (58,33%)	14 (58,33%)	
Sim	7 (29,17%)	3 (12,50%)	
Etilismo			
Ex	0 (0%)	1 (4,17%)	-
Não	23 (95,83%)	23 (95,83%)	
Sim	1 (4,17%)	0 (%)	
Uso de drogas ilícitas			
Ex	0 (0%)	1 (4,17%)	-
Não	24 (100%)	22 (91,66%)	
Sim	0 (0%)	1 (4,17%)	
Indicação da cirurgia			
Coxartrose	19 (79,16%)	20 (83,34%)	-
Fratura	5 (20,84%)	4 (16,66%)	
Lado operado			
Direito	18 (75%)	12 (50%)	0,1351 ^a
Esquerdo	6 (25%)	12 (50%)	
Tempo de cirurgia - minutos			
(média±DP)	107,9 ± 37,30	105,0 ± 22,65	0,8733 ^b
(mínimo – máximo)	60 - 180	70 - 150	
Uso prévio de medicamentos para dor			
Não	16 (66,67%)	18 (75%)	0,7516 ^a
Sim	8 (33,33%)	6 (25%)	

DP: desvio padrão; GC: grupo controle; GMg: grupo sulfato de magnésio; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica;

^a Teste exato de Fisher;

^b Teste de Mann-Whitney;

^c Teste Qui-Quadrado de Pearson;

- n amostral insuficiente para realização de teste estatístico.

5.2. Avaliação de intercorrências no período perioperatório

Sete pacientes (29,17%) do GC e em 2 pacientes (8,33%) do GMg apresentaram intercorrências no período intraoperatório. Apenas 1 paciente de cada grupo apresentou 2 intercorrências neste período: bradicardia e hipotensão no paciente do GC; bradicardia e náuseas no paciente do GMg. Os dados estão resumidos na **tabela 4**. O paciente do GC com agitação psicomotora foi sedado com infusão IV contínua alvo-controlada de propofol a $2 \mu\text{g.mL}^{-1}$ até o término do procedimento cirúrgico. O paciente do GC que apresentou a fibrilação atrial não-sustentada após o bloqueio subaracnóideo manteve-se estável hemodinamicamente com frequência cardíaca abaixo de 100 bpm e, por isto, a conduta foi expectante. Um paciente do GC evoluiu com bradicardia e hipotensão, que foram revertidas com atropina (0,5mg IV) e efedrina (efedrina 10 mg repetida por 2 vezes), respectivamente. Um paciente no GMg evoluiu com bradicardia e náuseas, que foram revertidas com atropina (0,5mg IV) e ondansetrona (4mg IV), respectivamente. Os 2 pacientes do GC que apresentaram hipoglicemia foram tratados com glicose hipertônica IV (10 mL de glicose a 50%). O paciente do GMg que teve falha parcial do bloqueio foi submetido a novo bloqueio subaracnóideo com injeção de metade da dose anterior.

Tabela 4 : Intercorrências do período intraoperatório.

Intercorrências no intraoperatório	GC (n=24)	GMg (n=24)	<i>p</i> -valor
Pacientes com intercorrências			
Não	17 (70,83%)	22 (91,67%)	0,2865 ^a
Sim	7 (29,17%)	2 (8,33%)	
Descrição das intercorrências:			
- Agitação psicomotora	1	-	
- Arritmia (Fibrilação atrial aguda não sustentada)	1	-	
- Bradicardia	1	1	
- Falha parcial ou total do bloqueio	-	1	
- Fratura de fêmur	1	-	
- Fratura de parede de acetábulo	1	-	
- Hipoglicemia	2	-	
- Hipotensão	1	-	
- Náusea / vômitos	-	1	

GMg, grupo sulfato de magnésio; GC, grupo controle.

^a Teste exato de Fisher

As intercorrências do período pós-operatório são apresentadas na **tabela 5**. Três pacientes (12,50%) do GC apresentaram intercorrências, sendo 2 no período de 0 – 4 horas e 1 no período entre 4 – 12 horas de pós-operatório. O paciente que apresentou episódio de síncope, o fez após o jantar. O mesmo paciente do GC que apresentou episódios de fibrilação atrial aguda não-sustentada no intraoperatório manteve a arritmia no pós-operatório. Ainda, um paciente apresentou hipotensão após a infusão de tramadol e hipocalemia e foi tratado com cristaloides e reposição de potássio via IV. Dois pacientes (8,33%) do GMg apresentaram intercorrências no pós-operatório. Ambos os pacientes apresentaram náuseas e vômitos no período entre 4 – 12 horas de pós-operatório, um após infusão por via IV de tramadol e o outro apresentou 2

episódios de vômito associado a dor, sendo tratado com nalbufina e bromoprida por via IV. Nenhum paciente do estudo apresentou intercorrências no período de 12 a 24 horas de pós-operatório.

Tabela 5 : Intercorrências no período pós-operatório.

Intercorrências no pós-operatório	GC (n=24)	GMg (n=24)	p-valor
Intercorrências			
Não	21 (87,50%)	22 (91,67%)	>0,9999 ^a
Sim	3 (12,50%)	2 (8,33%)	
Descrição das intercorrências:	n (período pós-operatório)		
- FAA e hipomagnesemia	1 (0-4h)	-	
- Hipotensão e hipocalemia	1 (0-4h)	-	
- Náuseas e vômitos	-	2 (4-12h)	
- Síncope/ perda da consciência	1 (4-12h)	-	

GMg, grupo sulfato de magnésio; GC, grupo controle; FAA, fibrilação atrial aguda.

^a Teste exato de Fisher

5.3. Avaliação do nível sérico de eletrólitos no pós-operatório

Os níveis séricos dos eletrólitos foram medidos no período pós-operatório e são apresentados na **tabela 6**. Os níveis séricos de magnésio no GMg foram significativamente maiores comparados ao GC ($p < 0,0001$). Dois pacientes do GMg apresentaram níveis de magnésio sérico acima da faixa normal (2,93 e 2,80 mg.dl⁻¹). Nenhum paciente do GC apresentou hipermagnesemia e nenhum paciente de ambos os grupos apresentou hipomagnesemia. Os níveis séricos de potássio e de ureia no GMg foram significativamente maiores que no GC ($p < 0,05$). Seis pacientes (25,00%) do GMg e 1 paciente (4,35%) do GC apresentaram níveis de ureia sérica acima da faixa normal (45 – 64 e 50 mg.dl⁻¹, respectivamente). Apenas 1 paciente (4,35%), pertencente ao GC, apresentou nível de ureia

sérica abaixo da faixa normal (13 mg.dl⁻¹). Não houve diferença significativa entre os grupos com relação aos níveis séricos de cálcio ionizado, sódio, cloro e creatinina no pós-operatório.

Tabela 6 : Níveis séricos dos eletrólitos no pós-operatório.

	GC	GMg	p-valor
Magnésio sérico (mg.dl ⁻¹)	n = 21	n = 22	< 0,0001 ^a
normal: 1,70 – 2,67	1,814 ± 0,2287	2,358 ± 0,3058	
Cálcio sérico ionizado (mmol.l ⁻¹)	n = 20	n = 16	0,8850 ^b
normal: 1,17 – 1,30	1,171 ± 0,06970	1,174 ± 0,09003	
Sódio sérico (mEq.l ⁻¹)	n = 23	n = 24	0,7094 ^b
normal: 135 – 145	133,6 ± 4,273	134,0 ± 2,789	
Potássio sérico (mEq.l ⁻¹)	n = 23	n = 24	0,0054 ^b
normal: 3,5 – 5,1	4,191 ± 0,3953	4,563 ± 0,4698	
Cloro sérico (mEq.l ⁻¹)	n = 21	n = 24	0,9773 ^a
normal: 97 - 107	101,7 ± 4,892	102,0 ± 4,165	
Ureia (mg.dl ⁻¹)	n = 23	n = 24	0,0285 ^b
normal: 16 – 40	27,57 ± 8,234	35,00 ± 13,54	
Creatinina (mg.dl ⁻¹)	n = 23	n = 24	0,0967 ^b
normal: 0,6 – 1,2	0,9774 ± 0,2308	1,094 ± 0,2407	

GMg, grupo sulfato de magnésio; GC, grupo controle. Descrição em média ± desvio padrão.

^a teste de *Mann-Whitney*;

^b teste t não pareado.

5.4. Efeitos da infusão de sulfato de magnésio na pressão arterial e na frequência cardíaca no pós-operatório

Os valores da PAS, PAD e da FC foram mensurados no pré-operatório e pós-operatório e estão apresentados na **figura 3**. Observamos, em ambos os grupos, uma redução significativa da PAS e PAD no pós-operatório comparada ao pré-operatório (**figura 3A e B**). Em relação à FC, não foi observada diferença estatística no pós-operatório em relação ao pré-operatório em ambos os grupos (**figura 3C**). Ao compararmos o GC com o GMg no pré-

operatório e no pós-operatório, não encontramos diferença estatística para PAS, PAD e FC.

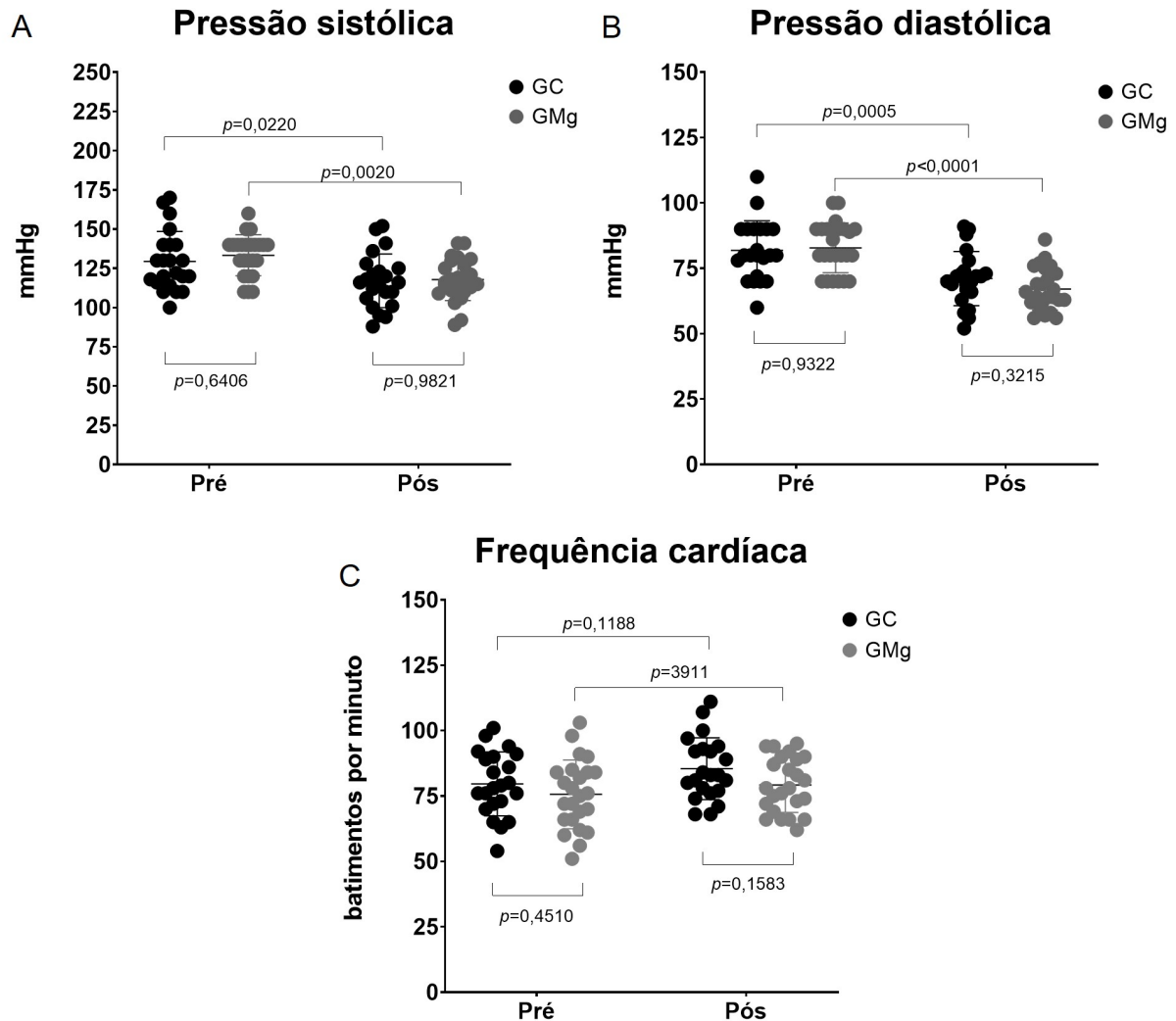


Figura 3: Análise comparativa da pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca no pré e pós-operatório. (A) Medidas da pressão arterial sistólica no pré e pós-operatório. (B) Medidas da pressão arterial diastólica no pré e pós-operatório. (C) Medidas da frequência cardíaca no pré e pós-operatório. (A – C) n = 22 GC e n = 24 GMg, two-way ANOVA, pós-teste de Sidak.

5.5. Efeitos da infusão do sulfato de magnésio no hematócrito e na hemoglobina

Os valores de hematócrito e hemoglobina mensurados no pré-operatório e em até 12 horas de pós-operatório são apresentados na **figura 4**. Na avaliação do hematócrito, não foi observada diferença entre os grupos no pré-operatório (GC $40,58 \pm 3,879\%$ e GMg $42,40 \pm 3,237\%$ - média $\pm$ desvio padrão) e no pós-operatório (GC $30,85 \pm 5,481\%$ e GMg $32,73 \pm$

3,237% - média $\pm$ desvio padrão) (**Figura 4A**). Contudo, no pós-operatório ocorreu uma queda significativa do percentual de hematócrito, em ambos os grupos, em relação ao pré-operatório (**Figura 4A**). No pós-operatório, 8 pacientes (16,67%) do GC e 3 pacientes (6,25%) do GMg apresentaram hematócrito menor que 30%.

Em relação à hemoglobina, não foi observada diferença entre os grupos no pré-operatório (GC $13,75 \pm 1,334$ g.dl⁻¹ e GMg $14,51 \pm 1,558$ g.dl⁻¹ - média $\pm$ desvio padrão) e no pós-operatório (GC $10,61 \pm 1,865$ g.dl⁻¹ e GMg $11,28 \pm 1,262$ g.dl⁻¹ - média $\pm$ desvio padrão) (**Figura 4B**). Foi observada uma queda significativa da hemoglobina sanguínea, em ambos os grupos, no período pós-operatório em relação ao pré-operatório (**Figura 4B**). No pós-operatório, 7 pacientes (14,58%) do GC e 4 pacientes (8,33%) do GMg apresentaram hemoglobina menor que 10 g.dl⁻¹.

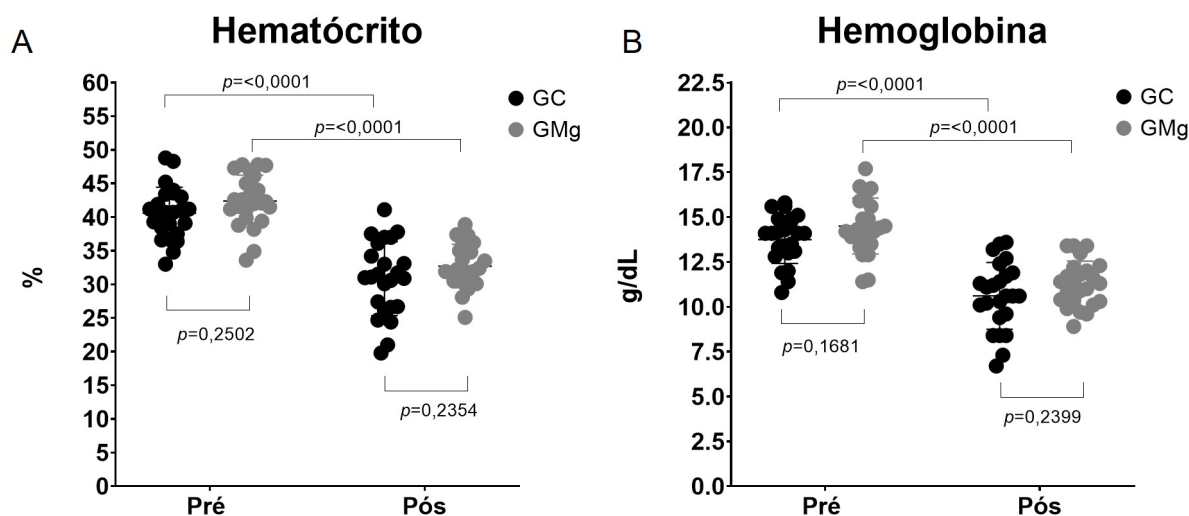


Figura 4: Análise comparativa de hematócrito e hemoglobina no pré e pós-operatório. (A) Hematócrito no pré e pós-operatório. (B) Hemoglobina no pré e pós-operatório. n = 24 para GC e GMg, two-way ANOVA, pós-teste de Sidak.

5.6. Efeito da infusão de sulfato de magnésio na glicemia sérica e na glicemia capilar

Os valores de glicemia sérica e capilar mensurados no pré-operatório e pós-operatório são apresentados na **figura 5**. Em relação à glicemia sérica, não foi observada diferença entre os grupos no pré-operatório (GC $104,97 \pm 15,93$ mg.dl⁻¹ e GMg $106,5 \pm 16,21$ mg.dl⁻¹ - média $\pm$

desvio padrão) e em até 12 horas de pós-operatório (GC $118,6 \pm 34,02 \text{ mg.dl}^{-1}$ e GMg $117,7 \pm 21,96 \text{ mg.dl}^{-1}$ – média $\pm$ desvio padrão) (**Figura 5A**). Contudo, houve o aumento significativo da glicemia sérica em ambos os grupos no pós-operatório, comparado ao pré-operatório (**Figura 5A**).

Na avaliação da glicemia capilar, também não foi observada diferença entre os grupos no pré-operatório (GC $102,9 \pm 16,73 \text{ mg.dl}^{-1}$ e GMg $96,77 \pm 15,20 \text{ mg.dl}^{-1}$ - média $\pm$ desvio padrão) e no pós-operatório imediato (GC $119,3 \pm 33,47 \text{ mg.dl}^{-1}$ e GMg $121,7 \pm 18,13 \text{ mg.dl}^{-1}$ - média $\pm$ desvio padrão) (**Figura 5B**). Foi observado aumento significativo da glicemia capilar no pós-operatório em relação ao pré-operatório em ambos os grupos (**Figura 5B**). Quatro pacientes do GC e 4 pacientes do GMg apresentaram glicemia capilar maior que 140 mg.dl^{-1} (GC $142 - 202$ e GMg $142 - 154 \text{ mg.dl}^{-1}$) no pós-operatório imediato. Dois pacientes do GC apresentaram glicemia capilar maior que 180 mg.dl^{-1} (184 e 202 mg.dl^{-1}) no pós-operatório imediato.

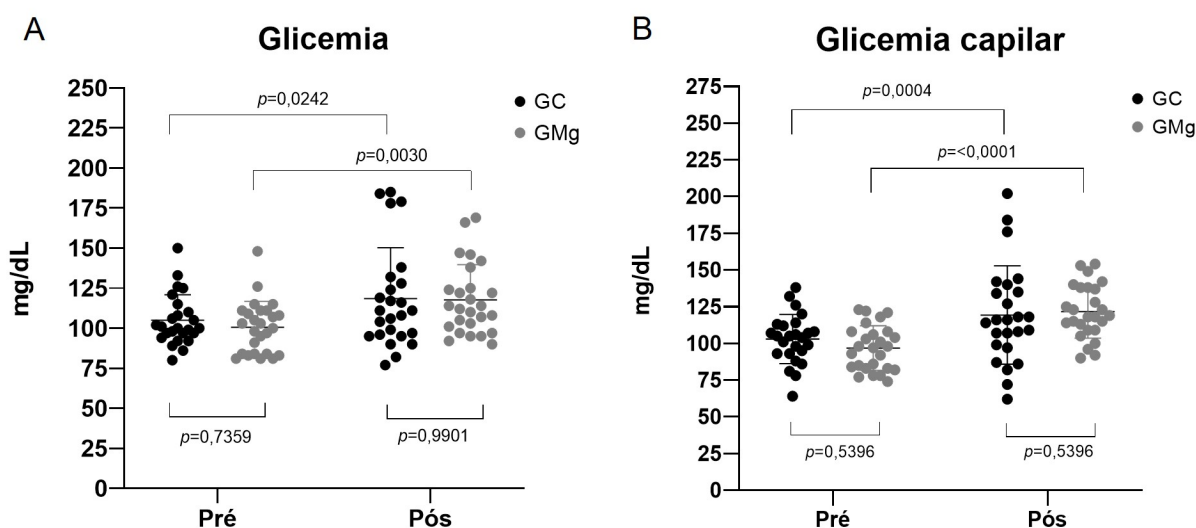


Figura 5 : Análise comparativa das glicemias sérica e capilar no pré e pós-operatório. (A) Glicemia sérica no pré e em até 12 horas de pós-operatório. (B) Glicemia capilar no pré e pós-operatório imediato. n = 24 para GC e GMg, teste two-way ANOVA, pós-teste de Sidak.

5.7. Avaliação da dor e do consumo de opioides no pós-operatório.

A incidência e a intensidade máxima de dor no pós-operatório são apresentadas na **figura 6**. Verificamos que 18 pacientes (75%) do GC e 16 pacientes (66,67%) do GMg relataram dor em repouso no quadril e/ou na coxa do lado operado nas primeiras 24 horas de pós-operatório, não havendo diferença estatística entre os grupos (**figura 6A**, $p = 0,7516$). Ao compararmos a intensidade máxima de dor de cada paciente, categorizada em leve, moderada e intensa, não observamos diferença estatística entre os grupos em cada uma das categorias (**figura 6B**). Em ambos os grupos, a maioria dos pacientes (54% no GC e 50% no GMg) referiu dor leve como a intensidade máxima de dor em todo o período pós-operatório (**figura 6B**).

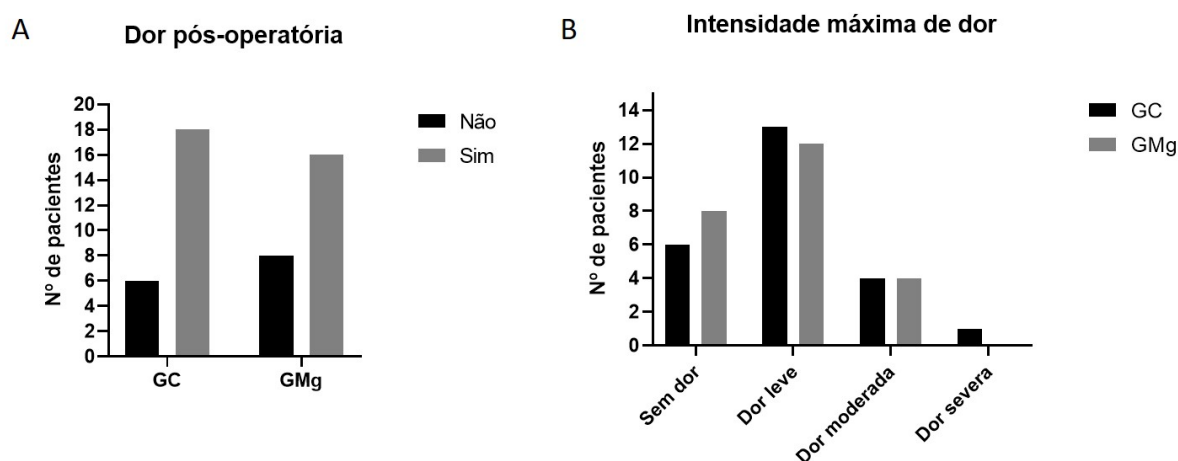


Figura 6 : Avaliação da frequência e da intensidade da dor no pós-operatório. A) Ausência ou presença de dor no período pós-operatório. $n = 24$ em cada grupo, teste exato de Fisher, $p = 0,7516$. (B) Intensidade máxima de dor avaliada através da escala numérica de dor categorizada em sem dor, dor leve, moderada e intensa nos GC e GMg. $n = 24$ em cada grupo.

Na avaliação temporal da intensidade da dor, verificamos que a maioria dos pacientes não referiu dor no quadril em repouso, em ambos os grupos, no período pré-operatório (21 em GMg e 22 em GC). Dos pacientes que referiram dor neste período, 3 do GMg e 1 do GC referiram dor leve, enquanto que 1 paciente do GC referiu dor moderada (**figura 7A**). No pós-operatório, a maioria dos pacientes (25 de 34 pacientes) referiu dor em apenas 1 dos períodos avaliados (0 – 4, 4 – 12 ou 12 – 24 horas). Dois pacientes do GC e 1 paciente do GMg referiram

dor em todos os períodos do pós-operatório. Além disto, 3 pacientes de cada grupo referiram dor nos períodos entre 4 – 12 e 12 – 24 horas. Foi verificado que o maior número de relatos de dor ocorreu no período entre 4 – 12 horas (23 relatos, 50%), seguido do período de 0 – 4 horas (16 relatos, 34,78%). Não observamos diferença entre os grupos em relação ao número de pacientes sem dor, com dor leve, moderada ou intensa em cada período pós-operatório (**figura 7B, C, D**).

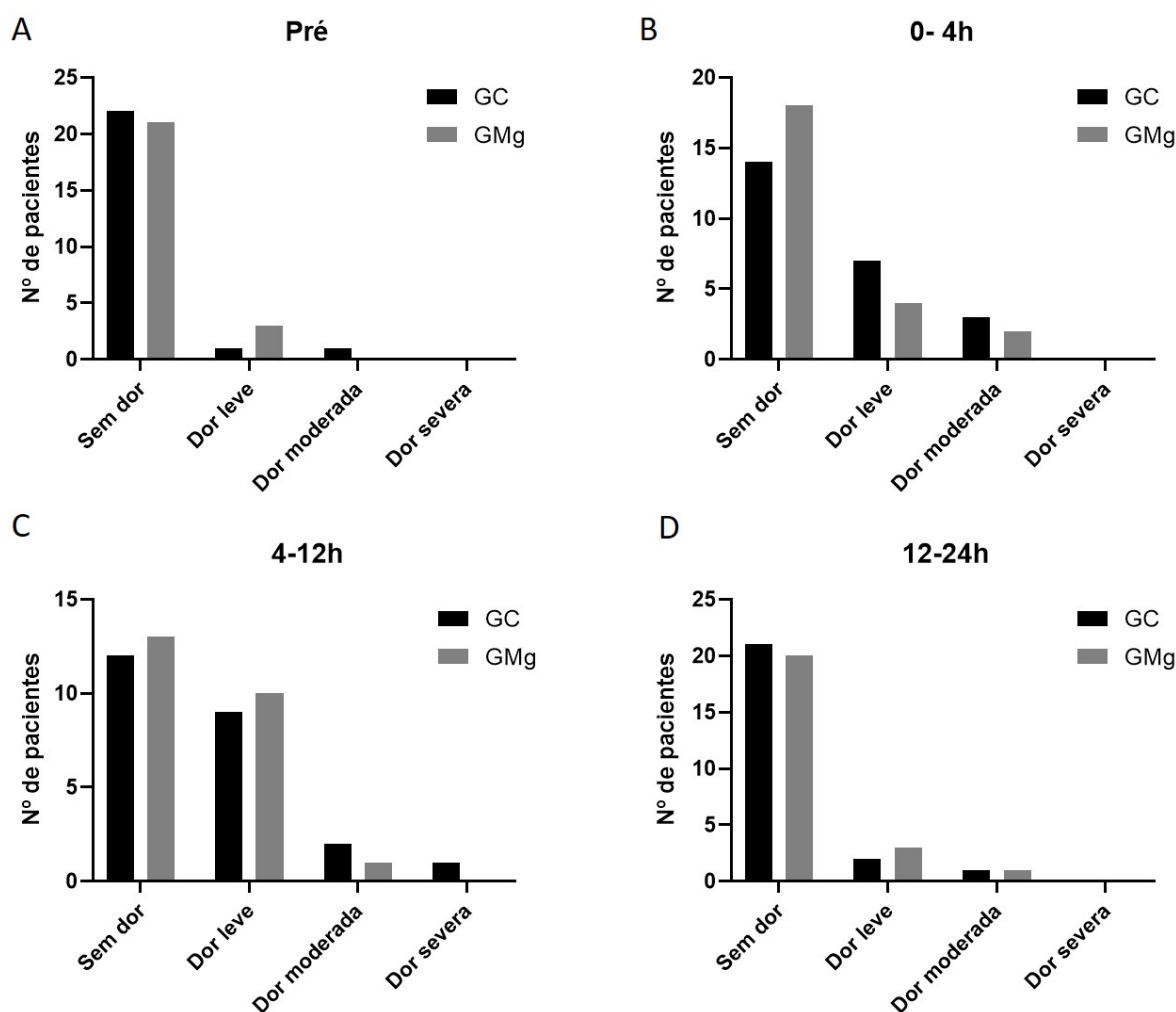


Figura 7 : Avaliação temporal da intensidade da dor em repouso. A intensidade da dor foi avaliada através da escala numérica de dor e categorizada em sem dor, dor leve, dor moderada e dor intensa nos GC e GMg. As avaliações foram realizadas no (A) pré-operatório e nos períodos entre (B) 0 – 4, (C) 4 – 12 e (D) 12 – 24h de pós-operatório. A – D, n = 24 em cada grupo.

A comparação dos escores de intensidade de dor entre os grupos nos períodos pré-operatório e pós-operatório (0 – 4, 4 – 12 e 12 – 24 horas) é apresentada na **tabela 7**. Não foi observada diferença significativa entre os grupos em todos os períodos.

Tabela 7 : Médias e medianas da intensidade dos escores de dor.

	GC n=24	GMg n=24	p-valor
Pré-operatório			
Média ± DP	0,333 ±1,274	0,125 ±0,337	>0,9999 ^a
Mediana (min- max)	0 (0-6)	0 (0-1)	
Pós-operatório (0-4h)			
Média ± DP	1,042 ±1,601	0,708 ± 1,334	
Mediana (min- max)	0 (0-5)	0 (0-4)	0,8850 ^a
Pós-operatório (4-12h)			
Média ± DP	1,417±2,041	1,000±1,383	
Mediana (min- max)	0,5 (0-8)	0 (0-5)	0,6361 ^a
Pós-operatório (12-24h)			
Média ± DP	0,333±1,239	0,2917±0,8587	
Mediana (min- max)	0 (0-6)	0 (0-4)	0,9165 ^a

GC, grupo controle ; GMg, grupo sulfato de magnésio

^a Teste de Mann-Whitney

O número de solicitações por resgate com opioide e os períodos em que ocorreram no pós-operatório são apresentados na **figura 8**. Vinte pacientes (41,67%) do estudo solicitaram opioides, sendo 11 pacientes (22,92%) do GC e 9 pacientes (18,75%) do GMg, sem diferença estatística entre os grupos (**figura 8A**, $p = 0,7702$). O tramadol foi o opioide administrado em 90% dos casos, sendo as exceções 2 pacientes (1 de cada grupo) que receberam nalbufina (0,1 mg.kg⁻¹, a critério do plantonista da unidade pós-operatória). Na avaliação temporal da solicitação de opioides, verificamos que não houve diferença significativa entre os grupos em cada período (0 – 4, 4 – 12 e 12 – 24 horas) (**figura 8B**, $p = 0,1619$). Observamos, em ambos os grupos, uma tendência a maior solicitação de opioides no período entre 4 – 12 horas (**figura 9B**).

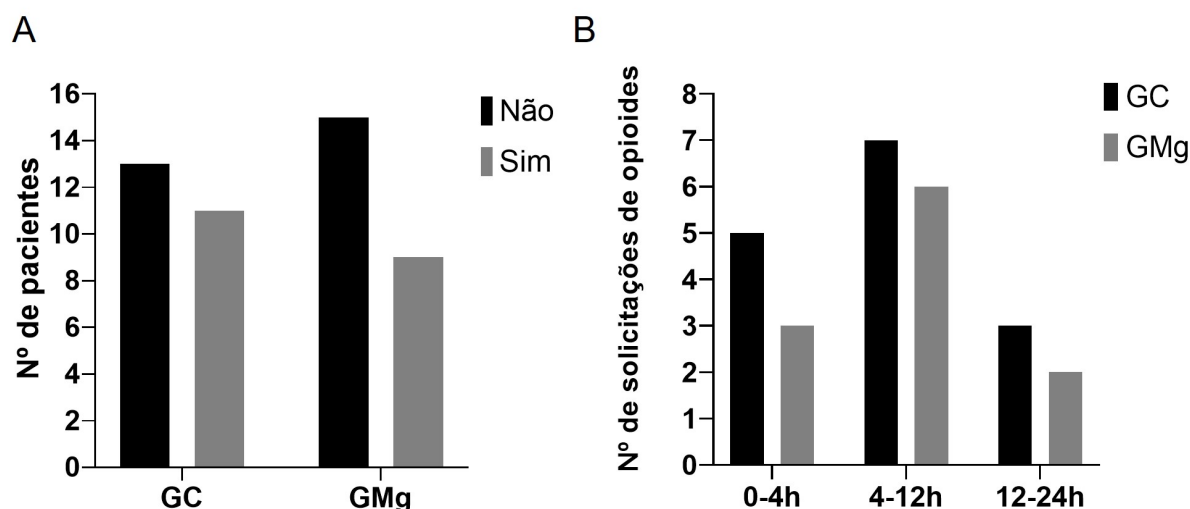


Figura 8 : Administração intravenosa de opioides no pós-operatório conforme solicitação do paciente. (A) Número total de pacientes que solicitaram ou não opioides nas primeiras 24 horas de pós-operatório. $n = 24$ para GC e GMg, teste exato de Fisher, $p = 0,7702$. (B) Número solicitações de opioides pelos pacientes no pós-operatório nos períodos entre 0 – 4, 4 – 12 e 12 – 24 horas. Total de 26 solicitações : 1 solicitação (GC = 8 e GMg = 7) ; 2 solicitações (GC = 2 e GMg = 2) ; 3 solicitações (GC = 1 e GMg = 0). Two-way ANOVA. Pós-teste de Sidak GC vs GMg em 0 – 4, 4 – 12 e 12 – 24, $p = 0,1619$ para os 3 períodos. Pós-teste de Tukey, comparação entre os períodos: 0 – 4 vs 4 – 12, $p = 0,0750$; 0 – 4 vs 12 – 24, $p = 0,1872$; 4 – 12 vs 12 – 24, $p = 0,0305$, para ambos os grupos.

5.8. Níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios após a infusão intravenosa de sulfato de magnésio

A dosagem plasmática dos mediadores inflamatórios no pré-operatório, no pós-operatório imediato e em 24 horas de pós-operatório é mostrada na **figura 9**. Foi observada uma redução significativa dos níveis plasmáticos de TNF- α , em ambos os grupos, no pós-operatório imediato e em 24 horas de pós-operatório em relação ao pré-operatório. Não foi observada diferença entre GC e GMg em nenhum período (**figura 9A**). Em relação a IL-8, foi observada uma redução significativa no pós-imediato em relação ao pré-operatório. Os níveis de IL-8 tenderam a se elevar em 24 horas de pós-operatório, mas não foi verificada diferença estatística em relação ao pós-imediato. Não foi observada diferença entre GC e GMg em nenhum período (**figura 9B**). Na avaliação de IL-6, observamos uma redução dos níveis plasmáticos no pós-imediato, com diferença estatística apenas no GC. Porém, foi observado um

aumento de IL-6, em ambos os grupos, em 24h de pós-operatório em relação ao pós-operatório imediato. Não foi observada diferença entre GC e GMg em nenhum período (**figura 9C**). Em relação a IL-1 α , verificamos a redução significativa dos níveis plasmáticos, em ambos os grupos, no pós-operatório imediato e em 24 horas de pós-operatório em relação ao pré-operatório. Não foi observada diferença entre GC e GMg em nenhum período (**figura 9D**).

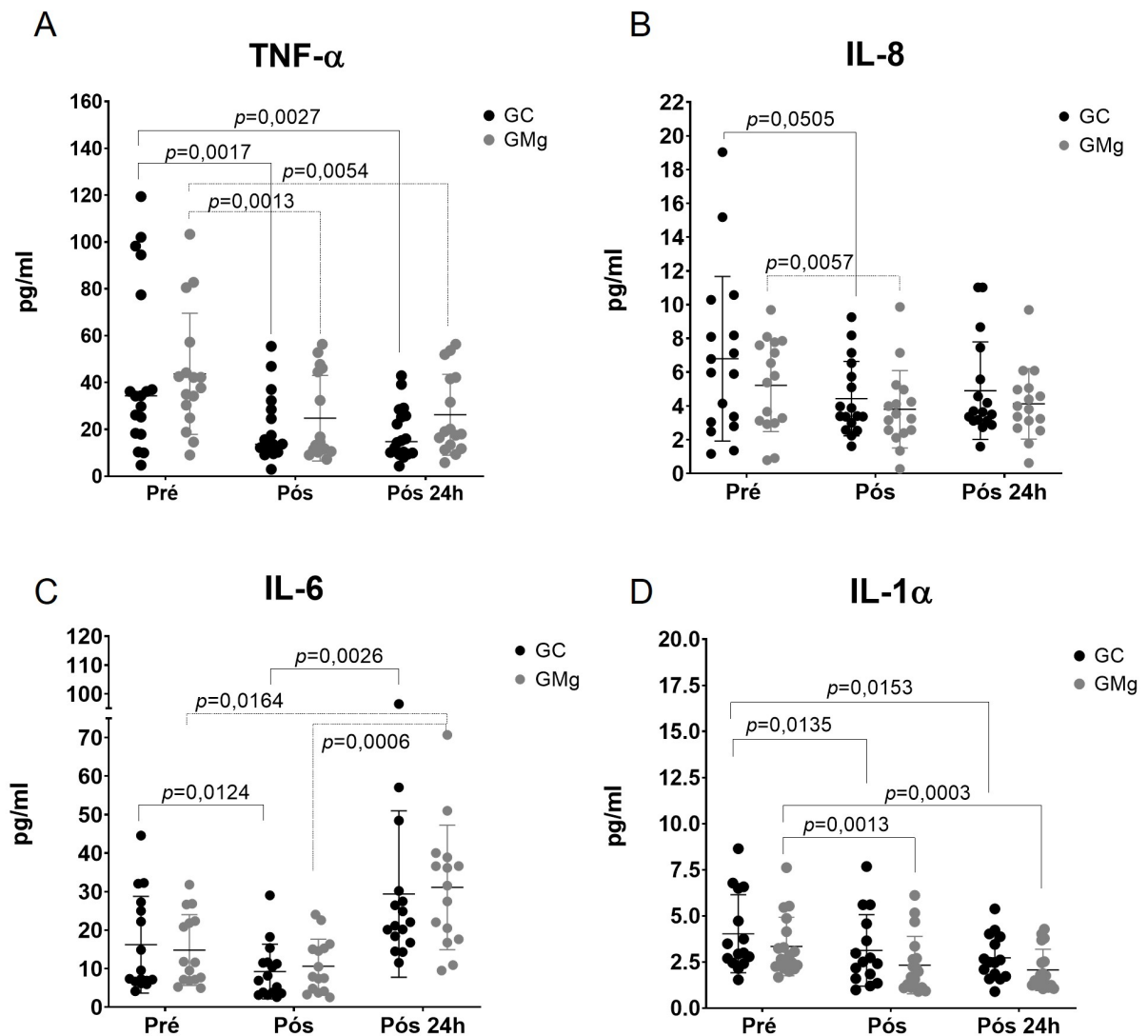


Figura 9 : Análise comparativa entre as interleucinas pró-inflamatórias no pré, pós- imediato e 24 horas de pós-operatório dosadas no plasma por ELISA. (A) Concentração plasmática de TNF- α , n = 18 para GC (pré, pós e pós-24h) ; n = 16 para GMg (pré, pós e pós-24h). (B) Concentração plasmática de IL-8, n = 17 para GC (pré, pós e pós-24h); n= 16 para GMg (pré, pós e pós-24h). (C) Concentração plasmática de IL-6, n = 16 para GC (pré, pós e pós-24h); n = 15 para GMg (pré, pós e pós-24h). (D) Concentração plasmática de IL1- α , n = 15 para GC (pré, pós e pós-24h) ; n = 18 para GMg (pré, pós e pós-24h). Two-way ANOVA. Pós-teste de Sidak, comparação entre GC e GMg. Pós-teste de Tukey, comparação entre os períodos (pré, pós e pós-24h).

6 DISCUSSÃO

O controle adequado da dor após cirurgias de ATPQ é essencial para maximizar a reabilitação e minimizar as complicações no período pós-operatório (GAFFNEY et al., 2017). A analgesia multimodal tem ganhado bastante adesão na última década por permitir uma reabilitação precoce, maior grau de satisfação dos pacientes e menor incidência de efeitos adversos, comparada à analgesia baseada no uso de opioides (FERGUSON et al., 2018). Neste contexto, devido aos seus efeitos analgésico e anti-inflamatório, a infusão intraoperatória de sulfato de magnésio tem sido utilizada, com bastante segurança, para diminuir a dor pós-operatória e o consumo de opioides (ETEZADI et al., 2014; BUJALSKA-ZADROŽNY et al., 2017).

Neste estudo, 4 pacientes (7,69%) que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão iniciais tiveram que ser excluídos da análise devido à hemotransfusão no perioperatório. A hemotransfusão está associada à exacerbação da resposta imune inata, principalmente de mediadores inflamatórios (GARRAUD et al., 2015), e poderia interferir na avaliação dos marcadores inflamatórios. Ainda, considerando a sugerida associação entre a exacerbação da resposta inflamatória e o aumento da dor no pós-operatório (MERCIERI et al., 2012), os pacientes que receberam transfusão sanguínea também não poderiam ser avaliados em relação à analgesia pós-operatória.

A média das idades dos pacientes operados neste estudo ($53,92 \pm 12,80$ no GC e $57,75 \pm 15,85$ no GMg, em anos) foi inferior a dos registros europeus de 2015 (amplitude de 64 anos na Romênia a 71 anos na Alemanha) refletindo, possivelmente, a pirâmide etária mais envelhecida destes países (LÜBBEKE et al., 2018). Observamos predominância de homens (64,58%) em nosso estudo, diferentemente dos dados europeus onde a maioria dos pacientes submetidos à ATPQ eram mulheres (amplitude de 52% na Suíça a 67% na Noruega)

(LÜBBEKE et al., 2018). A maioria dos pacientes do estudo foram classificados como ASA II, o que é condizente para a faixa etária média acima dos 50 anos, que é o perfil da população do nosso estudo. Foi observado que as cirurgias foram indicadas devido à coxartrose em 81,25% dos casos e devido à fratura em 18,75%. Este achado difere do censo do Reino Unido de 2017, onde a indicação da cirurgia deveu-se à coxartrose em 90% dos pacientes e à fratura em 5% (FERGUSON et al., 2018). Possivelmente, fatores como a característica unicêntrica do estudo e o fato do INTO ser um hospital terciário na rede hospitalar do Estado do Rio de Janeiro justifiquem este achado.

Não observamos evidências de que as intercorrências encontradas neste estudo nos períodos intraoperatório e pós-operatório fossem relacionadas à infusão de sulfato de magnésio intraoperatória. Dois pacientes do estudo, pertencentes ao GMg, referiram náuseas e vômitos no pós-operatório. Na primeira, os 2 episódios em 24 horas foram atribuídos à história prévia de hiperêmese, também referida pela paciente em cirurgias prévias. No segundo, o episódio de náusea e vômito foi atribuído à infusão inadvertidamente rápida IV de tramadol, efeito adverso esperado para este fármaco quando administrado desta forma (BEAKLEY et al., 2015). Os 2 pacientes do estudo, pertencentes ao GMg, que apresentaram níveis de magnésio acima da faixa normal (2,8 e 2,93 mg.dl⁻¹) não apresentaram intercorrências no pós-operatório.

A redistribuição dos líquidos administrados é a causa mais importante de hipercalemia transitória, enquanto que a hipercalemia persistente está associada à excreção renal insuficiente (PALMER e CLEGG, 2016). O aumento significativo dos níveis séricos de potássio no GMg, comparado ao GC, pode não ter sido clinicamente relevante por ter ocorrido dentro da faixa de normalidade sérica para este eletrólito, mas talvez tenha sido secundário a algum fator não controlado no estudo, como hidratação inadequada, diurese retraída ou acidose metabólica. O metabolismo da ureia é o principal mecanismo de controle e regulação do nitrogênio corporal secundário ao metabolismo de proteínas e, por este motivo, os seus níveis séricos são muito

influenciados pela sobrecarga ou pelo catabolismo proteico (WANG et al., 2014). O aumento da ureia no pós-operatório de grandes cirurgias (aumento da relação ureia sérica / creatinina sérica) é esperado, de forma transitória e proporcional ao trauma cirúrgico e resulta do catabolismo intenso e da variação volêmica que ocorrem no período perioperatório (HAINES et al., 2019). Encontramos no estudo um aumento significativo dos níveis séricos de ureia no GMg comparado ao GC, que pode dever-se às possíveis desigualdades entre os grupos não controladas no estudo, como o tempo de jejum (quanto maior o tempo de jejum, maior o consumo de proteínas musculares e maiores os níveis de ureia) (HAINES et al., 2019). Não há na literatura ensaios clínicos que avaliem a infusão de sulfato de magnésio com os níveis de ureia sérico.

Constatamos que a infusão IV de sulfato de magnésio no intraoperatório foi eficaz em elevar significativamente a magnesemia. As doses de infusão utilizadas neste estudo (50 mg.kg^{-1} no primeiro soro fisiológico seguida de $15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) estão dentro da faixa de doses utilizadas ($30 - 50 \text{ mg.kg}^{-1}$ no primeiro soro fisiológico seguida de $6 - 20 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) nos diferentes ensaios clínicos de uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2017 (RODRÍGUEZ-RUBIO et al., 2017). Com o mesmo protocolo de infusão, a média dos níveis séricos de magnésio no GMg no pós-operatório encontrados neste estudo ($2,358 \pm 0,3058 \text{ mg.dl}^{-1}$) foram semelhantes aos encontrados por Na e colaboradores em 2010 ($2,306 \pm 0,1200 \text{ mg.dl}^{-1}$) e por Pastore e colaboradores em 2013 ($2,1200 \pm 0,3000 \text{ mg.dl}^{-1}$) (NA et al., 2010; PASTORE et al., 2013).

Observamos uma queda significativa dos níveis de hematócrito e hemoglobina (em torno de 24% para ambas as medidas em ambos os grupos) acompanhada de redução da PAS e PAD em ambos os grupos no pós-operatório, comparados ao pré-operatório. Este achado está de acordo com o estudo de Chrcanovic e colaboradores que, em 2016, encontrou uma queda de hematócrito e hemoglobina em torno de 20% para ambos os sexos em cirurgias ortognáticas

(CHRCANOVIC et al., 2016). Esta queda perioperatória do hematócrito e hemoglobina foi atribuída ao sangramento intraoperatório e pós-operatório secundário ao procedimento cirúrgico e, também, à hemodiluição com a infusão de soluções cristaloides e coloides no intra e pós-operatório (MARIETTA et al., 2006; BOLLIGER et al., 2010). A redução da PAS e da PAD no pós-operatório pode ser explicada pela simpatectomia causada pela raquianestesia em regressão nas primeiras 4 horas de pós-operatório e pela perda sanguínea e redistribuição dos líquidos infundidos no pós-operatório (MARIETTA et al., 2006). Constatamos que a infusão intraoperatória de sulfato de magnésio, comparada ao grupo controle, não alterou as medidas de PAS, PAD e a FC em até 24 horas de pós-operatório. Este resultado está de acordo com o estudo de Hwang e colaboradores, que, em 2009, não encontraram diferença significativa da pressão arterial média e FC no intraoperatório e em até 48 horas de pós-operatório resultante da infusão intraoperatória de sulfato de magnésio, comparada ao grupo controle, em pacientes submetidos a ATPQ sob raquianestesia (HWANG et al., 2010).

Observamos aumentos significativos da glicemia capilar e da glicemia sérica em ambos os grupos no pós-operatório, comparados ao pré-operatório. Estes resultados podem ser atribuídos à exacerbação da REMIT secundária ao trauma cirúrgico intraoperatório (MEDEIROS e DANTAS FILHO, 2017; BAR-OR et al., 2019). A hiperglicemia, por si só, amplifica a resposta inflamatória e, possivelmente o risco de efeitos adversos em cirurgias ortopédicas (DI LUZIO et al., 2020). O benefício do uso do sulfato de magnésio no metabolismo da glicose é sugerido em um estudo experimental recente em animais, que constatou que a administração de sulfato de magnésio melhora o metabolismo da glicose e reduz a resistência a insulina (SOHRABIPOUR et al., 2018). Entretanto, observamos que a infusão de sulfato de magnésio em GMg nas doses preconizadas neste estudo, comparada ao GC, não interferiu no aumento da glicemia capilar no intraoperatório e no aumento da glicemia sérica no pós-operatório. A hiperglicemia em pacientes hospitalizados é definida por glicemia

sérica maior que 140 mg.dl^{-1} e a faixa glicêmica alvo é de $140 - 180 \text{ mg.dl}^{-1}$ (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020). Mesmo considerando que a medida da glicemia capilar tende a superestimar os valores glicêmicos em torno de 15 mg.dl^{-1} , comparada à glicemia sérica (FRECKMANN et al., 2019), constatamos hiperglicemia medida pela glicemia capilar no pós-operatório imediato em 4 pacientes do GC ($142 - 202 \text{ mg.dl}^{-1}$) e em 4 pacientes do GMg ($142 - 154 \text{ mg.dl}^{-1}$).

Neste estudo, a infusão intraoperatória de sulfato de magnésio em pacientes submetidos à ATPQ sob bloqueio subaracnóideo e bloqueio de nervo femoral não influenciou a analgesia pós-operatória nos períodos de 0 – 4, 4 – 12 e 12 – 24 horas de pós-operatório. Uma recente revisão sistemática em pacientes ortopédicos concluiu como controversa a analgesia pós-operatória em resposta à infusão de sulfato de magnésio (PENG et al., 2018). Entretanto, ensaios clínicos prévios que avaliaram a infusão IV intraoperatória de sulfato de magnésio em pacientes submetidos à ATPQ sob raquianestesia, nas mesmas doses utilizadas neste estudo, encontraram melhores escores de dor e menor consumo de opioides no grupo do sulfato de magnésio comparado ao grupo controle (HWANG et al., 2010; PASTORE et al., 2013). A técnica para analgesia pós-operatória utilizada em nosso estudo foi o bloqueio do nervo femoral simples ao invés da infusão IV de morfina controlada pelo paciente (*Patient Controlled Analgesia*) utilizada nos estudos supracitados, o que poderia explicar a discordância entre os resultados. Uma revisão recente indicou que o bloqueio periférico do nervo femoral simples, comparado à infusão IV de opioides, tem melhor perfil de segurança, reduz o consumo total e estende o tempo para a primeira solicitação por opioides nas primeiras 24 horas de pós-operatório (BUGADA et al., 2018).

Observamos que 34 pacientes do estudo (70,83%, sendo 66,66% de GC e 75,00% de GMg) referiram dor em repouso no quadril do lado operado em algum momento do período de 24 horas de pós-operatório. Entretanto, apenas 20 pacientes (41,67% do total ou 58,82% dos

pacientes que referiram dor) solicitaram opioides para resgate da dor, sem diferença entre os grupos GC e GMg. A subjetividade da solicitação do analgésico de resgate conforme demanda, utilizada neste estudo e também por outros autores (HWANG et al., 2010; SIERŻANTOWICZ et al., 2020), em detrimento à administração objetiva segundo graduação na escala de dor (PASTORE et al., 2013; ARIKAN et al., 2016), pode ter contribuído para este achado. Outra possível contribuição estaria associada ao perfil de doença avançada dos pacientes do INTO, o que pode implicar em maior tolerância a dor em alguns pacientes (SIERŻANTOWICZ et al., 2020).

Foi constatado que dos pacientes que referiram dor, a maioria teve dor leve no período de 4 – 12 horas, onde também ocorreu o pico no consumo de opioides. A intensidade leve da dor encontrada no nosso estudo está de acordo com o estudo de Kuchálik e colaboradores que, em 2017, encontraram uma mediana de 2 na END nas primeiras 24 de pós-operatório de ATPQ no grupo que recebeu bloqueio do nervo femoral com 30 mL de ropivacaína 0,75% (KUCHÁLIK et al., 2017). Este dado sugere que a qualidade da analgesia do bloqueio do nervo femoral tenha contribuído para minimizar a dor nos 2 grupos do nosso estudo, o que talvez explique não termos encontrado diferença entre estes. Considerando que a maior intensidade da dor pós-operatória ocorre nas primeiras 24 a 48 horas (SIERŻANTOWICZ et al., 2020) e que somente 3 pacientes (1 do GMg e 2 do GC) solicitaram mais de uma vez a analgesia de resgate com opioide, a técnica analgésica foi considerada eficaz nos dois grupos.

Este foi o primeiro ensaio clínico a avaliar a resposta inflamatória utilizando dosagem de interleucinas pró-inflamatórias em resposta à infusão de sulfato de magnésio em cirurgias de ATPQ. A redução dos níveis de TNF- α e IL-1 α no pós-operatório, comparada ao pré-operatório em ambos os grupos, pode ser explicada pela dor e inflamação prévia à cirurgia de ATPQ, pela minoração da REMIT associada ao bloqueio subaracnóideo e, também, ao bloqueio do nervo femoral. Apesar da baixa especificidade do PCR, Kolomachenko e colaboradores, em

2018, encontraram níveis séricos elevados de PCR (média de 8,91 mg.l⁻¹) no pré-operatório de ATPQ nos 65 pacientes estudados (KOLOMACHENKO, 2018). Com relação à minoração da REMIT, há evidências de que a técnica anestésica poderia minimizar a dor e a resposta inflamatória. Kolomachenko e colaboradores, no mesmo estudo de 2018, constataram menor elevação dos níveis séricos de PCR em pacientes no pós-operatório de ATPQ que tiveram anestesia regional como técnica analgésica no pós-operatório comparado aos pacientes que receberam analgesia venosa com opioides e anti-inflamatórios não esteroides neste período (KOLOMACHENKO, 2018). Em ensaio clínico recente, o bloqueio do nervo femoral em pacientes idosos com fratura de quadril reduziu os níveis plasmáticos de TNF- α em 24 e 48 horas de pós-operatório e, também, os escores de dor em 4 e 12 horas após o procedimento (JANG et al., 2018). Observamos em nosso estudo um aumento significativo, em ambos os grupos, dos níveis séricos de IL-6 em 24 horas de pós-operatório. Considerando que a IL-6 estimula a síntese de outras interleucinas, como a IL-8 e o TNF- α , poderíamos ter observado aumento destas interleucinas após 24 horas de pós-operatório. Kolomachenko e colaboradores, em 2018, descreveram o pico do PCR sérico em 72 horas no pós-operatório de cirurgias de ATPQ (KOLOMACHENKO, 2018). Além de mais tardio, o bloqueio regional tende a minimizar o pico de citocinas no período pós-operatório. O estudo de Kristek e colaboradores, de 2019, encontrou níveis séricos de PCR e IL-6 menores em 72 horas de pós-operatório no grupo que recebeu analgesia regional como técnica de analgesia pós-operatória, comparado ao grupo que recebeu analgesia venosa com infusão IV de morfina controlada pelo paciente neste período (KRISTEK et al., 2019). Outro ponto é que a dose do sulfato de magnésio necessária para minorar a resposta inflamatória pode ser diferente da dose que foi utilizada em estudos com foco na analgesia pós-operatória. Sugimoto e colaboradores, em 2012, constataram, em estudo experimental, que a exposição *in vitro* e *in vivo* a concentrações clinicamente eficazes (6 mg.dl⁻¹) de sulfato de magnésio reduz a produção de IL-6 e TNF- α (SUGIMOTO et al.,

2012). Entretanto, a literatura carece de estudos clínicos que relacionem esta dose clinicamente eficaz em estudo experimental com a dose a ser infundida via IV no perioperatório, a fim de minimizar a resposta inflamatória global.

Este estudo tem algumas limitações. Primeiramente, uma maior semelhança da amostra neste estudo seria desejável para torná-lo mais comparável a outros estudos publicados, especialmente com relação à indicação cirúrgica e ao sexo. A comparação da dosagem sérica dos eletrólitos do pré-operatório com o pós-operatório seria desejável, principalmente do magnésio sérico, visto que este dado poderia ter complementado a avaliação da eficácia da infusão perioperatória de sulfato de magnésio em nosso estudo. Estudos adicionais são necessários para estabelecer se o fato de não termos obtido efeito da infusão de sulfato de magnésio para analgesia pós-operatória e para o controle da resposta inflamatória neste estudo tem relação com a técnica analgésica empregada ou com a magnesemia encontrada. É possível que a magnesemia necessária para a analgesia possa ser diferente da necessária para o efeito anti-inflamatório. Além disto, a avaliação da dor teria sido mais abrangente e completa se fosse realizada tanto em repouso como em movimento. A END é uma escala confiável e validada que foi escolhida, dentre as escalas disponíveis, devido à sua alta sensibilidade, fácil aplicabilidade pelo pesquisador, fácil compreensão pela população do estudo e por ser a ferramenta de avaliação de dor mais indicada para pesquisa (WILLIAMSON e HOGGART, 2005). Todavia, temos que considerar que os pacientes comunicam muito mais informação sobre a dor que somente a visão unidimensional (presença e a intensidade da dor) captada pela END utilizada no estudo (WILLIAMSON e HOGGART, 2005). Finalmente, a variabilidade de protocolos com dosagens diferentes de infusão do sulfato de magnésio ($30 - 50 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$ seguida de $6 - 25 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$), que foi descrita por Rodríguez-Rubio e colaboradores, em 2017, limita a interpretação dos resultados dos estudos (RODRÍGUEZ-RUBIO et al., 2017).

Este estudo abre algumas perspectivas. Encontramos hiperglicemia por estresse no pós-operatório imediato, comparada à medida no pré-operatório, em 8 pacientes (16,67% do total sendo 4 de cada grupo). Considerando que a hiperglicemia amplifica a resposta inflamatória (DI LUZIO et al., 2020), são necessários mais estudos que correlacionem a presença de hiperglicemia neste subgrupo com a resposta inflamatória e à incidência de complicações no pós-operatório de cirurgias de ATPQ. Ainda, considerando a ampla variação dos protocolos de infusão de sulfato de magnésio utilizados em estudos prévios e descritos por Rodríguez-Rubio e colaboradores, em 2017, e os efeitos sugeridos, *in vitro*, da relação inversamente proporcional entre a dose do sulfato de magnésio e a produção de citocinas, descritos por Suzuki – Kakisaka e colaboradores, em 2013, doses mais altas ou estendidas ao período pós-operatório de sulfato de magnésio poderiam ser testadas para a avaliação do efeito analgésico e anti-inflamatório (SUZUKI-KAKISAKA et al., 2013; RODRÍGUEZ-RUBIO et al., 2017).

7 CONCLUSÃO

Neste estudo, o sulfato de magnésio não foi eficaz em reduzir os escores de dor, aferidos pela END, e também em reduzir os marcadores pró-inflamatórios (IL-1 α , IL-6, IL-8 e TNF- α) em até 24 horas de pós-operatório de cirurgias de ATPQ. A infusão intraoperatória de sulfato de magnésio nas doses utilizadas neste estudo em até 24 horas de pós-operatório para cirurgias de ATPQ não foi relacionada a efeitos adversos, o que confirmou a segurança do seu uso. Também, comparados valores aferidos no período pós-operatório com os do pré-operatório, a infusão de sulfato de magnésio não alterou a frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, hematócrito, hemoglobina, glicemia sérica e capilar. A infusão intraoperatória de sulfato de magnésio também não alterou o consumo de opioides em até 24 horas de pós-operatório.

8 REFERÊNCIAS

- ALBRECHT, E.; KIRKHAM, K. R.; LIU, S. S.; BRULL, R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: A meta-analysis. **Anaesthesia**, v. 68, n. 1, p. 79–90, 2013.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020**Diabetes careNLM (Medline), , 20 jan. 2020. . Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31862758>>.
- ARIKAN, M.; ASLAN, B.; ARIKAN, O.; HORASANLI, E.; BUT, A. Comparison of the effects of magnesium and ketamine on postoperative pain and morphine consumption. A double-blind randomized controlled clinical study. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 31, n. 1, p. 67–73, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-865020160010000010>>.
- AZZAM, A. A. H.; MCDONALD, J.; LAMBERT, D. G. Hot topics in opioid pharmacology: mixed and biased opioids. **British Journal of Anaesthesia**, v. 122, n. 6, p. e136–e145, jun. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.006>>.
- BAR-OR, D.; RAEL, L. T.; MADAYAG, R. M.; BANTON, K. L.; TANNER, A.; ACUNA, D. L.; LIESER, M. J.; MARSHALL, G. T.; MAINS, C. W.; BRODY, E. Stress Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Insight Into Possible Molecular Pathways. **Frontiers in Medicine**, v. 6, n. March, p. 1–6, 2019.
- BEAKLEY, B. D.; KAYE, A. M.; KAYE, A. D. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. **Pain physician**, v. 18, n. 4, p. 395–400, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26218943>>.
- BOLLIGER, D.; GÖRLINGER, K.; TANAKA, K. A. Pathophysiology and Treatment of Coagulopathy in Massive Hemorrhage and Hemodilution. **Anesthesiology**, v. 113, n. 5, p. 1205–1219, nov. 2010. Disponível em: <<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/Article.aspx?doi=10.1097/ALN.0b013e3181f22b5a>>.
- BUGADA, D.; BELLINI, V.; LORINI, L. F.; MARIANO, E. R. Update on Selective Regional Analgesia for Hip Surgery Patients. **Anesthesiology Clinics**, v. 36, n. 3, p. 403–415, 2018.
- BUJALSKA-ZADROŻNY, M.; TATARKIEWICZ, J.; KULIK, K.; FILIP, M.; NARUSZEWICZ, M. Magnesium enhances opioid-induced analgesia – What we have learnt in the past decades? **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, p. 113–127, mar. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2016.11.020>>.
- CAVALCANTI, I. L.; DE LIMA, F. L. T.; DA SILVA, M. J. S.; DA CRUZ FILHO, R. A.; BRAGA, E. L. C.; VERÇOSA, N. Use profile of magnesium sulfate in anesthesia in Brazil. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, n. APR, 2019.
- CHRCANOVIC, B. R.; DE TOLEDO, G. L.; AMARAL, M. B. F.; CUSTÓDIO, A. L. N. Assessment of hematologic parameters before and after bimaxillary orthognathic surgery. **Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 20, n. 1, p. 35–43, 2016.

DI LUZIO, R.; DUSI, R.; MAZZOTTI, A.; PETRONI, M. L.; MARCHESINI, G.; BIANCHI, G. Stress Hyperglycemia and Complications Following Traumatic Injuries in Individuals With/Without Diabetes: The Case of Orthopedic Surgery. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. Volume 13, p. 9–17, jan. 2020.

Disponível em: <<https://www.dovepress.com/stress-hyperglycemia-and-complications-following-traumatic-injuries-in-peer-reviewed-article-DMSO>>.

DUGAR, S.; CHOUDHARY, C.; DUGGAL, A. **Sepsis and septic shock: Guideline-based management** *Cleveland Clinic journal of medicine* NLM (Medline), , 1 jan. 2020. .

ETEZADI, F.; AKLAMLI, M.; NAJAFI, A.; KHAJAVI, M.; SHARIAT MOHARARI, R.; MIRRAHIMI, B.; MORTAZAVI, S. A.; MOJTAHEDZADEH, M. Evaluation of the Anti-Inflammatory Effects of Peri-Operative Infusion of Magnesium Sulfate on the Microsurgical Procedures for Intracranial Tumors. **Anesthesiology and Pain Medicine**, v. 4, n. 5, p. e22379, 30 nov. 2014. Disponível em: <<http://anesthpain.com/en/articles/17443.html>>.

FERGUSON, R. J.; PALMER, A. J.; TAYLOR, A.; PORTER, M. L.; MALCHAU, H.; GLYN-JONES, S. **Hip replacement** *The Lancet* OxfordLancet Publishing Group, , 3 nov. 2018. .

FERREIRA, M. de C.; OLIVEIRA, J. C. P.; ZIDAN, F. F.; FRANCIOZI, C. E. da S.; LUZO, M. V. M.; ABDALLA, R. J. Total knee and hip arthroplasty: the reality of assistance in Brazilian public health care. **Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)**, v. 53, n. 4, p. 432–440, jul. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rboe.2018.05.002>>.

FRASSANITO, L.; MESSINA, A.; VERGARI, A.; COLOMBO, D.; CHIERICHINI, A.; DELLA CORTE, F.; NAVALESI, P.; ANTONELLI, M. Intravenous infusion of magnesium sulfate and postoperative analgesia in total knee arthroplasty. **Minerva Anestesiol**, v. 81, n. 11, p. 1184–1191, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616206>>.

FRECKMANN, G.; PLEUS, S.; GRADY, M.; SETFORD, S.; LEVY, B. Measures of Accuracy for Continuous Glucose Monitoring and Blood Glucose Monitoring Devices. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 13, n. 3, p. 575–583, 19 maio 2019. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1932296818812062>>.

GAFFNEY, C. J.; PELT, C. E.; GILILLAND, J. M.; PETERS, C. L. Perioperative Pain Management in Hip and Knee Arthroplasty. **Orthopedic Clinics of North America**, v. 48, n. 4, p. 407–419, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ocl.2017.05.001>>.

GALIA, C. R.; DIESEL, C. V.; GUIMARÃES, M. R.; RIBEIRO, T. A. Total hip arthroplasty: a still evolving technique. **Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)**, v. 52, n. 5, p. 521–527, set. 2017.

GARRAUD, O.; HAMZEH-COGNASSE, H.; LARADI, S.; POZZETTO, B.; COGNASSE, F. Transfusion et inflammation : hier – aujourd’hui – demain. **Transfusion Clinique et Biologique**, v. 22, n. 3, p. 168–177, ago. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2015.03.005>>.

GHAFFARIPOUR, S.; MAHMOUDI, H.; EGHBAL, H.; RAHIMI, A. The Effect of Intravenous Magnesium Sulfate on Post-Operative Analgesia During Laminectomy. **Cureus**, v. 8, n. 6, p. 6–11, 2016. Disponível em: <<http://www.cureus.com/articles/4485-the-effect-of>>.

intravenous-magnesium-sulfate-on-post-operative-analgesia-during-laminectomy>.

GLARE, P.; AUBREY, K. R.; MYLES, P. S. Transition from acute to chronic pain after surgery. **The Lancet**, v. 393, n. 10180, p. 1537–1546, abr. 2019. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30352-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30352-6)>.

HAINES, R. W.; ZOLFAGHARI, P.; WAN, Y.; PEARSE, R. M.; PUTHUCHEARY, Z.; PROWLE, J. R. Elevated urea-to-creatinine ratio provides a biochemical signature of muscle catabolism and persistent critical illness after major trauma. **Intensive Care Medicine**, v. 45, n. 12, p. 1718–1731, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00134-019-05760-5>>.

HERROEDER, S.; SCHÖNHERR, M. E.; DE HERT, S. G.; HOLLMANN, M. W. Magnesium - Essentials for Anesthesiologists. **Anesthesiology**, v. 114, n. 4, p. 971–93, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364460>>.

HUBER-LANG, M.; LAMBRIS, J. D.; WARD, P. A. Innate immune responses to trauma. **Nature Immunology**, v. 19, n. 4, p. 327–341, 5 abr. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41590-018-0064-8>>.

HWANG, J.-Y.; NA, H.-S.; JEON, Y.-T.; RO, Y.-J.; KIM, C.-S.; DO, S.-H. I.V. infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves postoperative analgesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 104, n. 1, p. 89–93, jan. 2010. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217337121>>.

IRLBECK, T.; ZWISSLER, B.; BAUER, A. ASA-Klassifikation. **Der Anaesthesist**, v. 66, n. 1, p. 5–10, 19 jan. 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00101-016-0246-4>>.

JABBOUR, H. J.; NACCACHE, N. M.; JAWISH, R. J.; ABOU ZEID, H. A.; JABBOUR, K. B.; RABBAA-KHABBAZ, L. G.; GHANEM, I. B.; YAZBECK, P. H. Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: Prospective randomised double-blind study. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 58, n. 5, p. 572–579, 2014.

JANG, J. S.; LEE, Y.; KANDAHAR, H. K.; SHRESTHA, S. K.; LEE, J. S.; LEE, J.; PARK, S. J.; LEE, N. R.; LEE, J. J.; LEE, S. Alterações no nível de TNF- α após bloqueio do nervo femoral guiado por ultrassom em idosos com fratura de quadril. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 68, n. 6, p. 558–563, nov. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2018.03.004>>.

KAHRAMAN, F.; EROGLU, A. The Effect of Intravenous Magnesium Sulfate Infusion on Sensory Spinal Block and Postoperative Pain Score in Abdominal Hysterectomy. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–5, 2014. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/236024/>>.

KOLOMACHENKO, V. I. C-reactive protein level in plasma and drainage blood depends on the method of anaesthesia and post-operative analgesia after hip surgery. **Anestezjologia Intensywna Terapia**, v. 50, n. 2, p. 117–121, 28 jun. 2018. Disponível em: <<https://www.termedia.pl/C-reactive-protein-level-in-plasma-and-drainage-blood-depends-on-the-method-of-anaesthesia-and-post-operative-analgesia-after-hip-surgery,118,37991,1,1.html>>.

KRISTEK, G.; RADOŠ, I.; KRISTEK, D.; KAPURAL, L.; NEŠKOVIĆ, N.; ŠKILJIĆ, S.; HORVAT, V.; MANDIĆ, S.; HARŠANJI-DRENJANČEVIĆ, I. Influence of postoperative analgesia on systemic inflammatory response and postoperative cognitive dysfunction after femoral fractures surgery: a randomized controlled trial. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 44, n. 1, p. 59–68, 3 jan. 2019. Disponível em: <<https://rapm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/rapm-2018-000023>>.

KUCHÁLIK, J.; MAGNUSON, A.; LUNDIN, A.; GUPTA, A. Local infiltration analgesia or femoral nerve block for postoperative pain management in patients undergoing total hip arthroplasty. A randomized, double-blind study. **Scandinavian Journal of Pain**, v. 16, p. 223–230, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.sjpain.2017.05.002>>.

LORD, J. M.; MIDWINTER, M. J.; CHEN, Y.-F.; BELLI, A.; BROHI, K.; KOVACS, E. J.; KOENDERMAN, L.; KUBES, P.; LILFORD, R. J. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. **The Lancet**, v. 384, n. 9952, p. 1455–1465, out. 2014. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60687-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60687-5)>.

LÜBBEKE, A.; SILMAN, A. J.; BAREA, C.; PRIETO-ALHAMBRA, D.; CARR, A. J. **Mapping existing hip and knee replacement registries in Europe** Health Policy Geneva, maio 2018. . Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168851018300629>>.

MARIETTA, M.; FACCHINI, L.; PEDRAZZI, P.; BUSANI, S.; TORELLI, G. Pathophysiology of Bleeding in Surgery. **Transplantation Proceedings**, v. 38, n. 3, p. 812–814, abr. 2006. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134506000480>>.

MEDEIROS, A. C.; DANTAS FILHO, A. M. Resposta metabólica ao trauma Metabolic response to trauma. **Journal of Surgical and Clinical Research**, v. 8, n. 1, p. 56–76, 2017.

MERCIERI, M.; DE BLASI, R. A.; PALMISANI, S.; FORTE, S.; CARDELLI, P.; ROMANO, R.; PINTO, G.; ARCIONI, R. Changes in cerebrospinal fluid magnesium levels in patients undergoing spinal anaesthesia for hip arthroplasty: Does intravenous infusion of magnesium sulphate make any difference? A prospective, randomized, controlled study. **British Journal of Anaesthesia**, v. 109, n. 2, p. 208–215, 2012.

NA, H. S.; LEE, J. H.; HWANG, J. Y.; RYU, J. H.; HAN, S. H.; JEON, Y. T.; DO, S. H. Effects of magnesium sulphate on intraoperative neuromuscular blocking agent requirements and postoperative analgesia in children with cerebral palsy. **British Journal of Anaesthesia**, v. 104, n. 3, p. 344–350, 2010.

NAGELE, P.; PAL, S.; BROWN, F.; BLOOD, J.; MILLER, J. P.; JOHNSTON, J. Postoperative QT Interval Prolongation in Patients Undergoing Noncardiac Surgery under General Anesthesia. **Anesthesiology**, v. 117, n. 2, p. 321–328, ago. 2012. Disponível em: <<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/Article.aspx?doi=10.1097/ALN.0b013e31825e6eb3>>.

PALMER, B. F.; CLEGG, D. J. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. **Advances in Physiology Education**, v. 40, n. 4, p. 480–490, dez. 2016. Disponível em: <<https://www.physiology.org/doi/10.1152/advan.00121.2016>>.

PANAHI, Y.; MOJTAHEDZADEH, M.; NAJAFI, A.; GHEINI, M. Review article : THE

ROLE OF MAGNESIUM SULFATE IN THE. **EXCLI Journal**, v. 16, p. 464–482, 2017.

PAOLETTI, P.; NEYTON, J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 7, n. 1, p. 39–47, fev. 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471489206001883>>.

PASTORE, A.; LANNA, M.; LOMBARDO, N.; POLICASTRO, C.; IACOVAZZO, C. Intravenous infusion of magnesium sulphate during subarachnoid anaesthesia in hip surgery and its effect on postoperative analgesia: our experience. **Translational medicine @ UniSa**, v. 5, n. 6, p. 18–21, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3728809&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

PENG, Y. N.; SUNG, F. C.; HUANG, M. L.; LIN, C. L.; KAO, C. H. The use of intravenous magnesium sulfate on postoperative analgesia in orthopedic surgery A systematic review of randomized controlled trials. **Medicine (United States)**, v. 97, n. 50, 2018.

PITCHON, D. N.; DAYAN, A. C.; SCHWENK, E. S.; BARATTA, J. L.; VISCUSI, E. R. Updates on Multimodal Analgesia for Orthopedic Surgery. **Anesthesiology Clinics**, v. 36, n. 3, p. 361–373, set. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S193222751830051X>>.

POZEK, J.-P. J.; BEAUSANG, D.; BARATTA, J. L.; VISCUSI, E. R. The Acute to Chronic Pain Transition. **Medical Clinics of North America**, v. 100, n. 1, p. 17–30, jan. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712515001431>>.

PRETE, A.; YAN, Q.; AL-TARRAH, K.; AKTURK, H. K.; PROKOP, L. J.; ALAHDAB, F.; FOSTER, M. A.; LORD, J. M.; KARAVITAKI, N.; WASS, J. A.; MURAD, M. H.; ARLT, W.; BANCOS, I. **The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis**. [s.l: s.n.]v. 89

RAJA, S. N.; CARR, D. B.; COHEN, M.; FINNERUP, N. B.; FLOR, H.; GIBSON, S.; KEEFE, F. J.; MOGIL, J. S.; RINGKAMP, M.; SLUKA, K. A.; SONG, X.-J.; STEVENS, B.; SULLIVAN, M. D.; TUTELMAN, P. R.; USHIDA, T.; VADER, K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain. **Pain**, v. Publish Ah, n. 5, p. 1594–1602, 23 maio 2020. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28319509>>.

RODRÍGUEZ-RUBIO, L.; NAVA, E.; DEL POZO, J. S. G.; JORDÁN, J. **Influence of the perioperative administration of magnesium sulfate on the total dose of anesthetics during general anesthesia. A systematic review and meta-analysis** **Journal of Clinical Anesthesia** Elsevier Inc., , 1 jun. 2017. .

ROTHBERG, D. L.; KUBIAK, E. N.; PETERS, C. L.; RANDALL, R. L.; AOKI, S. K. Reducing the Risk of Bone Cement Implantation Syndrome During Femoral Arthroplasty. **Orthopedics**, v. 36, n. 4, p. e463–e467, 1 abr. 2013. Disponível em: <<http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/01477447-20130327-23>>.

SCHOLZ, J.; FINNERUP, N. B.; ATTAL, N.; AZIZ, Q.; BARON, R.; BENNETT, M. I.; BENOLIEL, R.; COHEN, M.; CRUCCU, G.; DAVIS, K. D.; EVERS, S.; FIRST, M.; GIAMBERARDINO, M. A.; HANSSON, P.; KAASA, S.; KORWISI, B.; KOSEK, E.;

LAVAND'HOMME, P.; NICHOLAS, M.; NURMIKKO, T.; PERROT, S.; RAJA, S. N.; RICE, A. S. C.; ROWBOTHAM, M. C.; SCHUG, S.; SIMPSON, D. M.; SMITH, B. H.; SVENSSON, P.; VLAEYEN, J. W. S.; WANG, S.-J.; BARKE, A.; RIEF, W.; TREEDE, R.-D. The IASP classification of chronic pain for ICD-11. **PAIN**, v. 160, n. 1, p. 53–59, jan. 2019. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00006396-201901000-00007>>.

SELVARAJ, T.; SYED, A. A. Serum magnesium in postoperative patients admitted to the intensive care unit. **European Journal of Internal Medicine**, v. 25, n. 4, p. 48–49, 2014.

SESSLER, C. N.; GRAP, M. J.; RAMSAY, M. A. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. **Critical Care**, v. 12, n. Suppl 3, p. S2, 2008. Disponível em: <<http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc6148>>.

SHAH, P. N.; DHENGLE, Y. Magnesium sulfate for postoperative analgesia after surgery under spinal anesthesia. **Acta Anaesthesiologica Taiwanica**, v. 54, n. 2, p. 62–64, jun. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.aat.2016.06.003>>.

SIERŻANTOWICZ, R.; LEWKO, J.; BITIUCKA, D.; LEWKO, K.; MISIAK, B.; ŁADNY, J. R. Evaluation of Pain Management after Surgery: An Observational Study. **Medicina**, v. 56, n. 2, p. 65, 7 fev. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1010-660X/56/2/65>>.

SMITH, J. M.; LOWE, R. F.; FULLERTON, J.; CURRIE, S. M.; HARRIS, L.; FELKER-KANTOR, E. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre-eclampsia and eclampsia management. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 13, n. 1, p. 34, 5 dez. 2013. Disponível em: <<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-13-34>>.

SOHRABIPOUR, S.; SHARIFI, M. R.; SHARIFI, M.; TALEBI, A.; SOLTANI, N. Effect of magnesium sulfate administration to improve insulin resistance in type 2 diabetes animal model: using the hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 32, n. 6, p. 603–616, dez. 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/fcp.12387>>.

SPROSTON, N. R.; ASHWORTH, J. J. **Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection** *Frontiers in Immunology* ManchesterFrontiers Media S.A., , 13 abr. 2018. . Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.00754/full>>.

STROEBEL, D.; CASADO, M.; PAOLETTI, P. Triheteromeric NMDA receptors: from structure to synaptic physiology. **Current Opinion in Physiology**, v. 2, p. 1–12, 2018.

SUGIMOTO, J.; ROMANI, A. M.; VALENTIN-TORRES, A. M.; LUCIANO, A. A.; RAMIREZ KITCHEN, C. M.; FUNDERBURG, N.; MESIANO, S.; BERNSTEIN, H. B. Magnesium Decreases Inflammatory Cytokine Production: A Novel Innate Immunomodulatory Mechanism. **The Journal of Immunology**, v. 188, n. 12, p. 6338–6346, 2012. Disponível em: <<http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.1101765>>.

SUZUKI-KAKISAKA, H.; SUGIMOTO, J.; TETARBE, M.; ROMANI, A. M.; RAMIREZ KITCHEN, C. M.; BERNSTEIN, H. B. Magnesium Sulfate Increases Intracellular Magnesium Reducing Inflammatory Cytokine Release in Neonates. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 70, n. 3, p. 213–220, 2013.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. Il-6 in inflammation, Immunity, And

disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, n. 10, 1 out. 2014.

THIRUVENKATARAJAN, V.; WOOD, R.; WATTS, R.; CURRIE, J.; WAHBA, M.; VAN WIJK, R. M. The intraoperative use of non-opioid adjuvant analgesic agents: a survey of anaesthetists in Australia and New Zealand. **BMC Anesthesiology**, v. 19, n. 1, p. 188, 21 dez. 2019. Disponível em: <<https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-019-0857-9>>.

THOMAS, S. H. L.; BEHR, E. R. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 81, n. 3, p. 420–427, mar. 2016. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.12726>>.

UP, F.; COLLABORATIVE, S. The Magpie Trial follow up study: Outcome after discharge from hospital for women and children recruited to a trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia [ISRCTN86938761]. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 4, p. 1–12, 2004.

VAN LAECKE, S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. **Acta Clinica Belgica**, v. 74, n. 1, p. 41–47, 2 jan. 2019. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17843286.2018.1516173>>.

VANSTONE, R. J.; ROCKETT, M. Use of atypical analgesics by intravenous infusion (IV) for acute pain: evidence base for lidocaine, ketamine and magnesium. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 17, n. 9, p. 460–463, set. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mpaic.2016.06.002>>.

VOEPEL-LEWIS, T.; CAIRD, M. S.; TAIT, A. R.; MALVIYA, S.; FARLEY, F. A.; LI, Y.; ABBOTT, M. D.; VAN VEEN, T.; HASSETT, A. L.; CLAUW, D. J. A High Preoperative Pain and Symptom Profile Predicts Worse Pain Outcomes for Children After Spine Fusion Surgery. **Anesthesia & Analgesia**, v. 124, n. 5, p. 1594–1602, maio 2017. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00000539-201705000-00036>>.

WANG, H.; RAN, J.; JIANG, T. **Urea Transporters**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2014. v. 73

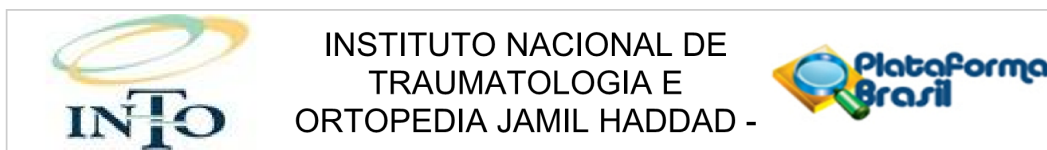
WILLIAMSON, A.; HOGGART, B. Pain: A review of three commonly used pain rating scales. **Journal of Clinical Nursing**, v. 14, n. 7, p. 798–804, 2005.

WU, Y.; POTEMPA, L. A.; EL KEBIR, D.; FILEP, J. G. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. **Biological Chemistry**, v. 396, n. 11, p. 1181–1197, 1 nov. 2015. Disponível em: <<http://www.degruyter.com/view/j/bchm.2015.396.issue-11/hsz-2015-0149/hsz-2015-0149.xml>>.

YAM, M.; LOH, Y.; TAN, C.; KHADIJAH ADAM, S.; ABDUL MANAN, N.; BASIR, R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 8, p. 2164, 24 jul. 2018. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1422-0067/19/8/2164>>.

YU, L.; LI, H.; WANG, S. Serum Magnesium and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. **Blood Purification**, v. 43, n. 1–3, p. 31–36, 2017. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/451052>>.

ANEXO A: PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da resposta inflamatória e analgesia ao uso de sulfato de magnésio em artroplastia primária de quadril

Pesquisador: FABRICIO AZEVEDO CARDOSO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 81220617.8.0000.5273

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA SAUDE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.512.345

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo visando avaliar o efeito da infusão de sulfato de magnésio na resposta inflamatória do paciente que foi submetido a artroplastia primária de quadril.

A apresentação do projeto está adequada.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a resposta inflamatória e a eficácia da analgesia pós-operatória em resposta a infusão intravenosa de sulfato de magnésio em cirurgias de artroplastia primária de quadril e detectar os níveis séricos de mediadores inflamatórios antes e após a infusão intravenosa de sulfato de magnésio, detectar os níveis séricos de magnésio antes e após a infusão intravenosa de sulfato de magnésio.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A infusão intravenosa intraoperatória de $MgSO_4$ pode estar associada com os seguintes efeitos adversos leves: queimação, dor a injeção, agitação, e tonteados. São efeitos mais raros dor de cabeça, hipotensão, e bradicardia. Os benefícios possíveis são:

Reduzir a resposta inflamatória secundária ao estresse endócrino-metabólico induzido pela cirurgia e maximizar a analgesia no pós-operatório.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O autor pretende realizar uma avaliação dos efeitos do opióide na artroplastia de quadril e os

Endereço: Avenida Brasil, nº 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

E-mail: cep.int@into.saude.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E
ORTOPEDIA JAMIL HADDAD -



Continuação do Parecer: 2.512.345

dados no nosso meio deste efeito são escassos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram ajustados.

Recomendações:

realizar relatório do projeto após o término do mesmo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não Há

Considerações Finais a critério do CEP:

Senhor pesquisador, de acordo com o constante da Resolução CNS nº 466 de 2012, faz-se necessário apresentar ao CEP/INTO, através da Plataforma Brasil, a cada 06 (seis) meses o relatório de acompanhamento de sua pesquisa. Além disso, após a conclusão da pesquisa, deverá ser submetido na Plataforma Brasil, através da Notificação, o Relatório Final e a pesquisa concluída para apreciação do CEP/INTO.

Informamos que qualquer alteração realizada no protocolo de pesquisa aprovado deverá ser submetida à apreciação do CEP/INTO através do envio de uma emenda utilizando a Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1044647.pdf	07/02/2018 21:17:09		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_do_investigador_Fabricio_A_Cardoso.pdf	07/02/2018 21:16:02	FABRICIO AZEVEDO CARDOSO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_MgSO4.pdf	11/01/2018 22:46:11	FABRICIO AZEVEDO CARDOSO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermocompromissoMgSO4.pdf	06/12/2017 22:31:53	FABRICIO AZEVEDO	Aceito
Orçamento	OrcamentoMgSO4.pdf	06/12/2017 22:30:00	FABRICIO AZEVEDO	Aceito
Declaração do Patrocinador	PatrocinioMgSO4.pdf	06/12/2017 22:29:42	FABRICIO AZEVEDO	Aceito
Cronograma	CronogramaMgSO4.pdf	06/12/2017	FABRICIO	Aceito

Endereço: Avenida Brasil, nº 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

E-mail: cep.int@into.saude.gov.br

Continuação do Parecer: 2.512.345

Cronograma	CronogramaMgSO4.pdf	22:29:23	CARDOSO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	InfraMgSO4.pdf	06/12/2017 22:29:06	FABRICIO AZEVEDO CARDOSO	Aceito
Folha de Rosto	FRostoMgSO4.pdf	06/12/2017 22:28:45	FABRICIO AZEVEDO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 26 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
Marisa Peter Silva
(Coordenador)

Endereço: Avenida Brasil, nº 500
Bairro: São Cristóvão **CEP:** 20.940-070
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2134-5000 **Fax:** (21)2134-5228 **E-mail:** cep.int@into.saude.gov.br

ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

De acordo com as normas das Resoluções no 466 de 12/12/12 e no 441 de 12/05/2011 do Conselho Nacional de Saúde

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **“Avaliação da resposta inflamatória e analgesia ao uso de sulfato de magnésio em artroplastia primária de quadril”**. Você foi selecionado porque de acordo com os resultados de alguns exames que foram realizados, você tem uma lesão na bacia que precisa ser tratada com uma cirurgia para substituir a articulação do quadril por uma prótese de metal (essa cirurgia é chamada de artroplastia de quadril). Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. A sua recusa não trará nenhum prejuízo para você na relação com os seus médicos ou com o INTO.

O objetivo desta pesquisa é avaliar se o sulfato de magnésio, que será adicionado ao soro que você irá receber enquanto estiver sendo operado, é capaz de diminuir os efeitos da inflamação causada pela cirurgia e se ele vai reduzir a intensidade da dor depois da cirurgia. Se o sulfato de magnésio realmente diminuir a inflamação e a dor depois da cirurgia de quadril você irá precisar ingerir uma menor quantidade de analgésicos e de outras medicações mais fortes para controlar a dor. O tratamento com sulfato de magnésio é seguro e já é feito para diversas outras doenças.

Avaliação da resposta inflamatória e analgesia ao uso de sulfato de magnésio em artroplastia primária de quadril

Resp. pela aplicação do termo:

Participante:



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

A sua participação consistirá em concordar em participar do sorteio feito pelo aplicativo, que irá numerar os frascos de soro que serão infundidos durante a cirurgia, para escolher quais pacientes receberão o tratamento com o sulfato de magnésio e quais pacientes receberão o tratamento tradicional do INTO (soro sem sulfato de magnésio). Nem você, nem seu médico anestesiologista saberão se o soro contém ou não o sulfato de magnésio. Ainda será necessário que você conceda uma pequena quantidade de sangue (dois tubos pequenos ou 5 mililitros) para dosar as substâncias que podem estar relacionadas com a inflamação. Seu sangue será usado apenas neste estudo. Além disso, depois que você acordar, seu médico anestesiologista irá perguntar sobre a intensidade da dor que você está sentindo.

Todas as etapas da sua cirurgia serão as mesmas com ou sem o tratamento com o sulfato de magnésio. Os riscos relacionados com a sua participação são os riscos relacionados com uso do sulfato de magnésio, que ocorrem em um pequeno número de pacientes. Os efeitos que podem ocorrer são sensação de queimação no estômago, agitação e um pouco de tontura ao acordar da anestesia. Pode ocorrer, mais raramente, dor de cabeça, queda da pressão ou da frequência cardíaca. Estes dois últimos, ocorrem mais frequentemente durante a infusão e o anestesiologista estará atento a estes durante a sua cirurgia. Depois que acordar, todos os pacientes que fazem artroplastia de quadril no INTO ficam no CTI por 1 dia para serem melhor acompanhados.

Você não terá qualquer tipo custo/despesa por participar dessa pesquisa, como também não terá ressarcimento financeiro. Os benefícios relacionados com a sua participação são que os resultados deste estudo poderão confirmar se realmente o sulfato de ²magnésio é capaz de reduzir a dor e a inflamação em cirurgias do quadril. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo

Avaliação da resposta inflamatória e analgesia ao uso de sulfato de magnésio em artroplastia primária de quadril

Resp. pela aplicação do termo:

Participante:



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

sobre a sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a identificá-lo(a) como participante do estudo. Os resultados quando forem divulgados serão identificados com siglas que não permitirão conhecer a sua identidade. Este Termo foi redigido em três vias, sendo uma para você, outra para o pesquisador e uma para ser anexada ao prontuário, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP. Você poderá esclarecer suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento através dos números dos telefones ou endereço de e-mail disponível neste Termo.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do INTO/MS. Endereço: Avenida Brasil no 500, 9o andar – sala no 4 – São Cristóvão – Rio de Janeiro – RJ CEP: 20940-070 Tel.: (21) 2134-5000/(21) 2134-5061 e-mail: cep.into@into.saude.gov.br

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 201__ .

Pesquisador Responsável: Fabricio Azevedo Cardoso - Tel: 2134-5498/email:

fabricao76@gmail.com

Assinatura e carimbo do responsável pela aplicação do termo

- Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

³Assinatura participante da pesquisa

Avaliação da resposta inflamatória e analgesia ao uso de sulfato de magnésio em artroplastia primária de quadril

Resp. pela aplicação do termo:

Participante:

ANEXO C: Classificação de estado físico segundo a *American Society of Anesthesiologists*. Adaptado de (IRLBECK et al., 2017).

Estado físico (p)	Definição	Mortalidade
I	Paciente sadio sem alterações orgânicas	0,06 – 0,08%
II	Paciente com alteração sistêmica leve ou moderada causada pela doença cirúrgica ou doença sistêmica	0,27 – 0,40%
III	Paciente com alteração sistêmica grave de qualquer causa com limitação funcional	1,8 – 4,3%
IV	Paciente com alteração sistêmica grave que representa risco de vida	7,8 – 23%
V	Paciente moribundo que não é esperado sobreviver sem cirurgia	9,4 – 51%
VI	Paciente doador de órgãos	-

ANEXO D: Escala de sedação de Ramsay. Adaptado de (SESSLER et al., 2008)

Escala de Sedação de Ramsay	Escore
Ansiedade e agitação ou inquietação ou ambos	1
Cooperativo, orientado e tranquilo	2
Somente resposta a comandos	3
Leve resposta ao toque rápido na glabella ou estímulo auditivo alto	4
Resposta lenta ao toque rápido na glabella ou estímulo auditivo alto	5
Sem resposta ao toque rápido na glabella ou estímulo auditivo alto	6

- Escores 1 e 2 => Observação do comportamento
- Escore 3 => busca pela resposta verbal a comandos, se necessário
- Escores 4 – 6 => busca pelo estímulo auditivo ou toque rápido na glabella, se necessário

**ANEXO E: Escalas comumente utilizadas na avaliação da dor. Adaptado de
(WILLIAMSON e HOGGART, 2005)**

Visual analogue scale

No pain

Worst pain imaginable



Numerical rating scale

No pain

Worst imaginable pain

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Verbal ratingscale

0 No pain

1 Mild pain

2 Moderate pain

3 Severe pain

APÊNDICE A. SEQUÊNCIA ALEATÓRIA DE PREPARO

Protocolo de Pesquisa

“Resposta inflamatória e analgésica ao uso de sulfato de magnésio em artroplastia total primária de quadril”

1) SEQUÊNCIA DE PREPARO

A) NÚMEROS CORRESPONDENTES AO GRUPO INTERVENÇÃO (G MGSO₄)

52, 59, 06, 42, 75, 28, 15, 74, 76, 79, 34, 58, 66, 46, 69, 70, 18, 03, 77, 47, 13, 29, 25, 64, 39, 50, 22, 07, 63, 02, 12, 09, 38, 14, 32, 27, 04, 49, 73, 30

B) NÚMEROS CORRESPONDENTES AO GRUPO CONTROLE (G CONTROLE)

11, 20, 53, 65, 78, 72, 35, 31, 10, 57, 51, 43, 80, 19, 62, 01, 17, 24, 41, 68, 44, 71, 05, 16, 40, 61, 56, 67, 45, 08, 23, 33, 21, 37, 54, 60, 36, 48, 26, 55

C) SEQUÊNCIA DO GRUPO INTERVENÇÃO (MGSO₄):

- 1- Aspirar 10 mL de sulfato de magnésio 50% do frasco em uma seringa de 10mL;
- 3- Numerar a seringa (concentração de 500 mg/mL);

e

- 1- Retirar 10 mL de SF0,9% do frasco de 100 mL de SF 0,9%;
- 2- Injetar 10 mL de Sulfato de Magnésio 50%;
- 3- Numerar o frasco (concentração de 50 mg/mL).

D) SEQUÊNCIA DO GRUPO CONTROLE (G CONTROLE):

- 1- Aspirar 10 mL de água destilada do frasco em uma seringa de 10mL;
- 2- Numerar a seringa;

e

- 1- Numerar o frasco de 100 mL de SF0,9%.

APÊNDICE B. INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

Protocolo de Pesquisa

“Resposta inflamatória e analgésica ao uso de sulfato de magnésio em artroplastia total primária de quadril”

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS 1

Critérios de Inclusão:

- ☐ ASA p I ou II
- ☐ Idade ≥ 18 anos

Critérios de Exclusão:

- ☐ Insuficiência renal ($Cr > 1,7$)
- ☐ uso pré-operatório de opioides
- ☐ desordem neurológica
- ☐ miopatia
- ☐ disfunção cardíaca ($FE < 40\%$)
- ☐ HAS não-controlada
- ☐ diabetes
- ☐ obesidade grau II e mórbida ($IMC > 35$)
- ☐ bloqueadores de canais de cálcio pré-operatório
- ☐ reposição recente de magnésio
- ☐ gravidez
- ☐ doenças inflamatórias

Sequência anestésica:

- 1) Midazolam $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV
- 2) O₂ sob Hudson 5 L.min^{-1}
- 3) coleta de 10 mL de sangue durante venóclise em tubo para Ht/Hb.
- 4) Infusão de 250 mL de SF 0,9% numerado – 50 mg.kg^{-1} IV em 15 min
- 5) Infusão de 100 mL de SF 0,9% numerado – $15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ da indução à extubação
- 6) Coleta de 10 mL de sangue após a cirurgia na SO
- 7) Avaliação da dor em repouso (escala verbal) e incidência de efeitos adversos (MgSO₄)

00h - _____ e _____

04h - _____ e _____

12h - _____ e _____

24h - _____ e _____

Técnica anestésica: Raquianestesia L3-L4 agulha quince 25G com injeção de bupivacaína isobárica 0,5% 3 mL (15mg). Bloqueio de nervo femoral guiado por US com injeção de Ropivacaína 0,5% 20 mL.

Protocolo de Pesquisa
“Resposta inflamatória e analgésica ao uso de sulfato de magnésio em artroplastia total primária de quadril”

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS 2

Nome: _____

Idade: ____ anos

Sexo: _____

Peso: _____ kg

Altura: _____ cm

Indicação cirúrgica: _____

Tempo de cirurgia: _____ minutos

Efeitos adversos relacionados ao sulfato de magnésio no intraoperatório:

Náuseas ____ . ____ : ____

Vômitos ____ . ____ : ____

Bradicardia ____ . ____ : ____

Agitação psicomotora ____ . ____ : ____

Efeitos adversos relacionados ao sulfato de magnésio no pós-operatório:

Náuseas ____ . ____ : ____

Vômitos ____ . ____ : ____

Bradicardia ____ . ____ : ____

Agitação psicomotora ____ . ____ : ____

Necessidade de administração de opioides no pós-operatório:

____ : ____

____ : ____

Obs: -

