



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Carlos Eduardo David de Almeida

**Avaliação da interferência do sulfato de magnésio
na latência do rocurônio em diferentes doses**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Profa. Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

**Botucatu
2017**

Carlos Eduardo David de Almeida

**Avaliação da interferência do sulfato de magnésio na
latência do rocurônio em diferentes doses**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor em
Anestesiologia.

Orientadora: Profa. Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

Botucatu

2017

Ficha catalográfica

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Almeida, Carlos Eduardo David de.

Avaliação da interferência do sulfato de magnésio na latência do rocurônio em diferentes doses / Carlos Eduardo David de Almeida. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Norma Sueli Pinheiro Módolo

Capes: 40102130

1. Adjuvantes Anestésicos. 2. Traquéia - Intubação. 3. Bloqueadores neuromusculares. 4. Sulfato de Magnésio.

Palavras-chave: Intubação intratraqueal; adjuvantes anestésicos; bloqueadores neuromusculares: rocurônio; sulfato de magnésio.

Carlos Eduardo David de Almeida

**Avaliação da interferência do sulfato de magnésio na latência
do rocurônio em diferentes doses**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia

Presidente e Orientadora: Prof^a Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo
Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp)

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Adj. Paulo do Nascimento Junior
Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

Prof^a Titular Angélica de Fátima Assunção Braga
Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

Prof. Adj. Antônio Roberto Carraretto
Departamento de Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

Prof. Dr. Erick Freitas Curi
Departamento de Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Botucatu, fevereiro de 2017

Dedicatória

Ao meu pai,
que além de ser um exemplo de ética e retidão,
nunca mediu esforços para que os
sonhos dos seus filhos se concretizassem.

À minha Mãe,
por seu amor incondicional e todo seu esforço
na minha educação e formação pessoal.

Aos meus irmãos,
eternos companheiros profissionais e pessoais.

À Juliana,
alicerce familiar nos meus momentos de ausência.

Ao Guilherme e à Julia,
por me demonstrarem o real motivo da vida.

Agradecimento especial

À Professora Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo
pela dedicação de uma vida voltada ao ensino e à pesquisa.
Pela amizade e carinho despendido ao longo de todos esses anos.

Eternamente grato.

Agradecimentos

À Universidade Estadual Paulista,
por oferecer acesso ao ensino e pesquisa de qualidade.

Aos professores do Departamento de Anestesiologia da FMB-UNESP,
pelos ensinamentos.

Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia da FMB-UNESP,
pela dedicação e competência.

Aos colegas de pós graduação que compartilharam,
inúmeros momentos agradáveis ao longo desses 4 anos.

Aos anesthesiologists e residentes do Hospital Universitário Cassiano Antônio
de Moraes, pelo apoio na execução desse projeto.

Epígrafe

*Quando a gente acha que tem todas as respostas,
vem a vida e muda todas as perguntas...*

Luís Fernando Veríssimo

Resumo

ALMEIDA, C.E.D. **Avaliação da interferência do sulfato de magnésio na latência do rocurônio em diferentes doses**. Botucatu, 2017, 86p. Tese (Doutorado em Anestesiologia). Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Justificativa: O magnésio potencializa o efeito dos bloqueadores neuromusculares, atenua a resposta hemodinâmica à intubação e reduz o consumo de anestésico no intraoperatório. A inibição da liberação de acetilcolina mediada pelo cálcio nos terminais pré-sinápticos das junções neuromusculares, a redução da sensibilidade pós-sináptica à acetilcolina e os efeitos diretos no potencial de membrana dos miócitos parecem ser responsáveis pela ação relaxante muscular do magnésio. Além da ação do magnésio na placa motora e nos miócitos, esse íon pode interferir na farmacocinética dos bloqueadores neuromusculares por alteração do fluxo sanguíneo provocado pela vasodilatação e consequentemente aumento do aporte de bloqueador neuromuscular na placa motora. O objetivo do presente estudo é avaliar o efeito do magnésio sobre a latência de três doses diferentes do rocurônio. Avaliou-se ainda, a ação sobre a resposta hemodinâmica à intubação traqueal, as condições de intubação traqueal e a relação da variação do índice de perfusão com a latência do rocurônio. **Métodos:** 180 pacientes foram distribuídos em seis grupos de acordo com a administração ou não de magnésio (60 mg.kg^{-1}) e pela dose de rocurônio ($0,3$, $0,6$ ou $1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$) utilizada na indução anestésica. Determinando desse modo os seguintes grupos: **ROC0.3**, **ROC0.6**, **ROC1.2**, **ROC0.3MG**, **ROC0.6MG** e **ROC1.2MG**. A latência do rocurônio foi aferida por meio da aceleromiografia do nervo ulnar (tempo entre o início da injeção do bloqueador neuromuscular até a redução da resposta motora a 5% da resposta inicial). A avaliação hemodinâmica foi feita imediatamente antes do início da infusão da solução estudada e um minuto após a intubação traqueal. As condições de intubação traqueal foram avaliadas

pelo anestesiológico por meio das condições de laringoscopia, do posicionamento das cordas vocais e da resposta a inserção do tubo traqueal. Os níveis séricos de magnésio foram avaliados por coleta de 3 mL sangue do paciente antes e após a administração de magnésio. A aferição do índice de perfusão foi realizado com o objetivo de correlacionar a perfusão tecidual periférica com a alteração da latência do rocurônio. **Resultados:** Todos os pacientes tiveram condições excelentes ou boas de intubação traqueal. O MgSO_4 reduziu a latência do rocurônio nas doses de 0,3 (de 88,5 s para 60 s) ou 0,6 mg.kg^{-1} (de 76 s para 44 s). Não ocorreu potencialização da dose de 1,2 mg.kg^{-1} de rocurônio. Os grupos que receberam MgSO_4 apresentaram maiores variações do índice de perfusão comparativamente aos controles. Houve correlação entre redução da latência e aumento do índice de perfusão para as doses de 0,3 mg.kg^{-1} ($p < 0,001$ $R = -0,50$) e 0,6 mg.kg^{-1} ($p < 0,001$, $R = -0,424$) de rocurônio. Para a dose de 1,2 mg.kg^{-1} de rocurônio não existiu essa correlação. Entre os grupos que receberam MgSO_4 e controles, não houve diferença estatística nos valores de pressão arterial, havendo um aumento discreto da frequência cardíaca nos pacientes do MgSO_4 . **Conclusões:** Neste estudo, o MgSO_4 reduziu a latência do rocurônio nas doses de 0,3 e 0,6 mg.kg^{-1} . Não houve alteração da latência quando utilizado 1,2 mg.kg^{-1} de rocurônio. O aumento do índice de perfusão provocado pelo MgSO_4 pode ter contribuído para a redução da latência. O sulfato de magnésio não alterou as condições de intubação entre os grupos que receberam a mesma dose de rocurônio. O sulfato de magnésio não promoveu alterações estatisticamente significante da pressão arterial, no entanto promoveu uma elevação da frequência cardíaca 1 min após a intubação traqueal.

Palavras-chave: adjuvantes anestésicos; bloqueadores neuromusculares: rocurônio; intubação intratraqueal; sulfato de magnésio

Abstract

ALMEIDA, C.E.D. **Effects of magnesium sulphate on the onset time of rocuronium at different doses.** Botucatu, 2017. 86p. Thesis (PhD degree in Anesthesiology) – Botucatu Medical School. São Paulo State University “Júlio de Mesquita Filho”.

Background: Magnesium potentiates the effect of neuromuscular blockers (NMBs), attenuates the hemodynamic response to intubation, and reduces intraoperative anesthetic consumption. Inhibition of calcium-mediated acetylcholine release at the presynaptic terminals of the neuromuscular junctions, the reduction of postsynaptic sensitivity to acetylcholine, and the direct effects on myocyte membrane potential appear to be responsible for the muscle relaxant action of magnesium. In addition to the action of magnesium on the motor plate and myocytes, this ion may interfere with the pharmacokinetics of NMB due to changes in the blood flow caused by vasodilation and consequently an increase in the NMB load in the motor plate. The aim of the present study is evaluate the effect of magnesium on the onset time of three different doses of rocuronium. We also evaluated action on the hemodynamic response to tracheal intubation, intubation conditions and the relationship between perfusion index variation and rocuronium onset time. **Method:** One hundred and eighty patients were randomised into six groups according to rocuronium dose received (0.3, 0.6, or 1.2 mg.kg⁻¹) and the administration of saline or MgSO₄ (60 mg. kg⁻¹). The following groups were determined: **ROC0.3, ROC0.6, ROC1.2, ROC0.3MG, ROC0.6MG e ROC1.2MG.** Rocuronium onset time was measured by ulnar nerve acceleromyography (time between onset of NMB injection and reduction of motor response to 5% of initial response). The hemodynamic parameters were done immediately before the beginning of the infusion of the studied solution and one minute after the tracheal intubation. The conditions of tracheal intubation were evaluated by the anesthesiologist using the conditions of laryngoscopy, positioning of the vocal cords and response to

the insertion of the tracheal tube. Serum magnesium levels were assessed by blood collection (3 mL) of the patient before and after administration of magnesium. The correlation between tissue perfusion and rocuronium onset time was determined by measuring variations in the perfusion index. **Results:** All patients had excellent or good conditions for tracheal intubation. Magnesium sulphate decreased onset time of rocuronium at doses of 0.3 and 0.6 mg.kg⁻¹ (60 and 44 seconds, respectively; $p < 0.05$). Potentiation was not observed for rocuronium dosis of 1.2 mg.kg⁻¹. Perfusion index variations in the groups that received MgSO₄ were greater than in controls. A correlation between reduced onset time and increased perfusion index was observed for rocuronium doses of 0.3 mg.kg⁻¹ ($p < 0.001$, $R = -0.50$) and 0.6 mg.kg⁻¹ ($p < 0.001$, $R = -0.424$). However, this correlation was not observed for rocuronium doses of 1.2 mg.kg⁻¹. There was no significant difference in blood pressure among the study groups; however, heart rate was increased slightly in patients who received MgSO₄. **Conclusions:** In this study, MgSO₄ reduced the rocuronium onset time at doses of 0.3 and 0.6 mg.kg⁻¹, and onset time was not significantly affected for rocuronium dosis of 1.2 mg.kg⁻¹. The increase in perfusion index may have contributed to the reduction in rocuronium onset time. Magnesium sulfate did not alter the intubation conditions between the groups receiving the same dose of rocuronium. Magnesium sulphate did not promote statistically significant changes in blood pressure, however, it promoted an increase in heart rate 1 min after tracheal intubation.

Keywords: adjuvants, anesthesia; intratracheal intubation; magnesium sulphate; neuromuscular blocking agents; rocuronium

Lista de ilustrações

Figura 1	Fluxograma da participação dos pacientes no estudo.....	40
Figura 2	Condições de intubação traqueal nos diferentes grupos.....	45
Figura 3	Incidência dos efeitos colaterais nos grupos que receberam sulfato de magnésio.....	46
Figura 4	<i>Box plot</i> referente à latência segundo grupos.....	47
Figura 5	<i>Box plot</i> referente ao delta IP segundo grupos.....	48
Figura 6	Diagrama de dispersão relativo ao delta do índice de perfusão e latência dos grupos ROC 0.3 e ROC 0.3MG.....	49
Figura 7	Diagrama de dispersão relativo ao delta do índice de perfusão e latência grupos ROC 0.6 e ROC 0.6MG.....	50
Figura 8	Diagrama de dispersão relativo ao delta do índice de perfusão e latência grupos ROC 1.2 e ROC 1.2 MG.....	50
Figura 9	Concentração plasmática do magnésio nos diferentes grupos	51
Figura 10	Frequência cardíaca nos grupos que receberam sulfato de magnésio e solução salina.....	52
Figura 11	Apresentação simplificada dos componentes do sinal fotopletismográfico.....	56

Lista de tabelas

Tabela 1	Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e sexo.....	41
Tabela 2	Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e estado físico ASA.....	41
Tabela 3	Média e desvio-padrão referentes à idade segundo grupo.....	42
Tabela 4	Média e desvio-padrão referentes ao peso, altura e IMC segundo grupo.....	42
Tabela 5	Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e classificação de Cormack-Lehane.....	42
Tabela 6	Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e classificação de Mallampati.....	43
Tabela 7	Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e condições de laringoscopia.....	43
Tabela 8	Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e posição das cordas vocais.....	44
Tabela 9	Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e reação à inserção do tubo traqueal e insuflação do balonete..	44
Tabela 10	Distribuição de frequências das condições de intubação traqueal dos pacientes nos diversos grupos.....	44
Tabela 11	Mediana, 1 ^o e 3 ^o quartil, referentes à latência, segundo grupos.....	46
Tabela 12	Média e desvio-padrão das FC, PAS, PAM e PAD segundo momento e presença de sulfato de magnésio.....	52

Lista de quadros

Quadro 1	Condições de intubação traqueal.....	36
Quadro 2	Esquema das ações do ensaio clínico e suas correlações temporais.....	38

Abreviaturas e siglas

AC	Corrente alternada
ANOVA	Análise de variância
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
bpm	Batidas por minuto
CEP	Comitê de ética em pesquisa
cm	Centímetro
DC	Corrente contínua
DHEG	Doença hipertensiva específica da gravidez
DP	Desvio padrão
ED ₉₅	Dose de bloqueador neuromuscular que reduz a resposta motora em 95%
FC	Frequência cardíaca
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
G	Gauge
g	Grama
Hz	Hertz
IMC	Índice de massa corpórea
IP	Índice de perfusão
Kg.m ⁻²	Quilograma por metro quadrado
Mg	Magnésio
mg.dL ⁻¹	Miligramma por decilitro
mg.kg ⁻¹	Miligramma por quilograma
mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	Miligramma por quilograma por hora
MgSO ₄	Sulfato de magnésio
min	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetro
nm	Nanômetro
PAD	Pressão arterial diastólica

PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
Q1	Primeiro quartil
Q3	Terceiro quartil
R	Coeficiente de correlação
s	Segundo
SF 0,9%	Solução de cloreto de sódio a 0,9%
TOF	<i>Train of four</i>
UNESP	Universidade Estadual Paulista
$\mu\text{g.kg}^{-1}$	Microgramas por quilograma
%	Porcentagem
$\pm$	Mais ou menos
<	Menor
=	Igual
>	Maior

Sumário

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1	BLOQUEADORES NEUROMUSCULAR NA INDUÇÃO ANESTÉSICA EM SEQUÊNCIA RÁPIDA.....	19
2.2	SULFATO DE MAGNÉSIO E ANESTESIA	22
2.3	SINERGISMO	28
3	HIPÓTESES	30
4	OBJETIVOS	31
5	MÉTODO.....	32
5.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	32
5.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
5.3	GRUPOS ESTUDADOS	33
5.4	SEQUÊNCIA DO ESTUDO.....	34
5.5	VARIÁVEIS DE CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES	36
5.6	VARIÁVEIS ANALISADAS PARA A FINALIDADE DO ESTUDO	37
5.7	ESQUEMA DA SEQUÊNCIA DO ESTUDO.....	38
5.8	CÁLCULO AMOSTRAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
6	RESULTADOS	40
6.1	ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS.....	41
6.2	ANÁLISE DAS CONDIÇÕES DE INTUBAÇÃO	43
6.3	ANÁLISE DOS EFEITOS COLATERAIS	45
6.4	ANÁLISE DA LATÊNCIA DO ROCURÔNIO.....	46
6.5	ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO ÍNDICE DE PERFUSÃO.....	48
6.6	ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE ÍNDICE DE PERFUSÃO E LATÊNCIA DO ROCURÔNIO... 49	
6.7	ANÁLISE DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DO MAGNÉSIO.....	51
6.8	ANÁLISE DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS DURANTE AINDUÇÃO ANESTÉSICA E INTUBAÇÃO TRAQUEAL	51
7	DISCUSSÃO	53
7.1	DISCUSSÃO DO MÉTODO	53
7.2	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	58
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
9	CONCLUSÕES	74
10	REFÊRENCIAS	75

1 INTRODUÇÃO

Na intubação traqueal em sequência rápida é necessária a utilização de bloqueadores neuromusculares de rápido início de ação evitando o retardo da intubação traqueal e consequentemente o risco de aspiração pulmonar do conteúdo gástrico. O bloqueio neuromuscular inadequado pode proporcionar piores condições de intubação (BAILLARD et al., 2005), insucesso (KOVACS et al., 2004), lesões laríngeas e rouquidão (MENCKE et al., 2003).

A succinilcolina tem sido o agente bloqueador neuromuscular de escolha nas condições de intubação traqueal em sequência rápida devido à suas características farmacocinéticas que propiciam um relaxamento muscular intenso e de curta latência (MCCOURT et al., 1998; TRAN et al., 2015). No entanto, como pode apresentar vários efeitos colaterais e contraindicações têm-se buscado alternativas a esse fármaco (LEE; KATZ, 2009).

O rocurônio é o bloqueador neuromuscular com latência mais próxima a succinilcolina, porém, para que isso aconteça é necessário o emprego de altas doses (4 ED₉₅) (KIRKEGAARD-NIELSEN; CALDWELL; BERRY, 1999). Alguns trabalhos relatam a superioridade da succinilcolina em produzir condições ótimas de intubação nessas situações (TRAN et al., 2015). Várias estratégias têm sido estudadas com o objetivo de reduzir a latência do rocurônio, entre elas a associação com o sulfato de magnésio (KUSSMAN et al., 1997; CZARNETZKI et al., 2010; ROTAVA et al., 2013; KIM et al., 2015).

O sulfato de magnésio age como bloqueador neuromuscular por promover inibição da liberação de acetilcolina nos terminais pré-sinápticos das junções neuromusculares (HERROEDER et al., 2011), redução da sensibilidade pós-sináptica à acetilcolina e por efeitos diretos no potencial de membrana dos miócitos (KUSSMAN et al., 1997). Além disso, esse íon pode interferir na farmacocinética dos bloqueador neuromuscular por alteração do fluxo sanguíneo provocado pela vasodilatação (ELSHARNOUBY;

ELSHARNOUBY, 2006) e consequentemente aumento do aporte de bloqueador neuromuscular na placa neuromuscular.

Até o presente momento, nenhum estudo avaliou a latência do rocurônio quando associado ao sulfato de magnésio utilizando a dose preconizada do bloqueador neuromuscular para condições de intubação em sequência rápida (4 ED₉₅) ou em doses menores que as usuais (1 ED₉₅). Essa associação pode resultar em menor latência, melhorando as condições de intubação e contribuindo para o uso racional do rocurônio.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Bloqueadores neuromuscular na indução anestésica em sequência rápida*

A utilização de bloqueadores neuromuscular em anestesia é amplamente difundida. O relaxamento muscular, além de promover condições favoráveis para o acesso cirúrgico, facilita o acesso à via aérea do paciente (SCHLAICH et al., 2000; BAILLARD et al., 2005) tornando a intubação traqueal mais fácil e menos traumática (MENCKE et al., 2003; KOVACS et al., 2004).

Com a necessidade de intubação traqueal em sequência rápida em diversas situações clínicas fez-se a utilização de bloqueadores neuromusculares de rápido início de ação. Dentre elas: gastroparesia diabética, hérnia de hiato, obesidade mórbida, gravidez, obstrução intestinal, infecções abdominais, íleo paralítico, jejum inadequado e refluxo gastroesofágico. Nessas situações, devem-se utilizar fármacos com perfil farmacocinético adequado para indução, evitando o retardo da intubação traqueal e consequentemente o risco de aspiração pulmonar do conteúdo gástrico (Síndrome de Mendelson) (MORO; MÓDOLO, 2004).

A maioria dos hipnóticos e os novos opioides, como alfentanil e remifentanil, possuem um início de ação curto sendo apropriados para indução nessas situações. No entanto, o contexto dos bloqueadores neuromusculares é mais delicado. Além das opções serem mais restritas, esse fármaco deve ser administrado apenas após a perda da consciência, sendo o agente determinante para o início da manobra de intubação traqueal. (MORO; MÓDOLO, 2004).

A intubação traqueal sem o uso de bloqueadores neuromusculares pode ser uma opção nos casos onde exista contraindicação ao uso desses fármacos. Entretanto, deve-se lembrar de que condições desfavoráveis de intubação aumentam as chances de lesão de via aérea, insucesso na

ventilação e falha de intubação. A associação de propofol (2 mg.kg^{-1}) e remifentanil ($1 \mu\text{g.kg}^{-1}$) demonstrou produzir condições clinicamente aceitáveis em apenas 35% dos pacientes. No entanto, com o aumento da dose de remifentanil ($3 \mu\text{g.kg}^{-1}$) aumentou-se para 80% os pacientes com condições aceitáveis de intubação. O aumento da dose de indução do opioide cursou com maiores diminuições da pressão arterial (STEVENS; WHEATLEY, 1998). Em estudo semelhante, porém utilizando o tiopental (5 mg.kg^{-1}) como agente hipnótico, a dose de $4 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de remifentanil mostrou 94% de condições de intubação traqueal excelentes ou satisfatórias (DURMUS et al., 2003).

A succinilcolina foi introduzida na prática clínica em 1951 e continua sendo o bloqueador neuromuscular mais utilizado para intubações em sequência rápida. Uma pesquisa realizada no Reino Unido demonstrou que 99% dos anestesiológicos da região utilizavam succinilcolina nas induções em sequência rápida (MORRIS; COOK, 2001).

A succinilcolina é um bloqueador neuromuscular despolarizante e apresenta rápido início de ação (30 a 60 segundos) e curta duração (10 minutos). Apesar do perfil farmacocinético adequado para as condições de intubação traqueal em sequência rápida, apresenta complicações graves e várias contraindicações, como: hipertermia maligna, mialgia, hipercalemia, aumento da pressão intracraniana e intraocular, rabdomiólise, dentre outras. (ALMEIDA, 2002).

O rocurônio tem-se mostrado como alternativa à succinilcolina. É um bloqueador aminoesteróide de ação intermediária, sendo o bloqueador neuromuscular que apresenta latência mais próxima a succinilcolina, porém é necessário o uso de altas doses com consequente prolongamento substancial da sua duração (HEIER; CALDWELL, 2000).

A latência do bloqueador neuromuscular depende de fatores relacionados a cada tipo de fármaco e fatores intrínsecos do paciente. O fator determinante é o aporte de bloqueador neuromuscular na junção neuromuscular em quantidade adequada para ocupar um número suficiente de

receptores nicotínicos, diminuindo a margem de segurança e comprometendo a transmissão neuromuscular (AUDIBERT; DONATI, 1996).

O aporte de bloqueador neuromuscular à biofase depende de fatores como idade, débito cardíaco, tempo circulatório, pressão de perfusão e fluxo sanguíneo no músculo (IWASAKI et al., 1995). Dentre os fatores relacionados com a característica farmacológica dos bloqueador neuromuscular destacam-se: a afinidade do organismo pelo fármaco, taxa de ligação ao receptor, potência do agente e dose administrada (DONATI, 1988; HANS; DEWÉ; ALBERT, 1997;).

A potência dos bloqueador neuromuscular é expressa pela sua ED_{95} definida como a dose que diminui em 95% a força muscular pelo registro da resposta mecânica do músculo adutor do polegar. Assim, a potência e a ED_{95} mantém uma relação inversamente proporcional. Bloqueadores neuromusculares de baixa potência necessitam de dosagens maiores para obtenção de sua ED_{95} e conseqüentemente maior número de moléculas disponíveis para interagir nos receptores nicotínicos na placa motora (BOWMAN et al., 1988).

O rocurônio é um bloqueador neuromuscular monoquaternário adespolarizante com duração intermediária derivado do vecurônio. Possui um ED_{95} de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$, sendo recomendado a utilização de 2 ED_{95} ($0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$) para se obter condições de intubação traqueal adequadas em situações convencionais.

A baixa latência do rocurônio deve-se provavelmente a sua baixa potência (6 a 12 vezes inferior ao vecurônio), maior capacidade de difusão para os receptores da placa motora e menor ligação proteica (NAVA-OCAMPO et al., 2006).

A utilização de maiores doses, como 4 ED_{95} , proporciona significativa redução da latência do rocurônio, assemelhando-se à succinilcolina. Em um ensaio clínico comparando as condições de intubação traqueal com tiopental 4 mg.kg^{-1} , alfentanil $10 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ e diferentes doses de rocurônio, observou-se que

doses de 1,85 e 2,33 mg.kg⁻¹ de rocurônio apresentaram 90% e 95% probabilidade de se obter condições perfeitas de intubação traqueal em 1 minuto. (HEIER; CALDWELL, 2000).

Apesar do rocurônio apresentar latência semelhante à succinilcolina quando utilizado em altas doses, alguns trabalhos relatam a superioridade da succinilcolina em produzir condições ótimas de intubação nessas situações. Uma metanálise realizada por Tran et al. (2015) incluiu 4.151 participantes e relatou que a succinilcolina foi superior ao rocurônio para alcançar condições excelentes ou clinicamente aceitáveis de intubação traqueal.

2.2 Sulfato de magnésio e anestesia

O magnésio é o quarto íon essencial mais abundante no corpo humano. Apresenta diversas funções, como: cofator de vários processos biológicos como síntese proteica e função neuromuscular, componente intrínseco da adenosina 5-trifosfato, regulação endógena de vários eletrólitos, antagonista endógeno do cálcio, efeitos modulatórios na corrente de sódio e potássio influenciando no potencial de membrana, apresenta efeito depressor no sistema nervoso central atuando como antagonista do receptor de glutamato (N-metil-D-aspartato) e inibição da liberação de catecolaminas (HORIE; IRISAWA; NOMA, 1987; MONYER et al., 1992; BARA; GUIET-BARA; DURLACH, 1993; ELIN, 1994; MAK; FOSKETT, 1998; FAWCETT; HAXBY; MALE, 1999; SHIMOSAWA et al., 2004; TOYOSHIMA; MIZUTANI, 2004).

O corpo humano contém em média 24 g de magnésio estocado nos ossos (60%), compartimentos intracelulares musculares (20%) e tecidos moles (20%). Sessenta por cento do magnésio corporal apresenta-se na forma ionizada. O meio extracelular contém apenas 1% da quantidade total de magnésio incluindo os 0,3% presente no plasma, conferindo uma concentração plasmática de 1,7 a 2,4 mg.dL⁻¹ (ELIN, 1994).

O sulfato de magnésio é amplamente utilizado na prática médica há anos principalmente no tratamento de arritmias cardíacas, doença hipertensiva da gravidez e estados asmáticos.

A doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) é a maior causa de morbidade e mortalidade materno fetal (DULEY, 2009). Apesar de ter mecanismo multissistêmico impreciso, acredita-se que uma resposta vascular anormal à placentação com aumento da resistência vascular sistêmica, aumento da agregação plaquetária, estimulação da inflamação e da coagulação e disfunção endotelial parecem estar envolvidos (SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005).

A utilização do sulfato de magnésio na terapia da DHEG consiste na sua ação vasodilatadora direta, além de potencialização do fator de relaxamento derivado do endotélio e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (vasodilatadores endógenos) e redução da endotelina-1 (vasoconstrictor endógeno) (BELFORT; MOISE, 1992; HALHALI et al., 2001; SAĞSÖZ; KÜÇÜKÖZKAN, 2003).

Vários trabalhos científicos descreveram sucesso no uso do sulfato de magnésio em casos de feocromocitomas. O feocromocitoma é uma neoplasia de origem na medula da glândula suprarrenal, produtora de catecolamina, com incidência estimada de 500 a 1.100 casos por ano nos Estados Unidos (HULL, 1986). O sulfato de magnésio pode auxiliar no controle hemodinâmico intraoperatório pela inibição da liberação de catecolamina na medula adrenal e nas terminações nervosas, bloqueio direto nos receptores catecolaminérgicos, vasodilatação e propriedades antiarrítmicas relacionadas ao canal de cálcio tipo L (HERROEDER et al., 2011).

Trabalhos em adultos e crianças têm demonstrado a possibilidade de utilização do sulfato de magnésio no controle hemodinâmico intraoperatório, associado ou não a α -bloqueadores, nicardipina, dexmedetomidina ou nitroprussiato de sódio (JAMES, 1989; MINAMI; ADACHI; FUKUDA, 2002; BRYSKIN; WELDON, 2010).

A crise hipertensiva causada pelo feocromocitoma pode ser uma indicação adicional para o uso do magnésio. O sulfato de magnésio mostrou melhorar a hipertensão grave e a encefalopatia hipertensiva em pacientes com feocromocitoma. Por ter uma ação vasodilatadora predominantemente arteriolar, seu uso pode ser vantajoso sobre o nitroprussiato de sódio, especialmente em pacientes hipovolêmicos. Como o magnésio mostrou inibir a liberação de catecolaminas e por atuar diretamente nos receptores catecolaminérgicos, pode ser superior a outros antagonistas adrenérgicos competitivos, como a fentolamina e a doxazosina (JAMES; CRONJÉ, 2004).

O sulfato de magnésio apresenta propriedades broncodilatadoras mediada por várias vias, dentre elas: atenuação da contração muscular lisa induzida por cálcio, inibição da transmissão colinérgica neuromuscular, atividade anti-inflamatória, potencialização de β -agonistas e reversão da depleção de magnésio após tratamento β -adrenérgico. Além disso, o relaxamento muscular liso mediado por prostaglandinas pode ser dependente do magnésio (SPIVEY; SKOBELOFF; LEVIN, 1990; BODENHAMER et al., 1992; SKORODIN et al., 1994; CAIRNS; KRAFT, 1996).

Uma revisão sistemática incluindo sete ensaios clínicos (cinco com pacientes adultos e dois com pacientes pediátricos) com um total de 665 pacientes para a eficácia do magnésio intravenoso como adjuvante à terapia padrão (β -agonistas e corticosteroides sistêmicos) no tratamento da asma grave. Os resultados agrupados não mostraram um benefício significativo para o magnésio em relação à função pulmonar e internação hospitalar. No entanto, a análise de subgrupos de pacientes com asma aguda grave mostrou melhora do fluxo expiratório máximo e volume expiratório forçado em 1 segundo, bem como uma diminuição acentuada nas admissões hospitalares quando tratadas com dose única de $MgSO_4$. Os autores concluíram que não existe evidência para o uso rotineiro de magnésio intravenoso em todos os pacientes asmáticos, mas parece ser benéfico em pacientes com asma grave aguda (ROWE et al., 2000).

Outra metanálise incluindo 2.313 pessoas com asma aguda corrobora com os resultados anteriores, demonstrando que a infusão de 1,2 ou 2,0 g de sulfato de magnésio em 15 a 30 minutos em dose única reduziu as internações e melhorou a função pulmonar em pacientes que não responderam satisfatoriamente ao tratamento com oxigenioterapia, β -agonistas inalatório e corticoides sistêmicos (KEW; KIRTCHUK; MICHELL, 2014).

Apesar de existirem poucos estudos avaliando o uso do sulfato de magnésio na asma crônica, o magnésio demonstrou uma melhora significativa na hiperatividade brônquica provocada pela metacolina em 30 pacientes após uso de $MgSO_4$ intravenoso (SCHENK et al., 2001). A utilização do sulfato de magnésio em pacientes asmáticos em ventilação mecânica pode auxiliar no controle do broncoespasmo e facilitar a extubação (MILLS; LEADBEATER; RAVALIA, 1997).

Embora o magnésio não seja considerado um fármaco antiarrítmico clássico, pode reverter alguns tipos de arritmias cardíacas. Além disso, baixas concentrações plasmáticas de magnésio têm-se mostrado potencialmente pró-arritmogênicas. Sendo um antagonista endógeno do cálcio, o magnésio retarda a atividade elétrica do nó sinoatrial, prolonga a condutância atrioventricular e aumenta o período refratário do nó atrioventricular (THEL et al., 1997).

Apesar de existirem estudos com o uso do sulfato de magnésio em fibrilação atrial, arritmias supraventriculares e ventriculares, as maiores evidências de uso desse fármaco são nos casos de torsades de pointes e arritmias induzidas por digoxina (TOUYZ, 2004; COLEMAN et al., 2009; COOK et al., 2009).

O mau funcionamento dos canais de potássio resulta em repolarização ventricular retardada e inativação de canais de cálcio (KAYE; O'SULLIVAN, 2002). O influxo tardio de cálcio, combinado com a repolarização prolongada, provoca início de despolarizações precoces, levando a torsades de pointes e intervalos QT longos associados (BAILIE et al., 1988). O sulfato de magnésio

atenua estas alterações por meio da inibição do cálcio (TZIVONI et al., 1988; BANAI; TZIVONI, 1993).

O magnésio é bem estabelecido no manejo das taquiarritmias induzidas pela digoxina (FAZEKAS et al., 1993). Os anticorpos específicos para a digoxina são o tratamento básico, mas em pacientes com hipomagnesemia, especialmente aqueles suscetíveis a arritmias induzidas pela digoxina, a administração intravenosa de magnésio deve fazer parte da abordagem imediata (ZIPES et al., 2006).

A utilização do magnésio como adjuvante anestésico é proposto baseado em uma possível redução de doses de anestésicos, efeito neuroprotetor e hipotensor, atenuação da resposta cardiovascular à laringoscopia e efeitos relaxantes musculares. O mecanismo específico de ação permanece incerto. É sugerida uma possível inibição competitiva nos canais de cálcio pré-sinápticos do hipocampo, regulando a liberação de neurotransmissores no sistema nervoso central. Efeitos semelhantes foram atribuídos a certos agentes anestésicos inalatórios (SASAKI et al., 2002).

A atenuação da liberação de catecolamina na medula adrenal e antagonismo do cálcio na musculatura vascular lisa podem contribuir para os efeitos anestésicos do magnésio (HERROEDER et al., 2011).

Ensaio clínico randomizado em anestésias para cirurgias de coluna vertebral utilizando o sulfato de magnésio (*bolus* de 30 mg.kg⁻¹ seguidos de 10 mg.kg⁻¹.h⁻¹) demonstrou redução no consumo de propofol, remifentanil e vecurônio quando comparado aos grupos controles (TELCI et al., 2002).

Estudo envolvendo cirurgias ginecológicas demonstrou que a utilização de sulfato de magnésio (40 mg.kg⁻¹ em *bolus* seguido de 10 mg.kg⁻¹.h⁻¹) reduziu a necessidade intraoperatória de atracúrio e propofol. Além disso, reduziu o consumo de morfina no pós-operatório (SEYHAN et al., 2006). Apesar das evidências demonstrarem que o sulfato de magnésio reduz a necessidade de anestésicos no intraoperatório sua utilização pode prolongar o tempo para despertar (GUPTA; VOHRA; SOOD, 2006).

A administração de sulfato de magnésio 90 segundos antes de $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ de etomidato preveniu a ocorrência de mioclônias em 76% dos pacientes (GULER et al., 2005).

A utilização de sulfato de magnésio associado aos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes apresenta efeito sinérgico bem estabelecido. Estudos demonstraram a redução na latência e aumento da duração do vecurônio (FUCHS-BUDER et al., 1995), cisatracúrio (GHODRATY et al., 2012) e rocurônio (CZARNETZKI et al., 2010).

Os efeitos clínicos da associação do sulfato de magnésio com os bloqueadores neuromusculares despolarizantes parecem ser mais discretos. Aparentemente, não se obtém alteração da latência ou duração com essa associação. No entanto, pode existir um benefício na redução dos efeitos colaterais induzidos pela succinilcolina, como a prevenção das fasciculações e consequentemente aumento de potássio sérico (SCHREIBER et al., 2005; AHSAN et al., 2014). Apesar disto, estudos experimentais demonstraram a ineficácia na utilização do sulfato de magnésio em alterar o curso clínico em casos de hipertermia maligna induzida por succinilcolina em porcos (METTERLEIN et al., 2011).

A inibição da liberação de acetilcolina mediada pelo cálcio nos terminais pré-sinápticos das junções neuromusculares, a redução da sensibilidade pós-sináptica à acetilcolina e os efeitos diretos no potencial de membrana dos miócitos parecem ser responsáveis pela ação relaxante muscular do magnésio (DEL CASTILLO; ENGBAEK, 1954; GHONEIM; LONG, 1970).

Além da ação relaxante muscular do magnésio na placa motora e nos miócitos, esse íon pode interferir na farmacocinética dos bloqueadores neuromusculares por alteração do fluxo sanguíneo provocado por vasodilatação (ELSHARNOUBY; ELSHARNOUBY, 2006) e consequentemente aumento do aporte de bloqueador neuromuscular na placa neuromuscular. Outros trabalhos tentaram reduzir a latência dos bloqueadores

neuromusculares interferindo no tempo circulatório, associando fármacos como efedrina e esmolol (SZMUK et al., 2000; HAN et al., 2008).

O sulfato de magnésio tem se mostrado efetivo na atenuação da resposta adrenérgica à intubação traqueal (PURI et al., 1998; MESBAH KIAEE et al., 2014). Além disso, diversos trabalhos científicos demonstraram a eficácia do sulfato de magnésio na melhora das condições de intubação (ALLEN; JAMES; UYS, 1991; ASHTON et al., 1991), mesmo na ausência de bloqueadores neuromusculares (AISSAOUI et al., 2012).

2.3 Sinergismo

A associação do sulfato de magnésio com os bloqueadores neuromusculares foi amplamente descrita na literatura devido a sua ação sinérgica (HERROEDER et al., 2011). Estudos demonstraram redução da latência dos bloqueadores neuromusculares induzidos por cisatracúrio e vecurônio em pacientes pré-tratados com sulfato de magnésio (FUCHS-BUDER et al., 1995; KIM; SO; JUNG, 2012).

A associação do sulfato de magnésio com rocurônio tem se mostrado efetiva quando se objetiva a redução da latência do bloqueio neuromuscular (CZARNETZKI et al., 2010; ROTAVA et al., 2013; KIM et al., 2015). No entanto, a utilização do sulfato de magnésio em *bolus* imediatamente antes da indução anestésica demonstrou ser incapaz de reduzir a latência do rocurônio (KUSSMAN et al., 1997) sendo necessário, aparentemente, algum tempo para o início de ação do magnésio na junção neuromuscular.

Czarnetzki et al. (2010) e Kim et al. (2015) demonstraram a redução da latência do rocurônio quando associado à infusão prévia de sulfato de magnésio nos 15 minutos que antecederam a indução anestésica em 35% e 37%, respectivamente. No entanto, a associação mostrou cursar com um retardo na fase de recuperação do bloqueio muscular em todos os trabalhos (KUSSMAN et al., 1997; CZARNETZKI et al., 2010; ROTAVA et al., 2013; KIM et al., 2015).

Até o momento, as pesquisas restringiram a investigação à dose do rocurônio utilizada para intubações eletivas (2 ED₉₅). Os bloqueadores neuromusculares de baixa potência, como o rocurônio, apresentam menor latência principalmente quando utilizado em maiores doses (4 ED₉₅), fornecendo um número maior de moléculas para a difusão do compartimento central para a musculatura (DONATI; MEISTELMAN, 1991).

Levando em consideração que a curta latência do rocurônio deve-se à rápida ocupação dos receptores nicotínicos ocasionado pelo grande número de moléculas disponíveis, espera-se que doses menores de rocurônio serão mais suscetíveis a potencialização com a coadministração do magnésio.

3 HIPÓTESES

- A utilização do sulfato de magnésio previamente a indução anestésica potencializará o bloqueio neuromuscular provocado pelo rocurônio, reduzindo sua latência.
- A diminuição da latência será mais significativa nos grupos que receberem menores ED₉₅.
- A resposta adrenérgica à intubação traqueal será menor nos grupos que receberem o magnésio como adjuvante.
- A elevação do índice de perfusão (IP) aferido no primeiro quirodáctilo será maior nos pacientes que receberem magnésio.
- A elevação do índice de perfusão (IP) terá correlação com a redução da latência do rocurônio.

4 OBJETIVOS

- Avaliar a latência do bloqueio neuromuscular induzida por diferentes ED₉₅ do rocurônio com a utilização de sulfato de magnésio como adjuvante anestésico.
- Avaliar e comparar as condições de intubação traqueal nos diferentes grupos quando o sulfato de magnésio é associado a diferentes doses de rocurônio.
- Avaliar a resposta hemodinâmica à intubação traqueal com a utilização do magnésio como adjuvante anestésico.
- Avaliar correlação entre o fluxo sanguíneo na latência do rocurônio.

5 MÉTODO

O ensaio clínico randomizado, prospectivo e duplamente encoberto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo (CEP 337.287/2013) e registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico (RBR-96CY3K). O consentimento informado foi obtido de todos os pacientes que participaram do estudo.

O ensaio clínico foi guiado pelo protocolo de estudo em bloqueadores neuromusculares, tendo como critérios de inclusão e exclusão (FUCHS-BUDER et al., 2007):

5.1 *Critérios de inclusão*

- Idade entre 18 a 65 anos;
- estado físico ASA I ou II;
- índice de massa corporal (IMC) entre 18 e 27.

5.2 *Critérios de exclusão*

- Utilização de medicamentos que poderiam influenciar no bloqueio neuromuscular (como fenitoína e aminoglicosídeos);
- disfunção hepática;
- disfunção renal;
- doença neuromuscular;
- dificuldade de ventilação sob máscara facial ou intubação traqueal;

- gravidez;
- ausência de jejum pré-operatório adequado;
- risco de aspiração pulmonar;
- distúrbios eletrolíticos;
- em uso de suplementação de magnésio;
- doenças cardíacas (musculares ou condução);
- outras contraindicações ao uso de magnésio parenteral.

5.3 Grupos estudados

Em consulta pré-anestésica 180 pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram aleatorizados utilizando um software (Excel Microsoft®) de acordo com a dose de rocurônio (Roc) utilizada (0,3, 0,6 e 1,2 mg.kg⁻¹) e administração ou não de sulfato de magnésio (MgSO₄), resultando em 6 grupos de estudo:

- **Roc0.3MG:** sulfato de magnésio (60 mg.kg⁻¹) associado ao rocurônio dose de 0,3 mg.kg⁻¹
- **Roc0.3:** rocurônio 0,3 mg.kg⁻¹
- **Roc0.6MG:** sulfato de magnésio (60 mg.kg⁻¹) associado ao rocurônio dose de 0,6 mg.kg⁻¹
- **Roc0.6:** rocurônio 0,6 mg.kg⁻¹
- **Roc1.2MG:** sulfato de magnésio (60 mg.kg⁻¹) associado ao rocurônio na dose de 1,2 mg.kg⁻¹
- **Roc1.2:** rocurônio 1,2 mg.kg⁻¹

Após a alocação, foram preparados envelopes opacos lacrados com a determinação do grupo de cada participante. Os fármacos analisados no

estudo foram preparados por um anestesiológista que não participava da coleta e análise dos dados.

5.4 Sequência do estudo

Monitorizou-se todos os pacientes com eletrocardiograma, oxímetro de pulso com análise do índice de perfusão por meio da curva pletismográfica (PM100C, New Tech[®], U.S.A.), pressão arterial não invasiva, capnografia, sensor de temperatura periférica na eminência tenar do membro em que se instalou o monitor de função neuromuscular.

A faixa de medição do dispositivo para o índice de perfusão periférica foi de 0,2% a 20%, com uma precisão de $\pm 0,1\%$ (para medidas entre 0,2% e 2%), $\pm 1\%$ (medidas entre 2% e a 10%) e $\pm 2\%$ (entre 10% e 20%).

Preveniu-se hipotermia com aquecimento ativo por convecção de ar (Bair Hugger[®]) utilizando manta térmica na maior superfície corporal possível (corpo total Modelo 300; 3M[®]). A função neuromuscular foi avaliada por meio da acelerometria do adutor do polegar com TOF Watch SX (Organon Ltd, Oss, Netherlands). O monitor foi posicionado do lado oposto ao membro de mensuração da pressão arterial (oscilométrico) e acesso venoso. Os eletrodos foram posicionados sobre o nervo ulnar, na face volar do punho, após limpeza da pele com álcool 70%. Utilizou-se para estimulação eletrodos com diâmetro de 10 mm respeitando uma distância entre eletrodos de 3 a 6 cm.

Nos grupos sulfato de magnésio, os pacientes receberam 60 mg.kg⁻¹ de MgSO₄ em soro fisiológico (JAMES; SCHENK; VAN DER VEEN, 1991; KUSSMAN et al., 1997; CZARNETZKI et al., 2010) com um volume total de 100 mL intravenoso, por bomba de infusão, durante os 15 minutos que antecederam a indução anestésica (CZARNETZKI et al., 2010). Os grupos controles receberam 100 mL de solução salina por bomba de infusão, no mesmo momento que foi considerado para os grupos de estudo. Quaisquer sintomas manifestados de forma voluntária foram anotados e analisados.

Todos os pacientes receberam midazolam ($0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$) intravenoso, 5 minutos antes da chegada na sala cirúrgica em venóclise com cateter nº 18 G, na região antecubital, com injetor posicionado junto ao cateter. Após a monitorização, iniciou-se a infusão da solução a ser investigada (solução salina ou MgSO_4). Após o término da infusão realizou-se a indução anestésica com $5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ de fentanil e propofol em infusão alvo-controlada em $3 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1} \pm 1$ (modelo farmacocinético de Schnider) (SCHNIDER et al., 1998).

Após perda da consciência, iniciou-se a monitoração da função neuromuscular com a calibração automática do monitor para determinação do estímulo supramáximo seguido por um período de estabilização do sinal de 5 minutos com estímulos simples de 1 Hz. Variações inferiores a 5% durante 1 minuto foram consideradas como sinal estável. Após estabilização, administrou-se rocurônio na dose específica de cada grupo (0,3, 0,6 ou $1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$) em 5 segundos (FUCHS-BUDER et al., 2007).

Foram avaliadas a frequência cardíaca e pressão arterial antes da infusão da solução a ser estudada e 1 minuto depois da intubação traqueal. O índice de perfusão foi aferido antes e após a administração do magnésio ou solução salina. A alteração do índice de perfusão foi analisado estatisticamente com o objetivo de avaliar parâmetros indiretos que possam interferir no aporte do bloqueador neuromuscular ao órgão efector, como vasodilatação.

O tempo de latência foi definido como tempo entre o início da injeção do bloqueador neuromuscular até a redução da resposta motora a 5% da resposta inicial. As condições de intubação traqueal (excelente, boa ou ruim) foram avaliadas pelo anestesiológista observando as condições de laringoscopia, o posicionamento das cordas vocais e a resposta à inserção do tubo traqueal (FUCHS-BUDER et al., 2007) (Quadro 1).

Os níveis séricos de magnésio foram quantificados por meio de coleta de (3 mL) de sangue do paciente antes e após a administração de MgSO_4 .

Quadro 1. Condições de Intubação Traqueal

Variáveis	Clinicamente aceitáveis		Clinicamente inaceitáveis
	Excelente	Boa	Ruim
Laringoscopia*	Fácil	Razoável	Difícil
Posição das cordas vocais	Abdução	Intermediária/móveis	Fechadas
Reação à inserção do tubo traqueal e insuflação do balonete (movimento do diafragma ou tosse)	Nenhum	Leve**	Vigorosa/sustentada***

* Laringoscopia:

Fácil: mandíbula relaxada, sem resistência à inserção da lâmina.

Razoável: mandíbula não totalmente relaxada e leve resistência à inserção da lâmina.

Difícil: relaxamento ruim da mandíbula e resistência ativa à laringoscopia

** uma ou duas contrações fracas ou movimento por menos que 5 segundos

*** mais que duas contrações e/ou movimento por mais que 5 segundos.

Condições de intubação (de acordo com as variáveis do quadro 1):

Excelente: todas as variáveis excelentes

Boas: todas variáveis excelentes ou boas

Ruins: presença de uma variável “ruim”

5.5 Variáveis de caracterização dos pacientes

- Idade (anos)
- Peso (quilos)
- Altura (cm)
- Índice de massa corpórea (kg.m^{-2})
- Estado físico segundo a *American Society of Anesthesiologists* (ASA)
- Sexo

- Teste de Mallampati modificado (SAMSOON; YOUNG, 1987)
- Classificação de Cormack e Lehane (CORMACK; LEHANE, 1984)

5.6 Variáveis analisadas para a finalidade do estudo

- Dosagem plasmática do magnésio após a infusão da solução a ser investigada.
- Índice de perfusão imediatamente antes e após da infusão da solução.
- Pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) aferidas antes da indução anestésica e 1 minuto após o término da manobra de intubação traqueal.
- Latência do bloqueador neuromuscular (redução da resposta motora a 5% da resposta inicial).
- Condições de intubação traqueal (FUCHS-BUDER et al., 2007).

5.7 Esquema da sequência do estudo

Quadro 2. Esquema das ações do ensaio clínico e suas correlações temporais

Relação Temporal	Antes da infusão da solução estudada	15 min. que antecederam a indução anestesia	Após a infusão da solução estudada	Indução anestésica			Intubação traqueal	1 min. após IT
Ações	Coleta 3mL sangue	Infusão do MgSO ₄ ou SF 0,9%	Coleta 3 mL sangue	Propofol + fentanil	Injeção do rocurônio em 5 s	Determinação da latência do rocurônio	Avaliação das condições de intubação traqueal	Aferição e anotação dos parâmetros hemodinâmicos avaliados
			Aferição e anotação dos parâmetros hemodinâmicos avaliados	Calibração e estabilização sinal (acelerometria)				
	Aferição do IP		Aferição do IP					

Onde, IP (índice de perfusão), IT (intubação traqueal)

5.8 Cálculo amostral e análise estatística

Para o cálculo do tamanho amostral utilizou-se como referência um estudo prévio que demonstrou que a associação do rocurônio 0,6 mg.kg⁻¹ com MgSO₄ reduziu em média 35% a latência do rocurônio (redução de 43 segundos) (CZARNETZKI et al., 2010). Assumiu-se uma diferença de 10% entre os grupos estudados (com ou sem sulfato de magnésio), correspondendo aproximadamente a 10 segundos. Estimou-se para o cálculo um desvio padrão de 15 segundos, nível de significância $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,2$.

Utilizou-se o teste do qui-quadrado na comparação da composição dos grupos (sexo, classificação de Cormack-Lehane e Mallampati e estado físico ASA) e para comparação intergrupos das condições de intubação traqueal. Para a análise de peso, idade, altura e IMC foi utilizado análise de variância (ANOVA). Para análise da latência foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis na comparação dos grupos. Foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman para determinação da correlação entre o índice de perfusão e a latência do rocurônio.

6 RESULTADOS

De acordo com o CONSORT *statement* (*Consolidated of Reporting Trials statement*), o fluxograma dos pacientes que participaram do estudo é demonstrado na figura 1. As perdas após a randomização foram decorrentes de hipomagnesemia ou hipocalcemia pré-operatória, suspensão cirúrgica, falhas na calibração e/ou estabilização do sinal do estimulador de nervo, erro na administração do rocurônio (tempo inadequado e perdas de volume).

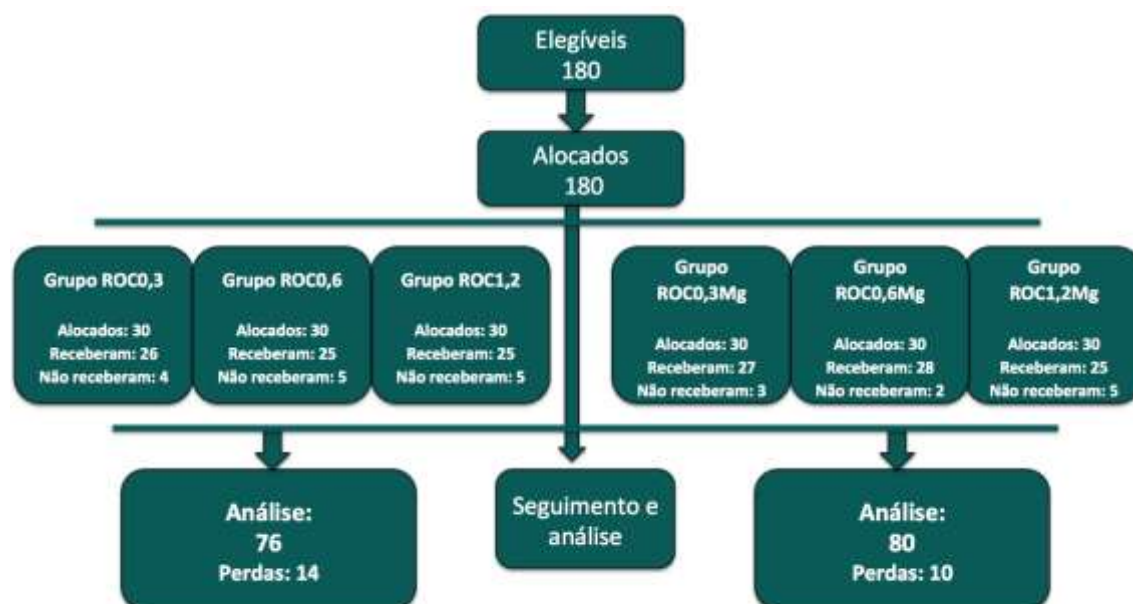


Figura 1. Fluxograma da participação dos pacientes no estudo

6.1 Análise da composição dos grupos

Não houve diferença estatística na composição dos grupos quanto ao peso, altura, idade, ASA, classificação de Cormack-Lehane e Mallampati. No entanto, na análise intergrupos houve um predomínio do sexo feminino em todos os grupos (Tabelas 1 a 6).

Tabela 1. Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e sexo

Grupo	Sexo (%)		Total
	Feminino	Masculino	
ROC0.3	20 (76,9)	6 (23,1)	26
ROC0.3MG	21 (77,8)	6 (22,2)	27
ROC0.6	17 (68)	8 (32)	25
ROC0.6MG	22 (78,6)	6 (21,4)	28
ROC1.2	17 (68)	8 (32)	25
ROC1.2MG	16 (64)	9 (36)	25

p = 0,77

Tabela 2. Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e estado físico ASA

Grupo	ASA (%)		Total
	I	II	
ROC0.3	18 (69,2)	8 (30,8)	26
ROC0.3MG	20 (74,1)	7 (25,9)	27
ROC0.6	19 (76)	6 (24)	25
ROC0.6MG	23 (82,1)	5 (17,9)	28
ROC 1.2	18 (72)	7 (28)	25
ROC 1.2MG	18 (72)	7 (28)	25

p = 0,92

Tabela 3. Média e desvio-padrão referentes à idade segundo grupo (em anos)

Grupo	Idade	
	Média	DP
ROC0.3	41,2	12,3
ROC0.3MG	39,0	12,4
ROC0.6 C	40,8	11,1
ROC0.6MG	39,6	10,8
ROC1.2	40,8	14,0
ROC1.2MG	40,6	10,5
p = 0,98		

Tabela 4. Média e desvio-padrão referentes ao peso (kg), altura (m) e IMC (kg.m^{-2}) segundo grupo

Variável	Grupo						p
	ROC0.3	ROC0.3MG	ROC0.6 C	ROC0.6MG	ROC1.2	ROC1.2MG	
Peso	69,31	70,67	70,00	71,35	68,92	68,68	0,95
DP	8,18	10,24	13,44	12,30	12,21	10,29	
Altura	1,65	1,67	1,66	1,66	1,67	1,67	0,99
DP	0,08	0,08	0,08	0,22	0,08	0,08	
IMC	25,37	25,18	25,36	26,21	24,57	24,74	0,48
DP	2,14	1,96	3,84	4,55	2,46	2,89	

Tabela 5. Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e classificação de Cormack-Lehane

Grupo	Cormack-Lehane (%)			
	I	II	III	Total
ROC0.3	18 (69,2)	8 (30,8)	-	26
ROC0.3MG	19 (70,4)	7 (25,9)	1 (3,7)	27
ROC0.6	19 (76)	6 (24)	-	25
ROC0.6MG	17 (60,7)	11 (39,3)	-	28
ROC1.2	19 (76)	6 (24)	-	25
ROC1.2 MG	18 (72)	7 (28)	-	25
p = 0,73				

Tabela 6. Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e classificação de Mallampati

Grupo	Mallampati (%)			Total
	I	II	III	
ROC0.3	15 (57,7)	11 (42,3)	-	26
ROC0.3MG	14 (51,9)	9 (33,3)	4(14,8)	27
ROC0.6	13 (52)	12 (48)	-	25
ROC0.6MG	16 (57,1)	11 (39,3)	1 (3,6)	28
ROC1.2	16 (64)	9 (36)	-	25
ROC1.2MG	16 (64)	9 (36)	-	25

p = 0,09

6.2 Análise das condições de intubação

Todos os pacientes avaliados foram qualificados como condições excelentes ou boas de intubação traqueal. Três pacientes do grupo ROC0.3 e 3 pacientes do grupo ROC0.3MG apresentaram leve reação à inserção do tubo traqueal. Um paciente do grupo ROC0.3MG apresentou condição de laringoscopia razoável. Todos os pacientes estavam com a corda vocal abduzida durante as manobras de intubação traqueal, excetuando um paciente do grupo ROC0.3MG (Tabelas 7, 8, 9, 10 e Figura 2).

Tabela 7. Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e condições de laringoscopia

Grupo	Condições de laringoscopia (%)		Total
	Fácil	Razoável	
ROC0.3	26 (100)	-	26
ROC0.3MG	26 (96,3)	1 (3,7)	27
ROC0.6	25 (100)	-	25
ROC0.6MG	28 (100)	-	28
ROC1.2	25 (100)	-	25
ROC1.2MG	25 (100)	-	25

p = 0,44

Tabela 8. Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e posição das cordas vocais

Grupo	Posição da corda vocal (%)		Total
	Abduzida	Aduzida	
ROC0.3	26 (100)	-	26
ROC0.3MG	26 (96,3)	1 (3,7)	27
ROC0.6	25 (100)	-	25
ROC0.6MG	28 (100)	-	28
ROC1.2	25 (100)	-	25
ROC1.2MG	25 (100)	-	25

p = 0,44

Tabela 9. Distribuição de frequências dos pacientes segundo grupo e reação à inserção do tubo traqueal e insuflação do balonete

Grupo	Reação ao tubo traqueal (%)		Total
	Leve	Sem reação	
ROC0.3	3 (11,5)	23 (88,5)	26
ROC0.3MG	3 (11,1)	24 (88,9)	27
ROC0.6	-	25 (100)	25
ROC0.6MG	-	28 (100)	28
ROC1.2	-	25 (100)	25
ROC1.2MG	-	25 (100)	25

p = 0,03

Tabela 10. Distribuição de frequências das condições de intubação traqueal dos pacientes nos diversos grupos

Grupo	Excelentes (%)	Boas (%)	Ruins (%)
ROC0.3	23 (88)	3 (12)	0
ROC0.3MG	23 (88)	3 (12)	0
ROC0.6	25 (100)	0	0
ROC0.6MG	28 (100)	0	0
ROC1.2	25 (100)	0	0
ROC1.2 MG	25 (100)	0	0

p = 0,03

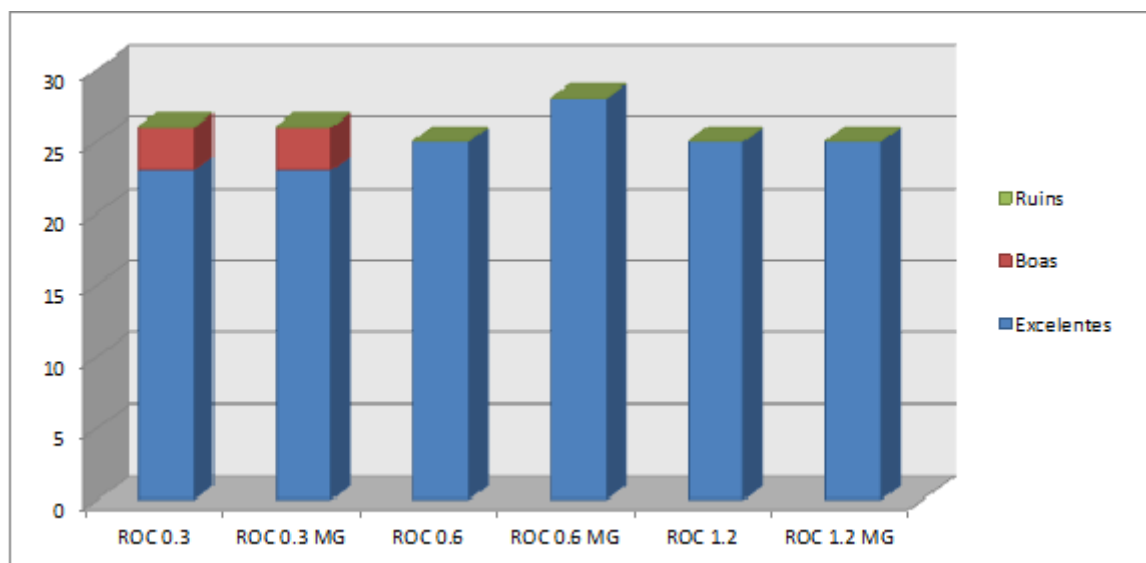


Figura 2. Condições de intubação traqueal nos diferentes grupos.

6.3 *Análise dos efeitos colaterais*

Cerca de 48% dos pacientes que receberam sulfato de magnésio (39/80) relataram sensação de calor e 8,75% (7/80) dor no local de injeção do fármaco. Todos relataram como sendo sinais leves, não sendo necessária a interrupção da infusão ou outra intervenção (Figura 3).



Figura 3. Incidência dos efeitos colaterais nos grupos que receberam sulfato de magnésio.

6.4 Análise da latência do rocurônio

A utilização do magnésio reduziu a latência do rocurônio quando utilizado na dose de 0,3 ou 0,6 mg.kg⁻¹ ($p < 0,05$). No entanto, não ocorreu potencialização quando avaliada a dose de 1,2 mg.kg⁻¹ de rocurônio (Tabela 11 e Figura 4). Não houve diferença estatística entre os grupos ROC0.6MG, ROC1.2 e ROC1.2MG.

Tabela 11. Mediana, 1º e 3º quartil, referentes à latência, segundo grupos (tempo em segundos)

Grupo	Mediana	Q1	Q3
ROC0.3	88,5 [A]	74,0	92,0
ROC0.3MG	60,0 [BC]	48,0	74,3
ROC0.6	76,0 [AB]	52,0	87,0
ROC0.6MG	44,0 [D]	39,0	49,5
ROC1.2	50,0 [CD]	41,0	59,5
ROC1.2MG	38,0 [D]	33,5	56,3

$p < 0,001$

(Grupos seguidos de pelo menos 1 letra em comum não diferem estatisticamente)

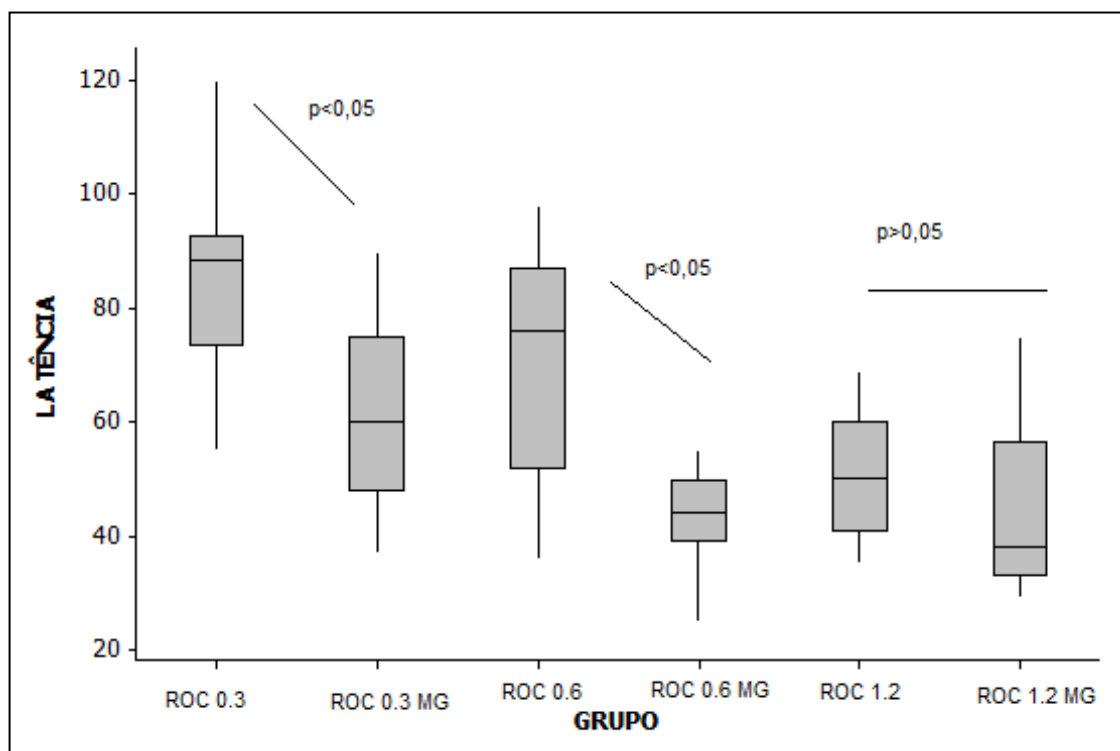


Figura 4. *Box plot* referente à latência segundo grupo: medianas (barras horizontais), primeiro e terceiro quartis (altura do retângulo) e limites superiores e inferiores (linhas verticais).

6.5 Análise da variação do índice de perfusão

Os grupos que receberam sulfato de magnésio apresentaram maiores variações do índice de perfusão (pré e pós-infusão da solução) quando comparado aos grupos controles ($p < 0,05$) (Figura 5).

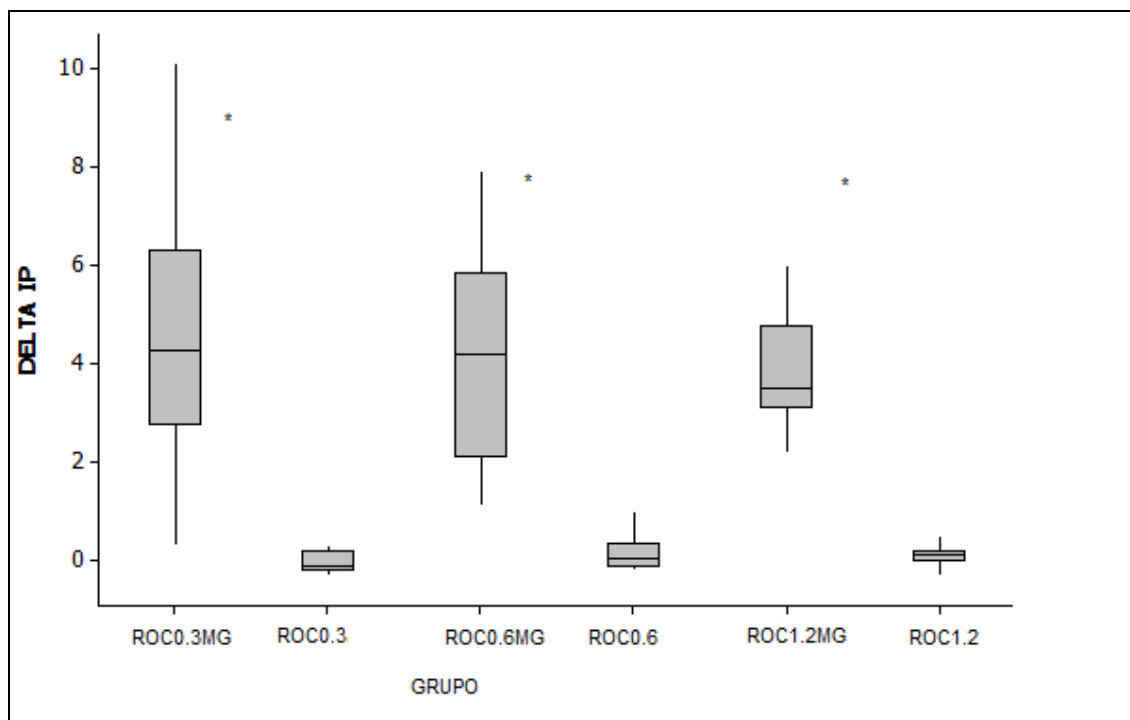


Figura 5. *Box Plot* referente ao delta IP segundo grupos: medianas (barras horizontais), primeiro e terceiro quartis (altura do retângulo) e limites superiores e inferiores (linhas verticais).

6.6 Análise da relação entre índice de perfusão e latência do rocurônio

Quando se avaliou o diagrama de dispersão entre latência do rocurônio e a alteração do índice de perfusão para cada dose de rocurônio, notou-se uma correlação negativa para as doses de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ($p < 0,001$ $R = -0,50$) e $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ ($p < 0,001$, $R = -0,424$) de rocurônio, correlacionando assim redução da latência a um aumento do índice de perfusão (Figuras 6 e 7). Para a dose de $1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ de rocurônio não houve correlação entre o índice de perfusão e a latência ($p = 0,07$) (Figura 8).

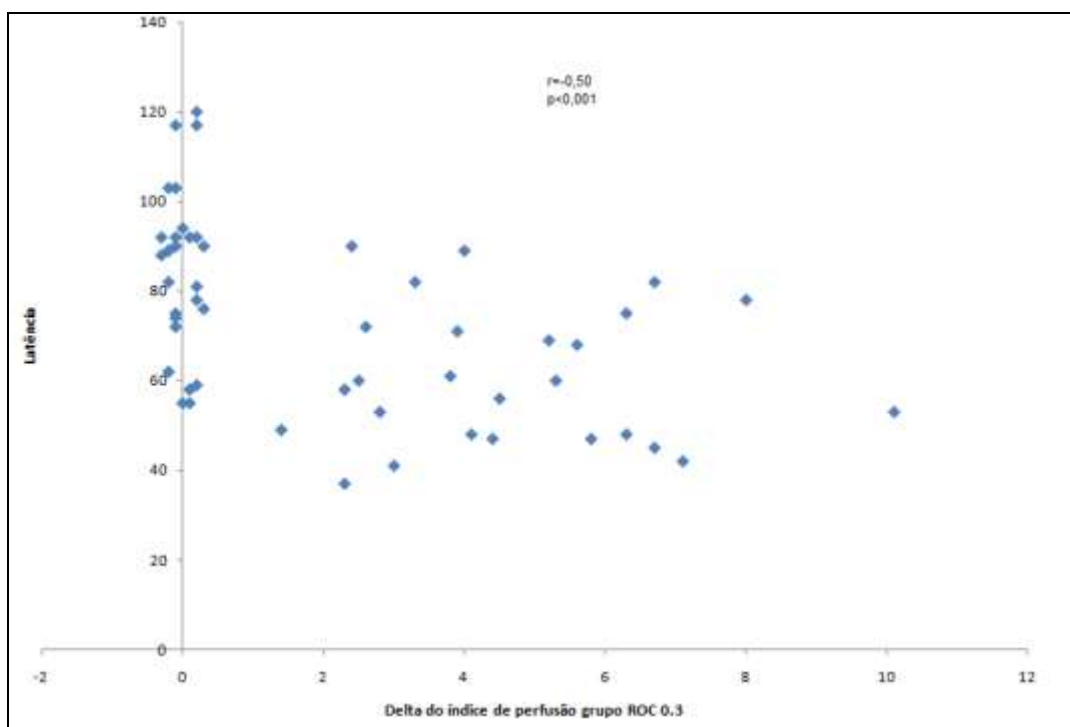


Figura 6. Diagrama de dispersão relativo ao delta do índice de perfusão e latência dos grupos ROC 0.3 e ROC 0.3MG.

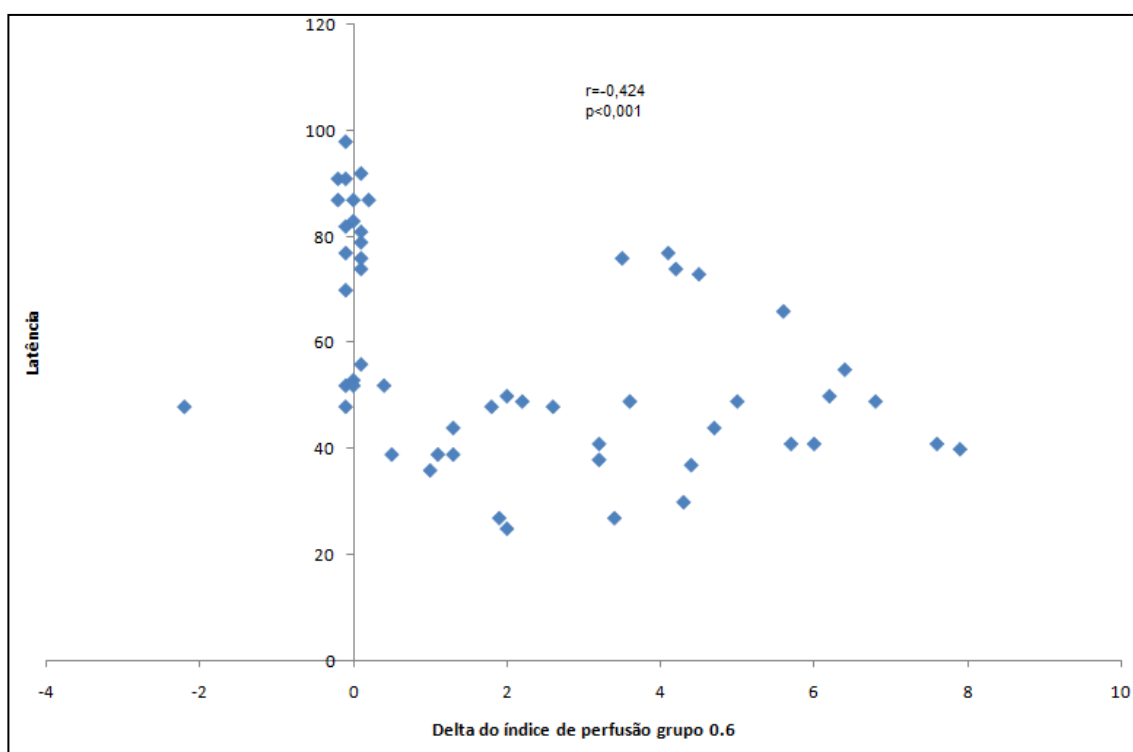


Figura 7. Diagrama de dispersão relativo ao delta do índice de perfusão e latência grupos ROC 0.6 e ROC 0.6MG.

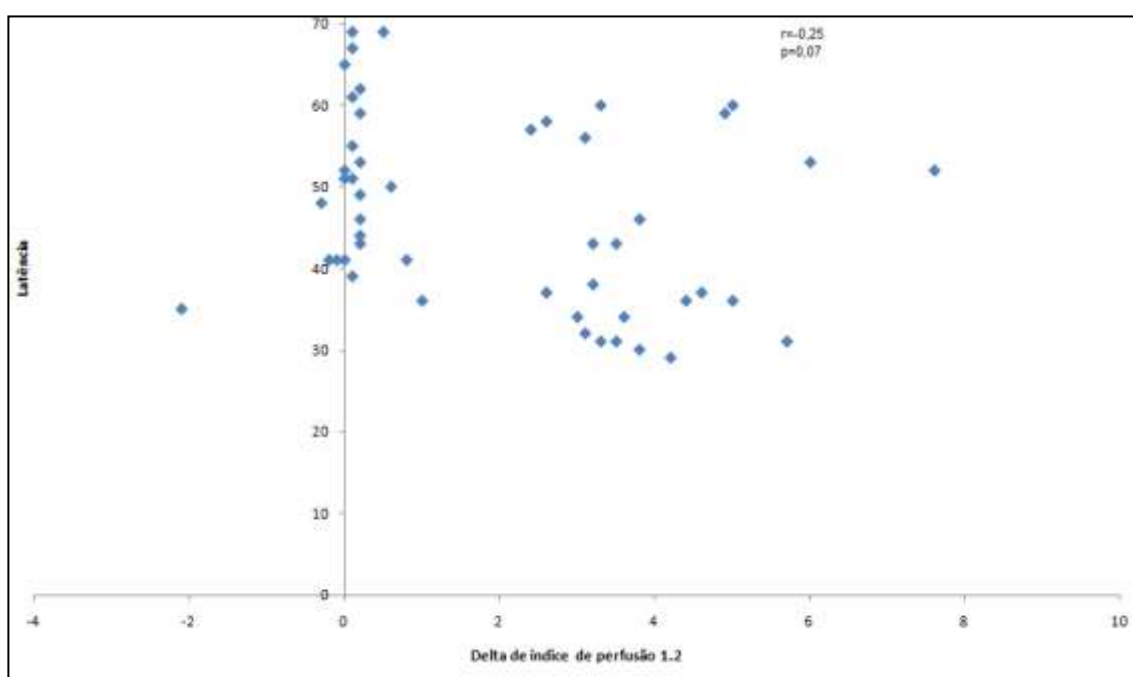


Figura 8. Diagrama de dispersão relativo ao delta do índice de perfusão e latência grupos ROC 1.2 e ROC 1.2MG.

6.7 *Análise da concentração plasmática do magnésio*

Todos os pacientes dos grupos controles (solução salina) apresentavam valores plasmáticos de magnésio dentro da faixa de normalidade ($1,7$ a $2,2$ mg.dL^{-1}), em ambos os momentos analisados (pré e pós infusão da solução salina).

Os pacientes dos grupos intervenção (sulfato de magnésio) também apresentavam valores plasmáticos de magnésio dentro da normalidade no momento que antecedeu a infusão do sulfato de magnésio.

A média da concentração plasmática atingida após a infusão de magnésio foi de $4,78$ mg.dL^{-1} ($DP = 1,46$) (Figura 9).

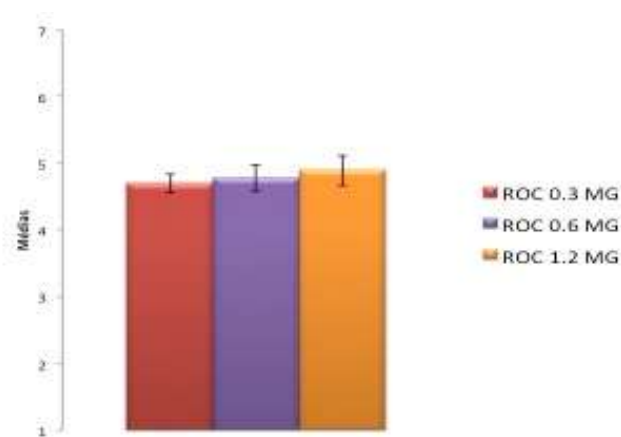


Figura 9. Concentração plasmática do magnésio nos diferentes grupos

6.8 *Análise dos parâmetros hemodinâmicos durante a indução anestésica e intubação traqueal*

Comparando os momentos anteriores à administração da solução e 1 minuto após intubação traqueal, não houve diferença estatística no valores de pressão arterial entre os indivíduos que receberam sulfato de magnésio e os controles (solução salina). No entanto, houve um aumento discreto e estatisticamente significativo da frequência cardíaca nos pacientes que

receberam sulfato de magnésio (76 bpm [DP=11,1]) quando comparada ao grupo controle (71 bpm [DP =12.6]) (Tabela 12 e Figura 10).

Tabela 12. Média e desvio-padrão das FC, PAS, PAM e PAD segundo momento e presença de sulfato de magnésio (solução salina ou sulfato de magnésio)

	FC		PAS		PAD		PAM	
Grupos	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Controles	76,8	71,5	124,5	107,3	74,7	59,9	91,3	75,7
Com MgSO ₄	78,5	76,9	126,3	105,9	76,3	59,8	93,0	74,7
	p = 0,03		P = 0,25		P = 0,47		P = 0,44	

Onde, FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; Pré: antes da infusão estudada e Pós: após a solução estudada.

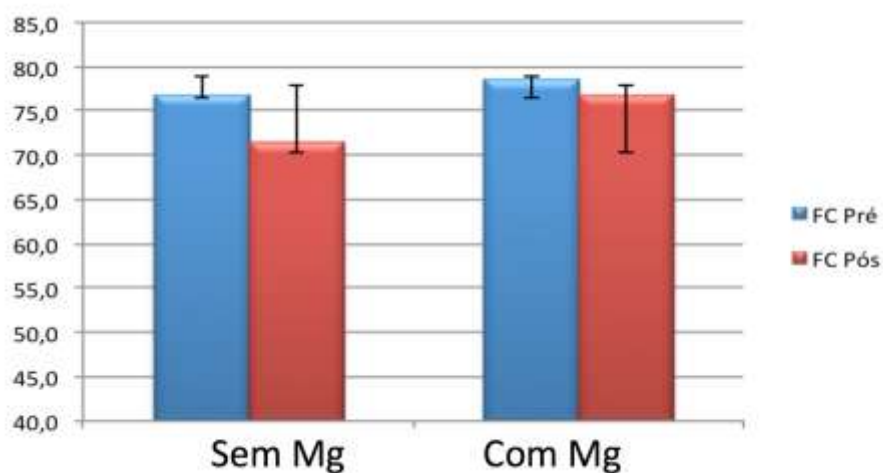


Figura 10. Frequência cardíaca antes da infusão da solução estudada e 1 minuto após a intubação traqueal nos grupos que receberam sulfato de magnésio e solução salina (sem Mg).

7 DISCUSSÃO

7.1 *Discussão do Método*

Muitas variáveis podem influenciar no efeito dos bloqueadores neuromusculares, dentre elas o estado físico, idade, peso, sexo, uso de fármacos associados, tipo de anestésicos e, ainda, o método de monitorização do bloqueio neuromuscular.

Neste ensaio clínico optou-se por limitar a população estudada entre 18 a 65 anos, IMC de 18 a 27 e estado físico ASA em I e II conforme orientação do protocolo de estudo de bloqueadores neuromusculares (FUCHS-BUDER et al., 2007).

Apesar de se desejar uma distribuição homogênea entre os sexos, nesta pesquisa houve um predomínio da população feminina. Tal fato pode ter ocorrido devido às características hospitalares e à condição cirúrgica mais frequentemente abordada na instituição (colecistectomia devido à colelitíase) que apresenta claramente uma prevalência maior no sexo feminino (SANTOS et al., 2008).

Alguns agentes anestésicos, como os anestésicos inalatórios, também podem potencializar os bloqueadores neuromusculares (WULF et al., 1998), assim, optou-se por indução intravenosa padronizada. Utilizou-se fentanil associado à titulação de propofol de acordo com modelo farmacocinético de Schnider (SCHNIDER et al., 1998) até a perda da consciência. Optou-se por modelo alvo controlado em detrimento à administração em *bolus* objetivando controle da administração e consequentemente a diminuição dos efeitos depressores cardiovasculares desse agente. A redução do débito cardíaco pode ocasionar a redução do aporte do bloqueador neuromuscular à placa motora interferindo no tempo de instalação do bloqueio neuromuscular.

A utilização de estimuladores de nervos para monitorização da ação dos bloqueadores é amplamente difundida na literatura médica. Essa

monitorização além de ser não invasiva, permite guiar administrações suplementares do fármaco e auxilia durante a instalação e recuperação do bloqueio neuromuscular, evitando que as manobras de intubação traqueal sejam realizadas de forma inadequada ou, ainda, que o paciente apresente algum grau de bloqueio neuromuscular residual durante a extubação traqueal. Vários são os locais possíveis de monitorização por estímulo neural. A resposta motora do adutor do polegar por meio da estimulação do nervo ulnar é o mais difundido e de mais fácil realização. Os trabalhos de investigação clínica utilizam esse sítio por ser mais acessível e refletir com boa aproximação do estado de relaxamento de outros músculos periféricos (DONATI; PLAUD; MEISTELMAN, 1991). No entanto, o paralelismo entre a instalação do bloqueio neuromuscular no adutor do polegar e os músculos intrínsecos da laringe não é preciso (MCCOY et al., 1995). Trabalhos demonstram que o início de ação dos bloqueadores neuromusculares é mais rápido nos músculos que são relevantes para a manobra de intubação (adutores laríngenos, diafragma e masseter) do que no músculo analisado (CANTINEAU et al., 1994; HEMMERLING; DONATI, 2003).

O padrão de estimulação nervosa e o intervalo entre estímulos afetam o tempo de início e as variáveis subseqüentes de tal forma que os padrões de estimulação devem ser padronizados. De acordo com o protocolo de boas práticas de pesquisa clínica de estudos de farmacodinâmica dos bloqueadores neuromusculares (FUCHS-BUDER et al., 2007), o tempo de início é determinado utilizando estimulação simples de 0,1 Hz ou estimulação TOF. O intervalo de tempo entre as estimulações não deve ser inferior a 10 s (ALI; UTTING; GRAY, 1998).

A utilização do sulfato de magnésio como adjuvante anestésico tem sido demonstrada em muitos trabalhos, objetivando a potencialização dos bloqueadores neuromusculares e a redução do consumo de anestésicos no intra e no pós-operatório (KUSSMAN et al., 1997; STEINLECHNER et al., 2006; OZCAN et al., 2007; CZARNETZKI et al., 2010). Existe uma grande variação na dose e no regime de administração do sulfato de magnésio. Alguns

trabalhos limitam-se à administração em *bolus* do fármaco (O'FLAHERTY; LIN, 2003), enquanto outros adotam um regime de infusão contínua (STEINLECHNER et al., 2006). A dose de administração em *bolus* também apresenta grande variação na literatura, oscilando entre 30 mg.kg⁻¹ (O'FLAHERTY; LIN, 2003) e 60 mg.kg⁻¹ (KUSSMAN et al., 1997; CZARNETZKI et al., 2010).

Optou-se pelo regime de infusão em dose única, pois o objetivo da análise era a latência do rocurônio. Tendo em vista o grau de segurança do sulfato de magnésio e com o objetivo de alcançar o máximo de potencialização, investigou-se a mesma dose do fármaco (60 mg.kg⁻¹) utilizada em outros dois ensaios clínicos anteriores (KUSSMAN et al., 1997; CZARNETZKI et al., 2010).

A monitorização da oximetria de pulso é uma técnica simples, não invasiva e de uso obrigatório no Brasil. O princípio de funcionamento do oxímetro de pulso é a diferença na absorção da luz em diferentes comprimentos de ondas (660 e 940 nm) pela oxiemoglobina e desoxi-hemoglobina.

Outros tecidos como o tecido conectivo, ossos e sangue venoso também absorvem luz, porém, diferente do conteúdo arterial em uma quantidade relativamente constante. Assim, para determinar a saturação arterial de oxigênio na hemoglobina faz-se necessária a distinção do componente pulsátil dos componentes não pulsáteis (KORHONEN; YLI-HANKALA, 2009).

O índice de perfusão é derivado deste sinal pletismográfico fotoelétrico da oximetria. É obtido a partir do cálculo da taxa de absorção luminosa do conteúdo pulsátil (sangue arterial pulsátil) e componentes não pulsáteis (sangue venoso e outros tecidos). Alterações na perfusão periférica determinam variações no componente pulsátil, sem alterar o conteúdo não pulsátil, variando assim o índice de perfusão (KRISHNAMOHAN; SIRIWARDANA; SKOWNO, 2016).

Para o entendimento da fotoplestismografia faz-se necessária a divisão de dois componentes: DC e AC, referindo-se a corrente elétrica neste contexto. DC refere-se à corrente contínua, caracterizada por um nível estático de tensão, enquanto AC refere-se à corrente alternada, caracterizada por um nível de tensão variável periodicamente. No caso da fotoplestismografia, a DC está relacionada à absorção de luz pelo tecido, sangue venoso e ao volume diastólico do sangue arterial. Já o AC está relacionado à absorção devido ao pulso arterial (Figura 11). O componente DC não é totalmente estático, mas possui variações lentas como variações no conteúdo de sangue venoso e edema tecidual. Já o componente da AC refere-se a alterações que ocorrem a cada pulso arterial (KORHONEN; YLI-HANKALA, 2009).

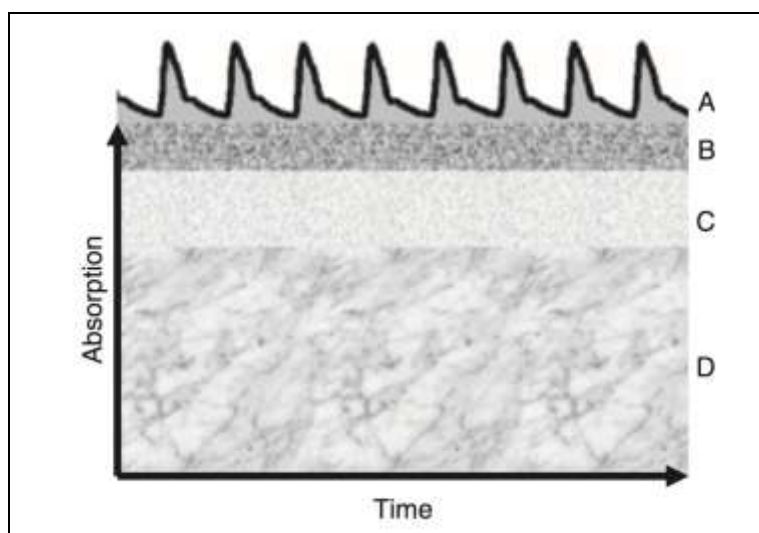


Figura 11. Apresentação simplificada dos componentes do sinal fotoplestismográfico. (A) O componente pulsátil (componente AC) devido ao volume de sangue arterial adicionado por pulso. (B) Absorção devida ao sangue arterial (sangue arterial na diástole) (C) Absorção devida ao sangue venoso. (D) Absorção pelo tecido. O componente DC é a soma de B+C+D (Adaptado de KORHONEN, 2009).

O índice de perfusão apresenta uma ampla variação de valores em indivíduos saudáveis, não apresentando uma faixa de normalidade. Foi utilizado em ensaios clínicos para determinação de parâmetros de perfusão tissular (LIMA; BEELEN; BAKKER, 2002), no entanto, apresenta como limitação o local de aferição traduzindo apenas as alterações territoriais.

Por aferir o conteúdo pulsátil de um território específico, o índice de perfusão tem sido utilizado para determinação da eficácia da instalação de bloqueios simpáticos, como bloqueio do gânglio estrelado (YAMAZAKI; NISHIYAMA; SUZUKI, 2012), bloqueios simpáticos torácicos para tratamento de hiperidrose palmar (HUANG et al., 2013), bloqueios de plexo braquial (BERGEK; ZDOLSEK; HAHN, 2015) e bloqueios peridurais (GINOSAR et al., 2009).

O tônus simpático desencadeado pelo estímulo cirúrgico também foi correlacionado com alterações no índice de perfusão (SEITSONEN et al., 2005; KORHONEN; YLI-HANKALA, 2009; TAKEYAMA et al., 2011). Outros estudos demonstraram a utilização do índice de perfusão como monitor indireto e auxiliar de plano de profundidade anestésico (ENEKVIST; JOHANSSON, 2015).

O índice de perfusão foi utilizado como fator preditor de hipotensão materna durante bloqueios subaracnóideos para cesáreas. Toyama et al. (2013) demonstraram que parturientes que apresentavam índice de perfusão, antes da realização da anestesia, maiores que 3,5 apresentavam maiores reduções de pressão arterial.

O índice de perfusão apresenta grande variabilidade na população sadia, pois reflete o conteúdo pulsátil arterial em determinado momento (KRISHNAMOHAN; SIRIWARDANA; SKOWNO, 2016). Por esse motivo, foi analisada a variação do índice de perfusão entre dois momentos com diferença de tempo de apenas 15 minutos. Além disso, considerou-se a variação do índice de perfusão, e não o valor isolado, tornando o paciente seu próprio controle. Durante esse tempo, foi controlada temperatura da sala cirúrgica, aferida a temperatura cutânea no adutor do polegar e realizada a manutenção da temperatura corporal por meio de aquecimento ativo. Assim, as oscilações do índice de perfusão nesse período refletiam, provavelmente, exclusivamente a vasodilatação imposta pelo sulfato de magnésio.

Apesar de não refletir diretamente o débito cardíaco, o índice de

perfusão parece se correlacionar de forma eficaz com a perfusão tecidual. A maior limitação da utilização do índice de perfusão na prática clínica é a análise apenas do território em que foi instalado, não representando uma manifestação sistêmica da aferição. No entanto, como o objetivo deste ensaio clínico foi determinar justamente um possível aumento da perfusão tecidual do músculo adutor do polegar ocasionado pelo sulfato de magnésio, o índice de perfusão mostrou-se uma ferramenta eficaz. Utilizou-se como parâmetros de perfusão tecidual a oscilação do índice de perfusão imediatamente antes da infusão da solução estudada (sulfato de magnésio ou solução salina) e o momento da indução anestésica. Preveniu-se a hipotermia durante esse período com aquecimento ativo com manta na maior superfície corporal possível. Com isso, desejava-se evitar a redução do fluxo sanguíneo periférico e oscilações do índice de perfusão decorrentes de outros fatores que não a vasodilatação imposta pelo sulfato de magnésio.

7.2 *Discussão dos Resultados*

Aproximadamente 6% dos registros no banco de dados do “ASA Closed Claims” são de lesões de via aérea. Os locais de maior frequência de lesão foram a laringe (33%), faringe (19%) e esôfago (18%) (DOMINO et al., 1999). Os tipos mais frequentes de lesão da laringe são paralisia, hematoma e granulomas de corda vocal. A rouquidão é a complicação pós-operatória mais comum com a incidência variando de 14,4% a 50% (MENCKE et al., 2003). A incidência de lesões de via aérea é aumentada nos casos de dificuldade de intubação traqueal (DOMINO et al., 1999).

O uso de bloqueadores neuromusculares na indução anestésica tem como objetivo principal produzir condições de intubação traqueal adequadas. Há evidências de que a utilização de bloqueador neuromuscular proporcione melhores condições de intubação traqueal, principalmente quando se leva em consideração as condições “excelentes” (LIEUTAUD et al., 2003; BAILLARD et al., 2005; MENCKE et al., 2003, 2014).

Assim, ao propiciar melhoria na qualidade da abordagem da via aérea, o uso de bloqueador neuromuscular aparenta relacionar-se com uma incidência menor de morbidade laríngea. Mencke et al. (2003) demonstraram que a adição do atracúrio na indução com propofol e fentanil reduziu a incidência de rouquidão de 44% para 16% e lesões de corda vocal de 42% para 8%.

As evidências de que o propofol pudesse provocar algum grau de supressão dos reflexos laríngeos levaram alguns autores a investigar as condições de intubação sem a utilização de bloqueador neuromuscular. No entanto, as condições de intubação traqueal com propofol isoladamente demonstraram condições adequadas em apenas 38 - 60% dos pacientes (DOMINO et al., 1999).

Nas situações onde a indução em sequência rápida é necessária, a utilização de fármacos com perfil farmacocinético adequado para indução é mandatória, evitando o retardo da intubação traqueal e o risco de aspiração pulmonar do conteúdo gástrico (MORO; MÓDOLO, 2004). O bloqueador neuromuscular ainda parece ser um dos fatores limitadores para redução desse tempo, visto que a utilização de novos agentes hipnóticos e opioides, como propofol, remifentanil e alfentanil, apresentam um perfil farmacocinético favorável nessa situação.

A succinilcolina é o bloqueador neuromuscular historicamente utilizado como primeira escolha nas situações de indução em sequência rápida. No entanto, seus vários efeitos colaterais e contraindicações levaram a buscas de alternativas a esse fármaco (LEE; KATZ, 2009). O bloqueador neuromuscular que apresenta latência mais próxima à succinilcolina é o rocurônio (KIRKEGAARD-NIELSEN; CALDWELL; BERRY, 1999). No entanto, é necessário o uso de altas doses desse fármaco para que ocorra uma redução de sua latência (HEIER; CALDWELL, 2000).

Na utilização de maiores doses de rocurônio há maior número de moléculas disponíveis para interagir nos receptores nicotínicos na placa motora

(BOWMAN et al., 1988) promovendo uma significativa redução da latência. Esta estratégia, porém, altera a duração do bloqueador, que passa de intermediária (na dose de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$) para longa, comprometendo assim a rápida recuperação do bloqueio neuromuscular em procedimentos curtos e na dificuldade de intubação traqueal (KUSSMAN et al., 1997; CZARNETZKI et al., 2010;). A utilização de rocurônio em altas doses como $1,2$ a $2,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ parece não estar associado a efeitos cardiovasculares (LEVY et al., 1994; HEIER; CALDWELL, 2000).

O prolongamento do tempo de duração do rocurônio quando utilizado em altas doses configurou uma limitação na utilização dessa técnica. No entanto, a descoberta e comercialização de um antagonista seletivo para o rocurônio demonstrou eficácia na reversão de bloqueios profundos e mesmo na reversão imediata da ação do bloqueador neuromuscular (GIJSENBORG et al., 2005).

A possibilidade de reversão dos efeitos do rocurônio, mesmo imediatamente após a sua administração, torna possível a difusão de técnicas que apesar de reduzirem a latência do rocurônio, ampliam a duração clínica e farmacológica dos bloqueador neuromuscular, como o uso de maiores ED_{95} ou mesmo associação com fármacos com ação sinérgica, como o sulfato de magnésio.

Tendo em vista que alguns trabalhos relatam a superioridade da succinilcolina em produzir condições melhores de intubação nessas situações (TRAN et al., 2015), vários autores têm buscado estratégias com o objetivo de reduzir a latência do rocurônio, dentre eles a melhora do perfil hemodinâmico durante a indução anestésica (SZMUK et al., 2000; HAN et al., 2008), uso de dose “priming” (HAN; MARTYN, 2009; KIM et al., 2012), associação com o sulfato de magnésio (KUSSMAN et al., 1997; CZARNETZKI et al., 2010; ROTAVA et al., 2013) ou outros fármacos como a lidocaína (CARDOSO; MARTINS; TARDELLI, 2005; LOYOLA et al., 2006; CZARNETZKI et al., 2012).

A utilização de dose fracionada do bloqueador neuromuscular adespolarizante (dose “priming”) (FOLDES, 1984) consiste na injeção de uma pequena dose, que em tese não seria capaz de promover bloqueio neuromuscular, porém ocuparia uma quantidade de receptores nicotínicos, abreviando o tempo da segunda dose complementar do bloqueador neuromuscular. No entanto, essa técnica quando utilizada em condições de intubação em sequência rápida pode ser insegura, pois pode cursar com efeitos adversos deletérios nessas situações, como dificuldade de deglutição, redução da capacidade de tossir, relaxamento da musculatura da faringe, podendo aumentar o risco de broncoaspiração nesses pacientes (EL-ORBANY; CONNOLLY, 2010).

A associação do sulfato de magnésio com os bloqueadores neuromusculares foi amplamente descrita na literatura devido a sua ação sinérgica (FUCHS-BUDER et al., 1995; KUSSMAN et al., 1997; CZARNETZKI et al., 2010; KIM et al., 2012). Uma das possíveis vantagens seria a redução da latência dos bloqueadores neuromusculares.

Estudos demonstraram que o magnésio age nos terminais pré-sinápticos promovendo uma redução na liberação de acetilcolina. Além disso, possui efeito inibitório no potencial pós-sináptico causado pela diminuição da excitabilidade da membrana da fibra muscular (FAWCETT; HAXBY; MALE, 1999).

A avaliação da ação do magnésio em porcos demonstrou que a redução da resposta motora do músculo tibial anterior por meio de mecanomiografia e a eletroneuromiografia apresenta características de bloqueio neuromuscular devido a mecanismos pré-juncionais por inibição da liberação de neurotransmissores (LEE; ZHANG; KWAN, 1996).

Um ensaio clínico com gestantes portadoras de doença hipertensiva específica da gravidez em uso terapêutico de sulfato de magnésio pesquisou a resposta contrátil do adutor do polegar. Os autores concluíram que, aparentemente, o sulfato de magnésio promove relaxamento muscular no nível

pré-sináptico, uma vez que demonstrou-se a presença de fadiga ao TOF e perda do fenômeno “treppe” (aumento gradual da contração muscular após estimulação repetidas) (ROSS; BAKER, 1996).

A associação de sulfato de magnésio com vários bloqueadores neuromusculares adespolarizantes tem-se demonstrada efetiva. A associação de 40 mg.kg⁻¹ de sulfato de magnésio com vecurônio reduziu a latência de 297 s para 147 s. No entanto, o tempo de recuperação do bloqueio neuromuscular quase dobrou (25,2 para 43,3 minutos) (FUCHS-BUDER et al., 1995). Outros ensaios clínicos também demonstraram a capacidade do sulfato de magnésio em reduzir a latência de outros bloqueadores neuromusculares, como o cisatracúrio (GHODRATY et al., 2012), atracúrio (WU; YE; SUN, 2009) e pancurônio (JAMES; SCHENK; VAN DER VEEN, 1991).

Os efeitos do sulfato de magnésio quando associado aos bloqueadores neuromusculares despolarizantes são mais discretos. O sulfato de magnésio aparenta não reduzir a latência dos bloqueadores neuromusculares despolarizantes, mas pode prevenir as fasciculações musculares, redução da mialgia e atenuar o aumento sérico de potássio imposto pela succinilcolina (JAMES; CORK; DENNETT, 1986; SCHREIBER et al., 2005; SAKURABA et al., 2006; HERROEDER et al., 2011).

Quando analisada a associação do sulfato de magnésio e rocurônio na dose de 0,6 mg.kg⁻¹, o resultado deste estudo corrobora com a maioria dos trabalhos que utilizaram a mesma metodologia. Encontramos uma latência (44 s) ainda menor do que a descrita por Czarnetzki et al. (2010) (77 s) e Kim et al. (2012) (94 s).

Quando investigou-se a associação do rocurônio e sulfato de magnésio na população acima de 60 anos, Rotava et al. (2013) demonstraram uma redução na latência de 187 para 144 segundos. Outro estudo demonstrou a ausência de potencialização quando o magnésio foi administrado em *bolus* antes do rocurônio (KUSSMAN et al., 1997). Os autores postularam que o curto intervalo de tempo não permitiu a ação do magnésio na placa motora.

Os resultados deste ensaio clínico demonstraram valores menores para a latência do rocurônio, mesmo nos grupos controles, para a dose de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$, quando comparado aos trabalhos que tiveram o objetivo de demonstrar a potencialização do rocurônio associado ao magnésio (CZARNETZKI et al., 2010; KIM et al., 2015, 2012). Os motivos para esse achado podem estar na composição dos grupos estudados nos diferentes trabalhos. Dahaba et al. (2006) demonstraram, em ensaio clínico aleatorizado, que as características geográficas de cada estudo podem determinar diferentes resultados. Ao avaliarem austríacos brancos, norte americanos brancos e chineses, verificaram que a ED_{95} é mais alta nos pacientes austríacos e chineses quando comparado ao norte americano.

Apesar de não existir um estudo específico sobre a latência do rocurônio em associação com sulfato de magnésio na população brasileira na faixa etária incluída neste estudo, um ensaio clínico que avaliou diferentes modalidades de estimulação neuromuscular na determinação da latência do rocurônio (MUNHOZ; BRAGA; POTERIO, 2004), encontrou valores menores (83s) que os encontrados por Czarnetzki et al. (2010) e Kim et al. (2012).

Outro ensaio clínico demonstrou grande variação nos parâmetros farmacodinâmicos do rocurônio relacionados a diferentes idades e sexos (ADAMUS et al., 2011). Os pacientes do sexo feminino apresentaram menor latência quando comparados aos masculinos da mesma faixa etária. Da mesma forma, pacientes entre 60 e 75 anos apresentaram latências maiores aos de idade entre 20 e 40 anos para ambos os sexos. Portanto, nesse estudo, a latência do rocurônio oscilou entre 75 s e 135 s.

Na presente pesquisa, além da média da idade ter sido inferior a avaliada por Kim et al. (2012), houve um predomínio em todos os grupos estudados de pacientes do sexo feminino. Em uma avaliação global, 72% dos pacientes avaliados eram mulheres. Essa prevalência do sexo feminino deve-se principalmente ao perfil de internação hospitalar e às características das cirurgias frequentemente realizadas na instituição.

Até o presente momento, nenhum ensaio clínico avaliou a latência do rocurônio quando utilizado na dose de 1 ED₉₅ (0,3 mg.kg⁻¹) associado ao sulfato de magnésio. Neste ensaio clínico, essa associação gerou uma latência de 60 s. Não houve diferença estatística quando comparado o grupo que utilizou esta associação com o que recebeu a dose convencional de indução para intubação eletivas (2 ED₉₅: 0,6 mg). Baseado nesses resultados parece ser viável a redução da dose de rocurônio em situações de intubação eletivas quando associado ao sulfato de magnésio como adjuvante anestésico, por exemplo.

Um estudo clínico avaliou as condições de intubação e latência do rocurônio quando utilizado em associação com ketamina, sulfato de magnésio, dose “priming” ou ainda 3 ED₉₅ de rocurônio (0,9 mg.kg⁻¹). Os resultados demonstraram que a utilização de sulfato de magnésio determinou um número maior de condições ótimas de intubação. A utilização de 0,9 mg.kg⁻¹ de rocurônio e a utilização de sulfato de magnésio determinaram a menor latência. Não houve, nesse estudo, diferença estatística na avaliação da latência quando se comparou aos grupos que receberam magnésio ou que utilizaram maiores doses de rocurônio, porém, a dose de 0,9 mg.kg⁻¹ determinou maior duração do bloqueio neuromuscular (KIM et al., 2015).

Nesta pesquisa, também não se encontrou diferenças estatísticas entre o grupo que utilizou 2 ED₉₅ (0,6 mg.kg⁻¹) associado ao sulfato de magnésio e o grupo em que foi administrado 4 ED₉₅. Tendo em vista que os níveis plasmáticos obtidos com a infusão do sulfato de magnésio foram semelhantes à faixa terapêutica para DHEG, pode-se considerar redução na dose de rocurônio para 2 ED₉₅ para intubação de sequência rápida nessas pacientes.

Excluindo o ensaio clínico de Kussman et al. (1997), o sulfato de magnésio atua de modo sinérgico ao rocurônio. Além do aumento da duração clínica do bloqueador neuromuscular, o sulfato de magnésio reduz significativamente a latência do rocurônio. Alguns mecanismos têm sido responsabilizados, dentre eles ação no nível celular e alterações hemodinâmicas do sulfato de magnésio.

No nível celular, o magnésio atua promovendo relaxamento neuromuscular por meio de ação pré e pós-sináptico. O magnésio atua reduzindo a sensibilidade da acetilcolina e efeitos diretos no potencial de membrana dos miócitos (KUSSMAN et al., 1997; FAWCETT; HAXBY; MALE, 1999). No entanto, a maior relevância parece estar na inibição da liberação mediada por cálcio da acetilcolina nos terminais nervosos pré-sinápticos (KRENDEL, 1990; HERROEDER et al., 2011).

Vários outros trabalhos tiveram como objetivo reduzir a latência dos bloqueador neuromuscular por meio da melhora do perfil hemodinâmico dos pacientes, diminuindo o tempo circulatório do bloqueador neuromuscular até a biofase. Pequenas doses de efedrina ($70 \mu\text{g.kg}^{-1}$) melhoraram as condições de intubação proporcionadas pelo cisatracúrio, principalmente quando associadas a uma dose “priming”, sem alterações significativas nas variáveis hemodinâmicas (LEYKIN et al., 2010).

Apesar de proporcionar melhores condições de intubação em um menor período de tempo, a associação do cisatracúrio com o sulfato de magnésio aparentemente não interfere de maneira significativa a latência deste bloqueador neuromuscular (GHODRATY et al., 2012). Moro et al. (2007) não observaram redução da latência do cisatracúrio quando utilizaram efedrina associado ao propofol na indução anestésica. Outro ensaio clínico demonstrou a ineficácia da efedrina com o atracúrio objetivando a redução da latência do bloqueador neuromuscular (SANTIVERI et al., 2003).

A efedrina quando associada ao vecurônio aparentemente não interfere na latência do bloqueador neuromuscular (KIM et al., 2003; KOMATSU et al., 2003). Apesar da aparentemente ineficácia da utilização de efedrina com objetivo de reduzir a latência dos bloqueadores neuromusculares, quando se investiga essa associação com o rocurônio os resultados são diferentes.

A utilização de 10 mg de efedrina antes da indução anestésica reduziu a latência de rocurônio (SANTIVERI et al., 2003). A utilização de $70 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de efedrina reduziu a latência do rocurônio em 35 s enquanto que a utilização de

esmolol ($500 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) aumentou a latência em 62 s, quando comparados com o grupo placebo. Demonstrou-se por meio de monitor de débito cardíaco não invasivo (NICO: *Non-invasive cardiac output*) a correlação da latência do rocurônio com o débito cardíaco. Resultados semelhantes foram obtidos em outros estudos (SZMUK et al., 2000; HAN et al., 2008). A utilização da fenilefrina resultou em aumento da latência do rocurônio, provavelmente pela sua ação vasoconstrictora periférica, ocasionando menor aporte sanguíneo à musculatura esquelética (WON et al., 2010).

Além da administração de fármacos vasoativos que alterem o débito cardíaco, a utilização de um cateter venoso central para administração do rocurônio reduziu a latência do bloqueador neuromuscular (THADEU GALVÃO VIANNA et al., 2000). A administração de *bolus* de 20 mL de solução salina após a administração de rocurônio reduziu a latência do rocurônio em 15 segundos (ISHIGAKI; MASUI; KAZAMA, 2016).

A latência do rocurônio é influenciada pelo débito cardíaco, diferente dos outros bloqueador neuromuscular, conforme demonstrado. Isso pode estar relacionado à baixa potência do rocurônio, fazendo-se necessário o uso de maiores doses desse fármaco. Assim, devido ao grande número de moléculas de bloqueadores neuromusculares disponíveis, o débito cardíaco exerceria grande influência no carreamento dessas moléculas à biofase.

Estudos com babuínos recebendo infusão contínua de adrenalina demonstraram que o sulfato de magnésio tem ação antiarrítmica e bloqueadora α -adrenérgica, promovendo aumento do débito cardíaco. Aparentemente há um predomínio de dilatação no território arterial, em detrimento ao venoso com o uso de sulfato de magnésio (JAMES et al., 1988). Pesquisas com ovelhas demonstraram que o sulfato de magnésio reduziu a resistência vascular sistêmica, reduzindo a pressão arterial em 23%, aumentando o débito cardíaco e a frequência cardíaca em 38%, sem promover qualquer alteração na contratilidade miocárdica (ZHENG et al., 2001). A ação vasodilatadora com predomínio arterial associada ao aumento do débito cardíaco imposta pelo sulfato de magnésio pode ser um dos motivos da eficácia da redução da

latência dos bloqueadores neuromusculares quando associado com esse fármaco.

Os grupos que receberam solução salina não apresentaram oscilações significativas do índice de perfusão aferido antes e após a sua administração, pois a pequena quantidade de solução salina (100 mL) infundida não interferia de forma significativa no débito cardíaco ou tônus vascular. A prevenção da hipotermia com aquecimento ativo também preveniu oscilações do índice de perfusão devido à vasoconstrição periférica. No entanto, conforme esperado, a administração do sulfato de magnésio ocasionou, neste estudo, grande oscilação devido a intensa vasodilatação imposta pelo fármaco.

Avaliou-se o diagrama de dispersão entre latência do rocurônio e a oscilação do índice de perfusão para cada dose de rocurônio. Encontrou-se correlação negativa para as doses de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ($p < 0,001$; $R = -0,50$) e $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ ($p < 0,001$; $R = -0,424$) de rocurônio. O “R” na correlação avalia a força de correlação (coeficiente de correlação), que apresenta uma variação de 1 a -1. Quanto $R=1$ tem-se uma correlação positiva perfeita entre as duas variáveis. No caso de $R=0$ significa que as variáveis são independentes. Já no caso de $R=-1$ tem-se uma correlação negativa perfeita. Assim, os grupos $0,3$ e $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de rocurônio apresentaram uma redução da latência correlacionada com o aumento do índice de perfusão.

Embora exista grande dispersão dos valores encontrados entre cada grupo para os valores de latência do rocurônio, a correlação negativa entre essas duas variáveis parece demonstrar uma parcela de participação da mudança do perfil hemodinâmico imposta pelo sulfato de magnésio na alteração da latência.

Apesar da redução da latência entre os grupos que receberam $1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ de rocurônio associado ao sulfato de magnésio, não houve significância estatística. Isso pode ter ocorrido por ter sido atingido um fator limitante da potencialização, como o aporte de maior quantidade de bloqueador neuromuscular na placa motora, seja por limite circulatório ou ainda pela alta

disponibilidade de moléculas de rocurônio quando utilizadas em altas doses (DONATI; MEISTELMAN, 1991). Tal fato é reforçado pela inexistência estatística de correlação entre o aumento do índice de perfusão e a redução da latência para essa dose de rocurônio.

O uso de sulfato de magnésio em obstetrícia para tratamento da doença hipertensiva específica da gravidez é difundido há anos. Nessa doença, os níveis terapêuticos do magnésio estão entre 4,2 e 8,4 mg.dL⁻¹. Arreflexia, manifestada por perda do reflexo patelar, tem sido observado com níveis superiores a 10 a 15 mg.dL⁻¹. Níveis superiores a 15 a 20 mg.dL⁻¹ podem determinar paralisia respiratória. Apenas níveis superiores a 25 mg.dL⁻¹ cursaram com parada cardíaca (EUSER; CIPOLLA, 2009; BARBOSA et al., 2010). A média dos níveis plasmáticos alcançados nesse estudo com a administração de 60 mg.kg⁻¹ de sulfato de magnésio foi 4,78 mg.dL⁻¹.

Assim como outros trabalhos (KUSSMAN et al., 1997; CZARNETZKI et al., 2010), a dose de 60 mg.kg⁻¹ de magnésio na população estudada mostrou-se segura, tendo seus níveis plasmáticos situados dentro da margem terapêutica para o tratamento da doença hipertensiva da gravidez.

Aproximadamente 48% dos pacientes que receberam sulfato de magnésio descreveram sensação de calor e 8,75% relataram dor no local da injeção. Apesar da alta incidência, os pacientes descreveram como de baixa intensidade e não foi necessária a realização de qualquer intervenção ou interrupção da administração do fármaco.

Outros autores também relaram incidência elevada para os mesmos sintomas. Em estudos com pacientes acima de 60 anos, utilizando 30 mg.kg⁻¹ de sulfato de magnésio, houve incidência de 50% de relatos de sensação de calor ou queimação no local da injeção (ROTAVA et al., 2013). Outro ensaio clínico utilizando 60 mg.kg⁻¹ do sulfato de magnésio encontrou incidência de 62,5% para os mesmos sintomas (CZARNETZKI et al., 2010).

A sensação de calor e rubor descrito pelos pacientes aparentemente é ocasionada pela vasodilatação causada pelo fármaco. A utilização de

midazolam como medicação pré-anestésica pode ter reduzido a incidência e a intensidade dos efeitos colaterais causados pelo sulfato de magnésio na atual pesquisa.

O sulfato de magnésio tem sido utilizado para atenuar a resposta cardiovascular à intubação traqueal. Estudo randomizado comparando doses diferentes de sulfato de magnésio (30, 40 e 50 mg.kg⁻¹) mostrou que mesmo nas menores doses, o fármaco atenua a resposta adrenérgica à intubação (HONARMAND et al., 2015).

Outro estudo avaliou a eficácia do sulfato de magnésio (30 mg.kg⁻¹) quando comparado à lidocaína (2 mg.kg⁻¹), demonstrando ausência de diferença estatística entre os dois fármacos quando analisou-se valores obtidos da pressão arterial. (MENDONÇA et al., 2016) O sulfato de magnésio aparentemente confere uma manutenção da estabilidade cardiovascular mais duradoura que a lidocaína após a manobra de intubação traqueal (MESBAH KIAEE et al., 2014).

No presente estudo, não houve alterações estatisticamente significativas de pressão arterial sistólica, média ou diastólica quando comparou-se os momentos anterior a administração da solução e 1 minuto após intubação traqueal em ambos os grupos (solução salina e sulfato de magnésio).

A ausência de variações pressóricas significativas nos grupos que receberam solução salina demonstra que a dose dos anestésicos (propofol e fentanil) promoveram adequada atenuação da resposta adrenérgica no grupo controle. Como a indução anestésica foi padronizada em todos os participantes do estudo, a avaliação da participação do sulfato de magnésio na atenuação da resposta adrenérgica foi prejudicada, pois os agentes anestésicos por si só conferiram essa proteção.

Houve um aumento discreto, porém estatisticamente significante, da frequência cardíaca após a intubação traqueal, nos pacientes que receberam sulfato de magnésio quando comparada ao grupo controle. Isto provavelmente

aconteceu devido à ação cardiovascular do magnésio, ocasionando vasodilatação arterial e consequentemente aumento reflexo da frequência cardíaca.

Neste ensaio clínico, todos os grupos apresentaram condições de intubação boas ou excelentes. Apenas os grupos que receberam $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de rocurônio, associados ou não a sulfato de magnésio, tiveram algum paciente em condições de intubação boas (12% em cada grupo). Os grupos restantes apresentaram condições de intubação excelentes na sua totalidade. A incidência de condições de intubação boa devido a leve reação à inserção do tubo traqueal ou insuflação do balonete foi praticamente igual nos grupos que receberam $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de rocurônio e no grupo com mesma dose associado ao sulfato de magnésio (11%).

A alta incidência de condições de intubação traqueal favoráveis encontradas neste ensaio clínico podem estar relacionadas ao momento de realização da manobra de intubação traqueal. Na sequência de estudo determinou-se que a intubação traqueal seria realizada após a determinação da latência do rocurônio aferida pela acelerometria do adutor do polegar.

No entanto, estudos já determinaram que o início de ação dos bloqueadores neuromusculares é mais rápido nos músculos que são relevantes para a manobra de intubação (adutores laríngeos, diafragmas e masseter) do que no músculo analisado (CANTINEAU et al., 1994; HEMMERLING; DONATI, 2003). Assim no momento da intubação traqueal, já existia bloqueio motor no adutor do polegar e consequentemente nos músculos intrínsecos da laringe.

Outros autores demonstraram a eficácia do sulfato de magnésio em proporcionar melhores condições de intubação traqueal. Um estudo clínico demonstrou que o sulfato de magnésio proporciona maior número de condições de intubações excelentes, em situações de intubação em sequência rápida, do que a utilização de ketamina, dose “priming” ou uso de 3 ED_{95} do rocurônio (AISSAOUI et al., 2012).

A utilização de sulfato de magnésio proporcionou melhores condições de intubação mesmo quando se optou pela não utilização de bloqueadores neuromusculares na indução anestésica (AISSAOUI et al., 2012). No entanto, seria desejável a investigação pós-operatória da incidência de rouquidão e dor na garganta nesses estudos, associando as melhores condições de intubação com menor sintomatologia decorrente da manipulação laríngea.

Além de aparentemente apresentar efeitos benéficos na anestesia como redução do consumo de anestésicos, redução da dor pós-operatória, atenuação da resposta adrenérgica à intubação traqueal, o sulfato de magnésio age potencializando o bloqueador neuromuscular sendo assim imprescindível a monitorização da função neuromuscular.

O sinergismo entre o sulfato de magnésio e os bloqueadores neuromusculares, em especial o rocurônio, pode determinar novas estratégias para intubação traqueal. No entanto, o modelo proposto pode ser inviável em algumas situações clínicas onde se faz necessária a intubação em sequência rápida com características emergenciais.

Apesar disso, a compreensão desse sinergismo abre a possibilidade de utilização de menores doses de rocurônio ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$) para intubação traqueal nas situações eletivas quando se utilizou o sulfato de magnésio como adjuvante anestésico, ou mesmo em casos onde o sulfato de magnésio foi utilizado por outros motivos (por exemplo, DHEG) necessitando-se de intubação traqueal em sequência rápida ($0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$).

Ensaio clínicos demonstraram a eficácia do sugamadex em reverter o bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurônio mesmo após administração prévia de sulfato de magnésio. A reversão mostrou-se completa e eficaz mesmo em bloqueios neuromusculares profundos e moderados. Para tal, utilizaram-se as mesmas doses de sugamadex preconizadas pelo fabricante para reverter o bloqueio neuromuscular provocado exclusivamente pelo rocurônio (CZARNETZKI et al., 2014; GERMANO FILHO et al., 2015).

As limitações do presente ensaio clínico foram a não avaliação do tempo de duração do bloqueio neuromuscular frente à associação dos fármacos e a composição predominante dos grupos pelo sexo feminino. A aleatorização dos pacientes em consulta pré-anestésica ocasionou um número de perdas maior que o desejado. Apesar dessas perdas, não houve redução do poder do teste ($> 80\%$) tomando como base o pior cenário de resultados (maior variabilidade e menor diferença entre grupos).

Novos estudos utilizando diferentes grupos populacionais, a avaliação da duração do bloqueio neuromuscular e uso de outras doses de sulfato de magnésio devem ser realizados.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A associação do rocurônio ao sulfato de magnésio, neste estudo, atingiu seu limite de potencialização com 2 ED₉₅ do rocurônio. Pacientes recebendo terapia com magnésio, onde se atinjam níveis plasmáticos comparados ao da pesquisa (paciente em tratamento de eclampsia, por exemplo) ou ainda quando utilizado magnésio como adjuvante dos anestésicos, podem ter a dose de indução em sequencia rápida reduzida para 2 ED₉₅. O conhecimento do perfil farmacocinético do rocurônio quando associado ao sulfato de magnésio permite o uso racional desse fármaco.

9 CONCLUSÕES

Nesta pesquisa, a associação do sulfato de magnésio (60 mg.kg^{-1}) com o rocurônio:

- nas doses de $0,3$ e $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ diminuiu a latência do bloqueador neuromuscular,
- não melhorou as condições de intubação traqueal, que em geral foram boas ou excelentes,
- nas doses $0,3$ e $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ promoveu elevação do fluxo sanguíneo regional, reduzindo tempo de latência do bloqueador neuromuscular
- promoveu elevação da frequência cardíaca, porém não alterou os níveis pressóricos (PAS, PAD e PAM) durante a indução anestésica e intubação traqueal.

10 REFÊRENCIAS

ADAMUS, M. et al. Influence of age and gender on the pharmacodynamic parameters of rocuronium during total intravenous anesthesia. **Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia**, v. 155, n. 4, p. 347–353, dez. 2011.

AHSAN, B. et al. The effects of magnesium sulphate on succinylcholine-induced fasciculation during induction of general anaesthesia. **JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 64, n. 10, p. 1151–1153, out. 2014.

AISSAOUI, Y. et al. Magnesium sulphate: an adjuvant to tracheal intubation without muscle relaxation- a randomised study. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 29, n. 8, p. 391–397, ago. 2012.

ALI, H. H.; UTTING, J. E.; GRAY, C. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. 1970. **British Journal of Anaesthesia**, v. 80, n. 4, p. 530-541–9, abr. 1998.

ALLEN, R. W.; JAMES, M. F.; UYS, P. C. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in hypertensive proteinuric pregnant patients by lignocaine, alfentanil and magnesium sulphate. **British Journal of Anaesthesia**, v. 66, n. 2, p. 216–223, fev. 1991.

ALMEIDA, M. C. S. DE. Succinilcolina: 50 anos de soberania. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 4, p. 513–514, jul. 2002.

ASHTON, W. B. et al. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation by magnesium sulphate with and without alfentanil in hypertensive proteinuric patients undergoing caesarean section. **British Journal of Anaesthesia**, v. 67, n. 6, p. 741–747, dez. 1991.

AUDIBERT, G.; DONATI, F. The onset of rocuronium, but not of vecuronium or mivacurium, is modified by tourniquet inflation. **Anesthesia and Analgesia**, v. 82, n. 4, p. 848–853, abr. 1996.

BAILIE, D. S. et al. Magnesium suppression of early afterdepolarizations and ventricular tachyarrhythmias induced by cesium in dogs. **Circulation**, v. 77, n. 6, p. 1395–1402, jun. 1988.

BAILLARD, C. et al. Tracheal intubation in routine practice with and without muscular relaxation: an observational study. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 22, n. 9, p. 672–677, set. 2005.

BANAI, S.; TZIVONI, D. Drug therapy for torsade de pointes. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 4, n. 2, p. 206–210, abr. 1993.

BARA, M.; GUIET-BARA, A.; DURLACH, J. Regulation of sodium and potassium pathways by magnesium in cell membranes. **Magnesium Research**, v. 6, n. 2, p. 167–177, jun. 1993.

BARBOSA, F. T. et al. Usos do sulfato de magnésio em obstetrícia e em anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 60, n. 1, p. 104–110, fev. 2010.

BELFORT, M. A.; MOISE, K. J. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: a randomized, placebo-controlled study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 167, n. 3, p. 661–666, set. 1992.

BERGEK, C.; ZDOLSEK, J. H.; HAHN, R. G. Non-invasive blood haemoglobin and plethysmographic variability index during brachial plexus block. **British Journal of Anaesthesia**, v. 114, n. 5, p. 812–817, maio 2015.

BODENHAMER, J. et al. Frequently nebulized beta-agonists for asthma: effects on serum electrolytes. **Annals of Emergency Medicine**, v. 21, n. 11, p. 1337–1342, nov. 1992.

BOWMAN, W. C. et al. Structure: action relationships among some desacetoxo analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat. **Anesthesiology**, v. 69, n. 1, p. 57–62, jul. 1988.

BRYSKIN, R.; WELDON, B. C. Dexmedetomidine and magnesium sulfate in the perioperative management of a child undergoing laparoscopic resection of bilateral pheochromocytomas. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 22, n. 2, p. 126–129, mar. 2010.

CAIRNS, C. B.; KRAFT, M. Magnesium attenuates the neutrophil respiratory burst in adult asthmatic patients. **Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine**, v. 3, n. 12, p. 1093–1097, dez. 1996.

CANTINEAU, J. P. et al. Neuromuscular effects of rocuronium on the diaphragm and adductor pollicis muscles in anesthetized patients. **Anesthesiology**, v. 81, n. 3, p. 585–590, set. 1994.

CARDOSO, L. S. M.; MARTINS, C. R.; TARDELLI, M. A. Efeitos da lidocaína por via venosa sobre a farmacodinâmica do rocurônio. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 55, n. 4, p. 371–380, ago. 2005.

COLEMAN, C. I. et al. Intravenous magnesium sulfate enhances the ability of dofetilide to successfully cardiovert atrial fibrillation or flutter: results of the Dofetilide and Intravenous Magnesium Evaluation. **Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology**, v. 11, n. 7, p. 892–895, 1 jul. 2009.

COOK, R. C. et al. Prophylactic Intravenous Magnesium Sulphate in Addition to Oral - Blockade Does Not Prevent Atrial Arrhythmias After Coronary Artery or Valvular Heart Surgery: A Randomized, Controlled Trial. **Circulation**, v. 120, n. 11, p. S163–169, 15 set. 2009.

CORMACK, R. S.; LEHANE, J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. **Anaesthesia**, v. 39, n. 11, p. 1105–1111, nov. 1984.

CZARNETZKI, C. et al. Time course of rocuronium-induced neuromuscular block after pre-treatment with magnesium sulphate: a randomised study. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 54, n. 3, p. 299–306, mar. 2010.

CZARNETZKI, C. et al. Intravenous lidocaine has no impact on rocuronium-induced neuromuscular block. Randomised study. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 56, n. 4, p. 474–481, abr. 2012.

CZARNETZKI, C. et al. Efficacy of Sugammadex for the Reversal of Moderate and Deep Rocuronium-induced Neuromuscular Block in Patients Pretreated with Intravenous Magnesium. **Anesthesiology**, v. 121, n. 1, p. 59–67, jul. 2014.

DAHABA, A. A. et al. Geographic regional differences in rocuronium bromide dose-response relation and time course of action: an overlooked factor in determining recommended dosage. **Anesthesiology**, v. 104, n. 5, p. 950–953, maio 2006.

DEL CASTILLO, J.; ENGBAEK, L. The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. **The Journal of Physiology**, v. 124, n. 2, p. 370–384, maio 1954.

DOMINO, K. B. et al. Airway injury during anesthesia: a closed claims analysis. **Anesthesiology**, v. 91, n. 6, p. 1703–1711, dez. 1999.

DONATI, F. Onset of action of relaxants. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 35, n. 3, p. S52–S58, maio 1988.

DONATI, F.; MEISTELMAN, C. A kinetic-dynamic model to explain the relationship between high potency and slow onset time for neuromuscular blocking drugs. **Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics**, v. 19, n. 5, p. 537–552, out. 1991.

DONATI, F.; PLAUD, B.; MEISTELMAN, C. A method to measure elicited contraction of laryngeal adductor muscles during anesthesia. **Anesthesiology**, v. 74, n. 5, p. 827–832, maio 1991.

DULEY, L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. **Seminars in Perinatology**, v. 33, n. 3, p. 130–137, jun. 2009.

DURMUS, M. et al. Remifentanil with thiopental for tracheal intubation without muscle relaxants. **Anesthesia and Analgesia**, v. 96, n. 5, p. 1336–1339, maio 2003.

EL-ORBANY, M.; CONNOLLY, L. A. Rapid sequence induction and intubation: current controversy. **Anesthesia and Analgesia**, v. 110, n. 5, p. 1318–1325, maio 2010.

ELIN, R. J. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 102, n. 5, p. 616–622, nov. 1994.

ELSHARNOUBY, N. M.; ELSHARNOUBY, M. M. Magnesium sulphate as a technique of hypotensive anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 96, n. 6, p. 727–731, jun. 2006.

ENEKVIST, B.; JOHANSSON, A. Pulse perfusion value predicts eye opening after sevoflurane anaesthesia: an explorative study. **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v. 29, n. 4, p. 461–465, ago. 2015.

EUSER, A. G.; CIPOLLA, M. J. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. **Stroke**, v. 40, n. 4, p. 1169–1175, abr. 2009.

FAWCETT, W. J.; HAXBY, E. J.; MALE, D. A. Magnesium: physiology and pharmacology. **British Journal of Anaesthesia**, v. 83, n. 2, p. 302–320, ago. 1999.

FAZEKAS, T. et al. Magnesium and the heart: antiarrhythmic therapy with magnesium. **Clinical Cardiology**, v. 16, n. 11, p. 768–774, nov. 1993.

FOLDES, F. Rapid tracheal intubation with non-depolarizing neuromuscular blocking drugs: the priming principle. **British Journal of Anaesthesia**, v. 56, n. 6, p. 663, jun. 1984.

FUCHS-BUDER, T. et al. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. **British Journal of Anaesthesia**, v. 74, n. 4, p. 405–409, abr. 1995.

FUCHS-BUDER, T. et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 51, n. 7, p. 789–808, ago. 2007.

GERMANO FILHO, P. A. et al. Effect of magnesium sulphate on sugammadex reversal time for neuromuscular blockade: a randomised controlled study. **Anaesthesia**, v. 70, n. 8, p. 956–961, ago. 2015.

GHODRATY, M. R. et al. The effects of magnesium sulfate on neuromuscular blockade by cisatracurium during induction of anesthesia. **Journal of Anesthesia**, v. 26, n. 6, p. 858–863, dez. 2012.

GHONEIM, M. M.; LONG, J. P. The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. **Anesthesiology**, v. 32, n. 1, p. 23–27, jan. 1970.

GIJSENBORG, F. et al. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. **Anesthesiology**, v. 103, n. 4, p. 695–703, out. 2005.

GINOSAR, Y. et al. Sympathectomy-mediated vasodilatation: a randomized concentration ranging study of epidural bupivacaine. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 56, n. 3, p. 213–221, 28 abr. 2009.

GULER, A. et al. Magnesium sulfate pretreatment reduces myoclonus after etomidate. **Anesthesia and Analgesia**, v. 101, n. 3, p. 705–709, set. 2005.

GUPTA, K.; VOHRA, V.; SOOD, J. The role of magnesium as an adjuvant during general anaesthesia. **Anaesthesia**, v. 61, n. 11, p. 1058–1063, nov. 2006.

HALHALI, A. et al. Calcitonin gene and parathyroid hormone-related peptides in preeclampsia: effects of magnesium sulfate. **Obstetrics and Gynecology**, v. 97, n. 6, p. 893–897, jun. 2001.

HAN, D. W. et al. Significance of the injection timing of ephedrine to reduce the onset time of rocuronium. **Anaesthesia**, v. 63, n. 8, p. 856–860, ago. 2008.

HAN, T. H.; MARTYN, J. A. J. Onset and effectiveness of rocuronium for rapid onset of paralysis in patients with major burns: priming or large bolus. **British Journal of Anaesthesia**, v. 102, n. 1, p. 55–60, jan. 2009.

HANS, P.; DEWÉ, W.; ALBERT, A. Onset time of neuromuscular block and intubating conditions: influence of different stimulation patterns. **Acta Anaesthesiologica Belgica**, v. 48, n. 1, p. 15–21, jan. 1997.

HEIER, T.; CALDWELL, J. E. Rapid tracheal intubation with large-dose rocuronium: a probability-based approach. **Anesthesia and Analgesia**, v. 90, n. 1, p. 175–179, jan. 2000.

HEMMERLING, T. M.; DONATI, F. Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugator supercilii muscle: a review. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 50, n. 8, p. 779–794, out. 2003.

HERROEDER, S. et al. Magnesium- essentials for anesthesiologists. **Anesthesiology**, v. 114, n. 4, p. 971–993, abr. 2011.

HONARMAND, A. et al. Different doses of intravenous Magnesium sulfate on cardiovascular changes following the laryngoscopy and tracheal intubation: A double-blind randomized controlled trial. **Journal of Research in Pharmacy Practice**, v. 4, n. 2, p. 79–84, jun. 2015.

HORIE, M.; IRISAWA, H.; NOMA, A. Voltage-dependent magnesium block of adenosine-triphosphate-sensitive potassium channel in guinea-pig ventricular cells. **The Journal of Physiology**, v. 387, p. 251–272, jun. 1987.

HUANG, B. et al. Oximetry-derived perfusion index as an early indicator of CT-guided thoracic sympathetic blockade in palmar hyperhidrosis. **Clinical Radiology**, v. 68, n. 12, p. 1227–1232, dez. 2013.

HULL, C. J. Pheochromocytoma. Diagnosis, preoperative preparation and anaesthetic management. **British Journal of Anaesthesia**, v. 58, n. 12, p. 1453–1468, dez. 1986.

ISHIGAKI, S.; MASUI, K.; KAZAMA, T. Saline Flush After Rocuronium Bolus Reduces Onset Time and Prolongs Duration of Effect: A Randomized Clinical Trial. **Anesthesia and Analgesia**, v. 122, n. 3, p. 706–711, mar. 2016.

IWASAKI, H. et al. The effect of cardiac output on the onset of neuromuscular block by vecuronium. **Anaesthesia**, v. 50, n. 4, p. 361–362, abr. 1995.

JAMES, M. F. et al. Interactions of adrenaline and magnesium on the cardiovascular system of the baboon. **Magnesium**, v. 7, n. 1, p. 37–43, jun. 1988.

JAMES, M. F. Use of magnesium sulphate in the anaesthetic management of phaeochromocytoma: a review of 17 anaesthetics. **British Journal of Anaesthesia**, v. 62, n. 6, p. 616–623, jun. 1989.

JAMES, M. F.; CORK, R. C.; DENNETT, J. E. Succinylcholine pretreatment with magnesium sulfate. **Anesthesia and Analgesia**, v. 65, n. 4, p. 373–376, abr. 1986.

JAMES, M. F.; CRONJÉ, L. Pheochromocytoma Crisis: The Use of Magnesium Sulfate. **Anesthesia and Analgesia**, v. 99, n. 3, p. 680–686, set. 2004.

JAMES, M. F.; SCHENK, P. A.; VAN DER VEEN, B. W. Priming of pancuronium with magnesium. **British Journal of Anaesthesia**, v. 66, n. 2, p. 247–249, fev. 1991.

KAYE, P.; O’SULLIVAN, I. The role of magnesium in the emergency department. **Emergency Medicine Journal**, v. 19, n. 4, p. 288–291, jul. 2002.

KEW, K. M.; KIRTCHUK, L.; MICHELL, C. I. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. In: KEW, K. M. (Ed.). . **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2014. p. CD010909.

KIM, K. S. et al. The dose effect of ephedrine on the onset time of vecuronium. **Anesthesia and Analgesia**, v. 96, n. 4, p. 1042–1046, abr. 2003.

KIM, M. H. et al. The effect of magnesium sulphate on intubating condition for rapid-sequence intubation: a randomized controlled trial. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 27, n. 7, p. 595–601, nov. 2015.

KIM, M. H. et al. A randomised controlled trial comparing rocuronium priming, magnesium pre-treatment and a combination of the two methods. **Anaesthesia**, v. 67, n. 7, p. 748–754, jul. 2012.

KIM, S. H.; SO, K.-Y.; JUNG, K.-T. Effect of magnesium sulfate pretreatment on onset and recovery characteristics of cisatracurium. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 62, n. 6, p. 518–523, jun. 2012.

KIRKEGAARD-NIELSEN, H.; CALDWELL, J. E.; BERRY, P. D. Rapid tracheal intubation with rocuronium: a probability approach to determining dose. **Anesthesiology**, v. 91, n. 1, p. 131–136, jul. 1999.

KOMATSU, R. et al. Ephedrine fails to accelerate the onset of neuromuscular block by vecuronium. **Anesthesia and Analgesia**, v. 97, n. 2, p. 480–483, ago. 2003.

KORHONEN, I.; YLI-HANKALA, A. Photoplethysmography and nociception. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 53, n. 8, p. 975–985, set. 2009.

KOVACS, G. et al. Acute airway management in the emergency department by non-anesthesiologists. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 51, n. 2, p. 174–180, fev. 2004.

KRENDEL, D. A. Hypermagnesemia and neuromuscular transmission. **Seminars in Neurology**, v. 10, n. 1, p. 42–45, mar. 1990.

KRISHNAMOHAN, A.; SIRIWARDANA, V.; SKOWNO, J. J. Using a pulse oximeter to determine clinical depth of anesthesia-investigation of the utility of the perfusion index. **Paediatric Anaesthesia**, v. 26, n. 11, p. 1106–1111, ago. 2016.

KUSSMAN, B. et al. Administration of magnesium sulphate before rocuronium: effects on speed of onset and duration of neuromuscular block. **British Journal of Anaesthesia**, v. 79, n. 1, p. 122–124, jul. 1997.

LEE, C.; KATZ, R. L. Clinical implications of new neuromuscular concepts and agents: so long, neostigmine! So long, sux! **Journal of Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 43–49, mar. 2009.

LEE, C.; ZHANG, X.; KWAN, W. F. Electromyographic and mechanomyographic characteristics of neuromuscular block by magnesium sulphate in the pig. **British Journal of Anaesthesia**, v. 76, n. 2, p. 278–283, fev. 1996.

LEVY, J. H. et al. Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased doses under N₂O/O₂-sufentanil anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, v. 78, n. 2, p. 318–321, fev. 1994.

LEYKIN, Y. et al. The effects of low-dose ephedrine on intubating conditions following low-dose priming with cisatracurium. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 22, n. 6, p. 425–431, set. 2010.

LIEUTAUD, T. et al. Muscle relaxation and increasing doses of propofol improve intubating conditions. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 50, n. 2, p. 121–126, fev. 2003.

LIMA, A. P.; BEELEN, P.; BAKKER, J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. **Critical Care Medicine**, v. 30, n. 6, p. 1210–1213, jun. 2002.

LOYOLA, Y. C. S. et al. Influência da lidocaína no bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurnônio: estudo em preparação nervo frênico-diafragma de rato. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 56, n. 2, p. 147–156, abr. 2006.

MAK, D. O.; FOSKETT, J. K. Effects of divalent cations on single-channel conduction properties of Xenopus IP₃ receptor. **The American Journal of Physiology**, v. 275, n. 1, p. C179–188, jul. 1998.

MCCOURT, K. C. et al. Comparison of rocuronium and suxamethonium for use during rapid sequence induction of anaesthesia. **Anaesthesia**, v. 53, n. 9, p. 867–871, set. 1998.

MCCOY, E. P. et al. The influence of the duration of control stimulation on the onset and recovery of neuromuscular block. **Anesthesia and Analgesia**, v. 80, n. 2, p. 364–367, fev. 1995.

MENCKE, T. et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. **Anesthesiology**, v. 98, n. 5, p. 1049–1056, maio 2003.

MENCKE, T. et al. Intubating conditions and side effects of propofol, remifentanyl and sevoflurane compared with propofol, remifentanyl and rocuronium: a randomised, prospective, clinical trial. **BMC Anesthesiology**, v. 14, p. 39, maio 2014.

MENDONÇA, F. T. et al. Effects of lidocaine and magnesium sulfate in attenuating hemodynamic response to tracheal intubation: single-center, prospective, double-blind, randomized study. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 67, n. 1, p. 50-56, mar. 2016.

MESBAH KIAEE, M. et al. The effect of intravenous magnesium sulfate and lidocaine in hemodynamic responses to endotracheal intubation in elective coronary artery bypass grafting: a randomized controlled clinical trial. **Anesthesiology and Pain Medicine**, v. 4, n. 3, p. e15905, ago. 2014.

METTERLEIN, T. et al. Magnesium Does Not Influence the Clinical Course of Succinylcholine-Induced Malignant Hyperthermia. **Anesthesia and Analgesia**, v. 112, n. 5, p. 1174–1178, maio 2011.

MILLS, R.; LEADBEATER, M.; RAVALIA, A. Intravenous magnesium sulphate in the management of refractory bronchospasm in a ventilated asthmatic. **Anaesthesia**, v. 52, n. 8, p. 782–785, ago. 1997.

MINAMI, T.; ADACHI, T.; FUKUDA, K. An effective use of magnesium sulfate for intraoperative management of laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in a pediatric patient. **Anesthesia and Analgesia**, v. 95, n. 5, p. 1243–1244, nov. 2002.

MONYER, H. et al. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes. **Science**, v. 256, n. 5060, p. 1217–1221, maio 1992.

MORO, E. T. et al. Effect of propofol in combination with ephedrine upon the onset time of cisatracurium. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, n. 3, p. 272–275, maio 2007.

MORO, E. T.; MÓDOLO, N. S. P. Indução Anestésica com a Técnica de Sequência Rápida. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n. 4, p. 595–606, ago. 2004.

MORRIS, J.; COOK, T. M. Rapid sequence induction: a national survey of practice. **Anaesthesia**, v. 56, n. 11, p. 1090–1097, nov. 2001.

MUNHOZ, D. DA C.; BRAGA, A. DE F. DE A.; POTERIO, G. M. B. Influence of stimulation frequency on rocuronium and pancuronium-induced neuromuscular block onset: acceleromyography evaluation. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n. 1, p. 3–12, fev. 2004.

NAVA-OCAMPO, A. A. et al. Meta-analysis of the differences in the time to onset of action between rocuronium and vecuronium. **Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology**, v. 33, n. 1–2, p. 125–130, 2006.

O'FLAHERTY, J. E.; LIN, C. X. Does ketamine or magnesium affect posttonsillectomy pain in children? **Paediatric Anaesthesia**, v. 13, n. 5, p. 413–421, jun. 2003.

OZCAN, P. E. et al. Role of magnesium sulfate in postoperative pain management for patients undergoing thoracotomy. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 21, n. 6, p. 827–831, dez. 2007.

PURI, G. D. et al. The effect of magnesium sulphate on hemodynamics and its efficacy in attenuating the response to endotracheal intubation in patients with coronary artery disease. **Anesthesia and Analgesia**, v. 87, n. 4, p. 808–811, out. 1998.

ROSS, R. M.; BAKER, T. An effect of magnesium on neuromuscular function in parturients. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 8, n. 3, p. 202–204, maio 1996.

ROTAVA, P. et al. Effects of magnesium sulphate on the pharmacodynamics of rocuronium in patients aged 60 years and older: A randomised trial. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 30, n. 10, p. 599–604, out. 2013.

ROWE, B. H. et al. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, p. CD001490, jan. 2000.

SAGSÖZ, N.; KÜÇÜKÖZKAN, T. The effect of treatment on endothelin-1 concentration and mean arterial pressure in preeclampsia and eclampsia. **Hypertension in Pregnancy**, v. 22, n. 2, p. 185–191, jan. 2003.

SAKURABA, S. et al. Pretreatment with magnesium sulphate is associated with less succinylcholine-induced fasciculation and subsequent tracheal intubation-induced hemodynamic changes than precurarization with vecuronium during rapid sequence induction. **Acta Anaesthesiologica Belgica**, v. 57, n. 3, p. 253–257, 2006.

SAMSOON, G. L.; YOUNG, J. R. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. **Anaesthesia**, v. 42, n. 5, p. 487–490, maio 1987.

SANTIVERI, X. et al. Ephedrine shortens the onset of action of rocuronium but not atracurium. **Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion**, v. 50, n. 4, p. 176–181, abr. 2003.

SANTOS, S. J. Colecistectomia: aspectos técnicos e indicações para o tratamento da litíase biliar e das neoplasias. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 41, n. 4, p. 449-464, dez. 2008

SASAKI, R. et al. Extracellular magnesium ion modifies the actions of volatile anesthetics in area CA1 of rat hippocampus in vitro. **Anesthesiology**, v. 96, n. 3, p. 681–687, mar. 2002.

SCHENK, P. et al. Intravenous magnesium sulfate for bronchial hyperreactivity: a randomized, controlled, double-blind study. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 69, n. 5, p. 365–371, maio 2001.

SCHLAICH, N. et al. Remifentanyl and propofol without muscle relaxants or with different doses of rocuronium for tracheal intubation in outpatient anaesthesia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 44, n. 6, p. 720–726, jul. 2000.

SCHNIDER, T. W. et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. **Anesthesiology**, v. 88, n. 5, p. 1170–1182, maio 1998.

SCHREIBER, J.-U. et al. Prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a meta-analysis of randomized trials. **Anesthesiology**, v. 103, n. 4, p. 877–884, out. 2005.

SEITSONEN, E. R. J. et al. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 49, n. 3, p. 284–292, mar. 2005.

SEYHAN, T. O. et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 96, n. 2, p. 247–252, 1 fev. 2006.

SHIMOSAWA, T. et al. Magnesium inhibits norepinephrine release by blocking N-type calcium channels at peripheral sympathetic nerve endings. **Hypertension**, v. 44, n. 6, p. 897–902, dez. 2004.

SIBAI, B.; DEKKER, G.; KUPFERMINC, M. Pre-eclampsia. **Lancet (London, England)**, v. 365, n. 9461, p. 785–799, fev. 2005.

SKORODIN, M. S. et al. Magnesium sulfate potentiates several cardiovascular and metabolic actions of terbutaline. **Chest**, v. 105, n. 3, p. 701–705, mar. 1994.

SPIVEY, W. H.; SKOBELOFF, E. M.; LEVIN, R. M. Effect of magnesium chloride on rabbit bronchial smooth muscle. **Annals of Emergency Medicine**, v. 19, n. 10, p. 1107–1112, out. 1990.

STEINLECHNER, B. et al. Magnesium moderately decreases remifentanyl dosage required for pain management after cardiac surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 96, n. 4, p. 444–449, abr. 2006.

STEVENS, J. B.; WHEATLEY, L. Tracheal intubation in ambulatory surgery patients: using remifentanyl and propofol without muscle relaxants. **Anesthesia and Analgesia**, v. 86, n. 1, p. 45–49, jan. 1998.

SZMUK, P. et al. The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine. **Anesthesia and Analgesia**, v. 90, n. 5, p. 1217–1219, maio 2000.

TAKEYAMA, M. et al. Impact of skin incision on the pleth variability index. **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v. 25, n. 4, p. 215–221, ago. 2011.

TELICI, L. et al. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. **British Journal of Anaesthesia**, v. 89, n. 4, p. 594–598, out. 2002.

THADEU GALVÃO VIANNA, P. et al. Tempo de Latência e duração do Efeito do Brometo de Rocurônio no Paciente submetido ao Transplante Renal. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 50, n. 2, p. 98-104, mar. 2000.

THEL, M. C. et al. Randomised trial of magnesium in in-hospital cardiac arrest. Duke Internal Medicine Housestaff. **Lancet**, v. 350, n. 9087, p. 1272–1276, nov. 1997.

TOUYZ, R. M. Magnesium in clinical medicine. **Frontiers in Bioscience: a Journal and Virtual Library**, v. 9, p. 1278–1293, maio 2004.

TOYAMA, S. et al. Perfusion index derived from a pulse oximeter can predict the incidence of hypotension during spinal anaesthesia for Caesarean delivery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 111, n. 2, p. 235–241, ago. 2013.

TOYOSHIMA, C.; MIZUTANI, T. Crystal structure of the calcium pump with a bound ATP analogue. **Nature**, v. 430, n. 6999, p. 529–535, jul. 2004.

TRAN, D. T. T. et al. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, p. CD002788, 2015.

TZIVONI, D. et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. **Circulation**, v. 77, n. 2, p. 392–397, fev. 1988.

WON, Y. J. et al. The effect of phenylephrine on the onset time of rocuronium. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 59, n. 4, p. 244, out. 2010.

WU, H.-L.; YE, T.-H.; SUN, L. Effects of atracurium pretreatment with magnesium on speed of onset, duration, and recovery of neuromuscular blockade. **Acta Academiae Medicinae Sinicae**, v. 31, n. 1, p. 73–76, fev. 2009.

WULF, H. et al. Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 45, n. 6, p. 526–532, jun. 1998.

YAMAZAKI, H.; NISHIYAMA; SUZUKI. Use of perfusion index from pulse oximetry to determine efficacy of stellate ganglion block. **Local and Regional Anesthesia**, p. 9, mar. 2012.

ZHENG, D. et al. Acute cardiovascular effects of magnesium and their relationship to systemic and myocardial magnesium concentrations after short infusion in awake sheep. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 297, n. 3, p. 1176–1183, jun. 2001.

ZIPES, D. P. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 48, n. 5, p. e247–e346, set. 2006.