

SEBASTIÃO ERNESTO DA SILVA FILHO

Estratégia para cálculo da dose de sulfato de magnésio no paciente obeso: ensaio encoberto e com distribuição aleatória

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória

Área de concentração: Anestesia e Analgesia

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Edson Vieira

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva Filho, Sebastião Ernesto da

Estratégia para cálculo da dose de sulfato de magnésio no paciente obeso :
ensaio encoberto e com distribuição aleatória / Sebastião Ernesto da Silva Filho
-- São Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória.
Área de concentração: Anestesia e Analgesia.

Orientador: Joaquim Edson Vieira.

Descritores: 1. Analgesia 2. Analgésicos opioides 3. Bloqueio neuromuscular
4. Dor pós-operatória 5. Obesidade 6. Sulfato de magnésio

USP/FM/DBD-098/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

À minha linda e amada esposa, Mirian, que com sua sabedoria e paciência, pavimentou meu caminho para que eu chegasse mais longe do que mereço.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que sempre iluminou meu caminho e me deu energia para continuar sonhando sempre.

Ao Professor Doutor Joaquim Edson Vieira, que com seu jeito simples e toda a sua sabedoria, não conseguiu fugir de mim.

À minha referência estatística, Professor José Alberto Dulluca, que teve paciência para me fazer entender o que eu precisava para o suporte desta pesquisa.

Aos meus residentes e aos colegas do Hospital da Sociedade de Beneficência Portuguesa de Santos, que tanto contribuíram para a redução de meu esforço nesta tarefa.

A minha mulher e companheira de tantas jornadas, sem a qual eu não chegaria tão longe.

A minha família, que me deu inspiração para tentar sempre ser o melhor de mim mesmo, e força para mostrar que somos pequenas, mas importantes peças na engrenagem do universo, e temos que fazer a nossa parte para ajudar a mantê-lo saudável.

Aos que me deram energia e força por acreditarem em mim, porque eu não poderia falhar com eles.

Financiamento

Os custos para a realização do ensaio foram cobertos pelos autores e pelo hospital onde foi realizado.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana,
Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão
de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo Primário	8
2.2 Objetivos Secundários.....	8
3 MÉTODOS	9
3.1 Registro	10
3.2 Desenho do Ensaio	10
3.3 Linha do Tempo.....	11
3.4 Participantes.....	11
3.5 Coleta de Dados.....	12
3.6 Intervenções.....	13
3.7 Tamanho da Amostra	16
3.8 Sorteio dos Grupos.....	16
3.9 Desfechos	17
3.10 Métodos Estatísticos	18
4 RESULTADOS.....	19
4.1 Hipótese 1	21
4.2 Hipótese 2	24
4.3 Hipótese 3	25
5 DISCUSSÃO	28
6 CONCLUSÃO	36
7 ANEXOS	38
8 REFERÊNCIAS.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	- Anestesia geral
APA	- Avaliação pré-anestésica
ASA	- Sociedade Americana de Anestesiologistas (<i>American Society of Anesthesiologists</i>)
BNM	- Bloqueio neuromuscular
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
DP	- Desvio padrão
ENV	- Escala numérica verbal
GC	- Grupo controle
GNO	- Grupo não obeso
GPC	- Grupo peso corporal ideal corrigido
GPR	- Grupo peso corporal real
IC	- Intervalo de confiança
IMC	- Índice de massa corporal
Mg	- Magnésio
NMDA	- N-metil-D-Aspartato
OEDC	- Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento
PCC	- Peso corporal ideal corrigido
PCI	- Peso corporal ideal
PCT	- Peso corporal total
SM	- Sulfato de magnésio
SPSS	- <i>Statistical Package for Social Sciences</i> (Pacote Estatístico para Ciências Sociais)
SQE	- Sequência de quatro estímulos
SS	- Solução salina
TCI	- <i>Target controlled infusion</i> (infusão alvo controlada)
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Vd	- Volume de distribuição

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Incidência histórica de obesidade e projeção futura em alguns países da OECD ⁶	3
Figura 2 - Fluxograma geral do projeto	11
Figura 3 - Distribuição aleatória em grupos de forma encoberta para participantes e equipe.....	11
Figura 4 - Apresentação dos grupos e desfechos estudados	11
Figura 5 - Fluxograma CONSORT	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos, tempo de anestesia e distribuição	21
Tabela 2 - Médias e IC 95% de doses de opioide e maior escore de dor.....	24
Tabela 3 - Medianas (mínimo - máximo) e valor de p para comparação de latência e duração total do bloqueio neuromuscular entre grupos	25
Tabela 4 - Concentrações sanguíneas médias de Mg (mg.ml ⁻¹) nos grupos durante o estudo	27

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Médias e intervalos de confiança para o escore de dor (maior dor)	22
Gráfico 2 - Médias e intervalos de confiança para a dosagem de opioide por grupo	23
Gráfico 3 - Concentração sanguínea de magnésio ao longo do estudo	26

RESUMO

Silva Filho SE. *Estratégia para cálculo da dose de sulfato de magnésio no paciente obeso: ensaio encoberto e com distribuição aleatória* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução e Objetivos: sulfato de magnésio mostrou ação analgésica e com grande vantagem na redução da dor pós-operatória e do consumo de analgésicos. Embora os pacientes obesos tenham recebido sulfato de magnésio e aproveitado seus efeitos benéficos, existe uma lacuna no conhecimento de sua farmacologia nessa população. Não há evidência para se apontar como superior o cálculo da dose desse fármaco usando o peso real, o peso ideal ou ideal corrigido desses pacientes. Este ensaio comparou a analgesia pós-operatória, e eventual interferência na ação do bloqueador neuromuscular entre duas estratégias de cálculo desta dose e as concentrações sanguíneas de magnésio geradas, usando o peso ideal corrigido e o peso real dos pacientes obesos. **Métodos:** uma amostra de 75 pacientes obesos programados para colecistectomia por via laparoscópica foi distribuída aleatoriamente em três grupos. No grupo controle os pacientes receberam apenas anestesia geral. No grupo peso real os pacientes receberam anestesia geral e sulfato de magnésio na dose de 40 mg.kg^{-1} de peso real. No grupo peso ideal corrigido os pacientes receberam anestesia geral e sulfato de magnésio na dose de 40 mg.kg^{-1} de peso ideal corrigido. **Resultados:** os pacientes dos grupos que receberam sulfato de magnésio apresentaram redução significativa no consumo de morfina ($p \leq 0,001$) bem como na escala de dor no pós-operatório ($p = 0,006$) quando comparados com o grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos que receberam sulfato de magnésio quanto ao consumo de morfina ($p = 0,323$) ou nos escores de dor ($p = 0,082$). Não houve diferença significativa entre os três grupos nos desfechos estudados relacionados com recuperação do

bloqueio neuromuscular induzido pelo cisatracúrio (duração total do efeito $p = 0,181$). Não houve diferença estatística entre os grupos nas concentrações sanguíneas médias de magnésio entre os pacientes que receberam doses diferentes desse fármaco. **Conclusão:** sulfato de magnésio reduziu dor e consumo de analgésico sem alterar o efeito do cisatracúrio em obesos submetidos à colecistectomia. Não há diferença no efeito analgésico ou na concentração sérica de magnésio em obesos que recebem 40 mg.kg^{-1} pelo peso real ou ideal corrigido.

Descritores: Analgesia; Analgésicos opioides; Bloqueio neuromuscular; Dor pós-operatória; Obesidade; Sulfato de magnésio.

ABSTRACT

Silva Filho SE. *Strategy to calculate magnesium sulfate dose in obese patients: a randomized blind trial* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction and Objectives: magnesium sulfate has shown analgesic properties with essential advantages related to reducing pain and analgesic consumption in the postoperative period. Although obese patients have received magnesium sulfate and have taken many benefits from it, there is a knowledge gap regarding the pharmacology of this substance in this population. There is no evidence to support the use of real, ideal, or corrected ideal body weight in calculating the dose of this medication. This trial aimed to compare postoperative analgesia and the possibility of interfering with the action of the neuromuscular blocking agent, between two alternative doses, using the actual or corrected ideal body weight to calculate them. It also compared the resulting blood concentration of magnesium in each group. **Methods:** a sample of 75 obese patients scheduled to undergo laparoscopic cholecystectomy was randomly assigned to three groups. Patients in the control group underwent only general anesthesia. In the actual weight group patients were given general anesthesia plus magnesium sulfate 40 mg.kg⁻¹ of actual weight. In the corrected ideal body weight group general anesthesia was associated with magnesium sulfate 40 mg.kg⁻¹ of corrected ideal body weight. **Results:** the patients from the groups receiving magnesium sulfate showed a significant decrease in the morphine consumption ($p \leq 0.001$) and in the pain scores ($p = 0.006$) during the postoperative period, when compared to the control group. There was no significant difference in the consumption of morphine ($p = 0.323$) or in the pain scores ($p = 0.082$) between the groups that received magnesium sulfate. In addition, there was no difference in the total duration of

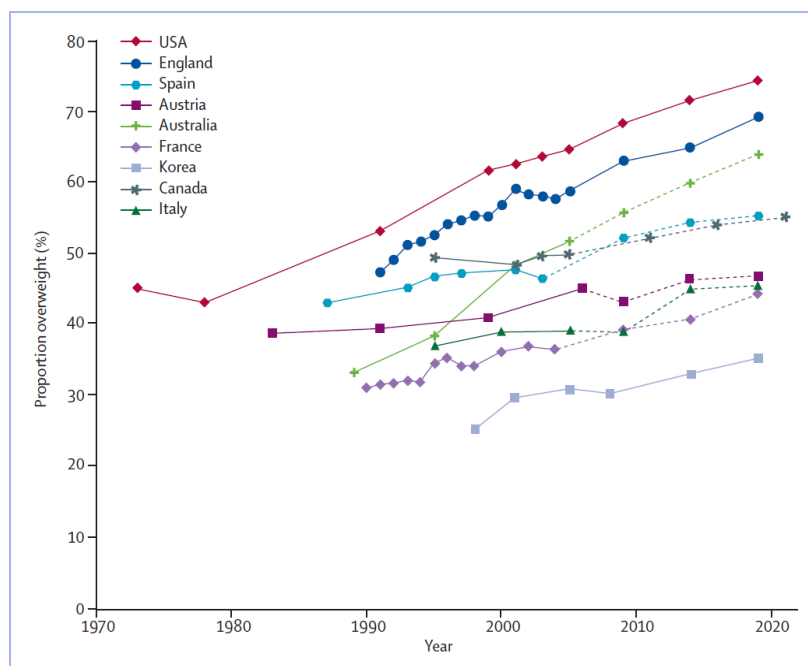
neuromuscular block induced by cisatracurium between the three groups ($p = 0.181$). The groups of patients who received magnesium sulfate had similar blood magnesium concentrations throughout the study, despite different doses in each group. **Conclusions:** magnesium sulfate has decreased postoperative pain and morphine consumption without affecting cisatracurium recovery time in obese patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. There was no difference in analgesia or blood magnesium concentrations among obese patients who received magnesium sulfate 40 mg.kg^{-1} using actual body weight compared to corrected ideal body weight.

Descriptors: Analgesia; Opioid analgesics; Neuromuscular blockade; Postoperative pain; Obesity; Magnesium sulphate.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é um distúrbio que tem causa multifatorial¹, com manifestações clínicas bastante variáveis e possibilidade de redução importante na reserva fisiológica do paciente, sendo comum pacientes obesos evoluírem com hipertensão arterial, diabetes mellitus, doenças pulmonares crônicas e apneia obstrutiva do sono, entre outras condições^{2,3}. Esses fatores adicionam preocupação maior em relação tanto à analgesia intra e pós-operatória adequada para redução de morbidade, quanto a efeitos adversos que trazem maior risco para essa população^{2,3}.

O acelerado aumento na incidência e prevalência mundial da obesidade empresta a essa condição características alarmantes que levam os pesquisadores a encará-la como uma verdadeira epidemia mundial⁴⁻⁶ (Figura 1). A obesidade reduz a expectativa de vida e eleva os custos com saúde pública, reduzindo o produto interno bruto dos países, conforme relatório de 2019 da Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento (OECD). Toda esta situação se reflete no aumento progressivo da frequência de pacientes obesos nas salas de cirurgia.



OECD: Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento.

Figura 1 - Incidência histórica de obesidade e projeção futura em alguns países da OECD⁶

A condução da analgesia intra e pós-operatória tem se baseado na administração de morfina e derivados opioides. Ao longo dos anos as publicações se sucederam com informações relacionadas aos efeitos adversos desse grupo de substâncias, que envolviam, por exemplo, dependência⁷, disfunção cognitiva, constipação, depressão, infecção, depressão respiratória, prurido, náuseas e vômitos⁸, tolerância e hiperalgesia, recorrência de doença oncológica⁸⁻¹⁰.

Várias alternativas têm sido adicionadas como adjuvantes analgésicos, tais como agonistas α -2 adrenérgicos^{11,12}, cetamina^{13,14} e anestesia regional¹⁵, mostrando grande auxílio na redução do consumo de opioides. Egan¹⁶ publicou um interessante artigo falando das vantagens da redução da dose de opioide e pondo em xeque a necessidade do uso permanente deste grupo de substâncias em anestesia geral (AG).

O sulfato de magnésio (SM) já se mostrou útil no tratamento e prevenção de eclampsia, hipertensão pulmonar, controle pressórico, asma, arritmias cardíacas e feocromocitoma, por exemplo¹⁷⁻²⁶. Nos últimos anos os pesquisadores têm demonstrado o seu efeito analgésico, poupador de opioide (intra e pós-operatório), poupador de hipnótico, anti-hiperalgésico, potencializador de relaxamento muscular, entre outros efeitos²⁷⁻⁴⁹. Suas ações, antagonista nos canais de cálcio e bloqueadora nos receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA) são os prováveis meios para alcançar tais efeitos analgésicos^{17,18,26,50-53}. Devido a esse efeito sobre os canais de cálcio, uma das preocupações em relação a administração do SM é a potencialização do efeito dos agentes bloqueadores neuromusculares^{45,54,55}.

A concentração plasmática de Mg em indivíduos saudáveis é mantida entre 1,7 mEq.L⁻¹ a 2,1 mEq.L⁻¹ (ou 0,7 mmol.L⁻¹ a 1 mmol.L⁻¹ ou 1,7 mg.dL⁻¹ a 2,4 mg.dL⁻¹)²⁶. O uso de SM como adjunto analgésico em anestesia na dose de 50 mg.kg⁻¹ numa amostra de pacientes de população geral (não obesa) para histerectomia elevou a concentração sanguínea média inicial de magnésio (Mg) de 2,24 mEq.L⁻¹ ± 0,50 mEq.L⁻¹ para 3,43 mEq.L⁻¹ ± 0,72 mEq.L⁻¹ após 10 minutos³⁹. Segundo Bonsal⁵⁶ este aumento não se aproxima de níveis capazes de causar efeito tóxicos importantes (Quadro 1).

Quadro 1 - Relação entre concentrações plasmáticas de Mg e seus efeitos

Concentração plasmática de Mg			Efeitos clínicos
Mmol.L ⁻¹	mEq.L ⁻¹	Mg.dL ⁻¹	
0,7 a 1,0	1,4 a 2,0	1,7 a 2,2	Faixa normal
3,0 a 5,0	6,0 a 10,0	7,0 a 12,0	Alterações eletrocardiográficas
4,0 a 5,0	8,0 a 10,0	9,0 a 12,0	Arreflexia
6,0 a 7,0	12,0 a 14,0	14,0 a 17,0	Apneia
10,0 a 12,5	20,0 a 25,0	24,0 a 29,0	Parada cardíaca

Fonte: Adaptado de Bonsal⁵⁶.
Mg: Magnésio

O aumento do tecido adiposo altera a composição tecidual, com conseqüente mudança na farmacocinética da maioria das substâncias utilizadas em anestesia, com aumento da distribuição dos agentes lipossolúveis e outras alterações farmacocinéticas^{3,57-62}. Por isso, algumas drogas devem ter sua dose calculada com base no peso corporal total (PCT) do paciente, enquanto outras, com base em seu peso corporal ideal (PCI)^{3,57,59-62}. Uma demonstração de como a obesidade pode interferir na farmacologia de uma substância pode ser encontrada no ensaio de Dong *et al.*⁶⁰, que estudando a farmacologia do propofol no obeso, descreveram aumento do volume de distribuição (Vd), com conseqüente aumento no *clearance* intercompartimental ($t_{1/2\alpha}$ diminuído) e encurtamento no tempo de ação. Apesar do esperado aumento no tempo de eliminação ($t_{1/2\beta}$) conseqüente ao maior Vd, o autor encontrou concentrações plasmáticas semelhantes ou pouco menores, quando comparado ao paciente não obeso, provavelmente pela elevada taxa de metabolização. Por outro lado, descreveram que a dose necessária para causar metade do efeito máximo do propofol na população obesa seria menor que aquela do grupo controle, demonstrando uma maior sensibilidade ao efeito do propofol no grupo de

obesos (diferença na farmacodinâmica). Toda essa complexa rede de variáveis que influenciam o efeito de uma substância, assim como a duração desse efeito geram a necessidade de avaliação sistemática da farmacologia de cada droga e da interferência causada por variações antropométricas entre as diversas populações. Em relação ao SM, não foi encontrado, até o momento, nenhum estudo avaliando a melhor forma de se calcular sua dose. Como descreveram Ingrande e Lemmens⁶¹, por um lado pode-se calcular esta dose pelo peso corporal total, incorrendo no risco de sobredose e aumento dos efeitos indesejáveis. Por outro lado, calculando a dose pelo peso corporal corrigido ou peso corporal magro, por exemplo, há o risco de subdose, que poderia resultar em efeito menor do que o ideal, e uma resposta inadequada.

A hipótese é que no paciente obeso as doses de SM calculadas pelo peso real resultarão em melhor analgesia pós-operatória, maior interferência na recuperação do bloqueio neuromuscular (BNM) induzido pelo cisatracúrio e maiores concentrações plasmáticas de Mg, quando comparado com doses calculadas pelo peso corporal corrigido.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Comparar a eficácia analgésica da dose do SM calculada pelo peso corporal real versus peso corporal ideal corrigido (PCC).

2.2 Objetivos Secundários

a) Comparar a intensidade da interferência das diferentes doses de SM na recuperação da função neuromuscular após o uso de cisatracúrio.

b) Comparar a concentração plasmática de Mg resultante nos diferentes grupos.

3 MÉTODOS

3.1 Registro

O projeto deste ensaio foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Taubaté, São Paulo (CAAE: 09006119.2.0000.5501), e registrado no *ClinicalTrials* (NCT04003688).

3.2 Desenho do Ensaio

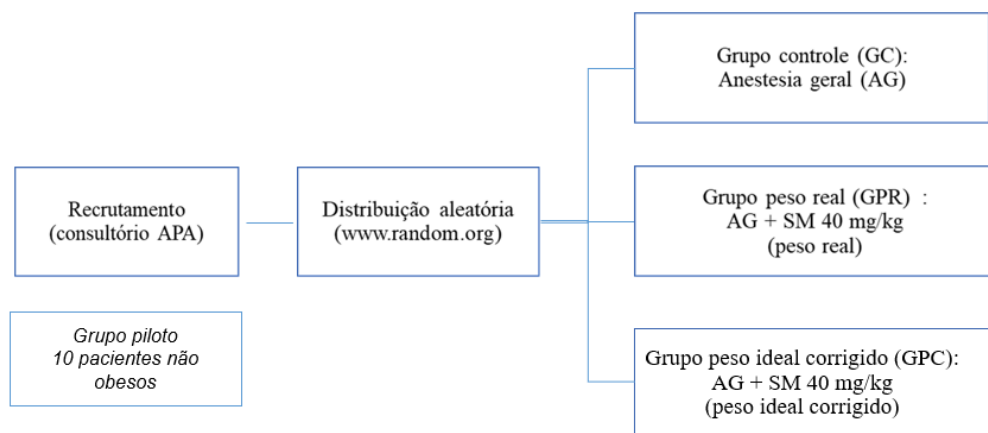
Este foi um ensaio prospectivo, paralelo, controlado, com distribuição aleatória e encoberto para participantes, equipe médica e avaliadores.

3.3 Linha do Tempo



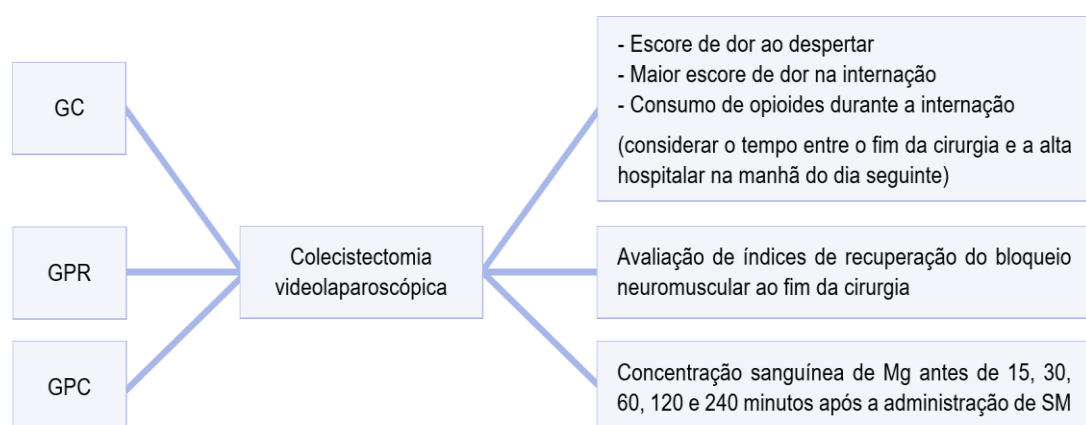
CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

Figura 2 - Fluxograma geral do projeto



APA: avaliação pré-anestésica; GC: grupo controle; GPR: grupo peso real; GPC: grupo peso ideal corrigido; SM: sulfato de magnésio; AG: anestesia geral

Figura 3 - Distribuição aleatória em grupos de forma encoberta para participantes e equipe



Desfechos escore de dor e consumo de morfina para avaliar analgesia. Desfecho recuperação do bloqueio neuromuscular para avaliar interferência do SM. Desfecho concentrações sanguíneas de Mg para avaliar diferença resultante das diferentes doses empregadas.

GC: grupo controle; GPR: grupo peso real; GPC: grupo peso ideal corrigido; SM: sulfato de magnésio; AG: anestesia geral; Mg: magnésio.

Figura 4 - Apresentação dos grupos e desfechos estudados

3.4 Participantes

Critérios de inclusão: pacientes entre 18 e 60 anos de idade, estado físico na classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (*American Society of Anesthesiologists* [ASA]) II, índice de massa corporal (IMC) > 30 kg.m⁻², programados para colecistectomia videolaparoscópica.

Critérios de não-inclusão ou exclusão: alergia a qualquer componente do protocolo do estudo, recusa em participar ou assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A), distúrbio neuromuscular, bloqueio de condução cardíaco importante, uso de analgésicos e opioides para tratamento de dor crônica, uso de drogas ilícitas, alterações psiquiátricas que comprometam a avaliação de sintomas, uso de bloqueadores do canal de cálcio e nefropatias.

3.5 Coleta de Dados

Este é um estudo unicêntrico, realizado no Hospital da Sociedade de Beneficência Portuguesa de Santos, São Paulo. A coleta de dados foi iniciada no dia 26 de agosto 2019 e terminou no dia 12 de novembro de 2020.

3.6 Intervenções

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (dados acima) e registro do projeto no *ClinicalTrials* (www.ClinicalTrials.gov) foram selecionados 75 pacientes de uma população de pacientes com IMC > 30 kg.m⁻² programados para cirurgia laparoscópica, bariátrica ou colecistectomia. Estes participantes foram distribuídos eletronicamente em três grupos. No grupo controle (GC) foram agrupados pacientes para receberem apenas anestesia geral. No grupo peso real (GPR) foram alocados os pacientes que receberam anestesia geral e SM na dose de 40 mg.kg⁻¹ de peso real. No grupo peso ideal corrigido (GPC) estavam os pacientes que receberam anestesia geral e SM na dose de 40 mg.kg⁻¹ de peso ideal corrigido usando a fórmula de Broca^{62,63}, conforme definição a seguir.

Peso ideal corrigido ou peso corporal corrigido (kg)^{62,63}

Homem = altura (cm) - 100 + (0,4 x excesso de peso)

Mulher = altura (cm) - 105 + (0,4 x excesso de peso)

Excesso de peso (kg) = peso real - peso ideal

Peso ideal homem (kg) = altura (cm) - 100

Peso ideal mulher (kg) = altura (cm) - 105

Uma fase pré-ensaio incluiu 10 pacientes com IMC entre 20 e 30 kg.m⁻². Esses pacientes receberam SM na dose de 40 mg.kg⁻¹ na indução anestésica, e foram coletadas amostras seriadas do membro contralateral ao membro onde estava instalado o acesso venoso para hidratação venosa e medicação (antes da administração, 15, 30, 60, 120 e 240 minutos após a administração) para comparação com os pacientes do ensaio.

Os participantes não receberam medicação pré-anestésica. Ao chegarem à sala de cirurgia eram monitorizados com eletrocardiografia contínua, oximetria de pulso, pressão arterial não invasiva e monitorização do nível de consciência. No momento da instalação do cateter venoso era coletada a primeira amostra de sangue (2 mL) para dosagem do Mg sanguíneo. Após a coleta da primeira amostra de sangue era iniciada infusão da solução de comparação do estudo conforme descrito abaixo, a ser administrada em 10 minutos.

GC - Solução salina (SS) 100 mL

GPR - SM 40 mL.kg⁻¹ (peso real) - completada para 100 mL com SS

GPC - SM 40 mL.kg⁻¹ (peso ideal corrigido) - completada para 100 mL com SS

No intraoperatório, todos os participantes dos três grupos receberam dipirona⁶⁴⁻⁶⁶ 15 mg.kg⁻¹, clonidina 2µg.kg⁻¹, cefazolina 2 g, dexametasona 4 mg, cetoprofeno 100 mg, ranitidina 50 mg, lidocaína 1,5 mg.kg⁻¹. Ao término da infusão da solução encoberta, era iniciada pré-oxigenação com fração inspirada de oxigênio 100% por 3 minutos, seguido de propofol em infusão alvo-controlada (*target controlled infusion* [TCI]) com alvo inicial em 4 µg.mL⁻¹ (modelo farmacocinético de Marsh, com alvo efeito) guiado pela monitorização da profundidade anestésica. Nesse momento era feita calibração do monitor de relaxamento muscular (sequência de quatro estímulos [SQE]), seguido da administração de 0,15 mg.kg⁻¹ de cisatracúrio e início da infusão de remifentanil em TCI (modelo farmacocinético de Minto) até concentração efeito de 5 ng.mL⁻¹. A manutenção da anestesia foi baseada em

propofol em TCI guiado pela monitorização da profundidade anestésica, remifentanil (alvo 3 ng.mL^{-1} a 5 ng.mL^{-1}) e cisatracúrio $0,03 \text{ mg.kg}^{-1}$ se $\text{SQE} \geq 2$. Não era administrada dose adicional de cisatracúrio nos últimos 20 minutos de cirurgia, salvo solicitação de mais relaxamento pelo cirurgião. A infusão de remifentanil foi controlada para evitar que a pressão arterial sistólica atingisse valores maiores ou menores que 30% dos valores basais, ou máximo de 130 mmHg e mínimo de 90 mmHg. Após $\text{SQE} > 2$ os pacientes receberam atropina $20 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ e neostigmine $40 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$. Foi feita coleta de sangue por punção venosa em membro contralateral ao membro onde foi instalado acesso venoso para hidratação venosa e medicação, para exame da concentração sanguínea de Mg em todos os pacientes dos três grupos no momento da punção venosa e 15, 30, 60, 120 e 240 minutos após. Essas coletas foram feitas através de cateter intravenoso instalado após a indução anestésica e mantido até a realização da última coleta.

Antes da extubação todos os pacientes receberam dose intravenosa de morfina $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ e dipirona 15 mg.kg^{-1} . Cinco minutos após extubação, e depois a cada 30 minutos, esta dose de morfina era repetida em caso de dor maior que 3 na escala numérica verbal (ENV) de dor (ENV: escala de 0, que significava ausência de dor, até 10, que significava a maior dor possível e imaginável). Após a última coleta de sangue para dosagem de Mg, os pacientes eram transferidos para a enfermaria onde recebiam dipirona 1 g IV a cada 6 horas, cloridrato de nalbufina 10 mg às 20 horas (Anexo B), e morfina $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ em caso de dor maior que três na ENV sob demanda (a cada hora, se acordados, os pacientes eram questionados quanto à presença e intensidade de dor). Em todos os pacientes as cirurgias foram realizadas pela mesma equipe cirúrgica.

3.7 Tamanho da Amostra

Para este estudo, o tamanho da amostra calculado via efeito da ANOVA, conforme a fórmula abaixo⁶⁷. Para nível de 95% de confiança e um poder igual a 80%, calculou-se uma amostra de 14 indivíduos para cada um dos três grupos, somando um total de 42 participantes. Aumentou-se para 25 participantes por grupo para compensação de perdas, com um total de 75 participantes.

$$f = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k p_i (\mu_i - \mu)^2}{\sigma^2}}$$

3.8 Sorteio dos Grupos

a) *Geração de sequência*: a distribuição dos participantes em grupos foi feita por meio de sorteio eletrônico no site www.random.org (Anexo C).

b) *Alocação*: cada participante tinha um envelope opaco com seu nome e número correspondente à ordem de entrada no estudo.

c) *Implementação*: após o recrutamento do participante lhe era atribuído o número de ordem de sua entrada no estudo e o envelope opaco numerado correspondente. No lado externo do envelope havia o número de sua entrada no estudo e seu nome. No interior do envelope havia um cartão com a identificação do grupo a que aquele número correspondia e a prescrição da medicação (e preparo) a ser administrada, de acordo com o grupo a que pertencia.

d) *Mascaramento*: o sorteio eletrônico era realizado por profissional da equipe que não participava de outra etapa do estudo. O resultado do sorteio dos grupos foi mantido encoberto para os participantes e para a equipe. Um membro da equipe ficou responsável pela abertura do envelope e preparo da medicação a ser administrada, mantendo o mascaramento para os demais participantes do evento.

3.9 Desfechos

a) Para o objetivo primário, que era a eficácia analgésica das diferentes doses de SM, os desfechos utilizados foram a analgesia pós-operatória avaliada pelas variáveis:

- Escala verbal de dor ao despertar (5 minutos após a extubação), sendo a escala de 0 a 10, onde 0 correspondia à ausência de dor, e 10 à pior dor que o paciente poderia imaginar.
- Maior dor no pós-operatório durante a internação (alta hospitalar programada na manhã do dia seguinte à cirurgia; escala verbal de dor).

OBS: Foi considerada clinicamente significativa a diferença acima de dois pontos entre os resultados da escala de dor em cada grupo.

- Consumo de morfina durante o pós-operatório internado (alta hospitalar programada para a manhã do dia seguinte).

b) Para os objetivos secundários os desfechos utilizados e as variáveis avaliadas foram:

- Para avaliação do efeito das diferentes doses de SM sobre farmacologia do cisatracúrio foram utilizados os desfechos início de ação e tempo de recuperação da função neuromuscular avaliado pelas variáveis: latência e duração total do BNM. As definições destas variáveis, baseadas na revisão de Estocolmo de 2017⁶⁸, estão descritas abaixo:

Latência do cisatracúrio (SQE = 0)

Duração total do BNM (até SQE \geq 90%)

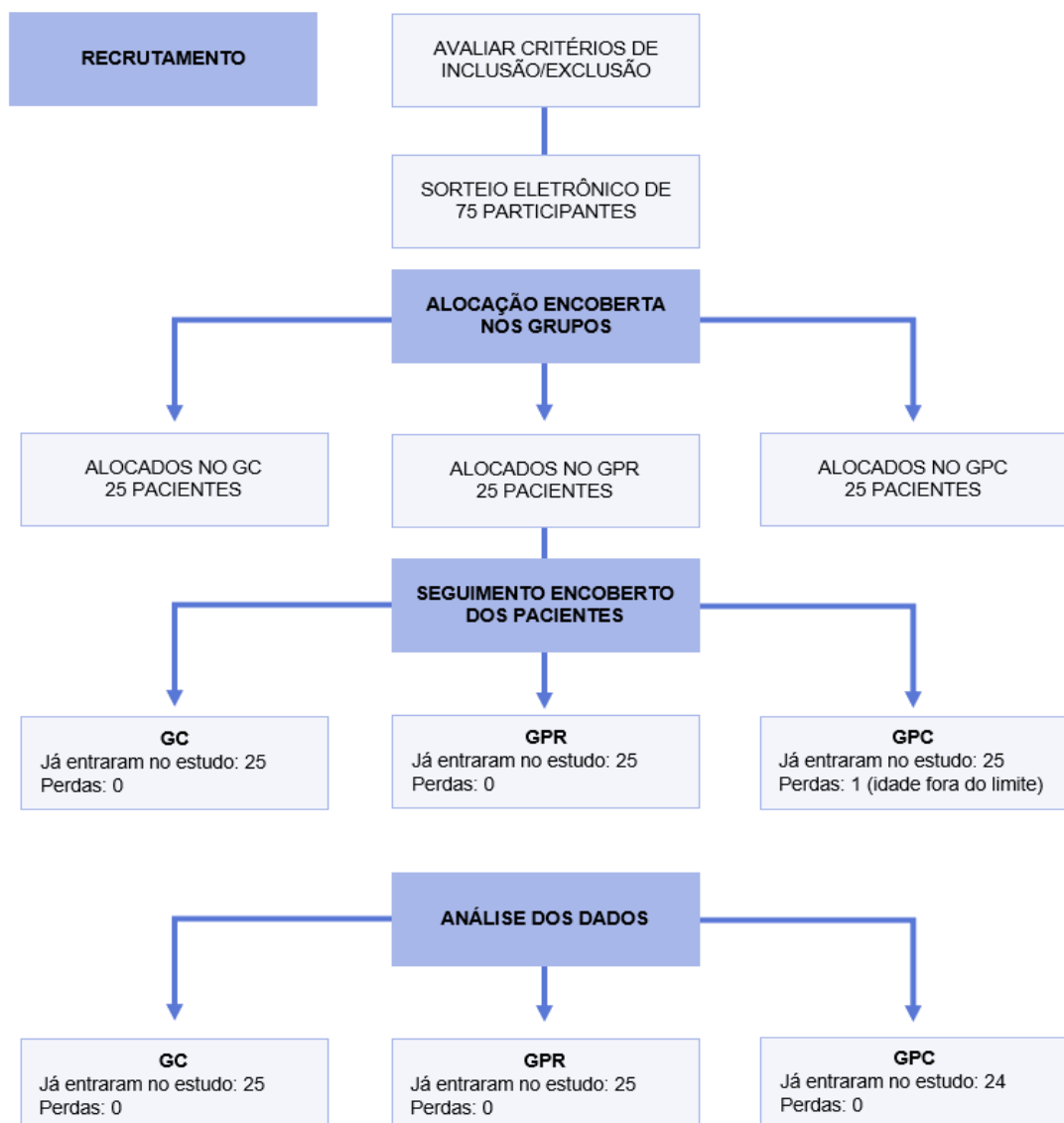
- Em relação ao objetivo diferença nas concentrações plasmáticas de Mg nos dois grupos, as variáveis são as concentrações verificadas nos momentos de coleta definidos no protocolo do estudo já definidas.

3.10 Métodos Estatísticos

Os dados foram organizados em planilha eletrônica (MS-Excel, versão MS-Office 2013), e posteriormente analisados usando o pacote estatístico IBM *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) STATISTICS, versão 26. As hipóteses de interesse foram testadas através do teste paramétrico ANOVA ou ANOVA medidas repetidas quando as observações foram tomadas ao longo do tempo. A normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro Wilks. Amostras sem distribuição normal foram comparadas usando o teste de Kruskal-Wallis. Foram considerados significantes todos os resultados com nível descritivo menor que 5% (valor de $p < 0,05$).

4 RESULTADOS

Dos 75 participantes selecionados um foi excluído porque sua idade era superior ao limite de idade que consta no protocolo do projeto (Figura 5).



GC: grupo controle; GPR: grupo peso real; GPC: grupo peso ideal corrigido.

Figura 5 - Fluxograma CONSORT

Os dados demográficos e o tempo de anestesia em minutos estão representados na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos e tempo de anestesia

		Tempo (min)	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (m)	IMC (kg.m ⁻²)
GC (n=25)	N	25	25	25	25	25
	Média	55,960	43,720	95,160	1,648	34,969
	IC 95%*	53,353 58,567	39,523 47,917	90,589 99,731	1,615 1,681	33,985 35,952
GPC (n=24)	N	24	24	24	24	24
	Média	58,125	42,125	92,542	1,642	34,285
	IC 95%*	54,671 61,579	37,773 46,477	87,906 97,177	1,610 1,674	32,964 35,606
GPR (n=25)	N	25	25	25	25	25
	Média	57,000	41,760	94,320	1,644	34,801
	IC 95%*	53,861 60,139	37,630 45,890	88,167 100,473	1,616 1,672	33,124 36,478
Valor de p		0,594	0,770	0,757	0,960	0,749

4.1 Hipótese 1

“A administração de SM com dose calculada pelo peso real do paciente obeso proporciona melhor analgesia em comparação com a dose baseada no peso ideal corrigido”.

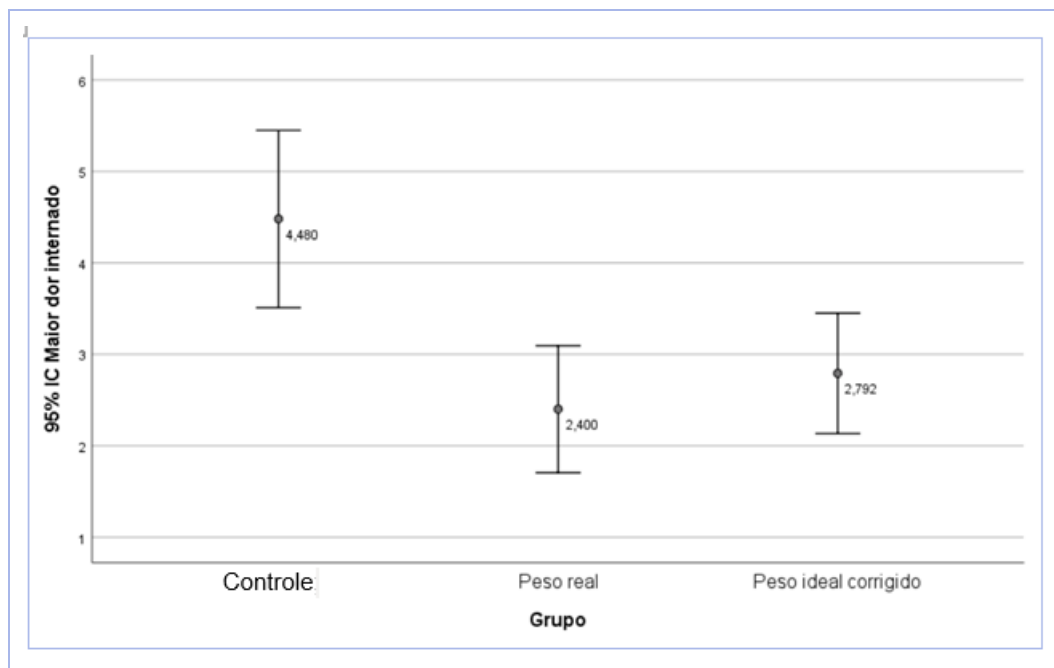
a) Desfecho dor ao despertar:

Nenhum paciente apresentou dor ao despertar.

b) Desfecho maior escore de dor durante a internação:

Como demonstrado no Gráfico 1, os grupos GPR e GPC não diferem entre si quanto aos maiores escores de dor no período pós-operatório e ambos apresentaram escores menores que o grupo GC.

Gráfico 1 - Médias e intervalos de confiança para o escore de dor (maior dor)



IC: intervalo de confiança; Placebo: corresponde ao grupo controle; Peso real: grupo peso real; Peso ideal corrigido: grupo peso ideal corrigido.

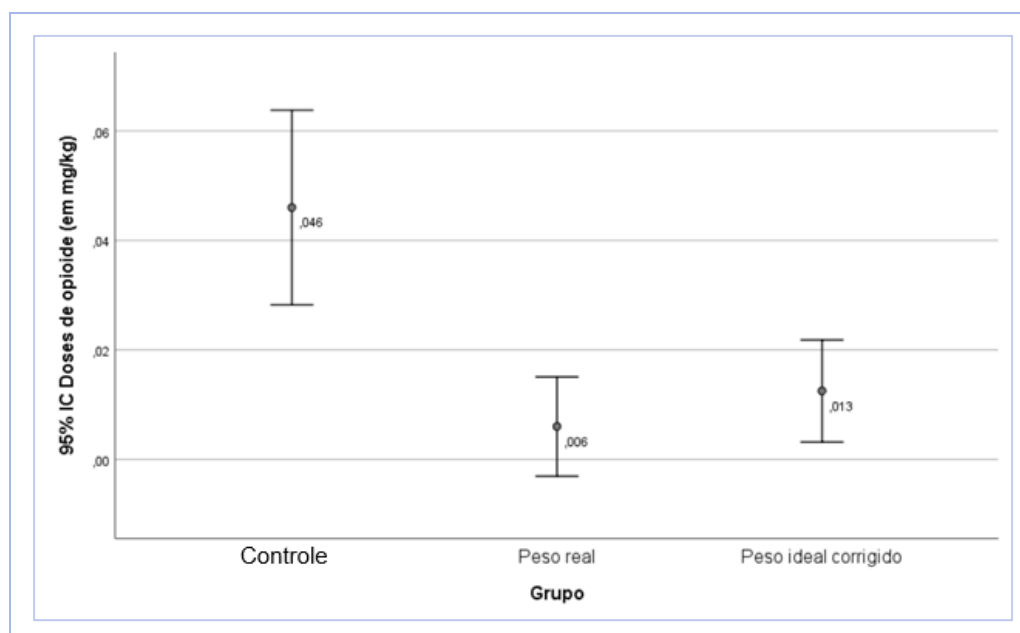
As medidas dos escores de dor nos grupos não apresentaram distribuição normal e não foi cumprida a suposição de homogeneidade de variância. Por isso a comparação entre os grupos foi feita usando o teste de Kruskal-Wallis. O teste mostrou diferença entre os grupos ($p = 0,006$).

O teste *post hoc* para comparações múltiplas entre os grupos, aplicando a correção de Bonferroni, revelou diferença estatística entre os grupos GPR e GC ($p = 0,005$) e entre os grupos GPC e GC ($p = 0,016$), mas não houve diferença estatística entre os grupos GPR e GPC ($p = 0,082$).

c) Desfecho consumo pós-operatório de morfina:

Os pacientes dos dois grupos que receberam SM apresentaram menor consumo de morfina que o grupo GC no pós-operatório, sem diferença estatística entre eles (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Médias e intervalos de confiança para a dosagem de opioide por grupo



IC: intervalo de confiança; Placebo: corresponde ao grupo controle; Peso real: grupo peso real; Peso ideal corrigido: grupo peso ideal corrigido.

As medidas das doses de morfina não apresentaram distribuição normal. Também não houve homogeneidade de variâncias entre os grupos. Por isso foi selecionado um teste não paramétrico (Kruskal-Wallis) para comparação entre os grupos.

O teste revelou diferença das medianas ($p \leq 0,001$) e da distribuição de doses ($p \leq 0,001$) entre os grupos. As comparações múltiplas *post hoc* ajustadas pela correção de Bonferroni mostraram semelhança no consumo de morfina nos grupos GPR e GPC ($p = 0,108$; p corrigido = 0,323). O grupo GPR ($p \leq 0,001$; p corrigido $\leq 0,001$) e o grupo GPC ($p = 0,013$; p corrigido = 0,040) apresentaram consumo de morfina significativamente menor que o grupo GC.

A Tabela 2 mostra as medianas, médias e IC 95% das doses de morfina (mg.kg^{-1}) e dos maiores escores de dor nos grupos.

Tabela 2 - Médias e IC 95% de doses de opioide e maior escore de dor

	Doses de morfina (mg.kg ⁻¹)			Maior dor internado				
	Média	IC de 95% para média		Mediana	Média	IC de 95% para média		Mediana
GC	0,046	0,028	0,064	0,050	4,480	3,511	5,449	5,000
GPR	0,006	0,003	0,015	0,000	2,400	1,705	3,095	2,000
GPC	0,013	0,003	0,022	0,000	2,792	2,133	3,450	2,500

GPC: grupo peso ideal corrigido; GPR: grupo peso real; GC: grupo controle; IC intervalo de confiança.

4.2 Hipótese 2

“A administração de SM com dose calculada pelo peso real do paciente obeso gera maior retardo na recuperação do bloqueio neuromuscular produzido pelo cisatracúrio, em comparação com a dose baseada no peso ideal corrigido”.

As variáveis latência e a duração total da ação do cisatracúrio foram analisados de forma independente por meio do teste *One-Way* ANOVA. As duas medidas apresentaram normalidade de distribuições nos três grupos. A variável latência não apresentou homogeneidade de variância nos três grupos, por isso sua análise via ANOVA foi feita com correção de Welch. As análises não mostraram diferenças estatísticas entre os três grupos nem na latência e nem na duração total do bloqueio neuromuscular. Os valores de *p*, as medianas e os valores mínimos e máximos para cada variável podem ser vistos na Tabela 3.

Tabela 3 - Medianas (mínimo - máximo) e valor de p para comparação de latência e duração total do bloqueio neuromuscular entre grupos

	Latência	Dur Total
GC (n = 25)	204 (171 - 279)	3862 (3038 - 5005)
GPR (n = 25)	196 (156 - 287)	4056 (2411 - 5530)
GPC (n = 24)	204 (171 - 279)	4262 (3405 - 5112)
p	0,651	0,181

GPC: grupo peso ideal corrigido; GPR: grupo peso real; GC: grupo controle.

4.3 Hipótese 3

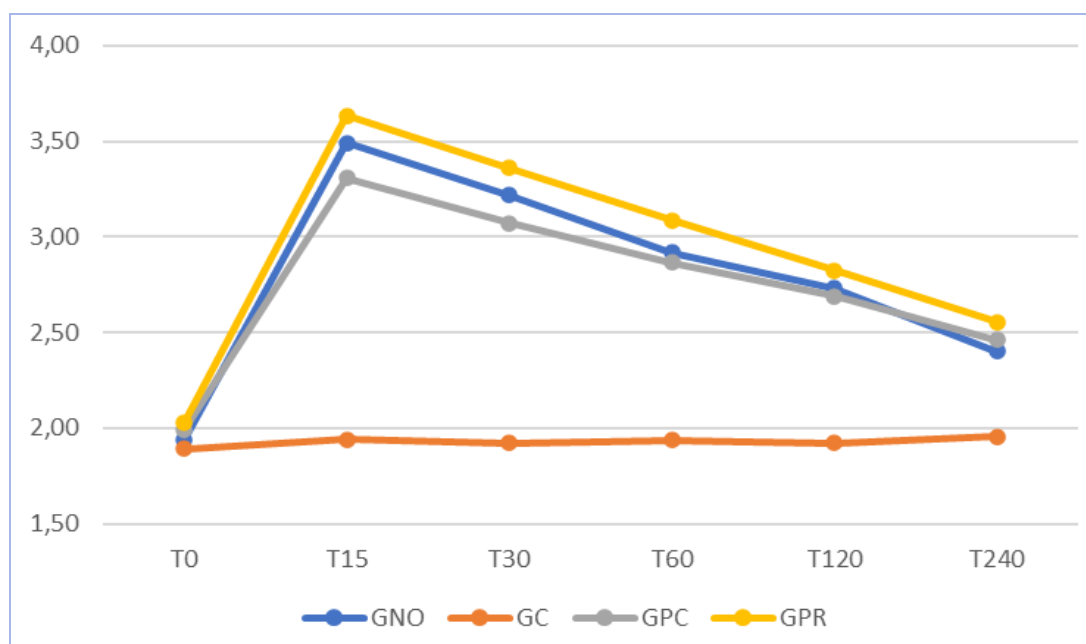
“A administração de SM com dose calculada pelo peso real do paciente obeso gera maior concentração sanguínea de Mg em comparação com a dose baseada no peso ideal corrigido”.

Essa hipótese foi testada usando o teste *two-way* ANOVA para medidas repetidas. Houve violação na esfericidade demonstrada no teste de Mouchly. Para corrigir esse viés foi feita a correção pelo método de Greenhouse-Geisser. A análise mostrou concentrações sanguíneas de Mg semelhantes em todas as medidas realizadas no GC, como era esperado. Os grupos GPR e GPC apresentaram concentrações semelhantes ao GC no momento 0, mas apresentaram ascensão nos valores de concentração de Mg no momento 15 minutos, com decaimento progressivo nos momentos subsequentes. Não houve diferença significativa nas concentrações sanguíneas de Mg entre os grupos GPR e GPC, nos tempos de coleta previsto no protocolo de estudo.

Foram comparadas as concentrações sanguíneas médias de Mg dos grupos de obesos que receberam SM com as concentrações médias geradas em um grupo de 10 pacientes com IMC entre 20 e 30 kg.m² e foram encontrados valores estatisticamente semelhantes (Gráfico 3 e Tabela 4).

No GPC foi realizada a comparação entre a média do peso real dos participantes (média = 92,54 kg) e a média do peso ideal corrigido (média = 73,54 kg), que foi a variável usada para cálculo da dose de SM nesse grupo. Houve uma diferença média de 18,72 kg. Assim, esses participantes receberam uma dose de SM 21,6% inferior àquela que receberiam, caso tivesse sido calculada essa dose com base em seu peso real.

Gráfico 3 - Concentração sanguínea de magnésio ao longo do estudo



GNO: grupo não obeso; GC: grupo controle; GPC: grupo peso corporal ideal corrigido; GPR: grupo peso corporal real.

Tabela 4 - Concentrações sanguíneas médias de Mg (mg.dL⁻¹) nos grupos durante o estudo

Momento	Grupo	n	Média	Desvio padrão	Valor de p
T0	GNO	10	1,94	0,39	0,753
	GPC	24	2,01	0,30	
	GPR	25	2,03	0,32	
T15	GNO	10	3,49	0,92	0,162
	GPC	24	3,32	0,45	
	GPR	25	3,64	0,49	
T30	GNO	10	3,22	0,65	0,108
	GPC	24	3,08	0,40	
	GPR	25	3,36	0,40	
T60	GNO	10	2,92	0,50	0,136
	GPC	24	2,88	0,34	
	GPR	25	3,09	0,34	
T120	GNO	10	2,73	0,33	0,445
	GPC	24	2,71	0,33	
	GPR	25	2,82	0,33	
T240	GNO	10	2,40	0,29	0,341
	GPC	24	2,47	0,29	
	GPR	25	2,56	0,32	

GNO: grupo não obeso; GPC: grupo peso corporal ideal corrigido; GPR: grupo peso corporal real; DP: Desvio padrão.

5 DISCUSSÃO

Neste estudo a dose de SM calculada pelo peso real no paciente obeso quando comparada com aquela calculada pelo peso ideal corrigido não gerou diferença significativa nem na concentração sanguínea de Mg e nem na analgesia pós-operatória. Além disso, não apresentou diferença na interferência sobre a recuperação do bloqueio neuromuscular induzido pelo cisatracúrio.

O aumento da massa de tecido adiposo na população obeso gera mudanças importantes na farmacocinética de muitas substâncias utilizadas em clínica. Além disso é esperado um aumento também da massa muscular, consequência do aumento da demanda de trabalho muscular que essa população enfrenta^{57-59,62}. Em anestesiologia isso é ainda mais importante devido à necessidade de obtenção de efeitos de maneira quase imediata. Não é incomum termos que alterar a forma de prescrição de uma medicação que, pela maior lipossolubilidade, por exemplo, apresenta maior volume de distribuição, com consequente diferença na massa de droga que chega no tecido alvo^{57-59,62}. Outro fator importante é a incidência de doenças associadas à obesidade, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, vasculopatias, por exemplo, que provocam redução da reserva fisiológica dessa população².

Apesar de muitos benefícios apresentados pelo SM em várias áreas da medicina (obstetrícia, cardiologia, por exemplo)¹⁷⁻²⁶ ele não é isento de efeitos colaterais^{45,54,55}. Uma das preocupações é o retardo na recuperação da função neuromuscular e no tempo para extubação orotraqueal.

A analgesia pós-operatória de melhor qualidade apresentada nos grupos deste ensaio que receberam SM não surpreendeu pois é um desfecho já demonstrado em outros estudos⁴²⁻⁴⁸. Este efeito é atribuído à ação antagonista do Mg nos canais de cálcio e bloqueadora nos receptores NMDA^{17,18,26,50-53}. O grupo GC, que não recebeu SM, apresentou maiores escores médios de dor no pós-operatório, associados a maior consumo de morfina, quando comparado com os grupos GPR e GPC. A grande surpresa foi que os grupos GPR e GPC, apesar da diferença nas doses de SM administradas em cada um deles, não apresentaram diferença significativa nem nos escores de dor e nem no consumo de morfina no pós-operatório.

A comparação do peso real médio com o peso ideal corrigido médio nos participantes do GPC mostrou uma diferença de 21,6%. Portanto, eles receberam uma dose de SM 21,6% inferior àquela que receberiam caso a dose tivesse sido calculada com base em seu peso real. E mesmo assim não apresentaram diferença estatística no consumo de morfina e nem na dor pós-operatória. A partir desses dados, a impressão é de que se deve evitar doses mais elevadas, como as calculadas pelo peso corporal total. A quantidade excedente de SM administrado, considerado assim por não adicionar mais analgesia, poderia aumentar o risco de efeitos adversos.

O ensaio comparou também a interferência do SM na ação do agente BNM. As variáveis avaliadas foram a latência e a duração total do bloqueio proporcionado pelo cisatracúrio⁶⁸.

A latência do efeito do cisatracúrio não foi alterada pelo SM na dose de 40 mg.kg⁻¹, baseado em peso real ou peso ideal corrigido. Germano *et al.*⁶⁹ avaliaram a interferência do SM no efeito do rocurônio 0,6 mg.kg⁻¹ em uma amostra da população geral e também não encontraram diferença na latência. Kzarnetzki *et al.*⁷⁰ encontraram redução significativa na latência (média de 77 *versus* 120 segundos) do rocurônio na mesma dose usada por Germano (0,6 mg.kg⁻¹), após SM. Porém, diferente de Germano *et al.*⁶⁹ e do presente ensaio, ele usou SM na dose de 60 mg.kg⁻¹. Outro fator importante na diferença de achados pode ser devido à diferença do tempo entre a administração de SM e a administração de rocurônio. Os tempos absolutos encontrados no presente estudo não podem ser comparados aos encontrados nos trabalhos citados, que utilizaram rocurônio como agente BNM, enquanto no presente estudo foi utilizado o cisatracúrio.

No estudo atual os grupos não apresentaram diferença estatística na duração total do bloqueio neuromuscular induzido pelo cisatracúrio. Este resultado é diferente do encontrado por Czarnetzki *et al.*⁷⁰, que encontraram o tempo total médio de recuperação igual a 73,2 (DP 22) minutos com a administração prévia de SM contra 57,8 (DP 14,2) minutos no grupo controle. Em seu trabalho, porém, usaram a dose de 60 mg.kg⁻¹ de SM. Os tempos absolutos não podem ser comparados com os encontrados em na presente pesquisa.

A comparação da concentração sanguínea de Mg entre os grupos apresentou um resultado bastante inesperado. Apesar da diferença de 21,6% na dose administrada nos grupos (21,6% a menos no GPC, como descrito acima) as concentrações sanguíneas resultantes não apresentaram diferença significativa nos grupos que receberam SM. Essas concentrações se apresentaram sempre dentro de valores seguros para os pacientes⁵⁶.

Este estudo incluiu um grupo de 10 pacientes com IMC entre 20 kg.m² e 30 kg.m² que receberam SM na dose de 40 mg.kg⁻¹ e que serviu de referência como concentração média de Mg gerada na população não obesa, base para comparação com a concentração média gerada nos participantes obesos do estudo, gerando mais segurança para eles. A comparação entre as concentrações de Mg geradas nos pacientes obesos do estudo que receberam SM e este grupo de dez paciente com IMC entre 20 kg.m² e 30 kg.m⁻² não apresentou diferença significativa. As concentrações também foram semelhantes às encontradas por Taheri *et al.*³⁹ 10 minutos após administração de SM na dose de 50 mg.kg⁻¹. A análise permite concluir que neste estudo não houve diferença no risco para os participantes obesos que receberam SM, independente da dose utilizada, seja calculada com base no peso real ou no peso ideal corrigido.

O Mg é o quarto cátion mais comum no corpo humano, sendo o segundo em concentração no líquido intracelular onde participa de cerca de três centenas de reações enzimáticas principalmente envolvendo produção, utilização e armazenamento de energia^{18,71}. Conforme informações do fabricante (Fresenius Kabi Canada Ltd., 165 Galaxy Blvd, Suite 100,

Toronto, ON) cada grama de SM contém 98,6 mg de Mg. O grupo GPR apresentou um peso corporal médio de 94,32 kg, enquanto o grupo GPC o peso corporal ideal corrigido médio foi de 73,54 kg. Calculando a dose de SM de 40 mg.kg^{-1} foram administradas as doses totais médias de 3.772,8 mg e 2.941,6 mg, respectivamente. Tomando por base o volume sanguíneo total calculado de 70 mL.kg^{-1} baseados no peso ideal^{62,63,72-74} em cada grupo (64 kg em ambos - GPR e GPC) estimou-se uma volemia média aproximada de 4500 mL e um volume plasmático médio de 2700 mL em ambos os grupos. Com base nas informações acima calculou-se que os grupos GPC e GPR recebendo as doses citadas de SM, receberam 290 mg e 372 mg de Mg, respectivamente. Dividindo esses valores pelo volume plasmático, e ignorando o volume de distribuição tecidual, houve uma elevação de $1,07 \text{ mg.dL}^{-1}$ e $1,38 \text{ mg.dL}^{-1}$, concentrações que foram praticamente atingidas 30 minutos após a administração, após um pico maior nos primeiros 15 minutos. O conteúdo corporal de Mg é aproximadamente $0,4 \text{ g.kg}^{-1}$, com uma média de 24 g num indivíduo de 70 kg⁷⁵. Quase todo esse conteúdo se distribui no espaço intracelular de ossos e tecidos moles. Menos de 1% permanece no espaço extracelular e apenas cerca de 0,3% no plasma⁷⁵, uma possível causa para o rápido equilíbrio na semelhança entre os grupos que receberam SM. O acréscimo de Mg corporal foi de 1,2% e de 1,55% apenas. Pascoal *et al.*⁷⁶ compararam dois grupos de 31 pacientes submetidas a tratamento com SM para prevenção de pré-eclâmpsia. Todas receberam uma dose inicial de 6 g de SM seguidos de infusão contínua de 1 g.h^{-1} ou 2 g.h^{-1} . Os dois grupos tiveram acompanhamento da concentração

sanguínea de Mg iniciando após a dose inicial e 0,5, 2, 4, 6, 12, 18 e 24 horas após. A concentração inicial foi estatisticamente igual entre os grupos ($3,7 \text{ mEq.L}^{-1}$; $p = 0,96$). A partir daí as concentrações foram aumentando no grupo que recebeu a infusão de 2 g.h^{-1} , e diminuindo no grupo que recebeu 1 g.h^{-1} , atingindo no momento 24 horas as concentrações de $4,2 \text{ mEq.L}^{-1}$ e $3,3 \text{ mEq.L}^{-1}$, respectivamente. Os autores concluem que a infusão de 1 g.h^{-1} pode ser tão eficaz quanto a infusão de 2 g.h^{-1} , com uma pequena redução dos efeitos colaterais. Esse conhecimento talvez possa ser transferido para o uso da medicação com objetivos analgésicos.

Sugimoro *et al.*⁷⁷ encontraram redução na produção de citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral e interleucina 6) em gestantes submetidas a prevenção de eclampsia com SM, um mecanismo que precisa ser investigado no contexto do uso da substância com objetivo analgésico.

Pesquisas futuras poderão elucidar se associar infusão de SM à dose de bolus pode adicionar benefício por manter a concentração sanguínea de Mg elevada por mais tempo; se a concentração elevada inicial no tratamento em dose única é suficiente para o bloqueio dos receptores NMDA e dos canais de cálcio e para a analgesia desejada; se o SM tem sua concentração inicial reduzida de maneira mais importante devido à eliminação renal ou à distribuição com passagem para o líquido intracelular, já que esse é o principal destino do Mg corporal; se a dose única, infusão ou associação delas pode trazer maior redução na produção de citocinas inflamatórias; e se a redução da produção de citocinas pode estar relacionada ou contribuir com o efeito analgésico do SM. Essa quase total

passagem do plasma para os tecidos pode ser a explicação para a semelhança entre as concentrações sanguíneas de Mg e resposta analgésica encontradas entre os grupos que receberam SM no presente trabalho. Novos estudos são necessários para elucidar a relação entre as diferentes doses de SM, a concentração sanguínea de Mg resultante e a janela terapêutica desta medicação.

O presente estudo apresenta uma limitação importante, que é a faixa relativamente baixa de IMC dos participantes. Estudos com participantes de faixa de IMC mais elevada são necessários para avaliar o comportamento com doses ainda mais diferentes entre os grupos.

6 CONCLUSÃO

Concluiu-se que SM é capaz de melhorar a analgesia pós-operatória em pacientes obesos submetidos a colecistectomia videolaparoscópica e que, se por um lado a dose menor que se obtém pelo cálculo que utiliza o peso ideal corrigido induz analgesia igualmente eficaz, a dose maior obtida pelo cálculo que utiliza o peso real do obeso não causa elevação da concentração sanguínea de Mg. O comportamento do bloqueio neuromuscular pelo cisatracúrio não apresenta diferença com o uso de uma ou outra estratégia de cálculo de dose.

7 ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Resolução nº 466/12 – Conselho Nacional de Saúde.

O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) da pesquisa “ESTRATÉGIA PARA CÁLCULO DE SULFATO DE MAGNÉSIO NO PACIENTE OBESO. ENSAIO ENCOBERTO E RANDOMIZADO”, sob responsabilidade do pesquisador Sebastião Ernesto da Silva Filho.

Esta pesquisa tem como objetivo comparar a duas estratégias de cálculo de dose de sulfato de magnésio na população obesa. A dosagem seriada de magnésio servirá de guia para avaliação de segurança. Setenta e cinco pacientes serão distribuídos em 3 grupos: grupo placebo (não receberá sulfato de magnésio), grupo peso real (receberá sulfato de magnésio calculado pelo peso real) e grupo peso ideal corrigido (receberá sulfato de magnésio calculado pelo peso ideal corrigido). Será feita avaliação da concentração gerada pelas doses empregadas, da analgesia nos diferentes grupos e do efeito sobre a farmacologia do relaxante muscular. Não haverá aumento do risco para os participantes, uma vez que os 3 grupos receberão uma forma alternativa de anestesia já usada comumente. Todos os pacientes receberão analgésicos no pós-operatório para evitar a dor, e reforço, se ela ocorrer.

A sua participação será tratada de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo, sendo sua privacidade assegurada. Os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa e os resultados divulgados em eventos e/ou revistas científicas.

Sua participação é voluntária, isto é, a qualquer momento você pode recusar-se a responder qualquer pergunta ou desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição onde está sendo tratado.

O Sr(a) não terá nenhum custo ou quaisquer compensações financeiras. Não haverá riscos adicionais relacionados à sua participação no estudo. Caso haja algum dano ao participante será garantido ao mesmo os procedimentos que visem à reparação e o direito à indenização. O benefício relacionado à sua participação será o de aumentar o conhecimento científico para a área de Saúde, possibilitando melhoria na qualidade dos recursos oferecidos aos pacientes. O benefício direto para o participante é o melhor controle da concentração de magnésio no sangue durante o procedimento.

O pesquisador declara que esta pesquisa segue a Resolução CNS 466/12.

O Sr(a) receberá uma via deste termo onde consta o celular do pesquisador, podendo tirar as suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UNITAU na Rua Visconde do Rio Branco, 210 – centro - Tatubaté, telefone (12) 3635-1233. Email: cep@unitau.br.

Pesquisador: Dr. Sebastião Ernesto da Silva Filho – (12) 991457764 (inclusive ligações a cobrar). Email: sebasernesto@gmail.com.

Declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e estou de acordo em participar do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

Participante: _____

Assinatura: _____

Pesquisador responsável: _____

Assinatura: _____

Data: _____ de _____ 20____.

NOME DO PESQUISADOR: Sebastião Ernesto da Silva Filho

Consentimento pós-informação

Eu, _____, portador(a) do documento de identidade _____ fui informado(a) dos objetivos da pesquisa “ESTRATÉGIA PARA CÁLCULO DE SULFATO DE MAGNÉSIO NO PACIENTE OBESO. ENSAIO ENCOBERTO E RANDOMIZADO”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações sobre a pesquisa e me retirar da mesma sem prejuízo ou penalidade. Declaro que concordo em participar. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

_____, _____ de _____ de 20__.

Assinatura do(a) participante

Anexo B - Prescrição no pós-operatório

409362		04/03/2020	CENTRO CIRURGICO ESP-6			
Diagnóstico(s) K80-COLELITASE		Convênio: MARITIMA SEGUROS - SELETO				
Alergias e Restrições:						
D	Item Prescrição	Dose	Unid. PA	Via	Intervalo	Qtd Horário
DIETA						
	1 LEVE					
	Observação: HIPOGORDUROSA APÓS AS 16 HORAS					
FARMACIA						
	1 KEFAZOL 1 G /CEFAZOLINA	1	FAM	EV	6/6 horas	
	SUB ---AGUA DESTILADA 10 ML	1	AMP			
	2 SORO GLICOFISIOLOGICO 1000ML SIST.FECH	1	BOL		12/12 horas	
	3 RINGER C/LACTADO 500ML SIST. FECH.	1	BOL	EV	1x DIA	1x DIA
	4 NOVALGINA 1G/DIPIRONA 1GR 2ML INJ	2	AMP	EV	6/6 horas	
	Observação: LENTO, EM 03 MINUTOS, DILUIDO EM 14ML DE ÁGUA DESTILADA					
	SUB ---PLASIL 10MG 2ML (METOCLOPRAMIDA)	1	AMP	EV	6/6 horas	
	SUB ---AGUA DESTILADA 10 ML	2	AMP	EV	6/6 horas	
	5 NUBAIN 10MG/1ML/NALBUFINA	1	AMP	EV	1x DIA	1x DIA
	SUB ---SORO FISIOL. 0,9% 100 ML SIST. FECH.	1	BOL	EV		
	6 PEPRAZOL/OMEPRAZOL F/A 40 MG	1	FAM	EV	12/12 horas	
	7 DIGESAN SOL. INJ. 2ML/BROMOPRIDA	1	AMP	EV	8/8 horas	
	SUB ---AGUA DESTILADA 10 ML	1	AMP	EV		
		Imprime		Fecha		

Anexo C - Resultado do sorteio eletrônico

Here is your sequence:

71	51	34
72	17	55
32	26	50
39	27	5
70	9	42
8	48	41
14	36	37
1	22	13
20	64	16
12	75	29
49	62	60
6	10	43
74	45	30
11	65	47
57	23	33
44	40	61
24	28	19
63	53	15
25	52	58
4	21	7
35	54	73
3	46	56
66	68	2
69	59	31
18	67	38

Timestamp: 2019-08-07 00:51:55 UTC

8 REFERÊNCIAS

1. Kadouh HC, Costa A. Current paradigms in the etiology of obesity. *Techniques in gastrointestinal endoscopy*. 2017; 19: 2-11.
2. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, McCullough PA, Fielding CR, Franklin BA. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors. *Circulation*. 2011; 123: 1683-1701
3. Belcaid I, Eipe N. Perioperative pain management in morbid obesity. *Drugs*. 2019; 79(11): 1163-1175.
4. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS,

- Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhaus ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384(9945): 766-781.
5. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of obesity among adults and Youth: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2015; 219: 1-8.
 6. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*. 2011; 378(9793): 815-825.
 7. Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect*. 2002; 1(1): 13-20.

8. Khansari MR, Sohrabi MR, Zamani F. The usage of opioids and their adverse effects in gastrointestinal practice: a review. *Middle East J Dig Dis.* 2013; 5(1): 5-16.
9. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R. Opioid complications and side effects. *Pan Physician.* 2008; 11(2): S105-S120.
10. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia – when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet.* 2019; 393(10180): 1558-1568.
11. Tonner PH. Additives used to reduce perioperative opioid consumption 1:alpha 2-agonists. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017; 31(4): 505-512.
12. Bielka K, Kuchyn I, Babych V, Martycshenko K, Inozemtsevet O. Dexmedetomidine infusion as an analgesic adjuvante during laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2018; 18(1): 44.
13. Brinck ECV, Tippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, Kontinen V. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2018, 12(12).
14. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, Martusevicius R, Nikolajsen L, Dahl JB, Mathiesen O. Intraoperative ketamine reduces immediate postoperative opioid consumption after spinal fusion surgery in chronic pain patients with opioid dependency: a randomized, blinded trial. *Pain.* 2017; 158(3): 463-470.

15. Albrecht E, Chin KJ. Advances in regional anaesthesia and acute pain management: a narrative review. *Anaesthesia*. 2020; 75 (Suppl. 1): e101-e110.
16. Egan TD. Are opioids indispensable for general anaesthesia? *Br J Anaesth*. 2019; 122(6): e127-e135.
17. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth*. 1999; 83(2): 302-320.
18. James MF. Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anesth Anal*. 1992; 74(1): 129-136.
19. Egelund TA, Wassil SK, Edwards EM, Linden S, Irazuzta JE. High-dose magnesium sulfate infusion protocol for status asthmaticus: a safety and pharmacokinetics cohort study. *Intensive Care Med*. 2013; 39(1): 117-122.
20. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2014; (5).
21. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia. A brief review. *Stroke*. 2009; 40(4):1169-1175.
22. Duley L, Gülmezoglu AM, Handerson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2010; (11).

23. Lu J, Pfister M, Ferrari P, Chen G, Sheiner L. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of magnesium plasma concentration and blood pressure in preeclamptic women. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(13): 1105-1113.
24. Tsatsaris V, Cabrol D, Carbonne B. Pharmacokinetics of tocolytic agents. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43(13): 833-844.
25. Okusanya BO, Oladapo OT, Long Q, Lumbiganon P, Carroli G, Qureshi Z, Duley L, Souza JP, Guilmezoglu AM. Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia and eclampsia. *BJOG.* 2016; 123(3): 356-366.
26. Akhtar M, Ullah H, Hamid M. Magnesium, a drug of diverse use. *J Pak Med Assoc.* 2011; 61(12): 1220-1225.
27. Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, Kayacan S, Telci L, Pembeci K, Akpir K. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *Br J Anaesth.* 2006; 96(2): 247-252.
28. Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth.* 2002; 89(4): 594-598.
29. Altan A, Turgut N, Yildiz F, Türkmen A, Ustün H. Effects of magnesium sulphate and clonidine on propofol consumption, haemodynamics and postoperative recovery. *Br J Anaesth.* 2005; 94(4): 438-441.

30. Gupta K, Vohra V, Sood J. The role of magnesium as an adjuvant during general anaesthesia. *Anaesthesia*. 2006; 61(11): 1058-1063.
31. Albrecht, E, Kirkham, KR, Liu SS, Brull, R. Perioperative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2013; 68(1): 79-90.
32. Murphy JD, Paskaradevan J, Eisler LL, Ouanes JPP, Tomas VAG, Freck EA, Wu CL. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjuvante to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *MEJ Anesth*. 2013; 22: 11-20.
33. De Oliveira G, Castro-Alves LJ, Khan JH, McCarthy RJ Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain. A Meta-analysis of randomized controlled yrials. *Anesthesiology*. 2013; 119(1): 178-190.
34. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Hörauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg*. 1998; 87(1): 206-210.
35. Schulz-Stübner S, Wettmann G, Reyle-Hahn SM, Rossaint R. Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanil and mivacurium: a double-blind, randomized prospective study in 50 patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2001; 18(11): 723-729.
36. Unlügenç H, Gündüz M, Ozalevli M, Akman H. A comparative study on the analgesic effect of tramadol, tramadol plus magnesium, and tramadol plus ketamine for postoperative pain management after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002; 46(8): 1025-1030.

37. Levaux Ch, Bonhomme V, Dewandre PY, Brichant JF, Hans P. Effect of intra-operative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery. *Anaesthesia*. 2003; 58(2): 131-135.
38. Olgun B, Oguz G, Kaya M, Savli S, Eskiçirak HE, Güney I, Kadiogullari N. The effects of magnesium sulphate on desflurane requirement, early recovery and postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Magnes Res*. 2012; 25(2): 72-78.
39. Taheri A, Haryalchi K, Ghanaie MM, Arejan NH. Effect of low-dose (single-dose) magnesium sulfate on postoperative analgesia in hysterectomy patients receiving balanced general anesthesia. *Anesthesiol Res Pract*. 2015; 2015: 306145.
40. Ryu JH, Koo BW, Kim BG, Oh AY, Kim HH, Park DJ, Lee CM, Kim ST, Do SH. Prospective, randomized and controlled trial on magnesium sulfate administration during laparoscopic gastrectomy: effects on surgical space conditions and recovery profiles. *Surg Endosc*. 2016; 30(11): 4976-4984.
41. Pinard AM, Donati F, Martineau R, Denault AY, Taillefer J, Carrier M. Magnesium potentiates neuromuscular blockade with cisatracurium during cardiac surgery. *Can J Anesth*. 2003; 50(2): 172-178.
42. Guo BL, Lin Y, Hu W, Zhen CX, Bao-Cheng Z, Wu HH, Kaye AD, Duan JH, Qu Y. Effects of systemic magnesium on post-operative analgesia: Is the current evidence strong enough? *Pain Physician*. 2015; 18(5): 405-418.

43. Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, Tramèr MR. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials. *Anesth Analg*. 2007; 104(6): 1532-1539.
44. Sousa AM, Rosado GMC, Neto J deS, Guimarães GMN, Ashmavi HA. Magnesium sulfate improves postoperative analgesia in laparoscopic gynecologic surgeries: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Anesth*. 2016; 34: 379-384.
45. Ryu JH, Kang MH, Park KS, Do SH. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2008; 100(3): 397-403.
46. Mentès O, Harlak A, Yigit T, Balkan A, Balkan M, Cosar A, Savaser A, Kosak O, Tufan T. Effect of intraoperative magnesium sulphate infusion on pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008; 52(10): 1353-1359.
47. Kim JE, Shin CS, Lee YC, Lee HC, Ban M, Kim SY. Beneficial effect of intravenous magnesium during endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm. *Surg Endosc*. 2015; 29: 3795-3802.
48. Usmani H, Quadir A, Alam M, Rohtagi A, Ahmed G. Evaluation of perioperative Magnesium Sulphate infusion on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing upper abdominal surgery. *J Anesth Clin Pharmacology*. 2007; 23(3): 255-258.

49. Kizilcik N, Koner O. Magnesium sulfate reduced opioid consumption in obese patients undergoing sleeve gastrectomy: a prospective, randomized clinical trial. *Obes Surg.* 2018; 28(9): 2783-2788.
50. Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J.* 1984; 108(1): 188-193.
51. Sun J, Lin H, He G, Lin W, Yang J. Magnesium sulphate attenuate remifentanil-induced postoperative hyperalgesia via regulating tyrosine phosphorylation of the NR2B subunit of the NMDA receptor in the spinal cord. *BMC Anesthesiology.* 2017; 17(1): 30.
52. Do SH. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean J Anesthesiol.* 2013; 65(1): 4-8.
53. McCartney CJL, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-Methyl-d-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg.* 2004; 98(5): 1385–1400.
54. Ko SH, Lim HR, Kim DC, Han YJ, Choe H, Song HS. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology.* 2001; 95(3): 640-646.
55. Rodríguez-Rubio L, Solis Garcia Del Pozo J, Nava E, Jordán J. Interaction between magnesium sulfate and neuromuscular blockers during the perioperative period. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2016; 34:524-534.

56. Bonsal, T. Magnesium: Emerging potentials in anesthesia practice. *J Anesth Clin Res.* 2015; 6: 1-6.
57. Leykin Y, Miotto L, Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011; 25(1) :27-36.
58. Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CA. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51(5): 277-304.
59. Cho SJ., Yoon IS, Kim DD. Obesity-related physiological changes and their pharmacokinetic consequences. *Journal of Pharmaceutical Investigation.* 2013; 43(3): 161–169.
60. Dong D, Peng X, Liu J, Qian H, Li J, Wu B. Morbid obesity alters both pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol: Dosing recommendation for anesthesia induction. *Drug Metab Dispos.* 2016; 44(10): 1579 -1583.
61. Ingrande J, Lemmens HJM. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth.* 2010; 105: i16-i23.
62. Meyhoff CS, Lund J, Jenstrup MT, Claudius C, Sorensen AM, Viby-Mogensen J, Rasmussen LS. Should dosing of rocuronium in obese patients be based on ideal or corrected body weight? *Anesth Analg.* 2009; 109(3): 787-792.

63. Weber-Sanches A, Ortega Sofia V, Weber-Alvarez P. Validation of the Broca index as the most practical method to calculate the ideal body weight. *J Clin Invest Stud*. 2018; 1(1): 1-4.
64. Chaparro LE, Lezcano W, Alvarez HD, Joaqui W. Analgesic effectiveness of dipyron (metamizol) for postoperative pain after herniorrhaphy: a randomized, double-blind, dose-response study. *Pain Pract*. 2012; 12(2): 142-147.
65. Brito CAA, von Sohsten AKA, Leitão CCS, Brito RCCM, Valadares LDA, Fonte CAM, Mesquita ZB, Cunha RV, Luz K, Leão HMC, Brito CM, Frutuoso LCV. Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: a guideline. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016; 49(6): 668-679.
66. Nunes RR, Primo AM. Pethidine in low doses versus dipyron for pain relief in labor: A randomized controlled trial. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019; 41(2): 84-89.
67. Singer, J. A simple procedure to compute the sample size needed to compare two independent groups when the population variances are unequal. *Stat Med*. 2001; 20(7): 1089-1095.
68. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51(7): 789-808.

69. Germano Filho PA, Cavalcanti IL, Barrucand L, Verçosa N. Effect of magnesium sulphate on sugammadex reversal time for neuromuscular blockade: a randomised controlled study. *Anaesthesia*. 2015; 70(8): 956-961.
70. Czarnetzki C, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Time course of rocuronium-induced neuromuscular block after pre-treatment with magnesium sulphate: a randomised study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010; 54(3): 299-306.
71. Elin RJ. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. *Am J Clin Pathol*. 1994; 102(5): 616–622.
72. Muraki R, Hiraoka A, Nagata K, Nakajima K, Oshita T, Arimichi M, Chikazawa G, Yoshitaka H, Sakaguchi T. Novel method for estimating the total blood volume: the importance of adjustment using the ideal body weight and age for the accurate prediction of haemodilution during cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018; 27(6):802-807.
73. Manzone TA, Dam HQ, Soltis D, Sagar VV. Blood volume analysis: a new technique and new clinical interest reinvigorate a classic study. *J Nucl Med Technol*. 2007; 35: 55–63.
74. Feldschuch J, Katz S. The importance of correct norms in blood volume measurement. *Am J Med Sci*. 2007; 334(1): 41–46.

75. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. Clin Kidney J. 2012; 5[Suppl 1]: i3–i14
76. Pascoal ACF, Katz L, Pinto MH, Santos CA, Braga LCO, Maia SB, Amorim MMR. Serum magnesium levels during magnesium sulfate infusion at 1 gram/hour versus 2grams/hour as a maintenance dose to prevent eclampsia in women with severe preeclampsia: A randomized clinical trial. Medicine. 2019; 98(32).
77. Sugimoto J, Romani AM, Valentin-Torres AM, Luciano AA, Ramirez Kitchen CM, Funderburg N, Mesiano S, Bernstein HB. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism. J Immunol. 2012;188(12): 6338-6346.