

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**GILBERTO SERIGHELLI JÚNIOR**

**EFEITOS DO SULFATO DE MAGNÉSIO NA SEDAÇÃO DE CÃES**  
**SUBMETIDOS A VENTILAÇÃO MECÂNICA**

**LAGES, SC**

**2023**

# **EFEITOS DO SULFATO DE MAGNÉSIO NA SEDAÇÃO DE CÃES SUBMETIDOS A VENTILAÇÃO MECÂNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina (CAV/UDESC), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Dr. Nilson Oleskovicz

**LAGES, SC**

**2023**

**Ficha catalográfica elaborada pelo programa de geração automática da  
Biblioteca Setorial do CAV/UDESC,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

Serighelli Júnior, Gilberto

Efeitos do sulfato de magnésio na sedação de cães submetidos a ventilação mecânica / Gilberto Serighelli Júnior. -- 2023.  
104 p.

Orientador: Nilson Oleskovicz

Dissertação (mestrado) -- Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Ciências Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2023.

1. Cães. 2. Propofol. 3. Sulfato de magnésio. 4. Ventilação mecânica. I. Oleskovicz, Nilson. II. Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Ciências Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

Aos meus pais, Gilberto e Marilze.



Primeiramente agradecimento a Deus, pela vida e por estar do meu lado em todos os momentos, por ser meu amparo e proteção, principalmente nos momentos mais difíceis desses dois anos de mestrado. A meus pais, Gilberto e Marilze, pelo carinho, amor, dedicação, compreensão, paciência, e por trabalharem tanto, enquanto estou em busca dos meus sonhos, por investirem em meus sonhos e incentivá-los, é por vocês, e para vocês, que tento buscar o melhor. Também aos meus irmãos Jucimar e Jucilene que sempre me apoiaram no que puderam ao longo de toda a minha vida.

A meu orientador Nilson Oleskovicz, pela oportunidade e paciência, pela compreensão nos meus momentos difíceis, pelos puxões de orelha, nos momentos que eu não estava focado em busca dos meus objetivos, além de sempre acreditar em mim, e me incentivar a buscar sempre mais, a todo o conhecimento transmitido desde a mais simples dúvida no protocolo anestésico até as discussões mais complexas, obrigado por ter me ensinado que devemos buscar o conhecimento por si próprio e não depender dos outros. Também um agradecimento especial para o professor Felipe Comassetto, que foi quase como um segundo orientador aqui em Lages, que me ajudou a escrever artigos, nas piores versões possíveis, nunca desistindo de me auxiliar, sempre ouvindo minhas dificuldades e apoiando.

Também aos meus amigos Lorenzo Cavagnari, Marcelos de Oliveira Filho, Lorenzo Vincenzi, Pedro Coradassi, Guilherme Galeski, Daniel Cipriani, Fernanda Delziovo e Anna Luisa Soares que sempre estiveram comigo ao longo de toda a caminhada do mestrado. Ao Lorenzo Cavagnari também por ser meu colega de mestrado que sempre me incentivou muito e me auxiliou nas escritas e revisões, agradecer também a todos que me auxiliaram na execução do meu projeto, Gabriela Conterno, João Souza, William Ferreira, Vinicius Rigotti, Luna Silvestri, Júlia Bernardino, Laura Bovi, especialmente Leonardo Bergman Griebeler, pelo auxílio durante todas as fases e também pela amizade pessoal, além de agradecer aos meus amigos da residência Luiza, Jessica, Ingrid e Alexandre.

Também agradecer a todo o pessoal do HCV-CAV/UDESC, pela proatividade em auxiliar no projeto, em especial as recepcionistas, Ariane, Ana e Glauci, que sempre recebiam os animais do projeto e faziam a primeira triagem, além de todo o pessoal da limpeza que nunca mediu esforços para auxiliar na limpeza dos locais de experimentos.

Agradecimento especial também a professora Mere Erika Saito pelo auxílio na análise dos exames laboratoriais dos animais do projeto e principalmente por ter ajudado a idealizar meu projeto na aula de hematologia clínica, lapidando-o e tornando mais abrangente. Ao professor Renato e Ademar pelas conversas, ensinamentos, por sempre terem as palavras que eu

precisava ouvir, pelas suas disposições, carinho, amizade. Ao professor Aury, que nunca mediu esforços para auxiliar no projeto passando inúmeros ensinamentos.

A agência CAPES pelo auxílio financeiro durante o mestrado. A todos os animais de pesquisa, aula ou rotina, que foram essenciais para todo o meu aprendizado. E ao CAV/UDESC por me permitir poder fazer parte de um programa de pós-graduação tão conceituado e importante

“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.”

Theodore Roosevelt

## RESUMO

Objetiva-se com o presente estudo avaliar a viabilidade de protocolos de sedação profunda em cães, tendo como base a AIT (Anestesia Intravenosa Total) de propofol, em uma taxa variável associado ou não ao sulfato de magnésio, neste contexto foram avaliadas a estabilidade cardiorrespiratória e hemogasométrica, além dos índices calorimétricos em cães, submetidos à ventilação mecânica. Alocou-se aleatoriamente 24 cães, machos, SRD, em três tratamentos GS (*bolus* solução salina 0,9% + *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada); GM30 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada) e GM80 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada). Após o jejum, os animais foram pré-medicados com acepromazina (0,05 mg/kg) e morfina (0,5 mg/kg), IM, após 15 minutos, realizou-se a punção e colocação do sistema de pressão arterial invasiva na artéria podal dorsal (M0), na sequência iniciou-se o *bolus* do respectivo tratamento (Sulfato de magnésio ou solução salina 0,9%) (15 min.), aferiu-se os parâmetros (M1), após o *bolus*, iniciou-se a indução anestésica com propofol dose efeito. Com auxílio da escala de indução e intubação de Casoni et al. (2015), qualificou-se a indução e intubação (imediatamente após o *bolus* e novamente imediatamente após o *bolus* de propofol), na sequência iniciou-se a infusão de propofol na taxa de 0,3 mg/kg/min., sendo ajustada em 25% para mais ou para menos, de acordo com a escala de sedação profunda de Ribeiro et al. (2009), acoplava-se os animais no sistema fechado com instituição da ventilação mecânica ciclada a pressão, com análise de calorimetria indireta, recebendo oxigênio a 40%, sendo avaliados nos momentos M5, M15, M30, M45, M60, M75, M90, M105 e M120: FC (bpm) e saturação periférica de oxigênio (SpO2) (%) pela oximetria de pulso,  $f$  (mpm), EtCO<sub>2</sub> (mmHg) pela capnografia, Temperatura esofágica (°C), PAS, PAD, PAM, RQ, VO<sub>2</sub> m<sup>2</sup>, VO<sub>2</sub> ml/min., VCO<sub>2</sub> m<sup>2</sup>, VCO<sub>2</sub> ml/min., e taxa de propofol, além de realizar a cada 30 min., uma coleta de sangue arterial para a hemogasometria. Os dados foram descritos por média  $\pm$  desvio padrão, com nível de significância de 95% ( $p \leq 0,05$ ) e analisados pelo teste One Way RM ANOVA, seguido de Tukey entre tratamentos (Overall Variance), e Dunnet para entre momentos, além da análise da curva de sobrevivência de Kaplan Mayer para os resgates na taxa variável de propofol analisados no *GraphPad Prisma*®. Quanto a qualidade de indução e intubação, os grupos contendo sulfato de magnésio demonstraram maior relaxamento nos subitens tônus mandibular e reflexo palpebral, em relação ao GS. Também apresentou redução no requerimento de propofol para a indução com  $3,21 \pm 0,66$  mg/kg ( $p > 0,999$ );  $2,21 \pm 0,44$  mg/kg ( $p = 0,047$ ) e  $1,96 \pm 0,27$  mg/kg ( $p = 0,0030$ ) para GS, GM30 e GM80, respectivamente, representando uma diminuição média de 35% com a adição do sulfato de magnésio. As taxas de

propofol durante o transoperatório tiveram uma queda com a adição do sulfato de magnésio com  $0,362 \pm 0,3$  mg/kg/min ( $p > 0,999$ );  $0,352 \pm 0,1$  mg/kg/min., ( $p = 0,4468$ ) e  $0,301 \pm 0,1$  mg/kg/min., ( $p = 0,0377$ ) para GS, GM30 e GM80 apresentando uma diminuição mais expressiva no GM80 com 16,6% de redução em relação ao GS. Na análise global de resgates na taxa variável de propofol, (regates recebidos, pelos resgates totais), o GM80 teve 75% menor chance de receber regates de propofol em comparação com GS. Ainda a adição do sulfato de magnésio reduziu o tempo de extubação, totalizando  $18,13 \pm 4,42$  min.,  $9,75 \pm 4,4$  min., ( $p = 0,0015$ ) e  $9,25 \pm 3,37$  min., ( $p = 0,0008$ ), para GS, GM30 e GM80 respectivamente, sendo que os animais do GM30 e GM80 extubaram 46,2% e 48,9% mais precocemente que no GS. Os dados da calorimetria indireta não diferiram de forma significativa entre tratamentos, e as variáveis hemogasométricas apresentaram ligeira acidificação do pH nos grupos com adição do sulfato de magnésio. Conclui-se que os três tratamentos propostos, são considerados seguros e eficientes, porém a taxa de 80 mg/kg/h de sulfato de magnésio, é mais indicada quando o objetivo é reduzir taxas do agente hipnótico, e garantir uma melhor estabilidade no plano de anestesia.

**Palavras-chave:** Cães, propofol; sulfato de magnésio; ventilação mecânica.

## ABSTRACT

The objective of the present study was to evaluate the viability of new protocols of deep sedation in dogs, based on the AIT (Total Intravenous Anesthesia) of propofol in a variable rate associated or not to magnesium sulfate. In this context, the stability of cardiorespiratory and blood gas analysis, in addition to calorimetric indices, were evaluated in dogs submitted to mechanical ventilation. Twenty-four SRD male dogs were randomly allocated to three groups: GS (0,9% saline bolus + propofol dose-effect bolus + variable rate CRI); GM30 (Magnesium sulfate bolus 50mg/kg + CRI 30 mg/kg/h and bolus propofol dose effect + CRI varied rate); and GM80 (Magnesium sulfate bolus 50mg/kg + CRI 80 mg/kg/hr. and bolus propofol dose effect + CRI variable rate). After fasting the animals were premedicated with acepromazine (0,05 mg/kg) and morphine (0,5 mg/kg), IM. After 15 minutes, the puncture was performed and the invasive blood pressure system, was placed in the dorsal podal artery (M0). Then, the *bolus* of the respective treatment (magnesium sulfate or 0,9% saline solution) was started (15 min.), and soon after the parameters were measured (M1). After the *bolus*, the induction with propofol dose-effect was started, with the aid of the induction and intubation scale by Casoni et al. (2015), induction and intubation were qualified (immediately after the *bolus* and again immediately after the propofol *bolus*). The infusion of propofol at a rate of 0,3 mg/kg/min. was started and adjusted by plus or minus 25%, according to the deep sedation scale by Ribeiro et al. (2009). The animals were coupled in the closed system with the institution of pressure-cycled mechanical ventilation, with indirect calorimetry analysis, receiving 40% oxygen. They were evaluated at moments M5, M15, M30, M45, M60, M75, M90, M105, and M120: HR (bpm), oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) (%) by pulse oximetry, *f* (mpm), EtCO<sub>2</sub> (mmHg) by capnography, esophageal temperature (°C), SAP, DAP, MAP, RQ, VO<sub>2</sub> m<sup>2</sup>, VO<sub>2</sub> ml/min., VCO<sub>2</sub> m<sup>2</sup>, VCO<sub>2</sub> ml/min., and propofol rate, in addition to performing an arterial blood sample every 30 min., for hemogasometry. Data were described as mean ± standard deviation, with a significance level of 95% ( $p \leq 0,05$ ), and analyzed using the One Way RM ANOVA test, followed by Tukey test (Overall variance), between treatments and Dunnet test between moments, in addition to analysis of the curve of survival of Kaplan Mayer for variable rate propofol rescues, in *GraphPad Prisma*®. As for the quality of induction and intubation, the groups containing magnesium sulfate, showed greater relaxation in the sub-items mandibular tone and eyelid reflex, in relation to the GS. They also showed a reduction in propofol requirement for induction with  $3,21 \pm 0,66$  mg/kg ( $p$  value > 0,999);  $2,21 \pm 0,44$  mg/kg ( $p$  value = 0,047) and  $1,96 \pm 0,27$  mg/kg, ( $p$  value = 0,0030) for GS, GM30, and GM80, respectively, representing an average decrease of 35% with the addition of

magnesium sulfate. Propofol rates during the transoperative period decreased with the addition of magnesium sulfate with  $0,362 \pm 0,3$  mg/kg/min (p value > 0,999),  $0,352 \pm 0,1$  mg/kg/min, (p value = 0,4468) and  $0,301 \pm 0,1$  mg/kg/min, (p value = 0,0377) for GS, GM30, and GM80, respectively. GM80 showed a more significant decrease with a 16,6% reduction compared to GS. In the global analysis of the variable rate propofol rescues, the GM80 was 75% less likely to receive propofol rescues than the GS. Furthermore, the addition of magnesium sulfate reduced the extubation time. The extubation time for GS, GM30, and GM80 were  $18,13 \pm 4,42$  min (p value > 0,999),  $9,75 \pm 4,4$  min., (p value = 0,0015), and  $9,25 \pm 3,37$  min., (p value= 0,0008) respectively. Animals from GM30 and GM80 were extubated 46,2% and 48,9% earlier than in GS. Data from indirect calorimetry did not differ significantly between treatments. Blood gas variables showed slight acidification of the pH in the groups with the addition of magnesium sulfate. It is concluded that the three proposed treatments are considered safe and efficient, however the rate of 80 mg/kg/h of magnesium sulfate, is more indicated when the objective is to reduce rates of the hypnotic agent, and to keep a better stability in anesthesia plan.

**Keywords:** Dogs; magnesium sulfate; mechanical ventilation; propofol.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Fluxograma metodológico do estudo, dividido em etapa I e II.....47
- Figura 2** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão da dose de propofol utilizada na indução anestésica com ou sem a utilização do sulfato de magnésio (50 mg/kg), em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT no GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .....52
- Figura 3** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão das taxas de propofol (mg/kg/min.) em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .....60
- Figura 4** - Representação gráfica através da análise de sobrevivência pela curva de Kaplan Meyer do requerimento de propofol (mg/kg/min) em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .....62



**Figura 5** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão da PAM, em mmHg, durante o período transoperatório de cães, submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .....68

**Figura 6-** Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão do pH (potencial hidrogeniônico), obtido pela análise do sangue arterial pelo hemogasometro (COBAS b 121), durante o período transoperatório de cães, submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .....72

**Figura 7** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão para pressão arterial de dióxido de carbono no sangue arterial ( $\text{PaCO}_2$ ), em mmHg, durante o período transoperatório de cães, submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .....74

**Figura 8** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão do quociente respiratório (RQ), obtido pelo módulo de calorimetria indireta acoplada (B650, GE – Datex-Ohmeda) durante o período transoperatório de cães, submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .....79

**Figura 9** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão do tempo de extubação sob AIT 120 min., com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .....81

## LISTA DE IMAGENS

- Imagem 1** - **A** – Material necessário para a punção arterial. **B** – Localização anatômica através da pulsação da artéria podal dorsal. **C** – Punção arterial através do uso de um cateter venoso 22G. **D**- Acesso arterial patente, com o PRN (*Becton Dickinson Ind. Brasil®*), acoplado a coluna de solução Fisiológica + heparina sódica 0,1% **E** – Sistema pressórico montado e acoplado ao módulo de pressão invasiva do monitor multiparamétrico. **F** – Curva de pressão invasiva (Seta Vermelha).....40
- Imagem 2** - **A** – Indução anestésica com propofol. **B** – Avaliação das escalas de pontuação numérica durante a indução e intubação em cães (CASONI et, al. 2015). **D** – Início das infusões contínuas de propofol e sulfato de magnésio ou solução salina.....43
- Imagem 3** - **A** – Sensor de calorimetria indireta (D’Lite®) acoplado entre o filtro de ar, conectado na sonda endotraqueal e o circuito anestésico, observando-se um ângulo de 45°. **B** – Módulo de ventilação mecânica Datex Ohmeda 9100c, GE Healthcare®. **C** – Oxigênio puro (100%), sendo diluído com ar comprimido para respeitar a fração inspirada de oxigênio (FIO<sub>2</sub>) de 40%. **D** – Plano anestésico B, segundo a escala de Sedação de (RIBEIRO et al. 2009). **E** – Dados da calorimetria indireta (Retângulo vermelho), no monitor multiparamétrico.....44

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1-** Média e desvio padrão das doses de indução e manutenção anestésica em cães submetidos a indução anestésica sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .....50
- Tabela 2-** Mediana, pontuação mínima e máxima de acordo com escalas de pontuação numérica durante a indução e intubação em cães (CASONI et al., 2015), para tônus mandibular, reflexo palpebral, escore de indução e escore de intubação em cães submetidos a indução anestésica sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .....53
- Tabela 3 -** Porcentagem do grau de sedação em cães de acordo com a escala de sedação profunda adaptada de Ribeiro et al. (2009) em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .....57

**Tabela 4** – Número e porcentagem de animais que receberam resgate na taxa de propofol (+25%) em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .....59

**Tabela 5** – Valores de média e desvio padrão de FC (bpm), SpO<sub>2</sub> (%), f (mpm), PAS (mmHg), PAD (mmHg), PAM (mmHg) e T esofágica (°C), em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .....65

**Tabela 6** - Valores de média e desvio padrão de pH, PaO<sub>2</sub> (mmHg), PaCO<sub>2</sub> (mmHg), SaO<sub>2</sub>C (%), HCO<sub>3</sub> (mEq/L) e déficit de base (DB), em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .....66

**Tabela 7** - Valores de média e desvio padrão de EtCO<sub>2</sub> (mmHg), Pressão VM (mmHg), Quociente respiratório (RQ), VO<sub>2</sub> (mL/min.), VCO<sub>2</sub> (mL/min.), GED (Kcal/dia), Taxa propofol (mg/kg/min.) e regates na taxa de propofol (+25%), em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .....67

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AG: Ânion Gap

AINE: anti-inflamatórios não esteroidal

AIT : Anestesia Intravenosa Total

ALT: Alaninoaminotransferase

ANOVA-RM: Análise de Variância para Amostras Repetidas.

Bpm: batimentos por minuto

CAM: Concentração Alveolar Mínima

CaO<sub>2</sub>: Conteúdo Arterial de Oxigênio

CEUA: Comitê de Ética no Uso Animal

DC: Débito Cardíaco

DO<sub>2</sub>: Oferta de Oxigênio

EB: Excesso de Base

EtCO<sub>2</sub>: pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração

*f*: Frequência respiratória

FC: Frequência Cardíaca

FiO<sub>2</sub>: Fração Inspirada de Oxigênio

GE: Gasto Energético

Hb: Hemoglobina

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: Bicarbonato

HCV: Hospital de Clínica Veterinária

IC: Infusão contínua

IM: Intramuscular

IV: Intravenoso

MPA: medicação pré-anestésica

Mpm: movimentos por minuto

NMDA: N-metil-D-aspartato

PA: Pressão Arterial

PAS: pressão arterial sistólica

PCO<sub>2</sub>: Pressão Parcial de Dióxido de Carbono

pH: Potencial Hidrogeniônico

PO<sub>2</sub>: Pressão Parcial de Oxigênio

RQ: Coeficiente Respiratório

SC: Subcutâneo

SNC: Sistema nervoso central

SO<sub>2</sub> Saturação de Oxigênio

SpO<sub>2</sub>: Saturação Periférica de Oxigênio

TC: Temperatura Corporal

TCLE: Termo Consentimento Livre e Esclarecido

UDESC: Universidade do Estado de Santa Catarina

VC: Volume Corrente

VCO<sub>2</sub>: Produção de Gás Carbônico

VM: Ventilação Mecânica

VO<sub>2</sub>: Consumo de Oxigênio



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>23</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	23
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
<b>3. HIPÓTESES.....</b>	<b>25</b>
<b>4. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>25</b>
4.1 ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL (AIT).....	25
4.2 PROPOFOL.....	26
4.3 SULFATO DE MAGNÉSIO.....	29
4.4 VENTILAÇÃO MECÂNICA.....	32
4.4.1 Modalidade ventilatórias.....	33
<b>5. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>35</b>
5.1 COMITÊ DE ÉTICA.....	35
5.2 UNIDADES EXPERIMENTAIS.....	35
5.3 INSTRUMENTAÇÃO DOS ANIMAIS.....	35
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
<b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....</b>	<b>82</b>
<b>8. CONCLUSÕES.....</b>	<b>82</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>84</b>
<b>10. APÊNDICES.....</b>	<b>101</b>
APÊNCICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO....	102
APÊNDICE II - ESCALA DE SEDAÇÃO PROFUNDA ADAPTADA DE RIBEIRO ET AL. (2009).....	102

APÊNDICE III - ESCALA DE PONTUAÇÃO NUMÉRICA DURANTE A INDUÇÃO E INTUBAÇÃO EM CÃES (CASONI ET AL., 2015).....	103
APÊNDICE IV -ACEITE DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA).....	104

## 1. INTRODUÇÃO

Com o desenvolvimento expressivo da medicina veterinária nos últimos anos a área da anestesiologia também ganhou destaque, devido ao advento de novas tecnologias, evolução de equipamentos e materiais além da maior capacitação dos profissionais (PONTES et al., 2013). O surgimento das pesquisas, proporcionaram a introdução de novas técnicas como a anestesia intravenosa total (AIT) e o aprimoramento de técnicas como a anestesia inalatória, além do surgimento de novos fármacos. É impossível falar em anestesiologia sem mencionar os conhecimentos da farmacologia, pois a partir destes, pode-se compreender melhor o mecanismo de ação e os efeitos dos anestésicos utilizados. Com essa crescente expansão da medicina veterinária, também surgiu uma maior preocupação acerca de pacientes que necessitam de cuidados especiais na rotina clínica. Isso tornou rotineiro o atendimento de pacientes críticos, e esses, necessitando de suporte ventilatório (HOPPER; POWELL, 2013). Tonkovic et al., (2014) demonstram aspectos relacionados a ventilação mecânica, evidenciando a importância de um suporte avançado à vida, a fim de evitar-se o óbito eminente por falhas respiratórias, hipotensão ou falência renal, que são as principais complicações dentro da terapia intensiva, uma vez que a ventilação mecânica por si só produz efeitos indesejáveis, associados ao aumento da pressão intrapulmonar e, como consequência, a diminuição do retorno venoso e do débito cardíaco.

Para o paciente ser inserido nas modalidades ventilatórias, são necessários instituir protocolos de sedação profunda. Em pacientes veterinários são escassos os estudos acerca de protocolos de sedação a longo termo, e a grande maioria usa como base os protocolos de AIT (BOUDREAU et al., 2012; REGALIN et al. 2017). A sedação profunda difere da anestesia geral, basicamente pela profundidade anestésica, onde, na sedação profunda, quando aplicado um estímulo doloroso, o paciente desperta sendo uma depressão mais leve que a anestesia geral, com a finalidade apenas de aceitar a ventilação mecânica. Tendo como base isso fundamenta-se o presente estudo na busca por mais protocolos e associações de fármacos, para manter esses pacientes estáveis no ventilador mecânico. Existem protocolos consagrados de anestesia intravenosa total (AIT) constando principalmente de propofol, associados com opioides, benzodiazepínicos ou cetamina, os

quais são comumente utilizados em anestésias (MANNARINO et al., 2012; VIEIRA et al., 2013, REGALIN et al. 2017).

Existem inúmeros estudos na medicina veterinária que trazem as indicações do uso da ventilação mecânica, como os de Hopper & Powell (2013) e Regalin (2017); que classificam o uso da ventilação com suporte de pressão positiva em áreas onde existem, pacientes com hipoxemia refratária ao tratamento convencional e a hipoventilação, além de animais com quadros de fadiga muscular e sepse que também podem ser beneficiados com a utilização desta técnica (HOPPER & POWELL 2013).

Para a escolha de um protocolo de sedação/anestesia, deve-se levar em consideração a temática multimodal, utilizando diferentes grupos farmacológicos a fim de reduzir doses (REGALIN et al. 2017) além de ter como base o estado cardiopulmonar do paciente (HOPPER & POWELL 2013). Alguns protocolos de infusão contínua são capazes de provocar alterações hemodinâmicas, com depressão cardiovascular, redução do índice cardíaco dos pacientes (MANNARINO et al., 2012), ou ainda depressão respiratória, influenciando tanto na frequência quanto na sua amplitude, podendo reduzir a contratilidade diafragmática (HOPPER & POWELL 2013). Dessa forma, novos estudos trazem à tona o uso de adjuvantes para reduzir o requerimento de propofol, e conseguir manter um plano ideal de anestesia. Neste contexto destaca-se o sulfato de magnésio, o qual apresenta resultados promissores na medicina, enquanto na medicina veterinária este ainda é pouco explorado, embora seu uso já venha de décadas.

De acordo com Eliana, (1996) em um dos primeiros estudos abordando o uso sulfato de magnésio em cães, a infusão do magnésio é responsável pela inibição da liberação de catecolamina da medula adrenal e terminação nervosa periférica, além de favorecer a redução da frequência cardíaca, devido a esse efeito antiadrenérgico. O fármaco tem sido utilizado em animais, pela sua capacidade de potencializar o efeito de outros fármacos, como bloqueadores neuromusculares (BMM) (ANAGNOSTOU et al., 2008); onde o excesso de liberação catecolamina prevalece, como na intubação traqueal, e como coadjuvante no controle hemodinâmico no trans-operatório, além de ser usado para promover uma analgesia adicional (SHIN et al., 2020). Albrecht et al., (2012), relatam que o sulfato de magnésio produz importantes efeitos analgésicos, incluindo a supressão da dor

neuropática e potencialização da analgesia, por mecanismos ainda não ser totalmente compreendido (JOHNSON et al., 2016). Acredita-se que as propriedades analgésicas do sulfato de magnésio decorrem da regulação do influxo de cálcio na célula, e pelo antagonismo de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) no SNC. A administração intravenosa de magnésio no período perioperatório não é livre de riscos e deve ser baseada em evidências, pois pode prolongar o bloqueio neuromuscular após administração de fármacos bloqueadores neuromusculares, além de potencializar no tempo e qualidade sedação.

Apesar de vários autores apresentarem resultados positivos no uso do sulfato de magnésio em humanos, como a redução do requerimento de propofol, além da melhora na qualidade do sono pós-operatório e menor requerimento de analgesia pós-operatória (MCCARTHY et al., 1998; BEGON et al., 2002; LEVAUX et al., 2003; SEYHAN et al., 2003; OZCAN et al., 2006; FERASATKISH et al., 2008; RYU et al., 2009; HARYALCHI et al., 2016), estudos apontam resultados conflitantes no controle antinociceptivo, em cães submetidos a ovariectomia, sob regime de anestesia inalatória, quanto a real analgesia, uma vez que utilizando *bolus* de 50 mg/kg seguido de infusão contínua de 15 mg/kg/h, em cadelas submetidas a ovariectomia não demonstrou redução no requerimento de isoflurano para manutenção anestésica (RIOJA et al., 2012).

Tendo em vista a escassez de estudos relacionados aos protocolos ventilatórios, associados ao efeito do sulfato de magnésio nos pacientes veterinários, torna-se fundamental novos estudos que aprimorem técnicas com menores doses de fármacos, aproveitando sua máxima efetividade, incorporando esses novos adjuvantes em protocolos já utilizados, a fim de manter o paciente em um plano anestésico adequado, e multimodal para realização da manutenção anestésica.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL:**

Objetiva-se avaliar o efeito adjuvante do sulfato de magnésio em diferentes taxas, associado ao propofol em taxa variável para manutenção da anestesia intravenosa total (AIT), em cães submetidos a orquiectomia eletiva, mantidos em ventilação mecânica por 120 minutos, em relação as variáveis cardiorrespiratórias, hemogasométrica e índices calorimétricos.

## 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar a capacidade do sulfato de magnésio, *bolus* (50 mg/kg), reduzir o requerimento de propofol na indução anestésica.
- Avaliar a capacidade do sulfato de magnésio *bolus* (50 mg/kg) seguido de infusão contínua de 80mg/kg/hr., ou 30 mg/kg/hr., em reduzir a taxa de propofol para manutenção do plano anestésico, durante o trans-operatório, utilizando a escala de Ribeiro et al. (2009).
- Avaliar por meio do monitor multiparamétrico (*B650, GE – Datex-Ohmeda*) as variáveis cardiorrespiratórias (Pressão arterial sistólica (PAS), Pressão arterial diastólica (PAD), Pressão arterial média (PAM), pelo método invasivo, FC, Saturação periférica de oxigênio,  $f_i$  : pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub>) pelo capnógrafo, T°C, variáveis hemogasométricas (Hemogasometro *COBAS b 121*) (pressão arterial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>), em mmHg; pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>), em mm/Hg; potencial de hidrogênio (pH); bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), em mEq/L; Déficit ou Excesso de base (DB ou EB), em mEq/L; e Ânion GAP (AG) mmol/L, além do nível de profundidade da sedação, pela escala de Ribeiro et al. (2009).
- Avaliar o tempo e qualidade de intubação e recuperação anestésica, em cães submetidos a ventilação mecânica pelo período de duas horas, por meio da escala de indução e intubação de Casoni et, al. (2015).
- Avaliar por meio da calorimetria indireta, o consumo de oxigênio, produção de gás carbônico e o gasto energético em cães submetidos a ventilação mecânica ciclada a pressão nos diferentes protocolos de manutenção anestésica propostos no estudo.

### 3 HIPÓTESES

O *bolus* de sulfato de magnésio de 50 mg/kg, seguido da taxa de 80 mg/kg/h, reduzirá o requerimento de propofol necessário para manter o paciente em ventilação mecânica no plano de sedação B de acordo com a escala de sedação de Ribeiro et al. (2009), quando comparado aos demais grupos do estudo.

Os animais que receberam *bolus* e infusão contínua de solução salina 0,9%, necessitarão de maiores doses de propofol para a indução anestésica e maiores taxas para manutenção do plano de sedação, prolongando o tempo de extubação e recuperação total, em relação aos grupos com adição do sulfato de magnésio.

Os animais tratados com sulfato de magnésio, na taxa de 30 e 80 mg/kg/h apresentarão diminuição na pressão arterial de maneira dose dependente, quando comparada ao grupo controle.

### 4. REVISÃO DE LITERATURA

#### 4.1 ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL (AIT)

A AIT, baseia-se em três técnicas de realização: *bolus* intermitente, infusão contínua em taxa fixa e infusão alvo-controlada (TCI “target control infusion”). Independentemente da administração ser intermitente, ou em infusão contínua, a concentração do fármaco no sangue é desconhecida, e manter uma taxa fixa de infusão, poderá causar efeito cumulativo do fármaco no organismo, resultando em aumento da toxicidade, planos anestésicos profundos, retardo na recuperação e extubação dos pacientes (NORA, 2008; GEHRCKE et al., 2013). Com o avanço das técnicas anestésicas, a AIT ganhou maior espaço na última década, principalmente às limitações da utilização da anestesia inalatória, como em pacientes com distúrbios pulmonares e com a crescente preocupação com a poluição ambiental gerada pelos halogenados, além dos efeitos ao organismo da equipe médica (TANKÓ, et al, 2014).

Estudos em várias espécies demonstram a qualidade e a segurança da utilização de AIT com propofol combinada a diversos protocolos como anestesia epidural, em procedimentos eletivos de cães e gatos (DORIGON et al., 2009; TAMANHO et al., 2013). Altas concentrações plasmáticas geradas por um *bolus* de propofol seguido de infusão contínua, provoca rápida difusão do fármaco na corrente sanguínea até o sistema nervoso central (SNC), gerando níveis variados de inconsciência, desde uma sedação leve a profunda, a depender da dose e da distribuição intercompartimental do propofol, estudos na literatura normalmente utilizam taxas variando 0,1– 0,6 mg/kg/min (AL-RIFAI & MULVEY, 2016; RAFFE, 2020).

Uma das modalidades existentes de AIT é a infusão contínua em taxa variada, onde a taxa de infusão varia ao longo do tempo, a variação da taxa do respectivo agente hipnótico varia de acordo com o plano anestésico do paciente (DOLORES & GOYTIA, 2009; COMASSETTO, et al, 2015). A taxa segue o modelo amplamente estudado, o tricompartimental, no qual, o fármaco segue do compartimento central, e se redistribui aos tecidos periféricos menos vascularizados, e lentamente, se acumula em tecidos de reserva, como o adiposo (FERNANDES & CARVALHO 2005). A partir destas informações surgiram conceitos de volume de distribuição (Vd), que constitui o volume líquido necessário, para diluir a quantidade total do fármaco no organismo na mesma concentração encontrada no plasma (WILKINSON, 2005), sendo este dividido em compartimento central (V1) e os compartimentos periféricos, rápido (V2) e lento (V3), correspondentes ao sistema circulatório e nervoso central (V1), tecidos menos vascularizados (V2) e tecido adiposo (V3), que indicam a melhor distribuição do fármaco nos diferentes compartimentos (GEHRCKE et al. 2013).

## 4.2 PROPOFOL

O propofol pertence a classe dos anestésicos alquifenóis de ultra-curta duração, muito utilizado em humanos e em animais (CORRÊA et al., 2013). Suas características, baseiam-se em promover indução anestésica suave, sem tosse (espasmo de laringe) ou excitação, com rápido início de ação, além do acelerado metabolismo extra-hepático promovido pela elevada depuração plasmática (COMASSETTO, et al, 2015).



O propofol possui grau de ligação às proteínas plasmáticas de 97 a 98%, biotransformação rápida e extensa distribuição para os tecidos. Seu mecanismo de ação é através da interação com o complexo ionóforo do receptor GABA (Gamma-AminoButyric Acid), o que culmina no aumento do influxo celular de cloro, reduzindo o impulso elétrico (HARA et al., 1993). A estrutura do propofol o permite ter uma alta lipossolubilidade, atravessando a membrana plasmática facilmente, sendo rapidamente distribuído entre os tecidos. O propofol é classificado como um ácido orgânico pelo seu pKa próximo de 11, (BAKER & NAGUIB, 2005). Com uma meia-vida terminal de eliminação próximo a ( $t_{1/2\beta}$ ) de 58 e 52 min. (MESSIAS, et al. 2013).

Cães e gatos quando submetidos a IC de propofol, demonstram depressão cardiovascular dose-dependente, com mínimas diferenças entre as espécies, culminando na diminuição das pressões arteriais sanguíneas sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), que parece ser decorrente do efeito inotrópico negativo, associado à ação direta no tônus vascular venoso e arterial, além do seu efeito na pré-carga e consequente redução do DC (SMITH et al., 1997; GOODCHILD & SERRAO, 2015). Ainda Oliveira et al. (2014), demonstraram que os efeitos cardiovasculares do propofol envolvem redução dose-dependente desses parâmetros, somados com uma infusão contínua resultando no decréscimo significativo da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA), possivelmente pela inibição dose-dependente, além de mecanismos vasopressores, com ação vasodilatadora igual ou ligeiramente maior que a observada com o tiopental em doses equipolentes (CORRÊA, 2005).

Devido a lipossolubilidade do propofol ser alta, este possui rápido início de ação e é amplamente absorvido pelos tecidos periféricos. Assim, após a administração, o propofol se difunde para os tecidos menos vascularizados caracterizando um modelo tricompartmental, ou seja, o compartimento central, tecidos menos perfundidos e tecido adiposo (MESSIAS, et al. 2013). Sua biotransformação ocorre principalmente no fígado e em alguns tecidos extra-hepáticos como: pulmões, parede intestinal e rins (McGURK et al., 1998). Nesse sentido Goodchild & Serrao (2015), trazem que o clearance metabólico (Cl), ou seja, o tempo de depuração do propofol, ultrapassa o fluxo sanguíneo hepático corroborando com a ideia de que a biotransformação ocorre também em sítios extra-hepáticos. No processo de

eliminação dos compostos fenólicos simples, tem-se a enzima glucuroniltransferase, responsável pela glicuronidação desses compostos, e no caso do propofol, é a UDP-glucuronosiltransferase. Em humanos, a biotransformação do propofol ocorre, principalmente (60%) através de glicuronidação hepática (FAVETTA et al. 2002), através do citocromo P4502B6 (COURT et al. 2001).

Na literatura, há relatos de apneia descritos durante a indução com propofol, sendo necessário, em alguns casos, assistência à respiração, ocasionando aumento da tensão venosa de dióxido de carbono ( $\text{ETCO}_2$ ), sendo diminuída a incidência de apneia quando associado a um agente adjuvante como o midazolam (KATARIA et al. 2010). Corroborando com isso, Fantoni, (1996) relataram diminuição do volume minuto (VM) e da frequência respiratória ( $f$ ), com aumento da  $\text{PaCO}_2$  e redução da  $\text{PaO}_2$ , sendo a incidência desses efeitos diretamente proporcional à dose administrada. No entanto, Ferro et al. (2005) não registraram ocorrência de apneia durante a indução com 10 mg/kg de propofol, fator atribuído a sua velocidade de administração, uma vez que foi realizada de forma lenta e constante.

Ainda se discute muito acerca da farmacocinética e como reduzir o requerimento de propofol nas espécies domésticas, os primeiros estudos farmacocinéticos com propofol foram de Adam et al. (1980), utilizando animais de laboratórios e os autores determinaram que uma concentração em torno de 4,3  $\mu\text{g/ml}$  seria suficiente para manter os animais em estado de hipnose sem estímulo externo. Esses estudos de Adam et al. (1980), serviram de base para pesquisas sobre a farmacocinética do propofol, trazendo, que a indução da anestesia com propofol é acompanhada por uma diminuição da pressão arterial em associação com diminuição do débito cardíaco e resistência vascular sistêmica, associados normalmente por alterações simpáticas secundárias (GOODCHILD & SERRAO, 2015).

Um dos temas chaves na questão de AIT é a recuperação do paciente, após cessar a utilização do propofol, essa é diretamente ligada a redistribuição e biotransformação do fármaco. Sabendo-se disso, é fundamental o estudo de adjuvantes que reduzam o requerimento de propofol, logo apresentando uma recuperação mais rápida. Neste sentido a com utilização de opioides em associação com propofol pode reduzir seu requerimento e minimizar os efeitos deletérios (INTELISANO et al., 2008; CORRÊA et al., 2019;

PADILHA et al., 2011; MARKS, 2017). Além disso, o uso de adjuvantes analgésicos/anestésicos contribui para a redução do requerimento dos fármacos envolvidos no protocolo, podendo culminar com melhor estabilidade hemodinâmica e sucesso anestésico (CORRÊA et al., 2019).

### 4.3 SULFATO DE MAGNÉSIO

O conceito de anestesia multimodal, consiste na utilização sinérgica de vários fármacos, de efeitos farmacológicos distintos, reduzindo efeitos deletérios e promovendo melhor estabilidade hemodinâmica, uma vez que cada fármaco/agente utilizado, atua em diferentes sítios de ação culminando em uma melhor qualidade e recuperação anestésica (BROWN et al., 2018).

Sendo assim o uso do sulfato de magnésio, data do século XVII, com a finalidade de aliviar/tratar dores abdominais ou musculares e constipações (GREW, 1697). Já no século XX, Peck & Meltzer publicaram três relatos de procedimentos cirúrgicos em humanos (exérese de abcesso em pescoço, varicocele e correção de hérnia inguinal bilateral), utilizando apenas sulfato de magnésio, em altas doses, como anestésico, pela via IV. Os três pacientes relataram sensação de desconforto apenas no pós-operatório, além da descrição de náuseas durante o procedimento. Porém, mesmo assim, o uso do sulfato de magnésio ainda era de maneira muito empírica (TRAMER et al., 1996).

Há relatos desde 1925, no qual o sulfato de magnésio estava sendo usado na obstetrícia, em mulheres com eclampsia, além de prevenção e controle das crises convulsivas, com a vantagem de diminuir a resistência vascular periférica sem alterar o fluxo sanguíneo uterino (CARDOSO 2004; MUÑOZ 2005). Essa propriedade anticonvulsivante se deve a sua ação bloqueando o receptor NMDA, uma vez que o glutamato é um receptor do tipo excitatório, não transmitindo esse impulso. Considerações têm sido feitas sobre o real efeito do magnésio no tratamento das convulsões e nos quadros de eclampsia, pois seus efeitos na junção neuromuscular podem mascarar o real efeito do magnésio no SNC. Estudos com dopplerfluxometria demonstraram que ocorre vasodilatação cerebral (MUÑOZ 2005).

Somente no final do século XX, por volta de 80 anos dos relatos de Peck & Meltzer, surgiu o primeiro estudo com o uso do sulfato de magnésio, o qual utilizou sulfato de magnésio no trans operatório e até 20 horas de pós-operatório em mulheres submetidas ao procedimento de histerectomia, obtendo-se menor requerimento analgésico nas primeiras 48 horas pós-cirurgia (TRAMER et al., 1996). Corroborando com o estudo de Tramer et al., outros autores descreveram dados positivos no uso do sulfato de magnésio em humanos, entre eles melhora na qualidade do sono pós-operatório em procedimentos lombares, menor requerimento de propofol e atracúrio ou rocurônio em cirurgias ginecológicas, além do menor requerimento de analgesia pós-operatória em procedimentos ortopédicos torácicos e cardiovasculares (MCCARTHY et al., 1998; BEGON et al., 2002; LEVAUX et al., 2003; SEYHAN et al., 2003; OZCAN et al., 2006; FERASATKISH et al., 2008; RYU et al., 2009; HARYALCHI et al., 2016).

A molécula é comercializada como solução injetável de sulfato de magnésio tem o pico de início de ação em 10 minutos com tempo de ação média de 30 minutos (HERROEDER et al., 2011; RABOLLAR et al., 2017). O magnésio é o quarto cátion mais abundante no corpo e o segundo no líquido intracelular (LIC), atua na ativação da bomba ATPase de Sódio e Potássio, no bloqueio da liberação de acetilcolina pré-sináptica e de catecolaminas de terminais nervosos adrenérgicos, no antagonismo competitivo dos canais de cálcio e bloqueio não competitivo dos receptores NMDA (HERROEDER et al., 2011; RABOLLAR, 2017; BROWN et al., 2018; HICKS & TYAGI, 2022). Em meta-análise realizada por Oliveira, et al., (2014), o uso do sulfato de magnésio em humanos não demonstrou sinais de toxicidade, após sua administração. Contudo, a hipermagnesemia pode provocar efeito adversos como diarreia, arritmia cardíaca e depressão respiratória (GUO et al., 2015; CASCELLA & VAQAR, 2022).

Em 2008, um estudo conduzido por Ryu et al. demonstraram que o uso do *bolus* seguido de infusão contínua de magnésio intravenoso, durante a histerectomia, reduziu a dor pós-operatória e consumo de opioides na AIT, corroborando com o estudo de Tramer et al., (1996). Rioja et al., (2012), avaliaram em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva pré-medicadas com acepromazina e morfina (0,05 mg/kg e 0,3 mg/kg, IM, respectivamente), e induzidas com propofol e diazepam (2 mg/kg e 0,2 mg/kg, IV,

respectivamente) e mantidas em anestesia inalatória de isoflurano. Após a indução essas cadelas receberam um *bolus* de sulfato de magnésio em *bolus* (50 mg/kg, IV), durante 15 minutos, seguido de infusão contínua (15 mg/kg/h), sem intervenções analgésicas adicionais. Pela Escala de Dor Composta de Glasgow, no pós-operatório, não houve diferença estatística entre os animais que receberam sulfato de magnésio ou placebo, da mesma forma não foi evidenciado redução do requerimento de isoflurano e diminuição da concentração de cortisol sérico com o tratamento proposto.

Em estudos com enterotomias experimentais em cães, o sulfato de magnésio demonstrou-se promissor na redução da dose do agente indutor, provendo uma redução na dose total de tiopental, que foi utilizado na manutenção anestésica, além de apresentar melhor qualidade de recuperação (HELAL & EL-DAHRAWY, 2012). Em cadelas submetidas a ovariectomia que receberam acepromazina como pré-medicação (0,05 mg/kg) o sulfato de magnésio (*bolus* de 50 mg/kg e IC 12 mg/kg/h) reduziu a dose de tiopental durante a indução (ANAGNOSTOU et al., 2008).

Esse efeito analgésico do magnésio citado pelos autores (MCCARTHY et al., 1998; BEGON et al., 2002; LEVAUX et al., 2003; SEYHAN et al., 2003; OZCAN et al., 2006; FERASATKISH et al., 2008; RYU et al., 2009; HARYALCHI et al., 2016) parece estar relacionado na prevenção da sensibilização central, causada pela lesão tecidual periférica (WOOLF & THOMPSON, 1991; SOLEIMANPOUR et al., 2022). Estudos propõem o uso do sulfato de magnésio como um analgésico adjuvante, utilizado de maneira preventiva ou curativa, auxiliando em condições de dores agudas e crônicas (SHIN et al., 2020; SOLEIMANPOUR et al., 2022). Eventualmente, estímulos aferentes repetitivos podem manifestar a redução prolongada do limiar de dor, levando a hipersensibilidade com a potencialização da dor a longo prazo (WOOLF, 1983; WOOLF, 2000).

Em um estudo recente conduzido por Conterno (2022), utilizando AIT de propofol e remifentanil em taxas variadas, associados com sulfato de magnésio em *bolus* (50 mg/kg) mais IC (80 mg/kg/h) ou escetamina *bolus* (0,5 mg/kg) mais IC de (1,8 mg/kg/hr) ou solução salina (*bolus* e IC), demonstrou que o protocolo de AIT com propofol e remifentanil associado ou não ao sulfato de magnésio ou cloridrato de escetamina apresentou-se seguro e eficaz na realização de ovariectomia eletiva em gatas, no

entanto, a adição do sulfato de magnésio não promoveu redução significativa nas taxas de propofol ou remifentanil e, tão pouco, demonstrou diferença na analgesia pós-operatória.

Em humanos, Greenwood et al. (2021), realizaram um estudo de meta-análise com o objetivo de avaliar a hemodinâmica de pacientes submetidos a laparotomia exploratória, no qual concluíram que a infusão contínua de sulfato de magnésio em diferentes taxas demonstrou uma melhora na hemodinâmica, quando comparado aos placebos desses estudos, devendo ser considerado uso dos adjuvantes para reduzir a resposta simpática durante o estímulo cirúrgico.

Tendo em vista esses poucos estudos acerca do uso do sulfato de magnésio, com resultados divergentes, ainda não se tem um consenso sobre o uso do sulfato de magnésio, principalmente em pacientes veterinários, desconhecendo suas vantagens e desvantagens, embora o seu uso possa ser indicado em função de sua margem de segurança elevada, em relação a outros fármacos (HERROEDER et al., 2011; SILVA FILHO et al., 2021). Não se tem relatos ainda do uso do sulfato de magnésio como adjuvante para a instituição da ventilação mecânica e nem seu comportamento no quesito hemodinâmico e hemogasométrico em anestesia para ventilação controlada, portanto são necessários mais estudos, a fim de elucidar essas dúvidas.

#### **4.4 VENTILAÇÃO MECÂNICA**

Em um indivíduo saudável, a ventilação pulmonar é realizada pelo sistema nervoso, por meio de estruturas centrais e periféricas, com a expansão e o relaxamento da caixa torácica e pulmões, permitindo a troca gasosa, captação do oxigênio e eliminação do dióxido de carbono, suprimindo assim as necessidades metabólicas do organismo (EMMERICH, 2008), e em condições normais este processo é espontâneo e de controle autonômico (FERNANDES & CARVALHO, 2005). No entanto quando pacientes apresentam alterações respiratórias, é necessário o controle da ventilação de forma manual ou com o emprego de ventiladores pulmonares (EMMERICH, 2008).

Existem inúmeras comorbidades que justificam a necessidade de ventilação controlada, entre elas temos a hipoxemia refratária ao tratamento convencional e a

hipoventilação que são as maiores indicações da utilização da ventilação com pressão positiva em medicina veterinária. No entanto, animais com quadros de fadiga muscular e sepsis também podem ser beneficiados com a utilização da ventilação mecânica, logo para esse controle adequado da mecânica respiratória do paciente, é imprescindível protocolos de sedação que permitam esse paciente ser ventilado (HOPPER & POWELL, 2013).

A ventilação controlada é sempre indicada quando determinado paciente deixa de apresentar uma ventilação suficiente de forma espontânea (HASKINS, 2001), e pensando nos pacientes veterinários as causas mais comuns de hipoventilação e do aumento da  $\text{PaCO}_2$  são, choque, doenças do tronco cerebral, miopatias que afetam o diafragma, derrame pleural, edema pulmonar, anestesia geral, hérnia diafragmática entre muitas outras (KING, 2001). Os próprios fármacos utilizados na anestesia geral alteram a função contrátil diafragmática e deprime o centro respiratório, conduzindo à hipoventilação alveolar e à hipoxemia, (MORGAN & MIKHAIL, 2003). Todavia, as alterações hemodinâmicas que ocorrem no período trans-anestésico, podem influenciar as trocas gasosas, acentuando os distúrbios entre ventilação e perfusão, agravando a hipoxemia e a hipoventilação alveolar, sendo necessário instituir uma ventilação controlada (EMMERICH, 2008).

O prognóstico dos pacientes submetidos ventilação mecânica é variado, e correlaciona-se com a causa principal que levou a necessidade da ventilação. As taxas de sobrevivência relatadas em cães variam de 20% a 33% com doença pulmonar parenquimatosa e 57% a 71% em pacientes com doença neuromuscular. Esses estudos incluíram animais ventilados por diferentes tempos (desde 45 minutos a 312 horas), com desmame específico (HOPPER et al., 2007).

A ventilação mecânica consiste em métodos de suporte ventilatório para pacientes que não são capazes de manter função respiratória adequada, como citados acima. As indicações para sua utilização variam de acordo com cada paciente e com o objetivo que se deseja alcançar. Adicionalmente, pode exercer funções importantes na manutenção da vida, em determinadas afecções principalmente respiratórias (CARVALHO; JUNIOR; FRANCA, 2007; HOPPER & POWELL, 2013). Porém a ventilação controlada não é isenta de riscos e sua utilização também pode trazer complicações à saúde do paciente, como pneumonia, hipotensão, lesão pulmonar secundária à ventilação e barotraumas. Para o

estabelecimento da VM, em pequenos animais, é necessária uma via aérea patente através da intubação traqueal, a qual pode ocasionar riscos relevantes, como lesões nas vias aéreas superiores e perda das barreiras anatômicas naturais, podendo predispor à quadros de pneumonia (HOAREAU; MELLEMA; SILVERSTEIN, 2011).

#### 4.4.1 MODALIDADES VENTILATÓRIAS

Tendo em vista as diferentes indicações de ventilação mecânica, existem diversas modalidades ventilatórias como ciclada a pressão (VCP-A) ou volume (VCV-A), no modo assistido e ainda a ventilação mandatória sincronizada intermitente (SIMV) associada ou não a pressão de suporte (PS), a qual permite uma sincronização dos movimentos respiratórios, com o disparo iniciado pelo paciente permitindo a formação de pressão positiva no tórax. (MIRELESCABODEVILA et al., 2009).

As duas principais modalidades aplicadas na veterinária são pelo ajuste do volume corrente ou da pressão inspiratória (SILVA, 2009), no entanto, ainda é objeto de debate a modalidade adequada para gerenciar a função pulmonar de suporte (PINHEIRO et al., 2002; FANTONI et al., 2016). Todas as modalidades ventilatórias presentes na medicina veterinária apresentam ressalvas em relação ao seu uso, as principais são diminuição do retorno venoso e do débito cardíaco (DC), pela compressão das veias cavas que chegam no átrio direito (CANFRÁN et al., 2012; TONKOVIC et al., 2014), e formação de regiões de hiperdistensão pulmonar com consequente lesão pulmonar (localizada ou generalizada) (YANG et al., 2014).

Na primeira modalidade, ciclada a pressão (VCP-A), fixa-se a frequência respiratória, a relação inspiração: expiração (relação  $T_i/T_e$ ), e o limite de pressão inspiratória, logo o VC passa a depender da pressão inspiratória pré-estabelecida, das condições de impedância do sistema respiratório e do tempo inspiratório selecionado pelo operador. No entanto, a VCP pode entregar uma quantidade insuficiente de VC nos casos em que a pressão predefinida é menor do que a pressão necessária para superar a impedância no sistema respiratório (PINHEIRO, 2002; FANTONI, 2016). Enquanto na ventilação ciclada a volume (VCV-A), semelhante à modalidade anterior, é fixado a



frequência respiratória, a relação  $T_i/T_e$  e o volume corrente, sendo a pressão gerada uma resultante (CARVALHO; JUNIOR; FRANCA, 2007). Embora a VCV garanta a entrega do VC constante, ela pode ocasionar um barotrauma se a pressão necessária para a entrega desse volume for superior à impedância pulmonar (ARAÚJO, 2014; MELO, 2014).

Ainda é possível instituir a ventilação mandatória intermitente sincronizada com suporte pressórico, nessa modalidade, um número determinado de inspirações mandatórias é entregue ao paciente, porém, entre esses ciclos o paciente pode ventilar espontaneamente quantas vezes necessárias (FANTONI & CORTOPASSI, 2010). Quando o animal inicia a inspiração, automaticamente é fornecido um fluxo com pressão pré-estabelecida, esta cascata de eventos caracteriza o termo “suporte pressórico”. O anestesista pode estabelecer a  $f$ , suporte pressórico, sensibilidade do ventilador, pressão inspiratória e tempo inspiratório (CARVALHO; JUNIOR; FRANCA, 2007).

No presente estudo utilizou-se a modalidade ciclada a pressão, principalmente pelo fato de não fixar um VC, e sim ser fixado a frequência respiratória ( $f$ ), relação inspiração/expiração e a pressão inspiratória. Com o volume corrente sem ajuste prévio, pois este é dependente das configurações pré-estabelecidas e complacência do sistema respiratório do paciente ventilado, sempre ajustando a ventilação afim de manter a normocapnia (35-45 mmHg) (CARVALHO; JUNIOR; FRANCA, 2007; HOPPER & POWELL, 2013).

## 5. MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

O estudo foi aprovado pelo Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), atestado pelo protocolo 2900210222 (Apêndice IV). Além disso, os tutores dos animais participantes do estudo, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice II), cientes dos riscos inerentes ao procedimento cirúrgico e da anestesia.

## 5.2 UNIDADES EXPERIMENTAIS

Foram utilizados 24 cães, machos, provenientes de tutores particulares localizados no Município de Lages, com idade entre  $3,2 \pm 2,6$  anos, sem raça definida (SRD), com um peso médio de  $13,13 \pm 4,10$  kg.

Previamente realizava-se uma triagem, a fim de comprovar a higidez dos animais, mediante a realização do exame físico, avaliando inicialmente, coloração de mucosas, tempo de preenchimento capilar (TCP), grau de desidratação, ausculta pulmonar e cardíaca, linfonodos (mandibulares, pré-escapulares e poplíteos), frequência respiratória ( $f$ ) (mov/min.), Frequência cardíaca FC (bpm) e temperatura retal ( $^{\circ}\text{C}$ ). Uma vez não apresentando alteração no exame clínico geral era realizada uma coleta sanguínea, através da veia jugular para realização do exame laboratorial, o qual avaliava hemograma, funções renais (Ureia e Creatinina) e função hepática (alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase (GGT) e Albumina). Somente após todas essas avaliações, os animais eram classificados de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), e sua aptidão dava-se por meio da classificação como ASA I.

Todo o estudo foi realizado no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) do Centro de Ciências Agroveterinárias (CAV), UDESC, em Lages, Santa Catarina, contando com a colaboração do Setor de Anestesiologia e Patologia Clínica do HCV-CAV UDESC.

## 5.3 INSTRUMENTAÇÃO DOS ANIMAIS

Os animais eram recebidos no HCV-UDESC, pela manhã, no dia do delineamento experimental, com jejum alimentar e hídrico de 12 e 6 horas respectivamente. Logo conferia-se os termos de anestesia, cirurgia, além do termo de consentimento livre e esclarecido, deixando ciente o tutor dos riscos inerentes ao procedimento. Na sequência liberava-se o tutor, logo os animais eram pesados, identificados e internados em boxes individuais, em uma sala com temperatura controlada, em torno de  $20^{\circ}\text{C}$ .

Uma vez internados dividia-se a equipe, a fim de agilizar o procedimento, onde duas pessoas realizavam a tricotomia ampla da região perineal, tricotomias de ambos os

membros torácicos na região da veia cefálica, além dos dois membros pélvicos na altura da artéria podal dorsal. Esse procedimento era realizado antes da entrada no centro cirúrgico, visando manter o ambiente mais limpo possível, a fim de evitar complicações pós cirúrgicas por contaminação. Cerca de 60 minutos antes do procedimento, esse animal era levado para uma antessala, localizada próximo ao centro cirúrgico, com o objetivo de aclimatamar o animal, além da aplicação da pré-medicação (MPA).

Durante esse período de aclimação era realizado o sorteio dos tratamentos, alocando os animais aleatoriamente em três grupos de estudo (n=8 animais cada), totalizando 24 animais, no qual os avaliadores eram cegos aos tratamentos, GS (*Bolus* solução salina 0,9% em 15 min + propofol taxa variável iniciada em 0,3 mg/kg/min + Infusão contínua (IC) de solução salina 0,9%), GM30 (*Bolus* sulfato de magnésio 50 mg/kg em 15 min + IC de Sulfato de Magnésio 30 mg/kg/hr + Propofol na taxa variável iniciada em 0,3 mg/kg/min) e GM80 (*Bolus* sulfato de magnésio 50 mg/kg em 15 min + IC de Sulfato de Magnésio 80 mg/kg/hr + Propofol na taxa variável iniciada em 0,3 mg/kg/min), de modo que a pessoa que conhecia os tratamentos não realizava as avaliações.

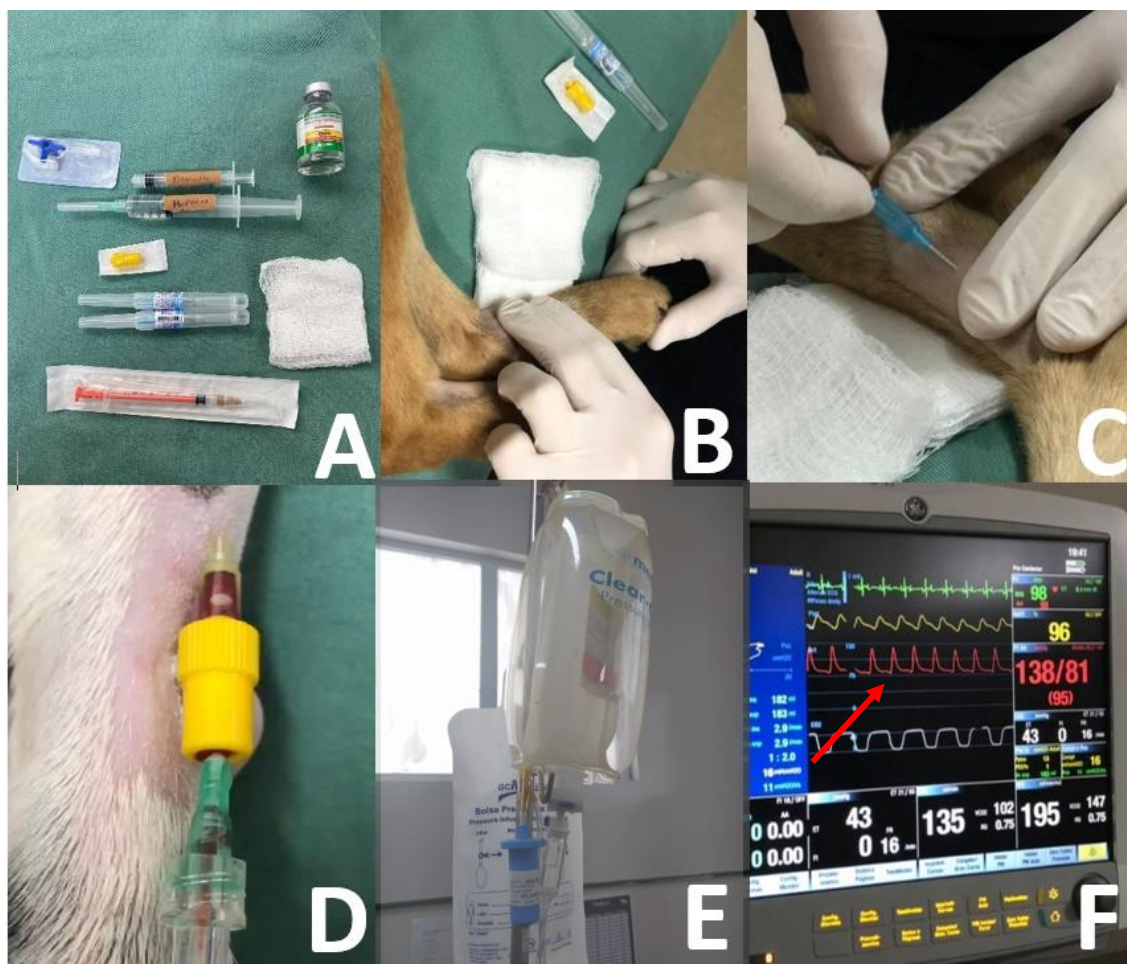
Depois de os animais terem sido alocados em seus respectivos tratamentos, foi administrada a Medicação Pré-anestésica (MPA), que consistiu na combinação de acepromazina (*Acepran 0,2%, Vetnil®*) na dose de 0,05 mg/kg e morfina (*Dimorf 10mg/ml, Cristália®*) na dose de 0,5 mg/kg, administradas no músculo semitendinoso/semimembranoso. Em seguida, aguardou-se um período de 15 minutos para permitir uma adequada tranquilização do paciente. Durante esse tempo, um membro da equipe responsável pelas avaliações permanecia com o animal, enquanto outro membro experiente realizava o sorteio e calculava/preparava as infusões, a fim de garantir que o avaliador permanecesse cego em relação aos tratamentos. Essa abordagem foi adotada para manter uma padronização consistente, atribuindo as mesmas funções específicas a cada membro da equipe.

Uma vez passado esse tempo, o animal era posicionado sobre uma mesa pantográfica, sobre um colchão de aquecimento por ar forçado *WarmAir (Tradevet®)*, ajustado em 40°C. Assim iniciava-se o procedimento para acessar a artéria podal dorsal, inicialmente realizava-se a antisepsia do local, com álcool 70%. Em seguida, utilizando uma seringa de 1 ml com agulha 13 x 0,33mm, administrava-se 0,5 ml de lidocaína 2% S/V, na região próxima a pulsação da artéria. Após o bloqueio anestésico aguardava-se 5 min, e utilizando um cateter venoso 22 ou 24G de acordo com o tamanho do animal, acoplado em plug tipo PRN (*Becton Dickinson Ind. Brasil®*), realizava-se a punção arterial (Imagem 1B e 2C). Uma vez confirmada a punção através da coloração sanguínea e pulsação, era realizada a fixação do dispositivo (Momento basal M0).

Em seguida, foi acoplado o sistema de pressão invasiva ao monitor Datex Ohmeda 9100c, GE Healthcare® (Imagem 1F). Esse sistema consistiu em uma bolsa pressórica (Imagem 1E), que comprimia um frasco de 500 ml de solução fisiológica contendo heparina sódica 0,1%. Esse conjunto foi conectado a um extensor até a artéria do paciente (Imagem 1D). Utilizando uma seringa de 1 ml previamente heparinizada com heparina sódica, por meio de uma torneira de 3 vias, realizou-se a primeira amostragem de sangue arterial, coletando 0,7 ml de sangue arterial através do sistema de pressão invasiva, que estava acoplado na artéria podal dorsal. Essa amostra foi utilizada para análise de hemogasometria no hemogasômetro (*COBAS 121 B Omni C Roche Diagnostics®*).

Após a punção arterial, procedeu-se à cateterização das veias cefálicas com um cateter venoso de calibre 20 ou 22G, acoplados ao dispositivo PRN, para a posterior indução anestésica. Além da amostragem arterial, foram coletados os seguintes dados no momento M0: pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), temperatura (T°C) e saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) (Imagem 2C), utilizando o monitor GE Healthcare®.

**Imagem 1** - **A** – Material necessário para a punção arterial. **B** – Localização anatômica através da pulsação da artéria podal dorsal. **C** – Punção arterial através do uso de um cateter venoso 22G. **D** Acesso arterial patente, com o PRN (*Becton Dickinson Ind. Brasil®*), acoplado a coluna de solução Fisiológica + heparina sódica 0,1% **E** – Sistema pressórico montado e acoplado ao módulo de pressão invasiva do monitor multiparamétrico. **F** – Curva de pressão invasiva (Seta Vermelha).



Fonte: autor (2023).

Uma vez coletado os dados basais, era iniciado o procedimento de indução anestésica, ambas as veias cefálicas eram acessadas, uma vez que se administrava, um fármaco em cada acesso. Para a indução anestésica utilizava-se uma bomba de infusão (*Bomba de seringa ST 670 Samtronic®*), para administrar em 15 min.o *bolus* do coindutor, que era composto de sulfato de magnésio (*100 mg/ml, Royal Tech®*), na dose de 50 mg/kg, nos grupos GM30 e GM80 ou solução salina 0,9% no grupo GS. Imediatamente após finalizar o *bolus* do coindutor (Sulfato de magnésio ou solução salina 0,9%) realizava-se a coleta de dados correspondente ao momento M1.

Após os 15 minutos, foram utilizadas as escalas de pontuação numérica durante a indução e intubação, conforme descrito por Casoni et al. (2015) (Apêndice III), para avaliar a qualidade da indução e intubação (Imagem 2B) e verificar o efeito do *bolus* de sulfato de magnésio ou solução salina. Em seguida, iniciou-se a administração do agente indutor principal (Imagem 2A), o propofol (10mg/ml, Cristália®), na dose de efeito (1 mg/kg a cada 30 segundos), por via intravenosa, em todos os 3 grupos (GS, GM30 e GM80). A intubação era realizada quando o animal apresentava perda do tônus mandibular, ausência de reflexos de deglutição e redução dos reflexos oculares.

Antes da intubação, era aplicada lidocaína 10% S/V na região periglótica. Em seguida, utilizando uma sonda endotraqueal do tipo Murphy, de tamanho apropriado para o paciente e com balonete de alto volume e baixa pressão, realizava-se a intubação. Durante a indução e intubação, os reflexos palpebrais, o tônus mandibular e a qualidade da intubação eram novamente avaliados, de acordo com a escala de Casoni et al. (2015). Essa escala incluía a avaliação do tônus mandibular, com pontuações variando de 0 (alta resistência), 1 (moderada resistência), 2 (ligeira resistência) e 3 (sem resistência), realizando-se a abertura e fechamento da boca do animal e registrando a facilidade da abertura oral. Também era avaliado o reflexo palpebral, com pontuações variando de 0 (ausente), 1 (diminuído) e 2 (normal), aplicando-se um leve toque com o dedo no canto medial e lateral do olho.

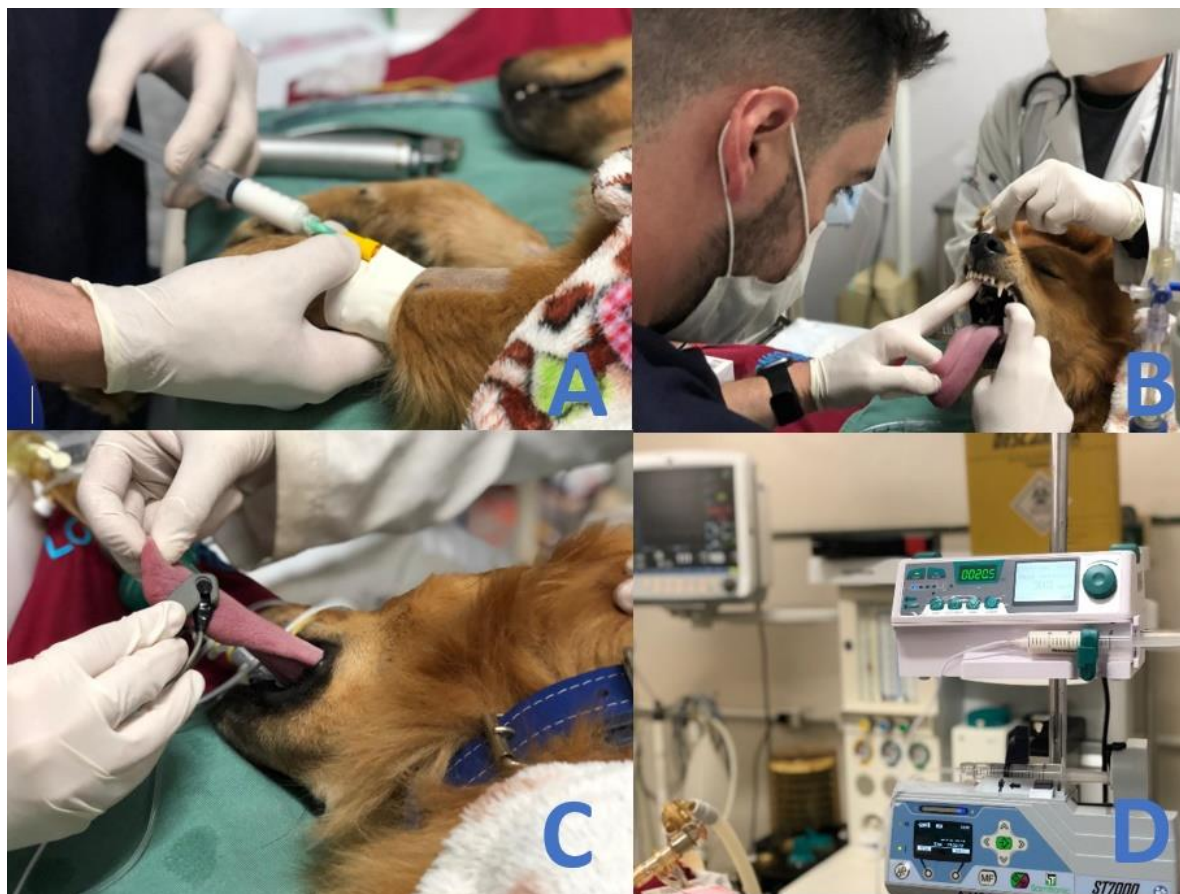
Além desses dois parâmetros, a indução era avaliada quanto à qualidade, com pontuações variando de 1 (ideal: indução suave sem incidentes), 2 (bom: contração leve ou excitação, movimentos da cabeça), 3 (insatisfatório: contração pronunciada ou movimentos de excitação para trás, presença de remoção do dispositivo) e 4 (indução não atingida), relacionadas à perda dos reflexos previamente avaliados. Por fim, a intubação dos pacientes era avaliada qualitativamente, com pontuações variando de 1 (intubação suave sem reação), 2 (tosse leve durante ou imediatamente após a intubação), 3 (tosse pronunciada durante ou imediatamente após a intubação), 4 (engolir, engasgar, movimentos da cabeça durante ou imediatamente após a intubação) e 5 (tentativa falha). Como mencionado anteriormente, essas avaliações eram realizadas em dois momentos: imediatamente após o término do *bolus* de sulfato de magnésio ou solução salina e novamente após o *bolus* de propofol.

Após a intubação, os dados correspondentes ao momento M5 eram coletados e as infusões contínuas dos tratamentos eram iniciadas. Para isso, utilizava-se duas bombas de seringa (*Bomba de seringa ST 670 Samtronic® e Infusion Pump MC-BYZ-810®*). No grupo GM30, era administrado sulfato de magnésio a uma taxa de 30 mg/kg/h, no grupo GM80 a uma taxa de 80 mg/kg/h, e no grupo GS era administrada solução salina estéril 0,9%, todos os tratamentos eram ajustados quanto ao volume final, com solução fisiológica 0,9% (para não induzir o avaliador). Além disso, em todos os grupos, era administrado propofol em uma taxa variável, começando com a dose de 0,3 mg/kg/min. Essa taxa era ajustada de forma gradual, aumentando ou reduzindo em 25% da dose inicial, conforme necessário, para atingir o plano anestésico adequado para a ventilação mecânica (Plano B), conforme a escala de sedação de Ribeiro et al. (2009) (Apêndice I).

Nessa escala, o posicionamento do globo ocular (centralizado = EC ou rotacionado ventralmente = ERV) e a presença (+) ou ausência (-) do reflexo palpebral (RP) ou corneal (RC) eram utilizados para categorizar o plano anestésico. Os planos anestésicos eram classificados como A (superficial), B (superficial/médio), C (médio), D (médio/profundo) e E (profundo). Durante a manutenção anestésica, a taxa de propofol era ajustada a todo momento para garantir o plano B. Se o plano anestésico fosse considerado superficial, a taxa de propofol era aumentada em 25%. Se o plano anestésico fosse considerado profundo, a taxa de propofol era reduzida em 25%. Esse ajuste contínuo da taxa de propofol durante a manutenção anestésica visava garantir a padronização do plano anestésico desejado (Imagem 3D).



**Imagem 2** - **A** – Indução anestésica com propofol. **B** – Avaliação das escalas de pontuação numérica durante a indução e intubação em cães (CASONI et, al. 2015). **C** – Colocação do sensor de oximetria de pulso, na língua do animal. **D** – Início das infusões contínuas de propofol e sulfato de magnésio ou solução salina.



Fonte: autor (2023).

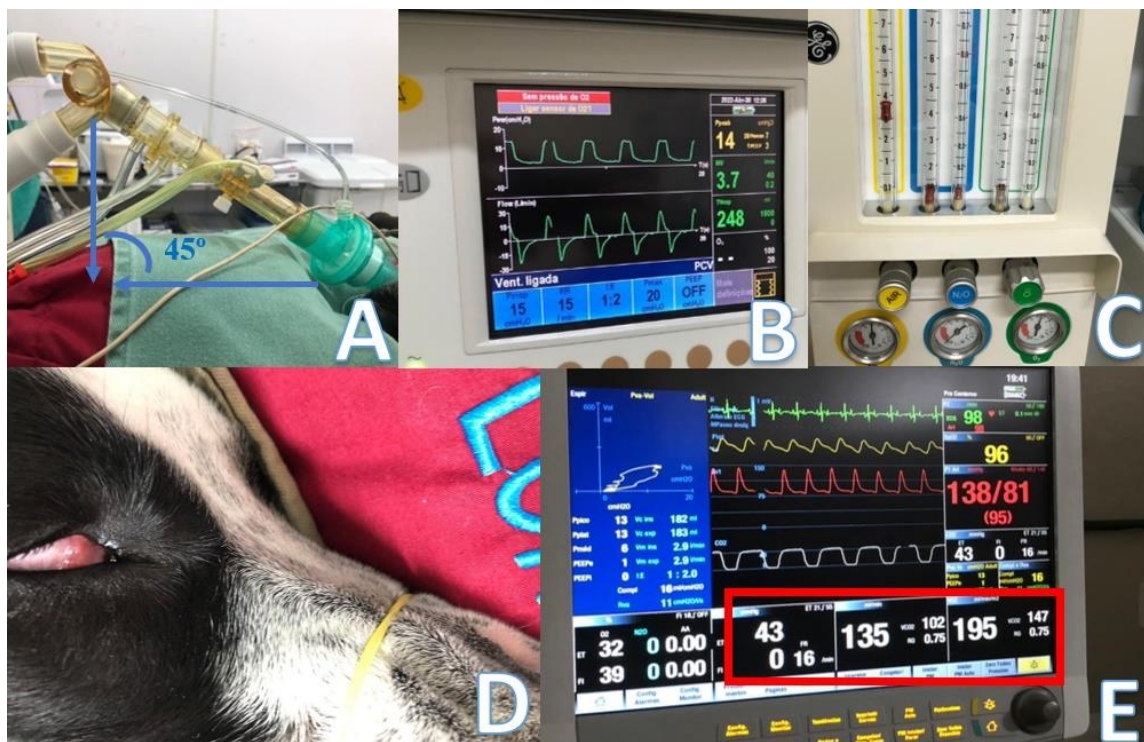
Uma vez intubado o paciente era acoplado ao sistema anestésico (*GE Healthcare®*), no sistema fechado com ventilação controlada, na modalidade ventilatória ciclada a pressão (Imagem 3B), com pressão inspiratória de 15 cm H<sub>2</sub>O, *f* (frequência respiratória) inicial de 10 mpm., (sendo posteriormente alterada para a padronização da EtCO<sub>2</sub> em 35 – 45 mm/Hg), relação inspiração/expiração 1:2, fração inspirada de oxigênio (FIO<sub>2</sub>) de 40%, e 0 cm/H<sub>2</sub>O de PEEP (pressão positiva ao final da expiração).

Durante a ventilação mecânica, foi utilizado nos respectivos momentos (M5 a M120) a calorimetria indireta que fornece dados referentes ao consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) em ml/min/m<sup>2</sup>, Gasto Energético (GE), Quociente respiratório (RQ) e Volume de gás carbônico produzido (VCO<sub>2</sub>) em ml/min/m<sup>2</sup> (O'TOOLE et al., 2004). O GE (Kcal/dia) e o



RQ, foram avaliados através da visualização direta no monitor multiparamétrico (Imagem 3E), acoplado a um módulo de calorimetria indireta (B650, GE – Datex-Ohmeda), com um filtro de umidade logo após a saída do traqueotubo, e um sensor variando de acordo com a área corporal do paciente (sensor adulto ou pediátrico). O  $VO_2$  e  $VCO_2$  também foram obtidos pela calorimetria indireta em mL/min, e ajustado para área corporal em  $m^2$ , através da visualização no monitor multiparamétrico, com fração inspirada de oxigênio de 40%. Ainda vale ressaltar que para resultados fidedignos deve se atentar ao posicionamento adequado do sensor de calorimetria indireta (D'Lite®) acoplado entre o filtro de ar, conectado na sonda endotraqueal e o circuito anestésico, observando-se um ângulo de 45°, essencial para leitura correta (Imagem 3A).

**Imagem 3** - **A** – Sensor de calorimetria indireta (D'Lite®) acoplado entre o filtro de ar, conectado na sonda endotraqueal e o circuito anestésico, observando-se um ângulo de 45°. **B** – Módulo de ventilação mecânica Datex Ohmeda 9100c, GE Healthcare®. **C** – Oxigênio, sendo diluído com ar comprimido para respeitar a fração inspirada de oxigênio ( $FIO_2$ ) de 40%. **D** – Plano anestésico B, segundo a escala de Sedação de (RIBEIRO et al. 2009). **E** – Dados da calorimetria indireta (Retângulo vermelho), no monitor multiparamétrico.



Fonte: autor (2023).

Durante o período de ventilação controlada, com duração de 120 minutos a partir da indução anestésica, foram registrados os parâmetros fisiológicos com intervalos regulares em minutos a partir da indução anestésica (M5, M15, M30, M45, M60, M75, M90, M105 e M120). Os parâmetros monitorados incluíram a frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), a saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) em percentual (%), obtida por meio da oximetria de pulso. Além disso, foram registrados a frequência respiratória (*f*) em movimentos por minuto (mpm), a pressão parcial final de dióxido de carbono expirado (EtCO<sub>2</sub>) em milímetros de mercúrio (mmHg), medidos pela capnografia através do sensor sidestream. A temperatura esofágica foi monitorada utilizando um termômetro transesofágico, expressa em graus Celsius (°C). As variáveis hemodinâmicas como a pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) foram medidas por meio de um monitor multiparamétrico e expressas em milímetros de mercúrio (mmHg). Além disso, a análise da calorimetria indireta foi realizada por meio do sensor D'Lite®, que forneceu informações sobre o índice de troca respiratória (RQ), consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) e produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>) ajustados por área de superfície corporal (ml/min/m<sup>2</sup>). A taxa de administração de propofol foi registrada a cada 15 minutos. Adicionalmente, a cada 30 minutos, uma amostra de sangue arterial foi coletada para análise de hemogasometria. Todos os dados foram obtidos e registrados utilizando o monitor multiparamétrico GE Healthcare®.

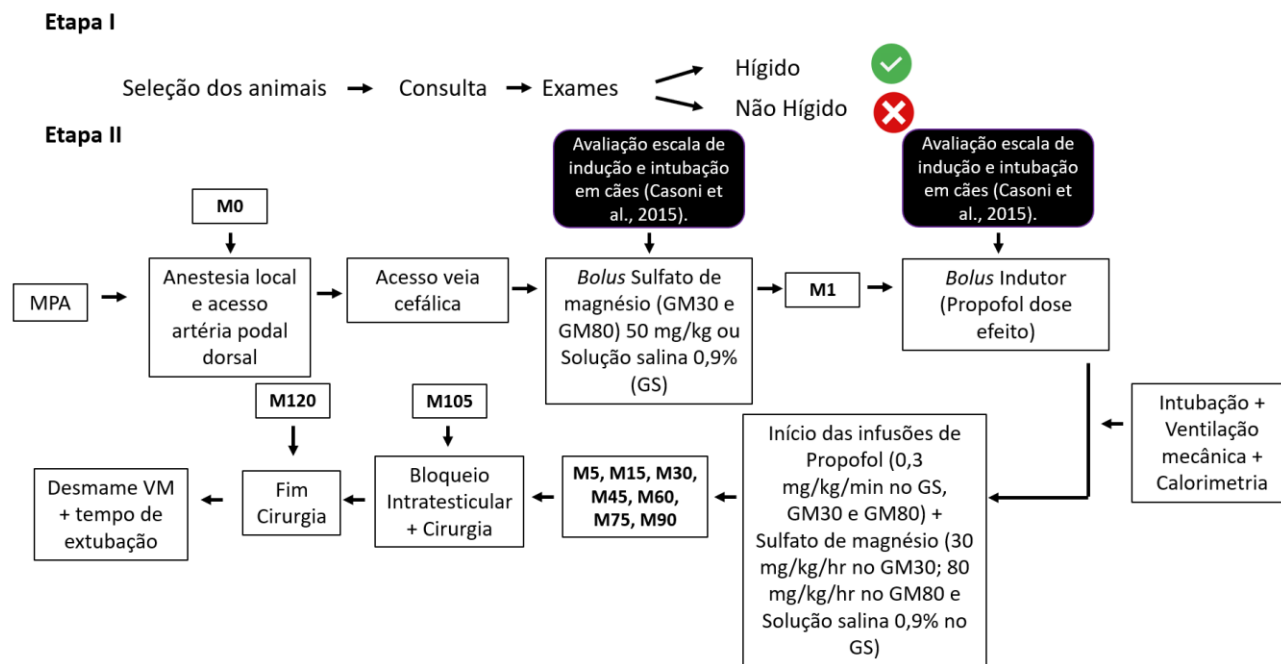
A colheita de sangue para hemogasometria arterial era realizada por meio da coleta na artéria podal dorsal, sempre com retirada de 1 mL de descarte para cada coleta, e após coletado 0,6 mL de sangue arterial em seringa previamente heparinizadas com heparina sódica. Após a coleta, o sangue era homogeneizado, as bolhas de ar retiradas com cuidado e a seringa ocluída, realizando-se análise imediata da amostra no aparelho de hemogasometria (*COBAS 121 B Omni C Roche Diagnostics®*) o qual forneceu valores referentes à: pressão arterial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>), em mmHg; pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>), em mm/Hg; potencial de hidrogênio (pH); bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), em mEq/L; Déficit ou Excesso de base (DB ou EB), em mEq/L; e Ânion GAP (AG) mmol/L (os parâmetros avaliados pela hemogasometria foram mensurados nos momentos M0, M1, M5, M30, M60, M90, M120).

No momento M105, era realizado o bloqueio intratesticular com lidocaína 2% S/V na dose de 4 mg/kg, para a realização da orquiectomia eletiva, pela técnica aberta com incisão única pré-escotal, a qual foi realizada sempre pelo mesmo cirurgião. O animal só era liberado para a cirurgia após serem coletados os dados do M105. O procedimento era finalizado antes do momento final da cirurgia (M120), para coleta final de dados e iniciar a transição da ventilação mecânica para a espontânea, com consequente avaliação do tempo de extubação, além das medicações suportes ao término da cirurgia composta de meloxicam, dipirona e cefatotina nas doses de 0,2 mg/kg, 25 mg/kg e 22 mg/kg pela via IV.

#### 5.4 DESMAME DA VENTILAÇÃO CONTROLADA

Após a realização da cirurgia, iniciava-se o desmame da ventilação mecânica, ou seja, o processo de transição da ventilação mecânica para a ventilação espontânea. Para isso era cessada as infusões de propofol e sulfato de magnésio ou salina. Também era utilizado uma técnica de hipoventilação, desligando o ventilador, favorecendo o acúmulo de CO<sub>2</sub>, o qual estimula a respiração espontânea, se esse animal não voltasse a respirar de forma espontânea em 60 segundos, era associando algumas respirações manuais ricas em oxigênio, até o retorno da respiração espontânea (ALVAREZ et al., 2001). A partir do início do procedimento de desmame, utilizando um cronometro digital, mensurava-se o tempo de extubação, ou seja, o tempo até o retorno dos reflexos de deglutição e de tosse.

**Figura 1** - Fluxograma metodológico do estudo, dividido em etapa I e II.



Fonte: autor (2023).

## 5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, os dados passaram por teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Os dados paramétricos foram submetidos a de análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Dunnet para comparação entre os tempos de um mesmo grupo, e ANOVA seguida do teste Tukey para análises entre os grupos.

As análises e gráficos foram elaborados utilizando o software estatístico *GraphPad Prisma®*, versão 7.3.0. Com um nível significância de 95%, com dados referentes a médias e desvio padrão.

Os dados não paramétricos foram submetidos ao teste de Wilcoxon Signed Rank, para a avaliação entre momentos, e ao teste de Kruskal Wallis para a avaliação entre

tratamentos seguido de Dunn's ( $p \leq 0,05$ ). A análise da curva de sobrevivência de Kaplan-Meier utilizada para os resgates nas taxas do trans-operatório, foi realizada com auxílio do software *GraphPad Prisma®*, e realizado o Teste estatístico Log-rank (Mantel-Cox) seguido pelo teste de Holm Sidak ( $p \leq 0,05$ ), com múltiplas comparações (Overall Variance), para a avaliação entre grupos, e considerados significativos quando  $p \leq 0,05$ .

Dados referentes a taxa de propofol no transoperatório, foram submetidos análise estatística através do teste One Way ANOVA, seguido pelo Teste de Dunnet ( $p \leq 0,05$ ) para diferença em relação ao basal, e One Way ANOVA seguido de Tukey ( $p \leq 0,05$ ), para diferença entre tratamentos (Overall Variance),  $p \leq 0,05$ .

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os animais incluídos apresentaram os valores das variáveis sanguíneas pré-operatórias dentro dos limites de referência para a espécie, classificados em ASA I. Quanto idade, a população foi bem homogênea perfazendo  $1,75 \pm 0,7$  anos;  $1,37 \pm 0,51$  anos  $2,25 \pm 1,5$  anos para GS, GM30 e GM80 respectivamente, não houve diferença estatística entre os grupos ( $p = 0.2354$ ). Da mesma forma, para os pesos, não apresentou diferença significativa entre grupos, perfazendo  $13,81 \pm 4,26$  kg;  $11,89 \pm 4,45$  kg;  $13,85 \pm 4,04$  kg, para GS, GM30 e GM80 respectivamente ( $p = 0,5822$ ), garantindo uma maior homogeneidade para análise populacional.

Previamente a administração de propofol, com ou sem o adjuvante, utilizou-se a medicação pré-anestésica (MPA), composta, da administração de morfina e acepromazina, a primeira comumente provoca náusea e vômito, principalmente em animais que não apresentam dor (MURRELL; VAN NOTTEN & HELLEBREKERS 2011), sendo comprovado no presente estudo, uma vez que dos 24 animais, apenas 1 não apresentou vomito, representando um percentual de 4,34% para ausência de vomito, após a aplicação da MPA. A acepromazina tem ação antiemética, por inibir a zona medular deflagradora do vômito, mediada por receptores dopaminérgicos, desta forma, quando utilizada em associação com a morfina e respeitando-se o período de latência adequado, pode evitar os episódios de vômito (KOH et al., 2014). No entanto como nosso objetivo era somente uma tranquilização leve, ambos os fármacos foram administrados em associação ao mesmo

tempo, logo o opioide sobressaiu, uma vez que a latência da morfina é em torno de 3 minutos e da acepromazina em torno de 15 minutos, desencadeando o vômito (MURRELL; VAN NOTTEN & HELLEBREKERS 2011).

A dose de propofol (Tabela 1) necessária para a indução anestésica foi de  $3,21 \pm 0,66$  mg/kg ( $p > 0,999$ ) para o grupo solução fisiológica (GS), grupo magnésio 30 mg/kg (GM30)  $2,21 \pm 0,44$  mg/kg ( $p = 0,047$ ) e grupo magnésio 80 mg/kg (GM80)  $1,96 \pm 0,27$  mg/kg, ( $p = 0,0030$ ) havendo uma diminuição no requerimento de propofol de 31,15% em GM30 e 38,94%, e em GM80, diminuição significativa de acordo com a Figura 2, em relação ao GS. Apesar de terem sido administrados no GM30 e GM80 a mesma dose *bolus* de sulfato de magnésio (50 mg/kg), o GM80 apresentou uma maior redução, isso provavelmente atrelado ao efeito individual e grau de agitação dos animais, porém essa diferença entre GM80 e GM30 não foi significativa. Também é possível observar diferenças nas taxas de infusão contínua de propofol entre os tratamentos, com médias de  $0,362 \pm 0,3$  mg/kg/min ( $p > 0,999$ );  $0,352 \pm 0,1$  mg/kg/min., ( $p = 0,4468$ ) e  $0,301 \pm 0,1$  mg/kg/min., ( $p = 0,0377$ ), para GS, GM30 e GM80 respectivamente, representando uma diminuição de GM30 para GS de cerca de 5,4%, e GM80 para GS de 16,6%, indicando diferença estatística entre GM80 e GS, porém sem diferença significativa entre GS e GM30.

**Tabela 1-** Média e desvio padrão das doses de indução e manutenção anestésica em cães submetidos a indução anestésica sob AIT com GS (*bolus* solução salina 0,9% + *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$

<i>Indução</i>			
<i>(mg/kg)</i>	<b>GS</b>	<b>GM30</b>	<b>GM80</b>
<i>X±SD</i>	3,21 ± 0,66	2,21 ± 0,44	1,96± 0,27
p value	> 0,999	0,047*	0,0030*
<i>Manutenção</i>			
<i>(mg/kg/min)</i>	<b>GS</b>	<b>GM30</b>	<b>GM80</b>
<i>X±SD</i>	0,362 ± 0,3	0,352 ± 0,1	0,301 ± 0,1
p value	> 0,999	0,4468	0,0377*

Fonte: autor (2023). \*Diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) quando comparado ao GS.

Ainda não existem estudos que demonstrem a redução no requerimento de propofol quando associado ao sulfato de magnésio em animais, porém através dos dados do presente estudo, verifica-se um efeito sinérgico do *bolus* de sulfato de magnésio (50mg/kg), na quantidade de propofol utilizada para a indução e manutenção anestésica. Apesar de não totalmente elucidado, acredita-se que o magnésio possa agir como antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (KOINING et al., 1988), que é um receptor atrelado a sensibilização central, impedindo a entrada de  $Ca^{++}$  intracelular, bloqueando de forma não competitiva o receptor NMDA, evitando a sensibilização central, causada por estimulação nociceptiva periférica (QUIROGA; URRUTIA; FLORES, 2017). Dessa forma, esse antagonismo confere ao magnésio propriedades anticonvulsivantes, eliminando a hipersensibilidade, apresentando potencial de prevenção e tratamento da dor, promovendo analgesia e sedação (KOINING et al., 1988; BARBOSA et al., 2010). Potencializando

também os efeitos do propofol no receptor GABA, fazendo com que seja necessária uma menor dose para a indução e manutenção anestésica.

Em um estudo realizado por Anagnostou et al. (2008) em cães submetidos a ovariectomia, foi observado que a infusão contínua de sulfato de magnésio, com dose *bolus* de 50 mg/kg seguida por uma infusão contínua de 12 mg/kg/h durante o período transoperatório, resultou em analgesia pós-operatória. Os autores sugeriram que essa infusão de sulfato de magnésio leva a reduções significativas no uso de anestésicos injetáveis, como o tiopental intraoperatório e a concentração alveolar mínima (CAM) de halotano para a manutenção anestésica.

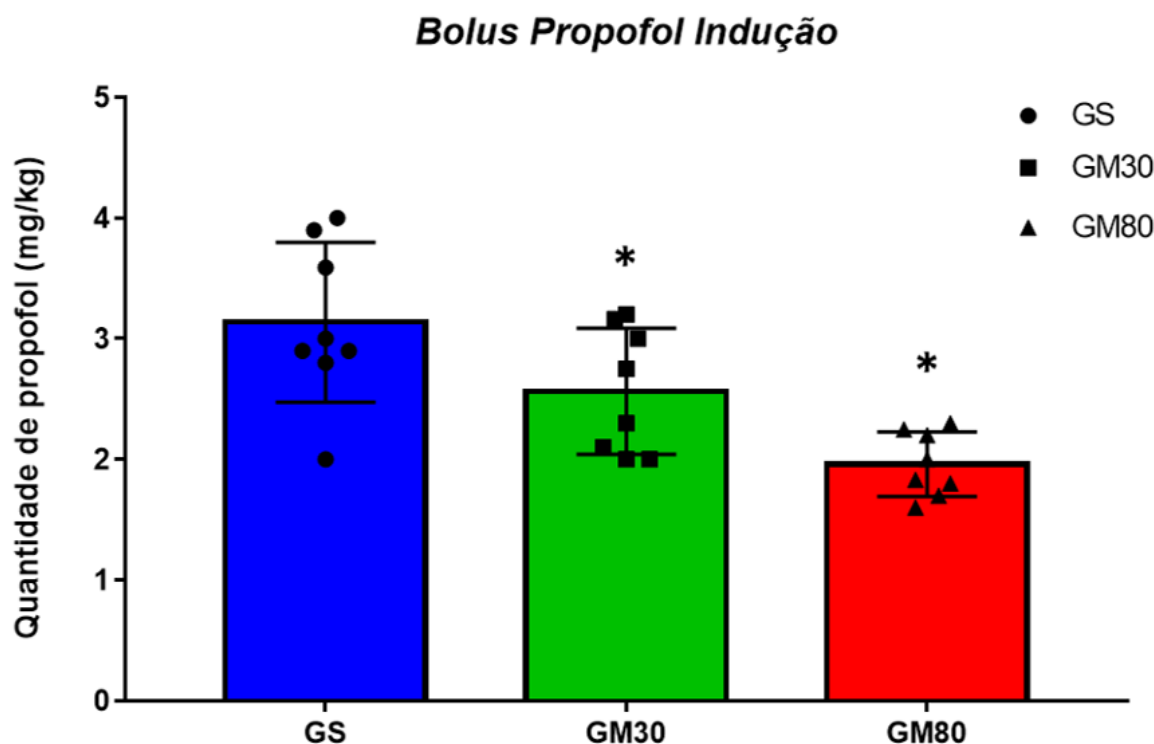
Os estudos indicam que esse sinergismo do sulfato de magnésio pode ocorrer por meio do bloqueio dos canais de cálcio do receptor NMDA, o que evita a sensibilização central associada à nocicepção (Quiroga, Urrutia & Flores, 2017). Além disso, o sulfato de magnésio pode reduzir a liberação de catecolaminas durante a estimulação simpática, diminuindo a sensibilização dos nociceptores periféricos ou a resposta de estresse à cirurgia (Barbosa et al., 2010). No entanto, no presente estudo, a utilização de medicação pré-anestésica (MPA) também contribuiu para a redução da necessidade de propofol utilizado para a indução. A MPA consistiu na administração de um opioide e um tranquilizante. A acepromazina foi utilizada para promover tranquilização e relaxamento muscular, em conjunto com o efeito relaxante do sulfato de magnésio. Além disso, a morfina administrada como parte da MPA proporcionou analgesia, reduzindo a nocicepção periférica e, consequentemente, permitindo o uso de menores doses de indução e manutenção da anestesia (Costa et al., 2013).

No presente estudo a velocidade de indução foi padronizada em 1 mg/kg a cada 30 segundos, até o paciente permitir a intubação, ou seja, através da perda dos reflexos de deglutição e relaxamento da mandíbula. Após a indução realizava-se o cálculo da quantidade de propofol remanescente na seringa, uma vez que padronizava-se, e sempre 4 mg/kg era preparado na seringa. Essa quantidade era contabilizada, além disso avaliava-se a qualidade de indução e intubação, com o auxílio das escalas de pontuação numérica durante a indução e intubação em cães. Essas escalas avaliavam tônus mandibular, reflexo



palpebral, escorre de indução e escorre de intubação, com o objetivo de qualificar se o sulfato de magnésio possuía um incremento positivo na indução e intubação de cães.

**Figura 2** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão da dose de propofol utilizada na indução anestésica com ou sem a utilização do sulfato de magnésio (50 mg/kg), em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT no GS (*bolus* solução salina 0,9% + *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .



Fonte: autor (2023). \*Diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) ANOVA seguido de Tukey, quando comparado ao GS.

Os dados não paramétricos de acordo com a escala de Casoni et al. (2015), estão apresentados na tabela 2, a qual é possível observar diferença significativa para o primeiro subitem, tônus mandibular, após a aplicação do propofol (M5), esse pontuando escores de “0” alta resistência, “1” moderada resistência, “2” ligeira resistência e “3” sem resistência, evidenciando que o sulfato de magnésio de forma isolada na dose de 50 mg/kg não é suficiente para atingir escores de indução e intubação adequados. No entanto quando

associados com propofol garantiram um excelente relaxamento, diferindo significativamente GS de GM80, indicando que no grupo GM80, nenhum animal apresentou resistência na abertura oral, evidenciando um incremento positivo do sulfato de magnésio no relaxamento muscular, embora na mesma dose (50 mg/kg de sulfato de magnésio) que o GM80, o GM30 não apresentou diferença estatística em relação ao GS, podendo estar relacionado com o efeito individual dos animais, e correlacionando com a dose *bolus* de indução (Figura 2) o GM30 necessitou de mais propofol que o GM80 para atingir o mesmo plano de intubação adequado, provavelmente pelo fato desses animais se apresentarem mais agitados.

**Tabela 2-** Mediana, pontuação mínima e máxima de acordo com escalas de pontuação numérica durante a indução e intubação em cães (CASONI et al., 2015), para tônus mandibular, reflexo palpebral, escore de indução e escore de intubação em cães submetidos a indução anestésica sob AIT com GS (*bolus* solução salina 0,9% + *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .

	Grupos	M1 (Imediatamente após o <i>bolus</i> de sulfato de magnésio)	P value	M1 (Imediatamente após o <i>bolus</i> de propofol)	P value
<b>TÔNUS MANDIBULAR</b>	GS	1 [0-1]	>0,999	3 [2-3] Aa	>0,999
	GM30	0,5 [0-2]	>0,999	2 [2-3] A	0,089
	GM80	1 [1-2]	0,0751	3 [3-3] Ab	0,034*
<b>REFLEXO PALPEBRAL</b>	GS	2 [1-2]a	>0,999	1 [1-1] A	>0,999
	GM30	1 [1-2]b	0,0262*	1 [1-1] A	0,873
	GM80	1 [1-2]b	0,0038*	1 [0-1]	0,672
<b>PONTUAÇÃO TOTAL (Tônus mandibular + reflexo palpebral)</b>	GS	2 [1-3]	>0,999	3 [3-4] A	>0,999
	GM30	2 [2-4]	0,433	2 [3-4]	0,899
	GM80	2,5 [2-3]	0,367	3 [3-4]	0,911
<b>ESCORE DE INDUÇÃO</b>	GS	-	-	1 [1-2]	>0,999
	GM30	-	-	1 [1-2]	>0,999
	GM80	-	-	1 [1-1]	0,3781
<b>ESCORE DE INTUBAÇÃO</b>	GS	-	-	2 [2-2]	0,2843
	GM30	-	-	1,5 [1-2]	>0,999
	GM80	-	-	1 [1-2]	0,5982

Fonte: autor (2023). Letra A na coluna indica valor diferente de M1 (Imediatamente após o *bolus* de sulfato de magnésio), Wilcoxon test seguido pelo Teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Letras diferentes na coluna indicam valores diferentes entre grupos, Kruskal-Wallis seguido pelo Teste de Dunn's ( $p \leq 0,05$ ).

Ao encontro com a informação de que o sulfato de magnésio contribuiu para uma melhor qualidade de relaxamento mandibular, Ryu et al (2008), demonstraram que o uso do *bolus* e infusão contínua de sulfato de magnésio intravenoso durante histerectomia em mulheres pode reduzir a dor pós-operatória e o consumo de anestésicos, tanto na AIT quanto na anestesia inalatória sugerindo que a infusão deste íon como adjuvante reduz de forma significativa o uso de agentes hipnóticos. Da mesma forma Herroeder et al., (2011), demonstram em humanos, que esse abundante íon no organismo é conhecido por possuir efeitos relaxantes musculares, principalmente pela redução da liberação de acetilcolina, e parece ter ação antinociceptiva além de efeitos anestésicos, favorecendo o relaxamento mandibular e melhorando a qualidade de intubação orotraqueal, justificando o maior relaxamento evidenciado no presente estudo.

O segundo subitem avaliado (Tabela 2) foi reflexo palpebral, esse podendo apresentar escores de “0” ausente, “1” diminuído e “2” normal. Avaliado após o *bolus* de sulfato de magnésio e após o *bolus* de propofol, o grupo com adição de magnésio apresentou reflexos diminuídos, diferindo estatisticamente entre tratamentos, GM30 e GM80 em relação a GS, avaliados imediatamente após o *bolus* de sulfato de magnésio (M1). Perfazendo mediana “2” no GS, indicando reflexos normais, em contrapartida as medianas nos demais grupos foram “1” indicando que a maioria dos animais apresentaram reflexos diminuídos, corroborando com a ideia de que o sulfato magnésio apresenta propriedades hipnóticas (HERROEDER et al., 2011). Com a adição do propofol as medianas diminuíram permitindo uma adequada indução e intubação, fato que não ocorreu previamente à utilização do agente principal, evidenciando que o sulfato de magnésio no *bolus* de 50 mg/kg não é capaz de promover relaxamento suficiente para uma adequada intubação.

Não foi encontrada diferença significativa entre os tratamentos ou entre grupos em relação à pontuação total, que é a soma dos reflexos palpebrais com o tônus mandibular, conforme é evidenciado na Tabela 2. Além disso, somente após a administração do *bolus* do agente principal, foi possível obter o relaxamento adequado que permitiu a intubação orotraqueal.

Em seguida avaliou-se pontuação de indução (Tabela 2), essa só foi possível após a administração do agente hipnótico principal, evidenciando que o magnésio de forma isolada não promove indução adequada, porém quando associado ao propofol, promove uma indução tranquila. Neste subitem todos os tratamentos apresentaram escore “1” para mediana, indicando indução ideal: suave sem incidentes, porém quando avalia-se a pontuação máxima dos grupos (Tabela 2), verifica-se que o GS e GM30 apresentaram indução com pontuação máxima de “2”, indicando indução boa, sendo inferior ao grupo GM80 que apresentou “1” para mediana, valor mínimo e valor máximo, demonstrando que mesmo sem atingir uma adequada indução de maneira isolada, o sulfato de magnésio melhorou consideravelmente os escores de indução. Logo esse efeito sinérgico e poupador, foi visualizado nas pontuações de indução, justificando esse incremento, pelo seu efeito de bloqueio dos canais de cálcio e no receptor NMDA, evitando assim a sensibilização central associada à nocicepção, podendo levar a essa melhora na qualidade de indução dos animais (WOOLF & THOMPSON 1991). Porém na manutenção anestésica o GM30 não apresentou esse mecanismo não reduzindo de maneira significativa a taxa de propofol (Tabela 1), provavelmente atrelado a menor taxa utilizada neste tratamento.

Ainda após a administração do propofol avaliou-se o escore de intubação (Tabela 2), e neste momento todos os animais apresentaram intubação suave sem qualquer reação, porém quando é analisada a pontuação mínima e máxima, os grupos com adição do sulfato de magnésio se comportam de maneira superior em relação ao GS, demonstrando que a intubação foi mais suave, uma vez que no GS prevaleceu escore “2”, apresentando tosse leve durante ou imediatamente após a intubação, fato que foi observado com menor incidência nos grupos com o uso do adjuvante, apresentando escore de intubação “1” com indução suave sem incidentes. Essa melhora na intubação é pouco relatada em medicina veterinária, porém há alguns estudos que mostram e tentam justificar esse incremento positivo na intubação através de uma atenuação da resposta adrenérgica à intubação traqueal, além da atenuação da contração muscular lisa induzida por cálcio, potencialização de  $\beta$ -agonistas e inibição da transmissão colinérgica neuromuscular (MESBAH KIAEE et al., 2014). Além disso, diversos estudos demonstraram a eficácia do sulfato de magnésio na melhora das condições de intubação em mulheres, justificado principalmente pela

atenuação da resposta adrenérgica (ALLEN; JAMES; UYS, 1991; ALMEIDA, 2017), fato que vem ao encontro com o presente estudo.

Ainda é importante mencionar que as escalas de pontuação numérica durante a indução e intubação em cães de CASONI, et al. (2015), utilizadas no estudo para avaliar tônus mandibular, reflexos palpebrais, escore de indução e intubação, demonstraram-se sensíveis e capazes de detectar todos os sinais característicos desta fase da anestesia, proporcionando maior segurança ao anestesista.

Esse incremento positivo do magnésio pode ser explicado por seu efeito, uma vez que é considerado um antagonista fisiológico natural do cálcio (KOINING et al., 1988), agindo regulando a entrada de cálcio nas células (MICUCI, 2018). Esses efeitos antinociceptivos, baseiam-se no influxo de cálcio na célula, ou seja, o magnésio inibe a entrada de cálcio por antagonismo competitivo, tanto na membrana celular como na membrana mitocondrial (QUIROGA; URRUTIA; FLORES, 2017). Alguns estudos em humanos trazem que o sulfato de magnésio tem um efeito controverso na intubação, no entanto, possui duas vantagens que podem facilitar o procedimento: a primeira é seu efeito antiadrenérgico, que reduz a liberação de catecolaminas pela medula da glândula supra renal, exercendo efeito protetor para o estresse da laringoscopia e da intubação (BARBOSA et al. 2010). Com relação à segunda característica desejável, existem evidências clínicas que o sulfato de magnésio pode potencializar a ação do bloqueador neuromuscular de agentes farmacológicos e propiciar condições para intubação traqueal sem a utilização desses agentes, além de potencializar o uso de agentes hipnóticos (HANS et al. 2012, AISSAOUI et al. 2012).

Na sequência da intubação orotraqueal, iniciava-se a manutenção anestésica, essa tendo como base a AIT, a qual visava manter um plano de anestesia adequado utilizando a infusão contínua com taxa variada, a fim de atingir uma concentração adequada do agente anestésico no organismo (COETZEE, 2005). Para que essa taxa variável fosse ajustada foi utilizada a escala de escala de sedação profunda adaptada de Ribeiro et al. (2009). Iniciava-se a AIT, com infusão contínua em uma taxa fixa de sulfato de magnésio de, 30 e 80 mg/kg/hr para GM30 e GM80 respectivamente, solução fisiológica 0,9% para GS, e propofol em uma taxa variável iniciada em 0,3 mg/kg/min. Para padronização do estudo,

toda a vez que esse grau de sedação não se apresentasse B (globo ocular rotacionado ventralmente, reflexo palpebral e córnea presentes), a taxa de propofol era modificada, aumentando ou diminuindo em 25% (Tabela 3).

Na tabela 4 é possível verificar uma melhor estabilidade em GM80, pois apresentou menores índices de resgates na taxa de propofol para manter o plano de anestesia B, baseados na escala de sedação profunda adaptada de Ribeiro et al. (2009), os tratamentos apresentaram classificação B em 77%, 81% e 92% dos animais para GS, GM30 e GM80 respectivamente, na profundidade anestésica, indicando que o sulfato de magnésio contribuiu para a manutenção do plano anestésico. Essa diminuição, também pode ser observada na taxa de propofol no qual o GS e GM30 necessitaram maior requerimento de resgates (Tabela 4 e Figura 3), e na análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) (Figura 4), onde a chance de não receber resgates foi maior no GM80, diferindo estatisticamente de GS e GM30, evidenciado na análise do valor de  $p = 0,0048$  (GS-GM80) e  $p = 0,0030$  (GM30-GM80), evidenciando estatisticamente essa maior estabilidade.

**Tabela 3** – Porcentagem do grau de sedação em cães de acordo com a escala de sedação profunda adaptada de Ribeiro et al. (2009) em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (*bolus* solução salina 0,9% + *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .

Planos	GS	GM30	GM80
<b>A- RP+;EC;RC+</b>	22%	17%	8%
<b>B- RP+;ERV;RC+</b>	77%	81%	92%
<b>C- RP-;ERV;RC+</b>	1%	2%	0%
<b>D- RP-;EC;RC+</b>	0%	0%	0%
<b>E- RP-;EC;RC-</b>	0%	0%	0%

Fonte: Autor 2023. Grau de sedação estipulado de acordo com o posicionamento do globo ocular (centralizado = EC ou rotacionado ventralmente = ERV); presença (+) ou ausência (-) de reflexo palpebral (RP) ou corneal (RC)

Essa melhor estabilidade quanto a profundidade anestésica, pode ser vista de forma mais significativa quando avalia-se os regates na taxa de propofol durante o trans anestésico, através da análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) (Figura 4); sendo possível visualizar que a chance de não ocorrer um resgate no GM80 foi maior do que no GS e GM30. Essa influência positiva do sulfato de magnésio na diminuição dos resgates na taxa de propofol, deve-se principalmente aos mecanismos que influenciam na anestesia, como nos receptores NMDA impedindo a entrada de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular bloqueando de forma não competitiva o receptor, evitando a sensibilização central, causada por estimulação nociceptiva periférica (QUIROGA; URRUTIA; FLORES, 2017). Atuando também no bloqueio da liberação de catecolaminas, relaxamento muscular e estresse cirúrgico (SHIN et al., 2020; TSAOUSI et al., 2020, CONTERNO 2022).

Através do presente estudo é possível verificar que o seu mecanismo de ação é dose dependente, uma vez que nos animais que receberam 80 mg/kg/hr de sulfato de magnésio apresentaram uma redução estatisticamente significativa ( $p = 0,0377$ ) na taxa de propofol, com 16,6% de redução em relação ao GS, embora os animais que receberam 30 mg/kg/hr de sulfato de magnésio reduziram apenas 5,4% essa taxa ( $p = 0,4468$ ), gerando o questionamento que os efeitos do fármaco são dose dependentes, provavelmente devido aos receptores em que se ligam NMDA, mesmo sendo de forma não competitiva (QUIROGA; URRUTIA; FLORES, 2017). O receptor NMDA possui um canal iônico cujo poro é bloqueado por  $\text{Mg}^{++}$ , dessa forma, é necessária uma pré despolarização para que haja a liberação do canal e sua ativação pelos agonistas glutamatérgicos (PAOLETTI et al, 2013), logo quanto maior a concentração plasmática do fármaco, maior a sensibilização do receptor NMDA eliminando e impedindo a despolarização do neurônio, gerando uma diminuição da hipersensibilidade central, apresentando potencial de prevenção e tratamento da dor, logo, conseqüentemente diminuindo a concentração de catecolaminas circulantes promovendo melhores índices sedativos (KOINING et al., 1988; BARBOSA et al., 2010).

Diferindo do estudo de Rioja et al. (2012), quando utilizou sulfato de magnésio *bolus* de 50 mg/kg, somado com uma infusão contínua em taxa fixa de 15 mg/kg/h, em cadelas submetidas a ovariectomia, falhando em reduzir o requerimento do agente

hipnótico (Isoflurano em seu estudo). No presente estudo reduziu 16,6% ( $p = 0,0377$ ) (Figura 3) a taxa de propofol com o sulfato de magnésio na taxa de 80 mg/kg/hr, além disso é possível ver que os resgates foram mais esporádicos no GM80, (apenas dois), contra 8 em GS e 7 em GM30 (Tabela 4), o que significa que essa taxa de propofol teve uma menor chance de reajuste, com o incremento do sulfato de magnésio 80 mg/kg/hr no protocolo. Ainda é importante mencionar que as taxas escolhidas são normalmente transferidas de estudos em humanos para animais, e para o presente estudo as doses utilizadas vieram principalmente através de pesquisas em ensaios clínicos (ANAGNOSTOU et al., 2008; RIOJA et al., 2012).

**Tabela 4:** Número e porcentagem de animais que receberam resgate na taxa de propofol (+25%) em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (*bolus* solução salina 0,9% + *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .

	GS		GM30		GM80	
	Número	(%)	Número	(%)	Número	(%)
<b>M5</b>	0/8	0	0/8	0	0/8	0
<b>M15</b>	2/8	25	2/8	25	0/8	0
<b>M30</b>	1/8	12,5	2/8	25	1/8	12,5
<b>M45</b>	1/8	12,5	0/8	0	0/8	0
<b>M60</b>	4/8	50	0/8	0	0/8	0
<b>M75</b>	0/8	0	1/8	12,5	1/8	12,5
<b>M90</b>	0/8	0	1/8	12,5	0/8	0
<b>M105</b>	0/8	0	1/8	12,5	0/8	0
<b>M120</b>	0/8	0	0/8	0	0/8	0
<b>TOTAL</b>	<b>8 resgates</b>		<b>7 resgates</b>		<b>2 resgates</b>	

Fonte: Autor 2023

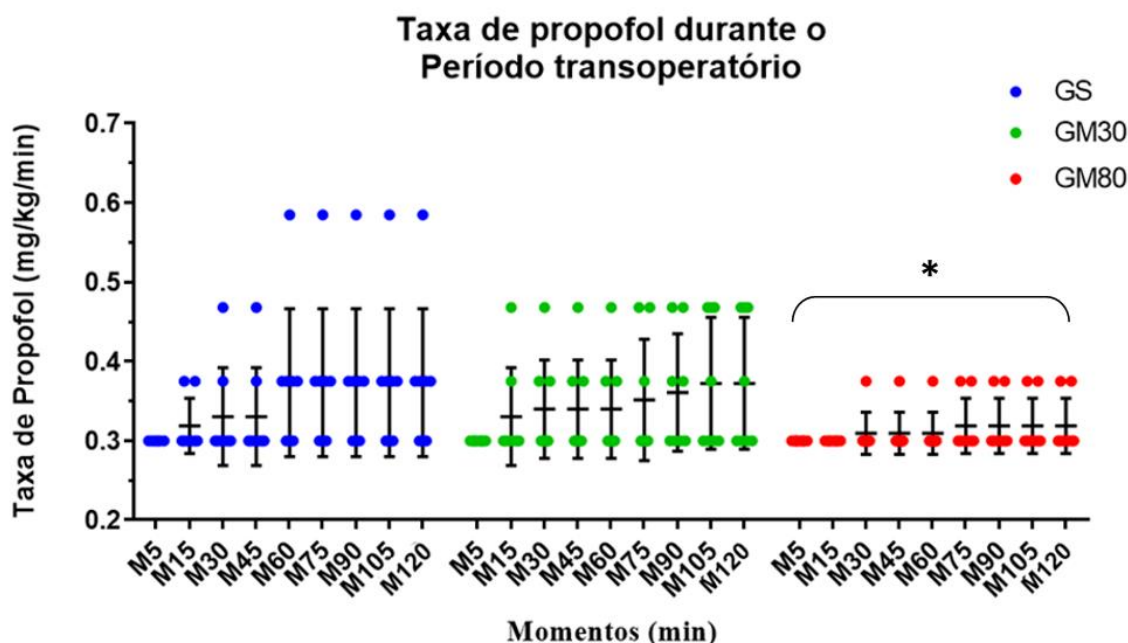
Através da tabela acima é possível visualizar em porcentagem, como o grupo com magnésio na taxa de 80 mg/kg/hr se comportou melhor, mantendo o plano de anestesia mais estável, concordando com os dados da literatura de humanos, que trazem essa redução no requerimento de outros anestésicos, sendo justificável essa diminuição uma vez que o magnésio pode potencializar os efeitos anestésicos pelo antagonismo NMDA, porém não foi visualizado no presente estudo, a relação do aumento da taxa de sulfato, com o seu



efeito hipotensor, fator que poderia agravar a hipotensão gerada pelo propofol (CHOI et al. 2002).

Existem na literatura resultados um tanto quanto conflitantes a respeito dos efeitos do sulfato de magnésio, como por exemplo sua infusão contínua em humanos em alguns estudos é relatado que diminuiu escores de dor pós-operatória e necessidade de opioides em pacientes submetidos tanto à ortopedia (DABBAGH et al 2009; HWANG et al. 2010) quanto em cirurgias de tecidos moles (TRAMER et al. 1996; SEYHAN et al. 2006; RYU et al. 2008). No entanto, não foram encontrados efeitos benéficos quando o sulfato de magnésio intraoperatório foi administrado para pacientes humanos submetidos a histerectomia (KO et al. 2001), cesariana (PAECH et al. 2006) e toracotomia (KOGLER 2009). Em medicina veterinária um estudo recente conduzido por Conterno (2022), no qual o sulfato de magnésio foi utilizado em infusão contínua como adjuvante na anestesia intravenosa total em gatos demonstrou que o mesmo não reduziu o requerimento na taxa de propofol no transoperatório e nem os escores algícos no pós-operatório.

**Figura 3** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão das taxas de propofol (mg/kg/min.) em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (*bolus* solução salina 0,9% + *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .

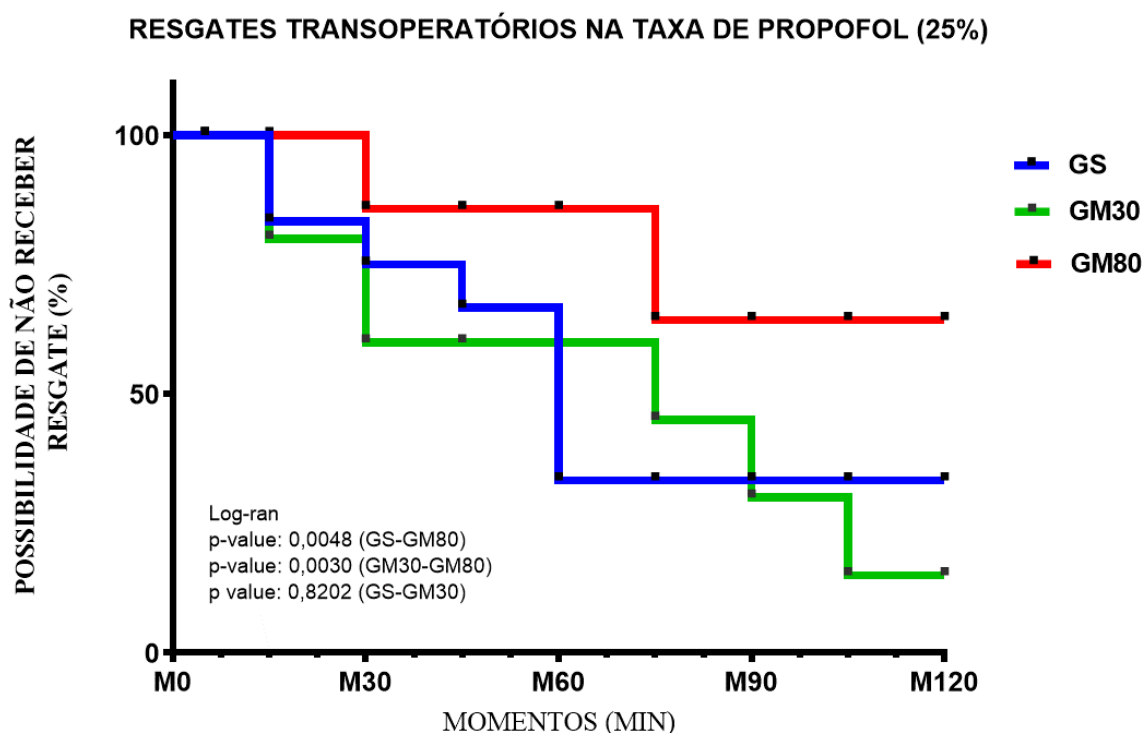


Fonte: autor (2023). Análise através do teste One Way ANOVA seguido pelo Teste de Dunnet ( $p \leq 0,05$ ) para diferença em relação ao basal e One Way ANOVA seguido de Tukey ( $p \leq 0,05$ ), para diferença entre tratamentos (Overall Variance). \*Diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ).

Em um estudo realizado em mulheres submetidas a histerectomia abdominal, foi investigado o efeito do sulfato de magnésio intraoperatório, administrado em uma taxa de *bolus* de 50 mg/kg e uma taxa de infusão contínua de 8 mg/kg/h. Observou-se uma redução de 51% na taxa de propofol durante a indução em comparação com o grupo que recebeu solução salina 0,9%. Os autores justificaram essa redução pelo mecanismo de ação do sulfato de magnésio, que atua como um bloqueador não competitivo do receptor NMDA. Além da redução na indução, o grupo que recebeu sulfato de magnésio também necessitou de doses menores de propofol durante a manutenção da anestesia. A taxa de manutenção de propofol no grupo sulfato de magnésio foi de  $81,81 \pm 13,09$  ug/kg/min, enquanto no grupo placebo foi de  $167,57 \pm 47,27$  ug/kg/min (CHOI et al., 2002).

Em outro estudo realizado por Oguzhan et al. (2008) em humanos, investigou-se o efeito do sulfato de magnésio associado ao remifentanil durante a anestesia. O grupo experimental recebeu uma dose inicial de remifentanil de 0,1 mg/kg/h, juntamente com um *bolus* de sulfato de magnésio de 30 mg/kg, seguido de uma infusão contínua de 10 mg/kg/h. Em comparação com o grupo controle, que recebeu apenas solução fisiológica 0,9% e remifentanil na taxa de 0,1 mg/kg/h, não havendo redução no requerimento de manutenção de sevoflurano durante o procedimento cirúrgico, e a concentração alveolar mínima (CAM) no momento da incisão da pele não foi afetada. Por fim, um estudo conduzido por Rioja et al. (2012) em cães saudáveis investigou os efeitos do sulfato de magnésio durante a anestesia. Os cães foram pré-medicados com acepromazina e morfina, induzidos com propofol e diazepam, e mantidos com isoflurano e sulfato de magnésio. O sulfato de magnésio foi administrado como um *bolus* de 50 mg/kg, seguido por uma infusão contínua de 15 mg/kg/h. No entanto, esse estudo não demonstrou nenhum efeito benéfico ou poupador de anestésico com a administração de sulfato de magnésio em comparação com o grupo que recebeu solução de ringer lactato. É importante ressaltar que nenhum efeito colateral foi observado nesse estudo.

**Figura 4** - Representação gráfica através da análise de sobrevivência pela curva de Kaplan Meyer do requerimento de propofol (mg/kg/min) em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (*bolus* solução salina 0,9% + *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .



Fonte: Autor 2023. Análise através do teste One Way ANOVA seguido pelo Teste de Dunnet ( $p \leq 0,05$ ) para diferença em relação ao basal e One Way ANOVA seguido pelo teste de Holm Sidak ( $p \leq 0,05$ ), com múltiplas comparações (Overall Variance), para diferença entre tratamentos.

Ainda é possível visualizar uma relação entre a curva de Kaplan Meyer (Figura 4) com a tabela 4, na qual, verifica-se que nos momentos M15 e M60 tiveram a maior proporção de ajustes na taxa de infusão contínua de propofol, provavelmente atribuído aos momentos iniciais da infusão, onde o animal não estava totalmente ajustado no ventilador, logo ocorria oscilações no plano anestésico. Dessa forma o GM80 sempre se manteve mais próximo do 100%, evidenciando a menor chance de receber resgate na taxa de propofol, perfazendo apenas dois resgates no M30 e M75 (Tabela 4), em contrapartida o GS apresentou 2, 1, 1 e 4 em M15, M30, M45 e M60 respectivamente, e o GM30 2, 2, 1, 1 e 1 em M15, M30, M75, M90 e M105 respectivamente, diferindo estatisticamente, GM80 de

GS e GM30, evidenciado na análise do valor de  $p = 0,0048$  (GS-GM80),  $p = 0,0030$  (GM30-GM80) e  $p = 0,8202$  (GS-GM30).

Na avaliação das pressões arteriais (PAS, PAD e PAM) tabela 5, que as mesmas se mantiveram dentro dos limites de referência durante todo o tempo de infusão ( $p = 0,9982$ ), ao passo que até em momentos que era esperado uma queda na pressão, como na indução anestésica ela se manteve estável, dessa forma uma das principais hipóteses do nosso estudo foi refutada, que seria a influência da dose do sulfato de magnésio na diminuição da pressão arterial, no qual as pressões arteriais não apresentaram diferença significativa entre tratamentos, uma vez que a maioria dos estudos em humanos relatam uma considerável hipotensão com a infusão de sulfato de magnésio em doses de 10-15 mg/kg/hr, doses inferiores as usadas em animais (AKKAYA et al., 2014). Vindo de encontro aos dados observados no presente estudo Akkaya et al., (2014) trazem em humanos submetidos a cirurgias por endoscopia sinusal, que o uso do sulfato de magnésio, na taxa de 15 mg/kg/hr, promoveu considerável hipotensão reduzindo o sangramento trans cirúrgico, pois aumenta a síntese de prostaciclina e inibe a conversão de angiotensina na atividade enzimática, sendo um vasodilatador com pouca interferência na depressão miocárdica, alterando pouco os parâmetros cardiovasculares, porém seu efeito na bomba cardíaca é dose dependente, e este efeito é compensado pela diminuição da resistência vascular periférica, mantendo uma estabilidade cardiovascular (ELSHARNOUBY, 2006).

Apesar dos resultados em humanos, que descrevem a hipotensão utilizando o sulfato de magnésio, acredita-se que em animais há algum efeito reflexo ainda não totalmente elucidado, sugerindo uma relação com as catecolaminas plasmáticas, uma vez que o aumento delas pode estar relacionado com um reflexo barorreceptor, estudos afirmam que o sulfato de magnésio reduz significativamente a resistência vascular sistêmica, porém em animais parece ser menor a intensidade que em humanos (SUGIYAMA et al., 1997). Ainda podendo apresentar uma relação direta com o aumento da frequência cardíaca, apresentando uma resposta compensatória, uma vez que a bomba cardíaca se ajusta com as oscilações pressóricas do organismo, conseqüentemente a redução da PAM, causada pelo sulfato de magnésio pode ter sido compensada com um aumento da FC, porém esse fato não foi observado no nosso estudo.

Comparando nosso estudo com o de Akkaya et al., (2014), visualiza-se a grande diferença do uso do sulfato de magnésio em cães em relação aos humanos, já que as taxas de infusão foram até 5 vezes maiores que humanos (15 mg/kg/hr) contra 80 mg/kg/hr no presente estudo, e essas não causaram nem depressão cardiovascular e nem hipotensão, fato que ainda não pode ser totalmente elucidado, pois segundo as propriedades farmacológicas descritas na literatura, para o sulfato de magnésio, ocorrendo aumento da síntese de prostaciclina e inibição da conversão de angiotensina na atividade enzimática, devendo adquirir propriedades vasodilatadoras (AKKAYA et al., 2014).

Em outro estudo randomizado, duplo-cego e ensaio clínico controlado por placebo conduzido por Elsharnouby, (2006), realizado com 60 pacientes humanos, agendados para cirurgia endoscópica, demonstrou-se uma redução estatisticamente significativa da FC e PAM no grupo com o uso do sulfato de magnésio, quando comparado com o controle, utilizando taxas semelhantes ao estudo de Akkaya et al., (2014). Além disso, a qualidade de visão do campo cirúrgico foi maior no grupo magnésio, indicando que foi efetivo para redução da PAM. No mesmo estudo, o tempo operatório no grupo controle foi significativamente prolongado, enquanto no grupo de magnésio, a duração da anestesia foi prolongada, porém o despertar foi mais rápido.

Apesar desses estudos trazerem para humanos essa característica de reduzir o sangramento durante o transcirúrgico, essa hipotensão não é desejável em pacientes veterinários, uma vez que valores de pressão arterial média iguais ou inferiores a 60 mmHg, levam a uma alteração na ventilação e perfusão consequentemente elevam o risco de falência orgânica múltipla. A hipotensão prolongada não detectada pode induzir a lesão hipóxica permanente em órgãos como os rins (BROWN et al, 2007). Tendo em vista isso sempre deve ser realizada a mensuração da pressão arterial, junto com o acompanhamento clínico e se houver necessidade uma terapia com fármacos vasoativos se com efeitos hemodinâmicos.

**Tabela 5** - Valores de média e desvio padrão de FC (bpm), SpO2 (%), *f* (mpm), PAS (mmHg), PAD (mmHg), PAM (mmHg) e T esofágica (°C), em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .

	Grupo	M0	M1	M5	M15	M30	M45	M60	M75	M90	M105	M120
<b>FC (bpm)</b>	GS	68,5 ± 9,8	73,7 ± 11,3	68 ± 21,5	74,7 ± 31,6	68,1 ± 17,6	67,7 ± 13,6	64,8 ± 19,8	68,1 ± 19,8	67,7 ± 19,3	75,9 ± 19	77,2 ± 22,3
	GM30	88,6 ± 28,1	78,4 ± 20	82,9 ± 23,9	71,5 ± 14,2	74,6 ± 12,8	78,2 ± 13,9	88,2 ± 19,5	88,4 ± 21,3	92,7 ± 25,6	93,5 ± 23,4	91,6 ± 19,4
	GM80	79,5 ± 19	84,6 ± 20,4	78,7 ± 19,2	76,5 ± 22,01	78,4 ± 24,7	75,1 ± 38,1	81,9 ± 31,5	87,1 ± 24,5	90,2 ± 29,2	92,9 ± 26,9	91,1 ± 21,9
<b>StO<sub>2</sub></b>	GS	96 ± 1,9	97 ± 1,8	97 ± 3	98 ± 2,6	96 ± 2,7	97 ± 1,6	97 ± 0,9	96 ± 1,7	97 ± 1,9	97 ± 1,4	97 ± 1,2
	GM30	97 ± 2,2	97 ± 1,6	98 ± 1,4	98 ± 1,7	97 ± 3,2	98 ± 1,8	97 ± 2	97 ± 1,4	97 ± 1,2	97 ± 0,99	97 ± 1,6
	GM80	97 ± 1,2	97 ± 1,2	97 ± 1,1	98 ± 1,7	98 ± 1,8	98 ± 1,4	98 ± 1,6	98 ± 1,7	97 ± 1,8	98 ± 1,5	97 ± 0,9
<b><i>f</i> (mpm)</b>	GS	27 ± 16	36 ± 25	12 ± 23 A	11 ± 3,7 A	9,5 ± 3,6 A	9,8 ± 3,6 A	9,4 ± 2,9 A	9,6 ± 2,8 A	9,9 ± 2,5 A	9,9 ± 2,5 A	10 ± 2,4 A
	GM30	32 ± 21	31 ± 21	14 ± 2,8 A	11 ± 3,8 A	9,9 ± 3,4 A	9,9 ± 3,4 A	10 ± 3,5 A	11 ± 3,3 A	12 ± 3,0 A	13 ± 3,0 A	13 ± 3,0 A
	GM80	38 ± 23	37 ± 21	14 ± 3,8 A	12 ± 3,8A	11 ± 4,4 A	12 ± 5,3A	13 ± 6,6 A	13 ± 6,6 A	13,3 ± 6,7 A	15 ± 6,1 A	15 ± 7 A
<b>PAS (mmHg)</b>	GS	124 ± 25,2	131 ± 21,8	128 ± 21,8	127 ± 20,6	127 ± 18,5	131 ± 19,6	133 ± 16,1	137 ± 13,9	137 ± 13	140 ± 18,4	147 ± 14
	GM30	134 ± 11,4	136 ± 24,1	125 ± 19,3	118 ± 16,1	124 ± 17,1	124 ± 19,7	127 ± 23,7	133 ± 25,4	131 ± 27,3	130 ± 20,5	129 ± 21,5
	GM80	128 ± 30,4	132 ± 20,4	126 ± 20,8	132 ± 20,1	131 ± 23,6	132 ± 24,2	133 ± 21,9	133 ± 27,3	130 ± 24,8	124 ± 29,80	128 ± 28,3
<b>PAD (mmHg)</b>	GS	76 ± 20,4	83,6 ± 24,2	75,8 ± 23	73,4 ± 19,4	73,8 ± 19,1	74,5 ± 20,4	77 ± 20,9	77,9 ± 22,1	77,3 ± 18,9	81,1 ± 22,9	84,1 ± 21,7
	GM30	88,2 ± 9,3	80,8 ± 24,9	82,4 ± 18,7	74,9 ± 18,2	75,8 ± 18,8	75,8 ± 21,7	76,9 ± 24,7	77,8 ± 24,7	79,6 ± 25,2	79,1 ± 21,4	79,4 ± 22,5
	GM80	85,3 ± 20,4	87 ± 19,6	78 ± 22	75,9 ± 20,1	74,4 ± 23	74,1 ± 22,6	75,1 ± 21,7	77,1 ± 22,4	77,1 ± 21,7	77,9 ± 20,7	79,3 ± 19,5
<b>PAM (mm Hg)</b>	GS	91,1 ± 20,9	91,1 ± 22,3	88,3 ± 22,3	87,4 ± 20	87,4 ± 19,3	89,5 ± 19,2	87,9 ± 19,2	92 ± 20,3	90,9 ± 18,5	96,8 ± 22,9	100 ± 22,2
	GM30	102,1 ± 12,8	100 ± 13,6	95 ± 18,9	87,8 ± 18,8	89,6 ± 18,8	89,8 ± 21,8	91,1 ± 24,8	93,6 ± 25,2	95 ± 25	93,8 ± 21,5	93,3 ± 22,3
	GM80	99,6 ± 20,6	99,1 ± 19	91,9 ± 20,8	90,6 ± 20,9	89 ± 23,2	89,3 ± 23,6	90,3 ± 23	91 ± 23,4	91 ± 21,9	91,5 ± 22,6	92,6 ± 21
<b>T (°C)</b>	GS	37,8 ± 0,3	37,4 ± 0,4	37 ± 0,5A	37 ± 0,5A	37,2 ± 0,5	37 ± 0,6	37,1 ± 0,5	37,2 ± 0,4	37,3 ± 0,4	37,3 ± 0,5	37,3 ± 0,5
	GM30	37,7 ± 0,3	37,3 ± 0,4A	36,9 ± 0,5A	36,8 ± 0,6A	36,8 ± 0,5A	37,1 ± 0,5	37,2 ± 0,6	37,3 ± 0,7	37,7 ± 0,4	37,8 ± 0,4	37,7 ± 0,3
	GM80	37,8 ± 0,6	37,4 ± 0,6A	37,1 ± 0,7A	37 ± 0,7A	37,1 ± 0,8A	37,2 ± 0,8	37,3 ± 0,8	37,4 ± 0,8	37,5 ± 0,8	37,5 ± 0,9	37,4 ± 0,8

Fonte: Próprio autor 2023. Letra A na coluna indica valor diferente de M0, One Way ANOVA seguido pelo Teste de Dunnet ( $p \leq 0,05$ ).

**Tabela 6** - Valores de média e desvio padrão de pH, PaO<sub>2</sub> (mmHg), PaCO<sub>2</sub> (mmHg), SaO<sub>2</sub>C (%), HCO<sub>3</sub> (mEq/L) e déficit de base (DB), em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) p ≤ 0,05.

	Grupo	M0	M1	M5	M30	M60	M90	M120
<b>pH</b>	GS	7,39 ± 0,03	7,41 ± 0,02	7,43 ± 0,03A	7,40 ± 0,03	7,40 ± 0,04b	7,40 ± 0,04a	7,35 ± 0,05
	GM30	7,38 ± 0,03	7,37 ± 0,02	7,41 ± 0,04	7,36 ± 0,05	7,33 ± 0,04a	7,33 ± 0,04b	7,32 ± 0,06
	GM80	7,39 ± 0,02	7,39 ± 0,03	7,41 ± 0,03	7,4 ± 0,03	7,38 ± 0,03b	7,36 ± 0,03	7,34 ± 0,05
<b>PaO<sub>2</sub></b> (mmHg)	GS	81,6 ± 3,5	84,4 ± 12,3A	176 ± 25,1A	177 ± 10,2A	167 ± 14,1A	175 ± 8,5A	160 ± 21,9A
	GM30	76,7 ± 3,9	82,8 ± 4,2	182 ± 20A	169 ± 14,2A	169 ± 20,6A	170 ± 18,8A	162 ± 20,8A
	GM80	83,1 ± 8,4	81,2 ± 6,9	183 ± 16A	179 ± 14,3A	178 ± 11,6A	174 ± 11A	167 ± 24,2A
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	GS	36 ± 4,6	37 ± 1,8	33 ± 3,8	34 ± 3,5	36 ± 5,3	34 ± 4,6	39 ± 5,2
	GM30	35 ± 3,5	36 ± 3,4	31 ± 4	37 ± 4,8	40 ± 3,9A	39 ± 4A	41 ± 6,5A
	GM80	33 ± 4,9	35 ± 3,6	33 ± 3	34 ± 4,3	35 ± 6,2	38 ± 3,7	38 ± 4,5
<b>SaO<sub>2</sub>C</b> (%)	GS	96 ± 0,6	96 ± 1,3A	100 ± 0,3A	100 ± 0,07A	99 ± 0,2A	100 ± 0,07A	99 ± 0,75A
	GM30	94 ± 1,4b	95 ± 0,75A	100 ± 0,19A	99 ± 0,26A	99 ± 0,51A	99 ± 0,41A	99 ± 0,41A
	GM80	96 ± 1,5a	95 ± 1,1A	100 ± 0,17A	100 ± 0,16A	100 ± 0,10A	99 ± 0,11A	99 ± 0,60A
<b>HCO<sub>3</sub></b> (mEq/L)	GS	21,2 ± 1,8	22,1 ± 1,4	21,1 ± 1,6	20,9 ± 1,4	21,1 ± 1,6	20,7 ± 1,3	21,5 ± 0,9
	GM30	20,2 ± 1,9	20,2 ± 2	18,8 ± 2,3	20,3 ± 1,9	20,8 ± 1,5	21 ± 2,4	21,6 ± 1,8
	GM80	19,4 ± 3,2	20,7 ± 2,5	20,6 ± 1,4	20,6 ± 1,8	20,3 ± 2,3	21,2 ± 1	20,5 ± 1,6
<b>DB</b>	GS	-3,9 ± 1,9	-3 ± 1,8	-3 ± 2,3b	-3,8 ± 1,5	-3,8 ± 1,4	-4,1 ± 1,5	-4 ± 1
	GM30	-4,8 ± 2,1	-5,4 ± 2,2	-6,1 ± 2,6a	-5,3 ± 2,1	-5,1 ± 1,8	-4,8 ± 2,5	-4,5 ± 1,8
	GM80	-5,6 ± 3,4	-4,3 ± 2,8	-4 ± 1,5	-4,2 ± 1,8	-4,7 ± 1,9	-4,2 ± 1	-5,2 ± 1,5

Fonte: Próprio autor, 2023 Letra A na coluna indica valor diferente de M0, One Way RM ANOVA seguido pelo Teste de Dunnet (p≤0,05). Letras a-b na linha indica diferença estatística entre tratamentos, One Way RM ANOVA seguido pelo teste de Tukey (p≤0,05).



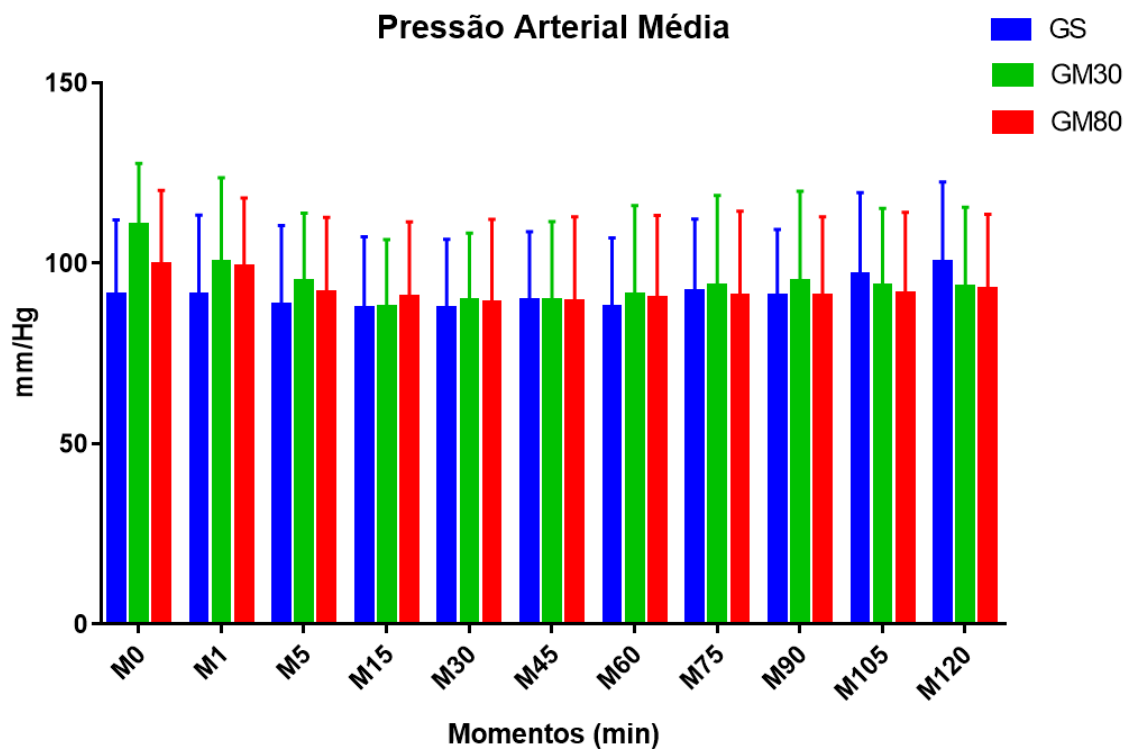
**Tabela 7** - Valores de média e desvio padrão de EtCO<sub>2</sub> (mmHg), Pressão VM (mmHg), Quociente respiratório (RQ), VO<sub>2</sub> (mL/min.), VCO<sub>2</sub> (mL/min.), GED (Kcal/dia), Taxa propofol (mg/kg/min.) e regates na taxa de propofol (+25%), em cães submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) p ≤ 0,05.

	Grupo	M5	M15	M30	M45	M60	M75	M90	M105	M120
<b>EtCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	GS	32,9 ± 2,1	35,8 ± 4,2	36 ± 1,8	37 ± 1,8A	37 ± 1,7A	37,9 ± 3,0A	38,3 ± 2,7A	39,8 ± 4,0A	40,3 ± 3,5A
	GM30	32,9 ± 4,0	35 ± 1,9	36,9 ± 3,7	40,5 ± 2,3A	41,1 ± 3,3A	41,9 ± 3,5A	43 ± 2,9A	42,3 ± 4,5A	43,1 ± 5,1A
	GM80	36 ± 5,4	36,4 ± 4,3	37,3 ± 5,6	37,6 ± 5,5	39,5 ± 5,3	40,3 ± 4,1	42,6 ± 4,3	42,6 ± 3,0	42,5 ± 2,4
<b>Pressão VM</b> (mmHg)	GS	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0
	GM30	14,6 ± 1,1	14,6 ± 1,1	14,6 ± 1,1	14,6 ± 1,1	14,6 ± 1,1	14,6 ± 1,1	14,6 ± 1,1	14,6 ± 1,1	14,6 ± 1,1
	GM80	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	14,4 ± 1,7	15 ± 0
<b>Quociente respiratório</b> (RQ)	GS	1 ± 0,07	0,83 ± 0,1A	0,86 ± 0,13	0,83 ± 0,12	0,78 ± 0,04A	0,76 ± 0,08A	0,8 ± 0,06A	0,75 ± 0,05A	0,74 ± 0,03A
	GM30	1 ± 0,08	0,81 ± 0,12A	0,75 ± 0,08A	0,74 ± 0,04A	0,77 ± 0,02A	0,78 ± 0,03A	0,76 ± 0,04A	0,82 ± 0,07A	0,77 ± 0,06A
	GM80	0,89 ± 0,17	0,82 ± 0,11	0,8 ± 0,08	0,8 ± 0,12	0,8 ± 0,16	0,71 ± 0,06	0,75 ± 0,07	0,77 ± 0,06	0,79 ± 0,06
<b>VO<sub>2</sub></b> (mL/kg/m <sup>2</sup> )	GS	186 ± 18,4	180 ± 20,4	179 ± 15,8	180 ± 21	186 ± 23,6	194 ± 24,9	192 ± 14,8	204 ± 22,4	220 ± 31,7
	GM30	194 ± 32	177 ± 28,4	182 ± 25,8	188 ± 31,1	187 ± 34,4	201 ± 30,3	195 ± 38,3	205 ± 32,6	210 ± 28,7
	GM80	179 ± 24,9	184 ± 48,2	165 ± 51,1	192 ± 43	209 ± 50,1	200 ± 44,3	198 ± 42,1	202 ± 36,7	203 ± 40,4
<b>VCO<sub>2</sub></b> (mL/kg/m <sup>2</sup> )	GS	176 ± 23,1	154 ± 20,7	151 ± 21,8	150 ± 23,4	143 ± 17,9A	148 ± 19,3A	155 ± 17,9A	155 ± 17,8A	167 ± 16
	GM30	178 ± 29,2	136 ± 35,1A	132 ± 31,6A	140 ± 32,1A	139 ± 26,8A	150 ± 24,3A	148 ± 29,6A	168 ± 28,9A	159 ± 22,3A
	GM80	161 ± 38,4	145 ± 28,6	129 ± 39,4	150 ± 39,9	146 ± 29,7	143 ± 33	148 ± 34,5	156 ± 28,6	159 ± 30,1
<b>GED</b> (Kcal/dia)	GS	924 ± 123	963 ± 164	896 ± 148	933 ± 186	845 ± 154	889 ± 153	829 ± 136	867 ± 167	890 ± 154
	GM30	946 ± 209	888 ± 145	945 ± 192	924 ± 172	887 ± 187	845 ± 156	843 ± 146	894 ± 173	862 ± 154
	GM80	964 ± 111	895 ± 101	925 ± 198	902 ± 156	867 ± 199	891 ± 187	849 ± 163	901 ± 112	862 ± 163

Fonte: Próprio autor 2023 Letra A na coluna indica valor diferente de M0, One Way RM ANOVA seguido pelo Teste de Dunnet (p≤0,05).

Letras a-b na linha indica diferença estatística entre tratamentos, One Way RM ANOVA seguido pelo teste de Tukey (p≤0,05).

**Figura 5** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão da PAM, em mmHg, durante o período transoperatório de cães, submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio *bolus* 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e *bolus* propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .



Fonte: autor (2023) One Way ANOVA seguido pelo Teste de Dunnet, para comparação entre grupos ( $p \leq 0,05$ ).

A pressão arterial média (Figura 5), não se alterou significativamente no decorrer do procedimento, mesmo com a utilização do sulfato de magnésio que conhecidamente gera uma queda pressórica em humanos. Ainda o *bolus* de sulfato de magnésio (50 mg/kg), esse se não realizado de forma lenta, provoca uma queda significativa na PAM (AKKAYA et al., 2014), fator não observado em nosso estudo, pois a infusão foi realizada de forma lenta em 15 minutos. Acredita-se que essa hipotensão esteja atrelada a sua ação na ativação de Ca ATPase e Na<sup>+</sup>K ATPase interferindo nas trocas iônicas transmembrana, resultando na estabilização da membrana além de induzir a produção e secreção de prostaciclina, bem como reduzir a atividade da enzima conversora de angiotensina levando à vasodilatação (MESBAH et al., 2014).

A análise da FC (tabela 5) observa-se estabilidade, sem diferenças significativas entre grupos ou tratamentos, o que está ao encontro com estudos prévios que mostram a

baixa influência do magnésio no sistema cardiovascular em humanos. Elsharnouby (2006) menciona que tal efeito é dose-dependente, porém somente em doses elevadas afeta a contratilidade cardíaca. No entanto, esse efeito é compensado pela redução da resistência vascular periférica, sendo recomendado em cirurgias onde não se deseja aumentar a pressão arterial (PA), pressão intracraniana (PIC) e pressão intraocular (PIO), como em procedimentos de catarata e cardíacos. Além disso, Akkaya et al. (2014) demonstram que o sulfato de magnésio não apenas reduz o requerimento de anestésico, mas também não provoca taquicardia reflexa como agente hipotensor e não diminui o débito cardíaco (DC). A manutenção da estabilidade cardiovascular é crucial para a segurança do paciente, pois a maioria dos fármacos anestésicos atualmente utilizados tem influência direta na FC e no débito cardíaco (DC). Portanto, o sulfato de magnésio assume importância como adjuvante anestésico, podendo ser integrado em protocolos de anestesia multimodal para reduzir as doses de outros agentes. Essa redução da taxa pode diminuir os efeitos adversos, uma vez que a maioria deles é dependente da dose e está relacionada ao acúmulo dos fármacos nos tecidos periféricos, o que retarda o tempo de recuperação (ESTIVALET et al., 2002).

Outra variável analisada foi a  $f$ , essa como podemos observar na tabela 5, apresentou diminuição da  $f$  em todos os momentos em relação ao M0, esse fato ocorreu pela instituição da ventilação mecânica ciclada a pressão, uma vez que no M0 e M1 (imediatamente antes da intubação), os animais estavam em respiração espontânea, com oxigênio ambiente 21%, sendo instituída a ventilação controlada apenas a partir do M5, com uma fração inspirada de oxigênio a 40%, apresentando essa diminuição pelo fato que a respiração do animal estava sendo controlada pelo ventilador. Atrelado a isso é possível verificar uma pequena variação na  $f$  (Tabela 5), mesmo após a instituição da ventilação controlada, pois era realizada uma criteriosa monitoração dos pacientes durante a ventilação mecânica, utilizando pressão arterial invasiva, oximetria de pulso, temperatura corpórea, além de dióxido de carbono ao fim da expiração e análises hemogasométricas seriadas (HOPPER & POWELL 2013). Em nosso estudo padronizava-se a faixa de normocapnia (35 – 45 mmHg) fosse excedida ou ficasse abaixo dos limites, era realizado o ajuste na  $f$ , a fim de estabilizá-la com mínimos ajustes na pressão da ventilação mecânica.

Sabe-se que o ritmo respiratório é controlado pelo grupo dorsal de neurônios e sofre influência principalmente da variação de dióxido de carbono no sangue. Porém ele

pode ser acelerado em resposta a uma baixa concentração de oxigênio no sangue, percebida por quimiorreceptores localizados nas paredes das artérias aorta e carótidas que enviam impulsos ao bulbo. Ao receber esses impulsos, o bulbo envia um maior número de impulsos nervosos para os músculos respiratórios, intensificando assim, o ritmo dos movimentos respiratórios (GUYTON & HALL, 1997). Como no presente estudo os animais estavam em ventilação controlada, com fração inspirada de oxigênio a 40%, esse mecanismo era controlado pelo ventilador, por esse fato os ajustes da VM eram realizados de forma minuciosa, sempre levando em consideração a faixa de normocapnia.

Os valores de pressão na inspiração raramente foram alterados, não apresentando diferença significativa, fato ocorrido pela estabilidade respiratória, evidenciando que os 3 tratamentos foram efetivos para manter o paciente no ventilador, porém no GS necessitou uma maior taxa de propofol e número de resgates para manter o paciente no plano de anestesia adequado. Uma vez fora da faixa de normocapnia era realizado ajuste da  $f$  e pressão inspiratória, para adequar os níveis de concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO<sub>2</sub>), somente um animal do GM30 foi necessário ajuste de pressão inspiratória de 15 para 12 mmHg, sendo restabelecida a normalidade em poucos minutos.

O pH sanguíneo (figura 6), se apresentou mais elevado em M60 e M90 no GS, quando comparado ao GM30 e GM80, em contrapartida a adição de sulfato de magnésio, reduziu o pH de forma gradativa, ao ponto que no GM30 apresentava acidemia em M60, e no GM80 no M120, sugerindo que há uma sutil redução no pH, nos grupos com adição do sulfato de magnésio. Contudo valores normais para o pH não significam que não esteja ocorrendo algum distúrbio ácido-base, pois em muitas situações, mecanismos compensatórios que mantem o pH normal, podem estar ocorrendo (DIBARTOLA, 2012). Ao analisar o pH arterial figura 6, sugere-se que há um efeito do sulfato de magnésio sobre essa variável, tendendo a uma diminuição gradativa ao longo do tempo, como é possível observar no M120, no qual já apresenta valores indicando acidemia (7,35 – 7,45) (GUYTON & HALL, 2002). Essa sutil diminuição clínica do pH atrelada ao uso do sulfato de magnésio pode estar relacionada a vários fatores, mas acredita-se que principalmente influi no equilíbrio acidobásico do organismo, esse equilíbrio é mantido pelo do sistema tampão do organismo, dividido em três grandes componentes: bicarbonato/ácido carbônico, proteína e fosfatos (GUYTON & HALL, 2002). Acredita-se que o sulfato de magnésio influencie a composição de líquidos do organismo. O potássio

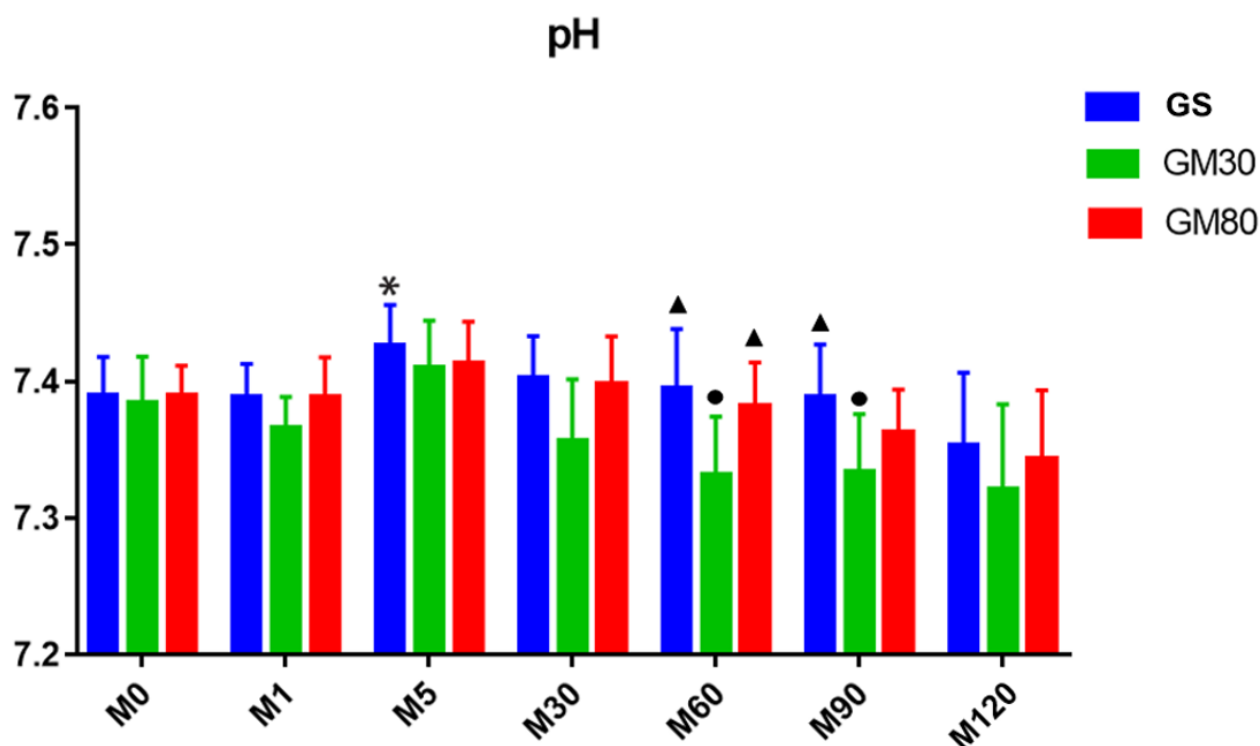
(K<sup>+</sup>), o cálcio (Ca<sup>++</sup>) e o magnésio (Mg<sup>++</sup>) esses representam os principais cátions nos líquidos intracelulares, e os fosfatos e proteínas, os principais ânions. Logo a regulação da homeostase requer que o número de cátions seja igual ao número de ânions (GUYTON & HALL, 2002). Dessa forma uma maior concentração do íon magnésio, que ocupa o segundo lugar, por ordem de importâncias, entre os cátions do líquido intracelular, deslocaria essa homeostase, fazendo com que apresentasse uma queda do pH sanguíneo. (EVORA et al. 1999). Porém a regulação dos níveis de magnésio é indireta, estando a cargo da eliminação renal, além de depender do hormônio das paratireóides. Dessa forma, as alterações nos níveis de sulfato de magnésio pela sua utilização durante a anestesia são rapidamente equilibradas após cessar sua utilização, por esse sistema de tamponamento sanguíneo, reestabelecendo a homeostase.

Sugere-se que as infusões de sulfato de magnésio no presente estudo, possam ter influenciado negativamente sobre esta variável, gerando uma diminuição do pH, seja pelas suas atuações na pressão arterial de dióxido de carbono (refletindo a trocas gasosas) ou pela concentração do íon bicarbonato (indicando alterações metabólicas) que são os dois principais influenciadores do pH sanguíneo (COMASSETTO, 2019). Corroborando com nosso estudo, Rioja et al. (2012) também observaram em seu estudo acidemia quando utilizando sulfato de magnésio em uma taxa constante de 15 mg/kg/h e um *bolus* de 50 mg/kg em cães saudáveis anestesiados com isoflurano e submetidos a ovariectomia, evidenciou acidemia com valores de  $7,32 \pm 0,03$ , esse valor mensurado logo após a administração do *bolus*, e seguindo a mesma distribuição do presente estudo, apresentou acidemia no grupo com sulfato de magnésio, sugerindo esse efeito na diminuição do pH sanguíneo.

A saturação arterial de oxigênio (SaO<sub>2</sub>) (Tabela 6), reflete a capacidade de oxigenação do sangue arterial, onde o oxigênio se combina com a hemoglobina e direciona-se para todos os tecidos, e ela depende de vários fatores entre eles a ventilação controlada e a fração inspirada de oxigênio utilizada, e é através desse parâmetros que identificamos hipoxemia, durante FiO<sub>2</sub> de 21%, normalmente a SaO<sub>2</sub> permanece acima de 97%, com o aumento da FiO<sub>2</sub> para 100% é esperado uma saturação de 99 - 100%. Lopes et al. (2014), observaram saturação de 98,8% em cães com FiO<sub>2</sub> de 40%, sendo este um valor intermediário entre 97 e 100%. No presente estudo a SaO<sub>2</sub> variou em relação a saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), pois depende do modo ventilatório que o paciente está acoplado, na ventilação espontânea tende a apresentar valores ligeiramente

mais baixos, logo na ventilação mecânica valores mais elevados (HASKINS, 2015). Esse parâmetro reflete a porcentagem de oxigênio ligado à hemoglobina, fornecendo uma indicação da adequação da oxigenação (NUNES, 2009) e deve estar acima de 95%, para indicar adequadas trocas gasosas (HASKINS, 2015). No presente estudo todas as médias de  $\text{SaO}_2$  foram maiores que 95%.

**Figura 6** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão do pH (potencial hidrogeniônico), obtido pela análise do sangue arterial pelo hemogasometro (COBAS b 121), durante o período transoperatório de cães, submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$



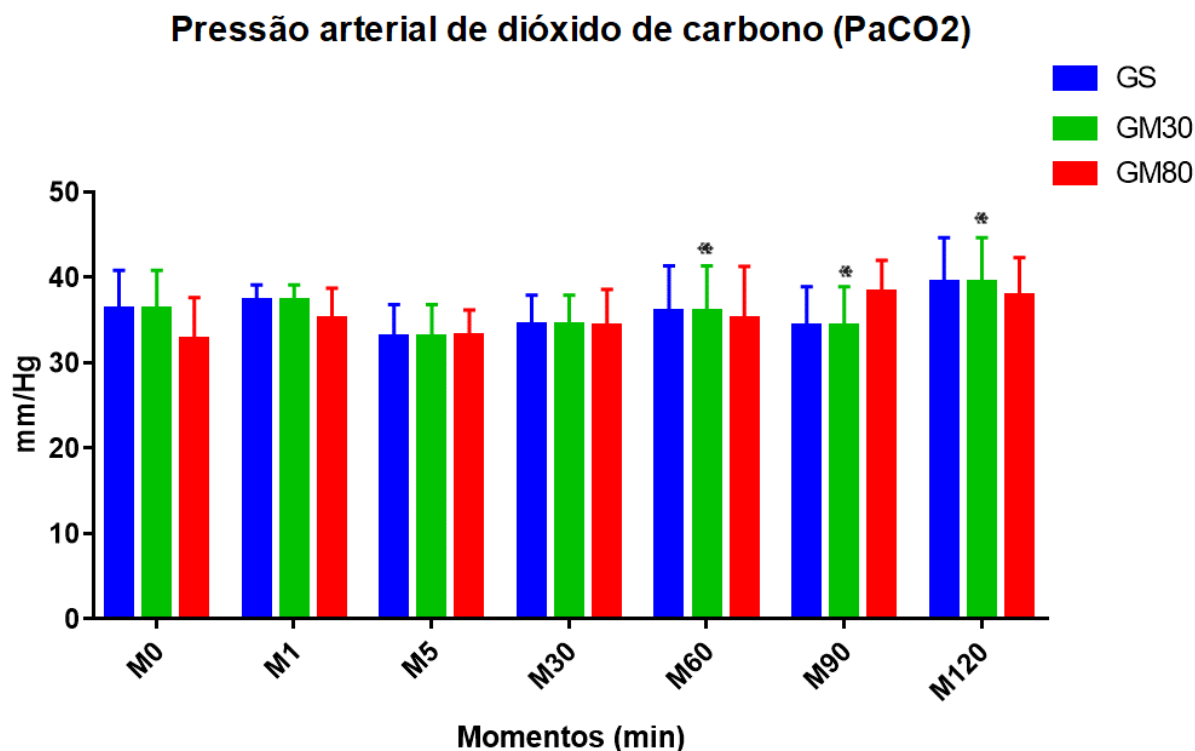
Fonte: autor (2023). \*Diferença estatística em relação ao basal (M0) One Way RM ANOVA seguido pelo Teste de Dunnet ( $p \leq 0,05$ ), Símbolos diferentes indicam: Diferença estatística entre tratamentos em relação a GS, segundo One Way ANOVA seguido pelo Teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

Sobre a  $\text{PaCO}_2$  (Figura 7), não foram observadas diferenças entre os grupos, mantendo-se próximos ao limite inferior aceitável de 35 mmHg. Aumentando apenas de forma significativa em GM30 nos momentos M60, M90 e M120. A  $\text{PaCO}_2$  avalia a ventilação alveolar, devida a grande difusibilidade deste gás, e é correlacionada com

ETCO<sub>2</sub>, com um leve aumento em relação à PaCO<sub>2</sub> (5mmHg) (COMASSETTO, 2019). Nos momentos M0 e M1 esses animais foram mantidos na ventilação espontânea, na sequência instituiu-se ventilação mecânica ciclada à pressão, e a principal forma de controle dos níveis de gás carbônico foi por meio das alterações da pressão ventilatória e da frequência respiratória pelo ventilador, tabela 6. Dugdale (2007), ainda afirma que durante o procedimento de anestesia, quando há administração de fármacos hipnoanalgésicos e agentes inalatórios em doses altas, irão interferir no controle da respiração, recomenda-se a utilização da ventilação mecânica.

Ainda é possível verificar a relação dos valores de PaCO<sub>2</sub> (Tabela 6) com EtCO<sub>2</sub> (Tabela 7), no presente estudo ambos os valores apresentaram-se dentro da faixa de normalidade, no qual os valores de ETCO<sub>2</sub> foram obtidos por meio da capnografia de forma não invasiva, e o PCO<sub>2</sub> por meio da hemogasometria arterial. Em um estudo conduzido por Ghercke et al. (2017), os autores correlacionaram, a PaCO<sub>2</sub> e o EtCO<sub>2</sub> em cães submetidos a diferentes desafios hemodinâmicos e obtiveram um índice de correlação de 0,87, indicando promissores resultados e garantindo a utilização com segurança do EtCO<sub>2</sub>, esse obtido de forma minimamente invasiva na análise de distúrbios respiratórios.

**Figura 7** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão para pressão arterial de dióxido de carbono no sangue arterial ( $\text{PaCO}_2$ ), em mmHg, durante o período transoperatório de cães, submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .



Fonte: autor (2023). \*Diferença estatística em relação ao (M0) One Way ANOVA seguido pelo Teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

Na avaliação da  $\text{PaO}_2$  (Tabela 6) valores dentro da normalidade foram observados em todos os grupos e momentos de avaliação, uma vez que a  $\text{PaO}_2$  deve se apresentar de quatro a cinco vezes a fração inspirada de oxigênio para indicar adequada oxigenação pulmonar (COMASSETTO, 2019). No presente estudo os valores de  $\text{PaO}_2$  aumentaram significativamente em (M5, M30, M60, M90 e M120), em relação ao (M0) para todos os grupos, com valores entre 76 e 83 mmHg no sangue arterial basal e valores entre 160 e 183 mmHg em relação aos demais momentos. A explicação dessa diferença deve-se exclusivamente a fração inspirada de oxigênio que foi de 21 % para os momentos M0 e M1, enquanto em (M5, M30, M60, M90 e M120) foi de 40%.



Segundo Comassetto (2019), a  $\text{PaO}_2$  exprime a eficácia das trocas de oxigênio entre os alvéolos e os capilares pulmonares e pode sofrer influência direta da pressão parcial de oxigênio no alvéolo, da capacidade de difusão pulmonar desse gás, da existência de shunt anatômicos e da reação ventilação/perfusão pulmonar. O autor ainda traz dados semelhantes aos encontrados no presente estudo, variando a  $\text{PaO}_2$ , com a fração inspirada de oxigênio. Vindo ao encontro com o nosso estudo um dos poucos avaliando o efeito do sulfato de magnésio na hemogasometria, Rioja et al. (2012), não evidenciaram nenhuma diferença estatisticamente significativa com adição do sulfato de magnésio nas variáveis respiratórias.

Através da hemogasometria arterial foi possível avaliar o bicarbonato, esse é o principal sistema tampão que ajuda a manter o pH sanguíneo dentro da normalidade, logo são correlacionáveis. A produção ocorre a partir da molécula de água e gás carbônico ( $\text{CO}_2$ ), em células que possuem a enzima anidrase carbônica, presente no pulmão, mucosa gástrica, rins e eritrócitos (COMASSETTO, 2019). No presente estudo para a variável  $\text{HCO}_3^-$  (Tabela 6), não apresentou qualquer influência do uso ou não do sulfato de magnésio, permanecendo nos valores de referência da espécie, e tampouco resultou em redução significativa nos valores de déficit de base (DB) em relação ao M0 (Tabela 6) no sangue arterial nos diferentes grupos de estudo. Porém o déficit de base no M5 apresentou apenas uma diferença estatística entre tratamentos entre GS e GM30, com valores de  $-3 \pm 2,3$  e  $-6,1 \pm 2,6$  mEq/L respectivamente. Em um estudo conduzido por Luna (2002), o autor cita que o déficit ou excesso de base para cães deve-se manter entre  $+3$  e  $-3$  mEq/L e no presente estudo estes valores permaneceram abaixo do esperado em praticamente todos os momentos. O déficit de base (DB) (Tabela 6) no sangue arterial permaneceu ligeiramente diminuído em todas as fases do estudo, acredita-se que essa diminuição esteja associada, com a diminuição do pH, o qual se encontra em vários momentos no valor de referência inferior e em alguns momentos se encontrando em acidemia, gerando o desbalanço, uma vez que o DB é calculado a partir das medidas do pH, da  $\text{PCO}_2$  e da hemoglobina (LUNA (2002). Além da hipermagnesemia, causada pela utilização do magnésio durante a anestesia, uma vez que o  $\text{Cl}^-$  e o  $\text{HCO}_3^-$ , são os principais ânions do líquido extracelular (EVORA et al. 1999). Todavia deve-se interpretar estes resultados com cautela pois como período de avaliação das fases foi relativamente curto as alterações no equilíbrio ácido-base podem não ser evidenciadas, além de não terem sido mensurados íons sanguíneos no presente estudo.

Na tabela 7 é possível observar valores relacionados a calorimetria indireta: Índice de troca respiratória (RQ), consumo de oxigênio ( $\text{VO}_2$ ), produção de dióxido de carbono ( $\text{VCO}_2$ ) ajustados por área de superfície corporal ( $\text{ml/min/m}^2$ ) e gasto energético indireto em (Kcal/dia) (O'TOOLE, et al., 2004). Em terapias intensivas humanas, é amplamente utilizada em estudos metabólicos e para monitoração de pacientes críticos (MARTINS et al., 2008). Além do mais, a estimativa do  $\text{VO}_2$  possibilita a utilização do método de Fick para determinação do DC de forma minimamente invasiva (MARTINS et al., 2008, GEHRCKE et al. 2017).

Em Medicina Veterinária, o uso da calorimetria ainda não é comum na rotina clínica (ROSADO et al. 2013), porém tem sido reportada em estudos metabólicos e nutricionais, com poucos dados em relação ao consumo de oxigênio (O'TOOLE et al., 2004, GEHRCKE et al. 2017, COMASSETTO, 2019). No presente estudo o RQ apresentou leve diminuição dos tratamentos em relação ao M0 nos tratamentos GS e GM30, porém no GM80, se manteve constante durante todo o período, o quociente respiratório varia entre 0,67 a 1,3 (O'TOOLE, et al., 2004), e reflete o número de moléculas de  $\text{CO}_2$  produzidas por moléculas de oxigênio consumidas ( $\text{VO}_2/\text{VCO}_2$ ), e pode indicar o esforço energético do paciente (GEHRCKE et al. 2017), demonstrando a utilização do substrato pelo organismo (MATARESE, 1997), sendo que valores próximos de 0,71 indicam a utilização de lipídeos, 0,82 indicam maior utilização de proteínas, 0,85 indica substrato mista e RQ próximos ou até 1 sugerem maior oxidação da glicose como substrato energético, além de valores de RQ entre 1 a 1,2 indicam lipogênese (ROSADO et al. 2013).

Através da figura 8, é possível verificar que a maioria dos momentos os animais ficaram na faixa entre 0,8 e 0,9 indicando que o substrato metabolizado para produção de energia foi o glicogênio, havendo preservação das proteínas (DIENER, 1997). Em um estudo conduzido por Gehrcke et al. (2017), avaliando RQ, observando o basal, ocorreu metabolização preferencial de dieta mista (0,85), se assemelhando muito com o basal do GM80, porém diferindo de GS e GM30 com valores próximos a 1, indicando oxidação da glicose, ou seja, utilizando os carboidratos como substrato. Ainda Rolih et al. (1995), traz dados referentes a humanos, relatando que enfermidades clínicas e cirúrgicas, em geral, elevam o gasto energético como parte da resposta metabólica ao estresse, desencadeando consequentemente um aumento do RQ. Em relação aos dados de RQ, todos os valores estão dentro do esperado, ainda qualquer diferença apresentada nos primeiros 30 minutos,

não é fidedigna, pois é necessário um tempo mínimo para que a mensuração se torne plausível, podendo ser superestimado os valores de gasto energético.

Outro dado avaliado pela observação através do monitor multiparamétrico B650, GE – Datex-Ohmeda, foi o gasto energético (GE), esse pode ser calculado por algumas fórmulas, como a fórmula de Weir simplificada  $(3.94 [VO_2] + 1.1 [VCO_2]) \times 1440$ , a qual fornece o gasto energético diário (O'TOOLE et al., 2004), porém essa fórmula apresenta baixa fidedignidade quando comparada a calorimetria indireta, sendo este considerado o padrão ouro, principalmente na monitoração do paciente crítico em UTI (MARTINS et al., 2009). No presente estudo, foi obtido valores em Kcal/dia fornecido pelo aparelho de calorimetria indireta, no entanto não apresentou diferença significativa nem entre tratamentos e nem em relação ao basal, isso pode ser explicado pelo fato de gasto energético é fornecido valores médios, sendo que esses valores são confiáveis em pacientes monitorados a longo termo, ou seja, em sedação prolongada (GEHRCKE et al. 2017).

Em um estudo de Pinheiro et al. (2002), os autores relatam uma diminuição no consumo de oxigênio em animais sob ventilação mecânica controlada, quando comparado a modos assistidos. Apesar do nosso estudo não ter sido avaliado calorimetria sob respiração espontânea, é possível verificar uma queda no gasto energético diário, porém sem diferença estatística, isso pode ser explicado pelo tempo de sedação mais curto do que outros estudos de sedação prolongada. Como a respiração espontânea é ativa, necessita de energia para movimentação diafragmática e da musculatura torácica, o que não ocorre durante ventilação controlada, sendo que com o tempo diminui o consumo de oxigênio e o gasto energético. Donoghue (1994) cita a necessidade de adequação do gasto energético em repouso para indivíduos sobre as diversas condições ou comorbidades, como por exemplo 1,2 a 1,5 vezes o gasto energético em animais com sepse, ou ainda 0,5 a 0,7 vezes o gasto energético em animais sob coma induzido. Portanto para verificar uma distribuição mais fidedigna sobre o gasto energético seria necessário um período maior de sedação prolongada.

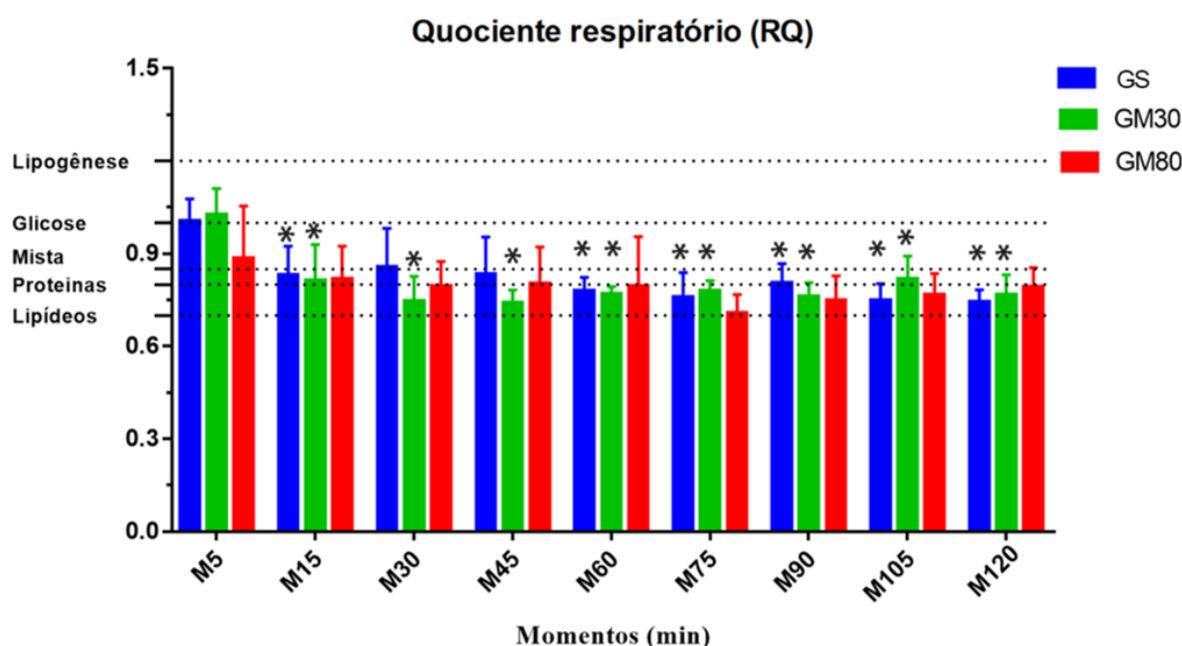
Ainda avaliando consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), e produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ) tabela 7, os presentes dados vem ao encontro com o estudo de Comassetto (2019), no qual o autor explica que a ventilação mecânica e a anestesia podem reduzir o metabolismo do paciente, e conseqüentemente o consumo de oxigênio por poupar a atividade metabólica muscular necessária para a execução dos movimentos respiratórios.

No presente estudo não ocorreu diferença significativa uma vez que não foi avaliado a calorimetria na respiração espontânea e os basais já estavam em ventilação mecânica. se assemelhando com os dados de Comassetto (2019), com  $178 \pm 22$  mL/min. para ( $\text{VO}_2$ ) e  $168 \pm 22$  mL/min. ( $\text{VCO}_2$ ), quando instituída a ventilação controlada.

Em um estudo conduzido por Haskins et al. (2005), os autores determinaram valores de referência dos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios em cães conscientes e relataram valores de  $\text{VO}_2$  de  $162 \pm 72$  mL/kg/m<sup>2</sup> porém obtidos pelo método de Fick. Gehrcke et al. (2015), avaliaram esses dados para parâmetros hemodinâmicos e encontraram valores um pouco acima quando comparado ao método de Fick  $170 \pm 72$  mL/kg/m<sup>2</sup>, e os autores trazem ainda, que resultados de seu estudo corroboram a literatura para pacientes humanos em que demonstram que o método de Fick subestima o  $\text{VO}_2$  por não considerar o consumo pulmonar.

A produção de dióxido de carbono ( $\text{VCO}_2$ ) (mL/kg/m<sup>2</sup>), é outro parâmetro importante fornecido pela calorimetria indireta, auxiliando a compreensão sobre o estado metabólico do paciente (O'TOOLE, et al., 2004). No presente estudo ocorreu diminuição do  $\text{VCO}_2$ , em relação ao basal nos três tratamentos, porém de forma significativa apenas no GS a partir de M60 e no GM30 a partir do M15. Essa redução da produção de  $\text{CO}_2$ , de aproximadamente 12, 18 e 9% em GS, GM30 e GM80 respectivamente, caracteriza uma diminuição do metabolismo. Gehrcke et al. (2015) e Comassetto, (2019), observaram resultados semelhantes de  $\text{VCO}_2$  ( $127 \pm 30$  mL/min.) e ( $168 \pm 22$  mL/min.) respectivamente, em cães anestesiados com isoflurano, sendo que esse valor diminuiu durante a ventilação mecânica. Também o estudo de Haskins et al. (2005) relata valores de referência de  $128 \pm 46$  mL/min., em cães conscientes e pelo método de Fick, valores 19% menores do que os encontrados no presente estudo.

**Figura 8** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão do quociente respiratório (RQ), obtido pelo módulo de calorimetria indireta acoplada (B650, GE – Datex-Ohmeda) durante o período transoperatório de cães, submetidos a ventilação mecânica por 120 min., sob AIT com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .



Fonte: autor (2023). \*Diferença estatística em relação ao basal (M5) One Way RM ANOVA seguido pelo Teste de Dunnet ( $p \leq 0,05$ ), Linhas pontilhadas indicam: Substrato Lipídios (0,71-0,81), Proteínas (0,82-0,84), Misto (0,85), Carboidratos (0,86-1) e Lipogênese (1,1-1,2).

Em relação ao tempo de extubação, esta foi realizada quando o animal apresentasse reflexos de deglutição. Avaliando a figura 9 é possível afirmar que o incremento do sulfato de magnésio proporcionou uma significativa diminuição no tempo de extubação, sendo de  $18,13 \pm 4,42$  min.,  $9,75 \pm 4,4$  min., ( $p = 0,0015$ ), e  $9,25 \pm 3,37$  min. ( $p = 0,0008$ ), para GS, GM30 e GM80 respectivamente, sendo que os animais com magnésio na taxa de 30 mg/kg/hr e taxa de 80 mg/kg/h extubaram 46,2% e 48,9% mais precocemente que os animais do grupo com apenas propofol. Esse efeito do sulfato de magnésio ainda não é relatado na literatura, mas existem algumas hipóteses na medicina, como a que o sulfato de magnésio apresenta algumas propriedades broncodilatadoras mediada por várias vias, entre elas, atenuação da contração muscular lisa induzida por cálcio, potencialização de  $\beta$ -agonistas, inibição da transmissão, colinérgica neuromuscular, atividade anti-inflamatória e reversão da depleção de magnésio após

tratamento  $\beta$ -adrenérgico. Além disso, o relaxamento muscular liso mediado por prostaglandinas, pode ser dependente do magnésio, somado com a diminuição do requerimento de propofol, principal hipnótico que influencia o tempo de recuperação, podendo favorecer uma extubação mais precoce (ALMEIDA, 2017).

Acredita-se que a diminuição nas taxas de infusão de propofol influenciaram positivamente no tempo de recuperação, para cães, produzindo um tempo da recuperação mais prolongado conforme eleva-se a taxa e o tempo de infusão de propofol (WATKINS et al., 1987; MANNARINO, 2002), demonstrando claramente o efeito dose-dependente do propofol no prolongamento da recuperação. O fenômeno de recuperação depende da redistribuição do propofol entre os compartimentos corporais, Tamanho et al., (2013) também observaram este comportamento cinético durante a fase de recuperação avaliando a emulsão lipídica de propofol em gatos, sendo que para o despertar mais precoce depende da redistribuição desse propofol, logo esse menor requerimento no nosso estudo justifica esse menor tempo de recuperação anestésica.

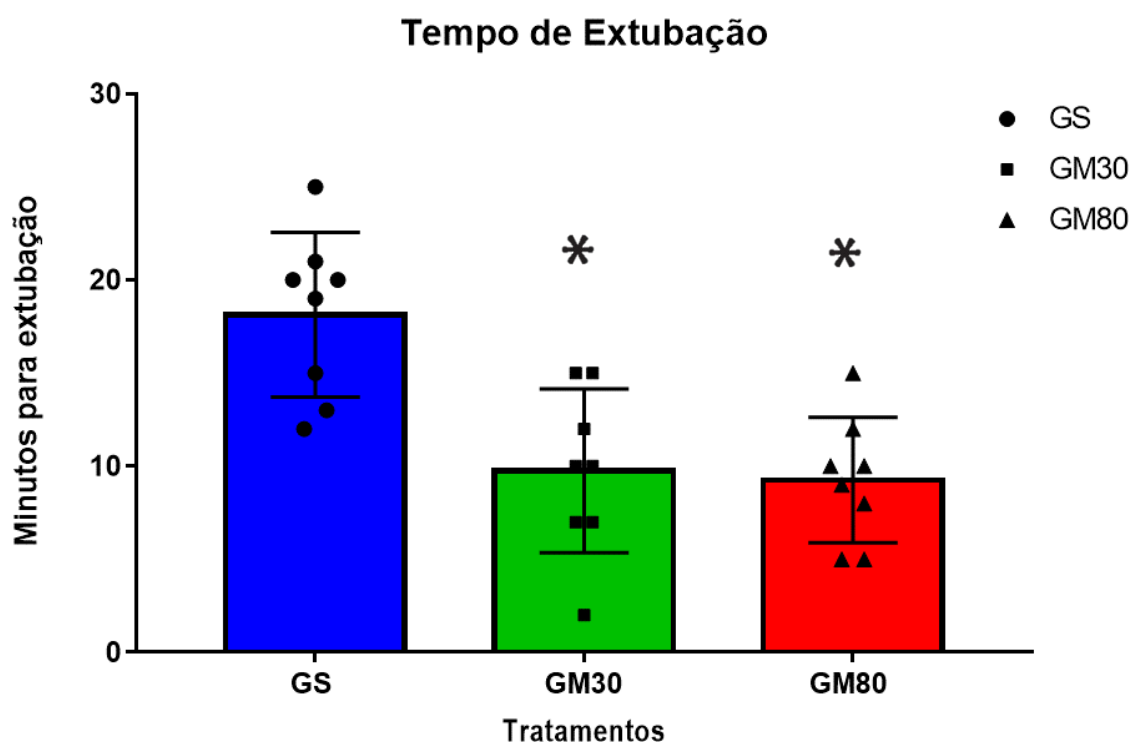
Também esse menor tempo pode estar atribuído a atuação do sulfato de magnésio na contração muscular lisa, a qual parece estar intimamente ligada com a quantidades de cálcio ( $\text{Ca}_2^+$ ) presentes nas células do músculo liso das vias aéreas, reduzindo suas concentrações por atuar diretamente nos canais de  $\text{Ca}_2^+$  dependentes de voltagem tipo L, diminuindo o influxo de  $\text{Ca}_2^+$  celular não mediado por nucleotídeos cíclicos. Além disso, o sulfato de magnésio parece deprimir a sinalização das vias mediadas pelo neurotransmissor acetilcolina e por receptores muscarínicos tipo M1, responsáveis pela libertação para o citoplasma do  $\text{Ca}_2^+$  presente no interior das células, reduzindo a contração do músculo liso das vias aéreas. Outro mecanismo sugerido é a atenuação do influxo de  $\text{Ca}_2^+$  celular por mecanismos tirosina-quinase e proteína quinase C ( $\text{PKC}\alpha$ ) dependentes, embora estes sejam ainda pouco compreendidos.

Alguns autores da medicina relatam um efeito benéfico no tratamento da asma aguda grave, melhorando o fluxo expiratório máximo e volume expiratório forçado (KEW; KIRTCHUK; MICHELL, 2014). Apesar de existirem poucos estudos avaliando o uso do sulfato de magnésio em doenças respiratórias, o magnésio demonstrou uma melhora significativa na hiperatividade brônquica provocada pela metacolina em 30 pacientes após uso de sulfato de magnésio intravenoso (SCHENK et al., 2001). Ainda é relatado que a utilização do sulfato de magnésio em pacientes asmáticos em ventilação

mecânica pode auxiliar no controle do broncoespasmo e facilitar a extubação (ALMEIDA, 2017).

Outro mecanismo não totalmente elucidado é através da inibição da liberação de acetilcolina mediada pelo cálcio nos terminais pré-sinápticos das junções neuromusculares, junto disso ainda uma 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 (ALMEIDA, 2017), favorecendo a extubação do paciente.

**Figura 9** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão do tempo de extubação sob AIT 120 min., com GS (bolus solução salina 0,9% + bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM30 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 30 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min) ou GM80 (Sulfato de magnésio bolus 50mg/kg + IC 80 mg/kg/hr e bolus propofol dose efeito + IC taxa variada iniciando em 0,3 mg/kg/min)  $p \leq 0,05$ .



Fonte: autor (2023). \*Diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) Anova seguido de Tukey, quando comparado em relação ao GS.

No presente estudo, nenhum animal apresentou recuperação fora dos padrões, e logo na primeira hora pós-extubação apresentavam-se ativos e conscientes, todavia ainda um pouco letárgicos quanto o nível de atividade.

## 7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Apesar de ter sido seguido com um rigor a metodologia do estudo e a padronização na homogeneidade da amostra de animais, sempre é necessário salientar que diferente dos estudos em humanos que se utiliza um grande número de pacientes, o fator população amostral sempre será um limitador, sendo que no presente estudo foram utilizados 24 cães, número considerado baixo em comparação com estudos de humanos.

Também deve ser citado como fator limitante o tempo em que os animais ficaram em ventilação mecânica, uma vez que a calorimetria indireta, não fornece valores confiáveis em curtos períodos de avaliação, sendo sugerido estudos com um tempo amostral maior, a fim de garantir maior fidedignidade aos valores.

## 8. CONCLUSÕES

O protocolo de AIT com propofol e sulfato de magnésio demonstrou-se seguro e eficaz para a manutenção da ventilação mecânica por duas horas, além de que a adição do sulfato de magnésio na dose *bolus* de 50 mg/kg, reduziu o requerimento de propofol em 35% na indução anestésica.

O sulfato de magnésio melhorou a qualidade indução e intubação, tornando a intubação mais suave e com menor incidência de reflexo durante ou após a intubação.

As taxas de infusão contínua de propofol com adição de sulfato de magnésio foram reduzidas, porém na taxa 80 mg/kg/hr de sulfato de magnésio reduziu de maneira significativa.

A taxa de 80 mg/kg/h de sulfato de magnésio demonstrou-se efetiva para redução das taxas de propofol e redução do tempo de extubação, ao ponto que a taxa de 30 mg/kg/h reduziu a taxa de propofol em menor intensidade, porém contribuiu na mesma intensidade para a redução no tempo de extubação total. Aceitando a hipótese de que o sulfato de magnésio reduz a taxa de manutenção do agente indutor. A taxa de 80 mg/kg/h é mais indicada quando o objetivo é reduzir taxas do agente hipnótico.



O presente estudo refuta a ideia proposta de que o sulfato de magnésio causa uma hipotensão durante seu uso em infusão contínua, não evidenciando qualquer diferença significativa quando comparado ao grupo controle.

A adição do sulfato de magnésio em ambas as taxas, reduziu de maneira expressiva o tempo de extubação desses animais, tornando 46,2% e 48,9%, mais precoce a extubação para o grupo com a taxa de 30 mg/kg/h e para o grupo com taxa de 80 mg/kg/h respectivamente, quando comparado ao grupo apenas propofol.

Sugerem-se novos estudos para que se possa ampliar a amostra de animais para a determinação da real redução do requerimento de propofol com adição do sulfato de magnésio.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAM, H. K.; GLEN, J. B.; HOYLE, P. A. Pharmacokinetics in laboratory animals of ICI 35 868, a new i.v. anaesthetic agent. **British Journal Anaesthesia**, v. 52, p. 743–746, 1980.

AISSAOUI, Y.; et al. Magnesium sulphate: An adjuvant to tracheal intubation without muscle relaxation randomised study, **Eur J Anaesthesiol.** v.29 n.8, p.391-397, 2012.

AKKAYA, et al. Akcan et al. Comparison of the effects of magnesium sulphate and dexmedetomidine on surgical vision quality in endoscopic sinus surgery: randomized clinical study. **Rev. Bras. Anesthesiol.** vol.64, n.6, pp.406-412, 2014.

ALBRECHT, E. R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. **Anaesthesia**, 68(1), 79–90. 2012.

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, C. E. D. **Avaliação da interferência do sulfato de magnésio na latência do rocurônio em diferentes doses**, 2017. 88p. Tese (Doutorado em Anestesiologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, 2017

AL-RIFAI, Z. & MULVEY, D. Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions. **BJA Education**, v.16, n.3, p.92–97, 2016.

ALVAREZ, I., TENDILLO, F., BURZACO, O. La ventilación artificial em el perro y el gato. **Consulta de difusión veterinária**, v.9, n.77, p.85-95, 2001.

ANAGNOSTOU, T. L. et al. Thiopental and halothane dose-sparing effects of magnesium sulphate in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.35, n.2, p.93-99, 2008.

ARAÚJO, D.A., LEÃO, B.C.C., FERREIRA, R.S. Volume x Pressão. Qual escolher? **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. 8, p. 49-55, 2014.

- BAHRENBURG, A., et al. Antinociceptive effects of epidural magnesium sulphate alone and in combination with morphine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 42(3), 319–328. 2015.
- BAKER, M.T. & NAGUIB, M. Propofol: The Challenges of Formulation. **Anesthesiology**, 103, 860-876, 2005.
- BARBOSA, F. T., et al. **Usos do sulfato de magnésio em obstetrícia e em anestesia**. Rev Bras Anesthesiol., 60 pp. 104-110, 2010.
- BEGON, S. et al. Magnesium increases morphine analgesic effect in different experimental models of pain. **Anesthesiology**, V.96, p.627–32, 2002.
- BOUDREAU, A. E.; et al. A comparison of 3 anesthetic protocols for 24 hours of mechanical ventilation in cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v.22, n.2, p. 239–252, 2012.
- BROWN, E. N.; PAVONE, K. J.; NARANJO, M. Multimodal General Anesthesia. **Anesthesia & Analgesia**, v.127, n.5, p.1246-1258, 2018.
- BROWN, S. et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **J. Vet. Intern. Med.**, v.21 p.542- 558, 2007.
- CANFRÁN, S.; et al. Effects of a stepwise lung recruitment manoeuvre and positive end expiratory pressure on lung compliance and arterial blood oxygenation in healthy dogs. **The Veterinary Journal**. v. 192, n.1, p.89 – 93, 2012
- CARDOSO, R. L. & CORREA, C. M. Pacientes obstétricos em UTI. In: Nacul FE. **Medicina intensiva – abordagem prática**. Rio de Janeiro: Revinter; 542-548 2004.
- CARVALHO, B. V. L. A. **Hipertensão arterial felina**. 2009. 131f. Dissertação - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa.
- CARVALHO, C. R. R.; JUNIOR, C. T.; FRANCA, S. A. Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 33, v.2, p.54-70, 2007.

CASCELLA, M. & VAQAR, S. Hypermagnesemia. Em: StatPearls. **Treasure Island** (FL):StatPearls Publishing; 2022.

CASONI, D. et al. S-ketamine versus racemic ketamine in dogs: their relative potency as induction agentes. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.42, p.250-259, 2015.

CHOI, J. C. et al. Intravenous Magnesium Sulfate Administration Reduces Propofol Infusion Requirements during Maintenance of Propofol–N<sub>2</sub>O, Anesthesia. **Anesthesiology**, 97(5), 1137–1141, 2002.

COETZEE, J. F. Principles of intravenous drug infusion. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, 6(4), 141–144, 2005.

COMASSETTO F. **Efeitos analgésicos e hemodinâmicos de diferentes infusões contínuas em cadelas submetidas a mastectomia unilateral total**, 2019. 185p. Tese (Doutorado em Ciência Animal – Área: Anestesiologia veterinária) - Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pósgraduação em Ciência Animal, Lages, 2019.

COMASSETTO, F., et al. Infusão contínua de propofol à taxa variada tempo dependente em gatos. **Semina: Ciências Agrárias**, 36(2), 797–806, 2015.

CONTERNO, G. **Sulfato de magnésio ou cloridrato de escetamina como Adjuvantes na anestesia total intravenosa em gatos**, 2022. 74p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal – Área: Anestesiologia veterinária) - Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pósgraduação em Ciência Animal, Lages, 2022.

CORREA, A. L. et al. Evaluation of the clinical and cardiorespiratory effects of propofol microemulsion in dogs. **Cienc. Rural, Santa Maria**, v.43, n.6, p.1107-1113, 2013.

CORREA, J. M. X. et al. Evaluation of the Antinociceptive Effect of Maropitant, a Neurokinin-1 Receptor Antagonist, in Cats Undergoing Ovariohysterectomy. **Veterinary Medicine International**, 9352528, 2019.

CORTOPASSI, S. G. & FANTONI, D. T. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2010. 632 p.

COURT, M.H.; DUAN, S.X.; HESSE, LM. Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. **Anesthesiology**, v.94, p.110-119, 2001.

DABBAGH, A.; et al. Intravenous magnesium sulfate for post-operative pain in patients undergoing lower limb orthopedic surgery. **Acta Anaesthesiol Scand** 53, 1088–1091, 2009.

DIBARTOLA, S.P. & BATEMAN, S. **Introduction to fluid Therapy**. In. DIBARTOLA, S.P. Fluid, Eletrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice. 4.ed.USA. Elsevier. p. 331 – 350, 2012.

DIENER, J. R. C. Calorimetria indireta. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.43, n.3, p.245-253, 1997.

DOLORES, Y. G. & GOYTIA, G. L. Eficácia clínica de una regla de cálculo para la clasificación de propofol em comparación con diprifusor utilizando índice biespectral. **Revista Mexicana de Anestesiología**, Benito Juárez, v. 32, n. 4, p. 214-222, 2009.

DONOGHUE, S. Nutritional support of hospitalised dogs and cats. **Australian Veterinary Journal**. v.71, n.10, p.332–336, 1994.

DORIGON, O. et al. Dexmedetomidina epidural em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia sob anestesia total intravenosa com propofol e pré-medicadas com cetamina S (+) e midazolam. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 39, n. 3, p. 791-797, 2009.

DUGDALE, A. The insando uts of ventilation: Basic principles. **In practice**, n. 29, p.186-193, 2007

ELIANA, M. G. Efeitos do Sulfato de Magnésio na Hemodinâmica Cardiovascular de Cães Anestesiados com Pentobarbital Sódico. **Ver. Bras. Anesthesiol**, v.46, n.1, p. 19 -25, 1996.

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, 2006.

EMMERICH, J.C. Início e manutenção do suporte ventilatório. In: EMMERICH, J.C. **Suporte ventilatório**. Aplicação prática. 30 ed. Rio de Janeiro: Revinter, p. 21-41, 2008.

ESTIVALET, F.F. et al. Remifentanil associado ao propofol ou sevoflurano para a colecistectomia videolaparoscópica. Estudo comparativo. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.52, p.385-393, 2002.

EVORA, P. R. B.; et al. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrolítico e do equilíbrio acidobásico – Uma revisão prática. **Medicina**, Ribeirão Preto, 32: 451-469, out./dez. 1999.

FANTONI, D. T. & CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Editora Roca LTDA, 2010, p. 83-128.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M.; Anestésicos e outros parenterais. In: SPINOSA, H. S.; GÓMIAS, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 104-144

FANTONI, D. T. et al. A comparison of the cardiopulmonary effects of pressure controlled ventilation and volume controlled ventilation in healthy anesthetized dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, p. 1-7, 2016.

FAVETTA, P. et al. Propofol metabolites in man following propofol induction and maintenance. **British Journal of Anaesthesia**, v.88, p.653-658, 2002.

FERASATKISH, R.; et al. Effect of magnesium sulfate on extubation time and acute pain in coronary artery bypass surgery. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v.52, n.10, p.1348-1352, 2008.

FERNANDES, V. R. & CARVALHO, W. B. Alterações Cardiocirculatórias. In: CARVALHO, W.B. et al. **Ventilação pulmonar mecânica em pediatria e neonatologia**. 2 ed. Atheneu: São Paulo. Cap 9, p. 109-120, 2005.

FERRO, P. C.; et al. Variáveis fisiológicas em cães submetidos à infusão contínua de diferentes doses de propofol. **Ciência Rural**, 35, 1103-1108, 2005.

GEHRCKE, M. I. et al. Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em gatos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 43, n. 4, p.729-735, 2013.

GEHRCKE, M. I. & OLESKOVICZ, N. Aspectos atuais na monitoração do débito cardíaco em cães. **Archives of Veterinary Science**. v.22, n.1, 2017.

GEHRCKE, M. I. et al. Arterial, Mixed Venous or Central Venous Hemogasometry and End Tidal CO<sub>2</sub> in Dogs under Different Hemodynamic States. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.45, p. 1-8, 2017.

GEHRCKE, M.I.; et al. Calorimetria indireta na monitoração hemodinâmica e metabólica em cães sob diferentes situações hemodinâmicas. **Arquivo brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.67, n.5, p.1263-1271, 2015.

GEHRCKE, M. I.; et al. Arterial mixed venous or central venous hemogasometry and end tidal CO<sub>2</sub> in dogs under diferente hemodynamic states. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.45, p. 1448, 2017.

GOODCHILD, C. S., & SERRAO, J. M., Propofol-induced cardiovascular depression: science and art, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 115, Issue 4, p. 641–642, 2015.

GREENWOOD, J.; et al. Effectiveness of intravenous magnesium sulfate to attenuate hemodynamic changes in laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. **JBI Evidence Synthesis**, v.19, n.3, p.578-603, 2021.

GREW, N. A treatise of the nature and use of the bitter purging salt contain'd in epsom, and such other waters. **University of Oxford**, Londres, 1697.

GUO, B. L. et al. Effects of Systemic Magnesium on Post-operative Analgesia: Is the Current Evidence Strong Enough? **Pain Physician**. v.18, n.5, p.405-18, 2015.

GYUTON, A. C. & HALL, J. E. Princípios das trocas gasosas; difusão do oxigênio e do dióxido de carbono através da membrana alveolar. In: GYUTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, p. 453-464, 1997.

HANS, G. A.; et al. Intravenous magnesium re-establishes neuromuscular block after spontaneous recovery from an intubating dose of rocuronium: A randomised controlled trial. **Eur J Anaesthesiol.**, 29, pp. 95-99, 2012.

HARA, M.; KAI, Y.; IKEMOTO, Y. Propofol activates GABA<sub>A</sub> receptor-chloride inophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. **Anesthesiology**, v.79, p.781-88, 1993.

HARYALCHI, K. et al. Effect of low dose magnesium sulfate postoperative analgesia in hysterectomy patients receiving balanced general anesthesia. **Anesthesiol Res Pract**, 306, 145, 2016.

HASKINS, S.C. Monitoring Anesthetized Patients. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. Lumb & Jones' **veterinary anesthesia and analgesia**. 5. Ed, p.86-113, 2015.

HELAL, I. & EL-DAHRAWY, M. Effect of magnesium sulphate on duration and dose requirement of thiopental sodium anesthesia in dogs undergoing experimental enterotomy. **Indian Journal of Animal Sciences**, v.82, n.10, p.1163-1165, 2012.

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

HICKS, M. A. & TYAGI, A. Magnesium Sulfate. Em: **StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing**; 2022.

HOAREAU, G. L.; MELLEMA, M. S.; SILVERSTEIN, D. C. Indication, management, and outcome of brachycephalic dogs requiring mechanical ventilation. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 21, n. 3, p. 226-235, 2011.

HOPPER, K. & POWELL, L. L. Basics of mechanical ventilation for dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.43, n.4, p.955-69, 2013.

HOPPER, K.; et al. Indications, management, and outcome of long-term positive-pressure ventilation in dogs and cats: 148 cases (1990-2001). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.230, p.64-75, 2007

HWANG, J. Y.; et al. I.V. infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves postoperative analgesia. **Br J Anaesth** 104, 89–93, 2010



INTELISANO, T. R. et al. Anestesia total intravenosa com propofol-quetamina racêmica e propofol-quetamina-S: estudo comparativo e avaliação hemodinâmica em cães submetidos à ovariectomia. **Pesquisa Veterinária Brasileira** v.28, n.4, p.216-222, 2008.

JAMES, M. F.; BEER, R. E.; ESSER, J. D. Intravenous magnesium sulphate inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation. **Anesth Analg.** 68 772-6 1989.

JOHNSON, et al. Effects of magnesium sulfate and propofol on the minimum alveolar concentration preventing motor movement in sevoflurane-anesthetized dogs, **American Journal of Veterinary Research**, 77(6), 575-581, 2016.

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.

KING, L.G. Dispneia. In: DUNN, J.K. **Tratado de Medicina de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca. p. 86-87, 2001.

KO, S. H.; LIM H. R.; KIM D. C.; et al. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. **Anesthesiology** 95, 640–646, 2001.

KOGLER, J. The analgesic effect of magnesium sulfate in patients undergoing thoracotomy. **Acta Clin Croat**, 48, 19–26, 2009.

KOH, R. B.; et al. Effects of maropitant, acepromazine, and electroacupuncture on vomiting associated with administration of morphine in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 244, n. 7, p. 820-829, 2014.

KOINING, H. M. D. et al. Magnesium Sulfate Reduces Intra - and Postoperative Analgesic Requirements. In: LUEDI, M. M.; PHILLIPS, M. C. **Anesthesia & Analgesia**. Turquia: Wolters Kluwer Health, p.206-210, 1988.

LEE, J. A.; et al. Indications for and outcome of positive pressure ventilation in cats: 53 cases (1993-2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**.v.226, n.6, p.924-931, 2005.

LEVAUX, C. et al. Effect of intra-operative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery. **Blackweel Publishing, Anaesthesia**, v.58, n.2, p.131-135, 2003.

LOPES, P. C. F. & NUNES, N. Hipertensão pulmonar em cães: considerações para anestesia. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**. v.103, p.17 - 23, 2008.

LOPES, P. C. F.; et al. Two levels of the inspired oxygen fraction in propofol-anesthetized dogs with high intracranial pressure: cardiopulmonary function. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.66, n.5, p.1351-1358, 2014.

LUNA, S. P. L. Equilíbrio ácido-básico. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, cap. 10, p. 121-139, 2002.

MANNARINO, R.; et al. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. v. 39, n.2, p. 160-173, 2012.

MARKS, A. **Infusão contínua de propofol e remifentanil por longo período em gatos**. 2017. 42 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017.

MARTINS, C. S. Estrutura, Fisiopatologia e Importância Clínica para Além da Isquemia Miocárdica. **Arquivos de medicina**, v.23, n.6, p.221-240, 2009.

MARTINS, M. A. et al. Indirect calorimetry can be used to measure cardiac output in septic patients? **Acta cirúrgica brasileira**, v.23, n.1, p.118-125, 2008.

MATARESE, L. E. Indirect calorimetry: Technical aspects. **Journal of the American Dietetic Association**. v.97, n.3, p. 154–160, 1997.

MCCARTHY, R. J. et al. Antinociceptive potentiation and attenuation of tolerance by intrathecal co-infusion of magnesium sulfate and morphine in rats. **Anesthesia & Analgesia**, v.86, p.830-836, 1998.

McGURK, K. A.; BRIERLEY, C. H.; BURCHELL, B. Drug glucuronidation by human renal UDP-glucuronosyltransferases. **Biochemical Pharmacology** v. 55, p.1005–1012, 1998.

MELLEMA, M.S. & HASKINS, S. C. Weaning from mechanical ventilation. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. v.15, p. 157–164, 2000.

MELO, A. S, ALMEIDA, R. M. S, OLIVEIRA, C. D. A mecânica da ventilação mecânica. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. 8, p. 43-48, 2014.

MESBAH, K. 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.

MESSIAS, R. L. et al. Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em cães. **Ciência Rural, Santa Maria**, v.43, n.8, p.1415-1421, ago, 2013

MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. **Medicina de laboratório veterinário interpretação e diagnóstico**. São Paulo: Roca, 1995.

MICUCI, A. J. Q. R. **Efeito do Pré-tratamento com Sulfato de Magnésio sobre a Duração do Bloqueio Neuromuscular Intenso e Profundo com Rocurônio: estudo clínico aleatório e duplamente encoberto**. 2018. 59f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2018. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/handle/1/8606>.

MILLER, R. D., **Miller's Anesthesia**, vol. 31, Churchill Livingstone, San Diego, Calif, USA, 8th edition, 2015

MIRELES-CABODEVILA, E.; et al. Alternative modes of mechanical ventilation: a review for the hospitalist. **Cleveland Journal of Medicine**. v.76, n.7, p.417-430, 2009.

MORGAN, JR, G. E. & MIKHAIL, M. S. Fisiologia respiratória e anestesia. In: MORGAN JR, G.E.; MIKHAIL, M.S. **Anestesiologia Clínica**. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter. cap.22. p. 392-421, 2003.

MUÑOZ, A. E., OREJÓN, U. R., REDONDO, C. F. J. et al. Magnesio en anestesia y reanimación. **Rev Esp. Anestesiol Reanim**; 52:222-234, 2005.

MURRELL, J. C.; VAN NOTTEN, R. W.; HELLEBREKERS, L. J. Clinical investigation of remifentanil and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs. **Veterinary Record**, 156, p.804–808, 2005.

NORA, F. S. Anestesia Venosa Total em Regime de Infusão Alvo-Controlada: Uma Análise Evolutiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, V.58, n.2, p.179-192, 2008.

NUNES, N. et al. Hemodinâmica de diferentes frações inspiradas de oxigênio em cães submetidos à infusão contínua de propofol sob ventilação espontânea. **Ciência Rural, Santa Maria**, v.38, n.3, p.729-735, 2008.

O'TOOLE, E., et al. Comparison of the standard predictive equation for calculation of resting energy expenditure with indirect calorimetry in hospitalized and healthy dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.225, n.1, p.58-64, 2004.

OGUZHAN, N.; GUNDAY, I.; TURAN, A. Effect of magnesium sulfate infusion on sevoflurane consumption, hemodynamics, and perioperative opioid consumption in lumbar disc surgery. **J Opioid Manag** 4, 105–110, 2008.

ORTEGA, R.; et al. Videos in clinical medicine. Pulse oximetry. **The New England Journal of Medicine**. Apr;364(16):e33, 2011.

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, 2007.

PADILHA, S. T. et al. A Clinical Comparison of Remifentanil or Alfentanil in Propofol-Anesthetized Cats Undergoing Ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.13, n.10, p.738–743, 2011.

PAECH, M. J.; et al. Does magnesium sulfate reduce the short- and long-term requirements for pain relief after caesarean delivery? A double-blind placebo-controlled trial. **Am J Obstet Gynecol** 194, 1596–1602, 2006.

PAOLETTI, P. C. et al. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. **Nature Reviews. Neuroscience**. 14 (6): 383–400, 2013.

PINHEIRO, B. V.; et al. Ventilação mecânica volume controlada versus pressão controlada em modelo canino de lesão pulmonar aguda: efeitos cardiorrespiratórios e sobre o custo de oxigênio da respiração. **Jornal de Pneumologia**. v.28, n.1, p.15–22, 2002.

QUIROGA, A. L; URRUTIA, A. R; FLORES P. C. Evaluación del efecto analgésico del sulfato de magnesio en gatas domesticas (felis catus), sometidas a ovariohisterctomía. REDVET - **Revista Electrónica de Veterinaria**, v. 18, n. 12, p. 1-9, 2017.

RABOLLAR, R. E. et al. Magnesium sulfate in pediatric anesthesia: the Super Adjuvant. **Pediatric Anesthesia**, v.27, n.5, p.480-489, 2017.

RAFFE, M. R. Total Intravenous Anesthesia for the Small Animal Critical Patient. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.50, n.6, p.1433-1444, 2020.

REGALIN, D. et al. Avaliação metabólica e hemodinâmica de dois protocolos de sedação prolongada em cães. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**. Vol. 69(5):1215-1224, 2017.

REGALIN, D. **Sedação prolongada em cães**, 2015. 319p. Tese (Doutorado em Ciência Animal – Área: Anestesiologia veterinária) - Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pósgraduação em Ciência Animal, Lages, 2015.

RIBEIRO, L.M.; et al. Correlation between clinical signs of depth of anaesthesia and cerebral state index responses in dogs during induction of anaesthesia with propofol. **Res. Vet. Sci.**, v.87, p.287-291, 2009.

RIOJA, E. et al. Effects of a constant rate infusion of magnesium sulphate in healthy dogs anaesthetized with isoflurane and undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.39, n.6, p.599–610, 2012.

ROLIH, C. A. & OBER, K. P. The endocrine response to critical illness. **Med Clin North Am**; 179: 211-24, 1995.

ROSADO, E.; KAIPPERT, V.; SANTIAGO, B. R. Energy expenditure measured by indirect calorimetry in obesity. In: Applications of Calorimetry in a Wide Context-

Differential Scanning Calorimetry, Isothermal Titration Calorimetry and Microcalorimetry. **Intech**, p.309-322, 2013.

RYU, J. H.; et al. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v.100, n.3,p.397-403, 2008.

SAVIC VUJOVIC, K. R. et al. A synergistic interaction between magnesium sulphate and ketamine on the inhibition of acute nociception in rats. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v.19, n.13, p.2503-2509, 2015.

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.

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, 2006.

SHIMOSAWA, T.; TAKANO, K.; ANDO, K.; et al. Magnesium inhibits norepinephrine release by blocking N-type calcium channels at peripheral sympathetic nerve endings. **Hypertension** 44, 897–902, 2004.

SHIN, H.; NA, H.; DO, S. Magnesium and Pain. **Nutrients**, v.12, n.8, p.1-13, 2020.

SILVA FILHO, S. E. et al. Analgesic effect of magnesium sulfate during total intravenous anesthesia: randomized clinical study. **Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)**, v.71, n.5, p.550–557, 2021.

SILVA, D. C. B.; QUEIROZ, J. M.; SILVA FILHO, L. S.; Recrutamento Alveolar como técnica de tratamento utilizado na síndrome da angústia respiratória aguda (SARA): uma revisão de literatura. **Revista Científica da Escola da Saúde: Catussaba**, p.13-20, v5, 2016.

SOLEIMANPOUR, H. et al. Management of pain using magnesium sulphate: a narrative review. **Postgraduate Medicine**, v.134, n.3, p.260-266, 2022.

SUGIYAMA, et al. Efeitos do sulfato de magnésio no sistema cardiovascular canino complicando a overdose de astemizol. **Journal of Cardiovascular Pharmacology** 29(6):p 795-800, junho de 1997.

TAMANHO, R. B. **Efeitos cardiorespiratórios e metabólicos do propofol nas formulações em emulsão lipídica e nanoemulsão em felinos**. Lages, 2010. 120p. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina.

TAMANHO, R. B. et al. Respostas cardiorrespiratória e metabólica do propofol nas formulações em emulsão lipídica ou microemulsão em gatas. **Ciência Rural, Santa Maria**, v. 43, n. 8, p. 1435-1442, 2013.

TANKÓ, B.; et al. Occupational Hazards of Halogenated Volatile Anesthetics and their Prevention: Review of the Literature. **J Anesth Clin Res** 5: 426. 2014.

TEHRANI, F.T. & ROUM, J.H. Intelligent decision support systems for mechanical ventilation. **Artificial Intelligence in Medicine**, v. 44, p. 171-182, 2008.

TONKOVIC, D.; et al. Effects of the mechanical ventilation on the cardiovascular system. **Signa Vitae**. v.9, sup 1, p.41 - 44, 2014.

TRAMER, M. R. et al. Role of Magnesium Sulfate in postoperative analgesia. **American Society of Anesthesiologists**, v.84, n.2, 340-347, 1996.

TRANQUILLI, W. J. et al. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**, 5 ed, Rio de Janeiro: Roca, 2017.

TSAOUSI, G. et al. Implementation of magnesium sulphate as an adjunct to multimodal analgesic approach for perioperative pain control in lumbar laminectomy surgery: A randomized placebo-controlled clinical trial. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v.197,106091, 2020.

VIEIRA, F. A. F.; et al. Propofol ou Propofol/Cetamina Na Anestesia Por Infusão Contínua Intravenosa Em Cães. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**. v.35, n.2, p.197-204, 2013.

WALIA, C. et al. Propofol sparing effect of dexmedetomidine and magnesium sulfate during BIS targeted anesthesia: A prospective, randomized, placebo controlled trial. **Journal of Anesthesiology and Clinical Pharmacology**, v.34, n.3, p.335-340, 2018.

WATKINS, S. B., HALL, L. W., CLARKE, K. W. Propofol as an intravenous anesthetic agent in dogs. **Vet. Rec.**, v.120, p.326-9, 1987.

WILDER-SMITH, C. H., KNOPFLI, R.; WILDER-SMITH, O. H. Perioperative magnesium infusion and postoperative pain. **Acta Anaesthesiol Scand**; vol. 41, pg 1023, 1997

WILKINSON, G.R. Farmacocinética: dinâmica da absorção, da distribuição e da eliminação dos fármacos. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. GOODMAN & GILMAN: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. p.3-24, 2005.

WOOLF, C. J. & CHONG, M. S. Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. **Anesthesia and Analgesia**, vol. 77, no. 2, pp. 362– 379, 1993.

WOOLF, C. J. & THOMPSON, S. W. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. **Pain**, v.44, p.293–299, 1991.

WOOLF, C. J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. **Nature**, v.306, p.686–688, 1983.

YANG, Y.; et al. Effects of recruitment maneuvers with PEEP on lung volume distribution in canine models of direct and indirect lung injury. **Molecular Biology Report**.v.41, n.3, p.1325–1333, 2014.



## APÊNDICES

**APÊNDICE I** – Grau de sedação estipulado de acordo com o posicionamento do globo ocular (centralizado EC ou rotacionado ventralmente ERV); presença (+) ou ausência (-) de reflexo palpebral (RP) ou reflexo corneal (RC), de acordo com Ribeiro et al. (2009).

Plano de sedação	Parâmetros avaliados
A-Superficial	RP+;EC;RC+
B-superficial/médio	RP+;ERV;RC+
C-médio	RP-;ERV;RC+
D-médio/profundo	RP-;EC;RC+
E-Profundo	RP-;EC;RC-

**APÊNDICE II** - Termo de consentimento e autorização para participação no projeto de pesquisa – universidade do estado de santa catarina – centro de ciências agroveterinárias – hospital de clínica veterinária.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Eu, \_\_\_\_\_, portador (a) do RG \_\_\_\_\_ e CPF \_\_\_\_\_, residente na cidade de Lages SC, no endereço \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, autorizo a utilização de meu cão, Raça \_\_\_\_\_, sexo \_\_\_\_\_, idade \_\_\_\_\_, Ficha Clínica nº \_\_\_\_\_, a participar do estudo **Efeito do**

**sulfato de magnésio na sedação profunda de cães submetidos a ventilação mecânica**, ciente dos riscos inerentes ao estudo bem como a anestesia para os procedimentos.

Procedimentos do estudo:

- 1) Jejum alimentar e hídrico antes da cirurgia;
- 2) Sedação e indução a anestesia geral
- 3) Avaliação do grau de sedação pelos tratamentos administrados;
- 4) Tricotomia na região escrotal de acordo com o a indicação cirúrgica;
- 5) Colocação do paciente em ventilação mecânica pelo período de 2 horas
- 6) Incisão e cirúrgica no local padronizado de acordo com a indicação clínica/cirúrgica de orquiectomia.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do tutor

**APÊNDICE III** - Escala de pontuação numérica durante a indução e intubação em cães (Casoni et al., 2015).

#### **Tônus mandibular**

- 0** Alta resistência
- 1** Moderada resistência
- 2** Ligeira resistência
- 3** Sem resistência

#### **Reflexo palpebral**

- 0** ausente
- 1** diminuído
- 2** normal

#### **Pontuação de indução**

- 1** Ideal: indução suave sem incidentes
- 2** Bom: contração leve ou excitação, movimentos da cabeça
- 3** Insatisfatório: contração pronunciada ou movimentos de excitação para trás, presença de remo
- 4** Indução não atingida

#### **Pontuações de intubação**

- 1** Intubação suave sem reação
- 2** Tosse leve durante ou imediatamente após a intubação
- 3** Tosse pronunciada durante ou imediatamente após a intubação
- 4** Engolir, engasgar, movimentos da cabeça durante ou imediatamente após a intubação
- 5** Tentativa falha

## APÊNDICE IV – Aceite da comissão de ética no uso de animais (CEUA).



**UDESC**  
UNIVERSIDADE  
DO ESTADO DE  
SANTA CATARINA

**LAGES**  
CENTRO DE CIÊNCIAS  
AGROVETERINÁRIAS

**Comissão de Ética no  
Uso de Animais**

### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Efeito do sulfato de magnésio na sedação profunda de cães submetidos a ventilação mecânica.", protocolada sob o CEUA nº 2900210222 (ID 001503), sob a responsabilidade de **Nilson Oleskovicz e equipe; Gilberto Serighelli Júnior** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata(exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade do Estado de Santa Catarina (CEUA/UDESC) na reunião de 25/02/2022.

We certify that the proposal "Effect of magnesium sulfate on deep sedation of dogs submitted to mechanical ventilation.", utilizing 24 Dogs (24 males), protocol number CEUA 2900210222 (ID 001503), under the responsibility of **Nilson Oleskovicz and team; Gilberto Serighelli Júnior** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the University of Santa Catarina State (CEUA/UDESC) in the meeting of 02/25/2022.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **03/2022** a **10/2022**

Área: **Medicina Veterinária**

Origem: **Animais de proprietários**

Espécie: **Cães**

sexo: **Machos**

idade: **1 a 8 anos**

N: **24**

Linhagem: **SRD**

Peso: **5 a 15 kg**

Local do experimento: O experimento acontecerá na sala de pesquisa do setor de anestesiologia do HCV.

Lages, 05 de julho de 2022

José Cristani  
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade do Estado de Santa Catarina

Pedro Volkmer de Castilhos  
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade do Estado de Santa Catarina



## Assinaturas do documento



Código para verificação: **2MU45YI9**

Este documento foi assinado digitalmente pelos seguintes signatários nas datas indicadas:



**NILSON OLESKOVICZ** (CPF: 866.XXX.209-XX) em 03/07/2023 às 13:13:22

Emitido por: "SGP-e", emitido em 30/03/2018 - 12:39:17 e válido até 30/03/2118 - 12:39:17.

(Assinatura do sistema)

Para verificar a autenticidade desta cópia, acesse o link <https://portal.sgpe.sea.sc.gov.br/portal-externo/conferencia-documento/VURFU0NfMTIwMjJfMDAwMjY5MjRfMjY5NDdfMjAyM18yTVU0NVIJOQ==> ou o site

<https://portal.sgpe.sea.sc.gov.br/portal-externo> e informe o processo **UDESC 00026924/2023** e o código **2MU45YI9** ou aponte a câmera para o QR Code presente nesta página para realizar a conferência.