

**UFRRJ**  
**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**  
**(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

**DISSERTAÇÃO**

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO PERIOPERATÓRIA DO SULFATO DE  
MAGNÉSIO EM CADELAS ANESTESIADAS COM PROPOFOL E FEN-  
TANIL PARA OVARIOHISTERECTOMIA**

**PRISCILA SOARES FERREIRA**

**2021**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO PERIOPERATÓRIA DO SULFATO DE  
MAGNÉSIO EM CADELAS ANESTESIADAS COM PROPOFOL E FEN-  
TANIL PARA OVARIOHISTERECTOMIA**

**PRISCILA SOARES FERREIRA**

*Sob orientação do Professor*

**Bruno Guimarães Marinho**

*E Co-orientação da*

**Marina Cayetano Evangelista**

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Medicina Veterinária**, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de concentração em Patologia e Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ  
Setembro de 2021

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F383e Ferreira, Priscila Soares, 1985-  
Efeito da administração perioperatória do sulfato de magnésio em cadelas anestesiadas com propofol e fentanil para ovariectomia. / Priscila Soares Ferreira. - SEROPÉDICA, 2021.  
59 f.: il.

Orientador: Bruno Guimarães Marinho.  
Coorientadora: Marina Cayetano Evangelista.  
Dissertação(Mestrado). -- Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, MEDICINA VETERINÁRIA, 2021.

1. Anestesia Balanceada. 2. Anestesia Multimodal.  
3. Agente Adjuvante. 4. Nocicepção. 5. Dor. I.  
Marinho, Bruno Guimarães, 1978-, orient. II.  
Evangelista, Marina Cayetano, 1988-, coorient. III  
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.  
MEDICINA VETERINÁRIA. IV. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

**PRISCILA SOARES FERREIRA**

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Ciências Clínicas.

**DISSERTAÇÃO APROVADA EM -----/-----/-----**

---

**Prof. Dr. Bruno Guimarães Marinho - UFRRJ Orientador**

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Suzane Lilian Beier – UFMG**

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Lukiya Silva Campos Favarato – UFV**

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Antônio e Rosângela, e irmão Leandro, por terem me apoiado desde o princípio, por não terem me deixado desistir quando tudo ficou confuso.

Ao meu companheiro Rhudson, que desde nosso encontro, caminha comigo lado a lado, me tornando mais forte e leve, fazendo tudo ter mais sentido.

Ao meu orientador, Dr. Bruno Marinho, sempre me orientando e acalmando, com palavras de tranquilidade e estímulo. Obrigada por acreditar no meu potencial e trabalho desde nosso primeiro encontro.

À minha equipe, Beatriz Blanc, Patrícia Azeredo, Rhudson Vilarinho, André Marinho e Victória Gorgulho, pela amizade, paciência e por me ajudarem a executar este projeto, vocês tornaram os dias de experimento mais leves e divertidos, só ficarão boas lembranças.

À minha coorientadora Dra. Marina Evangelista, profissional incrível que admiro desde nossa primeira pós-graduação, por sua contribuição e ajuda em certas dificuldades.

Ao Diretor do HV da UFRRJ, Felipe Delorme, pela amizade, ajuda e apoio em todos os momentos desde que ingressei nesta instituição.

Ao Chefe do CC do HV da UFRRJ, Bruno Spíndola, pelo suporte nas dificuldades encontradas para a execução do projeto.

À Professora Alanna, da UFL, pela receptividade, interesse e contribuição no desenvolvimento deste projeto.

Às cadelas participantes deste estudo, que com muita bondade, generosidade e rabos abanando, contribuíram para a pesquisa da dor. Sem vocês nada teria sido possível.

Aos meus animais, Nega Maria (em memória), Gustavo (em memória), Greta Maria, Jobson, e aos meus pacientes, que não me deixam esquecer o motivo dessa caminhada.

## RESUMO

FERREIRA, P. S. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO PERIOPERATÓRIA DO SULFATO DE MAGNÉSIO EM CADELAS ANESTESIADAS COM PROPOFOL E FENTANIL PARA OVARIOHISTERECTOMIA. 2021, 59p. (Mestrado em Medicina Veterinária – Patologia e Ciências Clínicas), Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica – RJ, 2021.

A anestesia balanceada envolve a administração de diferentes agentes para criar o estado anestésico. Essa abordagem evita a dependência exclusiva de opioides para controlar a nocicepção no período transoperatório e a dor no pós-operatório. Devido sua ação como antagonista do receptor NMDA, o sulfato de magnésio ( $MgSO_4$ ) reduz a sensibilização central causada pela estimulação nociceptiva periférica, demonstrando potencial efeito antinociceptivo e redutor de anestésico e analgésico, como já demonstrado em modelos animais e humanos. Dessa maneira, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da administração de sulfato de magnésio no requerimento anestésico de propofol e fentanil, na resposta ao estímulo nociceptivo durante o período transoperatório e na analgesia pós-operatória imediata de cadelas submetidas à ovariohisterectomia. Trinta e duas cadelas, sedadas com acepromazina 0,02 mg/kg intramuscular, foram divididas aleatoriamente por sorteio em quatro grupos: PMFA -  $MgSO_4$  e fentanil alta dose; PFA - NaCl 0,9% e fentanil alta dose; PMFB-  $MgSO_4$  e fentanil baixa dose; PFB - NaCl 0,9% e fentanil baixa dose. As pacientes foram induzidas com propofol 1mg/kg/min dose efeito, ato contínuo permaneceram em infusão contínua dos tratamentos selecionados, com titulação da taxa de propofol de acordo com as variáveis cardiorrespiratórias e plano anestésico. Caso houvesse incremento de 20% da FC, FR ou PAS, foi administrado fentanil 2,5mcg/kg. Durante o transoperatório, avaliou-se a dose de propofol necessária para indução e manutenção anestésica, efeito antinociceptivo transoperatório através das variáveis cardiorrespiratórias, com o requerimento de doses adicionais de fentanil, qualidade de indução, de intubação e de relaxamento muscular transoperatório. Após o término da cirurgia foram avaliados os tempos de extubação, de sustentação de cabeça e posicionamento espontâneo em esternal, a qualidade de recuperação anestésica e a avaliação da dor utilizando a escala de Glasgow e os parâmetros fisiológicos. A concentração sérica de magnésio total foi mensurada em três diferentes tempos. Quanto aos resultados, não houve diferença estatística significativa entre os grupos em nenhuma das variáveis avaliadas. Entretanto, durante o transoperatório menos cadelas dos grupos PFMA (4/8), PFA (4/8), e PFMB (5/8) necessitaram resgate analgésico com fentanil quando comparado ao grupo PFB (7/8). Durante a recuperação anestésica, uma cadela no grupo PFMB e duas cadelas no grupo PFB necessitaram resgate analgésico com metadona. No trans e pós-operatório, a concentração média de magnésio sérico total foi estatisticamente maior do que o valor pré-operatório ( $p < 0,001$ ) nos grupos PFMA e PFMB. Este estudo não encontrou benefício clínico evidente na administração de sulfato de magnésio em cadelas sedadas com acepromazina e anestesiadas com fentanil e propofol em cirurgia de ovariohisterectomia

**Palavras-chave:** agente adjuvante, anestesia balanceada, anestesia multimodal, nocicepção, dor, cão.

## ABSTRACT

FERREIRA, P. S. **EFFECT OF PERIOPERATORY ADMINISTRATION OF MAGNESIUM SULFATE IN BITCHES ANESTHETIZED WITH PROPOFOL AND FENTANIL UNDERGOING OVARIOHYSTERECTOMY.** 2021, 59p. (Mestrado em Medicina Veterinária – Patologia e Ciências Clínicas), Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica – RJ, 2021.

Balanced anesthesia involves administering different agents to create an optimal anesthetic state. This approach avoids exclusive dependence on opioids to control intraoperative nociception and postoperative pain. Magnesium sulfate ( $MgSO_4$ ) prevents central sensitization caused by peripheral nociceptive stimulation by acting as an NMDA receptor antagonist, its analgesic and anesthetic-reducing effects have been demonstrated in animal and human models. Thus, the aim of the present study was to evaluate the effect of magnesium sulphate administration on the anesthetic requirement of propofol and fentanyl, on the response to nociceptive stimulus during the intraoperative period and on the immediate postoperative analgesia of bitches undergoing ovariohysterectomy. Thirty-two bitches sedated with acepromazine 0.02 mg/kg intramuscularly, were randomly divided into four groups: PMFA -  $MgSO_4$  and high dose fentanyl; PFA - 0.9% NaCl and high dose fentanyl; PMFB -  $MgSO_4$  and low dose fentanyl; PFB - 0.9% NaCl and low dose fentanyl. Anesthesia was induced with propofol (1 mg/kg/min) to effect and maintained with continuous rate infusion of selected treatments. Propofol rate was titrated to maintain cardiorespiratory variables within normal range and an adequate anesthetic plan. If a 20% increase in HR, RR or SAP were noted, 2.5mcg/kg fentanyl was administered. The total dose of propofol necessary for anesthetic induction and maintenance was evaluated. Intraoperative antinociceptive effect was assessed through cardiorespiratory variables and the requirement of additional doses of fentanyl. Other variables such as quality of induction, intubation and intraoperative degree of muscle relaxation were evaluated. Time to extubation, head support and ability to reach sternal position were recorded. Following the recovery to sternal recumbency pain evaluation was assessed using the short form of the Glasgow Composite Pain Scale, and if analgesia was required methadone was administered IV (0.1 mg/kg). Serum magnesium concentrations were measured at three different time points (pre-, intra- and postoperatively). The present study didn't demonstrate any significant difference among the groups regarding variables evaluated. Anyway, the number of bitches that needed additional doses of fentanyl in the intraoperative period were lower in group PMFA (4/8) PFA (4/8), and PMFB (5/8) than group PFB (7/8). There was no significant difference in pain assessment using the Glasgow pain scale in the postoperative period, however, more bitches in the PFB group required analgesic rescue (2/8). The mean serum magnesium concentration was higher in the postoperative than its preoperative values ( $p < 0.001$ ) in the PMFA and PMFB groups. This study did not find clear clinical benefits in administering magnesium sulfate in bitches sedated with acepromazine and anesthetized with fentanyl and propofol undergoing ovariohysterectomy.

**Keywords:** adjuvant drugs, balanced anesthesia, multimodal anesthesia, nociception, pain, dog.

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1.** Grupos e seus respectivos protocolos anestésicos: Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).....16

**Quadro 2.** Escala descritiva simples de escores de: qualidade de intubação anestésica, qualidade de indução anestésica, qualidade de relaxamento muscular e qualidade de recuperação anestésica, em cadelas submetidas a OH, anestesiadas em CRI de propofol associada a infusão de salina ou sulfato de magnésio e/ou fentanil alta ou baixa dose.....23

**Quadro 3.** Dados demográficos, tempo de cirurgia (minutos - min) e tempo de anestesia (min) das cadelas submetidas a OH. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).....27

**Quadro 4.** Escore de sedação pré- MPA e pós MMPA (mediana e valor máximo e mínimo) das cadelas submetidas a OH. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).....27

**Quadro 5.** Dose total de propofol para indução anestésica ( $\text{mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ ) e taxa média de infusão (MIR) de propofol ( $\text{mg} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) para manutenção anestésica das cadelas submetidas a OH. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).....28

**Quadro 6.** Número de doses fentanil ( $2.5\text{mcg/kg}$ ) para controlar a resposta cardiorrespiratória à cirurgia de OH e o número de animais resgatados tratados com propofol, magnésio, fentanil alta dose (PMFA); propofol, salina, fentanil alta dose (PFA); propofol, magnésio, fentanil baixa dose (PMFB); propofol, salina, fentanil baixa dose (PFB).....29

**Quadro 7.** Escores de: Qualidade de indução, intubação, relaxamento muscular e recuperação anestésica das cadelas submetidas a OH. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).....30

**Quadro 8.** Frequência cardíaca (FC) (bpm) pré, trans e pós-operatória em cadelas anestesiadas para ovariectomia eletiva. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).....31

**Quadro 9.** Pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg) pré, trans e pós-operatória em cadelas anestesiadas para ovariectomia eletiva. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio



(PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).....32

**Quadro 10.** Frequência respiratória (FR) (mpm) pré, trans e pós-operatória em cadelas anestesiadas para ovariectomia eletiva. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).....33

**Quadro 11.** Tempo de extubação, sustentação da cabeça e posição esternal em minutos (min) (média  $\pm$  desvio padrão), durante a recuperação anestésica em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).....34

**Quadro 12:** Concentração sérica de  $Mg^{+2}$  total (mg/dl) pré (TB), trans (T9) e pós-operatórios (Trec), mostrados como média (desvio-padrão), em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva. O grupo PMFA (n = 8) e PMFB (n = 8) receberam bolus intravenoso de 50 mg/kg, seguido por infusão de 15 mg/kg/hora de  $MgSO_4$  durante a cirurgia. Grupo PFA (n = 8) e PFB receberam volume equivalente de solução de NaCl 0.9%.....34

**Quadro 13:** Número de cadelas que necessitaram resgate analgésico e número de doses de resgate administradas; escore de dor pós-operatória avaliada através da escala de Glasgow e escore de sedação pós-operatória registradas em 32 em cadelas anestesiadas para ovariectomia eletiva. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).....35

**Quadro 14.** Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (média  $\pm$  desvio padrão) em cadelas anestesiadas para ovariectomia eletiva. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).....36

**Quadro 15.** Efeitos adversos registrados durante o período perioperatório em cadelas anestesiadas para ovariectomia eletiva. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).....37

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Bomba de infusão de seringa SDA400; SDAMED, Campinas, São Paulo, Brasil. Bomba 1: NaCl 0.9% ou MgSO<sub>4</sub> 10%; Bomba 2: Fentanil alta ou baixa dose; Bomba 3: Propofol.....18
- Figura 2.** Monitor multiparamétrico (SDAMONITOR 8; SDAMED, Campinas, São Paulo, Brasil) empregado em cadelas sedadas com acepromazina e anestesiadas com CRI de propofol associada a infusão de salina ou sulfato de magnésio e/ou fentanil alta ou baixa dose submetidas a ovariectomia eletiva.....20
- Figura 3.** Delineamento experimental com aferição de parâmetros cardiorrespiratórios nos tempos: Tb = após aclimatação dos animais; Tmpa = 20 minutos após acepromazina; T0 = previamente a administração de MgSO<sub>4</sub> ou NaCl 0,9% ; T1 e T2= 5 e 10 minutos durante a administração de MgSO<sub>4</sub> ou NaCl 0,9%; T3 = imediatamente após a administração de MgSO<sub>4</sub> ou NaCl 0,9%; T4 = após administração de fentanil alta ou baixa dose T5 = imediatamente após a intubação; T6 = após incisão de pele; T7 = acesso a cavidade abdominal; T8 = tração do ovário direito; T9 = tração do ovário esquerdo; T10 = retirada do corpo do útero; T11 = após fechamento de pele; Trec = Após posicionamento esternal do paciente durante a recuperação anestésica.....22
- Figura 4.** Avaliação de dor pós-operatória após alcance da posição esternal das cadelas anestesiadas com CRI de propofol associada a infusão de salina ou sulfato de magnésio e/ou fentanil alta ou baixa dose submetidas a ovariectomia eletiva. A) Cadela em posição esternal. B) Avaliação da reação à palpação da ferida. C) Cadela sendo estimulada a se movimentar.....25

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	4
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	5
3.1	Propofol.....	5
3.2	Fentanil.....	8
3.3	Sulfato de Magnésio.....	10
4	METODOLOGIA GERAL.....	15
4.1	Seleção dos Animais.....	15
4.2	Protocolo Experimental.....	15
4.3	Delineamento Experimental.....	17
4.3.1	Dose de propofol necessária para intubação endotraqueal e manutenção anestésica.....	20
4.3.2	Avaliação do estímulo nociceptivo transoperatório.....	21
4.3.3	Estabilidade cardiorrespiratória.....	22
4.3.4	Qualidade do procedimento anestésico.....	23
4.3.5	Avaliação pós-operatória.....	24
4.3.6	Análise da concentração sérica do magnésio total.....	26
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
6	RESULTADOS.....	26
6.1	Dados da População e Tempo de Procedimento.....	26
6.2	Requerimento Perioperatório de Propofol e Fentanil.....	28
6.3	Qualidade de Intubação, Indução, Recuperação Anestésica e Relaxamento Muscular.....	29
6.4	Efeito Antinociceptivo Transoperatório.....	30
6.5	Tempo de Extubação, Sustentação de Cabeça e para Posição esternal.....	33
6.6	Concentração Sérica de Magnésio.....	34
6.7	Avaliação da Dor Pós-operatória e Necessidade de Resgate Analgésico.....	35
6.8	Efeitos Adversos.....	35
7	DISCUSSÃO.....	38
8	CONCLUSÃO.....	43
9	REFERÊNCIAS.....	43
10	ANEXOS.....	54

## 1 INTRODUÇÃO

A anestesia multimodal ou balanceada é uma modalidade anestésica que envolve a administração de diferentes agentes que associados promovem o estado anestésico reversível. O estado anestésico adequado é compreendido de inconsciência, amnésia, antinocicepção e relaxamento muscular, com estabilidade fisiológica do paciente. Ao realizar a administração destes agentes anestésicos e analgésicos exclusivamente pela via intravenosa, a anestesia caracteriza-se como anestesia total intravenosa (TIVA). Esta técnica tem como seu agente hipnótico principal o propofol, sendo uma alternativa à anestesia inalatória, pois fornece vantagens importantes como, depressão cardiovascular menos pronunciada (IIZUKA et al., 2013; SAROTTI et al., 2016), incidência reduzida de náuseas e vômitos no período pós-operatório, menor contaminação atmosférica e melhor qualidade de recuperação anestésica (TSAI et al., 2007; AL-RIFAI; MULVEY, 2016).

Devido a escassa analgesia do propofol seu uso isolado não minimiza a resposta autonômica ao estímulo nociceptivo, apenas quando administrado em altas doses, promovendo depressão cardiorrespiratória importante (KEEGAN; GREENE, 1993; AGUIAR et al., 2001). A administração transoperatória de opioides é usada como um componente da anestesia balanceada, fornecendo analgesia enquanto reduz a necessidade dos anestésicos hipnóticos, atenuando a depressão cardiovascular causada por esses agentes (GURNEY, 2012). A associação do opioide fentanil ao propofol vem sendo amplamente utilizada na anestesia de cães (HUGHES; NOLAN, 1999; ANDREONI; HUGHES, 2009; IIZUKA et al., 2013; DAVIS et al., 2016).

Por muitos anos os opioides formaram a base analgésica da anestesia multimodal, por sua excelente efetividade no tratamento da dor aguda de moderada a intensa, entretanto, seus efeitos adversos indesejáveis já bem descritos, como depressão respiratória, bradicardia, náusea, disforia, entre outros, preocupam seu uso excessivo e exclusivo na anestesia (BROWN et al., 2018). Na ausência de um único agente que iniba especificamente a nocicepção perioperatória sem efeitos adversos associados, sugere-se uma abordagem analgésica alternativa aos opioides que incluem o uso de analgesia regional e/ou agentes não opioides como alfa-2 agonistas (por exemplo, clonidina e dexmedetomidina), anestésicos locais (por exemplo, lidocaína), antagonistas dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) (por exemplo, cetamina e sulfato de magnésio) e os antagonistas de substância P (por exemplo,

maropitant). Essa abordagem multimodal parece promover melhores resultados do que utilização isolada dos fármacos (MENDONÇA et al., 2020).

A nova abordagem anestésica fundamenta-se na administração desses agentes não opioides, chamados adjuvantes anestésicos, que embora não sejam classificados como analgésicos, exercem efeitos antinociceptivo com ação em diferentes alvos do sistema nervoso central e periférico (MENDONÇA et al., 2020). Acredita-se que o sinergismo das associações traz grandes avanços no controle da dor perioperatória, reduzindo ou evitando a sensibilização neuronal decorrente dos estímulos nociceptivos cirúrgicos, promovendo melhor analgesia e conforto no pós-operatório, além de promover menor consumo de fármacos anestésicos e analgésicos no transoperatório e pós-operatório (GURNEY, 2012; MANNARINO et al., 2012; EBNER et al., 2013; GUTIERREZ-BLANCO et al., 2013; ACEVEDO-ARCIQUE et al., 2014; SMITH et al., 2017; ANAGNOSTOU et al., 2008).

A ovariectomia (OH) é o procedimento cirúrgico mais comum em cadelas, sendo utilizado como modelo clínico para estudos na avaliação da dor (visceral e somática). A dor aguda perioperatória é um fenômeno complexo e multifatorial. A lesão tecidual provocada pelo trauma cirúrgico desencadeia a geração de estímulo nociceptivo e reação inflamatória, acompanhado pelo aumento na produção de citocinas inflamatórias, que podem induzir a sensibilização periférica e central. Estudos demonstraram que a OH promove estímulo nociceptivo importante, e se não tratado, pode modificar o comportamento dos pacientes no pós-operatório (LASCELLES et al., 1995, 1997). A prevenção e manejo da dor perioperatória é essencial para reduzir o desconforto e melhorar a recuperação do paciente após a cirurgia (WAGNER et al., 2008).

Em estudos conduzidos em mulheres avaliando a ação do  $MgSO_4$  na anestesia e analgesia para procedimento de histerectomia (KARA et al., 2002; SEYHAN et al., 2005; RYU et al., 2008; ALBRECHT et al., 2013; JARAHZADEH et al., 2016; RODRÍGUEZ-RUBIO et al., 2017), evidenciou-se que administração de magnésio intravenoso durante o perioperatório reduziu o requerimento de anestésicos e analgésicos durante os períodos trans e pós-operatório (SEYHAN et al., 2005; RODRÍGUEZ-RUBIO et al., 2017), tornando a anestesia mais equilibrada e melhorando a qualidade da analgesia na recuperação (RYU et al., 2008). Adicionalmente, foram encontrados benefícios com a administração de  $MgSO_4$  em outros procedimentos cirúrgicos como ortopédicos, neurológicos e de tecidos moles (ALBRECHT et al., 2013; RODRÍGUEZ-RUBIO et al., 2017; KAYALHA et al., 2019; MENDONÇA et al., 2020).

Em medicina veterinária existem poucos estudos investigando os efeitos adjuvantes do sulfato de magnésio na anestesia e os resultados são conflitantes (ANAGNOSTOU et al., 2008; RIOJA et al., 2012; JOHNSON et al., 2016; ADAMI et al., 2016; LARDONE et al., 2017). Os trabalhos com a administração de sulfato de magnésio pela via intravenosa em cães não fornecem evidências convincentes de que sua administração no período perioperatório pode ter efeitos anestésicos e analgésicos favoráveis. Em cirurgia de OH em cadelas a administração de  $MgSO_4$  reduziu a dose de tiopental e halotano (ANAGNOSTOU et al., 2008), mas não reduziu o requerimento de isoflurano, nem beneficiou a analgesia pós-operatória (RIOJA et al., 2012). Já os trabalhos na mesma espécie envolvendo a administração de sulfato de magnésio na anestesia regional, trazem resultados com benefícios clínicos mais evidentes (BAHRENBERG et al., 2015; ADAMI et al., 2016; GOMES et al., 2020).

Novos estudos são necessários para avaliar o papel do magnésio como agente adjuvante, uma vez que esta molécula é barata, de elevado índice terapêutico e base biológica com potencial efeito antinociceptivo. Ao conhecimento do autor, até o momento não existe trabalho avaliando a associação do sulfato de magnésio na anestesia total intravenosa com propofol e fentanil na espécie canina, sendo este estudo relevante.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Gerais

O estudo teve por objetivo avaliar o efeito da administração de sulfato de magnésio no requerimento anestésico de propofol associado ao fentanil em duas doses, na resposta ao estímulo nociceptivo durante o período transoperatório e na analgesia pós-operatória imediata de cadelas submetidas à OH.

### 2.2 Específicos

- Avaliar a dose de propofol necessária para indução e manutenção anestésica.
- Avaliar a influência na antinocicepção transoperatória, através das variáveis fisiológicas [Frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), frequência respiratória (FR)].
- Avaliar a qualidade de indução, qualidade de intubação, qualidade de relaxamento muscular transoperatório e qualidade de recuperação anestésica
- Avaliar o tempo de extubação, tempo para sustentação de cabeça e tempo para posição esternal.
- Avaliar a analgesia no pós-operatório
- Avaliar a concentração sérica de magnésio

## 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 3.1 Propofol

Propofol (2,6-diisopropylphenol) é um agente hipnótico intravenoso, utilizado para promover sedação, bem como indução e manutenção da anestesia. Caracteriza-se por efeito não cumulativo, com rápido início de ação e curta duração, promovendo uma recuperação anestésica rápida e suave, o que justifica sua popularidade tanto na anestesia humana quanto na veterinária (BERRY, 2015).

Seu mecanismo de ação, mesmo que ainda não completamente elucidado, baseia-se na interação com os neurotransmissores GABAérgicos no sistema nervoso central (SNC), sendo GABA o principal neurotransmissor inibitório do SNC. Assim, o propofol se liga ao receptor GABA induzindo uma modulação alostérica, o que gera aumento da atividade deste receptor, permitindo o influxo do ânion cloro, promovendo hiperpolarização do meio intracelular, conseqüentemente inibindo a despolarização do neurônio, reduzindo a atividade do SNC (TRAPANI et al., 2000; QIU et al., 2016).

Juntamente, estudos sugerem que o propofol tenha ação inibitória nos receptores N-metil D-aspartato (NMDA). Estes receptores desempenham um papel importante na transmissão e manutenção da via de sinalização da dor, podendo essa ação contribuir para o efeito do propofol no SNC (BERRY, 2015; QIU et al., 2016).

A farmacocinética do propofol pode ser explicada pelo modelo bicompartimental (SHORT; BULFALARI, 1999; BERRY, 2015). Seu rápido início de ação é ocasionado por sua elevada lipossolubilidade com rápida absorção no SNC, sua curta duração de ação resulta da rápida velocidade de distribuição e eliminação, com baixo acúmulo tecidual (SHORT; BUFALARI, 1999).

A eficiente eliminação do fármaco do plasma, se deve a sua efetiva metabolização, ocorrendo primariamente no fígado, e adicionalmente por via extra-hepática, como pulmões, parede intestinal e rins (SHORT; BUFALARI, 1999). Em cães o propofol não tem efeito cumulativo, com recuperação rápida e suave (BERRY, 2015), seja com a administração em bolus único, infusão contínua (WATKINS et al., 1987; ROBERTSON et al., 1992) ou administração em dias consecutivos (MATTHEWS et al., 2004).

Outros estudos mostram que o propofol promove alterações cardiorrespiratórias importantes em cães (TRAPANI et al., 2000; MANNARINO et al., 2011; CATTAI et al., 2018). Como alteração cardiovascular observa-se a redução da pressão arterial e débito cardíaco em



decorrência do comprometimento da contratilidade miocárdica, diminuição da resistência vascular sistêmica e da pré-carga (SAROTTI et al., 2016). A diminuição da pré-carga justifica-se pela combinação da redução do tônus simpático e da venodilatação causada pelo efeito direto do propofol (GOODCHILD; SERRAO 1989). No estudo de Cattai e colaboradores (2018), a administração de propofol promoveu uma rápida queda na pressão arterial nos cães, porém houve manutenção do débito cardíaco (DC) pelo aumento compensatório da frequência cardíaca (FC).

Entretanto, ao comparar a anestesia com propofol ao isoflurano, estudos encontraram maiores valores de resistência vascular e pressão arterial sistêmica em cães anestesiados com propofol (KEEGAN; GREENE, 1993; IIZUKA et al., 2013; SAROTTI et al., 2016). Em cães com doença intracraniana anestesiados para o exame de ressonância magnética, a anestesia com propofol também promoveu vantagens em relação ao isoflurano, resultando em melhor estabilidade cardiovascular e melhor recuperação anestésica (CAINES et al., 2014).

O propofol promove depressão respiratória, sendo um dos efeitos adversos mais comuns observados após a indução anestésica (SMITH et al., 1993). Esta depressão pode ocorrer pela redução da frequência respiratória, hipoventilação, podendo resultar em apneia e cianose (ROBERTSON et al., 1992; SMITH et al., 1993; KEEGAN; GREENE, 1993). Em comparação à anestesia inalatória com isoflurano, a anestesia total intravenosa (TIVA) com propofol em cães pré-medicados com dexmedetomidina, promoveu maior depressão respiratória (KUUSELA et al., 2003).

A ocorrência de fenômenos excitatórios, como mioclonia, pedalagem e opistótono, são frequentemente associados a administração de propofol (MITEK et al., 2013; CATTAI et al., 2015). Ressalta-se que as intercorrências cardiorrespiratórias e excitatórias reportadas podem estar relacionadas com a dose de propofol utilizada (CATTAI et al., 2018), sua velocidade de administração (MATTHEWS et al., 2004; JANG et al., 2009) além do uso de medicação pré-anestésica (SMITH et al., 1993) e agentes adjuvantes (IIKUA et al., 2017).

O regime de doses do propofol para indução anestésica em cães varia entre 3-10 mg/kg (BERRY, 2015), ocorrendo redução da dose com a administração de medicação pré-anestésica (WATKINS et al., 1987; MORGAN; LEGGE, 1989; WATNEY et al., 1992) e/ou agentes co-indutores (COVEY-CRUMP; MURISON, 2008; SANCHEZ et al., 2013; CABALA et al., 2016; LIAO et al., 2017; DAVIS et al., 2017).

As taxas de infusão mínima (MIR) de propofol na anestesia de cães variam muito (0,2 a 0,6 mg/kg/minuto) (BERRY, 2015). Os fatores que influencia a MIR incluem, idade, peso,

doenças em curso, seu uso isolado (MANNARINO et al., 2012), ou associado a medicação pré-anestésica e/ou adjuvantes (ANDREONI; HUGHES, 2009; DAVIS et al., 2017), tipos de procedimento, por exemplo, anestesia sem estímulo doloroso (KEEGAN; GREENE, 1993), com estímulo elétrico (GIMENES et al., 2011), estímulo nociceptivo (DAVIS et al., 2017) ou ato cirúrgico (ANDREONI; HUGHES, 2009).

Aguiar e colaboradores (2001) utilizando propofol como agente único em cães pré-medicados com levomepromazina, observaram que a taxa de infusão de 0,2-0,4 mg/kg/min produziu depressão respiratória dose-dependente, sendo que os pacientes responderam ao estímulo nociceptivo, sugerindo que a administração do propofol isolado neste regime de dose não foi suficiente para promover plano cirúrgico. Assim, combinações de propofol e agentes opioides são comumente usadas na prática anestésica (MURREL et al., 2005; ANDREONI; HUGHES, 2009; GIMENES et al., 2011; DAVIS et al., 2016;)

A associação de remifentanil ao propofol na taxa de 0,2 mg/kg/min promoveu mínimas complicações anestésicas em cães, além de um plano anestésico e analgesia adequados ao estímulo elétrico (GIMENES et al., 2011). Murrel e colaboradores (2005) utilizando o mesmo opióide em cirurgia de OH, observaram que as taxas de infusão de propofol variaram em torno de 0,33 mg/kg/min, e algumas cadelas necessitaram de bolus adicionais de propofol e remifentanil durante os períodos de estimulação cirúrgica máxima (tração dos pedículos ovarianos). Já na associação com fentanil, a utilização de propofol na taxa inicial de 0,4 mg/kg/min, com redução para 0,3mg/kg/min após 20 minutos, obteve-se adequado plano cirúrgico com estabilidade hemodinâmica durante todo período perioperatório (ANDREONI; HUGHES, 2009).

Assim, é estabelecido que a adição de opioides ao propofol, reduz seu requerimento (ANDREONI; HUGHES, 2009; DAVIS et al., 2017), como parte de um protocolo multimodal, contribuindo para uma anestesia mais balanceada, porém pode potencializar a depressão respiratória (IHKUA et al., 2017; HUGHES; NOLAN, 1999), promover recuperação anestésica mais prolongada (HUGHES; NOLAN, 1999; ANDREONI; HUGHES, 2009) e em alguns pacientes, disforia (BECKER et al., 2013). Os efeitos adversos observados são dependentes da dose de opioide administrada, sendo mais comum em doses elevadas.

### 3.2 Fentanil

Citrato de fentanil (N-phenylethyl-N-[1,2-phenylethyl 4-piperidyl] propanamida) é um opioide sintético agonista dos receptores mu, sendo um analgésico de elevada potência, rápido início de ação e curta duração, o que fundamenta seu uso na anestesia balanceada, fornecendo analgesia intraoperatória e minimizando a depressão cardiovascular dos anestésicos hipnóticos (PASCOE, 2000; IIZUKA; NISHIMURA, 2015).

O mecanismo de ação do fentanil ocorre através da ligação aos receptores opióides mu acoplados às proteínas G nas membranas celulares pré-sinápticas e pós-sinápticas. A ativação desses receptores faz com que o GTP seja trocado por GDP nas proteínas G que, por sua vez, regula a adenilato ciclase, reduzindo as concentrações de AMPc. A redução do AMPc diminui o influxo de cálcio e aumenta o efluxo de potássio nas células, resultando em hiperpolarização da célula e inibição da atividade nervosa (AL-HASANI; BRUCHAS, 2011).

Devido a ampla distribuição destes receptores por todo o organismo, como em sítios supraespinhais, espinhais e periféricos, além dos efeitos analgésico e sedativos desejados, efeitos adversos são observados (HOLDEN et al., 2005), como depressão respiratória, bradicardia, constipação, retenção urinária e disforia.

A farmacocinética do fentanil é mais bem descrita em um modelo bi-compartimental (SANO et al., 2006). Devido sua elevada lipossolubilidade sua distribuição ao SNC é facilitada, levando ao rápido início de ação em 2 minutos (NOLAN; REID, 1991). Sua curta duração, 20-30 minutos (SANO et al., 2006), deve-se à rápida redistribuição para os sítios tissulares destituídos de receptores, como músculo esquelético, tecido adiposo e pulmões. A explicação mais plausível para a persistência de fentanil no organismo, demonstrado por sua elevada meia-vida de eliminação (média 198 minutos), é sua alta afinidade aos tecidos, resultando em baixa liberação do fármaco ao sangue, levando ao atraso na sua metabolização e eliminação (HUG; MURPHY, 1979).

Devido ao seu grande volume de distribuição, é necessário a administração de bolus inicial para estabelecer níveis plasmáticos estáveis e eficazes, e para prolongar seu efeito analgésico, deve ser administrado repetidamente em intervalos regulares ou ser administrado em infusão contínua (SANO et al., 2006). As taxas de infusão contínua (CRI) deste opióide são amplas e variadas (2 - 48 mcg/kg/h), assim como a administração bolus inicial (2-102 mcg/kg) (EISELE et al., 1975; NOLAN; REID, 1991; HUGHES; NOLAN, 1999; SANO et al., 2006; ANDREONI; HUGHES, 2009; DAVIS et al., 2017; WILLIAMSON et al., 2017). A concentração plasmática ideal de fentanil para analgesia foi relatada no intervalo de 0,9-2,0

ng/ml, Sano e colaboradores (2006) sugerem como diretriz a dose de carga de 10 mcg/kg seguida por CRI de 10 mcg/kg/h para fornecer analgesia na anestesia de cães.

A administração dos opióides, principalmente em altas doses, mesmo como parte de um regime anestésico balanceado, promove efeito aditivo ao anestésico hipnótico, potencializando a depressão respiratória, resultando em hipercapnia e até mesmo apneia (GILL et al., 1990), sendo necessário o uso de ventilação mecânica em pacientes anestesiados em CRI de fentanil (HUGHES; NOLAN, 1999; STEAGAL et al., 2006). A depressão respiratória em decorrência do seu efeito sobre o centro respiratório, promove diminuição do volume minuto, sugere-se também que a rigidez muscular e redução da complacência torácica promovida pelos opióides, possam potencializar essa depressão (GRANDY; STEFFEY, 1985).

O principal efeito hemodinâmico observado com a administração de fentanil é a redução da frequência cardíaca (FC), sendo essa depressão cardiovascular dose-dependente. O mecanismo da bradicardia induzida pelos opióides, embora não completamente compreendido, ocorre na atuação sobre o sistema nervoso parassimpático, aumentando o tônus vagal, porém com mínimo efeito depressor sobre o miocárdio e vasculatura (ANDREONI; HUGHES, 2009).

Quando administrado em associação aos anestésicos inalatórios, o fentanil demonstrou ter efeito redutor de forma dose dependente na concentração alveolar mínima (CAM) de isoflurano (STEAGAL et al., 2006; WILLIAMSON et al., 2017, 2018) e sevoflurano (REILLY et al., 2013; SUAREZ et al., 2017) de cães, havendo redução de FC. A administração de fentanil (30mcg/kg/hora), reduziu em até 65% a CAM do isoflurano em cirurgia de mastectomia em cães. Essa redução não resultou em melhora na pressão arterial como esperado, atribuindo-se à bradicardia induzida pelo fentanil, sendo necessário a administração de agentes anticolinérgicos para a melhora das variáveis cardiovasculares (STEAGALL et al., 2006).

Na TIVA, os resultados de Davis e colaboradores (2017) indicaram que o fentanil (6mcg/kg/hora e 12mcg/kg/hora) reduziu a dose necessária de propofol para a manutenção da anestesia, com redução da FC e PAM, mesmo que clinicamente não significativo. Em cadelas submetidas a procedimento cirúrgico, Andreoni e Hughes (2009) descreveram que a anestesia com propofol na taxa em torno de 0,33mg/kg/min, associado ao fentanil (30 mcg/kg/minuto), promoveram estabilidade cardiovascular e plano anestésico e analgésico satisfatório, porém foi administrado conjuntamente atropina.

### 3.3 Sulfato de Magnésio

O papel multifacetado do magnésio nas células levou pesquisadores e médicos a explorar os efeitos da infusão do sulfato de magnésio como um complemento à terapia para várias condições, dentre elas, no manejo anestésico e da dor. O magnésio é proposto como agente adjuvante à anestesia, devido seus efeitos perioperatório na redução do requerimento dos anestésicos e analgésicos, na atenuação da nocicepção transoperatória e incremento da analgesia pós-operatória (HERROEDER et al., 2011; RODRIGUES-RUBIO et al. 2017).

O magnésio é o quarto cátion mais comum no organismo, sendo o segundo mais abundante no meio intracelular. Noventa por cento desse magnésio intracelular está ligado a matrizes orgânicas. Já o magnésio sérico compreende apenas aproximadamente 0,3% do magnésio corporal total, onde está presente em três estados - ionizado (62%), ligado à proteína (33%), principalmente à albumina, e complexado com ânions, como citrato e fosfato (5%) (FAWCETT et al., 1999).

Este íon possui papel fundamental em variadas funções celulares servindo como um cofator em muitas reações enzimáticas e atuando em variados processos fisiológicos, como contração muscular, atividade neuronal, controle no tônus vasomotor, liberação de neurotransmissores, entre outros (FAWCETT et al., 1999). Em muitos desses processos, sua ação está relacionada a regulação de influxo de cálcio na célula, sendo considerado antagonista fisiológico do íon cálcio (ISERI; FRENCH, 1984; NAKAIGAWA et al., 1997; HERROEDER et al., 2011). Evidências sugerem que a estimulação dolorosa pode produzir um aumento do cálcio intracelular em neurônios nociceptivos, influenciando a excitabilidade da célula (CODERRE et al. 1993).

Embora o magnésio não tenha efeito antinociceptivo direto, seu mecanismo de ação relaciona-se com o antagonismo dos receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA). A ativação deste receptor demonstrou ser essencial para induzir e manter a sensibilização central. Os canais do receptor NMDA são abertos pela despolarização da membrana induzida pela liberação sustentada de glutamato e neuropeptídeos, incluindo a substância P e calcitonina. A ativação de receptores NMDA leva à entrada de  $Ca^{2+}$  na célula, iniciando uma série de sensibilização central (SHIN et al., 2020). O magnésio extracelular bloqueia os receptores NMDA de maneira voltagem-dependente. Este antagonismo altera o processamento da dor, reduzindo a indução e manutenção da sensibilização central da estimulação nociceptiva (PAECH et al., 2006).

Detalhes do mecanismo relacionados a ação depressora do MgSO<sub>4</sub> no SNC, com consequente redução do requerimento dos anestésicos hipnóticos, ainda permanecem sem explicação exata. Sugere-se o antagonismo competitivo com os canais de cálcio no hipocampo pré-sináptico no SNC (SASAKI et al. 2002), em conjunto com sua ação na atenuação da liberação das catecolaminas pela medula adrenal e nas terminações nervosas adrenérgicas, além do antagonismo do íon cálcio na musculatura lisa vascular (FAWCETT et al., 1999; HERROEDER et al., 2011). Essas características promovem também efeito modulador na resposta hemodinâmica ao estresse, como intubação endotraqueal (FAWCETT et al., 1999; MENDONÇA et al., 2017). Além disso, o magnésio inibe a liberação de acetilcolina na placa motora, potencializando assim as ações dos bloqueadores neuromusculares (GUPTA et al., 2006; RODRIGUES-RUBIO et al., 2017).

Após sua administração intravenosa, o sulfato de magnésio tem início de ação imediato, com pico de efeito em 10 minutos e duração de ação de 30 minutos (REBOLLAR et al., 2017). Possui rápida eliminação renal, com a meia vida plasmática de 13 minutos após administração em bolus (NAKAYAMA et al., 1999), sendo necessário sua administração em infusão contínua para a manutenção constante da concentração sérica em níveis terapêuticos (GANEM et al., 1996).

A concentração sérica fisiológica de magnésio total em cães varia entre 0.6 mmol/L a 1.2 mmol/L (1.5-3.0 mg/dl) (BATEMAN, 2017) possuindo um elevado índice terapêutico (SANG- HWAN, 2013). Em medicina, o aumento excessivo nas concentrações plasmáticas de magnésio pode resultar em hipotensão, fibrilação ventricular, depressão respiratória, náusea e vômito (MORISAKI et al. 2000; HERROEDER et al., 2011). Relata-se parada cardíaca em concentrações séricas de magnésio total acima de 6.0-7.5 mmol/L (MORISAKI et al., 2000).

Em veterinária, em dois casos (um cão e um gato) as principais características clínicas da sobredose iatrogênica de magnésio (concentrações de magnésio ionizado variando de 3,47 a 4,64 mmol/L) apresentadas foram: vômito, hipotensão, bradicardia, paralisia flácida e depressão de consciência grave (JACKSON; DROBATZ, 2004). O tratamento suporte para toxicidade com magnésio consistiu em administração intravenosa de gluconato de cálcio, fluidoterapia, suporte ventilatório e circulatório, e em alguns casos administração de diuréticos.

Nakaigawa e colaboradores (1997), administraram sulfato de magnésio aos cães nas doses de 60-120 mg/kg, relatando que o sulfato de magnésio reduz a resistência vascular sistêmica, pressão arterial e frequência cardíaca de forma dose dependente, enquanto manteve o débito cardíaco (DC) e não promoveu arritmia. Adicionalmente, Nakayama e colaboradores

(1999) concluíram que cães anestesiados em infusão contínua de sulfato de magnésio na taxa de 0.12 mEq/kg/minuto (13.8mg/kg/min), a concentração sérica de magnésio de 12.2 mEq/L (6.1 mmol/L) foi atingida em 16 minutos e não foram observadas alterações hemodinâmicas importantes até esta concentração.

Por outro lado, Ganem e colaboradores (1996) avaliaram os efeitos da hipermagneseemia sobre a função renal de cães anestesiados com pentobarbital e utilizaram sulfato de magnésio na dose de 140 mg/kg administrados em 15 minutos, seguido de 80 mg/kg/h. Os autores concluíram que nesta dose o magnésio não alterou a hemodinâmica renal dos animais.

Devido à escassez de estudos clínicos em cães, os regimes habituais da administração de sulfato de magnésio pela via intravenosa baseiam-se na literatura humana, com dose inicial de 30-50 mg/kg em 15 minutos, seguida por uma dose de infusão contínua de manutenção de 6-25 mg/kg/h (RIOJA et al., 2012; SANG-HAWAN, 2013). Os volumes totais infundidos não promoveram instabilidade cardiovascular nem alteração da hemostasia dos cães avaliados (ANAGNOSTOU et al., 2008; RIOJA et al., 2012; JOHNSON et al., 2016).

Diversos estudos clínicos, revisões de artigos e meta-análises relataram a adição do sulfato de magnésio aos protocolos anestésicos em variados procedimentos cirúrgicos em humanos (ALBRECHT et al., 2003; SEYHAN et al. 2006; JARAHZADEH et al., 2016; RODRIGUEZ-RUBIO et al., 2017; MEDONÇA et al., 2020). A maioria destes trabalhos demonstraram que a infusão de MgSO<sub>4</sub> reduziu o requerimento dos anestésicos voláteis (OLGUN et al. 2012) e injetáveis como propofol (SEYHAN et al. 2006; KHAFAGY et al. 2007; RODRIGUEZ-RUBIO et al., 2017; WALIA et al., 2018) com redução também dos fármacos analgésicos administrados no transoperatório como remifentanil (TELICI et al., 2002), fentanil (RODRIGUEZ-RUBIO et al., 2017) e alfentanil (MEDONÇA et al., 2020). Observou-se também que durante o pós-operatório houve melhor analgesia e conforto dos pacientes (RODRIGUEZ-RUBIO et al., 2017) com redução do consumo de opióides neste período (SEYHAN et al. 2006; KHAFAGY et al. 2007; MEDONÇA et al., 2020).

Sugere-se também a ação do MgSO<sub>4</sub> na redução da dose e no prolongamento do efeito dos bloqueadores neuromusculares (GUPTA et al., 2006; SEYHAN et al. 2006; RODRIGUEZ-RUBIO et al., 2017). Outros benefícios potenciais de sua administração incluem a diminuição da incidência de tremores musculares (70-90%), com redução do consumo de oxigênio promovendo maior conforto ao paciente no pós-operatório (SANG-HWAN, 2013) e a atenuação da resposta ao estresse na intubação traqueal, com inibição de liberação de

catecolaminas, principalmente noradrenalina (JAMES et al., 1989; FAWCETT et al., 1999; MENDONÇA et al., 2017).

Por outro lado, alguns trabalhos não forneceram evidências convincentes de que a administração perioperatória de magnésio tenha efeitos favoráveis na intensidade da dor pós-operatória e na redução da necessidade de analgésicos e anestésicos, para justificar seu uso (KO et al., 2001; PAECH et al., 2006; LYSAKOWSKI et al., 2007; RYU et al. 2008).

Os escassos estudos disponíveis em medicina veterinária apresentam resultados conflitantes (ANAGNOSTOU et al., 2008; RIOJA et al., 2012; BAHRENBERG et al., 2015; JOHNSON et al., 2016; ADAMI et al., 2016; LARDONE et al., 2017; GOMES et al., 2020).

Em cadelas submetidas a ovariohisterectomia (OH), as doses de tiopental e halotano administradas foram reduzidas nos pacientes que receberam  $MgSO_4$  no intraoperatório (ANAGNOSTOU et al., 2008). Já em cadelas anestesiadas com isoflurano para o mesmo procedimento cirúrgico, a administração de  $MgSO_4$  (atingindo um nível sérico médio de 1,35 mmol/L), não reduziu o requerimento do anestésico, nem beneficiou a analgesia pós-operatória (RIOJA et al., 2012). Assim como no estudo de Johnson e colaboradores (2016) em que a adição de sulfato de magnésio ao propofol em cães anestesiados com sevoflurano, não reduziu sua concentração alveolar mínima (CAM), nem potencializou o efeito redutor no anestésico pelo propofol, mesmo com o aumento sérico de magnésio para 1,2 mmol/L.

O uso do sulfato de magnésio como adjuvante também foi proposto nas diferentes técnicas de anestesia regional, seja via intraperitoneal (GOMES et al., 2020), intratecal (ADAMI et al., 2016) ou peridural (BAHRENBERG et al., 2015; LARDONE et al., 2017). Por exemplo, a combinação de ropivacaina e magnésio pela via intraperitoneal reduziu o uso intraoperatório de fentanil no controle da resposta cardiovascular causada pela estimulação cirúrgica, mas forneceu mínimo benefício na analgesia pós-operatória das cadelas submetidas à OH (GOMES et al., 2020).

Já em outro estudo, Adami e colaboradores (2016) demonstraram um aumento de intensidade e prolongamento da analgesia, com menor necessidade de resgate analgésico (com fentanil) em cães submetidos a cirurgia ortopédica utilizando sulfato de magnésio na dose de 2mg/kg associado a ropivacaina pela via espinhal. Em contrapartida, Lardone e colaboradores (2016) ao utilizarem o agente em mesma dose pela via epidural não notaram analgesia intraoperatória superior quando comparado ao grupo controle. Pela mesma via de administração, ao avaliarem o aumento nos limiares mecânicos pelo dispositivo de Von Frey,



o sulfato de magnésio apresentou efeito antinociceptivo similar ao produzido pela morfina epidural, sem causar nenhum déficit motor (BAHRENBERG et al., 2015).

## **4 METODOLOGIA GERAL**

### **4.1 Seleção dos Animais**

O presente estudo foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais do ICBS da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/ICBS-UFRJ), sob o número de protocolo 02/2021 (Anexo A). Todos os tutores foram informados quanto ao estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo B).

Foram selecionadas 32 cadelas, com idade entre 8 meses e 6 anos, com peso corporal entre 6 e 22 quilos (kg) e com escore corporal entre 3 e 4 em uma escala de 1 a 5. Antes da admissão no estudo, todos os animais passaram por exame físico e coleta de amostra sanguínea para avaliação de hemograma e dosagem de bioquímica sérica. As cadelas foram classificadas de acordo com a escala de classificação de risco *American Society of Anesthesiologists* (ASA) como ASA I. Os critérios de exclusão foram: cadelas que recebiam analgésicos ou anti-inflamatórios previamente ao estudo, condição clínica geral ruim e/ou comportamento excessivamente agressivo.

### **4.2 Protocolo Experimental**

O estudo seguiu delineamento prospectivo, randomizado, controlado e cego. Dessa maneira, as cadelas foram distribuídas aleatoriamente em quatro grupos contendo 8 animais cada, de acordo com o protocolo anestésico descrito no quadro 1. As soluções dos tratamentos sorteados foram preparadas e rotuladas por um auxiliar de anestesia, de acordo com o peso dos animais. Este auxiliar não participou da anestesia, da coleta ou análise de dados dos pacientes. As seringas com os tratamentos eram então enviadas para a sala de cirurgia, de forma que as duas anestesistas não tivessem conhecimento dos medicamentos contidos. Todas as cadelas foram avaliadas, anestesiadas e monitoradas simultaneamente pelas mesmas anestesistas durante todo o estudo. As seringas dos tratamentos eram indistinguíveis em termos de cor, peso, odor e volume.

**Quadro 1:** Grupos e seus respectivos protocolos anestésicos: sulfato de magnésio ou salina, fentanil dose alta ou baixa, propofol

GRUPO	MEDICAÇÃO CO-INDUÇÃO	INDUÇÃO	MANUTENÇÃO
<b>PFA (N= 8)</b>	(1) Salina (NaCl 0.9%) 0.5 ml/kg IV durante 15 minutos  (2) Fentanil (alta) (50 mcg/ml) - Dose 5 mcg/kg (0.1 ml/kg), IV durante 2 minutos	3) Propofol (1%) 1 mg/kg/min IV dose-efeito	(1) Salina CRI 0.3 ml/kg/hora, IV  (2) Fentanil CRI 10 mcg/kg/hora (0.2 ml kg/hora), IV  (3) Propofol CRI 0.1 - 0.6 mg/kg/min, IV
<b>PMFA (N= 8)</b>	(1) MgSO <sub>4</sub> (10%) Dose 50 mg/kg (0.5ml/ kg), IV durante 15 minutos  (2) Fentanil (alta) (50 mcg/ml) - Dose 5 mcg/kg (0.1 ml/kg), IV durante 2 minutos	3) Propofol (1%) 1 mg/kg/min IV dose-efeito	(1) MgSO <sub>4</sub> CRI 30mg/kg/hora (0.3 ml kg/hora), IV  (2) Fentanil CRI 10 mcg/kg/hora (0.2 ml kg/hora), IV  (3) Propofol CRI 0.1 - 0.6 mg/kg/min, IV
<b>PMFB (N= 8)</b>	(1) MgSO <sub>4</sub> (10%) Dose 50 mg/kg (0.5ml/ kg), IV durante 15 minutos  (2) Fentanil (baixa) (25 mcg/ml ou 0.0025%) 2.5 mcg/kg <sup>1</sup> (0.1 ml/kg), IV, durante 2 minutos	3) Propofol (1%) 1 mg/kg/min IV dose-efeito	(1) MgSO <sub>4</sub> CRI 30mg/kg/hora (0.3 ml kg/hora), IV  (2) Fentanil CRI mcg/kg/hora (0.2 ml kg/hora), IV  (3) Propofol CRI 0.1 - 0.6 mg/kg/min, IV
<b>PFB (N= 8)</b>	(1) Salina (NaCl 0.9%) 0.5 ml/kg IV durante 15 minutos  (2) Fentanil (baixa) (25 mcg/ml ou 0.0025%) 2.5 mcg/kg <sup>1</sup> (0.1 ml/kg), IV, durante 2 minutos	3) Propofol (1%) 1 mg/kg/min IV dose-efeito	(1) Salina CRI 0.3 ml/kg/hora, IV  (2) Fentanil CRI mcg/kg/hora (0.2 ml kg/hora), IV  (3) Propofol CRI 0.1 - 0.6 mg/kg/min, IV

Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB). Intramuscular (IM); Intravenoso (IV); Taxa de infusão contínua (CRI). (1) Bomba de infusão contendo solução salina ou magnésio; (2) Bomba de infusão contendo uma das soluções de fentanil (alta ou baixa dose); (3) Bomba de infusão contendo propofol. Doses e concentração dos fármacos são descritas no quadro.

### 4.3 Delineamento Experimental

Para a realização da cirurgia, os animais foram submetidos a jejum alimentar de oito horas e hídrico de duas horas. No dia do procedimento cirúrgico, as cadelas foram aclimatadas por 30 minutos em baia individual antes da realização de qualquer procedimento. Após esse período, foi realizado um novo exame físico e o registro dos valores basais (Tb) através da frequência cardíaca (FC) por ausculta torácica em batimentos por minuto (bpm), respiratória (FR) por observação de movimentos toracoabdominais por minuto (mpm), pressão arterial sistólica (PAS) em milímetros de mercúrio (mmHg) monitorada indiretamente por doppler com esfigmomanômetro, (DV 620V; MEDMEGA, Franca, São Paulo, Brasil) utilizando manguito de tamanho apropriado (30-40% da circunferência do membro torácico distal (média de cinco medições consecutivas), temperatura retal (TR) em mmHg, por meio de um termômetro e escore de sedação (GURNEY; CRIPPS; MOSING, 2008) (Anexo C).

Após avaliação basal, realizou-se a administração de acepromazina 0,02mg/kg pela via intramuscular (IM). Vinte minutos após a administração da medicação pré-anestésica (TMPA) os animais foram reavaliados quanto aos parâmetros fisiológicos e grau de sedação segundo escala de Gurney, Cripps e Mosing (2008). Essa escala de sedação compreende a avaliação de postura espontânea, reflexo palpebral, posição do globo ocular, resposta ao som, resistência ao decúbito lateral e aparência geral do animal. Os valores variam entre zero, (nenhuma sedação) e quinze (boa sedação).

Na sequência foi realizada a tricotomia do campo cirúrgico, do membro torácico e pélvico esquerdos, seguido de cateterização da veia cefálica com cateter 22G (0.7 mm x 19 mm), conectado a um dispositivo de três vias, para a administração intravenosa dos tratamentos e cateterização da veia safena com cateter 22G (0.7 mm x 19 mm, Solidor), para administração de fluidoterapia. Neste momento foi administrado pela via subcutânea antibiótico Amoxicilina (15 mg/ kg, Agemoxi; Agener União, São Paulo, Brasil). Os animais eram então transferidos para o centro cirúrgico.

A anestesia iniciava com os fármacos co-indutores utilizando bomba de infusão de seringa (DAS400; SDAMED, Campinas, São Paulo, Brasil) (Figura 1). Iniciava-se com a administração da bomba 1, após o término iniciava-se a bomba 2, atribuídas da seguinte forma:

- (1) NaCl 0.9% ou MgSO<sub>4</sub> 10% (Samtec; Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil) – ajustado para a taxa de 0.5 ml/kg durante 15 minutos.
- (2) Fentanil\* (alta ou baixa dose) (50mcg/ml ou 25mcg/ml) (Fentanest; Cristália, Itapira, São Paulo, Brasil) – ajustado para taxa de 0.1 ml/kg durante 2 minutos.

\*A fim de atingir as taxas de infusão de fentanil com volumes iguais, para grupo fentanil alta dose foi utilizado a solução de fentanil 50mcg/ml, enquanto para o grupo fentanil baixa dose, a solução fentanil puro era diluída na proporção de 1:1 com solução salina, com concentração final de 25 mcg/ml.



Figura 1. Bomba de infusão de seringa DAS400; SDAMED, Campinas, São Paulo, Brasil. Bomba 1: NaCl 0.9% ou MgSO<sub>4</sub> 10%; Bomba 2: Fentanil alta ou baixa dose; Bomba 3: Propofol

Os parâmetros fisiológicos foram monitorados e registrados nos tempos a seguir: imediatamente antes da administração de Salina ou MgSO<sub>4</sub> (T0); 5 e 10 minutos da administração de Salina ou MgSO<sub>4</sub> (T1 e T2 respectivamente); no fim da administração de

Salina ou MgSO<sub>4</sub> (T3) e imediatamente após a administração de Fentanil (baixa ou alta dose) (T4).

Após o término da administração da bomba 2, foi realizada a indução anestésica com propofol (Propofol; Dongkook Pharm, Coréia do Sul) na taxa de 1 mg/kg durante 60 segundos, administrada por bomba de seringa (3), até que os pacientes apresentassem inconsciência e perda do tônus de mandíbula que permitisse a intubação orotraqueal. Ato contínuo, o animal foi intubado com sonda endotraqueal adequada e conectado a um circuito respiratório fechado, com fluxo de oxigênio de 50 ml/kg/min. As condições de intubação e qualidade de indução foram pontuadas em boa, regular e ruim (Quadro 2), assim como a dose total de propofol administrada e as variáveis fisiológicas registradas imediatamente após a indução da anestesia (T5) (Figura 2).

A anestesia geral era iniciada pela infusão contínua (CRI) de propofol na taxa de 0.6 mg//kg/min com a bomba de infusão (3) conectada ao dispositivo de 3 vias. Ao mesmo tempo as bombas (1) e (2) contendo salina ou MgSO<sub>4</sub> e fentanil (baixa ou alta dose) respectivamente, eram acionadas. A solução de Ringer Lactato a partir deste momento foi administrada na taxa de 3 ml/kg/hora utilizando bomba de infusão de equipo (DAS102; SDAMED, Campinas, São Paulo, Brasil). Todos os animais foram mantidos em respiração espontânea sobre um tapete de aquecimento elétrico, coberto com uma toalha, para reduzir a perda de temperatura. Sendo mantidos em decúbito esternal durante 10 minutos, para estabilização do plano anestésico e assegurar o nível ideal de concentração plasmática de fentanil e propofol antes do estímulo cirúrgico.

Após este tempo, a cadela era posicionada em decúbito dorsal, com preparo e antisepsia do campo cirúrgico e iniciava-se a cirurgia de ovariectomia conforme técnica descrita por Bencharif et al. (2010). Os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelos mesmos cirurgião e auxiliar para padronização da manipulação cirúrgica e tempo de cirurgia

Durante a anestesia, os seguintes parâmetros foram avaliados por meio de monitor multiparamétrico (SDAMONITOR 8; SDAMED, Campinas, São Paulo, Brasil) (Figura 2): frequência cardíaca e ritmo cardíaco por eletrocardiografia (ECG – bpm), oximetria de pulso (SpO<sub>2</sub> - %), frequência respiratória (mpm) e fração expirada de CO<sub>2</sub>, (EtCO<sub>2</sub> – mmHg), pressão arterial não invasiva pelo método oscilométrico (PAS, PAD, PAM – mmHg), temperatura corporal por meio de termômetro esofágico (T° C) e PAS – mmHg por método doppler. Além disso, foram avaliados relaxamento de tônus mandibular, posição de globo ocular e reflexo palpebral, sendo os valores registrados a cada 5 minutos até a extubação. Todas

as variáveis foram avaliadas pelas duas anestesistas sem conhecimento do grupo a que os animais pertenciam.

Ao final do procedimento cirúrgico, a administração de propofol e os demais tratamentos foram interrompidos e foi permitido ao paciente despertar sob ar ambiente.

No período pós-operatório, após a avaliação dos parâmetros fisiológicos e comportamento de dor, eram administrados Dipirona (25mg/kg, Analges V, Agener União, São Paulo, Brasil). E Meloxicam (0,1mg/kg, Maxicam 0.2%; Ourofino, Cajamar, São Paulo, Brasil), pela via intravenosa e subcutânea, respectivamente. A cadela era liberada para casa após conseguir permanecer em posição quadrupedal, sem ataxia. Todos os animais foram liberados com prescrição de antibiótico (Amoxicilina, 15 mg/kg, a cada 12 horas, durante 5 dias), anti-inflamatório não esteroideal (Meloxicam, 0,1 mg/kg, a cada 24 horas, durante 3 dias) e dipirona (25 mg/kg, a cada 8 horas, durante 5 dias).



Figura 2. Monitor multiparamétrico (SDAMONITOR 8; SDAMED, Campinas, São Paulo, Brasil) empregado em cadelas sedadas com acepromazina e anestesiadas com CRI de propofol associada a infusão de salina ou sulfato de magnésio e/ou fentanil alta ou baixa dose submetidas a ovariectomia eletiva

#### 4.3.1 Dose de propofol necessária para intubação endotraqueal e manutenção anestésica

A anestesia foi induzida com propofol pela via intravenosa a 1 mg/kg/min, administrados por bomba de seringa (3) até que fossem observados perda de reflexos protetores para intubação orotraqueal. O ponto final da administração de propofol foi considerado quando o paciente mantivesse em decúbito lateral, inconsciente com redução do tônus mandibular suficiente para permitir a intubação da traqueia.

A manutenção anestésica iniciou-se na taxa de 0,6 mg/kg/min. O propofol foi ajustado de modo a manter o plano anestésico adequado através das avaliações, em intervalos de 5 minutos, da estabilidade dos parâmetros cardiorrespiratórios, do tônus de mandíbula mínimo, rotação ventromedial dos olhos e ausência de reflexos palpebrais. Caso fosse observado aumento da profundidade anestésica, caracterizada pela diminuição de FC, FR e PAS, com globo ocular centralizado, ausência de reflexo palpebral e do tônus mandibular, realizava-se a redução de 0,1 mg/kg/min na dose de infusão de propofol. Em caso de superficialização do plano anestésico, caracterizada por aumento de FC, FR e PAS, movimentação espontânea, centralização do globo ocular com marcado reflexo palpebral e/ou tônus mandibular realizava-se administração de 1 mg/kg de propofol, seguido de aumento da dose de manutenção em 0,1 mg/kg/min. A taxa mínima de infusão (MIR) de propofol no transoperatório (mg/kg/min) foi calculada pelo volume de propofol total administrado multiplicado pela concentração do propofol (10 mg/ml) dividido pelo peso do paciente e o tempo total de anestesia (Tempo de anestesia: imediatamente após a indução anestésica e término da cirurgia e infusão dos tratamentos)

#### **4.3.2 Avaliação do estímulo nociceptivo trans-operatório**

Para esta avaliação foram designados momentos de estímulo algíco cirúrgico, tais como: Incisão de pele (T6), acesso a cavidade abdominal (T7); tração do ovário direito (T8) e esquerdo (T9); retirada do corpo do útero (T10); fechamento de musculatura (T11) (Figura 3).

Ao realizar estas manobras cirúrgicas os anestesistas determinaram a efetividade da antinocicepção por meio do aumento de 20% em mais de duas variáveis (FC, PAS e/ou FR) em relação aos valores registrados antes da incisão cirúrgica. Em caso de resposta nociceptiva positiva, o animal recebia 2.5 mcg/kg de fentanil por via intravenosa durante 30 segundos.



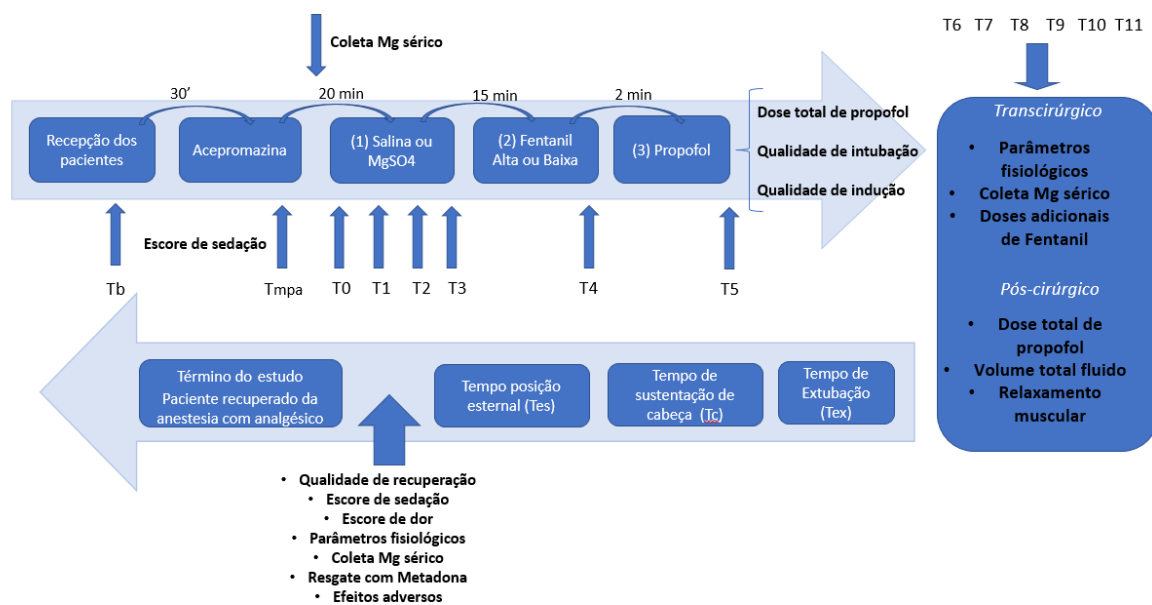


Figura 3. Delineamento experimental com aferição de parâmetros cardiorrespiratórios nos tempos: Tb = após aclimatação dos animais; Tmpa = 20 minutos após acepromazina; T0 = previamente a administração de MgSO<sub>4</sub> ou NaCl 0,9% ; T1 e T2= 5 e 10 minutos durante a administração de MgSO<sub>4</sub> ou NaCl 0,9%; T3 = imediatamente após a administração de MgSO<sub>4</sub> ou NaCl 0,9%; T4 = após administração de fentanil alta ou baixa dose T5 = imediatamente após a intubação; T6 = após incisão de pele; T7 = acesso a cavidade abdominal; T8 = tração do ovário direito; T9 = tração do ovário esquerdo; T10 = retirada do corpo do útero; T11 = após fechamento de pele; Trec = Após posicionamento esternal do paciente durante a recuperação anestésica

### 4.3.3 Estabilidade cardiorrespiratória

Foi instituído como protocolo para eventos de hipotensão, caracterizada por pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg, ajuste do plano anestésico com redução da taxa de propofol administrada (já descrito), se após 5 minutos não houvesse melhora na pressão, realizava-se desafio volêmico com ringer lactato na taxa de 10 ml/kg durante 10 minutos, após este tempo, na ausência de resposta, administrava-se efedrina na dose de 0,1 mg/kg. Se mesmo com essas manobras a hipotensão permanecesse administrava-se dopamina em CRI na dose inicial de 10 mcg/kg/min, de modo a manter a PAS entre 90 e 120 mmHg.

Em caso de bradicardia, caracterizada por FC menor que 50 bpm, independente dos valores de pressão arterial, administrava-se atropina na dose de 0,02 mg/kg pela via intravenosa.

A necessidade de administração de desafio volêmico, efedrina, dopamina e/ou atropina foram registradas.

Caso ocorresse apneia ou depressão respiratória caracterizada por SpO<sub>2</sub><93% e/ou EtCO<sub>2</sub>> 60 mmHg por mais de 2 minutos, os pacientes eram ventilados manualmente mantendo a frequência em 10 mpm até o retorno desses parâmetros aos limites normais.

Os parâmetros cardiorrespiratórios foram aferidos e registrados a cada 5 minutos até o final do procedimento anestésico. Durante o período transanestésico, a ocorrência de complicações anestésicas como apneia, hipotensão arterial, bradicardia, hipotermia, espasmos musculares, tremores, vômito, entre outros, foram registrados.

#### 4.3.4 Qualidade do procedimento anestésico

Em relação a qualidade de indução anestésica e intubação endotraqueal do paciente, foi avaliada pelas duas anestesistas em boa, regular e ruim (Quadro 2). O relaxamento muscular foi avaliado de modo subjetivo, observando o escore conferido pelo cirurgião durante o procedimento cirúrgico, avaliando o tônus da parede abdominal e os acessos ao pedículo ovariano direito, esquerdo e ao corpo do útero. Para esta finalidade foi avaliado como adequado ou inadequado. A qualidade de recuperação anestésica foi pontuada também pelas anestesistas utilizando uma escala numérica de 5 pontos (Quadro 2).

**Quadro 2**– Escala descritiva simples de escores de: qualidade de intubação anestésica, qualidade de indução anestésica, qualidade de relaxamento muscular e qualidade de recuperação anestésica, em cadelas submetidas a OH, anestesiadas em CRI de propofol associada a infusão de salina ou sulfato de magnésio e/ou fentanil alta ou baixa dose.

<b>Qualidade de Intubação Anestésica (Adaptado de Covey-Crump e Murrison, 2008)</b>	
1- BOA	Sem deglutição, tosse, movimento de língua ou mandíbula
2- REGULAR	Discreto movimento de língua/mandíbula, discreta tosse
3- RUIM	Marcado movimento de língua/mandíbula, presença de deglutição ou tosse
<b>Qualidade de Indução Anestésica (Adaptado de Covey-Crump e Murrison, 2008)</b>	
1- BOA	Sem excitação
2- REGULAR	Discreta excitação, contração muscular ou movimento dos membros
3- RUIM	Excitação acentuada, espasmos musculares, pedalar dos membros, movimento de cabeça ou vocalização.
<b>Relaxamento Muscular</b>	
1- ADEQUADO	Tônus muscular ausente ou leve.
2- INADEQUADO	Tônus muscular importante, contrações sem estímulo cirúrgico.

## Continuação Quadro 2

<b>Qualidade de recuperação da anestesia (Rioja et al. 2012)</b>	
1.	Quieto, calmo, respirando normalmente, sem excitação ou sinais de dor por pelo menos 15 minutos após a extubação.
2.	Alguma vocalização, mas sem excitação durante os primeiros 15 minutos após extubação, sem dor, relaxado em resposta ao contato humano.
3.	Excitação moderada com alguma vocalização durante os primeiros 15 minutos após a extubação, sem dor, melhora em resposta ao contato humano, mas continua vocalizando
4.	Vocalizando, muito excitado, mas sem dor em alguns momentos 15 minutos após a extubação, não melhora em resposta ao contato humano.
5.	Com Dor

### 4.3.5 Avaliação pós-operatória

No período pós-operatório, as mesmas duas anestesistas, avaliaram as cadelas quanto a qualidade de recuperação anestésica, sendo pontuada através do Sistema de escore de 5 pontos numéricos (Rioja et al. 2012) (Quadro 2).

Foram registrados neste período os tempos de: extubação, sustentação de cabeça e posição esternal:

- I. Tempo de extubação: período compreendido entre a interrupção da administração do propofol e a retirada do tubo endotraqueal, perante o reflexo de deglutição para proteger a via aérea (Tex);
- II. Tempo para sustentar a cabeça: período compreendido entre a interrupção da administração do propofol e o momento em que o animal consegue manter a cabeça erguida (Tc);
- III. Tempo para posição esternal: período compreendido entre a interrupção da administração do propofol e o momento em que o animal se posiciona em decúbito esternal (Tes);

Imediatamente a partir do alcance da posição esternal, os animais foram também avaliados quanto aos parâmetros fisiológicos, grau de sedação e comportamento de dor através

da Escala Composta de Dor de Glasgow – Forma Abreviada (GCMPS-SF) (Reid et al. 2007) (GCMPS-SF de 0 = sem dor a 24 = dor máxima) (Anexo D). A pontuação de dor CMPS-SF incluiu 30 opções de descrições com seis categorias comportamentais. Durante a avaliação, cada cão foi inicialmente avaliado visualmente pelo seu comportamento. Em seguida, a área próxima à incisão (5cm) foi gentilmente palpada usando os dedos, e a reação do cão foi avaliada e registrada. Finalmente, o cão foi estimulado a se movimentar, para observação da mobilidade, reações e mudanças comportamentais (Figura 4).



Figura 4: Avaliação de dor pós-operatória após alcance da posição esternal das cadelas sedadas com acepromazina e anestesiadas com CRI de propofol associada a infusão de salina ou sulfato de magnésio e/ou fentanil alta ou baixa dose submetidas a ovariectomia eletiva. A) Cadela em posição esternal. B) Avaliação da reação à palpação da ferida. C) Cadela sendo estimulada a se movimentar.

Após avaliação do paciente, eram administrados dipirona sódica (25 mg/kg IV) e meloxicam (0,1 mg/kg SC). A analgesia de resgate foi fornecida com metadona (0,1 mg/kg IV; Mytedom; Cristália, Itapira, São Paulo, Brasil) quando GCMPS-SF  $\geq 6$  (limiar analgésico pré-determinado para esta escala) (Reid et al. 2007). Caso fosse administrado metadona, 20 minutos após, uma nova avaliação era realizada, caso a pontuação GCMPS-SF permanecesse  $\geq 6/24$ , dose adicional era administrada. O número de cadelas que necessitaram resgate analgésico e o número de resgates administrados foram registrados.

Além disso, episódios de tremor muscular, sialorréia e vômitos pós-operatórios, mioclonia, opistótono, e rigidez dos membros foram monitorados e registrados durante o período que as cadelas permaneceram no estudo.

#### **4.3.6 Análise da concentração sérica de magnésio total**

Amostras de sangue no volume de 1 ml foram coletadas da veia jugular ou veia cefálica direita, para análise da concentração sérica de magnésio total nos momentos:

- 1- Pré-operatório Tmpa (basal)
- 2- Momento T9 (Tração ovário esquerdo)
- 3- Momento TREC (Avaliação comportamento de dor)

## **5 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Idade, peso, tempo de cirurgia, tempo de anestesia, Dose de indução de propofol, taxa média de infusão de propofol, frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, tempo de extubação, tempo para sustentação da cabeça, tempo para posição esternal e concentração sérica de magnésio foram comparados entre grupos usando análise de variância (ANOVA) seguido do teste de Tukey. Escores de sedação pré e pós-anestesia, qualidade de indução, qualidade de intubação, qualidade de relaxamento, qualidade de recuperação anestésica e avaliação de dor pós-operatória foram avaliados através da escala de Glasgow foram comparados usando o teste de Kruskal-Wallis seguido da correção de Dunn para comparações múltiplas. Doses adicionais, resgate analgésico e os efeitos adversos foram avaliados através da tabela de contingência com teste exato de Fisher,  $P < 0,05$  foi considerado suficiente para rejeitar  $H_0$ . Análise estatística foi realizada utilizando o software GraphPad Prism versão 6.0 (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, EUA).

## **6 RESULTADOS**

### **6.1 Dados da População e Tempo de Procedimento**

Todos os animais que participaram do presente estudo foram considerados hígidos com base nos resultados do exame físico e exames laboratoriais e não haviam recebido nenhuma terapia medicamentosa considerada passível de alterar a ação dos agentes analgésicos e

anestésicos utilizados no estudo. As cirurgias ocorreram sem nenhuma complicação e todas as cadelas receberam alta 2 horas após o término da cirurgia.

Grupos PMFA, PFA, PMFB, PFB, foram homogêneos em peso, idade, tempo de anestesia e tempo de cirurgia (Quadro 3).

A medicação pré-anestésica foi desprovida de efeitos indesejáveis e o escore de sedação realizado 20 minutos após sua administração foi semelhante em todos os grupos, a qualidade de sedação foi discreta, sendo necessário contenção física para a venóclise e tricotomia (Quadro 4).

Quadro 3: Dados demográficos, tempo de cirurgia (minutos – min) e tempo de anestesia (min), (média  $\pm$  desvio padrão), das cadelas submetidas a OH. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).

	Grupos				Valor <i>p</i>
	PMFA (n=8)	PFA (n=8)	PMFB (n=8)	PFB (n=8)	
<b>Peso (kg)</b>	13,7 $\pm$ 1,4	14,9 $\pm$ 1,8	11,6 $\pm$ 1,7	12,6 $\pm$ 1,8	0,5524
<b>Idade (Anos)</b>	1,8 $\pm$ 0,5	2,4 $\pm$ 0,5	3,4 $\pm$ 0,6	3,8 $\pm$ 0,5	0,0664
<b>Tempo de Cirurgia (min)</b>	31,5 $\pm$ 1,2	32,4 $\pm$ 1,2	34,2 $\pm$ 2,4	34,5 $\pm$ 2,4	0,6442
<b>Tempo de Anestesia (min)</b>	53,3 $\pm$ 1,7	53,3 $\pm$ 1,3	56,9 $\pm$ 3,1	56,6 $\pm$ 2,8	0,5207

Análise de variância (ANOVA) seguido do teste de TUKEY

Quadro 4: Escore de sedação pré- MPA e pós MPA (mediana e valor máximo e mínimo) das cadelas submetidas a OH. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).

Grupos	Sedação pré-MPA	Sedação pós-MPA
<b>PMFA</b>	2 (1-4)	5 (4-7)
<b>PFA</b>	3 (1-4)	5,5 (4-9)
<b>PMFB</b>	5 (2-6)	5 (2-6)
<b>PFB</b>	4 (2-6)	4 (2-6)

Teste de Kruskal-Wallis seguido da correção de Dunn

## 6.2 Requerimento Perioperatório de Propofol e Fentanil

Com relação à dose média de propofol necessária para indução anestésica não houve diferença estatística entre os grupos (Quadro 4). Um paciente do grupo PFA e um do grupo PMFB necessitaram de um bolus adicional de propofol (1 mg/kg) após a intubação endotraqueal pelo quadro de superficialização anestésica.

Com relação à taxa mínima de infusão (MIR) de propofol utilizada no período transoperatório, também não houve diferença significativa entre os grupos (Quadro 4). Doses adicionais de propofol para prevenir superficialização do plano e/ou movimentos espontâneos, foram administrados em um animal do grupo PMFA (1/8, 12.5%), um do grupo PMFB (1/8, 12.5%) e dois animais dos grupos PFA (2/8, 25%) e PFB (2/8, 25%). Desses animais do grupo PMFA e PFMB, a apresentação foi mioclonia, caracterizado por espasticidade e contração dos membros torácicos e reflexo palpebral involuntário, irresponsivo ao bolus de propofol administrado.

Quadro 5: Dose total de propofol para indução anestésica ( $\text{mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ ) (média  $\pm$  desvio padrão), e taxa mínima de infusão (MIR) de propofol ( $\text{mg} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) (média  $\pm$  desvio padrão), para manutenção anestésica das cadelas submetidas a OH. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).

Grupos	Dose de indução Propofol ( $\text{mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ )	Taxa média de infusão Propofol ( $\text{mg} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )
PMFA	3,0 $\pm$ 0,2	0,38 $\pm$ 0,04
PFA	3,1 $\pm$ 0,3	0,36 $\pm$ 0,04
PMFB	3,6 $\pm$ 0,2	0,48 $\pm$ 0,02
PFB	3,5 $\pm$ 0,3	0,43 $\pm$ 0,04
Valor <i>p</i>	0,2834	0,1074

Análise de variância (ANOVA) seguido do teste de TUKEY

Quanto ao número de doses adicionais de fentanil no período transanestésico não houve diferença significativa entre os grupos, no entanto, os animais dos grupos que receberam baixa dose de fentanil (PMFB e PFB) foram os que mais receberam doses adicionais de fentanil, principalmente o grupo que não foi administrado magnésio (PFB), em que 87,5% receberam este resgate (Quadro 6).

Quadro 6: Número de doses de fentanil (2.5mcg/kg) para controlar a resposta cardiorrespiratória à cirurgia de OH e o número de animais resgatados tratados com propofol, magnésio, fentanil alta dose (PMFA); propofol, salina, fentanil alta dose (PFA); propofol, magnésio, fentanil baixa dose (PMFB); propofol, salina, fentanil baixa dose (PFB).

Grupos	Momento transoperatório							Doses de resgate	Animais com resgate
	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11		
PMFA	0	0	0	4	1	0	0	5	4/8 (50%)
PFA	0	0	0	4	0	0	0	4	4/8(50%)
PMFB	0	1	0	4	1	0	0	6	5/8 (62,5%)
PFB	0	0	1	4	0	0	2	7	7/8 (87,5%)

Abreviações: T5, após intubação; T6, Incisão de pele; T7, acesso a cavidade abdominal; T8, tração do ovário direito; T9, tração do ovário esquerdo; T10, retirada do corpo do útero; T11, fechamento de musculatura. Tabela de Contingência com teste exato de Fisher.  $p < 0,05$

### 6.3 Qualidade de Intubação, Indução e Recuperação Anestésica, e Relaxamento Muscular

A qualidade de indução foi semelhante entre os grupos, todos os animais apresentaram boa indução, sem sinais de excitação. A pontuação de intubação classificada como ‘boa’ (1) foi registrada com totalidade no grupo PFMA (8/8), já nos grupos PFA, PFMB e PFB, 3 animais apresentaram pontuação ‘regular’ (2) relacionado a discreta tosse, apesar de não atingir significância estatística (Quadro 7).

Não houve diferença significativa na pontuação da qualidade de recuperação entre os grupos, porém ressalta-se que todos os pacientes do grupo PFMA tiveram o menor escore 1 nessa classificação. Dois animais do grupo PFA apresentaram escore 2, no grupo PFMB apenas um animal apresentou o pior escore 5, os demais animais nesses grupos apresentaram o menor escore 1. O grupo PFB apresentou a maior quantidade de animais com qualidade de recuperação insatisfatória, dois animais pontuaram 5 e um animal pontuou 2.

A qualidade de relaxamento muscular ‘adequado’ foi registrada com totalidade no grupo PFMA (8/8), já nos grupos PFA e PFB, 3 animais apresentaram qualidade ‘inadequada’, e o grupo PMFB atingiu maior número de relaxamento inadequado (4/8), apesar de não atingir significância estatística



Quadro 7: Escores de: Qualidade de indução, intubação, relaxamento muscular e recuperação anestésica (mediana e valor máximo e mínimo) das cadelas submetidas a OH. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).

Grupos	Qualidade de indução	Qualidade de intubação	Qualidade de relaxamento	Qualidade da recuperação anestésica
<b>PMFA</b>	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
<b>PFA</b>	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)
<b>PMFB</b>	1 (1-1)	1 (1-2)	1,5 (1-2)	1 (1-5)
<b>PFB</b>	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-5)

Teste de Kruskal-Wallis seguido da correção de Dunn

#### 6.4 Efeito Antinociceptivo Transoperatório

A efetividade da antinocicepção foi avaliada por meio do aumento de 20% em mais de duas variáveis (FC, PAS e/ou FR) em relação ao momento prévio à incisão cirúrgica. As variações na FC, PAS durante o perioperatório estão descritas nos quadros 8 e 9 respectivamente. Em todos os grupos, durante o momento T8 (tração ovário direito), houve elevação nos valores médios dessas variáveis.

No momento T5 (após intubação traqueal) os grupos PMFA e PMFB apresentaram menor valor de pressão arterial, além do menor valor de FC no grupo PMFA, entretanto essa diferença não foi estatisticamente significativa (Quadro 9).

Após a indução anestésica (T5) até o momento de recuperação (Trec), o grupo PFB apresentou os maiores valores de PAS quando comparado aos demais grupos, apesar de não ter significância estatística.

Quadro 8: Frequência cardíaca (FC) (bpm), (média  $\pm$  desvio padrão), pré, trans e pós-operatória em cadelas anestesiadas para ovariectomia eletiva. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).

	Grupos Momentos	PMFA	PFA	PMFB	PFB
Frequência cardíaca (bpm)	Tb	137,0+11,5	119,5+9,5	126,5+10,4	116,0+12,3
	TMPA	100,5+5,2	116,5+8,5	114,5+10,8	101,5+10,4
	T0	102,0+8,3	110,0+8,9	108,0+8,3	110,0+9,0
	T1	97,5+5,4	103,0+6,7	115,8+8,8	100,5+10,7
	T2	102,5+7,3	103,5+5,7	121,0+11,0	106,0+11,4
	T3	103,0+10,0	93,5+4,1	116,0+8,5	102,0+10,9
	T4	83,5+7,7	74,5+3,0	93,5+5,0	88,0+12,1
	T5	83,6+3,9	87,1+5,7	90,1+4,6	91,1+8,2
	T6	96,9+7,9	105,1+8,6	109,5+7,5	106,8+9,6
	T7	97,9+8	104,8+7,4	112,5+8,1	107,9+10,7
	T8	121,6+8,8	118,5+9,2	128,9+8,0	109,9+9,6
	T9	89,3+6,4	105,5+6,2	104,4+8,7	104,9+9,6
	T10	87,4+5	96,5+6,3	103,3+7,6	102,1+8,5
	T11	92,6+5,6	103,5+6,4	115,5+6,7	110,0+7,5
Trec	115,5+4,5*	106,5+4,6**,#	146,5+8,3	139,0+10,6	

Tb = após aclimação dos animais; Tmpa = 20 minutos após acepromazina; T0 = previamente a administração de MgSO4 ou NaCl 0,9% ; T1 e T2= 5 e 10 minutos durante a administração de MgSO4 ou NaCl 0,9%; T3 = imediatamente após a administração de MgSO4 ou NaCl 0,9%; T4 = após administração de fentanil alta ou baixa dose T5 = imediatamente após a intubação; T6 = após incisão de pele; T7 = acesso a cavidade abdominal; T8 = tração do ovário direito; T9 = tração do ovário esquerdo; T10 = retirada do corpo do útero; T11 = após fechamento de pele; Trec = Após posicionamento esternal do paciente durante a recuperação anestésica. Análise de variância (ANOVA) seguido de teste de Tukey. \*p<0,05 comparação com PMFB; \*\*p<0,01 comparação com PMFB; # p<0,05 comparação com PFB; bpm – batimentos por minuto

Quadro 9: Pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg), (média  $\pm$  desvio padrão), pré, trans e pós-operatória em cadelas anestesiadas para ovariectomia eletiva. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).

	Grupos Momentos	PMFA	PFA	PMFB	PFB
Pressão arterial sistólica (mmHg)	Tb	149,4+9,0	150,5+9,4	158,3+12,0	156,6+9,7
	TMPA	130,3+11,7	121,8+4,7	126,8+7,2	131,8+9,6
	T0	125,6+7,0	127,3+6,1	141,8+10,9	140,8+7,0
	T1	123,8+10,5	121,3+4,0	137,0+10,2	129,3+6,0
	T2	122,0+8,7	123,5+3,9	136,3+11	134,8+10,6
	T3	114,5+8,0	125,8+5,4	128,0+9,5	133,0+10,9
	T4	119,3+8,2	124,5+4,0	127,3+8,5	124,3+8,2
	T5	105,8+6,2	113,3+4,5	108,9+5,5	126,8+6,3
	T6	93,1+4,4	97,8+3,6	104,3+5,0	115,8+8,7
	T7	100,0+5,2	103,4+4,3	101,8+4,5	119,0+10,5
	T8	128,5+8,6	134,8+5,4	134,5+6,3	143,0+7,1
	T9	118,3+8,6	129,5+5,8	116,3+5,5	137,0+8,7
	T10	114,0+7,7*	119,8+5,4	114,8+5,1*	144,5+9,7
	T11	115,0+8,4	116,0+5,3	112,3+3,8	137,8+8,5
Trec	153,3+8,4	157,5+5,9	151,8+9,5	160,3+7,4	

Tb = após aclimação dos animais; Tmpa = 20 minutos após acepromazina; T0 = previamente a administração de MgSO<sub>4</sub> ou NaCl 0,9% ; T1 e T2= 5 e 10 minutos durante a administração de MgSO<sub>4</sub> ou NaCl 0,9%; T3 = imediatamente após a administração de MgSO<sub>4</sub> ou NaCl 0,9%; T4 = após administração de fentanil alta ou baixa dose T5 = imediatamente após a intubação; T6 = após incisão de pele; T7 = acesso a cavidade abdominal; T8 = tração do ovário direito; T9 = tração do ovário esquerdo; T10 = retirada do corpo do útero; T11 = após fechamento de pele; Trec = Após posicionamento esternal do paciente durante a recuperação anestésica; Análise de variância (ANOVA) seguido de teste de Tukey. \*p<0,05 comparação com PFB; mmhg – milímetros de mercúrio.

Durante o período transanestésico houve redução da frequência respiratória em todos os grupos a partir de T5. Ocorrendo discreto aumento da FR no momento T8, principalmente nos grupos PMFA e PMFB, porém não foi estatisticamente significativo (Quadro 10).

Quadro 10: Frequência respiratória (FR) (mpm), (média  $\pm$  desvio padrão), pré, trans e pós-operatória em cadelas anestesiadas para ovariectomia eletiva. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).

	Grupos Momentos	PMFA	PFA	PMFB	PFB
Frequência respiratória (mpm)	Tb	49,5+8,9	66,0+11,5	39,5+7,2*	42,1+5,7
	TMPA	32,0+4,7	37,5+5,3	24,5+2,7	25,0+2,5
	T0	40,0+9,4	43,8+8,5	29,0+2,8	30,5+2,9
	T1	42,8+10,3	44,8+10	43,8+10,7	34,0+7,4
	T2	50,0+10,5	44,8+10,5	50,5+11,5	28,0+3,5
	T3	52,3+11,3 <sup>#</sup>	42,0+8,8	48,3+10,6	27,3+3,6
	T4	56,0+15,1 <sup>#</sup>	54,3+13,5 <sup>#</sup>	66,5+12,9 <sup>###</sup>	26,5+5,9
	T5	13,3+3,2	10,0+2,8	15,1+5,4	14,9+5,8
	T6	6,8+1,8	6,4+1,8	9,8+3,2	5,8+2,7
	T7	11,8+3,2	6,1+1,9	8,4+3,3	5,4+2
	T8	18,6+3,1	13,6+3	20,4+8,8	9,9+4,6
	T9	9,5+4,1	7,5+2,1	14,6+8	8,1+6,1
	T10	5,9+1,5	8,0+2,1	6,9+1	6,1+2,3
	T11	9,3+1,7	6,5+1,4	7,8+2,3	8,5+2,9
Trec	28,0+3,4	28,0+2,7	30,3+4,5	26,5+4	

Tb = após aclimação dos animais; Tmpa = 20 minutos após acepromazina; T0 = previamente a administração de MgSO<sub>4</sub> ou NaCl 0,9% ; T1 e T2= 5 e 10 minutos durante a administração de MgSO<sub>4</sub> ou NaCl 0,9%; T3 = imediatamente após a administração de MgSO<sub>4</sub> ou NaCl 0,9%; T4 = após administração de fentanil alta ou baixa dose T5 = imediatamente após a intubação; T6 = após incisão de pele; T7 = acesso a cavidade abdominal; T8 = tração do ovário direito; T9 = tração do ovário esquerdo; T10 = retirada do corpo do útero; T11 = após fechamento de pele; Trec = Após posicionamento esternal do paciente durante a recuperação anestésica; Análise de variância (ANOVA) seguido de teste de Tukey. \*p<0,05 comparação com PFA; # p<0,05 comparação com PFB; ### p<0,001 comparação com PFB; mpm – movimentos por minuto

### 6.5 Tempo de Extubação, Sustentação de Cabeça e para Posição Esternal.

O tempo desde a interrupção das infusões até a extubação, elevação da cabeça e capacidade de atingir o decúbito esternal estão resumidos no Quadro 10.

Quadro 11 :Tempo de extubação, sustentação da cabeça e posição esternal em minutos (min) (média  $\pm$  desvio padrão), durante a recuperação anestésica em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB)

Grupos	Tempo para extubação (min)	Tempo para sustentação da cabeça (min)	Tempo para posição esternal (min)
PMFA	6,4 $\pm$ 1,5	18,1 $\pm$ 1,7	23,6 $\pm$ 3,2
PFA	10,4 $\pm$ 2,0	20,8 $\pm$ 4,1	26,4 $\pm$ 4,9
PMFB	7,1 $\pm$ 1,3	19,9 $\pm$ 2,3	24,3 $\pm$ 3,5
PFB	9,8 $\pm$ 1,7	17,1 $\pm$ 2,3	21,9 $\pm$ 2,5
Valor p	0,2527	0,7861	0,8510

Análise de variância (ANOVA) seguido de teste de Tukey. \*  $p < 0,05$  comparação entre os grupos

## 6.6 Concentração Sérica de Magnésio

No transoperatório (T9) e pós-operatório (Trec), a concentração média de magnésio sérico total foi estatisticamente maior do que o valor pré-operatório (TB) ( $p < 0,001$ ) nos grupos PMFA e PMFB, o que não ocorreu nos grupos PFA e PFB (Quadro 12).

Quadro 12: Concentração sérica de  $Mg^{+2}$  total (mg/dl), (média  $\pm$  desvio padrão) em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva. O grupo PMFA (n = 8) e PMFB (n = 8) receberam bolus intravenoso de 50 mg/kg, seguido por infusão de 15 mg/kg/hora) de  $MgSO_4$  durante a cirurgia. Grupo PFA (n = 8) e PFB receberam volume equivalente de solução de NaCl 0.9%.

Grupos	Concentração sérica de $Mg^{+2}$ (mg/dl)		
	TB	T9	Trec
PMFA	2,5 $\pm$ 0,2	4,2 $\pm$ 0,3 <sup>@@@</sup>	3,8 $\pm$ 0,2 <sup>@</sup>
PFA	2,2 $\pm$ 0,1	2,9 $\pm$ 0,2 <sup>**##</sup>	2,6 $\pm$ 0,2 <sup>***###</sup>
PMFB	2,5 $\pm$ 0,2	4,4 $\pm$ 0,3 <sup>@@@</sup>	4,0 $\pm$ 0,1 <sup>@@@</sup>
PFB	2,3 $\pm$ 0,1	2,8 $\pm$ 0,2 <sup>**##</sup>	2,7 $\pm$ 0,2 <sup>***###</sup>
Valor p	0,4049	<0,001	<0,001

Legenda: Tempos TB= após aclimatação dos animais, T9 = tração do ovário esquerdo, Trec = Após posicionamento esternal do paciente durante a recuperação anestésica. Análise de variância (ANOVA) seguido de teste de Tukey. \*  $p < 0,05$  comparação entre os grupos; \*\*  $p < 0,01$  comparando PMFA com os demais grupos; \*\*\*  $p < 0,001$  comparando PMFA com os demais grupos; ##  $p < 0,01$  comparando PMFB com os demais grupos; ###  $p < 0,001$  comparando PMFB com os demais grupos. grupos <sup>@@@</sup>  $p < 0,001$  comparando com TB; <sup>@</sup>  $p < 0,01$  comparando com TB.

## 6.7 Avaliação da Dor Pós-operatória e Necessidade de Resgate Analgésico

No pós-operatório foram avaliados parâmetros fisiológicos (FC, FR, TR, PAS), escore de sedação e dor (Escala de Glasgow). As avaliações ocorreram em apenas um momento, imediatamente após o posicionamento esternal espontâneo do paciente.

Na comparação dos escores de sedação no pós-operatório, não foram evidenciadas diferenças significativas entre grupos, o que sugere efeito sedativo semelhante dos tratamentos no pós-operatório (Quadro 13).

A variação do escore de GCMPS-SF não foram estatisticamente significativas entre os grupos (Quadro 13) ( $p > 0,05$ ). O número de cães que necessitaram de analgesia com metadona e o número de doses administradas não diferiram estatisticamente entre os grupos, entretanto, apenas as cadelas que receberam fentanil baixa dose (PMFB e PFB) necessitaram desse resgate (Quadro 13).

Quadro 13: Número de cadelas que necessitaram resgate analgésico e número de doses de resgate administradas; escore de dor pós-operatória avaliada através da escala de Glasgow (GCMPS-SF) (mediana e valor máximo e mínimo) e escore de sedação pós-operatória (mediana e valor máximo e mínimo) registradas em 32 em cadelas anestesiadas para ovariectomia eletiva. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).

<b>Grupos N=32</b>	<b>Resgate Analgésico Pós cirúrgico n° de animais</b>	<b>Escala de Glasgow GCMPS-SF</b>	<b>Sedação pós- anestesia</b>
<b>PMFA</b>	0/8(0%)	1 (1-5)	7 (4-9)
<b>PFA</b>	0/8(0%)	1 (1-2)	6,5 (5-9)
<b>PMFB</b>	1/8 (12,5%)	1 (0-13)	7,5 (3-8)
<b>PFB</b>	2/8 (25%)	2 (1-9)	6,5 (4-9)

Tabela de Contingência com teste exato de Fisher (Resgate analgésico). Kruskal-Wallis seguido da correção de Dunn (Escala de Glasgow e sedação pós-anestesia).  $p < 0,05$

## 6.8 Efeitos Adversos

Com relação a capnografia, não foi observada diferença estatística entre grupos para essa variável (Quadro 14). Em quase todos os tempos e em todos os grupos os valores de ETCO<sub>2</sub> foram acima do limite superior aceitável para a espécie, (30-50mmHg), caracterizando

em hipoventilação. A incidência de apneia e a necessidade de ventilação assistida foi alta em todos os grupos (Quadro 15).

Quadro 14. Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub>) (mmHg) (média ± desvio padrão) em cadelas anestesiadas para ovariohisterectomia eletiva. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).

Grupos	PMFA	PFA	PMFB	PFB
T6	55,9 ± 1,9	59,8 ± 3,1	55,0 ± 6,2	54,8 ± 4,0
T7	57,9 ± 3,5	60,4 ± 3,3	55,5 ± 4,9	54,5 ± 5,0
T8	54,6 ± 3,4	61,6 ± 3,0	48,9 ± 4,1	52,3 ± 5,0
T9	62,6 ± 3,1	66,3 ± 5,1	54,9 ± 5,7	60,6 ± 3,6
T10	56,8 ± 2,8	69,6 ± 4,2	62,4 ± 3,5	63,1 ± 5,3
T11	56,3 ± 3,4	65,9 ± 3,2	56,8 ± 4,8	60,4 ± 5,1

Legenda: T6 = após incisão de pele; T7 = acesso a cavidade abdominal; T8 = tração do ovário direito; T9 = tração do ovário esquerdo; T10 = retirada do corpo do útero; T11 = após fechamento de pele.  
\* p<0,05 comparação entre os grupos. Análise de variância (ANOVA) seguido de teste de Tukey.

Durante a anestesia os pacientes do grupo PMFA (3/8) apresentaram maior ocorrência de hipotensão (PAS <90mmhg). Nesses pacientes além da redução da taxa de propofol administrada, foi necessário realizar desafio volêmico com ringer lactato. Nenhuma paciente necessitou administração de efedrina e dopamina. Apenas um paciente, também do grupo PMFA, apresentou bradicardia (FC < 50 bpm), sendo necessário intervenção com atropina para normalização do quadro (Quadro 14).

Durante a recuperação anestésica foram registrados a ocorrência de sialorreia e tremor muscular. As cadelas do grupo PFB apresentaram maior incidência destas intercorrências, 75% e 62,5%, respectivamente (Quadro 15).

Quadro 15. Efeitos adversos registrados durante o período perioperatório em cadelas anestesiadas para ovariectomia eletiva. Grupo Propofol, Fentanil alta dose e magnésio (PMFA); Grupo Propofol, Fentanil alta dose e salina (PFA); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e magnésio (PMFB); Grupo Propofol, Fentanil baixa dose e salina (PFB).

	<b>VA</b>	<b>Apneia</b>	<b>Bradycardia</b>	<b>Hipotensão</b>	<b>Sialorreia</b>	<b>Tremor</b>
<b>PMFA</b>	6/8 (75%)	5/8 (62,5%)	1/8 (12,5%)	3/8 (37,5%)	1/8 (12,5%)*	2/8 (25%)
<b>PFA</b>	7/8 (87,5%)	4/8 (50%)	0/8 (0%)	1/8 (12,5%)	2/8 (25%)	3/8 (37,5%)
<b>PMFB</b>	7/8 (87,5%)	5/8 (62,5%)	0/8 (0%)	1/8 (12,5%)	2/8 (25%)	4/8 (50%)
<b>PFB</b>	7/8 (87,5%)	6/8 (75%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)	6/8 (75%)	5/8 (62,5%)

Legenda: VA= ventilação assistida. Tabela de Contingência com teste exato de Fisher. \* p<0,05 comparação com PFB.



## 7 DISCUSSÃO

Apesar do aumento significativo da concentração sérica de Mg nos tratamentos, este estudo falhou em demonstrar benefício clínico evidente na administração de MgSO<sub>4</sub> em cães sedados com acepromazina e anestesiados com fentanil e propofol em cirurgia de ovariohisterectomia.

Estes resultados são consistentes com estudos anteriores, em que a administração de MgSO<sub>4</sub> (bolus 50 mg/kg, CRI 15 mg/kg/h) em cães sedados com morfina e acepromazina, não reduziu o requerimento de isoflurano, nem promoveu melhora na analgesia pós-operatória (RIOJA et al., 2012), assim como no trabalho de Johnson e colaboradores (2016), em que para a mesma espécie, os resultados apresentados não indicaram o uso de magnésio na redução da dose de sevoflurano, quando administrado sozinho ou associado ao propofol.

O efeito do magnésio no consumo do anestésico hipnótico parece estar relacionado com seu efeito sedativo através da competição com o cálcio nos canais de cálcio no hipocampo pré-sinápticos (SASAKI et al., 2002), mas as evidências de tal efeito são conflitantes. No estudo de Anagnostou e colaboradores (2008) em cadelas pré-medicadas com acepromazina, submetidas à ovariohisterectomia, a infusão de MgSO<sub>4</sub> na taxa de 12 mg/kg/h diminuiu o requerimento de tiopental e de halotano em aproximadamente 11 e 22% respectivamente, por meio do aumento sérico de Mg em aproximadamente 58% (Mg total sérico: 3.15 mg/dl), valor este próximo ao fisiológico para a espécie. No presente estudo, com a taxa de manutenção de MgSO<sub>4</sub> em 2.5 vezes maior, encontrou-se aumento de aproximadamente 70% na concentração de magnésio sérico total (PMFA: 3.8 mg/dl; PMFB: 4.0 mg/dl), entretanto, não houve redução significativa na dose de propofol administrada.

Ainda não está estabelecido qual a dose de administração de sulfato de magnésio e a concentração sérica ideal do cátion para se estabelecer efeitos clínicos em cães. A dose administrada de MgSO<sub>4</sub> para a espécie neste e em estudos anteriores foram extrapoladas das utilizadas em humanos. E mesmo com aumento importante na concentração sérica de magnésio total, é possível que esta concentração tenha sido abaixo da necessária para se obter benefícios clínicos evidentes como os encontrados em literatura humana.

A diferença nos resultados obtidos no presente estudo e de Anagnostou e colaboradores (2008) pode ser explicada pela diferente técnica anestésica utilizada. Contrário à nossa administração perioperatória de fentanil em todos os grupos, não administrar opióide em nenhum período da anestesia, pode ter contribuído para a elevada taxa de tiopental e halotano

no grupo controle, evidenciando a redução na dose destes agentes com a administração de sulfato de magnésio.

Embora o mecanismo exato da interação entre os receptores NMDA e os opióides não tenha sido totalmente elucidado, acredita-se que a administração de magnésio potencializaria o efeito analgésico e sedativo dos opióides. Assim, esperava-se a ocorrência de efeito aditivo entre magnésio e fentanil na redução da dose de propofol administrada, porém no delineamento de nosso trabalho, este efeito não ocorreu. É possível, que a administração de acepromazina e fentanil produziram efeito redutor máximo na dose de propofol, de modo que a administração de  $MgSO_4$  não promoveu diminuição adicional.

Dados já publicados sobre o efeito redutor do fentanil na dose de propofol para indução anestésica em cães, são consistentes com os resultados obtidos neste estudo. Davis e colaboradores (2017) reportaram dose de indução de propofol de 3,67 mg/kg após administração de fentanil (5 mcg/kg), e ao aumentar a dose de fentanil (10 mcg/kg), não houve redução significativa na dose de propofol (3,33 mg/kg). No presente estudo, na dose de 5 mcg/kg, as doses de indução de propofol foram 3,0 e 3,1 mg/kg, nos grupos PMFA e PFA, respectivamente, já para os grupos PMFB e PFB, com dose de fentanil mais baixa (2,5 mcg/kg) foram encontradas dose de indução de propofol de 3,6 e 3,5 mg/kg, respectivamente. A discreta diferença de dose entre os estudos pode ser atribuída à diferença no delineamento experimental, incluindo a velocidade de administração de propofol e fentanil, critérios de intubação e temperamento dos animais.

O mesmo ocorreu com a taxa mínima de infusão de propofol (MIR) para manutenção da anestesia, em que a adição de  $MgSO_4$  aos tratamentos não promoveu redução. A MIR de propofol obtido nos grupos PMFA e PFA (0,37 mg/kg/min; 0,36 mg/kg/min), em comparação aos grupos PMFB e PFB (0,47 mg/kg/min; 0,43 mg/kg/min) respectivamente, foi próximo ao resultado encontrado no estudo de Andreoni e Hughes (2009), em que cães submetidos a variadas cirurgias, obtiveram MIR de propofol de 0,33 mg/kg/min, ao administrar fentanil (30 mcg/kg/h), sendo esta dose de fentanil 3 e 6 vezes maior que a utilizada em nosso estudo. Davis e colaboradores (2017) utilizando dose de fentanil próxima de nosso estudo (6 mcg/kg/h e 12 mcg/kg/h) encontraram MIR de propofol de 0,29 mg/kg/min e 0,22 mg/kg/min, porém para estímulo nociceptivo elétrico.

Em humanos em TIVA com propofol, acompanhado pela monitoração com índice bispectral (BIS), a administração de  $MgSO_4$  reduziu a quantidade de propofol administrada na indução e manutenção da anestesia (GRUPTA et al., 2006; SEYHAN et al., 2006; CIZMECI;

OZKOSE, 2007; KHAFAGY et al., 2012). Em nosso trabalho, a técnica estabelecida para atingir a dose de indução e MIR de propofol foi determinada pelos sinais clínicos como reflexos palpebrais, tônus mandibular, rotação do globo ocular, resposta motora frente a estímulos cirúrgicos e estabilidade dos parâmetros cardiorrespiratórios. A análise bispectral do eletroencefalograma é uma medida quantificável dos efeitos sedativos e hipnóticos de anestésicos no SNC em cães (HATSCHBACH et al., 2008), permitindo melhor mensuração da profundidade anestésica e titulação dos hipnóticos. Assim o uso desta técnica poderia ter promovido melhor titulação do propofol nos grupos, podendo ter evidenciado a ação hipnótica do MgSO<sub>4</sub> no SNC, e a possível redução da dose de propofol, como já observado em estudos em humanos (GRUPTA et al., 2006; SEYHAN et al., 2006; CIZMECI; OZKOSE, 2007; KHAFAGY et al., 2012; RODRIGUEZ-RUBIO et al., 2017)

O magnésio exerce um antagonismo sobre os receptores glutamatérgicos do tipo NMDA e canais de cálcio. Portanto, teoricamente o magnésio poderia modular a dor perioperatória ao prevenir a sensibilização central, reduzindo o requerimento perioperatório de opioides. No entanto, os resultados desta redução após a suplementação de magnésio são contraditórios. Embora alguns investigadores observaram uma diminuição no requerimento de opioide (KOINIG et al., 1998; GUPTA et al., 2006; RODRÍGUEZ-RUBIO et al., 2017), outros, inclusive nosso trabalho, não confirmam esta observação (SEYHAN et al., 2006; CIZMECI; OZKOSE, 2007; RYU et al., 2008)

No presente estudo, não houve diferença significativa de efeito antinociceptivo aditivo no transcirúrgico nos grupos tratados com magnésio, apesar do grupo PFB ter necessitado administrações adicionais de fentanil em quase todos os pacientes (7/8), comparado ao PFMB (5/8), PFA (4/8) e PFMA (4/8). Possivelmente, a administração de fentanil previamente ao estímulo doloroso, foi capaz de reduzir a liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, reduzindo a despolarização repetitiva das fibras nociceptivas e conseqüentemente reduzindo a ativação de receptores NMDA, tornando o efeito antinociceptivo aditivo do MgSO<sub>4</sub> imperceptível.

Adicionalmente, os trabalhos em humanos que evidenciam a ação antinociceptiva perioperatória do magnésio apresentam procedimentos cirúrgicos não eletivos (GUPTA et al., 2006; OGUZHAN et al., 2008; RODRÍGUEZ-RUBIO et al., 2017) em que provavelmente os pacientes já apresentavam dor prévia consolidada ao procedimento cirúrgico, com participação efetiva de receptores NMDA, promovendo a ação do Mg, diferente do nosso estudo em que os pacientes sem dor prévia foram submetidos a um procedimento eletivo.

Durante o procedimento anestésico, a frequência cardíaca e a pressão arterial não se mantiveram estáveis quando comparadas entre os tempos. Houve maior aumento na FC e PAS no momento T8 (tração ovário direito), com aumento de pelo menos 20% desses valores, sendo necessário resgate analgésico com fentanil em pelo menos 60 % dos animais estudados (20/32). Estes parâmetros podem sugerir de forma indireta que o protocolo analgésico instituído neste estudo não foi suficiente para controlar as respostas autonômicas ao estímulo cirúrgico visceral. Andreoni e Hughes (2009), ao utilizar taxa de fentanil mais elevada (30 mcg/kg/h) em cães pré-medicados com acepromazina e carprofeno, encontrou estabilidade cardiovascular, havendo resposta ao estímulo cirúrgico em apenas 7% dos pacientes (2/27).

Após a intubação endotraqueal (T5), as cadelas dos grupos PMFA e PMFB, apresentaram os menores valores de pressão arterial sistólica, este resultado pode estar relacionado a atenuação do sulfato de magnésio nos efeitos cardiovasculares da laringoscopia e intubação endotraqueal. Correlacionando com a qualidade de intubação, em que todas as cadelas do grupo PFMA apresentaram boa intubação, sem presença de reflexo de tosse. Em humanos o sulfato de magnésio e a lidocaína já são amplamente utilizados com a finalidade de diminuir a resposta hemodinâmica à manipulação da via aérea (MEDONÇA et al., 2017), porém apesar dos resultados encontrados em nosso estudo, estes não foram estatisticamente válidos para justificar seu uso para esta finalidade em cães.

Aproximadamente 85% das cadelas (27/32) apresentaram redução significativa da frequência respiratória, com hipercapnia importante, sendo necessário a ventilação assistida em quase todas as pacientes. A administração de opioides e propofol está associada à depressão respiratória e hipercapnia de uma maneira dose- dependente (AGUIAR et al., 2001). As doses de fentanil instituídas nos quatro grupos deste estudo foi menor que os trabalhos anteriores (ANDREONI et al., 2009; DAVIS et al., 2017; IIZUKA et al., 2017), entretanto, não foi suficiente para prevenir a depressão respiratória. A interação sinérgica de propofol e fentanil na depressão respiratória já foi anteriormente relatada (IIZUKA et al., 2017). Autores recomendam o uso de ventilação por pressão positiva (IPPV) quando propofol e fentanil são associados na manutenção da anestesia (STEAGALL et al. 2006; ANDREONI et al., 2009; DAVIS et al., 2017). As variações encontradas nos parâmetros respiratórios de todas a cadelas desapareceram após a interrupção das infusões de propofol e fentanil. Assim, os achados encontrados neste estudo confirmam a potencialização do fentanil (mesmo em regime de doses baixas) na depressão respiratória promovida pelo propofol, o que torna este protocolo anestésico inviável a estabelecimentos veterinários sem suporte ventilatório adequado.

Duas cadelas, do grupo PMFA e PFMB, apresentaram mioclonia, caracterizado por espasticidade e contração dos membros torácicos e reflexo palpebral involuntário, irresponsivo ao bolus de propofol. O fenômeno apresentou-se durante a manutenção anestésica, permanecendo até a recuperação, cessando 10 minutos após a interrupção dos agentes anestésicos. Apesar da intercorrência indesejada, não houve inviabilização do procedimento cirúrgico. O mecanismo que justifique o aparecimento de mioclonia não responsiva a bolus de propofol ainda é inconclusivo, acredita-se que o fenômeno é de natureza sub-cortical (BORGEAT et al.,1991), definido como “seizure like phenomena” (SLP). Walder et al. (2002) sugerem que SLP tendem a ocorrer durante alterações rápidas nos níveis de propofol no SNC. Cattai e colaboradores (2015) relataram a apresentação de mioclonia em 1.2% dos cães (6/492) anestesiados com propofol em TIVA, já Davies (1991) ao utilizar propofol como agente indutor e/ou agente na manutenção da anestesia encontrou a presença de movimento excitatório involuntário em 7.5% dos cães (12/159).

O baixo grau de dor pós-operatória (GCMPS-SF<6) encontrado em quase todas as pacientes pode ser consequência do efeito analgésico residual do fentanil durante a avaliação. A avaliação de dor ocorreu em média de  $24 \pm 9$  minutos após o término da CRI dos tratamentos, tempo equivalente a duração de ação do fentanil 20-30 minutos (SANO et al., 2006). Assim, a ação analgésica do sulfato de magnésio não pôde ser avaliada isoladamente durante esse momento.

Alternativamente, estudos em modelo animal de dor incisional mostraram que os antagonistas NMDA não competitivos não modificaram a nocicepção e sugeriram que os receptores NMDA não desempenham um papel importante na manutenção da dor pós-operatória em ratos (ZAHN; BRENNAN, 1998; POGATZKI et al. 2000). Assim, em nosso estudo, talvez a injúria tecidual promovida pelo ato cirúrgico não tenha sido intensa e severa o suficiente para sustentar a ativação destes receptores no corno dorsal da medula, não evidenciado claramente o efeito antinociceptivo do magnésio no trans e pós cirúrgico imediato.

Em alguns estudos realizados em humanos demonstraram que o efeito antinociceptivo do magnésio, resultando em menor consumo de opióides e menor pontuação de dor na escala analógica visual (VAS) foram mínimos durante os primeiros momentos da avaliação de dor pós-operatória (PAECH et al. 2006), encontrando diferença significativa entre os grupos apenas de 12 a 48 horas após a cirurgia (SEYHAN et al. 2006; RYU et al., 2008). Provavelmente a analgesia do magnésio seria evidenciada em dor cirúrgica persistente ou em pacientes com dor consolidada previamente ao estímulo cirúrgico, já que a ativação dos receptores NMDA

relacionam-se com a modulação e perpetuação da dor, promovendo a sensibilização central. O presente estudo se limitou a avaliar a dor pós-operatória apenas nos primeiros 30 minutos após o término da cirurgia.

Mesmo com a limitação na avaliação de dor pós-operatória em diferentes momentos, houve maior necessidade de resgate analgésico nas cadelas do grupo PFB (25%), sem significância estatística, além de maior ocorrência de sialorreia e tremor muscular, 75% e 62,5%, respectivamente. Evidenciando que o protocolo anestésico do grupo PFB, com baixa dose de fentanil sem a administração de sulfato de magnésio, foi o menos satisfatório, quando comparado aos demais grupos.

O estudo foi realizado durante a pandemia de COVID-19, sendo necessário adaptações ao seu delineamento, devido a limitação de equipamento e estrutura, visto que o hospital veterinário da UFRRJ se encontrava fechado. Era previsto a utilização de ventilação controlada aos pacientes e monitoração da pressão arterial pelo método invasivo, internação para avaliação da dor por períodos mais longos e maior tamanho amostral.

As limitações do presente estudo são um número limitado de animais, a utilização de uma só taxa de infusão de  $MgSO_4$  e a avaliação da dor pós-operatória durante um período curto. O número reduzido de animais pode ter resultado num erro do tipo II e falhado em evidenciar diferenças entre os grupos. Estudos futuros devem ser grandes o suficiente para evitar variações aleatórias nos resultados, com avaliação de dor em curto e longo prazo, avaliações em diferentes estímulos cirúrgicos, ressaltando os pacientes com dor já estabelecida, podendo assim, favorecer o mecanismo de ação do  $MgSO_4$  obtendo desfechos clínicos satisfatórios.

## 8 CONCLUSÃO

Os resultados neste estudo sugerem que a infusão intravenosa de magnésio na dose utilizada neste estudo, administrada em associação ao fentanil durante o período perioperatório, pode não ser útil na redução da dose de propofol, na redução da nocicepção transoperatória e no benefício da analgesia pós-operatória imediata de ovariectomia. Entretanto, diante do perfil farmacológico do cátion, com potencial efeito na sensibilização central, estudos com diferentes modelos clínicos de dor podem promover desfecho contrário ao encontrado.

## 9 REFERÊNCIAS

- ACEVEDO-ARCIQUE, C. M.; IBANCOVICH, J. A.; CHAVEZ, J. R.; GUTIERREZ-BLANCO, E.; MORAN-MUNOZ, R.; VICTORIA-MORA, J. M.; TENDILLO-CORTIJO, F.; SANTOS-GONZALEZ, M.; SANCHEZ-APARICIO, P. Lidocaine, Dexmedetomidine and Their Combination Reduce Isoflurane Minimum Alveolar Concentration in Dogs. **Plos One**, v.9, n.9, p. 1-5, 2014.
- ADAMI, C.; CASONI, D.; NOUSSITOU, F.; RYTZ, U.; SPADAVECCHIA, C. Addition of magnesium sulphate to ropivacaine for spinal analgesia in dogs undergoing tibial plateau levelling osteotomy. **The Veterinary Journal**, v. 209, p. 163-168, 2016.
- ANDREONI, V.; HUGHES J. M. L. Propofol and fentanyl infusions in dogs of various breeds undergoing surgery **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.36, p.523-532, 2009.
- AGUIAR, A.J.A.; LUNA, S.P.L.; OLIVA, V.N.L.S.; EUGENIO, F.R.; CASTRO, G.B. Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.28, p.220-224, 2001.
- ALBRECHT, E.; KIRKHAM, K. R.; LIU S. S.; BRULL, R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. **Anaesthesia**, v.68, p.79-90, 2013.
- AL-HASANI R.; BRUCHAS M. R. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. **Anesthesiology**, v. 115, n. 6, p.1363–1381, 2011.
- AL-RIFAI, Z.; MULVEY, D. Principles of total intravenous anaesthesia: practical aspects of using total intravenous anaesthesia. **BJA Education**. v. 16, n. 8, p. 276-280, 2016.
- ANAGNOSTOU T. L.; SAVVAS J.; KAZAKOS G. M.; RAPTOPOULOS D.; VERVERIDIS H.; ROUBIES N. Thiopental and halothane dose-sparing effects of magnesium sulphate in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38 93-99, 2008.

BAHRENBERG, A.; DZIKITI, B. T.; FOSGATE, G. T.; STEGMANN, F. G.; TACKE, S. P.; RIOJA, E. Antinociceptive effects of epidural magnesium sulphate alone and in combination with morphine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 3, p. 319-328, 2015.

BATEMAN, S. W. A Quick reference on Magnesium. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 47, n. 2, p. 235-239, 2017.

BECKER, W. M.; MAMA, K. R.; RAO, S.; PALMER, R. H.; EEGER, E. L. Prevalence of dysphoria after fentanyl in dogs undergoing stifle surgery. **Veterinary Surgery**, v.42, p.302-307, 2013.

BENCHARIF, D.; AMIRAT, L.; GARAND, A.; TAINTURIER, D. Ovariohysterectomy in the Bitch. **Obstetrics and Gynecology International**, v.2010, p.1-7, 2010.

BERRY, S.H. Anestésicos Injetáveis. Em: **Anestesiologia e Analgesia em Veterinária Lumb & Jones**, c.15, p.282, 2015.

BROWN, E. M.; PAVONE, K. J.; NARANJO, M. Multimodal general anesthesia: Theory and Practice. **Anesthesia and Analgesia**, v.127, n.5, p. 1246-1258, 2018.

CABALA, R. W.; SILVA, E. B.; CLARK, R. M. O. Cardiopulmonary assessment, quality induction and tracheal intubation with the use of induction adjunct with propofol in dogs. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.38, n.1, p. 39-44, 2016.

CAINES, D.; SINCLAIR, M.; VALVERDE, A.; DYSON, D.; GAITERO, L.; WOOD, D. Comparison of isoflurane and propofol for maintenance of anesthesia in dogs with intracranial disease undergoing magnetic resonance imaging. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.41, n.5, p.468-479, 2014.

CATTAL, A.; RABOZZI, R.; NATALE, V.; FRANCI, P. The incidence of spontaneous movements (myoclonus) in dogs undergoing total intravenous anaesthesia with propofol. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.42, p.93-98, 2015.

CATTAL, A.; RABOZZI, R.; FERASIN, H.; ISOLA, M.; FRANCI, P. Haemodynamic changes during propofol induction in dogs: new findings and approach of monitoring. **BMC Veterinary Research**, v.14, n. 282, p. 1-8, 2018.

CIZMECI, P.; OZKOSE, Z. Magnesium Sulphate as an Adjuvant to Total Intravenous Anesthesia in Septorhinoplasty: A Randomized Controlled Study. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 31, p. 167-173, 2007.

CODERRE, T. J.; KATZ, J.; VACCARINO, A. L.; MELZACK, R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. **Pain**, v. 52, n. 3, p. 259-285, 1993.



COVEY-CRUMP G. L.; MURRISON, P. J. Fentanyl or midazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia** v.35, p.463-472, 2008.

DAVIES C., Excitatory phenomena following the use of propofol in dogs. **Journal of Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 18, p. 48-51, 1991.

DAVIS, C. A.; SEDDIGHI, R.; COX, S. K.; SUN, X.; EGGER, C. M.; DOHERTY, T. J. Effect of fentanyl on the induction dose and minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 47, n 4, p. 727-737, 2017.

EBNER, L. S.; LERCHE P.; BEDNARSKI R. M.; HUBBELL, J. A. Effect of dexmedetomidine, morphine-lidocaine-ketamine and dexmedetomidine-morphine-lidocaine-ketamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 74, p. 963-970, 2013.

EISELE, J. H.; REITAN, J. A.; TORTEN, M.; MILLER, C. H. Myocardial sparing effect of fentanyl during halothane anaesthesia in dogs. **British Journal Anaesthesia**, v. 47, p. 937-940, 1975.

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

GANEM, E. M.; CASTIGLIA, Y. M. M.; VIANNA, P. T. G.; MÓDOLO, N. S. P.; BRAZ, J. T. G. Efeitos do Sulfato de Magnésio na Hemodinâmica e Função Renal de Cães Anestesiados com Pentobarbital Sódico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 46, n. 2, p. 122-129, 1996.

GILL, S. S.; WRIGHT, E. M.; REILLY, C. S. Pharmacokinetic interaction of propofol and fentanyl: single bolus injection study. **British Journal Anaesthesia**, v. 65, p. 760-765, 1990.

GIMENES, A. M.; AGUIAR, A. J. A.; PERRI, S. H. V.; NOGUEIRA, G.P. Effect of intravenous propofol and remifentanyl on heart rate, blood pressure and nociceptive response in acepromazine premedicated dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, p.54-62, 2011.

GOMES, D. R.; NICÁCIO, I. P. G. A.; CERAZO, L. M. L.; DOURADO, L.; TEIXEIRA-NETO, F. J.; CASSU, R. N. Addition of magnesium sulfate to intraperitoneal ropivacaine for perioperative analgesia in canine ovariohysterectomy. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 43, n. 4, p. 355-363, 2020.

GOODCHILD, C. S.; SERRAO, J. M. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. **British Journal of Anaesthesia**, v.63, n,1, p.87-92, 1989.

GRANDY, J. L.; STEFFEY, E. P. Anesthesia and the respiratory system. In: SLATTER, D.H. **Textbook of Small Animal Surgery**. 2. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 2621-2633, 1985.

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

GURNEY, M.; CRIPPS, P.; MOSING, M. Subcutaneous pre-anaesthetic medication with acepromazine–buprenorphine is effective as and less painful than the intramuscular route. **Journal Small Animal Practice**, v. 50, p. 474–477, 2009.

GURNEY, M. A. Pharmacological options for intra- operative and early postoperative analgesia: an update. **Journal Small Animal Practice**, v. 53, p. 377-386, 2012.

GUTIERREZ-BLANCO, E.; VICTORIA-MORA J. M.; IBANCOVICH-CAMARILLO, J. A.; SAURI-ARCEO, C. H.; BOLIO-GONZALEZ, M. E.; ACEVEDO-ARCIQUE, C. M.; MARIN-CANO, G.; STEAGALL, P. V. M. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia** v.40, p.599-609, 2013.

HATSCHBACH, E.; SILVA, F. C.; BEIER, S.L.; LIMA, A. F. M.; MASSONE, F. Comparative study between target-controlled infusion and continuous-infusion anesthesia in dogs treated with methotrimeprazine and treated with propofol and remifentanil. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 23, n. 1, 2008.

HERROEDER, S.; SCHÖNHERR, M. E.; DE HERT, S. G.; HOLLMANN, M. W. Magnesium – essentials for anesthesiologists. **Anesthesiology**, v.114, n. 4, p. 971– 993, 2011.

HOLDEN, J. E.; JEONG, Y.; FORREST, J. M. The endogenous opioid system and clinical pain management. **AACN Clinical Issues**, v. 16, n. 3, p. 291-301, 2005.

HUG, C. C; MURPHY, M. R. Fentanyl disposition in cerebrospinal fluid and plasma and its relationship to ventilatory depression in the dog. **Anesthesiology**, v. 50, p. 342-349, 1979.

HUGHES, L. J. M.; NOLAN, A. M. Total Intravenous Anesthesia in Greyhounds: Pharmacokinetics of Propofol and Fentanyl—A Preliminary Study. **Veterinary Surgery**, v. 28, p. 513-524, 1999.

IIZUKA, T.; KAMATA, M.; YANAGAWA, M.; NISHIMURA, R. Incidence of intraoperative hypotension during isoflurane–fentanyl and propofol–fentanyl anaesthesia in dogs. **The Veterinary Journal**, v. 198, n. 1, p. 289-291, 2013.

IIZUKA, T.; NISHIMURA, R. Context-sensitive half-time of fentanyl in dogs. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 77, n. 5, p. 615-617, 2015.

IIZUKA, T.; MASUI, K.; KANAZAWA, H.; NISHIMURA, R. Propofol-fentanyl interaction in Beagles – Apnea, response to mechanical ventilation, endotracheal tube, and tetanic stimulation. **Research in Veterinary Science**, v. 115, p. 34-42, 2017.

ISERI, L. T.; FRENCH, J. H. Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. **American Heart Journal**, v. 108, n. 1, p. 188-193, 1984.

JACKSON, C. B.; DROBATZ, K. J. Iatrogenic magnesium overdose: 2 case reports. **Journal Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 14, n. 2, p. 115– 123, 2004.

JAMES, M. F. M.; BEER, R. E.; ESSER, J. D. Intravenous Magnesium Sulfate Inhibits Catecholamine Release Associated with Tracheal Intubation. **Anesthesia and Analgesia**, v. 68, p. 772-776, 1989.

JANG, H. S.; CHOI, H. S.; LEE, M. Effect of propofol administration rates on cardiopulmonary function and anaesthetic depth during anaesthetic induction in rats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, n.3, p. 239-245, 2009.

JARAHZADEH, M. H.; HARATI, S. T.; BABAEIZADEH, H.; YASAEI, E.; BASHAR, R. The effect of intravenous magnesium sulfate infusion on reduction of pain after abdominal hysterectomy under general anesthesia: a double-blind, randomized clinical trial. **Electronic Physician**, v. 8, n. 7, p. 2602-2606, 2016.

JOHNSON A. N.; SEDDIGHI, R.; ROHRBACH, B. W.; COX, S. K.; EGGER, C. M.; MARTIN-FLORES M.; DOHERTY, T. J. Effects of Magnesium Sulfate and Propofol on the Minimum Alveolar Concentration Preventing Motor Movement in Sevoflurane-Anesthetized Dogs. **American Journal Veterinary Research** v. 77, p. 575-581, 2016.

KARA, H.; ULUSAN, V.; AYDOG, T. Magnesium infusion reduces perioperative pain. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 19, p. 52-56, 2002.

KAYALHA, H.; YAGHOUBI, S.; YAZDI, Z.; IZADPANAHI, P. Effect of Intervenus Magnesium Sulfate on Decreasing Opioid Requirement after Surgery of the Lower Limb Fracture by Spinal Anesthesia. **International Journal of preventive Medicine**, v. 10, n. 57, p.1-8, 2019.

KEEGAN, R. D.; GREENE, S. A. Cardiovascular Effects of a Continuous Two-Hour Propofol Infusion in Dogs Comparison With Isoflurane Anesthesia. **Veterinary Surgery**, v. 22, n. 6, p. 537-543, 1993.

KHAFAGY, H. F.; OSMAN, E. S.; NAGUIB, A. F. Effects of different dose regimens of magnesium on pharmacodynamics and anesthetic requirements of balanced general anesthesia. **Journal of the Egyptian Society of Parasitology**, v. 37, n. 2, p. 469-482, 2007.

KO, S. H.; LIM, H. R.; KIM, D. C.; HAN, Y. J.; CHOE, H.; SONG, H. S. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. **Anesthesiology**, v. 95, n. 3, p. 640-646, 2001.

KOINIG, H.; WALLNER, T.; MARHOFER, P.; ANDEL, H.; HORAUF, K.; MAYER, N. Magnesium sulfate reduces intra and postoperative analgesic requirements. **Anesthesia and Analgesia**, v. 87, p. 206-210, 1998.

KUUSELA, E.; VAINIO, O.; SHORT, C. E.; LEPPA, J.; STRO, S.; HUJU, V.; VALTONEN, A.; RAEKALLIO, M. A comparison of propofol infusion and propofol / isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. **Journal Veterinary Pharmacology Therapy**, v.26, p.199-204, 2003.

LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for dogs: a clinical tool. **Canine Practice**, Santa Barbara, v. 22, n. 3, p. 10- 15, 1997.

LARDONE, E.; PEIRONE, B.; ADAMI, C. Combination of magnesium sulphate and ropivacaine epidural analgesia for hip arthroplasty in dogs **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n.5, p. 1-9, 2017.

LASCELLES, B. D. X.; WATERMAN, A. E.; CRIPPS, P. J.; LIVINGSTON, A.; HENDERSON, G. Central sensitization as a result of surgical pain: investigation of the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy in the rat. **Pain**, n. 62, p. 201-212, 1995.

LASCELLES, B. D. X.; CRIPPS, P. J.; JONES, A.; WATERMAN, A. E. Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. **Pain**, n. 73, p. 461-471, 1997.

LIAO, P.; SINCLAIR, M.; VALVERDE, A.; MOSLEY, C.; CHALMERS, H.; MACKENZIE, S.; HANNA, B. Induction dose and recovery quality of propofol and alfaxalone with or without midazolam coinduction followed by total intravenous anesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.44, n. 5, p. 1016-1026, 2017.

LYSAKOWSKI, C.; DUMONT, L.; CZARNETZKI, C.; TRAMÈR, M. R. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: A systematic review of randomized trials. **Anesthesia and Analgesia**, v. 104, n. 6, p. 1532-1539, 2007.

MANNARINO, R.; LUNA, S. P. L.; MONTEIRO, E. R.; BEIER, S. L.; CASTRO, V. B. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine- ketamine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, p. 160-173, 2012.

MATTHEWS, N. S.; BROWN, R. M.; BARLING, K. S.; LOVERING, S. L. Repetitive Propofol Administration in Dogs and Cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.40, n.4, p.255-260, 2004.

MENDONÇA, F. T.; DE QUEIROZ, L. M.; GUIMARAES, C. C.; AND XAVIER, A. C. Effects of lidocaine and magnesium sulfate in attenuating hemodynamic response to tracheal intubation: single-center, prospective, double-blind, randomized study. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 67, p. 50–56, 2017.

MENDONÇA, F. T.; PELLIZZARO, D.; GROSSI, B. J.; CALVANO, L. A.; DE CARVALHO, L. S. F.; SPOSITO, A.C. Synergistic effect of the association between lidocaine and magnesium sulfate on peri-operative pain after mastectomy. **European Journal Anaesthesiology**, v. 37, p. 224-234, 2020.

MITEK, A. E.; CLARK-PRICE, S. C.; BOESCH, J. M. Case Report: Severe propofol-associated dystonia in a dog. **Canadian Veterinary Journal**, v. 54, p. 471-474, 2013.

MORGAN, D. W.; LEGGE, K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. **Veterinary Record**, v.124, n.2, p.31-33, 1989.

MORISAKI, H.; YAMAMOTO, S.; MORITA, Y.; KOTAKE, Y.; OCHIAI, R.; TAKEDA, J. Hypermagnesemia-induced cardiopulmonary arrest before induction of anesthesia for emergency 50lasgow50n section. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 12, n. 3, p. 224-226, 2000.

MURREL J. C.; PSATHA E. P.; SCOTT E. M.; REID J.; HELLEBREKERS L. J. Application of modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. **Veterinary Record**, v 162, p. 403-408, 2008.

MURREL J. C.; NOTTEN, R. W.; HELLEBREKERS, L. J. Clinical investigation of remifentanyl and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs. **The Veterinary Record**, v.156, p. 804-808, 2005.

NAKAIGAWA, Y.; AKAZAWA, S.; SHIMIZU, R.; ISHII, R.; IKENO, S.; INOUE, S.; YAMATO, R. Effects of magnesium sulphate on the cardiovascular system, coronary circulation and myocardial metabolism in anaesthetized dogs. **British Journal of Anaesthesia**, v. 79, n. 3, p. 363-368, 1997.

NAKAYAMA T., NAKAYAMA H., MIYAMOTO M., HAMLIN RL., Hemodynamic and electrocardiographic effects of magnesium sulfate in healthy dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine** v. 13, p. 485-490, 1999.

NOLAN, A. M; REID, J. The use of intraoperative fentanyl in spontaneously breathing dogs undergoing orthopaedic surgery. **Journal Veterinary Anaesthesiology**, v. 18, n. 1, p. 30-34, 1991.

OGUZHAN, N.; GUNDAY, I.; TURAN, A. Effect of magnesium sulfate infusion on sevoflurane consumption, hemodynamics, and perioperative opioid consumption in lumbar disc surgery. **Journal of Opioid Management**, v. 4, n.2, p. 105-110, 2008.

OLGUN, B.; OĞUZ, G. O.; KAYA, M.; ŞALVI, S.; ESKIÇIRAK, H. E.; GÜNEY, I.; KADIOĞULLARI, N. The effects of magnesium sulphate on desflurane requirement, early recovery and postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. **Magnesium Research**, v. 25, n. 2, p. 72-78, 2012.

PAECH, M. J.; MAGANN, E. F.; DOHERTY, D. A.; VERITY, L. J.; NEWNHAM, J. P. Does magnesium sulfate reduce the short- and long-term requirements for pain relief after caesarean delivery? A double-blind placebo-controlled trial. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 194, p. 1596-1603, 2006.

PASCOE, P. J. Opioid analgesics. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 757-772, 2000.

POGATZKI, E. M.; ZAHN, P. K.; BRENNAN, T. J. Effect of pretreatment with intrathecal excitatory amino acid receptor antagonists on the development of pain behavior caused by plantar incision. **Anesthesiology**, v. 93, n. 2, p. 489-496, 2000.

QIU, Q.; CHOI S. W; WONG, S. S. C.; IRWIN, M. G.; CHEUNG, C. W. Effects of intraoperative maintenance of general anaesthesia with propofol on postoperative pain outcomes – a systematic review and meta-analysis. **Anaesthesia**, v. 71, p. 1222–1233, 2016.

REBOLLAR, R. E.; PALACIOS, M. V. G.; GUERRERO, J. M.; TORRES, L. M. Magnesium sulfate in pediatric anesthesia: the Super Adjuvant. **Pediatric Anaesthesia**, v. 27, p. 480-489, 2017.

REID, J.; NOLAN, A. M.; HUGHES, J. M. L.; LASCELLES, D.; PAWSON, P.; SCOTT, E.M. Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. **Animal Welfare**, v.16, p.97-104, 2007.

REILLY, S.; SEDDIGHI, R.; EGGER, C. M.; ROHRBACH, B. W.; DOHERTY, T. J.; QU, W.; JOHNSON, J. R. The effect of fentanyl on the end-tidal sevoflurane concentration needed to prevent motor movement in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, N. 3, p.290-296, 2013.

RIOJA E.; DZIKITI, B. T.; FOSGATE, G., GODDARD, A., STEGMANN, F. G.; SCHOEMAN, J.P. Effects of a constant rate infusion of magnesium sulphate in healthy dogs anaesthetized with isoflurane and undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, p.599-610, 2012.

RODRÍGUEZ-RUBIO, L.; NAVA E.; DEL POZO, S. G.; JORDÁN, J. Influence of the perioperative administration of magnesium sulfate on the total dose of anesthetics during general anesthesia. A systematic review and meta-analysis **Journal of Clinical Anesthesia** v.39, p.129-138, 2017.

ROBERTSON, S. A.; JOHNSTON, S.; BEEMSTERBOER, S. Cardiopulmonary, anesthetic, and postanesthetic effects of intravenous infusions of propofol in greyhounds and non-greyhounds. **Veterinary Record**, v.53, n. 6, p.1027-1032, 1992.

RYU, J. H.; KANG, M. H.; PARK, K. S.; DO, S. H. 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.

SANG-HWAN DO Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 65, n. 1, p 4-8, 2013.

SÁNCHEZ, A.; BELDA, E.; ESCOBAR, M.; AGUT, A.; SOLER, M.; LAREDO, F. G. Effects of altering the sequence of midazolam and propofol during co-induction of anaesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n,1, p. 359-366, 2013.

SANO, T.; NISHIMURA, R.; KANAZAWA, H.; IGARASHI, E.; NAGATA, Y.; MOCHIZUKI, M.; SASAKI, N. Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.33, p.266-273, 2006.

SAROTTI, D.; RABOZZI, R.; FRANCI, P. Impact evaluation of two different general anesthesia protocols (TIVA with propofol vs isoflurane) on the total number of interventions to treat cardiovascular depression or arousal/movement episodes in dogs undergoing orthopedic surgery receiving an intrathecal anesthesia. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 78, n.10, p.1549–1555, 2016.

SASAKI, R.; HIROTA, K.; ROTH, S. H.; YAMAZAKI, M. Extracellular magnesium ion modifies the actions of volatile anaesthetics in area CA1 of rat hippocampus in vitro. **Anesthesiology**, v. 96, p. 681–687, 2002.

SEYHAN, T. O.; TUGRUL, M.; SUNGUR, M. O.; KAYACAN, S.; TELCI, L.; PEMBEÇI, K.; AKPIR, K. 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.

SHIN, H.J.; NA, H.S.; DO, S.H. Magnesium and Pain. **Nutrients**, v. 12, n. 2184, p. 1-13, 2020.



SHORT, C. E.; BUFALARI, A. Propofol Anesthesia. **Clinical Anesthesia**, v. 29, n. 3, p. 747-778, 1999.

SMITH, J. BA.; GAYNOR, J. S.; BEDNARSKI, R. M.; MUIR, W. W. Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.202, n.7, p.1111- 1115, 1993.

SMITH C. K.; SEDDIGHI R.; COX K. S.; SUN X.; KNYCH K. H.; DOHERTY T. J. Effect of dexmedetomidine on the minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.44, p.1287-1295, 2017.

STEAGALL, P. V. M.; TEIXEIRA-NETO, F. J.; MINTO, B. W.; CAMPAGNOL, D.; CORREA M. A. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs, **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.229, n. 4, p.522-527, 2006.

SUAREZ, M. A.; SEDDIGHI, M. R.; EGGER, C; M.; ROHRBACH, B. W. Effect of fentanyl and lidocaine on the end-tidal sevoflurane concentration preventing motor movement in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 78, n. 1, p. 12-16, 2017.

TELCI, L.; ESEN, F.; AKCORA, D.; ERDEN, T.; CANBOLAT, A. T.; AKPIR, K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. **British Journal Anaesthesia**, v. 89, n. 4, p. 594–598, 2002.

TRAPANI, E., ALTOMARE, C., SANNA, E., BIGGIO, G., LISO, G. Propofol in anesthesia, mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. **Current Medicinal Chemistry** v.7, p. 249-271, 2000.

TSAI, Y.; WANG, L.; YEH, L. Clinical Comparison of Recovery from Total Intravenous Anesthesia with Propofol and Inhalation Anesthesia with Isoflurane in Dogs. **Journal Veterinary Medicine Science**, v. 69, n10, p. 1179-1182, 2007.

WAGNER, A. E.; WORLAND, G. A.; GLAWE, J. C. Multicenter, randomized controlled trial of pain-related behaviors following routine neutering in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.233, n. 1, p. 109-115, 2008.

WALDER B., TRAMER RM., DPHIL., SEECK M., Seizure-like phenomena and propofol. **Journal of Neurology**, v. 56, p. 1327-1332, 2002.

WALIA, C.; GUPTA, R.; KAUR, M.; MAHAJAN, L.; KAUR, G.; KAUR, B. Propofol sparing effect of dexmedetomidine and magnesium sulfate during BIS targeted anesthesia: A



prospective, randomized, placebo controlled trial, **Journal of Anaesthesiology. Clinical Pharmacology**, v. 34, p.335-340, 2018.

WATKINS, S. B.; HALL, L. W.; CLARKE, K. W. Propofol as an intravenous anesthetic agent in dogs. **Veterinary Record**, v.120, p.326-329, 1987.

WATNEY, G. C.; PABLO, L. S. Median effective dosage of propofol for induction of anesthesia in dogs, **American Journal Veterinary Research**, v. 53, n. 12, p. 2320-2322, 1992.

WILLIAMSON, A. L.; SOARES J. H. N.; PAVLISKO, N. D.; COUNCIL-TROCHE, R. M.; HENAO-GUERRERO N. Isoflurane minimum alveolar concentration sparing effects of fentanyl in the dog. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v.44, p.738-745, 2017.

WILLIAMSON, A. L.; SOARES, J. H. N.; HENAO-GUERRERO, N.; COUNCIL-TROCHE, R. M.; PAVLISKO, N. D. Cardiovascular and respiratory effects of two doses of fentanyl in the presence or absence of bradycardia in isoflurane-anesthetized dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v.45, n. 4, p.423-431, 2018.

ZAHN, P.K.; BRENNAN, T.J. Lack of effect of intrathecally administered N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in a rat model of postoperative pain. **Anesthesiology**, v.88, p. 143-156, 1998.

## 10 ANEXOS

### Anexo A - Declaração de aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde

#### COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA/ICBS/UFRRJ

Certificamos que o projeto intitulado **“Efeito da administração perioperatória do sulfato de magnésio em cadelas anestesiadas com propofol e fentanil para ovariossalpingohisterectomia”** protocolo CEUA nº 02/2021 sob responsabilidade de Bruno Guimarães Marinho que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) encontra-se de acordo com os preceitos da Lei no. 11794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto no. 6899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pela **Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA-ICBS-UFRRJ)**, em reunião de 30 de abril de 2021.

Vigência do Projeto	01/04/2021 a 01/09/2021
Espécie/linhagem	<i>Canis lupus</i>
Peso/idade	8-20kg / 8-60 meses
No. De animais	32
Sexo	32 fêmeas
Origem	Cães atendidos na Clínica Veterinária – CAV. Seropédica, RJ, Brasil

We certify that the protocol CEUA no. 02/2021, entitled **“Efeito da administração perioperatória do sulfato de magnésio em cadelas anestesiadas com propofol e fentanil para ovariossalpingohisterectomia”** is in accordance with the Ethical Principles in Animal Research adopted by the Nacional Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA) and was approved by the Local Animal Ethical Committee from Institute of Biological Sciences and Health of Federal Rural University of Rio de Janeiro in 30 of April of 2021

Antonia Kecya França Moita Costa  
Coordenador CEUA-ICBS-UFRRJ

Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido para inclusão de animais em protocolo experimental.



Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária (PPGMV)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: “EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO PERIOPERATÓRIA DO SULFATO DE MAGNÉSIO EM CADELAS ANESTESIADAS COM PROPOFOL E FENTANIL PARA OVARIOSALPINGO-HISTERECTOMIA”

Razão Social / CEUA: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – CEUA/ICBS

Equipe executora da pesquisa:

- Professor Doutor Bruno Guimarães Marinho – Telefone: 21 999569655 - [brunomarinho@ufrj.br](mailto:brunomarinho@ufrj.br). Função Orientador
- Priscila Soares Ferreira - Telefone: 21 996486256 - [prisoaresf@gmail.com](mailto:prisoaresf@gmail.com) - Mestranda em Medicina Veterinária – PPGMV UFRRJ. Função: Líder do projeto – CRMV RJ 11797
- Rhudson Victor Vilarinho – Telefone 21 998155290 – [rhudvilarinho@gmail.com](mailto:rhudvilarinho@gmail.com) – Residência em cirurgia de pequenos animais UFRRJ. Função cirurgião – CRMV RJ 14242
- André Marinho – Telefone 21 995574569 - [andremarinho.vet@gmail.com](mailto:andremarinho.vet@gmail.com) - Residência em cirurgia de pequenos animais UFRRJ. Função cirurgião – CRMV RJ 13686
- Beatriz Blanc Teixeira – Telefone 11 963083848 - [beatrizbi1@hotmail.com](mailto:beatrizbi1@hotmail.com) – Residência em anestesiologia de pequenos animais UFRRJ. Função Anestesista CRMV RJ 15159
- Patrícia Campanha Azeredo – 21 995653045 – [patriciac.azeredo@hotmail.com](mailto:patriciac.azeredo@hotmail.com) - Residência em anestesiologia de pequenos animais UFRRJ. Função Anestesista CMRV RJ 12486
- Victoria Guimarães Gorgulho – Telefone 21993606789 - [vicgorgulho@gmail.com](mailto:vicgorgulho@gmail.com) – Aluna de graduação em medicina veterinária UFRRJ. Função: Auxiliar cirurgia e anestesia.

---

Prezado (a) Sr. (Sra.),

O Sr. (Sra.) está sendo convidado(a) a autorizar a participação de seu animal em nosso projeto de pesquisa, que tem como finalidade avaliar diferentes protocolos anestésicos na cirurgia de castração de cadelas. Seu animal será sorteado na escolha do protocolo anestésico a ser estudado. O objetivo do estudo é determinar os efeitos do sulfato de magnésio nos anestésicos e analgésicos administrados nas cadelas submetidas a anestesia geral para castração, avaliaremos a qualidade do procedimento anestésico e a qualidade de recuperação anestésica, através de algumas variáveis fisiológicas e comportamentais.

Ao participar deste estudo o Sr. (Sra.) permitirá que sua cadela, seja anestesiada, operada e monitorada por um período de até oito horas pela equipe do projeto. Nesse período o animal terá avaliações fisiológicas e comportamentais constantes. Após a cirurgia, no momento que a paciente estiver em pé, sem qualquer sinal de desconforto que sugira dor ou excitação, será liberada para casa e a partir de então, os medicamentos serão fornecidos pelo(a) Sr.(Sra.), seguindo a receita prescrita no dia do procedimento. A cirurgia de castração será realizada por médico veterinário especializado na área de Clínica Cirúrgica de Animais de Companhia (cães e gatos), o mesmo ocorrerá com a anestesia do paciente que será executada por anestesista especializado na área de Anestesiologia e Emergência Veterinária. Assim como qualquer procedimento cirúrgicos ou anestésicos, existem riscos inerentes à prática, como intercorrências anestésicas e/ou cirúrgicas, tais como depressão cardiorrespiratória, reação aos fármacos, sangramento entre outros, podendo comprometer o sucesso da cirurgia e até tomar proporções que podem levar o paciente ao óbito.

Esperamos que este estudo revele uma técnica anestésica mais balanceada quando comparada à técnica utilizada atualmente para castração, promovendo melhor analgesia e conforto ao paciente. Todas as informações

coletadas neste estudo são estritamente confidenciais, somente os pesquisadores/professores terão conhecimento dos dados.

Todos os procedimentos seguem os princípios éticos no uso de animais elaborados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do ICBS da UFRRJ sob o CEUA No 02/2021. Sua autorização para a inclusão do seu animal nesse estudo é voluntária. Seu animal poderá ser retirado do estudo, a qualquer momento, sem que isso cause qualquer prejuízo a ele. A confidencialidade dos seus dados pessoais será preservada. Os membros da CEUA ou as autoridades regulatórias poderão solicitar suas informações, e nesse caso elas serão dirigidas especificamente para fins de inspeções regulares.

O Médico Veterinário responsável pelo seu animal será a Priscila Soares Ferreira, inscrita no CRMV sob o no RJ 11797. Além dele, a equipe do Pesquisador principal Bruno Guimarães Marinho também se responsabilizará pelo bem-estar do seu animal durante todo o estudo e ao final dele.

Quando for necessário, durante ou após o período do estudo, você poderá entrar em contato com o Pesquisador principal ou com a sua equipe pelos contatos descritos no início deste documento.

#### Declaração de consentimento

Fui devidamente esclarecido(a) sobre todos os procedimentos deste estudo, seus riscos e benefícios ao animal pelo qual sou responsável. Fui também informado que posso retirar meu animal do estudo a qualquer momento. Ao assinar este Termo de Consentimento, declaro que autorizo a participação do meu animal identificado(s), a seguir, neste projeto.

#### Dados de identificação do animal:

Nome do animal: \_\_\_\_\_  
Raça: \_\_\_\_\_ Pelagem: \_\_\_\_\_ Data de  
nascimento: \_\_\_\_\_

#### Dados de identificação do tutor ou responsável

Nome: \_\_\_\_\_  
Documento de identidade: \_\_\_\_\_  
Data de nascimento: \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_  
Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_  
Cep: \_\_\_\_\_ Telefone: (0\_\_ ) \_\_\_\_\_

#### Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo animal

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

Data: \_\_\_\_\_

Anexo C – Escala descritiva simples para Escore de sedação

<b>Crítérios</b>	<b>Descrição</b>	<b>Escore</b>
Postura espontânea	Em pé	0
	Decúbito Estral	1
	Decúbito Lateral	2
Reflexo palpebral	Forte	0
	Lento	1
	Ausente	2
Posição do globo ocular	Centralizado	0
	Rotacionado ventralmente	2
Resposta ao som (palma)	Movimenta o corpo	0
	Movimenta a cabeça	1
	Mexe a orelha	2
	Sem reação	3
Resistência ao decúbito lateral	Total (fica em pé)	0
	Contenção moderada requerida	1
	Contenção leve requerida	2
	Sem resistência	3
Aparência geral	Nenhuma sedação aparente	0
	Sedação leve	1
	Sedação moderada	2
	Bem sedado	3
Escore de sedação total possível		15

Fonte: Adaptada de GURNEY; CRIPPS; MOSING (2009)

Anexo D: Escala Composta de Dor de Glasgow – Forma Abreviada (GCMPS-SF)

---

<b>A. Observação do animal no canil.</b>	
<b>(I) O cão está:</b>	<b>(II) Em relação à ferida cirúrgica ou área dolorida o cão está:</b>
0 Quieto	0 Ignorando qualquer ferida ou área dolorida
1 Chorando ou choramingando	1 Olhando para ferida ou área dolorida
2 Gemendo	2 Lambendo a ferida ou área dolorida
3 Gritando	3 Coçando a ferida ou área dolorida
	4 Mordendo a ferida ou área dolorida
 <b>B. Passeio com guia fora do canil (se possível)</b>	
<b>(III) Ao se levantar ou andar o cão está:</b>	
0 Normal	
1 Claudica	
2 Devagar ou relutante	
3 Duro	
4 Se recusa a se movimentar	
 <b>C. Aplicação de pressão leve em uma área de cinco centímetros ao redor da ferida cirúrgica ou área dolorida (se existente, incluindo abdômen)</b>	
<b>(IV) O cão:</b>	
0 Não faz nada	
1 Olha ao redor	
2 Foge	
3 Rosna ou protege a área	
4 Tenta morder	
5 Chora	
 <b>D. Avaliação geral do paciente</b>	
<b>(V) O cão está:</b>	<b>(VI) O cão está:</b>
0 Feliz e contente ou feliz e animado	0 Confortável
1 Quieto	1 Sem posição
2 Indiferente ou não-responsivo ao ambiente	2 Inquieto
3 Nervoso ou ansioso ou medroso	3 Arqueado ou tenso
4 Deprimido ou não-resposivo à estimulação	4 Rígido

---

Fonte: Adaptada de Reid et al. (2007)