

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Escola de Medicina Veterinária**

**Programa de pós-graduação em Ciência Animal**

**ROGÉRIO VIEIRA DA SILVA**

**EFEITO ANALGÉSICO DO SULFATO DE MAGNÉSIO NA DOR  
PERIOPERATÓRIA EM CADELAS ANESTESIADAS COM ISOFLURANO:  
ESTUDO CLÍNICO E DE CORRELAÇÃO COM MONITOR DE PROFUNDIDADE  
ANESTÉSICA E NOCICEPÇÃO - CONOX**

**BELO HORIZONTE, MG**

**2022**

ROGÉRIO VIEIRA DA SILVA

**EFEITO ANALGÉSICO DO SULFATO DE MAGNÉSIO NA DOR  
PERIOPERATÓRIA EM CADELAS ANESTESIADAS COM ISOFLURANO:  
ESTUDO CLÍNICO E DE CORRELAÇÃO COM MONITOR DE PROFUNDIDADE  
ANESTÉSICA E NOCICEPÇÃO - CONOX**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciência Animal da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito final para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

Orientadora: Profa.Dra.Suzane Lilian Beier

Co-orientadores: Prof.Dr.Eutálio Luiz Mariani Pimenta

Profa.Dra.Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho

BELO HORIZONTE, MG

2022

S586e Silva, Rogério Vieira, 1982 -  
Efeito analgésico do sulfato de magnésio na dor perioperatória em cadelas anestesiadas com isoflurano: estudo clínico e de correlação com monitor de profundidade anestésica e nocicepção - conox / Rogério Vieira Silva. -2022.

110f: il

Orientador: Suzane Lilian Beier

Coorientadores: Eutálio Mariani Pimenta

Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho

Tese (Doutorado) apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da UFMG, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Bibliografia: f: 10 – 76

Apêndice: f: 78 – 110.

1- Cão - Teses - 2 – Anestesia animal - Teses – 3. Analgesia – Teses - I – Beier, Suzane Lilian - II. Pimenta, Eutálio Mariani – III. Costa Val, Adriane Pimenta da – IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária – V – Título.

CDD – 636.089

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes CRB 2569  
Biblioteca da Escola de Veterinária, UFMG.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
ESCOLA DE VETERINÁRIA  
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

FOLHA DE APROVAÇÃO

ROGÉRIO VIEIRA DA SILVA

Tese submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de DOUTOR em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração Medicina e Cirurgia Veterinárias.

Aprovado(a) em 31 de outubro de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Dr.(a). Suzane Lilian Beier - Orientador(a)

Dr.(a). Anderson Farias

Dr.(a). Douglas Regalin

Dr.(a). Raphael Rocha Wenceslau

Dr.(a). Alex Jader Sant'Ana

Dr.(a). Patricia Maria Coletto Freitas



Documento assinado eletronicamente por **Raphael Rocha Wenceslau, Professor do Magistério Superior**, em 12/03/2023, às 12:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Suzane Lilian Beier, Coordenador(a) de curso**, em 15/03/2023, às 15:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Patricia Maria Coletto Freitas, Professora do Magistério Superior**, em 31/03/2023, às 11:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Douglas Regalin, Usuário Externo**, em 31/03/2023, às 13:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Anderson Farias, Usuário Externo**, em 31/03/2023, às 13:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alex Jader Sant'Ana, Usuário Externo**, em 03/04/2023, às 19:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2137991** e o código CRC **6E166AF0**.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pelas bênçãos concedidas, pela proteção, principalmente nas viagens semanais à Belo Horizonte, para cumprimento das obrigações com a Pós-Graduação. Por ter nos protegido durante esse período trágico onde várias vidas foram interrompidas durante a pandemia, mesmo com perdas familiares conseguimos seguir em frente.

Aos meus pais, Edineide Vieira e Raimundo Ribeiro por toda orientação, dedicação, carinho, compreensão e por acreditar, muitas vezes mais do que eu mesmo, que seria possível

A Franciane pelo companheirismo e pelo suporte direto durante o estudo, como cirurgiã coordenadora responsável pelos procedimentos cirúrgicos.

Ao meu irmão Rodrigo pelo apoio e credibilidade depositada.

Aos meus colegas de Pós-graduação, Marina, Andressa, Maria Elvira, que se tornaram fundamentais sempre com pensamento positivo que me ajudaram a chegar até o final.

A equipe do Centro de Especialidades e Internação Veterinário por todo suporte desde a disponibilidade dos profissionais médicos veterinários e enfermeiros assim como os funcionários da manutenção, limpeza, recepção e toda estrutura física para que fosse possível a realização do estudo.

Ao colega Daniel Nunes que esteve junto nessa caminhada, compartilhando animais do experimento para conclusão do seu mestrado.

A Thais, aluna do curso de graduação de medicina veterinária da PUC- Goiás, que foi de fundamental importância para que o estudo acontecesse.

Ao amigo e co-orientador Dr. Eutálio Mariani Pimenta por todo companheirismo, ensinamentos e suporte na realização desse trabalho.

A minha orientadora, professora Dra Suzane Lilian Beier, por todo apoio, compreensão e por acreditar que isso seria possível se tornando responsável direta pelo meu desenvolvimento profissional.

A minha co-orientadora professora Dra Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho por todo suporte que se tornou fundamental para produção desse trabalho.

Aos pacientes, seres puros, que mesmo sem conhecimento de causa, contribuem para o desenvolvimento científico, e aos seus proprietários que confiaram o amor de suas vidas nas nossas mãos para o desenvolvimento do estudo.

A Universidade Federal de Minas Gerais que mesmo em tempos difíceis, manteve-se forte, com um alto padrão de ensino e sempre proporcionando a comunidade acadêmica o desenvolvimento e crescimento intelectual.

## RESUMO

Os adjuvantes analgésicos são fármacos utilizados com objetivo de reduzir as necessidades de agentes anestésicos e analgésicos clássicos no período perioperatório. Compostos como sulfato de magnésio ( $MgSO_4$ ) foram propostos devido aos efeitos favoráveis na redução do uso de analgésicos assim como a estabilidade hemodinâmica. A utilização do  $MgSO_4$  tem sido avaliada em cães submetidos a procedimentos ortopédicos e ovariectomia, sem sucesso. Em mulheres, recentemente foram descritos os seus benefícios na mastectomia, porém não foi encontrado trabalhos do seu uso na mastectomia de cadelas. **METODOLOGIA:** Fizeram parte do estudo, 14 cadelas (alocadas em dois grupos de sete) com peso médio de  $17,0 \pm 10,2$  kg e idade média de  $10,0 \pm 2,3$  anos, submetidas a cirurgia de mastectomia unilateral total como protocolo de tratamento para neoplasias mamárias. Todos os animais foram pré-medicados com acepromazina  $0,05\text{mg/kg}$  associado a morfina  $0,3\text{mg/kg}$  IM, induzidas com propofol dose efeito e mantidas na anestesia inalatória com isoflurano. Animais pertencentes ao grupo magnésio (GMG) receberam um bolus inicial de  $30\text{mg/kg}$  durante 15 minutos de sulfato de magnésio a 10% seguidos de infusão de  $80\text{mg/kg/h}$  ambos pela via intravenosa, o grupo ringer lactato (GRL) recebeu bolus de solução ringer lactato seguido de infusão contínua (mesmo volume do GMG) durante todo procedimento. **RESULTADOS:** Não foram observadas diferença estatística entre as variáveis cardiorrespiratórias (FC, PAS, PAM, PAD, FR,  $EtCO_2$ ,  $SpO_2$ ,  $EtISO$ ) durante o período transoperatório entre os tratamentos. Durante o pós-operatório foi utilizada como ferramenta de avaliação a escala curta modificada de Glasgow para cães, realizada por três avaliadores que desconheciam os tratamentos. O GMG permaneceu por maior período de tempo sem a necessidade de resgate analgésico ( $p < 0,017$ ) quando comparado ao grupo ringer lactato. Também foi observado correlação entre a  $EtISO$  e o qCON. **CONCLUSÃO:** O sulfato de magnésio, nas doses propostas, não reduziu o consumo de isoflurano no transoperatório, manteve a estabilidade cardiovascular, e não apresentou efeitos adversos. No período pós-operatório o sulfato de magnésio contribuiu com a analgesia em cadelas submetidas a mastectomia unilateral total. Entretanto o índice de consciência qCON não apresenta correlação com a fração expirada de isoflurano ( $EtISO$ ), não sendo, portanto, um parâmetro confiável para monitoração de profundidade anestésica em cães.

Palavras chave: adjuvante; analgesia; anestesia; nocicepção; neuromonitoração.

## ABSTRACT

Analgesic adjuvants are drugs used to reduce the need for anesthetic agents and classical analgesics in the perioperative period. Compounds such as magnesium sulfate (MgSO<sub>4</sub>) have been proposed because of their favorable effects in reducing analgesic use as well as hemodynamic stability. The use of MgSO<sub>4</sub> has been evaluated in dogs submitted to orthopedic procedures and ovariohysterectomy, without success. In women, its benefits in mastectomy have recently been described, but no studies were found on its use in mastectomy in bitches. **METHODS:** The study included 14 bitches (allocated in two groups of seven) with a mean weight of  $17.0 \pm 10.2$  kg and a mean age of  $10.0 \pm 2.3$  years, submitted to unilateral total mastectomy surgery as treatment protocol for breast cancer. All animals were premedicated with acepromazine 0.05mg/kg associated with morphine 0.3mg/kg IM, induced with dose-effect propofol and maintained under inhalational anesthesia with isoflurane. Animals belonging to the magnesium group (MGG) received an initial bolus of 30mg/kg for 15 minutes of 10% magnesium sulfate followed by an infusion of 80mg/kg/h both intravenously, the lactate ringer group (GRL) received a bolus of lactate ringer solution followed by continuous infusion (same volume of GMG) throughout the procedure. **RESULTS:** There were no statistical differences between cardiorespiratory variables (HR, SBP, MAP, DBP, RR, EtCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, EtISO) during the transoperative period between treatments. During the postoperative period, the short modified Glasgow scale for dogs was used as an evaluation tool, performed by three evaluators who were unaware of the treatments. The GMG remained for a longer period of time without the need for analgesic rescue ( $p < 0.017$ ) when compared to the lactate ringer group. Correlation was also observed between EtISO and qCON. **CONCLUSION:** Magnesium sulfate, at the proposed doses, did not reduce intraoperative isoflurane consumption, maintained cardiovascular stability, and had no adverse effects. In the postoperative period, magnesium sulfate seems to contribute to analgesia in bitches submitted to unilateral total mastectomy. However, the qCON consciousness index does not correlate with the expired fraction of isoflurane (EtISO), therefore, it is not a reliable parameter for monitoring anesthetic depth in dogs.

Keywords: adjuvant; analgesia; anesthesia; nociception; neuromonitoring



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL .....	10
1.1. OBJETIVOS GERAIS .....	11
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS E METAS .....	12
2. CAPÍTULO 1. REVISÃO DE LITERATURA - SULFATO DE MAGNÉSIO (MgSO <sub>4</sub> ) E A MONITORAÇÃO DA PROFUNDIDADE ANESTÉSICA.....	13
2.1. ASPECTOS FISIOLÓGICOS DO MAGNÉSIO .....	13
2.2. MECANISMO DE AÇÃO DO MAGNÉSIO .....	14
2.3. INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS DO MAGNÉSIO E EFEITOS ADVERSOS 15	
2.4. MAGNÉSIO COMO ADJUVANTE ANALGÉSICO NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO .....	17
2.5. MONITORAÇÃO DA PROFUNDIDADE ANESTÉSICA.....	19
2.6. O ELETROENCEFALOGRAMA (EEG).....	21
2.7. ÍNDICE BISPECTRAL.....	24
2.8. ENTROPIA ESPECTRAL .....	25
2.9. NARCOTREND.....	26
2.10. CONOX.....	27
3. CAPÍTULO 2 - AVALIAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DO SULFATO DE MAGNÉSIO NA DOR PERIOPERATÓRIA EM CADELAS SUBMETIDAS A MASTECTOMIA.....	39
3.1. INTRODUÇÃO.....	40
3.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	42
3.3. RESULTADOS .....	45
3.4. DISCUSSÃO .....	52

4. CAPÍTULO 3 - MONITORAÇÃO DA PROFUNDIDADE ANESTÉSICA COM USO DO MONITOR DE CONSCIÊNCIA CONOX EM CADELAS ANESTESIADAS COM ISOFLURANO SUBMETIDAS A MASTECTOMIA .....	58
4.1. INTRODUÇÃO.....	60
4.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	62
4.3. RESULTADOS .....	67
4.4. DISCUSSÃO .....	72
4.5. CONCLUSÕES .....	77
4.6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	77
4.7. APÊNDICE I .....	78
4.8. APÊNDICE II.....	87

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

O controle da dor perioperatória se faz necessário para o conforto do paciente e melhora do resultado cirúrgico, além de reduzir a morbidade pós-cirúrgica contribuindo para um menor tempo de internação, assim como custos para os proprietários.

Os fármacos adjuvantes são fármacos administrados concomitantemente com os anestésicos e analgésicos, com objetivo de aumentar a eficácia e reduzir a quantidade necessária desses fármacos durante o procedimento. Composto como sulfato de magnésio tem sido utilizado como adjuvante devido aos seus efeitos perioperatórios favoráveis, como redução do consumo de agentes anestésicos e analgésicos, além da estabilidade hemodinâmica<sup>1, 2 e 3</sup>.

Os efeitos analgésicos relacionados ao sulfato de magnésio são atribuídos aos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) no sistema nervoso central. Aliado à redução na liberação de catecolaminas, contribuem para redução das repostas ao estresse cirúrgico. Além disso, promove inibição da liberação na placa motora da acetilcolina, potencializando a ação dos bloqueadores neuromusculares<sup>4</sup>.

Em humanos existem vários estudos avaliando a eficácia do magnésio como adjuvante analgésico e auxiliando na redução do uso de opióides no período pós-operatório. Recentemente foi demonstrado seu efeito em mulheres submetidas a mastectomia, que apresentaram redução significativa da necessidade de resgate analgésico no pós-cirúrgico<sup>5</sup>.

Em cães, poucos trabalhos que avaliaram o efeito adjuvante do sulfato de magnésio, e ainda, foram realizados em cadelas submetidas a ovariectomia, não sendo observado nenhuma vantagem clínica da utilização do MgSO<sub>4</sub> como adjuvante na anestesia<sup>6</sup>.

Para avaliação da eficácia analgésica durante o procedimento anestésico, assim como da profundidade anestésica o anestesiológico se baseia nas respostas cardiovasculares e ventilatórias do paciente, empregada na maioria das situações a correlação entre o percentual de elevação dos parâmetros como frequência cardíaca, pressão arterial e ventilatória à necessidade de incrementar a anestesia. Entretanto a aplicação de métodos matemáticos avançados vem contribuindo significativamente para a monitoração do paciente anestesiado<sup>7 e 8</sup>.

A monitoração da profundidade anestésica e nocicepção é atualmente uma modalidade que não foi completamente elucidada, embora vários métodos diferentes tenham sido propostos na última década em pacientes humanos. Os monitores utilizados para essa finalidade, podem

ser divididos em dois grupos: aqueles baseados na análise de sinais cerebrais, como eletroencefalograma (EEG) e aqueles baseados em medidas do sistema nervoso autônomo, como variabilidade da frequência cardíaca (VFC), esse último apresenta algumas desvantagens como interferência direta do fármaco utilizado e comorbidades relacionadas ao sistema cardiovascular do paciente<sup>9</sup>.

Recentemente (final de 2020) chegou ao Brasil o CONOX (Quantium Medical, Barcelona, Espanha), um monitor capaz de monitorar o nível de consciência por meio de um índice (qCON) além da probabilidade de resposta do paciente ao estímulo nociceptivo, o (qNOX). O princípio de funcionamento é baseado na atividade eletroencefalográfica registrada pelo equipamento, onde um algoritmo transforma esse eletroencefalograma não processado nos índices demonstrados na tela do equipamento, facilitando assim a interpretação por parte do anestesiológico. Apesar de existirem vários trabalhos em humanos demonstrando eficácia do Conox na neuromonitorização anestésica, não foram encontrados nenhum estudo avaliando o equipamento em animais.

Sendo assim, baseado na propriedade adjuvante do sulfato de magnésio já demonstrada em humanos, porém não comprovada em cães, além da ausência de trabalhos utilizando o monitor de consciência e nocicepção (qCON e qNOX) Conox, como instrumento de avaliação do estímulo nociceptivo e consciência em cães anestesiados, justifica-se a realização desse estudo cujos resultados poderão agregar informações em relação a utilização do sulfato de magnésio como adjuvante anestésico em mastectomias, assim como a utilização de monitores que possam definir com maior precisão a real necessidade de melhora do aporte anestésico/analgésico em anestesia geral.

## **1.1. OBJETIVO GERAL**

Determinar os efeitos do sulfato de magnésio ( $MgSO_4$ ) intravenoso (IV) em bolus na dose de 30mg/kg, seguido de infusão contínua (80mg/kg/hora) sobre a EtISO (fração expirada de isoflurano) e a necessidade analgésica no pós-operatório imediato; assim como a eficácia da neuromonitorização por meio da correlação com os índices de consciência e nocicepção.

## 1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS E METAS

- Avaliar os efeitos cardiovasculares do sulfato de magnésio em cadelas submetidas a mastectomia unilateral total anestesiadas com isoflurano.
- Avaliar os efeitos do sulfato de magnésio sobre o consumo de isoflurano em cadelas submetidas a mastectomia unilateral total anestesiadas com isoflurano, por meio da fração expirada de isoflurano (EtISO).
- Avaliar os efeitos do sulfato de magnésio no tempo necessário para resgate analgésico no período pós-operatório de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total e anestesiadas com isoflurano, por meio da avaliação de dor pós-operatória baseado na escala curta de Glasgow.
- Avaliar a correlação dos índices de consciência (qCON) e nociceptividade (qNOX) de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total e anestesiadas com isoflurano, por meio da neuromonitoração com o monitor Conox.
- Avaliar a correlação entre EtISO e qCON de cadelas submetidas a mastectomia total e anestesiadas com isoflurano, por meio da neuromonitoração com o monitor Conox.

## **2. CAPÍTULO 1. REVISÃO DE LITERATURA - SULFATO DE MAGNÉSIO (MgSO<sub>4</sub>) E AS TECNOLOGIAS UTILIZADAS NA MONITORAÇÃO DA PROFUNDIDADE ANESTÉSICA**

### **2.1. ASPECTOS FISIOLÓGICOS DO MAGNÉSIO**

Os adjuvantes fazem parte de um grupo heterogêneo de fármacos administrados concomitantemente com os anestésicos e analgésicos com objetivo de aumentar a eficácia no controle da dor assim como reduzir a quantidade necessária desses fármacos. Compostos como sulfato de magnésio e lidocaína foram propostos como adjuvantes devido aos seus efeitos perioperatórios favoráveis na redução do consumo de agentes anestésicos e analgésicos além da estabilidade hemodinâmica no período perioperatório <sup>1,2,3</sup>.

O magnésio é o segundo cátion intracelular mais abundante e desempenha um papel fundamental em vários processos biológicos. Apresenta influência nos potenciais de membrana por meio de efeitos modulatórios nas correntes de sódio e potássio e serve como um cofator para a síntese de proteínas, estabilização de ácido nucleico e função neuromuscular <sup>12</sup>. Observa-se também um efeito antagonico dos canais de cálcio e possui efeitos inibidores sobre o sistema nervoso central (SNC), incluindo o antagonismo do receptor N-metil-d-aspartato (NMDA), Glutamato e supressão da liberação de catecolaminas, da porção medular da glândula Adrenal assim como nas sinapses adrenérgicas <sup>10 e 11</sup>.

A homeostase do magnésio é regulada pela absorção intestinal e excreção renal, o que segundo alguns autores, contraindica sua utilização como adjuvante analgésico em pacientes portadores de doença renal. Aproximadamente 80% do magnésio plasmático é filtrado pelo glomérulo, sendo mais de 95% reabsorvido pelos túbulos renais. O local predominante é o ramo ascendente da alça de Henle (70%) com o túbulo contorcido proximal e distal responsáveis por apenas 15-25% e 5-10% respectivamente <sup>12 e 13</sup>.

A distribuição precisa do magnésio no organismo de cães e gatos não foi bem estudada. Em humanos é descrito que cerca de 1% do MgSO<sub>4</sub> total esteja localizado fora da célula e 99% no meio intracelular. Devido a esse comportamento, a farmacocinética do magnésio é difícil de ser avaliada, mas sugere-se que apenas 15% da reserva de magnésio orgânico são consideradas trocáveis com o fluido extracelular.<sup>14</sup>

A hipermagnesemia tem baixa relevância clínica dentro da medicina veterinária. Devido ao magnésio ser facilmente excretado pela urina, não é surpreendente que a redução da função

renal possa resultar em elevações séricas de  $MgSO_4$ . A hipermagnesemia iatrogênica por administração parenteral é uma causa comum relatada em humanos, mas não foram descritas em cães. Os sinais clínicos observados segundo relatos em humanos são: rebaixamento de consciência, hipoventilação por prejuízo a musculatura ventilatória, hipotensão que pode variar de leve a moderada além de alterações eletrocardiográficas.<sup>15</sup>

As administrações de determinadas doses de magnésio por via intravenosa foram realizadas em cães na taxa de 7,2mEq/kg/h, o que corresponde a 87mg/kg/hora e não sendo observado efeitos significativos até os níveis plasmáticos atingirem 12,2 mEq/L (148mg/L ou 14,8 mg/dL). Arritmias e hipotensão foram verificadas quando atingiram doses de 47mg/kg em bolus. Em situações em que são observados sinais relacionados a níveis elevados de  $MgSO_4$  plasmático, como terapia, deve-se interromper a administração e iniciar o uso de diuréticos de alça com objetivo de aumentar a velocidade de excreção. Se o paciente tem a função renal comprometida, a recomendação é a realização de terapias de substituição renal (diálise peritoneal ou hemodiálise)<sup>16</sup>.

## **2.2. MECANISMO DE AÇÃO DO MAGNÉSIO**

Os mecanismos exatos relacionados aos efeitos do magnésio na anestesia permanecem desconhecidos, entretanto, sugere-se um antagonismo competitivo nos canais de cálcio pré-sinápticos do hipocampo que regulam a liberação de neurotransmissores excitatórios no sistema nervoso central, incluindo o glutamato, além de apresentar efeito estabilizador de membranas<sup>17</sup>.

No sistema cardiovascular, desempenha um importante papel na manutenção das funções fisiológicas, promovendo vasodilatação e conseqüente redução da resistência vascular. Além disso, devido ao seu efeito antagonista do cálcio, promove inibição da condução dos canais de cálcio, aumentando o limiar do potencial de excitação contribuindo para o efeito estabilizador de membrana.

Acredita-se que agentes anestésicos inalatórios como o isoflurano, apresentam como parte dos seus efeitos, também a inibição desses canais<sup>18</sup>, podendo ser observado um efeito sinérgico quando associado os dois fármacos. Além disso, parece desempenhar um papel importante na condução do sistema nervoso central, com seu efeito antagonista de receptores NMDA. Esses mecanismos sugeridos, também são responsáveis pelos efeitos antinociceptivos descrito por alguns autores, contribuindo para a redução do consumo total de opióides. O magnésio parece atenuar ou mesmo prevenir a sensibilização central após a lesão ou inflamação do tecido periférico devido a inibição do receptor NMDA no corno dorsal da medula espinhal<sup>19</sup>.

### 2.3. INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS DO MAGNÉSIO E EFEITOS ADVERSOS

O uso de bloqueadores neuromusculares (BNMs) é extremamente comum na prática da anestesiologia em humanos, e em menor percentual dentro da medicina veterinária, sendo mais aplicado em animais dentro das unidades de terapia intensiva e alguns procedimentos mais específicos. Os BNMs são utilizados principalmente para facilitar intubação orotraqueal em humanos, obter relaxamento ideal para cirurgia e permitir ventilação controlada. A farmacodinâmica depende de inúmeros fatores como idade, peso, condições físicas e comorbidades, temperatura, e associações utilizadas durante o procedimento anestésico, dentre eles o magnésio<sup>20</sup>.

Vários são os mecanismos pelos quais o sulfato de magnésio pode interferir no bloqueio neuromuscular; redução da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular devido a inibição dos canais de cálcio, redução da sensibilidade dos receptores muscarínicos a acetilcolina atenuando assim a excitabilidade da fibra muscular<sup>21</sup>.

Em uma revisão realizada em pacientes humanos por Rodríguez-Rubio et al., foi observado que o uso do sulfato de magnésio como adjuvante na anestesia prolonga a duração clínica dos BNMs, embora essas interações sejam bem conhecidas, os anestesiológicos devem estar cientes de que podem levar ao bloqueio imprevisível. Não sendo recomendado a utilização da associação sem a monitorização das funções neuromusculares, e contraindicando a associação do magnésio em pacientes portadores de doença renal, devido a limitação de excreção do fármaco, prolongando ainda mais o período de ação do BNM<sup>22</sup>.

A influência do sulfato de magnésio nos efeitos dos opióides também são descritas. A avaliação das ações farmacológicas entre essas duas classes em animais e humanos demonstra áreas de efeitos comparáveis nas interações potenciais ou efeitos adversos. Entretanto os dados são limitados e algumas considerações podem ser suposições baseadas no mecanismo de ação e efeitos das substâncias. Um exemplo de influência mútua da ação farmacológica é o alívio da constipação induzida por opióides causada pela administração oral de magnésio, em contrapartida os opióides previnem o potencial amolecimento das fezes observadas após a utilização de MgSO<sub>4</sub> por via oral<sup>23</sup>.

Opióides e magnésio possuem efeito depressor sobre o sistema nervoso central. O efeito depressor dos opióides no hipotálamo reflete-se na redução temperatura corporal. Hipotermia também foi observada após a administração parenteral de magnésio. Convulsões podem ser



manifestadas em alguns pacientes sob uso de opióides em humanos. O magnésio apresenta propriedades anticonvulsivantes e pode ser usado com uma terapia adjuvante para convulsões refratárias aos fármacos<sup>21</sup>.

Alguns opióides de curta ação como o remifentanil, podem provocar tremores não termorregulatórios pós-operatório em alguns pacientes; além disso, a dor pode alterar o limiar do tremor para temperatura mais altas resultando em exacerbação dos sintomas. A utilização do magnésio parenteral tem efeitos preventivos e terapêuticos nos tremores não termorregulatórios induzidos por opióides<sup>24</sup>.

A depressão do sistema respiratório é um efeito muito bem descrito na literatura, e também foi relatada para o magnésio por via intravenosa, porém com uma extensão significativamente menor. No entanto vale ressaltar que a depressão ventilatória induzida por opióides pode ser exacerbada pelo magnésio. Em um estudo em que se utilizou tramadol (125mg/kg), foi observado aumento da depressão respiratória após a administração em ratos, entretanto, a pré-medicação com magnésio não influenciou a depressão respiratória após a administração do tramadol em outras espécies<sup>25</sup>.

A morfina e a meperidina são exemplos de opióides que podem provocar liberação de histamina e conseqüentemente resultar em broncoespasmo. O sulfato de magnésio pode causar broncodilatação minimizando esses efeitos, tendo indicação também no tratamento de pacientes asmáticos<sup>26</sup>.

O sulfato de magnésio tem propriedade antiarrítmica em algumas situações como torsades points e taquicardia paroxística atrial. Torsade points e intervalo QT prolongado foram relatados após administração de metadona em pacientes humanos. A administração intravenosa de sulfato de magnésio provou ser eficaz em alguns casos<sup>27</sup>.

O profissional deve estar familiarizado com a farmacocinética e a farmacodinâmica do MgSO<sub>4</sub>, assim como a de qualquer agente que faça parte da sua rotina dentro da anestesiologia, pois deve ser administrado com cautela devido às interações farmacológicas (tabela 1). Como descrito o magnésio possui várias interações que precisam ser levadas em consideração pelo profissional. O principal benefício descrito dentro da anestesiologia está relacionado a redução do consumo de agentes hipnóticos como propofol e isoflurano além dos efeitos sinérgicos com os BNMs. Podem ser observadas sinergias também com os antiarrítmicos, principalmente os bloqueadores de canais de cálcio, entretanto podem levar a reduções da pressão arterial e até hipotensão<sup>28</sup>.

Tabela 1. Interações farmacológicas do magnésio

Fármacos Anestésicos	Adjuvante: reduz consumo de agentes hipnóticos; BNMs; opióides
Cálcio	Antagonista do magnésio
Antiarrítmicos	Efeito sinérgico com bloqueadores de canais de cálcio; reduz níveis plasmáticos de digoxina e incrementa o de quinidina
Diuréticos	Tiazídicos aumentam a excreção do Mg
Antibióticos	Aminoglicosídeos e anfotericina B aumentam o clearance.
Corticóides	Reduz níveis séricos de magnésio

Adaptado<sup>32</sup>

## 2.4. MAGNÉSIO COMO ADJUVANTE ANALGÉSICO NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO

Os efeitos anestésicos e analgésicos relacionados ao sulfato de magnésio são atribuídos ao seu efeito antagonista em receptores NMDA no sistema nervoso central, como descrito anteriormente. Esse efeito, aliado à redução na liberação de catecolaminas<sup>29</sup>, contribuem para redução das repostas ao estresse cirúrgico. Além disso, promove inibição da liberação na placa motora da acetilcolina<sup>30</sup>, potencializando a ação dos bloqueadores neuromusculares.

Rodríguez-Rubio et.al., realizaram uma metanálise com estudos em pacientes humanos totalizando 694 pacientes, onde foi avaliado a redução de consumo de agentes opióides. Os critérios de inclusão mensuraram o consumo intraoperatório. Oito deles foram feitos com fentanil, três usaram remifentanil, um estudo foi utilizado morfina e outro alfentanil. A dose de magnésio utilizada foi de 30 - 50mg/kg seguida de infusão que variou de 6 a 25mg / kg/ hora. Além do seu papel como um adjuvante, o sulfato de magnésio demonstrou uma série de efeitos

vantajosos como o favorecimento da estabilidade hemodinâmica em cirurgias cardíacas e torácicas, assim como em feocromocitoma e outros tumores secretores de catecolaminas. Também atenua as respostas hemodinâmicas de intubação laringoscópica e orotraqueal e em outras situações de risco hipertensivo. Foi observado a sua utilidade para obtenção de hipotensão controlada no intraoperatório <sup>21</sup>.

Em cães existem escassos trabalhos avaliando o uso do magnésio como adjuvante anestésico e analgésico. Um estudo foi realizado com objetivo de avaliar os efeitos do sulfato de magnésio em bolus e seguido por infusão contínua sobre as necessidades anestésicas, resposta ao estresse neuroendócrino à cirurgia, hemostasia e analgesia pós-operatória em 16 cadelas submetidas a ovariectomia. As doses utilizadas foram bem semelhantes a utilizada em pacientes humanos, com bolus de 50 mg/kg e infusão contínua de 15mg/kg/hora. Este estudo falhou em demonstrar qualquer efeito clinicamente benéfico da administração o de sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>), no entanto nenhum efeito adverso foi encontrado<sup>31</sup>.

O magnésio também foi avaliado pela via peridural associado a ropivacaína em cirurgias ortopédicas de cães submetidos a artroplastia de quadril, os resultados mostraram que a adição de 2 mg kg de sulfato de magnésio à ropivacaína não resultou em melhora clínica da qualidade e duração da analgesia perioperatória, tão pouco prolongou o bloqueio motor, não justificando seu uso nessas condições <sup>32</sup>.

Com objetivo de comparar a eficácia analgésica e os efeitos adversos decorrentes do bloqueio intraperitoneal (IP) com ropivacaína isolada e associada ao sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>), pesquisadores utilizaram quarenta e cinco cadelas submetidas a ovariectomia. Concluiu que o tratamento IP com MgSO<sub>4</sub> associado à ropivacaína reduziu o requerimento analgésico intra-operatório e os escores de dor na primeira hora após a cirurgia, porém foi associado à maior incidência de hipotensão no período tans-operatório <sup>33</sup>.

O efeito sinérgico do magnésio com lidocaína foi recentemente avaliado na analgesia de mulheres submetidas a mastectomia. Os pacientes foram separados em quatro grupos, remifentanil, magnésio, lidocaína e lidocaína associado ao magnésio. Os resultados sugeriram um efeito sinérgico do uso de lidocaína e magnésio na dor perioperatória, podendo ser uma estratégia potencial no regime de analgesia multimodal com redução do consumo de opióides no pós-operatório <sup>34</sup>.

O magnésio desempenha um papel fundamental em inúmeros processos fisiológicos e várias indicações têm sido propostas para seu uso como agente terapêutico. Apesar dos dados experimentais apresentarem resultados promissores, grandes ensaios clínicos realizados em

humanos apresentam resultados conflitantes questionando o risco benefício da sua utilização, assim como na medicina veterinária. Entretanto existem condições clínicas que se beneficiam do uso do sulfato de magnésio como descrito anteriormente. A manutenção dentro dos valores fisiológicos é desejável, e em relação ao seu perfil de segurança bem estabelecido, algumas literaturas consideram o uso do MgSO<sub>4</sub> uma alternativa segura durante os procedimentos anestésicos.

## **2.5. MONITORAÇÃO DA PROFUNDIDADE ANESTÉSICA**

Um dos desafios atuais dentro da anestesiologia é a monitoração da profundidade anestésica em pacientes submetidos a anestesia geral. Atualmente dentro da prática da anestesiologia veterinária, são monitorados os parâmetros cardiorrespiratórios com maior precisão, entretanto o sistema nervoso central, é avaliado por parâmetros clínicos que podem ser imprecisos. A avaliação precisa, contribui para individualização do paciente submetido ao procedimento, evitando assim, a consciência transoperatória ou profundidade desnecessária, melhorando a qualidade de recuperação desses pacientes.

Nos últimos anos em humanos, houve um aumento significativo no número de estudos sobre o desenvolvimento, comparação e validação dos dispositivos que avaliam a atividade cerebral dos pacientes anestesiados, porém dentro da medicina veterinária esses estudos são escassos quando comparado a medicina.

A monitoração clínica da profundidade anestésica na medicina veterinária, mesmo com avanço nas técnicas e surgimento de novos fármacos, ainda se restringe as avaliações cardiorrespiratórias; baseados na frequência cardíaca, pressão arterial, padrão e frequência respiratória, assim como outros sinais baseados no sistema desenvolvido pelo médico anestesiológico, Dr. Arthur Guedel (planos de Guedel) em 1937. Entretanto a depender da condição clínica do paciente e dos fármacos utilizados, esses parâmetros podem ter pouca utilidade na avaliação da profundidade anestésica<sup>35</sup>.

Na medicina a utilização de tecnologias baseada na atividade eletroencefalográfica com a finalidade de uma monitoração precisa da profundidade anestésica e garantia da inconsciência transoperatória já está muito bem estabelecida. Em julho de 1937 Gibbs, F.A. e seus colaboradores demonstraram a correlação entre mudança dos padrões da atividade cerebral associado a utilização de alguns fármacos, afirmando que uma aplicação prática dessas observações pode ser o uso do eletroencefalograma como uma medida da profundidade da

anestesia<sup>36</sup>. Posteriormente vários estudos foram sendo publicados relacionando a atividade eletroencefalográfica com a profundidade da anestesia<sup>37</sup>.

No Brasil em novembro de 2015 foi publicado o consenso brasileiro de monitoração da profundidade anestésica em humanos, em que afirma a necessidade da utilização da monitoração cerebral na prática clínica atual da anestesiologia. A finalidade defendida pelos autores seria minimizar os efeitos adversos promovidos pelos agentes anestésicos, relacionados a depressão cardiorrespiratória assim como também a prevenção de complicações e/ou agravamento de distúrbios cognitivos em pacientes classificados com baixa reserva neuronal, principalmente idosos. O consenso descreve também sobre a preocupação com a consciência intraoperatória (despertar do paciente durante o procedimento cirúrgico), sendo relatada como a ocorrência anestésica que mais gera temor entre os profissionais e pacientes humanos, se referindo a administração inadequada de agentes anestésicos.<sup>38</sup>

Sinais importantes manifestados pelo paciente quando em plano anestésico inadequado, desenvolvem em resposta ao estresse ou estímulos dolorosos como resposta motora, aumento da resposta neuroendócrino, como frequência respiratória, frequência cardíaca e pressão arterial. Estes sinais podem ser atenuados quando utilizado bloqueadores neuromusculares ou fármacos que interferem na resposta cardiovascular e ventilatória<sup>39</sup>.

A potência dos agentes anestésicos gerais e a concentração em que induzem a perda de consciência estão bem definidas. O mecanismo fisiológico da mudança brusca do estado de consciência para a inconsciência, foi explicado por meio da atividade intrínseca dos neurônios talamocorticais acoplados às conexões inibitórias recíprocas entre os centros hipotalâmicos promotores do sono e os núcleos de despertar no mesencéfalo e o tronco cerebral, o que favorece transições agudas dos estados altos e baixos de excitação<sup>40</sup>. Entretanto quando se utiliza um monitor analisador de gases anestésicos na monitoração dos pacientes anestesiados, em situações em que são submetidos a anestesia geral inalatória, se mensura a concentração do agente no ar expirado que se encontra em equilíbrio com o sistema nervoso central, porém não sabemos ao certo qual a concentração no encéfalo, e apesar de mensurar a concentração do fármaco, esses dispositivos não são capazes de avaliar o efeito do anestésico empregado, assim como sua interação com outros agentes utilizados na anestesia balanceada, e sua influência na atividade cerebral<sup>41</sup>.

Como descrito anteriormente as técnicas de monitoração eletroencefalográfica com a finalidade de avaliação do nível de consciência do paciente anestesiado, estão muito bem estabelecidas em humanos, sabe-se também que os fármacos possuem a sua assinatura no

eletroencefalograma, podendo apresentar diferentes características no traçado durante a monitorização, portanto o encéfalo deve ou pelo menos deveria ser monitorado juntamente com os reflexos espinhais e as alterações cardiorrespiratórias<sup>42</sup>.

A avaliação da profundidade anestésica é baseada no monitoramento contínuo do eletroencefalograma (EEG). Existem algoritmos desenvolvidos para pacientes humanos, que são capazes de traduzir as mudanças nos sinais do EEG em índices numéricos simples que correspondem a um certo nível de anestesia, desde o estado de vigília até o sono profundo<sup>43,44</sup>.

Os modelos de EEG são bem conhecidos por mudarem de padrão com a profundidade anestésica. Portanto, avaliar o grau de hipnose requer medidas da atividade elétrica do encéfalo<sup>45, 46</sup>.

O sistema nervoso central é o local de efeito alvo dos anestésicos e a monitorização do estado de consciência é uma tarefa complexa e, embora tenha evoluído rapidamente, os benefícios da anestesia baseada na monitorização do EEG ainda são controversos. O problema está no fato de que a compreensão do estado de consciência em humanos ainda é incompleta, e ainda não se tem informações sobre os efeitos exatos da anestesia geral no encéfalo. A profundidade anestésica não é estável e muito menos constante, mas sim uma ação dinâmica que depende do equilíbrio entre a concentração do fármaco anestésico e o estímulo algíco ocasionado pelo procedimento cirúrgico<sup>47,48</sup>.

Apesar de algumas limitações, uso do EEG para monitorar a profundidade da anestesia geral tem como benefícios o incremento da segurança do paciente, reduzindo a incidência de consciência transoperatória, profundidade desnecessária, redução no consumo dos agentes anestésicos, redução de efeitos adversos relacionados à anestesia e menor tempo de recuperação<sup>49,50</sup>.

## **2.6. O ELETROENCEFALOGRAMA (EEG)**

O eletroencefalograma (EEG) é o registo da atividade elétrica espontânea gerada pelos neurônios cerebrais e apresenta bandas de frequência que são classificadas de acordo com faixas de oscilação; *Gamma, Beta, Alpha, Theta, Delta e Slow*<sup>51</sup> como demonstrado na figura 1.

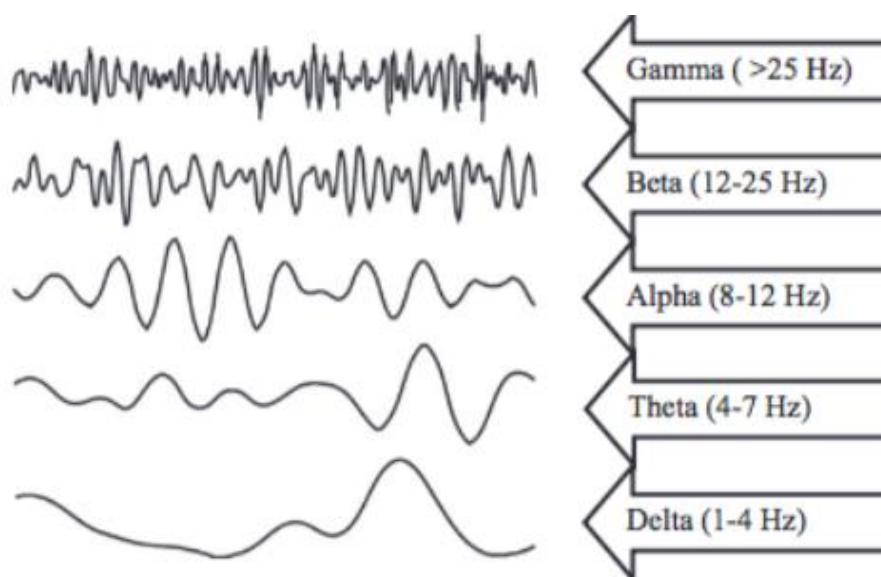


Figura 1. Formas de ondas básicas de EEG do cérebro humano adulto; o eixo y é a frequência e o eixo x o tempo. Adaptado<sup>51</sup>

Os potenciais de ação transmitidos e recebidos pelos neurônios, apresentam um dos mecanismos fundamentais pelos quais as informações são trocadas no encéfalo. A atividade de pico neuronal gera potenciais elétricos extracelulares compostos principalmente de potenciais pós-sinápticos e hiperpolarização da membrana neuronal. Os potenciais extracelulares são frequentemente chamados de potenciais de campo local. Populações de neurônios muitas vezes mostram picos oscilatórios e potenciais de campo local oscilatório que possam desempenhar um papel primário na coordenação e modulação dentro e entre os circuitos neurais. Os potenciais de campo locais produzidos no córtex podem ser captados na superfície por meio da utilização de eletrodos colocados na cabeça<sup>52</sup>.

Estudos demonstram que os anestésicos induzem a alterações na atividade eletroencefalográfica alterando ou interrompendo as oscilações produzidas pelo cérebro durante o processamento normal das informações, sendo possível identificar essas alterações pelo eletroencefalograma<sup>53</sup>. Mudanças que acontecem no cérebro com variações dos planos anestésicos podem ser observadas em registros do eletroencefalograma não processado, como

apresentado na figura 2, um modelo de paciente humano em diferentes estados de sedação e inconsciência induzidas por propofol<sup>54</sup>.

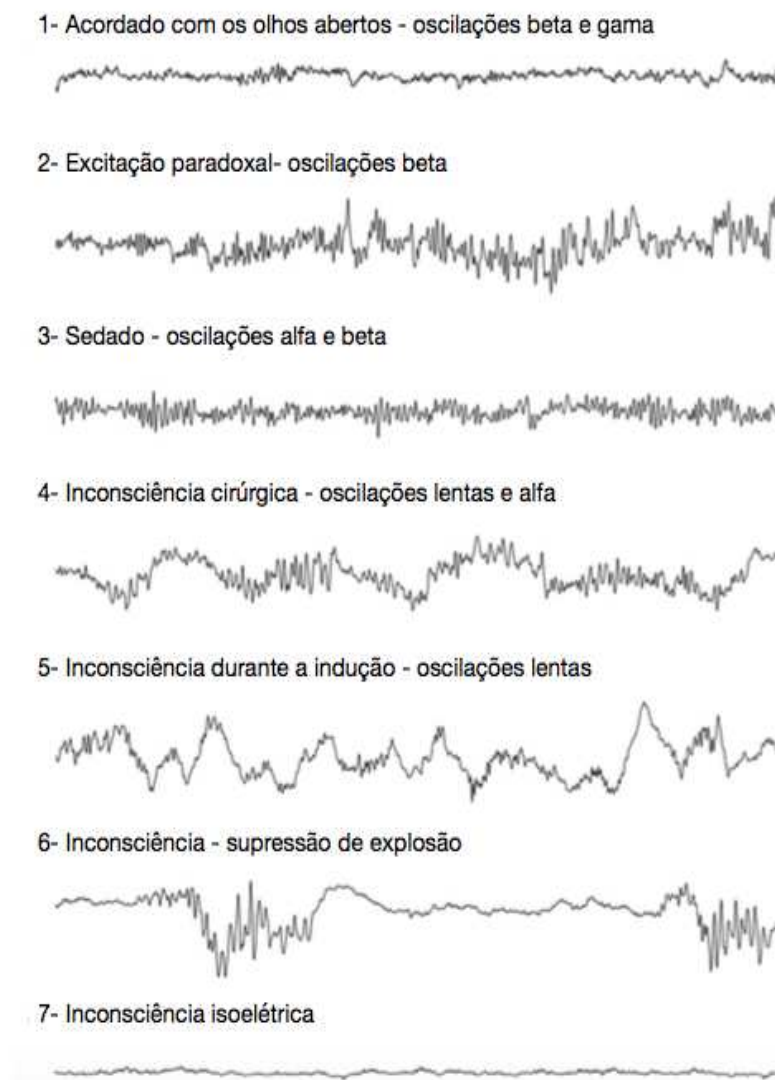


Figura 2. Assinaturas do EEG não processado de sedação e inconsciência induzidas com propofol. 1- Padrão do EEG de olhos abertos e acordado. 2- Excitação paradoxal. 3- Oscilações alfa e beta observadas durante a sedação com propofol. 4- oscilações delta e alfa observada durante a inconsciência. 5- Oscilações lentas observadas durante a inconsciência na indução com propofol. 6- Supressão de explosão, estado de profunda inativação cerebral induzida por agente anestésico. 7 - padrão isoeétrico observado em pacientes induzidos ao coma e hipotermia profunda. Adaptado<sup>54</sup>



Na rotina da anestesiologia, para que se obtenha uma predição individualizada do paciente em anestesia é necessário a monitoração multiparamétrica, como já citado anteriormente, devido a fatores complexos e variáveis que podem interferir durante o procedimento. Sabe-se que as respostas de determinado paciente a administração de fármacos podem ter variações, assim como as diferentes respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas das interações quando associados outros agentes, é um fator rotineiro na prática da anestesia. Algumas técnicas mais comuns para monitoração do nível de consciência do paciente anestesiado já são descritas na literatura humana e algumas em pacientes veterinários. Dentre elas podemos citar o índice bispectral (BIS), entropia, índice narcotrend e recentemente introduzido no Brasil o Conox<sup>55,56,57</sup>.

## 2.7. ÍNDICE BISPECTRAL

O monitor de índice bispectral processa sinais eletroencefalográficos para obtenção de um valor que se refere ao nível de consciência do paciente. O equipamento coleta dados brutos do eletroencefalograma por meio de sensores e utiliza um algoritmo para analisar e interpretar os dados. Estes são demonstrados como um número na tela do equipamento. Valores podem variar entre zero e 100, onde zero representa ausência de atividade eletroencefalográfica e 100 paciente acordado (figura 3), consciente, ao paciente em anestesia cirurgia é atribuído o valor entre 40 e 60, onde abaixo de 40 é indicativo de hipnose profunda<sup>58</sup>.

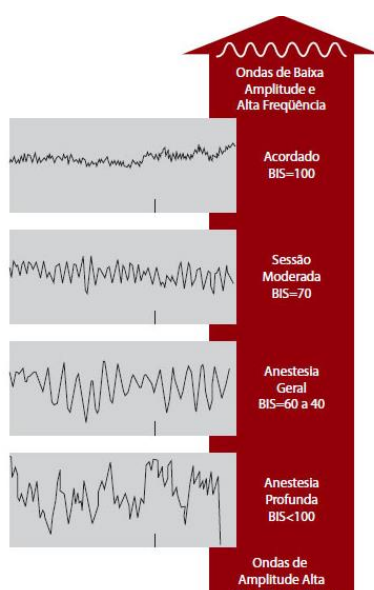


Figura 3. Correlação entre as ondas corticais (alfa, beta, delta e teta) e o estado clínico do paciente.

Mesmo com validação de utilização nos pacientes humanos, o equipamento apresenta limitações e erros de leitura a depender do protocolo anestésico utilizado, como a cetamina que aumenta a atividade eletroencefalográfica do paciente, apresentando valores elevados e não reais do BIS. Em crianças com idade inferior a seis meses o índice apresenta falhas, sendo atribuído a variação do EEG nessa faixa etária<sup>59</sup>. A hipotermia, como demonstrado em um estudo em pacientes submetidos a essa condição, observou reduções significativas dos valores do índice bispectral. Acredita-se que a redução da atividade metabólica cerebral dos pacientes submetidos a hipotermia interfira diretamente no eletroencefalograma<sup>60</sup>; e em situações de pacientes com alterações neurológicas também pode se observar falha na leitura numérica apresentada pelo equipamento<sup>61</sup>.

Na medicina veterinária em um estudo realizado por Campagnolo, *et. al.*, em seis cães adultos, submetidos a anestesia geral com isoflurano, foi observado que o BIS não conseguiu refletir mudanças na profundidade da anestesia nos cães na ausência de estímulo cirúrgico. Essa observação foi atribuída a baixa correlação entre os valores do BIS e as mudanças na profundidade induzidas pelo aumento das concentrações expiradas de isoflurano<sup>62</sup>, não sendo, portanto, uma ferramenta confiável para monitoração de profundidade anestésica em cães.

## 2.8. ENTROPIA ESPECTRAL

A palavra entropia foi proposta pela primeira vez como um princípio termodinâmico por Clausius (1867). Descreve a probabilidade de distribuição de moléculas dos sistemas gasosos ou fluidos. Em 1949, Claude E. Shannon introduziu a entropia na teoria da informação para descrever a distribuição dos componentes do sinal. Até o presente momento, vários algoritmos de entropia foram propostos e usados para quantificar a profundidade anestésica, cobrindo a entropia espectral, que inclui a entropia de resposta (ER) e a entropia de estado (EE)<sup>63</sup>.

A entropia espectral é o método aplicado no módulo de entropia comercial, onde a entropia de estado inclui principalmente o espectro do sinal de eletroencefalograma de 0,8 a 32 Hz e a entropia de resposta está relacionada a atividade eletromiográfica de 0,8 a 47 Hz<sup>64</sup>.

A entropia é uma medida de irregularidade em qualquer sinal. Durante a anestesia geral, o EEG muda de padrões irregulares para mais regulares quando a anestesia se aprofunda. Da mesma forma, a FEMG (eletromiografia frontal) se acalma à medida que as partes mais

profundas do cérebro estão cada vez mais saturadas de anestésicos. O módulo de Entropia mede essas mudanças quantificando a irregularidade dos sinais de EEG e FEMG<sup>65</sup>.

A profundidade da hipnose é mensurada calculando a entropia espectral do espectro de potência eletroencefalográfica, com uma escala de 0 a 91, sobre a faixa de frequência dominante do eletroencefalograma de 0,8 a 32 Hz, enquanto ER, com uma escala de 0 a 100, é calculado sobre a frequência eletromiográfica dominante de 0,8 a 47 Hz. Quando não há atividade eletromiográfica presente, EE e ER apresentam o mesmo número. A faixa recomendada para anestesia adequada varia de 40 – 60<sup>66,67</sup>.

A entropia espectral foi utilizada para avaliar a profundidade anestésica em cinco cães beagles submetidos a anestesia com sevoflurano. Os animais foram anestesiados e múltiplos das concentrações alveolar mínima (CAM) foram utilizadas (CAM; 0.7, 1.0, 1.25, 1.5, e 1.75) e avaliada a entropia de resposta (ER), de estado (EE) e a taxa de supressão de explosão (BSR), assim como os parâmetros cardiorrespiratórios, antes e após o estímulo doloroso. A correlação entre os parâmetros CAM-entropia foi ruim; os BSR foram diferentes de zero com CAM entre 1.5 e 1.75. De acordo com os resultados, foi possível concluir que ER e EE não foram capazes de detectar planos profundos de anestesia em cães<sup>68</sup>.

Thengchaisri e Mahidol em 2019 avaliaram a entropia para neuromonitorização de cães, submetidos a anestesia com isoflurano associado a infusão de lidocaína e tramadol. Os autores relataram uma boa correlação como fator preditor para consciência do paciente durante a estimulação nociva. Os índices foram significativamente elevados com movimento proposital em resposta aos estímulos de dor, sugerindo que podem ser úteis para determinar efeitos poupadores de agentes anestésicos/analgésicos podendo os índices de entropia serem utilizados com essa finalidade em cães<sup>69</sup>.

## **2.9. NARCOTREND**

O Narcotrend é um monitor de eletroencefalograma que utiliza algoritmos baseados em uma classificação visual do EEG da hipnose em humanos, parâmetros espectrais e algoritmos para identificação de linhas de supressão. Similar ao BIS, ele exibe a profundidade anestésica por um índice adimensional entre zero (atividade isoelétrica) e 100 (acordado)<sup>70</sup>. Esse índice corresponde a seis estágios de EEG exibidos, variando de A a F, com 15 subestágios (figura 4).

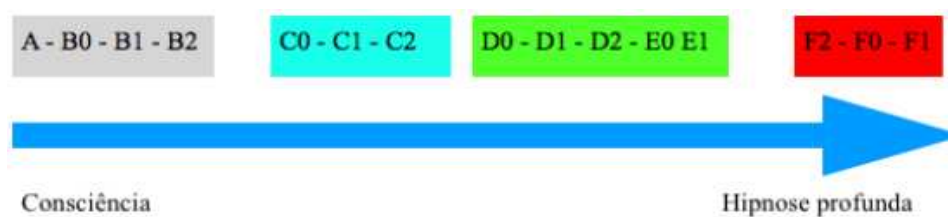


Figura 4. Estágios do eletroencefalograma exibidos pelo monitor narcotrend e sua correlação com o nível de consciência do paciente<sup>70</sup>.

Vários estudos foram realizados sobre a utilidade potencial do Narcotrend Monitor na anestesia humana, com resultados variados, dependendo do cenário e do protocolo anestésico. No entanto, na medicina veterinária, são poucos os estudos que avaliam a monitorização anestésica via Narcotrend, incluindo espécies como cavalos e cães e gatos com diferentes protocolos anestésicos<sup>71,72,73</sup>.

Raue *et. al.* avaliaram a confiabilidade do monitor narcotrend em gatos submetidos a anestesia com isoflurane, remifentanil e dexmedetomidina. De acordo com os resultados obtidos concluíram que os parâmetros EEG derivados do Narcotrend Monitor mostram correlação com múltiplas CAM de isoflurano na espécie, mas o protocolo anestésico e principalmente a adição de dexmedetomidina têm grande influência na confiabilidade. O Monitor Narcotrend pode ser usado como uma ferramenta adicional para avaliar a profundidade anestésica em gatos<sup>73</sup>.

## 2.10. CONOX

O conox (figura 5) também é um monitor de consciência que por meio de eletrodos colocados na região frontal do paciente, capta a atividade eletroencefalográfica. Utiliza um algoritmo para calcular valores dos índices a partir o eletroencefalograma não processado e apresenta na tela esses índices denominados qCON para o estado de consciência do paciente, assim como um índice de nocicepção o qNOX, que o diferencia de outros equipamentos disponíveis no mercado. Inicialmente os índices foram baseados na combinação de diferentes bandas de frequência e alimentadas utilizando o modelo matemático denominado de Sistema Adaptativo de Inferência Neuro Fuzzy, gerando uma saída em escala de 0 – 99<sup>74</sup>.

Atualmente os índices qCON e qNOX baseiam-se na combinação de diferentes bandas de frequência que são alimentadas em uma equação quadrática e gera a saída em uma escala de 0 a 99 (tabela 2 e 3). Os valores de qNOX representam uma probabilidade de reposta do paciente em relação ao estímulo nociceptivo, e não necessariamente que esteja manifestando dor.<sup>74,75</sup>

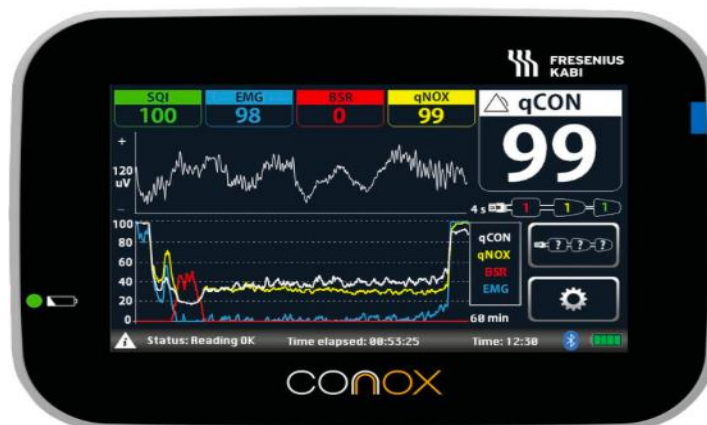


Figura 4. Monitor de consciência Conox. Em branco valor do índice de consciência (qCON); Amarelo - índice de nociceção (qNOX); Vermelho as atividades de supressão (BSR); Azul atividade eletromiográfica (EMG) e em verde a qualidade de sinal (SQI). Na ponta da seta branca o eletroencefalograma não processado; seta amarela os gráficos dos índices mensurados pelo equipamento.

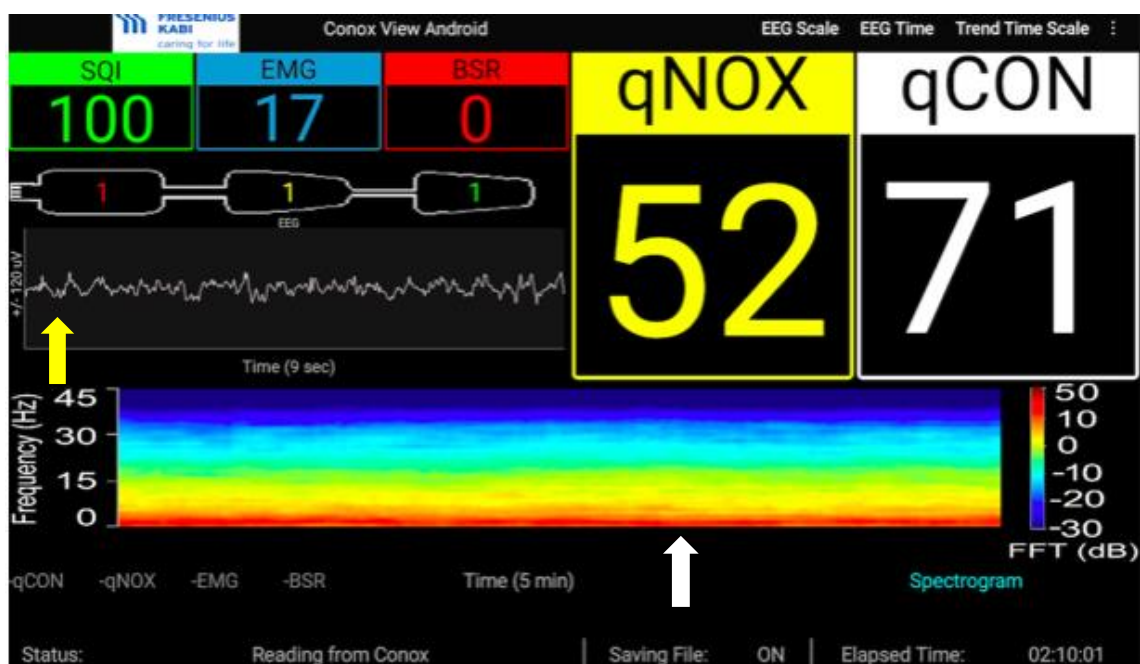


Figura 5. Imagem do monitor Conox mostrando o Espectrograma de cores (ponta da seta branca) e seu espectro de cores em um cão submetido a anestesia com isoflurano com Etiso 1,3%. É possível observar o eletroencefalograma transitando entre ondas alfa e beta de alta frequência (9-12 HZ) apresentas no EEG não processado (seta amarela) assim como no espectrograma com predomínio de cores quentes (seta branca). Arquivo Pessoal

Tabela 2. Valores e seus respectivos significados dos índices de consciência (qCON) apresentados pelo Conox

Valor	Significado
80 - 99	Acordado
61 - 79	Sedado
40 - 60	Anestesia adequada
0 - 39	Anestesia Profunda

Adaptado<sup>74</sup>

Tabela 3. Valores e seus respectivos significados dos índices de nocicepção (qNOX) apresentados pelo Conox

Valor	Significado
61 - 99	Paciente com probabilidade de responder a estímulos nocivos
40 - 60	Paciente improvável de responder a estímulos nocivos
0 - 39	Probabilidade muito baixa do paciente responder a estímulos nocivos

Adaptado<sup>74</sup>

Com objetivo de avaliar a relação dos valores dos índices qCON e qNOX em pacientes humanos submetidos a anestesia com propofol e remifentanil, foi possível definir que os intervalos para os dois índices (qCON e qNOX) indicaram perda da consciência e de resposta à estimulação nociceptiva respectivamente. Observou-se também que a redução dos valores do qCON apresentaram uma redução mais rápida que do qNOX, isso pode sugerir que após a indução anestésica, a perda de consciência, avaliada pelo qCON, é alcançada antes da perda da resposta à estimulação nociceptiva, avaliada pelo qNOX. Os índices foram capazes de identificar diferenças entre os tempos de ação dos agentes hipnóticos e analgésicos, sugerindo que o qNOX é capaz de detectar rapidamente uma mudança entre os estados responsivo e não responsivo em comparação ao qCON e pode evitar situações de dor durante a perda e recuperação da consciência<sup>76</sup>.

Apesar dos estudos comprovarem a eficácia do equipamento em avaliar de forma distinta níveis de consciência e capacidade de resposta ao estímulo nociceptivo, quando se faz uma correlação entre esses índices se observa que em valores elevados ou extremamente baixos eles se igualam devido a falha do algoritmo em conseguir diferenciá-los, ou seja, os valores do qNOX acompanham o do qCON<sup>77</sup>.

Realizar a leitura do eletroencefalograma não processado se torna difícil durante o procedimento anestésico, além dos índices demonstrado pelo monitor, outra forma prática de avaliar o EEG durante a anestesia é por meio do Espectrograma de cores onde é apresentado a decomposição do segmento do eletroencefalograma para todas as frequências em um determinado intervalo de tempo. A potência é representada em decibéis (dB), definida dez vezes

a base logarítmica do quadro de amplitude de um determinado componente de frequência do EEG. A obtenção de logaritmos facilita a visualização na mesma escala de frequências cujas potências diferem em ordem de grandeza, as bandas de frequência são nomeadas como descrito na figura 2. Mudanças na potência podem ser usadas para verificar mudanças nos estágios da anestesia no encéfalo. Plotado em duas dimensões, eixo x o tempo e no eixo y a frequência a potência através da codificação por cores facilita de forma dinâmica a análise durante o procedimento anestésico<sup>78</sup>.

É possível monitorar no Conox o espectrograma onde a potência do sinal do EEG, codificado por cores e não por índices, é integrado em um gráfico bidimensional. O espectro de potência é codificado em cores diferentes; azul implica potência mínima (consciente) e vermelho implica potência alta ou máxima (paciente inconsciente). Quando comparado como a monitoração do eletroencefalograma processado, esse parâmetro fornece informações em tempo real, tendo como uma das suas principais vantagens, a ausência de atrasos na detecção de mudanças na profundidade da hipnose<sup>77</sup>. Existem vários estudos em humanos demonstrando as particularidades dos diferentes agentes anestésicos no Espectrograma (assinatura do agente anestésico), porém na medicina veterinária, os autores desconhecem trabalhos com esse objetivo em cães.



## REFERÊNCIAS

1. Khafagy H F, Ebied R S, Osman E S, Ali M Z, Samhan Y M. Perioperative effects of various anesthetic adjuvants with TIVA guided by bispectral index. *Korean J Anesthesiol* 2012;63(2):113–9.
2. Olgun B, Oguz G, Kaya M, Savli S, Eskicirak HE, Guney I, et al. The effects of magnesium sulphate on desflurane requirement, early recovery and postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Magnes Res* 2012;25(2):72–8.
3. Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth* 2002;89(4):594–8.
4. Ghoneim MM, Long JP. The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 1970;32(1):23–7.
5. Mendonça, F.T., Pelizzaro, D., Grossi, B.J., Calvano, L.A., Carvalho, L.S.F., Sposito, A.C. Synergistic effect of the association between lidocaine and magnesium sulfate on peri-operative pain after mastectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2020; 37:224–234.
6. Rioja,E., Dzikit, B.T., Fosgate, G., Goddard, A., Stegmann, F.G., Schoeman, P.S. Effects of a constant rate infusion of magnesium sulphate in healthy dogs anesthetized with isoflurane and undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2012. doi:10.1111/j.1467-2995.2012.00722.x
7. Gambús PL, Jensen EW, Jospin M, Borrat X, Martínez Pallí G, Fernández-Candil J, Valencia JF, Barba X, Caminal P, Trocóniz IF. Modeling the effect of propofol and remifentanil combinations for sedation-analgesia in endoscopic procedures using an Adaptive Neuro Fuzzy Inference System (ANFIS). *Anesth Analg* 2011; 112: 331–9
8. Borrat X, Trocóniz IF, Valencia JF, Rivadulla S, Sendino O, Llach J, Muñoz J, Castellví-Bel S, Jospin M, Jensen EW, Castells A. Gambús PL. Modeling the influence of the A118G polymorphism in the OPRM1 gene and of noxious stimulation on the synergistic relation between propofol and remifentanil: sedation and analgesia in endoscopic procedures. *Anesthesiology* 2013; 118: 1395–407.
9. Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW. Autoregressive modeling with exogenous input of middle-latency auditory- evoked potentials to measure rapid changes in depth of anesthesia. *Methods Inf Med* 1996; 35: 256–60.
10. Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, et al. Magnesium— essentials for anesthesiologists. *Anesthesiology* 2011;114:971– 993.

11. Kausalya PJ, Amasheh S, Gunzel D, Wurps H, Muller D, Fromm M, Hunziker W: Disease-associated mutations affect intracellular traffic and paracellular Mg transport function of Claudin-16. *J Clin Invest* 2006; 116:878–91
12. Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velazquez H, Al-Sabban E, Praga M, Casari G, Bettinelli A, Colussi G, Rodriguez-Soriano J, McCredie D, Milford D, Sanjad S, Lifton RP: Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg<sup>2+</sup> resorption. *Science* 1999; 285:103–6
13. Peck CH, Meltzer SJ: Anesthesia in human beings by intra- venous injection of magnesium sulphate. *JAMA* 1916; 67: 1131–3
14. Toll J, Erb H, Birnbaum N, et al. Prevalence and incidence of serum magnesium abnormalities in hospitalized cats. *J Vet Intern Med* 2002; 16:217.
15. Nakatsuka K, Inaba M, Ishimura I. Hyper- and hypomag- nesemia. In: Morri H, Nishizawa Y, Massry S, editors. *Calcium in internal medicine*. London: Springer-Verlag; 2002. p. 191.
16. Nakayama T, Nakayama H, Miyamoto M, et al. Hemody- namic and electrocardiographic effects of magnesium sul- fate in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 1999; 13:485.
17. Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OH, Borgeat A, Tassonyi E: Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-in- duced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995; 74:405–9
18. Sasaki R, Hirota K, Roth SH, Yamazaki M: Extracellular magnesium ion modifies the actions of volatile anesthetics in area CA1 of rat hippocampus in vitro. *Anesthesiology* 2002; 96:681–7
19. Golding EM, Vink R. Efficacy of competitive vs noncompetitive blockade of the NMDA channel following traumatic brain injury. *Mol Chem Neuropathol* 1995; 24: 137–50
20. Hasegawa AE, Zacny JP: The influence of three L-type calcium channel blockers on morphine effects in healthy volunteers. *Anesth Analg* 1997; 85:633–8
21. Rodríguez-Rubio L, Pozo JSG, Nava E, Jordán J. Interaction between magnesium sulfate and neuromuscular blockers during the perioperative period. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia* (2016) 34, 524–534
22. Ishihara, M., Ikesue, H., Matsunaga, H., Suemaru, K., Kitaichi, K., Suetsugu, K., Oishi, R., Sendo, T., Araki, H., Itoh, Y., Japanese Study Group for the Relief of Opioid-induced Gastrointestinal Dysfunction., 2012. A multi-institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-induced gastrointestinal dysfunction. *Clin. J. Pain* 28, 373-381

23. Abdelmalik, P.A., Politzer, N., Carlen, P.L., 2012. Magnesium as an effective adjunct therapy for drug resistant seizures. *Can. J. Neurol. Sci.* 39, 323-327
24. Koda, K., Kitamura, T., Tagami, M., 2014. Shivering associated with general anesthesia using remifentanyl. *Masui* 63, 1018-1024.
25. Bujalska-Zadrozny, Magdalena, Tatarkiewicz, Jan, Kulik, Kamila, Filip, Malgorzata, Naruszewicz, Marek, Magnesium enhances opioid-induced analgesia – What we have learnt in the past decades?, (2016).
26. Albuali, WH. The use of intravenous and inhaled magnesium sulphate in management of children with bronchial asthma. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2014; 27, 1809-1815
27. Khalesi, S., Shemirani, H., Dehghani-Tafti, F. Methadone induced torsades de pointes and ventricular fibrillation: A case review. *ARYA Atheroscler*; 2014, 10, 339-342.
28. Gutiérrez-Román Claudia I., Carrillo-Torres Orlando, Pérez-Meléndez Emmanuel S.. Uses of magnesium sulfate in anesthesiology. *Rev. med. Hosp. Gen. Méx.* 2022 Mar; 85( 1 ): 25-33.
29. Kim MH, Oh AY, Jeon YT, Hwang JW, Do SH. A randomised controlled trial comparing rocuronium priming, magnesium pre-treatment and a combination of the two methods. *Anaesthesia* 2012;67:748-54
30. Alvarez Gomez JA, Arino Irujo JJ, Errando Oyonarte CL, Matinez Torrente F, Roige i Sole J, Gilsanz RF. Use of neuromuscular blocking agents and reversal of blockade: guidelines from Sociedad Espanola de Anestesiologia, Reanimacion y Terapeutica del dolor. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009;56:616-27.
31. Rioja, E., Dzikit, B.T., Fosgate, G., Goddard, A., Stegmann, F.G., Schoeman, P.S. Effects of a constant rate infusion of magnesium sulphate in healthy dogs anesthetized with isoflurane and undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2012. doi:10.1111/j.1467-2995.2012.00722.x
32. Lardone E, Peirone B, Adami C Combination of magnesium sulphate and ropivacaine epidural analgesia for hip arthroplasty in dogs, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaa.2016.11.016>
33. El Mourad MB, Arafa SK. Effect of intravenous versus intraperitoneal magnesium sulfate on hemodynamic parameters and postoperative analgesia during laparoscopic sleeve gastrectomy-A prospective randomized study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019 Apr-Jun;35(2):242-247.

34. Mendonça, F.T., Pelizzaro, D., Grossi, B.J., Calvano, L.A., Carvalho, L.S.F., Sposito, A.C. Synergistic effect of the association between lidocaine and magnesium sulfate on peri-operative pain after mastectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2020; 37:224–234.
35. Guinard B. Monitoring analgesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2006; 20:161-80
36. Gibbs FA, Gibbs LE, Lennox WG: Effects on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med* 1937; 60:154–66
37. Faulconer A, Bickford RG: Electroencephalography in anesthesiology, American Lecture Series. Springfield, Thomas, 1960, pp 28–50
38. Nunes RR, Fonseca NM, Simões CM, Rosa DM, Silva ED, Cavalcante SL, Lopes CG, Stefani LC. Brazilian consensus on anesthetic depth monitoring, *Rev Bras Anesthesiol*. 2015;65(6):427-436
39. Purdon PL, Aaron Sampson BS, Pavone HJ, Brown EN. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology* 2015; 123:937-60.
40. Franks, N.P. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008, 9, 370-386.
41. Myles, P.S. Prevention of awareness during anaesthesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2007, 21, 345-355.
42. Lehmann, A.; Schmidt, M.; Zeitler, C.; Kiessling, A.-H.; Isgro, F.; Boldt, J. Bispectral index and electroencephalographic entropy in patients undergoing aortocoronary bypass grafting. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2007, 24, 751–760.
43. Petras, M.; Tatarkova, Z.; Kovalska, M.; Mokra, D.; Dobrota, D.; Lehotsky, J.; Drgova, A. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders. *J. Physiol. Pharmacol.* 2014, 65, 15–23.
44. Singh, S.; Bansal, S.; Kumar, G.; Gupta, I.; Thakur, J.R. Entropy as an indicator to measure depth of anaesthesia for Laryngeal Mask Airway (LMA) insertion during sevoflurane and propofol anaesthesia. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017, 11, UC01–UC03.
45. Klockars, J.G.M.; Hiller, A.; Münte, S.; Van Gils, M.J.; Taivainen, T. Spectral entropy as a measure of hypnosis and hypnotic drug effect of total intravenous anesthesia in children during slow induction and maintenance. *Anesthesiology* 2012, 116, 340–351.

46. Shortal, B.P.; Hickman, L.B.; Mak-McCully, R.A.; Wang, W.; Brennan, C.; Ung, H.; Litt, B.; Tarnal, V.; Janke, E.; Picton, P.; et al. Duration of EEG suppression does not predict recovery time or degree of cognitive impairment after general anaesthesia in human volunteers. *Br. J. Anaesth.* 2019, 123, 206–218.
47. Iannuzzi, M.; Iannuzzi, E.; Rossi, F.; Berrino, L.; Chiefari, M. Relationship between Bispectral Index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC 50 for propofol at different clinical endpoints. *Br. J. Anaesth.* 2005, 94, 492–495.
48. Kumar, A.; Anand, S. A depth of anaesthesia index from linear regression of EEG parameters. *J. Clin. Monit. Comput.* 2006, 20, 67–73.
49. Jagadeesan, N.; Wolfson, M.; Chen, Y.; Willingham, M.; Avidan, M.S. Brain monitoring during general anesthesia. *Trends Anaesth. Crit. Care* 2013, 3, 13–18.
50. Johansen, J.W.; Sebel, P.S. Development and clinical application electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000, 93, 1336–1344.
51. Hajat z, Ahmad N, Andrzejowski J, The role and limitations of EEG-based depth of anesthesia monitoring in theaters and intensive care. *Anesthesia* 2017, 72 (Suppl.1), 38-47.
52. Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KF, Salazar-Gomez AF, harrell PG, Sampson AL, Cimenser A, Ching S, Kopell NJ, Tavares-Stoeckel C, habeeb K, Merhar R, Brown EN: Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:E1142–51
53. Cimenser A, Purdon PL, Pierce ET, Walsh JL, Salazar-Gomez AF, harrell PG, Tavares-Stoeckel C, habeeb K, Brown EN: Tracking brain states under general anesthesia by using global coherence analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108:8832–7
54. Barnard, J.P.; Bennett, C.; Voss, L.J.; Sleight, J.W.; Hospital, W.; Zealand, N. Neurosciences and neuroanaesthesia can anaesthetists be taught to interpret the effects of general anaesthesia on the electroencephalogram? Comparison of performance with the BIS and spectral entropy. *Br. J. Anaesth.* 2007, 99, 532–537
55. Chen, S.J.; Peng, C.J.; Chen, Y.C.; Hwang, Y.R.; Lai, Y.S.; Fan, S.Z.; Jen, K.K. Comparison of FFT and marginal spectra of EEG using empirical mode decomposition to monitor anesthesia. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2016, 137, 77–85.
56. Kreuer, S.; Wilhelm, W. The Narcotrend monitor. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006, 20, 111–119

57. Mathur, S, Patel J, Goldstein S, Jain A. Bispectral index. National Center for Biotechnology Information, 2022.
58. Hobaika ABS, Fantini CNC, Figueiredo CL, Santos PR, Alves NG, Monitorização dos níveis de consciência em anestesiologia. *Rev Med Minas Gerais* 2007; 12(½): 54-9
59. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg.* 2001 Apr;92(4):877-81
60. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN. Effects of cardiopulmonary bypass and hypothermia on electroencephalographic variables. *Anaesthesia.* 1997 Nov;52(11):1048-55
61. Chan MT, Ho SS, Gin T. Performance of the bispectral index during electrocautery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012 Jan;24(1):9-13.
62. Campagnol D, Teixeira Neto F.J., Monteiro E.r., Beier S.L.B, Aguiar AjA. Use of bispectral index to monitor depth of anesthesia in isoflurane-anesthetized dogs. *AJVR*, Vol 68, No. 12, December 2007
63. Liang Z, Wang Y, Sun X, Li D, Voss LJ, Sleight JW, Hagihira S and Li X (2015) EEG entropy measures in anesthesia. *Front. Comput. Neurosci.* 9:16.
64. Viertiö-Oja, H., Maja, V., Särkelä, M., Talja, P., Tenkanen, N., Tolvanen-Laakso, H., et al. (2004). Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 48, 154–161
65. Jaakko G M, Klockars, Hiller A, Ranta S, Talja P, Mark J, Gils V, Taivainen T. Spectral Entropy as a Measure of Hypnosis in Children, *Anesthesiology* 2006; 104:708 –17.
66. Vanluchene ALG, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MMF: Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect. *Anesthesiology* 2004;101:34–42.
67. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte am Esch J: Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index Monitor during propofol–remifentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 101:1283–90
68. Morgaz J, Granados MM, Domínguez JM, Navarrete R, Fernández A, Gallán A, Muñoz RJ, Gómez-Villamandos. Evaluation of spectral entropy to measure anaesthetic depth and antinociception in sevoflurane-anaesthetised Beagle dogs. *The Veterinary Journal* 188 (2011) 352–355.

69. Thengchaisri N, Mahidol C. Evaluating the effects of continuous intravenous infusions of tramadol and tramadol- lidocaine on sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) and entropy values in dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*
70. Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A. The Narcotrend monitor. Development and interpretation algorithms. *Anaesthetist* (2003) 52:1143–8.
71. Tümsmeyer J, Hopster K, Kästner SBR. Clinical Use of a Multivariate Electroencephalogram (Narcotrend) for Assessment of Anesthetic Depth in Horses during Isoflurane–Xylazine Anesthesia. *Front Vet Sci*. 2016.
72. Tümsmeyer J, Kramer S. Processed electroencephalogram monitoring of anaesthetic depth in dogs under inhalational anaesthesia. *Vet Anaesth Analg*. 2008;35:17.
73. Ruel JF, Tümsmeyer J, Kästner SBR. Effects of isoflurane, remifentanyl and dexmedetomidine on selected EEG parameters derived from a Narcotrend Monitor before and after nociceptive stimulation at different MAC multiples in cats. *BMC Veterinary Research* (2020) 16:332; página 3 - 10.
74. Jensen EW, Valencia JF, López A, Anglada T, Ramos Y, Serra R, Jospin M, Pineda P, Gambus P. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. April 2014, Sep;58(8):933-41
75. E.W. Jensen, P.L. Gambus, J.F. Valencia, et al. Validation of the qNOX Pain/Nociception Index for monitoring loss of response to tetanic stimulation during general anaesthesia. *Anesthesiology* 2013; 119
76. Jensen EW, Valencia JF, López A, Anglada T, Ramos Y, Serra R, Jospin M, Pineda P, Gambus P. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. April 2014, Sep;58(8):933-41.
77. Melial U, Gabarron E, Agust M, Souto N, Pineda P, Fontanet J, Vallverdu M, Jensen EW, Gambus P. Comparison of the qCON and qNOX indices for the assessment of unconsciousness level and noxious stimulation response during surgery. 2017; *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 31(6).
78. Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89:980–1002

### **3. CAPÍTULO 2 - AVALIAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DO SULFATO DE MAGNÉSIO NA DOR PERIOPERATÓRIA EM CADELAS SUBMETIDAS A MASTECTOMIA**

#### **RESUMO**

Os adjuvantes analgésicos são utilizados com objetivo de reduzir as necessidades de agentes anestésicos e analgésicos no período perioperatório. Composto como sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>) foi proposto devido aos efeitos favoráveis na redução do uso de analgésico assim como a estabilidade hemodinâmica. A utilização do MgSO<sub>4</sub> tem sido avaliada em cães submetidos a procedimentos ortopédicos e ovariectomia, sem sucesso. Em mulheres, recentemente foram descritos os seus benefícios na mastectomia, porém não foi encontrado trabalhos do seu uso na mastectomia de cadelas. **METODOLOGIA:** Fizeram parte do estudo, 14 cadelas (alocadas em dois grupos de sete) com peso médio de 17,0 ± 10,2 kg e idade média de 10,0 ± 2,3 anos, submetidas a cirurgia de mastectomia unilateral total como protocolo de tratamento para neoplasias mamárias. Todos os animais foram pré-medicados com acepromazina 0,05mg/kg associado a morfina 0,3mg/kg IM, induzidas com propofol dose efeito e mantidas na anestesia inalatória com isoflurano. Foi utilizado sistema com reinalação de gases, e a fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) de 50%. Todos animais foram mantidos em ventilação mecânica na modalidade VCV (volume controlado – entre 10 – 12 ml/kg) e pressão de pico entre 10 – 15 cmH<sub>2</sub>O com frequência respiratória variando entre 15 e 20 movimentos por minuto para manter a fração expirada de dióxido de carbono (EtCO<sub>2</sub>) entre 30 e 40 mmHg. Animais pertencentes ao grupo magnésio (GMG) receberam um bolus inicial de 30mg/kg durante 15 minutos de sulfato de magnésio a 10% seguidos de infusão de 80mg/kg/h ambos pela via intravenosa, o grupo ringer lactato (GRL) recebeu bolus de solução ringer lactato seguido de infusão contínua sempre admitindo um volume final igual para os dois grupos durante todo procedimento. **RESULTADOS:** Não foram observadas diferença estatística entre as variáveis cardiorrespiratórias (FC, PAS, PAM, PAD, FR, EtCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, EtISO) durante o período transoperatório entre os tratamentos. Durante o pós-operatório foi utilizada como ferramenta de avaliação a escala curta modificada de Glasgow para cães, realizada por três avaliadores que desconheciam os tratamentos. O GMG permaneceu por maior período de tempo sem a necessidade de resgate analgésico (p<0,017) quando comparado ao grupo ringer lactato. **CONCLUSÃO:** Apesar de não terem sido observados benefícios do uso do MgSO<sub>4</sub> na redução



de consumo de isoflurano no transoperatório, o sulfato de magnésio apresentou estabilidade cardiovascular e não apresentou efeitos adversos. Entretanto no pós-operatório o sulfato de magnésio contribuiu com a analgesia em cadelas submetidas a mastectomia unilateral total.

### 3.1. INTRODUÇÃO

Os adjuvantes fazem parte de um grupo heterogêneo de fármacos administrados concomitantemente com os anestésicos e analgésicos com objetivo de aumentar a eficácia no controle da dor assim como reduzir a quantidade necessária desses fármacos. Compostos como sulfato de magnésio e lidocaína foram propostos como devido aos seus efeitos perioperatórios favoráveis na redução do consumo de agentes anestésicos e analgésicos além da estabilidade hemodinâmica intra e pós-operatória<sup>1,2,3</sup>.

O magnésio é o segundo cátion mais abundante e desempenha um papel fundamental em vários processos biológicos. Apresenta influência nos potenciais de membrana por meio de efeitos modulatórios nas correntes de sódio e potássio e serve como um cofator para a síntese de proteínas, estabilização de ácido nucleico e função neuromuscular<sup>4</sup>. Observa-se também um efeito antagônico dos canais de cálcio e tem efeitos inibidores sobre o sistema nervoso central (SNC), incluindo antagonismo do recetor N-metil-d-aspartato (NMDA), Glutamato e supressão da liberação de catecolaminas da porção medular da glândula Adrenal assim como nas sinapses adrenérgicas<sup>5 e 6</sup>.

A homeostase do magnésio é regulada pela absorção intestinal e excreção renal,<sup>7 e 8</sup> e sua distribuição em cães e gatos não foi bem estabelecida. Acredita-se que seja semelhante o observado em humanos, onde apenas 1% do MgSO<sub>4</sub> total está localizado fora da célula e 99% no meio intracelular, o que dificulta a avaliação de sua farmacocinética.<sup>9</sup>

O mecanismo exato relacionado aos efeitos do magnésio na anestesia permanece desconhecido, entretanto, sugere-se um antagonismo competitivo nos canais de cálcio pré-sinápticos do hipocampo que regulam a liberação de neurotransmissores do sistema nervoso central<sup>10</sup>. Além disso, parece desempenhar um papel importante na condução do sistema nervoso central, com seu efeito antagonista de receptores NMDA<sup>11</sup>. Esses mecanismos sugeridos, também são responsáveis pelos efeitos antinociceptivos descrito em alguns estudos, contribuindo para a redução do consumo total de opióides. O magnésio parece atenuar ou

mesmo prevenir a sensibilização central após a lesão ou inflamação do tecido periférico devido a inibição do receptor NMDA.

Acredita-se que agentes anestésicos inalatórios como o isoflurano, apresentam como parte dos seus efeitos, também a inibição desses canais<sup>4</sup>, podendo ser observado um efeito sinérgico quando associado os dois fármacos. Além disso, parece desempenhar um papel importante na condução do sistema nervoso central, com seu efeito antagonista de receptores NMDA. Esses mecanismos sugeridos, também são responsáveis pelos efeitos antinociceptivos descrito por alguns autores, contribuindo para a redução do consumo total de opióides. O magnésio parece atenuar ou mesmo prevenir a sensibilização central após a lesão ou inflamação do tecido periférico devido a inibição do receptor NMDA no corno dorsal da medula espinal<sup>12</sup>.

Em cães existem escassos trabalhos avaliando o uso do magnésio como adjuvante anestésico e analgésico. Um estudo foi realizado com objetivo de avaliar os efeitos do sulfato de magnésio em bolus e seguido por infusão contínua sobre as necessidades anestésicas, resposta ao estresse neuroendócrino à cirurgia, hemostasia e analgesia pós-operatória em dezesseis cadelas submetidas a ovariectomia. As doses utilizadas foram bem semelhantes a utilizada em pacientes humanos, com bolus de 50 mg/kg e infusão contínua de 15mg/kg/hora. Os resultados falharam em demonstrar qualquer efeito clinicamente benéfico da administração o de sulfato de magnésio ( $MgSO_4$ ) nesses animais pré-medicados com acepromazina e morfina, mantidos sob anestesia geral com isoflurano. No entanto, nenhum efeito adverso foi encontrado<sup>13</sup>.

O magnésio desempenha um papel fundamental em inúmeros processos fisiológicos e várias indicações têm sido propostas para seu uso como agente terapêutico<sup>14</sup>. Apesar dos dados experimentais apresentarem resultados promissores, grandes ensaios clínicos realizados em humanos apresentam resultados conflitantes questionando o risco benefício da sua utilização<sup>15</sup>, assim como na medicina veterinária. Entretanto existem condições clínicas que se beneficiam do uso do sulfato de magnésio. A manutenção dentro dos valores fisiológicos é desejável, e em relação ao seu perfil de segurança bem estabelecido, algumas literaturas consideram o uso do  $MgSO_4$  uma alternativa segura durante os procedimentos anestésicos.

Baseado na quantidade reduzida de estudos utilizando o sulfato de magnésio como adjuvante analgésico na medicina veterinária, assim como, a ausência de publicações com o uso do  $MgSO_4$  em mastectomias de cadelas, o objetivo do trabalho foi avaliar os efeitos do sulfato de magnésio ( $MgSO_4$ ) administrado por via intravenosa (IV), como bolus e seguido de uma infusão contínua sobre as necessidades anestésicas e resposta cardiorrespiratórias à

cirurgia e analgesia perioperatória em cadelas submetidas à mastectomia unilateral total anestesiadas com isoflurano.

### 3.2. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo clínico foi realizado no Centro de Especialidades e Internação Veterinário (CEIV), hospital veterinário particular, localizado na cidade de Goiânia - Go, após aprovação do projeto pela comissão de ética no uso de animais (CEUA) da Universidade Federal de Minas Gerais, protocolo número 132/2022 e preenchido o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelos tutores.

Foram utilizados 14 animais, todas fêmeas, sem raça específica, com peso médio de  $17,0 \pm 10,2$  kg e idade média de  $10,0 \pm 2,3$  anos, submetidas a cirurgia de mastectomia unilateral total como protocolo de tratamento para neoplasias mamárias. A avaliação da hígidez foi realizada por meio de exame clínico e laboratorial (hemograma, proteínas totais, creatinina, transaminases, eletrólitos), além do estadiamento por meio de exames de imagem (exame radiográfico do tórax e ultrassonografia de abdômen), assim como avaliação eletrocardiográfica para certificar se não apresentavam alterações da atividade elétrica do coração.

Como critérios de inclusão todos animais submetidos ao estudo estavam hígidos classificação da sociedade americana de anestesiologia (ASA) II, sem alterações nos exames laboratoriais e eletrocardiográfico, sem uso de medicações. Tumores aderidos a fáscia muscular ou presença de metástase em sítio distante foram retirados do estudo. Os procedimentos cirúrgicos e as avaliações foram realizadas pela mesma equipe de cirurgiões, anestesistas e auxiliares. Os animais incluídos no estudo foram alocados em dois grupos (grupo Magnésio e grupo Ringer Lactato) por meio de sorteio randomizado, duplo cego.

No dia anterior ao procedimento os animais foram alojados na área de internação do Hospital veterinário CEIV, para que fosse garantido o jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 2 horas adequado para o procedimento.

Na avaliação pré-anestésica, os animais foram submetidos ao exame clínico geral em triplicata com intervalo de 10 minutos (nível de consciência, frequência cardíaca, frequência respiratória, frequência de pulso, avaliação da coloração das membranas mucosas, tempo de perfusão capilar, temperatura retal e pressão arterial sistólica pelo doppler).

Todos animais, independente do grupo a que pertencia, receberam sulfato de morfina 0,3 mg/kg associado a acepromazina 0,05mg/kg pela via intramuscular como medicação pré-

anestésica (mpa). Após 30 minutos da realização da mpa foi realizada a tricotomia dos membros torácicos no terço medial do radio-ulna com posterior antisepsia utilizando clorexidina a 2% e álcool 70% para realização da venoclise da veia cefálica com cateter de numeração compatível para o peso e porte do animal, para administração de fluido e fármacos. A tricotomia e antisepsia também foi realizada na região do metatarso na altura do ramo perfurante da arterial podal e bloqueio local utilizando 0,5ml de cloridrato de lidocaína 2% sem vasoconstritor, para obter a dessensibilização da região e realização da cateterização arterial com cateter 20 ou 22 Gauges de acordo com o peso do animal.

A indução anestésica foi realizada com propofol na dose de 2-5 mg/kg (dose efeito), pela via intravenosa com objetivo de permitir a intubação orotraqueal com traqueotubo de diâmetro compatível. A manutenção anestésica foi com isoflurano vaporizado em oxigênio e ar comprimido na proporção de 50%, fornecido por meio de um sistema com reinalação de gases com um fluxo de gás fresco de 50-100ml/kg/minuto. A concentração do isoflurano foi ajustada a cada 0,2% caso os animais apresentassem aumento dos valores da frequência cardíaca e pressão arterial média superior a 20%, era aguardado o período de estabilização da EtISO para que o procedimento fosse continuado, sem a utilização de resgate analgésico no período transoperatório. A administração do bolus e da infusão contínua foi realizada por meio do dispositivo automático de infusão (ST 670 - Samtronic Ind. e Comércio Ltda - SP).

Os animais pertencentes ao grupo magnésio (GMG) receberam um bolus de indução de magnésio de 30 mg/kg durante 15 minutos e seguido de infusão contínua de 80mg/kg/hora durante todo procedimento. O grupo ringer lactato (GRL) recebeu bolus de indução de solução ringer lactato também durante 15 minutos e mantido em infusão com a solução durante todo procedimento, sempre admitindo um volume final igual para os dois grupos, para que não houvesse percepção por parte do profissional responsável pelo procedimento anestésico.

Os animais foram mantidos em ventilação mecânica com objetivo de manter a EtCO<sub>2</sub> entre 30-40 mmHg, com frequência respiratória de 15 - 20 movimentos por minuto. A modalidade ventilatória utilizada foi volume corrente controlado (VCV) que variou entre 10 - 12 ml/kg, com pressão de pico inspiratória ajustada entre 10 - 15 cmH<sub>2</sub>O. O analisador de gases foi previamente calibrado com uma mistura de gás de calibração padrão. A concentração expirada de isoflurano (EtISO) foi ajustada para manutenção da profundidade anestésica adequada, baseada nos sinais clínicos de acordo com os planos de Guedel.

A monitoração e registro das avaliações clínicas e cardiovasculares durante o procedimento cirúrgico (frequência cardíaca, frequência respiratória, frequência de pulso e

temperatura retal, saturação de oxigênio, fração expirada de dióxido de carbono, eletrocardiografia, pressão arterial) assim como a fração expirada de isoflurano (EtISO), foram realizadas utilizando um monitor contendo o módulo analisador de gases ( Monitor Mindray modelo ePM 12M - Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd ) e registradas em planilhas de acordo com os momentos descritos na tabela 1.

Tabela 1 - Momentos e descrição das atividades realizadas durante a avaliação do efeito do sulfato de magnésio em bolus seguido de infusão contínua na dor perioperatória em cadelas submetidas a mastectomia unilateral total.

MOMENTO	DESCRIÇÃO DAS AVALIAÇÕES
M0	Registro dos parâmetros; colheita de sangue para mensuração do magnésio basal; Realização do bolus de Magnésio (GMG) ou ringer lactato (GRL)
M1	Término do bolus; Registro dos parâmetros; colheita de sangue para mensuração do magnésio após o bolus; início da infusão contínua de Magnésio (GMG) ou ringer lactato (GRL);
M2	Registro dos parâmetros; Início do procedimento cirúrgico (remoção do linfonodo axilar ipsilateral as mamas a serem removidas)
M3	Registro dos parâmetros; Início da dissecação e remoção do tecido glandular que foi padronizado iniciando pelas mamas inguinais.
M4	Registro dos parâmetros; Início da redução do tecido subcutâneo; padronizado no sentido caudo-cranial
M5	Registro dos parâmetros; Início da dermorrafia; padronizado no sentido caudo-cranial
M6	Registro dos parâmetros; Término do procedimento cirúrgico; colheita de sangue para mensuração do magnésio plasmático; Término da infusão contínua (magnésio ou ringer lactato).
M7	Registro dos parâmetros imediatamente após a extubação

Após a extubação foi iniciada as avaliações pós-cirúrgicas. Todos animais foram avaliados quanto a dor pós-operatória pela Escala de Glasgow modificada para avaliação da dor (GMPS-SC)<sup>16</sup>, com intervalo de 30 minutos entre as avaliações. A escala foi aplicada por três

avaliadores que não tinha conhecimento dos tratamentos. Quando os escores obtidos foram iguais ou superiores a 5/20, mesmo que atribuído por somente um dos avaliadores, foi realizado a colheita de sangue para mensuração da concentração plasmática de magnésio e as cadelas receberam analgesia de resgate com morfina na dose de 0,2mg/kg/IM associado a meloxicam 0,2mg/kg/IM e encerrado as avaliações.

As variáveis de interesse foram descritas através de médias e desvios-padrão para seus valores basais e evoluções ao longo do tempo. Para estimar o efeito do tratamento sobre pressão arterial, nocicepção, consciência, magnésio plasmático, temperatura corporal, frequência respiratória, capnometria e saturação periférica de oxigênio, foram utilizadas equações de estimação generalizadas com os termos grupo, momento e interação entre grupo e momento. Equações de estimação generalizadas (Generalized Estimating Equations) permitem estimar o efeito do tratamento considerando a dependência entre medidas seriadas em um mesmo animal, e não possuem premissas tão restritas no que diz respeito à distribuição dos erros quanto métodos comumente empregados, como análise de variância para medidas repetidas. O tempo de analgesia foi comparado entre grupos através do teste Log Rank e a curva de sobrevivência correspondente. Todas as análises foram feitas no R Software versão 4.2.0.

### **3.3. RESULTADOS**

Das pacientes envolvidas no estudo, todas foram classificadas como idosas (período igual ou superior a 75% da expectativa de vida) e 71% não tinham raça definida, 7% da raça pitbull, 7% Shihtzu, 7% Pastor alemão e 7% American stafford shire. O peso corpóreo médio foi de  $17,0 \pm 10,2$  kg e idade média de  $10,0 \pm 2,3$  anos.

Não houve diferença estatística entre os grupos para tempo de anestesia, tempo de cirurgia e tempo de extubação (tabela 2).

Tabela 2 – Resultados apresentados como médias  $\pm$  desvios padrão dos tempos de anestesia (minutos), cirurgia e extubação (minutos) de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total, anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução ringer lactato (GRL)

VARIÁVEIS	TRATAMENTOS	
	GMG	GRL
Idade (anos)	9,4 $\pm$ 2,6	10,6 $\pm$ 2,1
Peso (kg)	16,8 $\pm$ 13,0	17,2 $\pm$ 7,8
Tempo de Anestesia	171.1 $\pm$ 20,06	162.7 $\pm$ 12,76
Tempo de Cirurgia	137.1 $\pm$ 28,51	125.3 $\pm$ 8,51
Tempo de Extubação	14,0 $\pm$ 4,4	13,8 $\pm$ 4,5

Não foram observadas alterações eletrocardiográfica, hipotensão, hipercapnia, bradicardia e hipercapnia ao longo do tempo nos tratamentos. No período transoperatório houve diferença estatística entre os grupos para pressão arterial diastólica e pressão arterial média no momento 3 (M3); fração expirada de dióxido de carbono (Etco<sub>2</sub>) no momento 6 (M6) e temperatura no momento 1 (M1).

O índice de nociceptividade (qNOX) apresentou diferença com nível de significância  $< 0,05$  entre os grupos magnésio e ringer lactato no momento 5 (M5) como apresentado na tabela 4.

No período pós-operatório o tempo médio para necessidade do resgate analgésico foi significativamente superior no grupo magnésio em comparação ao grupo ringer lactato ( $p < 0,017$ ) (tabela 5). Além disso a concentração plasmática de magnésio mensurada no período trans e pós-operatório no grupo magnésio foi significativamente mais elevada, comparada ao grupo ringer lactato (tabela 6).

Tabela 3. Resultados apresentados como média  $\pm$  desvios padrão, dos parâmetros cardiorrespiratórios de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução de ringer lactato (GRL).

Momentos									
Parâmetros	Grupos	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
FC bpm	GMG	87 $\pm$ 15,93	90 $\pm$ 27,44A	99 $\pm$ 20,22A	98 $\pm$ 20,18A	104 $\pm$ 16,66A	107 $\pm$ 12,20A	109 $\pm$ 12,26A	131 $\pm$ 14,10A
	GRL	108 $\pm$ 15,42	104 $\pm$ 14,66A	111 $\pm$ 13,52A	110 $\pm$ 14,38A	107 $\pm$ 13,80A	112 $\pm$ 12,40A	121 $\pm$ 11,59A	147 $\pm$ 19,79A
f mpm	GMG	15 $\pm$ 2,67A	16 $\pm$ 3,27A	16 $\pm$ 3,29A	16 $\pm$ 3,27A	16 $\pm$ 3,27A	16 $\pm$ 3,27A	16 $\pm$ 3,27A	24 $\pm$ 7,65 <sup>a</sup>
	GRL	17A $\pm$ 3,64	17 $\pm$ 3,64A	17 $\pm$ 3,64A	17 $\pm$ 3,64A	17 $\pm$ 3,54A	17 $\pm$ 3,54A	17 $\pm$ 3,54A	23 $\pm$ 5,15A
PAS mmHg	GMG	93 $\pm$ 14,58A	96 $\pm$ 19,71A	105 $\pm$ 18,33A	110 $\pm$ 13,50A	103 $\pm$ 15,24A	102 $\pm$ 16,68A	103 $\pm$ 16,20A	120 $\pm$ 19,10A
	GRL	97 $\pm$ 8,04A	95 $\pm$ 12,97A	103 $\pm$ 11,13A	100 $\pm$ 11,4A	94 $\pm$ 5,5A	95 $\pm$ 8,48A	101 $\pm$ 6,96A	126 $\pm$ 15,95A
PAD mmHg	GMG	50 $\pm$ 5,69A	51 $\pm$ 8,72A	64 $\pm$ 6,74A	68 $\pm$ 4,45A	59 $\pm$ 6,88A	58 $\pm$ 8,33A	59 $\pm$ 9,26A	66 $\pm$ 10,83 <sup>a</sup>
	GRL	54 $\pm$ 6,63A	55 $\pm$ 7,69A	62 $\pm$ 6,80A	61 $\pm$ 6,25A	54 $\pm$ 6,62A	55 $\pm$ 7,91A	58 $\pm$ 6,61A	73 $\pm$ 13,47A
PAM mmHg	GMG	66 $\pm$ 5,77A	66 $\pm$ 10,03A	77 $\pm$ 9,69A	82 $\pm$ 6,82A	72 $\pm$ 6,98A	71 $\pm$ 8,63A	71 $\pm$ 8,59A	83 $\pm$ 10,86A
	GRL	68 $\pm$ 5,97A	68 $\pm$ 8,07A	76 $\pm$ 7,69A	74 $\pm$ 7,61B	68 $\pm$ 4,82A	69 $\pm$ 7,94A	73 $\pm$ 6,44A	91 $\pm$ 13,09A
SpO2 %	GMG	99 $\pm$ 0,83A	97 $\pm$ 1,91A	96 $\pm$ 1,05A	96 $\pm$ 1,39A	98 $\pm$ 1,03A	98 $\pm$ 1,05A	98 $\pm$ 1,12A	95 $\pm$ 1,92A
	GRL	99 $\pm$ 0,73A	98 $\pm$ 1,6A	97 $\pm$ 1,55A	97 $\pm$ 1,5A	98 $\pm$ 0,88A	98 $\pm$ 1,29A	98 $\pm$ 1,46A	94 $\pm$ 1,03A
EtCO2 mmHg	GMG	36 $\pm$ 5,91A	34 $\pm$ 4,30A	34 $\pm$ 4,69A	34 $\pm$ 3,16A	36 $\pm$ 4,31A	35 $\pm$ 4,19A	35 $\pm$ 3,27A	-
	GRL	35 $\pm$ 4,26A	36 $\pm$ 3,5A	36 $\pm$ 3,37A	37 $\pm$ 3,85A	38 $\pm$ 3,41A	38 $\pm$ 4,37A	39 $\pm$ 4,37B	-
EtISO %	GMG	1,2 $\pm$ 0,11A	1,25 $\pm$ 0,10A	1,43 $\pm$ 0,21A	1,64 $\pm$ 0,16A	1,67 $\pm$ 0,26A	1,66 $\pm$ 0,22A	1,63 $\pm$ 0,17A	-
	GRL	1,19 $\pm$ 0,08A	1,23 $\pm$ 0,05A	1,41 $\pm$ 0,28A	1,61 $\pm$ 0,27A	1,71 $\pm$ 0,25A	1,67 $\pm$ 0,21A	1,67 $\pm$ 0,19A	-
Temp.°C	GMG	36,89 $\pm$ 0,66	36,41 $\pm$ 0,49A	36,26 $\pm$ 0,55A	36,17 $\pm$ 0,65A	36,11 $\pm$ 0,60A	36,16 $\pm$ 0,53A	36,24 $\pm$ 0,56A	36,46 $\pm$ 0,73A
	GRL	36,23 $\pm$ 0,62	35,73 $\pm$ 0,50B	35,71 $\pm$ 0,52A	35,77 $\pm$ 0,51A	35,90 $\pm$ 0,58A	35,97 $\pm$ 0,60A	36,09 $\pm$ 0,67A	36,09 $\pm$ 0,68A

Letras maiúsculas diferentes significam diferença entre os tratamentos  $p < 0,05$ .



Tabela 4. Resultados apresentados como média  $\pm$  desvios padrão, do índice de nocicepção (qNOX) de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução de ringer lactato (GRL).

Momento	Total	GMG	GRL
M0	70.6 $\pm$ 12.4	75.9A $\pm$ 15.1	65.3B $\pm$ 6.2
M1	71.3 $\pm$ 13.8	70.4A $\pm$ 16.2	72.1A $\pm$ 12.2
M2	70.7 $\pm$ 15.6	70.9A $\pm$ 18.7	70.6A $\pm$ 13.4
M3	61.1 $\pm$ 26.2	56.1A $\pm$ 34.4	66.1A $\pm$ 15.7
M4	52.4 $\pm$ 23.8	44.6A $\pm$ 28.4	60.1A $\pm$ 16.7
M5	55.4 $\pm$ 22.6	44.7A $\pm$ 25.6	66.1B $\pm$ 13.3
M6	55.0 $\pm$ 21.4	49.7A $\pm$ 27.1	60.3A $\pm$ 14.0
M7	86.8 $\pm$ 18.2	81.7A $\pm$ 23.9	91.9A $\pm$ 9.0

Tabela 5 – Tempos em minutos para o resgate analgésico apresentados em mediana (Quartis 1 e 3) em cadelas submetidas a mastectomia unilateral total anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução de ringer lactato (GRL).

	GMG <sup>1</sup>	GRL <sup>1</sup>	Valor P
Tempo	90A (60, 120)	30B (30, 60)	0.017

Letras Maiúsculas significam diferença estatística entre os grupos com  $p < 0,05$

Tabela 6 – Resultados apresentados como médias  $\pm$  desvios padrão da concentração plasmática de sulfato de magnésio (mg/dL) de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total, anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução de ringer lactato (GRL).

Momento	GMG	GRL
M0	1.9Aa $\pm$ 0.4	1.9 Aa $\pm$ 0.6
M1	3.1Ab $\pm$ 0.6	1.8Ba $\pm$ 0.5
M6	4.5Ac $\pm$ 1.6	1.7Ba $\pm$ 0.5
Resgate analgésico	3.4Ab $\pm$ 0.7	1.7Ba $\pm$ 0.6

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença estatística entre os grupos de tratamento e letras minúsculas diferença entre os momentos dentro do tratamento para  $p < 0,05$ .

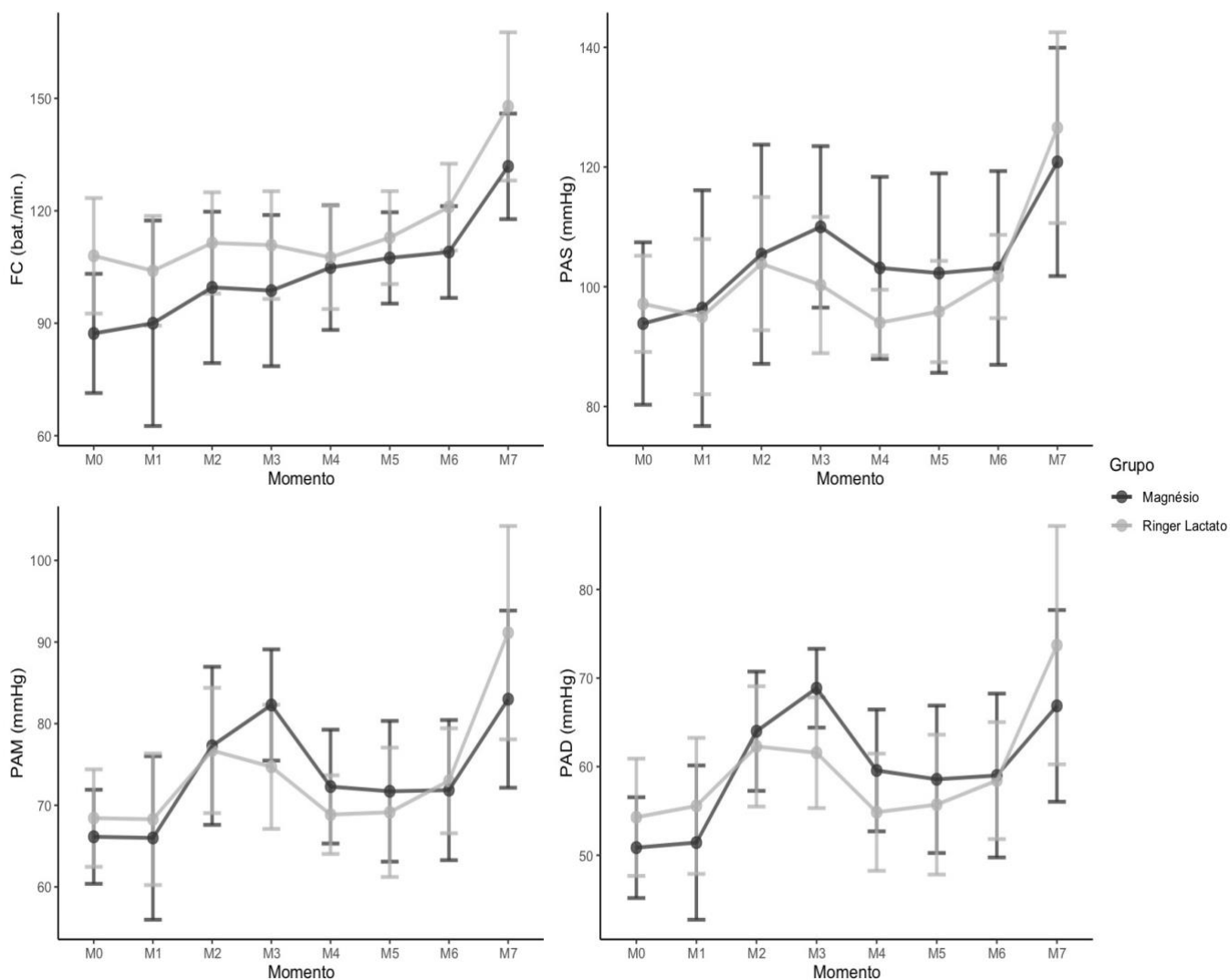


Figura 1. Resultados apresentados como médias  $\pm$  desvios padrão da frequência cardíaca (FC - bpm), pressão arterial sistólica (PAS - mmHg), pressão arterial diastólica (PAD - mmHg) e pressão arterial média (PAM - mmHg) de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total, anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução de ringer lactato (GRL).

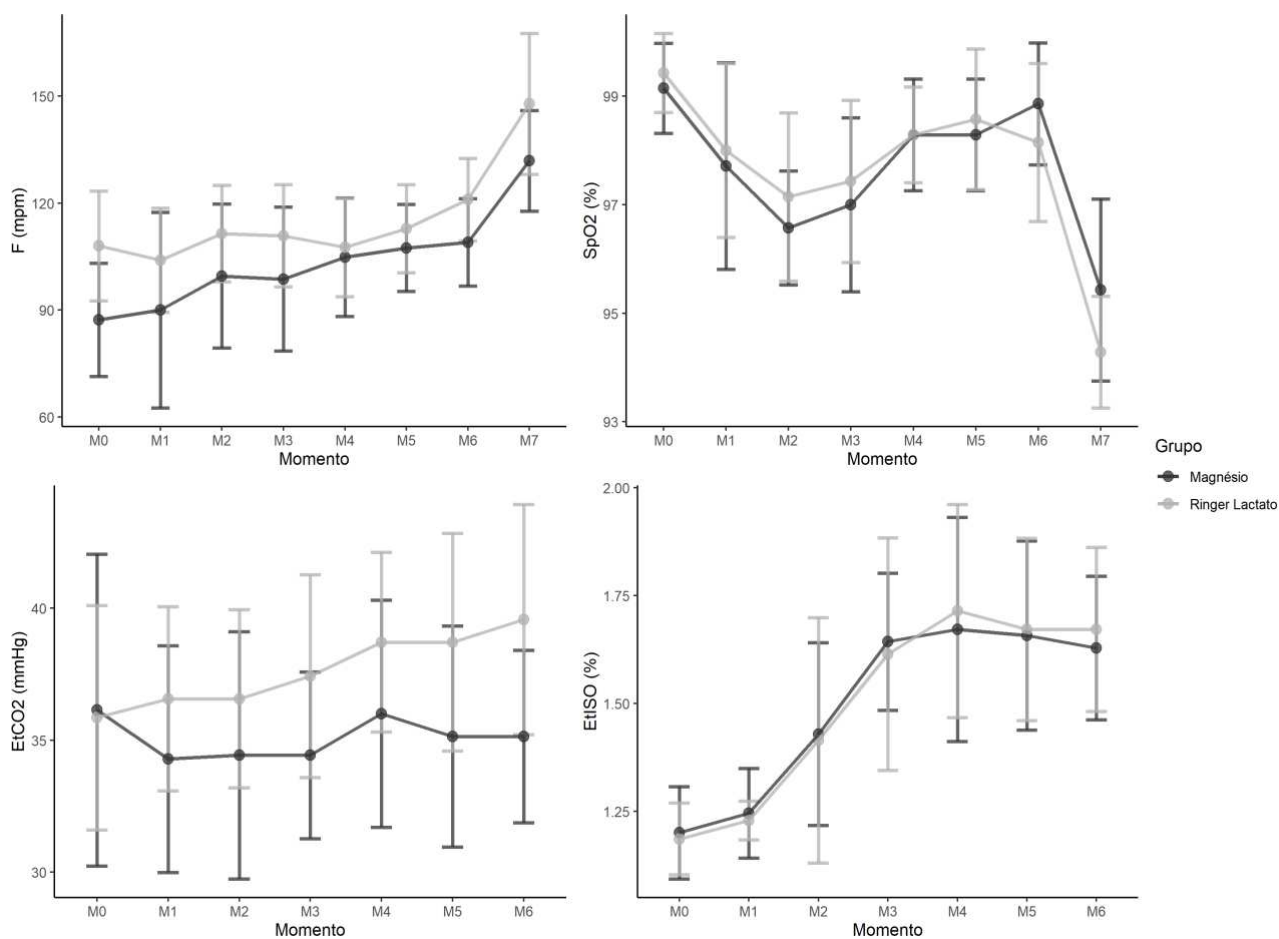


Figura 2. Resultados apresentados como médias  $\pm$  desvios padrão da frequência respiratória (f - mpm), saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub> - %), fração expirada de dióxido de carbono (EtCO<sub>2</sub> - mmHg) e fração expirada de isoflurano (EtISO - %) de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total, anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução de ringer lactato (GRL).

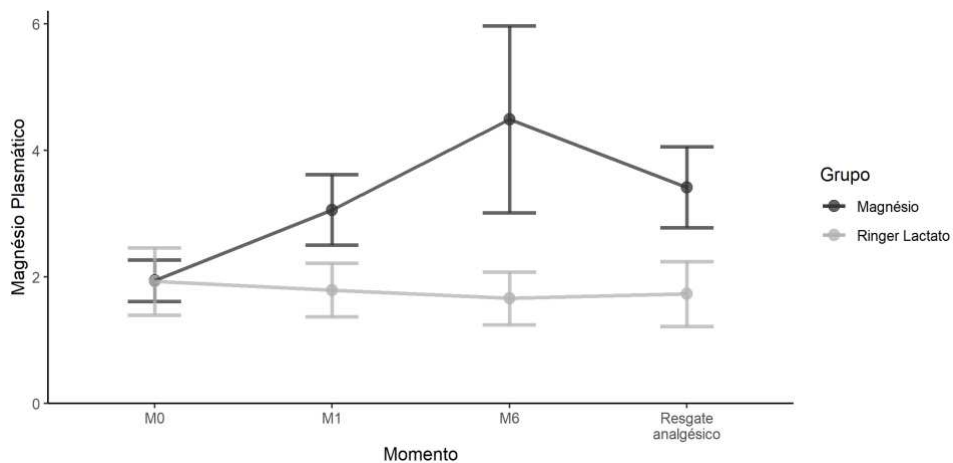


Figura 3. Resultados apresentados como médias  $\pm$  desvios padrão da concentração plasmática de sulfato de magnésio (mg/dL) de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total, anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução de ringer lactato (GRL).

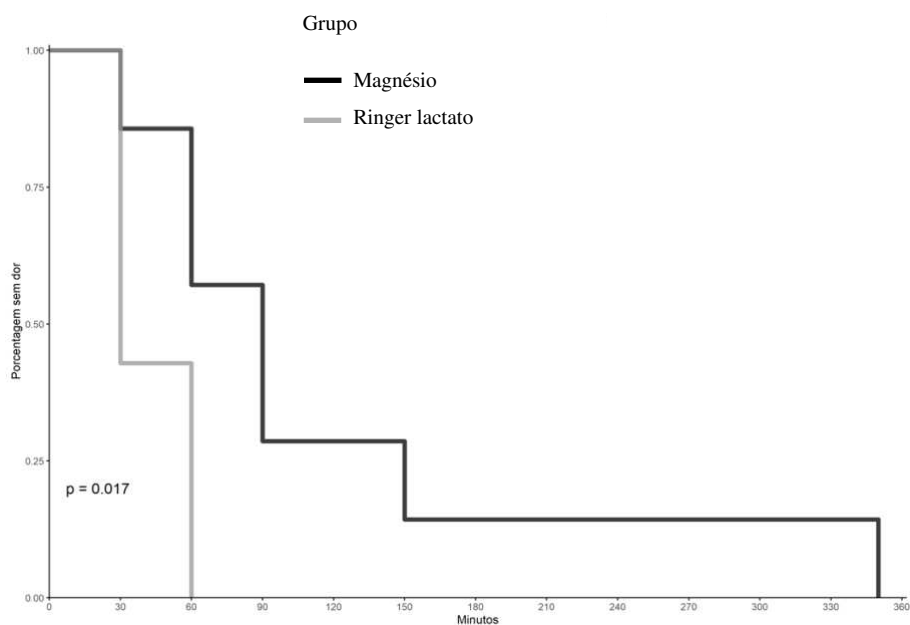


Figura 4. Percentual de animais que apresentaram dor (escore  $\ge 5/20$ ) ao longo do tempo no pós-operatório imediato de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total anestesiadas com isoflurano e mantidas em infusão de sulfato de magnésio (GMG) ou solução ringer lactato (GRL).

### 3.4. DISCUSSÃO

Os animais do estudo foram submetidos a mpa com morfina associada a acepromazina que reduzem a concentração alveolar mínima CAM<sup>17,18,19</sup>, devido a invariabilidade do procedimento acreditava-se que o sulfato de magnésio fosse capaz de promover um efeito adjuvante analgésico, nas doses utilizadas, durante o período transoperatório contribuindo para a menor necessidade do agente de manutenção.

Esse resultado corrobora com o demonstrado por Johnson *et al.* 2016<sup>20</sup>, que avaliou a influência do sulfato de magnésio na CAM de cães anestesiados com sevoflurano. No nosso estudo mesmo utilizando uma taxa de infusão mais elevada (indução 30mg/kg seguido de infusão de 80mg/kg/h) quando comparadas ao do referido estudo (indução 45mg/kg e infusão de 15mg/kg/h), também não foram obtidos resultados que apoiem o uso do magnésio para reduzir a dose do isoflurano durante o período transoperatório.

Em humanos é bem descrito efeitos adversos relacionados ao uso do MgSO<sub>4</sub> com manifestação clínica de depressão cardiovascular com risco de hipotensão grave, alterações da atividade eletrocardiográfica que levam a arritmias, prejuízo na função ventilatória e alterações do nível de consciência<sup>9</sup>. Apesar da dose utilizada durante a infusão contínua ser relativamente maior que as descritas em outros estudos, associado ao maior período de procedimento (tempo de anestesia 103±6 minutos comparado ao presente estudo 171.1±20.06 minutos), não foram observadas nenhuma alteração ao longo do tempo nos tratamentos. Os parâmetros cardiovasculares seguiram estáveis durante todo procedimento mantendo a pressão arterial média (PAM). Entretanto a avaliação estatística demonstrou diferença significativa (p<0,05) da PAM e da PAD no momento 3 (M3), porém sem nenhuma relevância clínica, pois ambas mantiveram na faixa de valores normais para a espécie.

Outros efeitos adversos que podem ser observados em consequência do uso do magnésio são náuseas e vômitos imediatamente após o bolus. Porém como os animais estavam inconscientes durante a administração da dose de indução do MgSO<sub>4</sub>, não foi possível observar esse efeito.

A distribuição precisa do magnésio no organismo de cães e gatos não foi bem estudada. Em humanos é descrito que aproximadamente de 1% do MgSO<sub>4</sub> total esteja localizado fora da célula e 99% no meio intracelular. Devido a esse comportamento, a farmacocinética do magnésio é difícil de ser avaliada, mas sugere-se que apenas 15% da reserva de magnésio orgânico são consideradas trocáveis com o fluido extracelular.<sup>15</sup>

Devido essa dificuldade de se realizar a farmacocinética do MgSO<sub>4</sub>, no estudo realizamos a mensuração das concentrações plasmáticas ao longo do tempo durante o procedimento anestésico. Como previsto, o grupo magnésio apresentou níveis plasmáticos significativamente mais elevados que o grupo controle, e acima dos valores de referência para a espécie (1,8–2,4mg/dL). A hipermagnesemia pode cursar com manifestação de sinais clínicos principalmente cardiovasculares e respiratórios durante o procedimento. No entanto em um estudo em que se tentou correlacionar a concentração de magnésio plasmático com efeitos adversos, foi necessária uma concentração plasmática de 14,8mg/dL<sup>9</sup> para os animais manifestarem arritmias e hipotensão. No nosso estudo, valor médio máximo da concentração plasmática dos animais que receberam magnésio foi de 4,5mg/dL ± 1,6 ao término da infusão contínua (M6). Apenas um animal apresentou o valor bem acima da média (7,85 mg/dL), entretanto bem abaixo do relatado para manifestação de sinais clínicos.

A excreção do magnésio é realizada principalmente pelo sistema renal, aproximadamente 80% do magnésio plasmático é filtrado pelo glomérulo<sup>14 e 21</sup>. Em animais com comprometimento da função renal, é observada a maior probabilidade de hipermagnesemia, devido a sua dificuldade de eliminação. Nesse estudo, um dos fatores de inclusão, era a condição clínica e laboratorial incluindo a avaliação da função renal por meio de dosagem de eletrólitos e compostos nitrogenados. Como nenhum dos animais apresentavam comprometimento de suas funções renais, teoricamente não apresentaram dificuldade de excreção do magnésio, não foram observados sinais clínicos compatíveis com a hipermagnesemia, além disso, nenhum dos animais atingiu a concentração plasmática descrita como fator de risco esses sinais.

A hipomagnesemia no período pós-operatório também é descrita em humanos, na medicina veterinária 6,1% dos cães internados apresentam redução dos valores plasmáticos de magnésio abaixo dos valores de referência<sup>22,23</sup>. Os fatores envolvidos podem ser por redução da ingestão ou absorção pelo intestino, perdas renais ou por iatrogenias, por infusões de cristalóides e hemodiluição. Como o magnésio tem seu mecanismo de ação em receptores NMDA, valores plasmáticos reduzidos poderiam induzir sua ativação resultando em elevações da intensidade de dor. No presente estudo os valores de magnésio não tiveram grandes oscilações durante o procedimento, mantendo dentro dos valores de referência.

Os animais que receberam o sulfato de magnésio no período transoperatório levaram maior tempo ( $p < 0,017$ ) para apresentarem escores da escala curta de Glasgow modificada, indicativos de necessidade de analgésico. Nesse estudo foram utilizados três avaliadores (que

desconheciam os tratamentos) e uma ferramenta de avaliação validada, com objetivo de não deixar que a dor fosse subestimada durante as avaliações. Por se tratar de um parâmetro subjetivo, quando consideramos a manifestação e sua identificação, a utilização de um número maior de avaliadores, acreditou-se ser possível reduzir a margem de equívocos quanto a presença ou intensidade desses parâmetros nos animais. A pontuação utilizada na escala foi 5/20 (como sugerida pelos autores que validaram a escala), pois não foi avaliado o ponto B (ao se levantar e andar) porque no pós-operatório imediato os animais eram impossibilitados de ficarem em posição quadrupedal e se locomoverem em virtude do procedimento anestésico.

Diferente dos resultados encontrado em outros dois estudos<sup>13,22</sup>, que avaliaram o efeito adjuvante analgésico do MgSO<sub>4</sub> em cadelas submetidas a ovariectomia, aqui foi possível observar aumento do tempo para necessidade de uso de analgésicos no pós-operatório imediato.

Os animais do grupo ringer lactato (GRL) apresentaram uma mediana de tempo de 30 minutos para necessidade de resgate analgésico, enquanto os animais pertencentes ao grupo magnésio (GMG) apresentaram uma mediana de 90 minutos, sugerindo um efeito adjuvante do MgSO<sub>4</sub>. As doses utilizadas no presente estudo (indução de 30mg/kg seguido de infusão 80mg/kg/h) foram diferentes das utilizadas em outros estudos (indução de 50mg/kg seguido de infusão 12mg/kg/h e 15mg/kg/h respectivamente), além do período mais prolongado, visto que a cirurgia de mastectomia demanda em média mais tempo que os procedimentos de ovariectomias. Em pacientes humanos a utilização do sulfato de magnésio em mastectomias demonstrou redução no consumo de opióides no pós- sugerindo o efeito adjuvante analgésico do MgSO<sub>4</sub> como observado no presente estudo.

### **3.5. CONCLUSÃO**

O estudo não demonstrou efeito clinicamente relevante da administração do sulfato de magnésio em relação a redução da necessidade de isoflurano em cadelas submetidas a mastectomia unilateral total durante o período transoperatório. Entretanto no período pós-operatório o número de animais que levaram maior período de tempo para atingirem pontuação do escore que indicava resgate analgésico, foi significativamente maior nos animais que receberam o MgSO<sub>4</sub> quando comparado ao grupo controle com infusão de ringer lactato.

Apesar de não ter sido observado resultados significativos da redução do isoflurano nos animais que receberam bolus e infusão de magnésio, os efeitos adversos descritos, principalmente na literatura humana, também não foram observados. Os animais mantiveram

estabilidade cardiovascular e durante todo procedimento. No pós operatório o GMG permaneceu por um período significativamente maior sem a necessidade da utilização de resgate analgésico. Isso pode sugerir o efeito adjuvante do sulfato de magnésio no controle da dor pós operatória imediata de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total e pré-medicadas com acepromazina e morfina. Entretanto mais estudos com um número amostral maior devem ser realizados para confirmar os benefícios do uso do magnésio em cadelas submetidas a mastectomia.



## REFERÊNCIAS

1. Khafagy H F, Ebied R S, Osman E S, Ali M Z, Samhan Y M. Perioperative effects of various anesthetic adjuvants with TIVA guided by bispectral index. *Korean J Anesthesiol* 2012;63(2):113–9.
2. Olgun B, Oguz G, Kaya M, Savli S, Eskicirak HE, Guney I, et al. The effects of magnesium sulphate on desflurane requirement, early recovery and postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Magnes Res* 2012;25(2):72–8.
3. Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth* 2002;89(4):594–8.
4. Golding EM, Vink R. Efficacy of competitive vs noncompetitive blockade of the NMDA channel following traumatic brain injury. *Mol Chem Neuropathol* 1995; 24: 137–50
5. Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, et al. Magnesium— essentials for anesthesiologists. *Anesthesiology* 2011; 114:971– 993.
6. Kausalya PJ, Amasheh S, Gunzel D, Wurps H, Muller D, Fromm M, Hunziker W: Disease-associated mutations affect intracellular traffic and paracellular Mg transport function of Claudin-16. *J Clin Invest* 2006; 116:878–91
7. Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velazquez H, Al-Sabban E, Praga M, Casari G, Bettinelli A, Colussi G, Rodriguez-Soriano J, McCredie D, Milford D, Sanjad S, Lifton RP: Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg<sup>2+</sup> resorption. *Science* 1999; 285:103 – 6
8. Peck CH, Meltzer SJ: Anesthesia in human beings by intra- venous injection of magnesium sulphate. *JAMA* 1916; 67: 1131–3
9. Toll J, Erb H, Birnbaum N, et al. Prevalence and incidence of serum magnesium abnormalities in hospitalized cats. *J Vet Intern Med* 2002; 16:217.
10. Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OH, Borgeat A, Tassonyi E: Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-in- duced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995; 74:405–9
11. Sasaki R, Hirota K, Roth SH, Yamazaki M: Extracellular magnesium ion modifies the actions of volatile anesthetics in area CA1 of rat hippocampus in vitro. *Anesthesiology* 2002; 96:681–7
12. Rodríguez-Rubio L, Pozo JSG, Nava E, Jordán J. Interaction between magnesium sulfate and neuromuscular blockers during the perioperative period. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia* (2016) 34, 524–534

13. Rioja,E., Dzikit, B.T., Fosgate, G., Goddard, A., Stegmann, F.G., Schoeman, P.S. Effects of a constant rate infusion of magnesium sulphate in healthy dogs anesthetized with isoflurane and undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2012. doi:10.1111/j.1467-2995.2012. 00722.x
14. Aldrete JA, Barnes DR, Aikawa JK. Does magnesium produce anesthesia? Evaluation of its effects on the cardiovascular and neurologic systems. *Anesth Analg* 1968;47: 428–33.
15. Somjen G, Hilmy M, Stephen CR. Failure to anesthetize human subjects by intravenous administration of magnesium sulfate. *J Pharmacol Exp Ther* 1966;154(3): 652–9.
16. Firth AM, Haldane SL. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1999;214(5):651-9.
17. Heard DJ, Webb AI, Daniels RT (1986) Effect of acepro- mazine on the anesthetic requirement of halothane in the dog. *Am J Vet Res* 47, 2113–2115.
18. Steffey EP, Baggot JD, Eisele JH et al. (1994) Morphine- isoflurane interaction in dogs, swine and rhesus monkeys. *J Vet Pharmacol Ther* 17, 202–210.
19. Muir WW 3rd, Wiese AJ, March PA (2003) Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine- ketamine drug combination on minimum alveolar con- centration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 64, 1155–1160.
20. Johnson AN, Seddighi R, Rohrbach BW, Cox SK, Egger CM, Martin-Flores M, Doherty TJ. Effects of magnesi- um sulfate and propofol on the minimum alveolar concentration preventing motor movement in sevoflurane-anesthetized dogs. *AJVR*. 77; 6; 2016.
22. Anagnostou TL, Savvas I, Kazakos GM et al. (2008) Thio- pental and halothane dose- sparing effects of magnesium sulphate in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 93–99.
23. Khanna C, Lund EM, Raffe M et al. (1998) Hypomag- nesaemia in 188 dogs: a hospital population-based prevalence study. *J Vet Intern Med* 12, 304–309.

#### **4. CAPÍTULO 3 - MONITORAÇÃO DA PROFUNDIDADE ANESTÉSICA COM USO DO MONITOR DE CONSCIÊNCIA CONOX EM CADELAS ANESTESIADAS COM ISOFLURANO SUBMETIDAS A MASTECTOMIA**

##### **RESUMO**

A monitoração da profundidade anestésica do paciente é fundamental durante a anestesia geral e considerada um dos grandes desafios dentro da anestesiologia. Em medicina veterinária, essa monitoração se restringe a avaliação clínica do animal por meio dos planos de Guedel associado a monitoração dos parâmetros cardiovasculares. Em humanos existem equipamentos capazes de avaliar a atividade eletroencefalográfica do paciente submetido à anestesia. Em animais, alguns estudos tentaram comprovar a confiabilidade desses monitores, porém sem sucesso. O Conox é um monitor de profundidade anestésica utilizado em humanos, capaz de avaliar a atividade eletroencefalográfica e por meio de uma função quadrática, apresenta um índice de consciência (qCON), além de fornecer o espectrograma de cores quando espelhado em um dispositivo androide. Apesar de vários estudos demonstrarem seu uso em humanos, em medicina veterinária, não foram encontradas publicações com sua utilização. OBJETIVO: Avaliar a confiabilidade da monitoração da profundidade anestésica, por meio da correlação do qCON com a fração expirada de isoflurano em cadelas submetidas a cirurgia de mastectomia unilateral total e anestesiadas com isoflurano. METODOLOGIA: Fizeram parte do estudo, 14 cadelas (alocadas em dois grupos de sete) com peso médio de  $17,0 \pm 10,2$  kg e idade média de  $10,0 \pm 2,3$  anos, submetidas a cirurgia de mastectomia unilateral total como protocolo de tratamento para neoplasias mamárias. Todos os animais foram pré-medicados com acepromazina 0,05mg/kg associado a morfina 0,3mg/kg IM, induzidas com propofol dose efeito e mantidas na anestesia inalatória com isoflurano. Foi utilizado sistema com reinalação de gases, e a fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ) de 50%. Todos animais foram mantidos em ventilação mecânica na modalidade VCV (volume controlado – entre 10 – 12 ml/kg) e pressão de pico entre 10 – 15 cmH<sub>2</sub>O com frequência respiratória variou entre 15 e 20 movimentos por minuto para manter a fração expirada de dióxido de carbono ( $EtCO_2$ ) entre 30 e 40 mmHg. Animais pertencentes ao grupo magnésio (GMG) receberam um bolus inicial de 30mg/kg durante 15 minutos de sulfato de magnésio a 10% seguidos de infusão de 80mg/kg/h ambos pela via intravenosa, o grupo ringer lactato (GRL) recebeu bolus de solução ringer lactato seguido de infusão contínua sempre admitindo um volume final igual para os dois grupos,

durante todo procedimento. RESULTADOS: Não foi observado correlação entre a fração expirada de isoflurano (EtISO) e o índice de consciência (qCON). Também não foram observadas diferenças entre os grupos avaliados. CONCLUSÃO: O índice de consciência apresentado pelo monitor Conox não é confiável para monitoração da profundidade anestésica em cadelas submetidas a mastectomias e anestesiadas com isoflurano associado ou não a infusão de sulfato de magnésio.

## 4.1. INTRODUÇÃO

Um dos desafios atuais dentro da anestesiologia é a monitoração da profundidade anestésica em pacientes submetidos a anestesia geral. A avaliação precisa, contribui para individualização do paciente submetido ao procedimento, evitando a consciência ou profundidade desnecessária, melhorando assim a qualidade de recuperação desses pacientes. Nos últimos anos em humanos, houve um aumento significativo no número de estudos sobre o desenvolvimento, comparação e validação dos dispositivos que avaliam a atividade cerebral dos pacientes anestesiados, porém dentro da medicina veterinária esses estudos ainda são escassos quando comparado a medicina.

A monitoração clínica da profundidade anestésica na medicina veterinária, mesmo com avanço nas técnicas e surgimento de novos fármacos, ainda se restringe as avaliações cardiorrespiratórias; baseados na frequência cardíaca, pressão arterial, padrão e frequência respiratória, assim como outros sinais baseados no sistema desenvolvido pelo Dr. Arthur Guedel (planos de Guedel) em 1937. Entretanto a depender da condição clínica do paciente e dos fármacos utilizados, esses parâmetros podem ter pouca utilidade na avaliação da profundidade anestésica<sup>1</sup>.

Na medicina a utilização de tecnologias baseada na atividade eletroencefalográfica com a finalidade de uma monitoração precisa da profundidade anestésica e garantia da inconsciência transoperatória já está muito bem estabelecida. Em julho de 1937 Gibbs, F.A. e seus colaboradores demonstraram a correlação entre mudança dos padrões da atividade cerebral associado a utilização de alguns fármacos, afirmando que uma aplicação prática dessas observações pode ser o uso do eletroencefalograma como uma medida de monitoração do plano da anestésico<sup>2</sup>. Posteriormente estudos foram sendo publicados relacionando a atividade eletroencefalográfica com a profundidade da anestesia<sup>3</sup>.

Sinais clínicos importantes, manifestados pelo paciente quando em plano anestésico inadequado, desenvolvem em resposta ao estresse ou estímulos dolorosos como resposta motora e aumento da resposta neuroendócrina tais como frequência respiratória, frequência cardíaca e pressão arterial. Estes sinais podem ser atenuados quando utilizado bloqueadores neuromusculares ou fármacos que interferem na resposta cardiovascular e ventilatória<sup>4</sup>. Sabe-se que os fármacos possuem a sua assinatura no eletroencefalograma, podendo apresentar diferentes características no traçado durante a monitorização, portanto o encéfalo deve ou pelo

menos deveria ser monitorado juntamente com os reflexos espinhais e as alterações cardiorrespiratórias<sup>5</sup>.

A neuromonitoração anestésica é baseada na avaliação contínua do eletroencefalograma (EEG). Existem algoritmos desenvolvidos para pacientes humanos, que são capazes de traduzir as mudanças nos sinais do EEG em índices numéricos simples que correspondem a um certo nível de anestesia, desde o estado de vigília até o sono profundo<sup>6,7</sup>.

Apesar de algumas limitações, uso do EEG para monitorar a profundidade da anestesia geral, pode-se observar grandes benefícios no incremento da segurança do paciente, como a redução da incidência de consciência transoperatória, profundidade anestésica desnecessária, redução no consumo dos agentes anestésicos, redução da incidência de efeitos adversos relacionados à anestesia além do menor tempo de recuperação<sup>8,9</sup>.

O eletroencefalograma (EEG) é o registo da atividade elétrica espontânea gerada pelos neurônios cerebrais e apresenta bandas de frequência que são classificadas de acordo com faixas de oscilação; *Gamma, Beta, Alpha, Theta, Delta e Slow*.<sup>10</sup>

Durante a avaliação do eletroencefalograma não processado, as ondas de alta frequência e baixa amplitude (*Gamma*) são indicativas de consciência do paciente. No entanto, à medida que se administra um agente anestésico indutor de inconsciência como propofol, é possível observar mudanças na morfologia das ondas eletroencefalográficas, assumindo um padrão de baixa frequência e alta amplitude (ondas de oscilação lenta *Alpha e Theta*)<sup>11</sup>.

Apesar da avaliação do eletroencefalograma não processado ser de grande utilidade dentro do centro cirúrgico, é de difícil interpretação por parte do anestesiológico. Com objetivo de facilitar essa avaliação, foram desenvolvidos algoritmos, presente nos monitores de neuromonitorização disponíveis comercialmente, capazes de converter a avaliação do eletroencefalograma não processado em um número, denominado índice de consciência, que tem uma amplitude de escala variando de 0 – 100. No monitor Conox (fresenius) esse índice é apresentado na tela do equipamento com a denominação de qCON, que segundo o fabricante pode variar de 0 – 99. Paciente em anestesia geral com inconsciência cirúrgica apresentam valores de qCON entre 40 – 60; abaixo de 40, profundidade exacerbada do plano anestésico; acima de 60, inconsciência não cirúrgica, com risco de despertar<sup>12</sup>.

O efeito hipnótico pode ser avaliado por índices derivados do EEG como descrito anteriormente, porém a avaliação da nocicepção é menos aceita em virtude da complexidade e interpretação da medida. Vários são os métodos propostos para avaliar e quantificar a resposta nociceptiva durante o procedimento anestésico. Normalmente se baseia em medidas de resposta

a administração de opióides correlacionada com a variabilidade da frequência cardíaca e de outros parâmetros cardiovasculares<sup>13,14</sup>.

O Conox além de avaliar a perda de consciência pelo índice qCON, utiliza um parâmetro extraído do eletroencefalograma não processado usando um sistema de equação quadrática que, segundo estudos e o fabricante, pode prever a probabilidade de resposta aos estímulos cirúrgicos. Esse índice é denominado qNOX.<sup>15</sup>

O qNOX seria uma medida substitutiva as avaliações das variações dos parâmetros cardiovasculares para identificar a probabilidade do paciente responder ao estímulo nociceptivo. Os valores dos índices podem variar de 0 – 99. Valores entre 61 – 99 o paciente apresenta probabilidade de responder a estímulos nocivos; 40 – 60, improvável resposta a estímulos; 0 – 39 probabilidade muito baixa do paciente responder a estímulos nocivos.

Em cães não foram encontrados estudos demonstrando a utilização do monitor Conox durante a monitoração anestésica<sup>16</sup>.

O objetivo do presente estudo foi avaliar e comparar os desempenhos dos índices qCON e qNOX em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral, anestesiadas com isoflurano associado a infusão contínua de sulfato de magnésio ou ringer lactato.

## **4.2. MATERIAIS E MÉTODOS**

O estudo clínico foi realizado no Centro de Especialidades e Internação Veterinário (CEIV), hospital veterinário particular, localizado na cidade de Goiânia - Go, após aprovação do projeto pela comissão de ética no uso de animais (CEUA) da Universidade Federal de Minas Gerais, protocolo número 132/2022 e preenchido o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelos proprietários.

Foram utilizados 14 animais, todas fêmeas, sem raça específica, com peso médio de  $17,0 \pm 10,2$  kg e idade média de  $10,0 \pm 2,3$  anos, submetidas a cirurgia de mastectomia unilateral total como protocolo de tratamento para neoplasias mamárias.

A avaliação da higidez foi realizada por meio de exame clínico e laboratorial (hemograma, proteínas totais, creatinina, transaminases, eletrólitos), além do estadiamento por meio de exames de imagem (exame radiográfico do tórax e ultrassonografia de abdômen) e eletrocardiograma.

No dia anterior ao procedimento os animais foram alojados na área de internação do Hospital veterinário CEIV, para garantia do jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 2 horas, adequado para o procedimento.

Na avaliação pré-anestésica, os animais foram submetidos ao exame clínico geral em triplicata com intervalo de 10 minutos (frequência cardíaca, frequência respiratória, frequência de pulso, avaliação da coloração das membranas mucosas, tempo de perfusão capilar, temperatura retal e pressão arterial sistólica pelo método doppler.

Os animais foram alocados em dois grupos por meio de sorteio randomizado. O grupo magnésio (GMG) recebeu um bolus de sulfato de magnésio a 10% na dose de 30mg/kg durante 15 minutos, seguido de infusão contínua na dose de 80mg/kg/hora; o grupo ringer lactato (GRL) recebeu um bolus de solução ringer lactato e infusão da mesma solução durante todo procedimento com mesmo volume final. A equipe envolvida no procedimento composta por anestesista, cirurgião e auxiliares desconheciam o grupo a que pertencia o animal.

Independente do grupo a que pertencia, todos os animais receberam sulfato de morfina 0,3 mg/kg associado a acepromazina 0,05mg/kg por via intramuscular como medicação pré-anestésica (mpa). Após 30 minutos da realização da mpa, foi realizada a tricotomia dos membros torácicos no terço medial do radio-ulna com posterior antisepsia utilizando clorexidina a 2% e álcool 70% para realização da venóclise da veia cefálica com cateter de numeração compatível para o peso e porte do animal, para administração de fluido e fármacos. A tricotomia e antisepsia também foi realizada na região do metatarso na altura do ramo perforante da arterial podal e bloqueio local utilizando 0,5ml de cloridrato de lidocaína 2% sem vasoconstritor e cateterização arterial com cateter 20 ou 22 Gauges de acordo com o peso do animal.

A indução anestésica foi realizada com propofol na dose de 2-5 mg/kg, por via intravenosa com objetivo de permitir a intubação orotraqueal com traqueotubo de diâmetro compatível. A manutenção anestésica foi com isoflurano vaporizado em oxigênio e ar comprimido na proporção de 50%, fornecido por meio de um sistema com reinalação de gases com um fluxo de gás fresco de 50-100ml/kg/minuto.

Os animais foram mantidos em ventilação mecânica com objetivo de manter a EtCO<sub>2</sub> entre 30-40 mmHg, com frequência respiratória de 15 - 20 movimentos por minuto. A modalidade ventilatória utilizada foi volume corrente controlado (VCV) que variou entre 10 - 12 ml/kg, com pressão de pico inspiratória ajustada entre 10 - 15 cmH<sub>2</sub>O. O analisador de gases foi previamente calibrado com uma mistura de gás de calibração padrão. A concentração



expirada de isoflurano (EtISO) foi ajustada para manutenção da profundidade anestésica adequada, baseada nos sinais clínicos de acordo com os planos de Guedel.

A realização de tricotomia da região frontal e temporal do crânio foi realizada para colocação do eletrodo (figura 1). Após a limpeza com água destilada e secado com gaze, foi debridado de forma sutil com um dispositivo disponibilizado comercialmente pelo fabricante junto com o eletrodo. Os eletrodos foram colocados na posição frontal-temporal tendo como referência anatômica para o eletrodo 1 (vermelho) o canto medial do olho direito, dorsalmente a pálpebra; o eletrodo número 2 (amarelo) porção frontal esquerda do crânio e dorsalmente ao globo ocular; o eletrodo três (verde) na região temporal. A disposição dos eletrodos foi organizada de acordo com a recomendação do fabricante do monitor para humanos. A impedância era verificada constantemente de forma automática pelo equipamento sendo aceito valor 1 (figura 2) para todos eletrodos, e a qualidade de sinal (SQI) mantida em 100% durante todas avaliações.

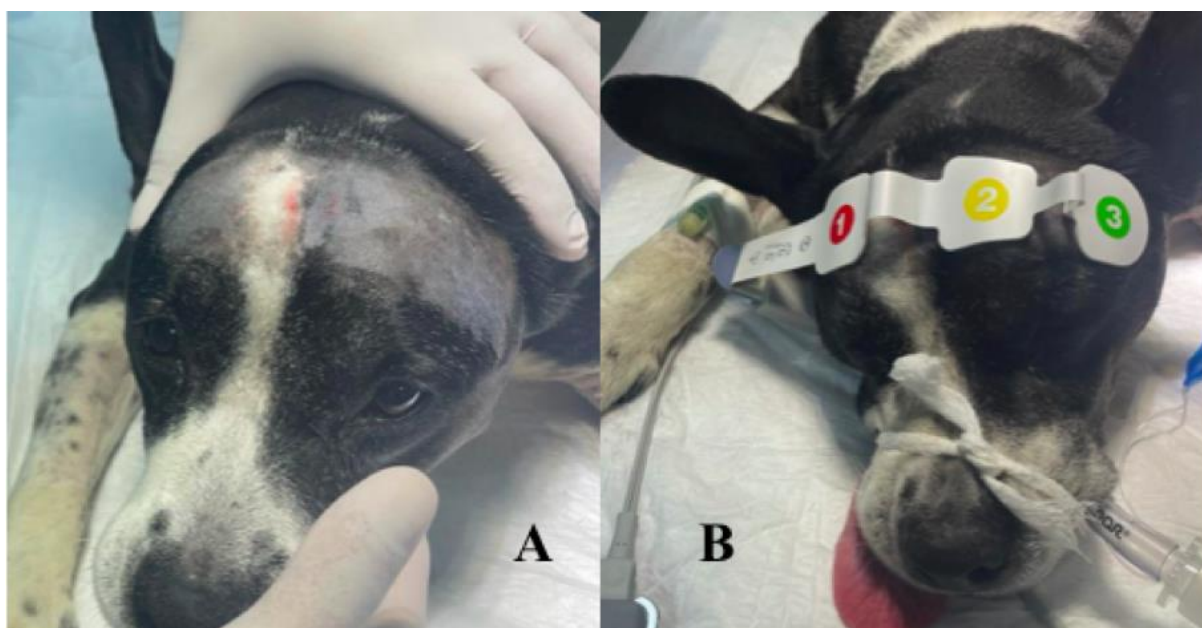


Figura 1. A – Tricotomia e preparo da região frontal e temporal do crânio para colocação dos eletrodos. B – Disposição dos eletrodos do monitor Conox de acordo com as recomendações do fabricante para humanos. Eletrodo número 1 (vermelho) fixado na região frontal da cabeça, dorsalmente a pálpebra superior, utilizando como referência a comissura medial das pálpebras. Eletrodo 2 (amarelo) – região frontal esquerda, dorsalmente a pálpebra superior e eletrodo o número 3 (verde) fixado na região temporal esquerda.

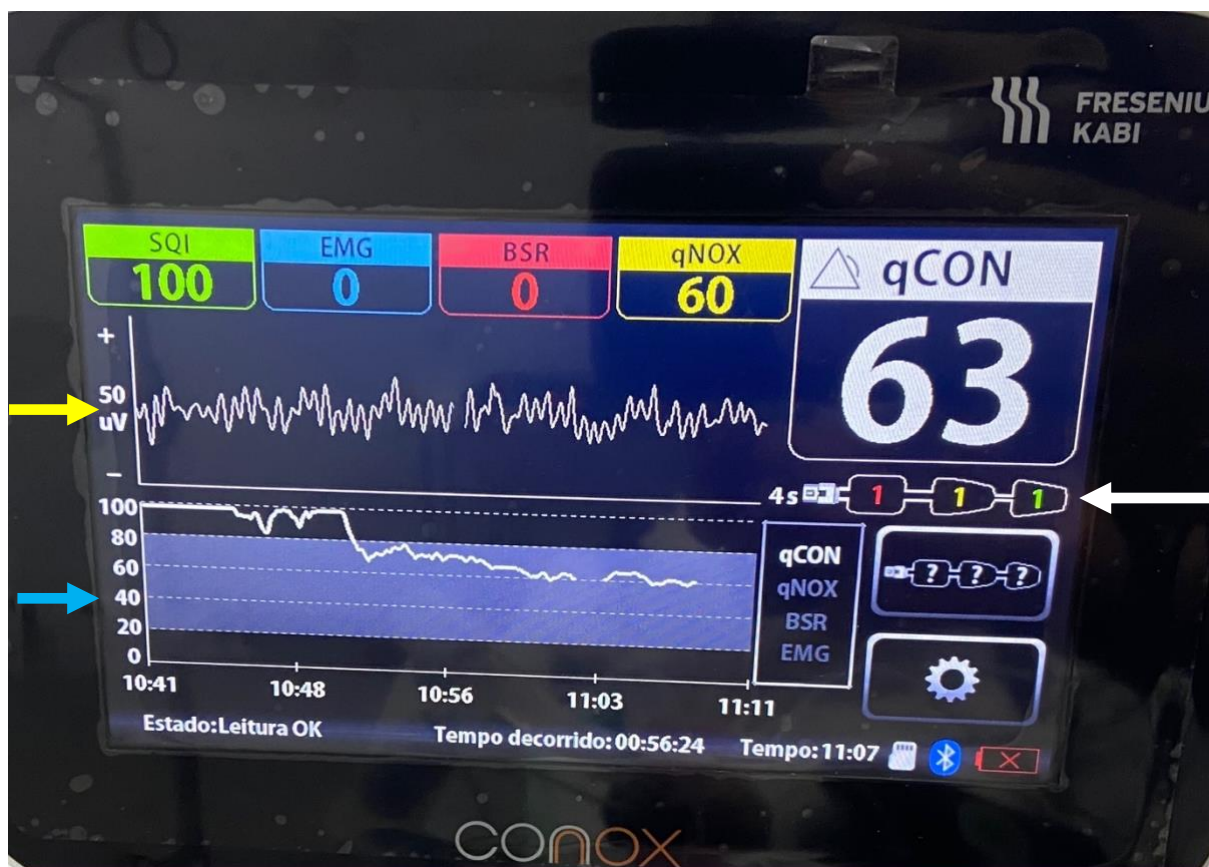


Figura 2. Imagem da tela do monitor Conox durante a monitoração de uma cadela submetida a anestesia com isoflurano. Em verde a qualidade de sinal em % (SQI); Azul – atividade eletromiográfica; Vermelho – As taxas de supressão, ou taxa de explosão (Burst supression – BSR); Amarelo – Índice de nocicepção (qNOX); Branco – Índice de consciência (qCON). Seta branca – verificação da impedância dos eletrodos; Seta Amarela – eletroencefalograma não processado; Seta azul – forma gráfica dos índices numéricos.

A monitoração e registro das avaliações clínicas e hemodinâmicas durante o procedimento (frequência cardíaca, frequência respiratória, frequência de pulso, temperatura retal, saturação de oxigênio, fração expirada de dióxido de carbono, eletrocardiografia e pressão arterial invasiva) assim como a fração expirada de isoflurano (EtISO), foram realizadas utilizando um monitor contendo o módulo analisador de gases (Monitor Mindray modelo ePM 12M - Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Os índices de consciência (qCON), nociceptividade (qNOX), qualidade de sinal (SQI), atividade eletromiográfica (EMG), as taxas de supressão (BSR) assim como a avaliação dinâmica do espectrograma de cores foram realizadas pelo monitor CONOX® (Fresenius Kabi AG - Germany) e registradas em planilhas de acordo com os momentos. M0 (registros dos parâmetros cardiorrespiratórios e da neuromonitorização após o animal está em plano anestésico adequado e com EtISO estabilizada por pelo menos 10 minutos); M1 (registro dos parâmetros imediatamente antes do início do

procedimento cirúrgico); M2 (início da cirurgia - Remoção do linfonodo axilar ipsilateral a cadeia mamária a ser removida); M3 (início da dissecação e remoção do tecido glandular que por padronizado iniciando pelas mamas inguinais); M4 ( início da redução do tecido subcutâneo - padronizado iniciar pela região inguinal); M5 (início da dermorrafia - padronizado no sentido caudo-cranial); M6 (término da dermorrafia); M7 (registro dos parâmetros imediatamente após a extubação). A EtISO era reajustada a cada 0,2%, de acordo com a necessidade do animal, por meio da avaliação clínica do plano anestésico e aguardado pelo menos 10 minutos para registro dos parâmetros nas planilhas dos respectivos momentos. Para a análise estatística foi realizado o teste de normalidade Kolmogorov-Sminov e a correlação de Pearson para comparação dos índices com nível de significância de 95%.

### 4.3. RESULTADOS

Dos animais envolvidos no estudo, todos foram classificados como idosos (período igual ou superior a 75% da expectativa de vida) e 71% não tinham raça definida, 7% da raça pitbull, 7% Shih-tzu, 7% Pastor alemão e 7% American stafford shire. O peso corpóreo médio foi de  $17,0 \pm 10,2$  kg e idade média de  $10,0 \pm 2,3$  anos.

Não houve diferença estatística entre os grupos para tempo de anestesia, tempo de cirurgia e tempo de extubação (tabela 1).

Não foram observadas alterações eletrocardiográficas, como hipotensão, hipercapnia, bradicardia e hipercapnia ao longo do tempo nos tratamentos.

Foi observada diferença estatística dos valores do índice de consciência (qCON), entre os tratamentos no momento M7, imediatamente após a extubação (tabela 2).

A correlação de Pearson entre os valores de qCON e qNOX (figura 3B) foi elevada apesar de não ser perfeita, assim como para qCON e EMG (figura 4). Já para os índices qCON e BSR (figura 5) foi fraca, não demonstrado uma correlação entre esses parâmetros.

Na avaliação entre o qCON e a fração expirada de dióxido de carbono (EtISO – figura 3A), também foi observada correlação fraca entre essas duas variáveis.

Tabela 1 - Resultados apresentados como médias  $\pm$  desvios padrão dos tempos de anestesia (minutos), cirurgia e extubação (minutos) de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total, anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução ringer lactato (GRL)

VARIÁVEIS	TRATAMENTOS	
	GMG	GRL
Idade (anos)	9,4 $\pm$ 2,6	10,6 $\pm$ 2,1
Peso (kg)	16,8 $\pm$ 13,0	17,2 $\pm$ 7,8
Tempo de Anestesia	171.1 $\pm$ 20,06	162.7 $\pm$ 12,76
Tempo de Cirurgia	137.1 $\pm$ 28,51	125.3 $\pm$ 8,51
Tempo de Extubação	14,0 $\pm$ 4,4	13,8 $\pm$ 4,5

Tabela 2. Resultados apresentados como médias  $\pm$  desvios padrão do índice de consciência (qCON) em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução ringer lactato (GRL)

Momento	Total, N = 14 <sup>1</sup>	GMG <sup>1</sup>	GRL <sup>1</sup>
M0	74.2 $\pm$ 11.3	78.3A $\pm$ 14.1	70.1A $\pm$ 6.4
M1	75.8 $\pm$ 11.4	73.7A $\pm$ 12.6	77.9A $\pm$ 10.6
M2	75.4 $\pm$ 12.9	75.9A $\pm$ 15.0	75.0A $\pm$ 11.5
M3	65.0 $\pm$ 20.7	61.1A $\pm$ 26.9	68.9A $\pm$ 13.2
M4	58.6 $\pm$ 20.9	52.6A $\pm$ 28.2	64.6A $\pm$ 8.2
M5	65.3 $\pm$ 17.7	58.4A $\pm$ 23.0	72.1A $\pm$ 6.6
M6	65.0 $\pm$ 17.6	60.0A $\pm$ 24.1	70.0A $\pm$ 5.9
M7	84.2 $\pm$ 15.5	74.0A $\pm$ 15.0	94.4B $\pm$ 7.3

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença estatística entre os tratamentos ( $p < 0,05$ ).

Tabela 3. Resultados apresentados como média  $\pm$  desvios padrão, do índice de nocicepção (qNOX) de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução de ringer lactato (GRL).

Momento	Total, N = 14 <sup>1</sup>	GMG <sup>1</sup>	GRL <sup>1</sup>
M0	70.6 $\pm$ 12.4	75.9A $\pm$ 15.1	65.3B $\pm$ 6.2
M1	71.3 $\pm$ 13.8	70.4A $\pm$ 16.2	72.1A $\pm$ 12.2
M2	70.7 $\pm$ 15.6	70.9A $\pm$ 18.7	70.6A $\pm$ 13.4
M3	61.1 $\pm$ 26.2	56.1A $\pm$ 34.4	66.1A $\pm$ 15.7
M4	52.4 $\pm$ 23.8	44.6A $\pm$ 28.4	60.1A $\pm$ 16.7
M5	55.4 $\pm$ 22.6	44.7A $\pm$ 25.6	66.1B $\pm$ 13.3
M6	55.0 $\pm$ 21.4	49.7A $\pm$ 27.1	60.3A $\pm$ 14.0
M7	86.8 $\pm$ 18.2	81.7A $\pm$ 23.9	91.9B $\pm$ 9.0

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença estatística entre os tratamentos ( $p < 0,05$ ).

Tabela 4. Resultados apresentados como média  $\pm$  desvios padrão, EtISO de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução de ringer lactato (GRL).

Momento	Total (n=14)	GMG (n=7)	GRL (n=7)
M0	1.2 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1
M1	1.2 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.0
M2	1.4 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.2	1.4 $\pm$ 0.3
M3	1.6 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.3
M4	1.7 $\pm$ 0.3	1.7 $\pm$ 0.3	1.7 $\pm$ 0.3
M5	1.7 $\pm$ 0.2	1.7 $\pm$ 0.2	1.7 $\pm$ 0.2
M6	1.7 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.2	1.7 $\pm$ 0.2

Tabela 5. Resultados apresentados como média  $\pm$  desvios padrão, da temperatura ( $^{\circ}$ C) de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução de ringer lactato (GRL).

Momento	Total (n=14)	GMG (n=7)	GRL (n=7)
M0	36.6 $\pm$ 0.7	36.9 $\pm$ 0.7	36.2 $\pm$ 0.7
M1	36.1 $\pm$ 0.6	36.4 $\pm$ 0.5	35.8 $\pm$ 0.5
M2	36.0 $\pm$ 0.6	36.3 $\pm$ 0.6	35.7 $\pm$ 0.6
M3	36.0 $\pm$ 0.6	36.2 $\pm$ 0.7	35.8 $\pm$ 0.5
M4	36.0 $\pm$ 0.6	36.1 $\pm$ 0.7	35.9 $\pm$ 0.6
M5	36.1 $\pm$ 0.6	36.2 $\pm$ 0.6	36.0 $\pm$ 0.6
M6	36.2 $\pm$ 0.6	36.2 $\pm$ 0.6	36.2 $\pm$ 0.7
M7	36.3 $\pm$ 0.7	36.5 $\pm$ 0.8	36.1 $\pm$ 0.7

Tabela 6. Correlação entre os valores de qCON com qNOX e fração expirada de isoflurano (EtISO) de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução de ringer lactato (GRL).

Variável	Coefficiente de correlação	de IC95%	Valor P
qNOX	0.72	0.62 – 0.80	< 0.01
etISO	-0.46	-0.61 – -29.3	< 0.01

Coefficientes obtidos através da correlação de Pearson

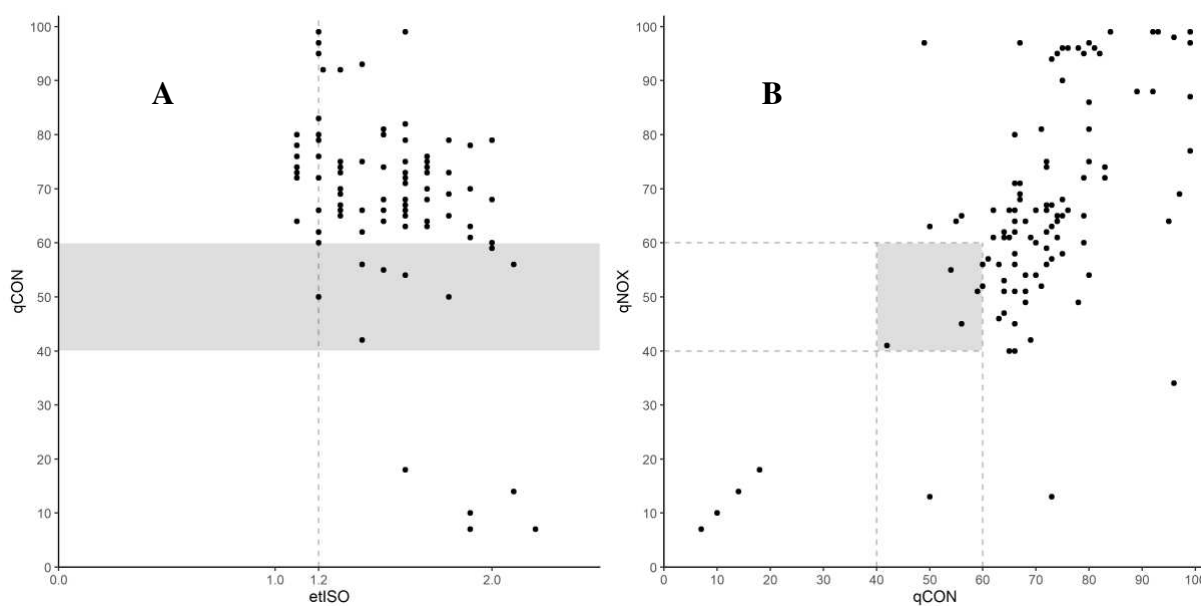


Figura 3. A - Correlação entre os valores do índice de consciência (qCON) e fração expirada de isoflurano (EtISO). B – Correlação entre os valores do índice de nociceptividade (qNOX) e consciência (qCON), de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução de ringer lactato (GRL).

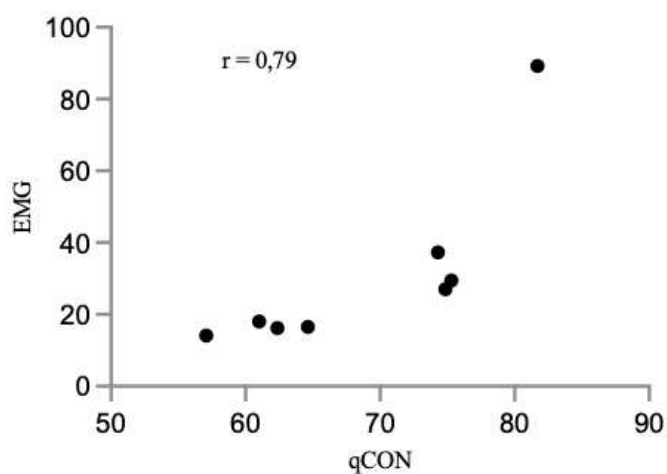


Figura 4. Correlação entre os valores da atividade eletromiográfica (EMG) e o índice de consciência (qCON), de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total, anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução de ringer lactato (GRL).  $P < 0,01$

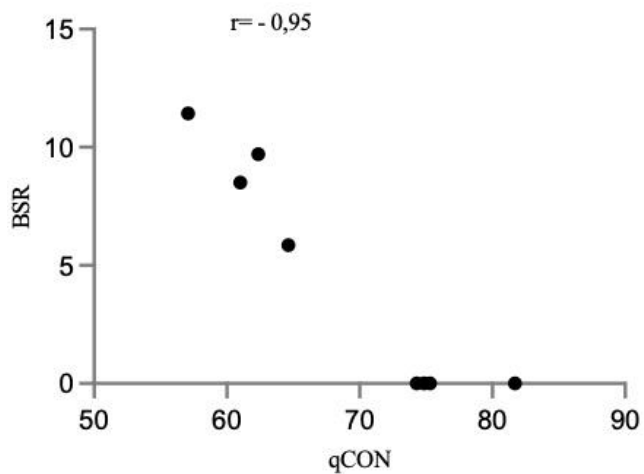


Figura 5. Correlação entre os valores do burst supression (BSR) e o índice de consciência (qCON), de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total, anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de sulfato de magnésio (GMG) ou solução de ringer lactato (GRL).  $P < 0,01$



#### 4.4. DISCUSSÃO

A monitoração da profundidade anestésica por meio de equipamentos que avaliam a atividade eletroencefalográfica do paciente em anestesia geral, tem se tornado ferramenta fundamental. Entretanto a avaliação do eletroencefalograma não processado durante a anestesia se torna de difícil interpretação, sendo importante que os dispositivos apresentem meios mais simples de análise do EEG durante o procedimento<sup>17</sup>. O índice de consciência, um parâmetro presente em alguns monitores do segmento, facilitam essa interpretação da profundidade anestésica, permitindo o anestesiológico realizar intervenções mais precisas, caso necessário.

O monitor Conox tem sido utilizado com confiabilidade em humanos, como uma ferramenta de monitoração da profundidade anestésica, auxiliando nos ajustes de oferta do agente anestésico nas diferentes técnicas utilizadas, seja inalatória, balanceada ou total intravenosa. O valor do índice de consciência do equipamento varia entre 0 e 99, onde valores entre 40 – 60 são indicativos de inconsciência cirúrgica, desejável para o procedimento<sup>12</sup>.

Valores abaixo de 40 são indicativos de profundidade exacerbada do plano anestésico enquanto acima de 60 demonstra inconsciência não cirúrgica, com probabilidade de despertar. Porém no presente estudo, não foi observada uma correlação satisfatória entre os valores do índice de consciência (qCON) e a fração expirada de isoflurano. A menor média de valores da EtISO utilizada nos animais foi de 1,2% (observada nos momentos M0 e M1) que corresponde a valores médios próximos da uma CAM (concentração alveolar mínima) do isoflurano para cães. Foi utilizada na medicação pré-anestésica a acepromazina nas doses de 0,05mg/kg associado a morfina 0,3mg/kg o que contribuiria para uma maior redução da CAM<sup>18</sup>. Esperava-se que esses animais apresentassem valores reduzidos do qCON (índices entre 40 e 60), indicativo de inconsciência, porém isso não foi observado. Os valores médios dos índices nesses momentos variaram entre  $75,4 \pm 11,4$  e  $75,8 \pm 12,9$  respectivamente, o que caracteriza probabilidade de consciência, segundo a descrição da escala numérica relatada pelo fabricante. Mesmo aumentando os valores da EtISO ao longo do tempo, de acordo com a necessidade identificada pelo anestesiológico, não foi observada uma boa correlação. Nos momentos M4, M5 e M6 os valores médios da EtISO foram de  $1,7 \pm 0,3$ ;  $1,7 \pm 0,2$  e  $1,7 \pm 0,2$  respectivamente, que correspondem a valores médios próximos a 1,5 CAM do isoflurano para cães, sendo assim, era esperado um nível de profundidade anestésica moderada<sup>19</sup>. No entanto os valores dos índices de consciência foram de  $58,6 \pm 20,9$ ;  $65,3 \pm 17,7$  e  $65 \pm 17,7$ , não correspondendo a

profundidade anestésica esperada de acordo com as frações expiradas de isoflurano que foi possível confirmar por meio da correlação de Pearson (-0,46).

Um cuidado que se teve durante a seleção dos animais, foi a classificação por faixa etária. Nesse estudo, todos classificados como idosos (compreendendo idade igual ou superior a 75% da expectativa de vida). Isso foi devido ao fato de publicações em humanos, demonstrarem que existem variações da atividade eletroencefalográfica a depender da faixa etária do paciente, como demonstrado por Obert et al 2021, que observou a tendência de valores dos índices de qCON mais elevado em pacientes idosos, mesmo com plano anestésico adequado, porém não existe nenhuma descrição se essa variação se repete também em cães.

Também em humanos, se descreve a influência da temperatura na atividade eletroencefalográfica em pacientes com hipotermia grave<sup>20</sup>. A temperatura dos animais envolvidos no estudo manteve-se dentro dos valores aceitáveis durante um procedimento cirúrgico, não caracterizando hipotermia grave, não sendo, portanto, um fator de influência nos parâmetros da neuromonitoração.

Não foram utilizados fármacos que pudessem provocar excitações na atividade neuronal, como a cetamina<sup>21</sup>, superestimando os valores do qCON como descrito em humanos. Apesar de um dos grupos terem recebido o sulfato de magnésio que tem ação em receptores NMDA, não foi observado diferença estatística entre os grupos. Mesmo em humanos não se tem caracterizado a influência do magnésio no EEG de pacientes submetidos a anestesia geral.

A avaliação entre os valores de qCON e qNOX também foi realizada por haver descrição de correlação entre esses índices, principalmente quando apresentam valores extremos. Os valores de qCON tendem acompanhar os valores do qNOX quando abaixo de 40 ou próximo de 99. Na correlação de Pearson considerando as faixas de valores dos índices entre 40 e 60, foi observado uma correlação elevada (0,72) apesar de não ser perfeita. Observa-se a tendência de aumento simultâneo dos índices, quando ultrapassam valores acima de 60. A atividade eletromiográfica em cães também é um fator que pode contribuir para falha na avaliação do qCON, acredita-se pelo fato da musculatura temporal dos cães possuírem maior massa, isso possa interferir de forma direta superestimando os valores dos índices como demonstrado nesse estudo na correlação de Pearson ( $r = 0,79$ ) entre a EMG e o qCON.

## **CONCLUSÃO**

De acordo com os resultados obtidos nesse estudo, o índice qCON do monitor Conox não é um parâmetro confiável para se determinar níveis de consciência durante a anestesia geral com isoflurano em cadelas submetidas a mastectomia unilateral total.

Os índices qCON e qNOX apresentam uma correlação apenas para valores acima de 60 em cães, assim como qCON e EMG. Entretanto, o índice qCON do monitor Conox não é um parâmetro confiável para se determinar níveis de consciência durante a anestesia geral com isoflurano em cadelas submetidas a mastectomia unilateral total.

## REFERÊNCIAS

1. El Mourad MB, Arafa SK. Effect of intravenous versus intraperitoneal magnesium sulfate on hemodynamic parameters and postoperative analgesia during laparoscopic sleeve gastrectomy-A prospective randomized study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019 Apr-Jun;35(2):242-247.
2. Mendonça, F.T., Pelizzaro, D., Grossi, B.J., Calvano, L.A., Carvalho, L.S.F., Sposito, A.C. Synergistic effect of the association between lidocaine and magnesium sulfate on peri-operative pain after mastectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2020; 37:224–234.
3. Guinard B. Monitoring analgesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2006; 20:161-80
4. Faulconer A, Bickford RG: *Electroencephalography in anesthesiology*, American Lecture Series. Springfield, Thomas, 1960, pp 28–50
5. Franks, N.P. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat. Rev. Neurosci*. 2008, 9, 370-386
6. Myles, P.S. Prevention of awareness during anaesthesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*.2007, 21, 345-355.
7. Lehmann, A.; Schmidt, M.; Zeitler, C.; Kiessling, A.-H.; Isgro, F.; Boldt, J. Bispectral index and electroencephalographic entropy in patients undergoing aortocoronary bypass grafting. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2007, 24, 751–760.
8. Iannuzzi, M.; Iannuzzi, E.; Rossi, F.; Berrino, L.; Chiefari, M. Relationship between Bispectral Index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC 50 for propofol at different clinical endpoints. *Br. J. Anaesth*. 2005, 94, 492–495.
9. Kumar, A.; Anand, S. A depth of anaesthesia index from linear regression of EEG parameters. *J. Clin. Monit. Comput*. 2006, 20,67–73.
10. Purdon PL, Aaron Sampson BS, Pavone HJ, Brown EN. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology* 2015; 123:937-60.
11. Jagadeesan, N.; Wolfson, M.; Chen, Y.; Willingham, M.; Avidan, M.S. Brain monitoring during general anesthesia. *Trends Anaesth.Crit. Care* 2013, 3, 13–18.
12. Melia U, Gabarron E, Agustí M, Souto N, Pineda P, Fontanet J, Vallverdu M, Jensen EW, Gambus P. Comparison of the qCON and qNOX indices for the assessment of unconsciousness level and noxious stimulation response during surgery. *J Clin Monit Comput*. 2017 Dec;31(6):1273-1281.

13. Lennmarken C, Sandin R. Neuromonitoring for awareness during surgery. *Lancet*. 2004;363:1747–8.
14. Mashour GA, Shanks A, Tremper KK, Kheterpal S, Turner CR, Ramachandran SK, Picton P, Schueller C, Morris M, Vandervest JC, Lin N, Avidan MS. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: a randomized comparative effectiveness trial. *Anesthesiology*. 2012;117(4):717–25.
15. Jensen EW, Valencia JF, López A, Anglada T, Agustí M, Ramos Y, Gambus P. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(8):933–41.
16. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bé gou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, Allaouchiche B. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth*. 2013;111(3):453–9.
18. MONTEIRO, E.R. et al. Effects of acepromazine-morphine and acepromazine-methadone premedication on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.43, p.27-34, 2016.
19. Campagnol D, Teixeira Neto F.J., Monteiro E.r., Beier S.L.B, Aguiar AjA. Use of bispectral index to monitor depth of anesthesia in isoflurane-anesthetized dogs. *AJVR*, Vol 68, No. 12, December 2007
20. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN. Effects of cardiopulmonary bypass and hypothermia on electroencephalographic variables. *Anaesthesia*. 1997 Nov;52(11):1048-55
21. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg*. 2001 Apr;92(4):877-81

#### 4.5. CONCLUSÕES

- O sulfato de magnésio não interferiu nos parâmetros cardiovasculares dos animais.
- O uso do sulfato de magnésio durante o período transoperatório não reduz a necessidade de isoflurano para manutenção da anestesia geral.
- Os animais que receberam sulfato de magnésio durante o período transoperatório, apresentaram maior tempo entre a extubação e a necessidade do primeiro resgate analgésico no pós-operatório.
- Os índices qCON e qNOX apresentam uma correlação para valores acima de 60 em cães.
- O índice de consciência qCON não apresenta correlação com a fração expirada de isoflurano (EtISO), não sendo, portanto, um parâmetro confiável para monitoração de profundidade anestésica em cães.

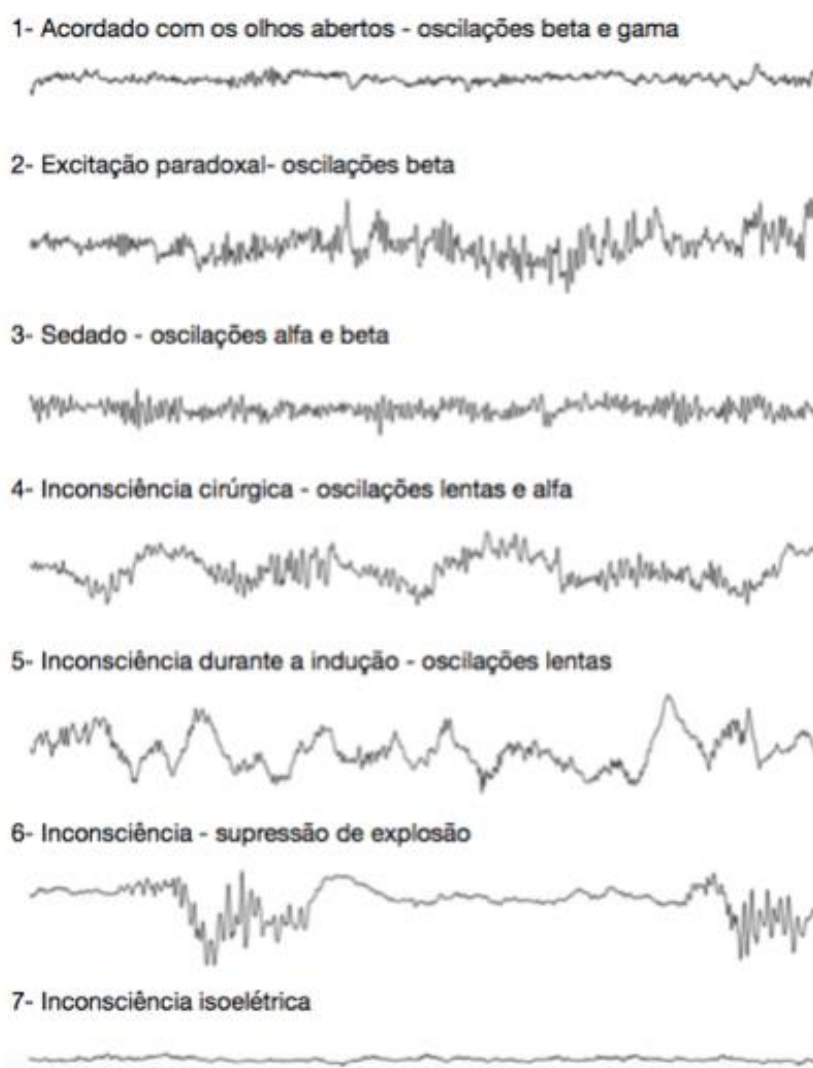
#### 4.6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- Tamanho amostral – por limitações financeiras não foi possível realizar o estudo em mais animais, visto que todas as etapas foram mantidas financeiramente pelos pesquisadores.
- Limitação em extrair dados do DSA (Density Spectral Array - espectrograma de cores) do monitor Conox (Justificado no Apêndice I). Uma das limitações do monitor Conox é não apresentar recursos para uma melhor análise de avaliações do DSA ou espectrograma de cores. Esse parâmetro é gerado a partir do eletroencefalograma não processado. Cada banda de frequência pode ser representada por cores, variando de cores mais frias (azul e verde) a cores mais quentes (vermelho e laranja). A avaliação e monitoração por meio desse parâmetro está bem descrita em humanos, observando o comportamento do eletroencefalograma não processado e o DAS. Em cães, pelo que observamos, parece apresentar semelhanças morfológicas com os observados em humanos, refletindo de forma mais confiável, quando comparado aos índices (qCON) a profundidade anestésica do animal.
- O DAS para ser visualizado precisa ser espelhado em um dispositivo androide, não apresenta o parâmetro direto na tela do monitor.

## 4.7. APÊNDICE I

Como mencionado anteriormente, uma das limitações do monitor Conox é não apresentar recursos para uma melhor análise de avaliações do DSA ou espectrograma de cores. Esse parâmetro é gerado a partir do eletroencefalograma não processado. Cada banda de frequência pode ser representada por cores, variando de cores mais frias (azul e verde) a cores mais quentes (vermelho e laranja). A avaliação e monitoração por meio desse parâmetro está bem descrita em humanos, observando o comportamento do eletroencefalograma não processado e o DAS. Em cães, pelo que observamos, parece apresentar semelhanças morfológicas com os observados em humanos, refletindo de forma mais confiável, quando comparado aos índices (qCON) a profundidade anestésica do animal.

A atividade eletroencefalográfica apresenta variações na frequência e amplitude a depender do nível de consciência apresentado pelo paciente, como demonstrado na figura 1.



Na literatura, não foram encontradas, descrições semelhantes avaliando as características morfológicas das ondas eletroencefalográficas em cães submetidos a anestesia. No entanto, durante a execução do estudo foi observado aspectos morfológicos que aparentam ser, bem semelhantes à do eletroencefalograma não processado de humanos durante os períodos de consciência e inconsciência quando estão sob anestesia geral (figuras 2).

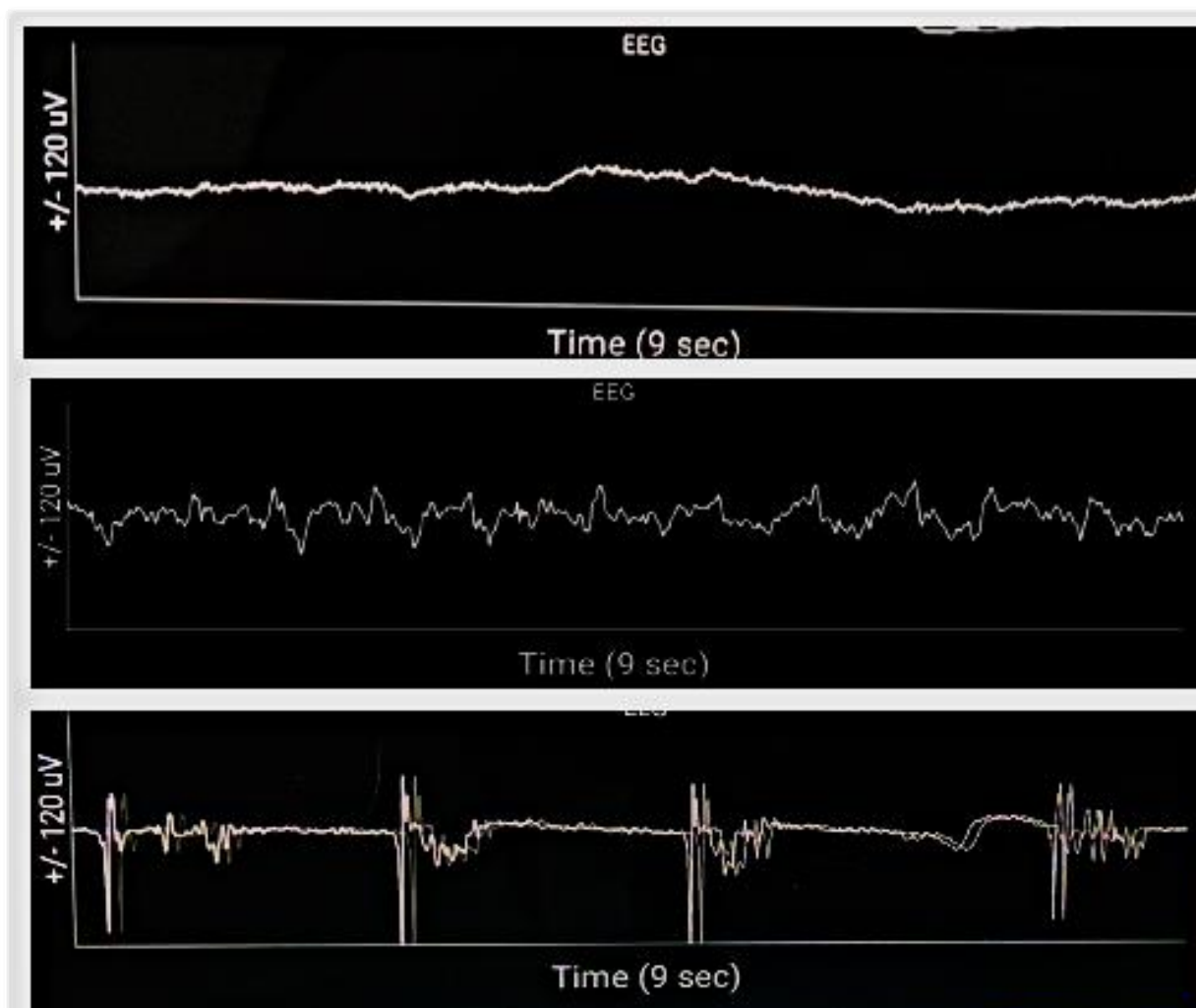


Figura 2. Imagem do eletroencefalograma não processado de cadelas submetidas a mastectomia unilateral total, anestesiadas com isoflurano. A – Animal acordado mostrando atividade eletroencefalográfica com ondas de alta frequência e baixa amplitude. B – O EEG do mesmo animal, em anestesia geral com isoflurano apresentando atividade eletroencefalográfica com ondas de baixa frequência e maior amplitude, padrão normalmente observado em pacientes com inconsciência cirúrgica. C – Aumento da profundidade anestésica, mostrando oscilações do EEG variando entre momentos de atividade isoelétrica (traçado retilíneo) e momentos de “explosões” (ondas de alta amplitude) conhecidos também com Burst Supression – indicando que nesse momento o animal está com plano anestésico muito profundo.



Além do eletroencefalograma não processado, estudos coordenados pelo professor Emery Brown<sup>1</sup>, professor do departamento de anestesiologia de Harvard e de neurociência do MIT (Instituto de Tecnologia de Massachusetts) tem demonstrado a confiabilidade da utilização do DSA (espectrograma de cores) na monitoração da profundidade anestésica em humanos (figura 3). O DSA plota na tela, uma imagem 2D, baseado no eletroencefalograma não processado, e na frequência em Hertz da onda eletroencefalográfica (tabela 1). Se tem um eixo x que é o tempo, o eixo Y a frequência em Hertz, e no eixo z a potência em decibéis (dB). Ondas de maior frequência apresentam menor amplitude (potência) manifestando com predominância de cores mais frias, ondas de menor frequência observa-se maior amplitude (potência), observando predominância de cores mais quentes.

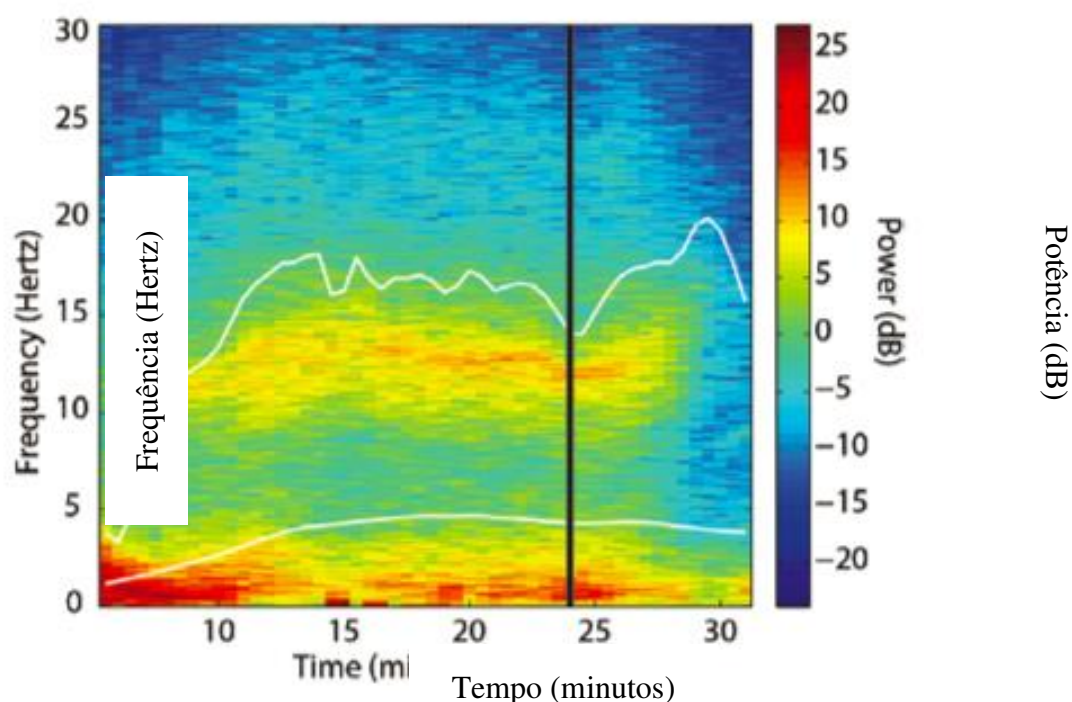


Figura 3. Plotagem do espectrograma de cores ao longo do tempo em minutos, baseado no eletroencefalograma não processado. Adaptado<sup>1</sup>

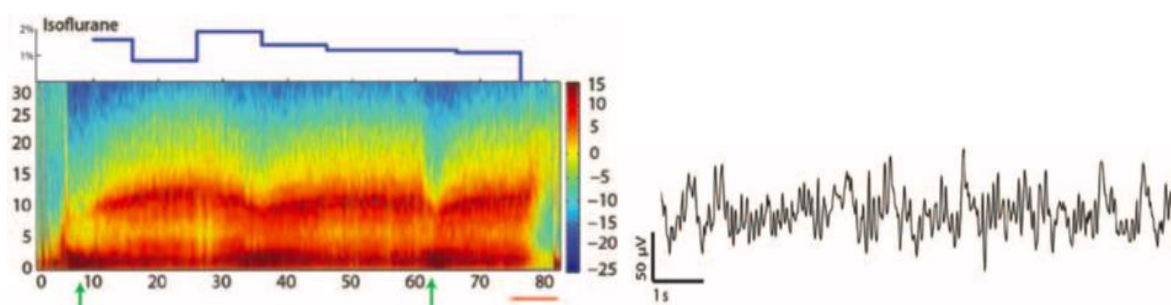


Figura 4 – A - As oscilações teta (baixa frequência e alta amplitude) se fortalecem à medida que a concentração de isoflurano aumenta. B - Eletroencefalograma de dez segundos de isoflurano registrado no minuto 40 do espectrograma. Adaptado<sup>1</sup>

Tabela 1. Banda de Frequência

Nome	Frequência (Hertz, ciclos por segundo)
Slow	< 1
Delta	1 - 4
Theta	5 - 8
Alpha	9 - 12
Beta	12 - 35
Gamma	26 - 80

Os fármacos utilizados no procedimento anestésico podem se manifestar com características diferentes, afinal, não apresentam farmacodinâmica idêntica. Essa variação observada no DSA é denominada de assinatura do fármaco (figura 5). Adaptado<sup>1</sup>

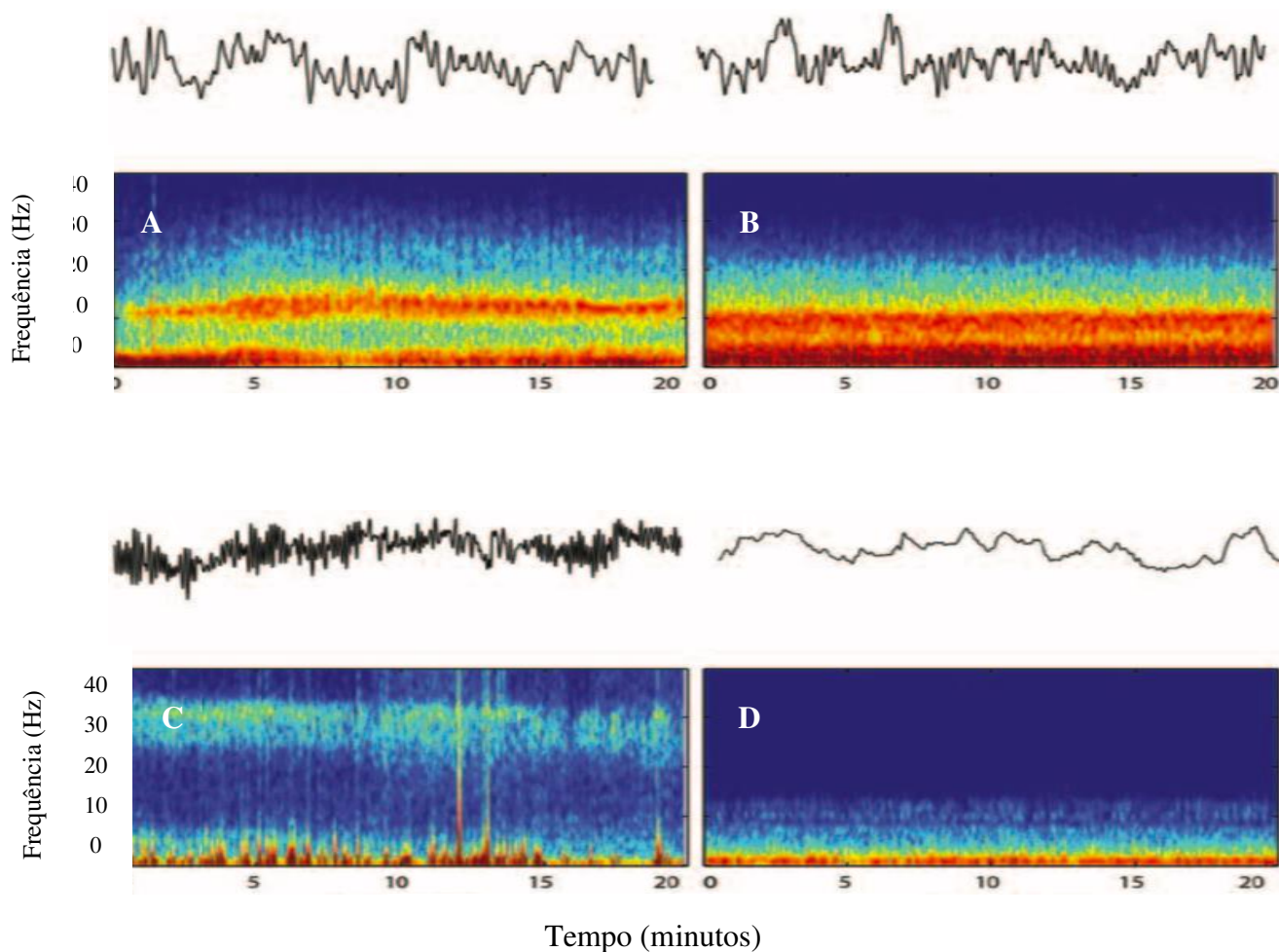


Figura 6 - Diferenças específicas do anestésico no eletroencefalograma são difíceis de discernir no eletroencefalograma não processado. No espectrograma, fica claro que diferentes anestésicos produzem diferentes assinaturas de eletroencefalograma. A – Propofol; B – Sevoflurano; C – Ketamina; D – Dexmedetomidina. Adaptado<sup>1</sup>

Durante nosso estudo, foi possível observar o comportamento do eletroencefalograma não processado nos animais anestesiados com isoflurano, assim como o DSA espelhado na tela do dispositivo androide (figuras 7 - 13). Podendo ser um avanço na confiabilidade e precisão da neuromonitoração de cães submetidos a anestesia. Mais estudos e avaliações são necessárias para comprovar o que foi observado durante o estudo. Mirra, et al.<sup>2</sup> avaliou em um estudo piloto com suínos, a posição de colocação dos eletrodos e a confiabilidade do espectrograma de cores, com resultados favoráveis.

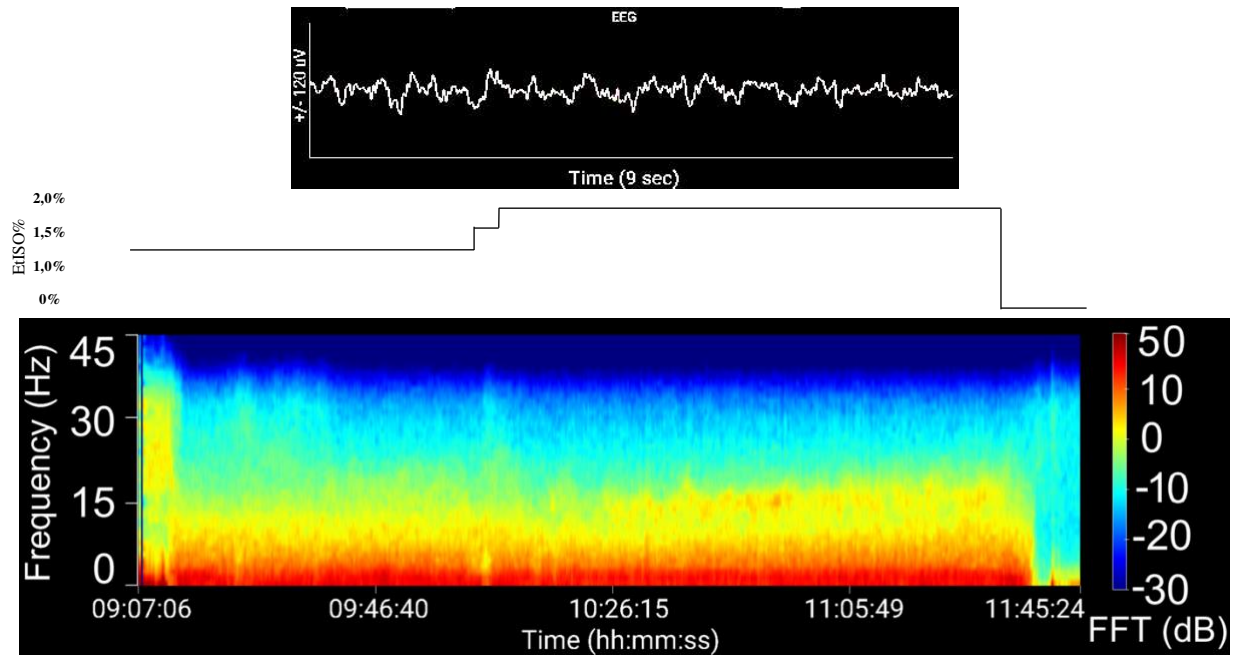


Figura 8. Espectrograma e assinatura no domínio do tempo da anestesia com isoflurano. O espectrograma mostra predominância de oscilações delta lentas de alta frequência e oscilações alfa em uma cadela submetida a mastectomia unilateral total, com EtISO variando de 1,2 a 1,7% ao longo do tempo.

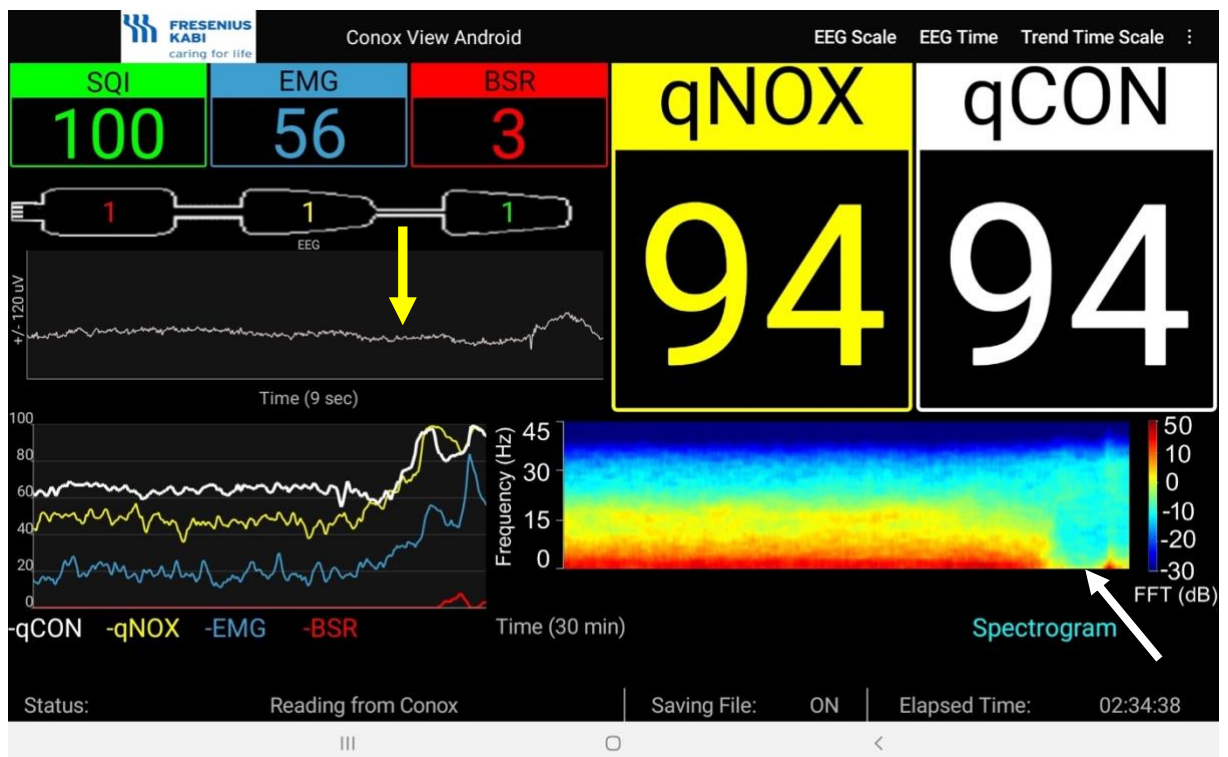


Figura 9. Imagem da tela do monitor Conox do mesmo animal da figura 8 no momento do despertar. Seta branca – indica espectrograma com predominância de ondas de alta frequência e baixa intensidade compatíveis com beta (12 – 35 Hz) e gama (26 – 48) semelhante a descrição em humanos. Seta amarela – eletroencefalograma não processado; observar a característica da onda eletroencefalográfica de alta frequência e baixa intensidade.

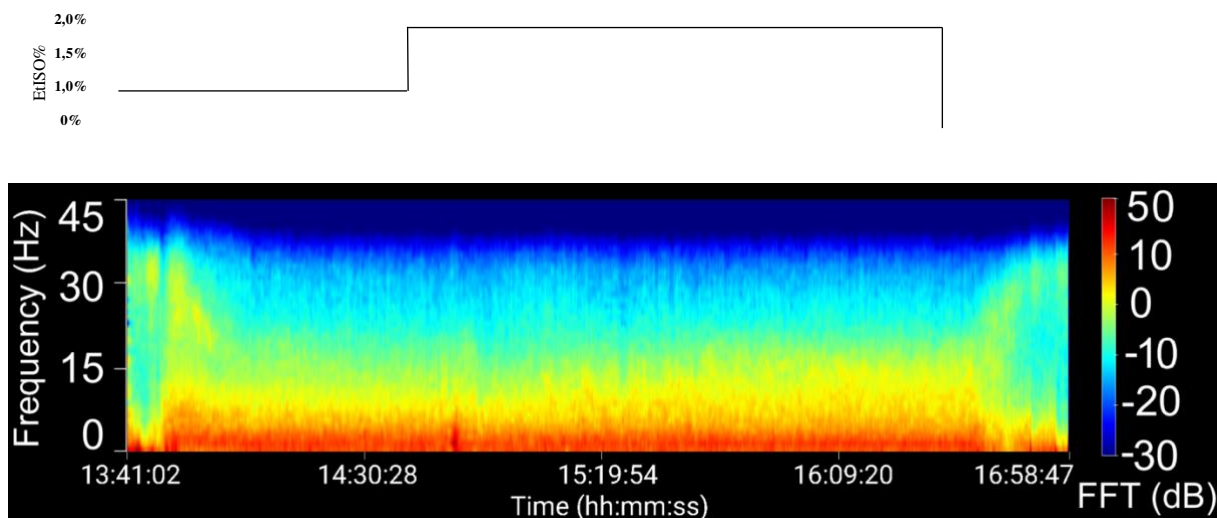


Figura 10. Espectrograma e assinatura no domínio do tempo da anestesia com isoflurano. O espectrograma mostra predominância de oscilações delta lentas de alta frequência e oscilações alfa em uma cadela submetida a mastectomia unilateral total, com EtISO variando de 1,2 a 1,7% ao longo do tempo.

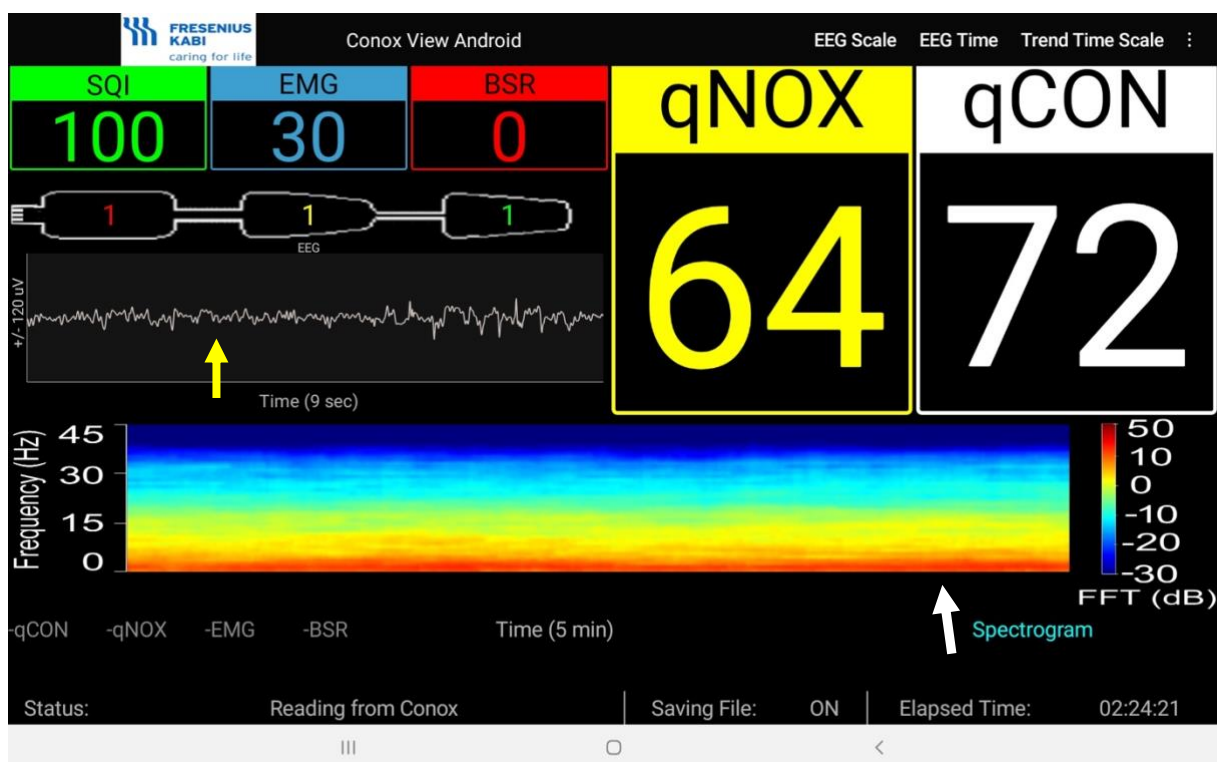


Figura 11. Imagem da tela do monitor Conox do mesmo animal da figura 10 durante procedimento anestésico. Seta branca – indica espectrograma com predominância de ondas de baixa frequência e alta intensidade semelhante a descrição em humanos. Seta amarela – eletroencefalograma não processado.

## Animal 1 - GRL

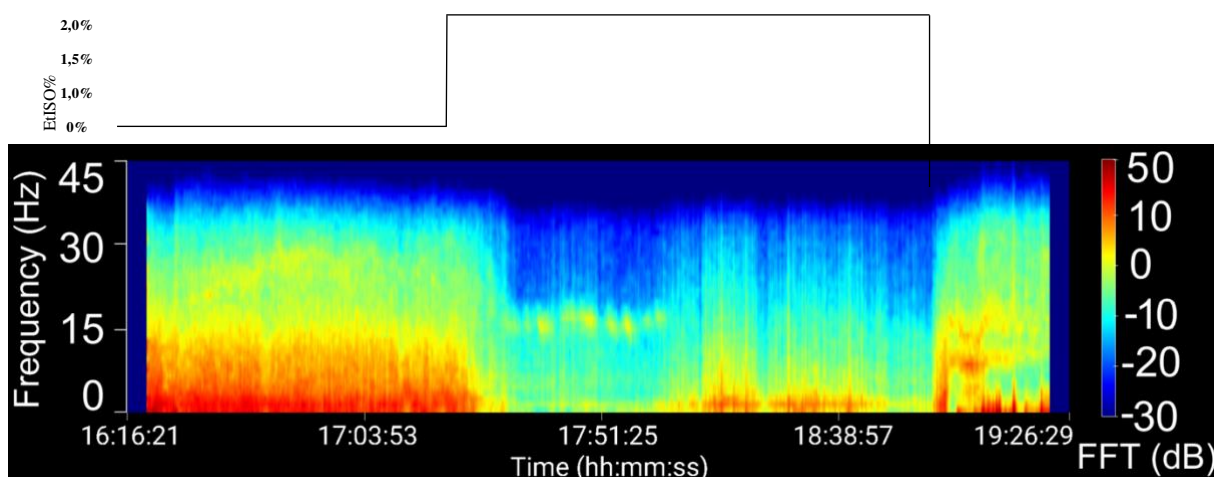


Figura 12. Espectrograma mostrando as supressões de explosões (burst suppression) com aumento da EtISO (2,0%). No momento 17:51:25 é possível observar predominância de Slow (cor azul).

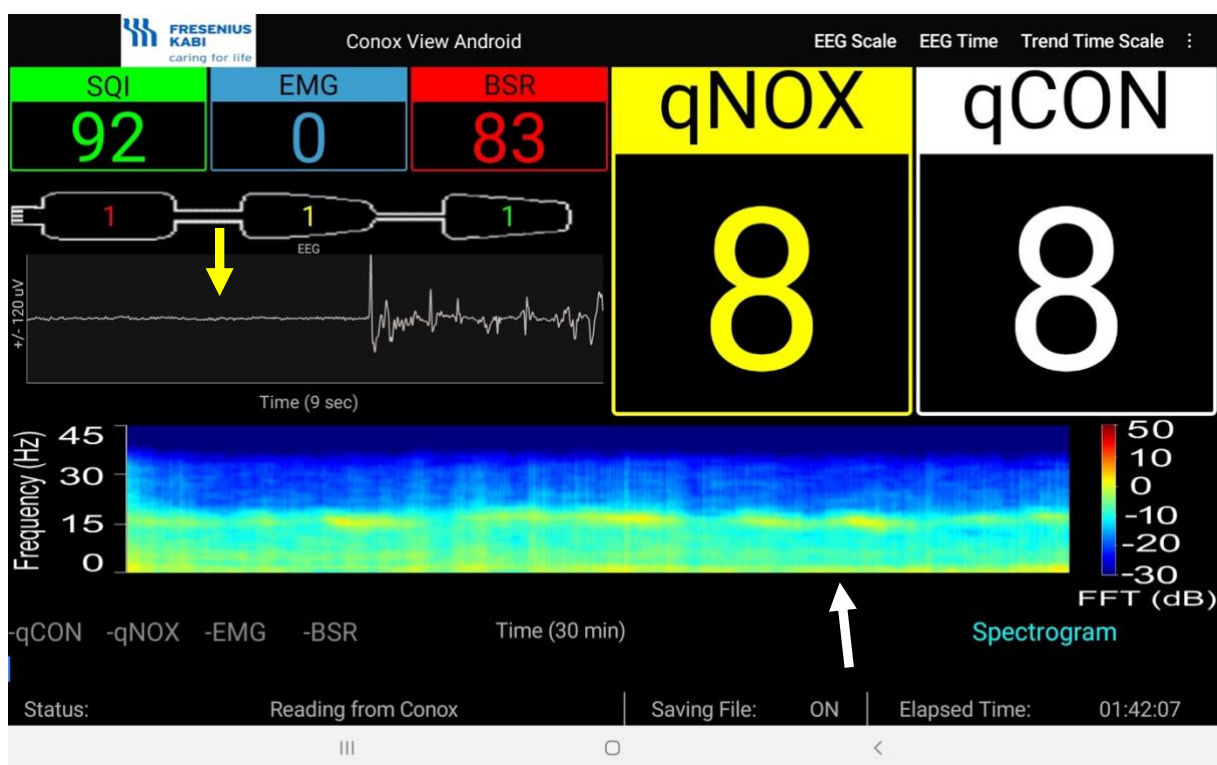


Figura 13. Imagem da tela do monitor Conox do mesmo animal da figura 12 durante procedimento anestésico. Seta branca – indica espectrograma com predominância de ondas slow (sugestivo de profundidade anestésica acentuada). Seta amarela – eletroencefalograma não processado apresentando as supressões de explosão (BSR – Burst Supression – também demonstrado de forma numérica em vermelho na tela do monitor).

## REFERÊNCIAS

1. Purdon PL, Aaron Sampson BS, Pavone KJ, Brown EN. Clinical Eletroencephalography for Anesthesiologists – Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology* 2015; 123:937-60).
2. Mirra A, Casoni D, Barge P, Hight D, Levionnois O, Spadavecchia C. Usability of the SedLine® electroencephalographic monitor of depth of anaesthesia in pigs: a pilot study. *J Clin Monit Comput*. 2022 Jan 20. doi: 10.1007/s10877-022-00807-3. Epub ahead of print. PMID: 35059913.

#### 4.8. APÊNDICE II

Tabela 1. Frequência cardíaca

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	20.71	4.29 - 37.13	0.01
m1	Ringer - Mg	14.00	-9.05 - 37.05	0.23
m2	Ringer - Mg	11.86	-6.16 - 29.88	0.20
m3	Ringer - Mg	12.14	-6.22 - 30.50	0.19
m4	Ringer - Mg	2.71	-13.32 - 18.74	0.74
m5	Ringer - Mg	5.43	-7.46 - 18.32	0.41
m6	Ringer - Mg	12.00	-0.50 - 24.50	0.06
m7	Ringer - Mg	16.00	-2.00 - 34.00	0.08

Tabela 2. Frequência respiratória

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	2.14	-1.21 - 5.49	0.21
m1	Ringer - Mg	1.00	-2.63 - 4.63	0.59
m2	Ringer - Mg	1.00	-2.63 - 4.63	0.59
m3	Ringer - Mg	1.00	-2.63 - 4.63	0.59
m4	Ringer - Mg	1.43	-2.14 - 5.00	0.43
m5	Ringer - Mg	1.43	-2.14 - 5.00	0.43
m6	Ringer - Mg	1.43	-2.14 - 5.00	0.43
m7	Ringer - Mg	-0.43	-7.26 - 6.40	0.90



Tabela 3. Pressão Arterial Sistólica

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	3.29	-8.40 - 14.98	0.58
m1	Ringer - Mg	-1.43	-18.91 - 16.05	0.87
m2	Ringer - Mg	-1.57	-17.46 - 14.32	0.85
m3	Ringer - Mg	-9.71	-22.80 - 3.38	0.15
m4	Ringer - Mg	-9.14	-21.14 - 2.86	0.14
m5	Ringer - Mg	-6.43	-20.29 - 7.43	0.36
m6	Ringer - Mg	-1.43	-14.49 - 11.63	0.83
m7	Ringer - Mg	5.71	-12.72 - 24.14	0.54

Tabela 4, Pressão Arterial Diastólica

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	3.43	-3.04 - 9.90	0.30
m1	Ringer - Mg	4.14	-4.47 - 12.75	0.35
m2	Ringer - Mg	-1.71	-8.80 - 5.38	0.64
m3	Ringer - Mg	-7.29	-12.98 - -1.60	0.01
m4	Ringer - Mg	-4.71	-11.79 - 2.37	0.19
m5	Ringer - Mg	-2.86	-11.37 - 5.65	0.51
m6	Ringer - Mg	-0.57	-9.00 - 7.86	0.89
m7	Ringer - Mg	6.86	-5.94 - 19.66	0.29

Tabela 5. Pressão Arterial Média

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	2.29	-3.86 - 8.44	0.47
m1	Ringer - Mg	2.29	-7.24 - 11.82	0.64
m2	Ringer - Mg	-0.57	-9.73 - 8.59	0.90
m3	Ringer - Mg	-7.57	-15.14 - 0.00	0.05
m4	Ringer - Mg	-3.43	-9.72 - 2.86	0.29
m5	Ringer - Mg	-2.57	-11.26 - 6.12	0.56
m6	Ringer - Mg	1.14	-6.81 - 9.09	0.78
m7	Ringer - Mg	8.14	-4.46 - 20.74	0.21

Tabela 6. Saturação de Oxigênio %

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	0.29	-0.53 - 1.11	0.49
m1	Ringer - Mg	0.29	-1.56 - 2.14	0.76
m2	Ringer - Mg	0.57	-0.82 - 1.96	0.42
m3	Ringer - Mg	0.43	-1.20 - 2.06	0.61
m4	Ringer - Mg	0.00	-1.00 - 1.00	> 0.99
m5	Ringer - Mg	0.29	-0.94 - 1.52	0.65
m6	Ringer - Mg	-0.71	-2.07 - 0.65	0.30
m7	Ringer - Mg	-1.14	-2.60 - 0.32	0.12

Tabela 7. Temperatura

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer – Mg	-0.66	-1.33 - 0.01	0.05
m1	Ringer – Mg	-0.63	-1.15 - -0.11	0.02
m2	Ringer – Mg	-0.51	-1.07 - 0.05	0.07
m3	Ringer – Mg	-0.37	-0.97 - 0.23	0.23
m4	Ringer – Mg	-0.17	-0.77 - 0.43	0.58
m5	Ringer – Mg	-0.16	-0.75 - 0.43	0.60
m6	Ringer – Mg	-0.09	-0.71 - 0.53	0.79
m7	Ringer – Mg	-0.31	-1.04 - 0.42	0.40

Tabela 8. Índice de consciência

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer – Mg	-8.14	-18.74 - 2.46	0.13
m1	Ringer – Mg	4.14	-7.13 – 15.41	0.47
m2	Ringer – Mg	-0.86	-13.84 – 12.12	0.90
m3	Ringer – Mg	7.71	-12.84 – 28.26	0.46
m4	Ringer – Mg	12.00	-8.17 – 32.17	0.24
m5	Ringer – Mg	13.71	-2.69 – 30.11	0.10
m6	Ringer – Mg	10.00	-6.99 – 26.99	0.25
m7	Ringer - Mg	20.43	9.00 - 31.86	< 0.01

Tabela 9. Índice de nocicepção

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	-10.57	-21.76 - 0.62	0.06
m1	Ringer - Mg	1.71	-12.19 - 15.61	0.81
m2	Ringer - Mg	-0.29	-16.05 - 15.47	0.97
m3	Ringer - Mg	10.00	-15.91 - 35.91	0.45
m4	Ringer - Mg	15.57	-7.05 - 38.19	0.18
m5	Ringer - Mg	21.43	1.61 - 41.25	0.03
m6	Ringer - Mg	10.57	-10.34 - 31.48	0.32

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m7	Ringer - Mg	10.14	-7.40 - 27.68	0.26

Tabela 10. Capnometria

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	-0.29	-5.69 - 5.11	0.92
m1	Ringer - Mg	2.29	-1.82 - 6.40	0.28
m2	Ringer - Mg	2.14	-2.14 - 6.42	0.33
m3	Ringer - Mg	3.00	-0.69 - 6.69	0.11
m4	Ringer - Mg	2.71	-1.36 - 6.78	0.19
m5	Ringer - Mg	3.57	-0.79 - 7.93	0.11
m6	Ringer - Mg	4.43	0.39 - 8.47	0.03

Tabela 11. Fração expirada de iso

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	-0.01	-0.11 - 0.09	0.78
m1	Ringer - Mg	-0.02	-0.10 - 0.06	0.69
m2	Ringer - Mg	-0.01	-0.27 - 0.25	0.92
m3	Ringer - Mg	-0.03	-0.26 - 0.20	0.81
m4	Ringer - Mg	0.04	-0.23 - 0.31	0.75
m5	Ringer - Mg	0.01	-0.22 - 0.24	0.90
m6	Ringer - Mg	0.04	-0.15 - 0.23	0.65

Tabela 12. Magnésio plasmático

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	-0.01	-0.47 - 0.45	0.96
m1	Ringer - Mg	-1.27	-1.79 - -0.75	< 0.01
m6	Ringer - Mg	-2.83	-3.97 - -1.69	< 0.01
Pós resgate	Ringer - Mg	-1.69	-2.30 - -1.08	< 0.01

Tabela 1. Frequência cardíaca

Variável	Beta	95% IC <sup>1</sup>	Valor P
<b>Grupo</b>			
Ringer	—	—	
Mg	-21.0	-37, -4.3	0.01
<b>Momento</b>			
M0	—	—	
M1	-4.0	-12, 3.6	0.30
M2	3.4	-2.5, 9.4	0.26
M3	2.9	-4.3, 10.0	0.43
M4	-0.4	-8.1, 7.3	0.91
M5	4.9	-3.4, 13.0	0.25
M6	13.0	4.3, 22.0	<0.01
M7	40.0	17.0, 63.0	<0.01
<b>Grupo * Momento</b>			
Mg * M1	6.7	-15.0, 28.0	0.54
Mg * M2	8.9	-13.0, 30.0	0.42
Mg * M3	8.6	-12.0, 29.0	0.40
Mg * M4	18.0	4.0, 32.0	0.01
Mg * M5	15.0	4.3, 26.0	<0.01
Mg * M6	8.7	-1.3, 19.0	0.08
Mg * M7	4.7	-19, 29.0	0.70

<sup>1</sup>IC = Intervalo de Confiança

Tabela 2. Frequência respiratória

Variável	Beta	95% IC <sup>1</sup>	Valor P
Grupo			
ringer	—	—	
Mg	-2.1	-5.5, 1.2	0.21
Momento			
M0	—	—	
M1	0.0		
M2	0.0		
M3	0.0		
M4	0.4	-0.3, 1.2	0.28
M5	0.4	-0.3, 1.2	0.28
M6	0.4	-0.3, 1.2	0.28
M7	6.4	3.3, 9.6	<0.01
Grupo * Momento			
Mg * M1	1.1	-0.3, 2.5	0.11
Mg * M2	1.1	-0.3, 2.5	0.11
Mg * M3	1.1	-0.3, 2.5	0.11
Mg * M4	0.71	-0.88, 2.3	0.38
Mg * M5	0.71	-0.88, 2.3	0.38
Mg * M6	0.71	-0.88, 2.3	0.38
Mg * M7	2.6	-3.8, 8.9	0.43

<sup>1</sup>IC = Intervalo de Confiança

Tabela 3. Pressão Arterial Sistólica

Variável	Beta	95% IC <sup>1</sup>	Valor P
Grupo			
Ringer	—	—	
Mg	-3.3	-15, 8.4	0.58
Momento			
M0	—	—	
M1	-2.1	-8.8, 4.5	0.53
M2	6.7	-1.1, 15.0	0.09
M3	3.1	-2.1, 8.4	0.24
M4	-3.1	-12, 5.4	0.47
M5	-1.3	-10.0, 7.4	0.77
M6	4.6	-2.2, 11.0	0.18
M7	29.0	18.0, 40.0	<0.01
Grupo * Momento			
Mg * M1	4.7	-9.0, 18.0	0.50
Mg * M2	4.9	-7.2, 17.0	0.43
Mg * M3	13.0	4.3, 22.0	<0.01
Mg * M4	12.0	-3.9, 29.0	0.14
Mg * M5	9.7	-6.5, 26.0	0.24
Mg * M6	4.7	-11.0, 20.0	0.56
Mg * M7	-2.4	-20.0, 15.0	0.79

<sup>1</sup>IC = Intervalo de Confiança

Tabela 4, Pressão Arterial Diastólica

Variável	Beta	95% IC <sup>1</sup>	Valor P
Grupo			
Ringer	—	—	
Mg	-3.4	-9.9, 3.0	0.30
Momento			
M0	—	—	
M1	1.3	-0.87, 3.4	0.24
M2	8.0	3.5, 12.0	<0.01
M3	7.3	3.2, 11.0	<0.01
M4	0.57	-4.6, 5.7	0.83
M5	1.4	-3.0, 5.9	0.53
M6	4.1	0.4, 7.9	0.03
M7	19.0	10, 29	<0.01
Grupo * Momento			
Mg * M1	-0.71	-5.5, 4.1	0.77
Mg * M2	5.1	-1.7, 12	0.14
Mg * M3	11.0	4.4, 17	<0.01
Mg * M4	8.1	-0.2, 17	0.05
Mg * M5	6.3	-2.2, 15.0	0.15
Mg * M6	4.0	-5.2, 13.0	0.39
Mg * M7	-3.4	-16, 9.6	0.61

<sup>1</sup>IC = Intervalo de Confiança



Tabela 5. Pressão Arterial Média

Variável	Beta	95% IC <sup>1</sup>	Valor P
Grupo			
Ringer	—	—	
Mg	-2.3	-8.4, 3.9	0.47
Momento			
M0	—	—	
M1	-0.1	-3.0, 2.8	0.92
M2	8.3	3.7, 13.0	<0.01
M3	6.3	2.5, 10.0	<0.01
M4	0.4	-5.0, 5.9	0.88
M5	0.71	-4.7, 6.2	0.80
M6	4.6	0.0, 9.2	0.05
M7	23	13.0, 32.0	<0.01
Grupo * Momento			
Mg * M1	0.0	-6.1, 6.1	>0.99
Mg * M2	2.9	-3.6, 9.3	0.39
Mg * M3	9.9	3.8, 16.0	<0.01
Mg * M4	5.7	-3.0, 14.0	0.20
Mg * M5	4.9	-4.4, 14.0	0.30
Mg * M6	1.1	-8.6, 11.0	0.82
Mg * M7	-5.9	-18, 6.6	0.36

<sup>1</sup>IC = Intervalo de Confiança

Tabela 6. Saturação de Oxigênio %

Variável	Beta	95% IC <sup>1</sup>	Valor P
Grupo			
Ringer	—	—	
Mg	-0.3	-1.1, 0.53	0.49
Momento			
M0	—	—	
M1	-1.4	-2.5, -0.4	<0.01
M2	-2.3	-3.5, -1.1	<0.01
M3	-2.0	-3.0, -1.0	<0.01
M4	-1.1	-1.8, -0.53	<0.01
M5	-0.86	-1.7, 0.0	0.04
M6	-1.3	-2.4, -0.2	0.02
M7	-5.1	-6.1, -4.2	<0.01
Grupo * Momento			
Mg * M1	0.0	-1.5, 1.5	>0.99
Mg * M2	-0.3	-1.7, 1.1	0.69
Mg * M3	-0.1	-1.7, 1.4	0.86
Mg * M4	0.3	-0.67, 1.2	0.56
Mg * M5	0.0	-1.2, 1.2	>0.99
Mg * M6	1.0	-0.5, 2.5	0.18
Mg * M7	1.4	-0.2, 3.1	0.08

<sup>1</sup>IC = Intervalo de Confiança

Tabela 7. Temperatura

Variável	Beta	95% IC <sup>1</sup>	Valor P
Grupo			
Ringer	—	—	
Mg	0.66	-0.01, 1.33	0.05
Momento			
M0	—	—	
M1	-0.44	-0.57, -0.31	<0.01
M2	-0.49	-0.81, -0.17	<0.01
M3	-0.43	-0.82, -0.03	0.03
M4	-0.29	-0.84, 0.27	0.31
M5	-0.23	-0.79, 0.33	0.42
M6	-0.07	-0.64, 0.49	0.80
M7	-0.09	-0.64, 0.47	0.76
Grupo * Momento			
Mg * M1	-0.03	-0.35, 0.29	0.86
Mg * M2	-0.14	-0.68, 0.39	0.60
Mg * M3	-0.29	-0.92, 0.35	0.38
Mg * M4	-0.49	-1.29, 0.32	0.24
Mg * M5	-0.50	-1.35, 0.35	0.25
Mg * M6	-0.57	-1.47, 0.33	0.21
Mg * M7	-0.34	-1.31, 0.62	0.49

<sup>1</sup>IC = Intervalo de Confiança

Tabela 8. Índice de consciência

Variável	Beta	95% IC <sup>1</sup>	Valor P
Grupo			
Ringer	—	—	
Mg	8.1	-2.5, 19	0.13
Momento			
M0	—	—	
M1	7.7	3.6, 12	<0.01
M2	4.9	0.0, 9.8	0.05
M3	-1.3	-8.9, 6.3	0.74
M4	-5.6	-7.5, -3.6	<0.01
M5	2.0	-2.8, 6.8	0.41
M6	-0.1	-5.2, 4.9	0.96
M7	24	18.0, 30.0	<0.01
Grupo * Momento			
Mg * M1	-12.0	-23.0, -1.6	0.02
Mg * M2	-7.3	-14.0, -0.59	0.03
Mg * M3	-16.0	-40.0, 8.2	0.20
Mg * M4	-20.0	-46.0, 5.8	0.13
Mg * M5	-22.0	-45.0, 1.4	0.06
Mg * M6	-18.0	-43.0, 6.7	0.15
Mg * M7	-29.0	-45.0, -12	<0.01

<sup>1</sup>IC = Intervalo de Confiança

Tabela 9. Índice de nocicepção

Variável	Beta	95% IC <sup>1</sup>	Valor P
Grupo			
Ringer	—	—	
Mg	11.0	-0.62, 22.0	0.064
Momento			
M0	—	—	
M1	6.9	-4.9, 19.0	0.25
M2	5.3	-6.9, 18.0	0.40
M3	0.86	-13.0, 15.0	0.91
M4	-5.1	-20.0, 9.3	0.49
M5	0.86	-12.0, 14.0	0.90
M6	-5.0	-18.0, 7.7	0.44
M7	27.0	20.0, 34.0	<0.01
Grupo * Momento			
Mg * M1	-12.0	-31.0, 6.1	0.19
Mg * M2	-10.0	-31.0, 10	0.32
Mg * M3	-21.0	-50.0, 9.3	0.18
Mg * M4	-26.0	-56.0, 3.9	0.088
Mg * M5	-32.0	-58.0, -5.6	0.017
Mg * M6	-21.0	-47, 4.8	0.11
Mg * M7	-21.0	-39, -2.9	0.023

<sup>1</sup>IC = Intervalo de Confiança

Tabela 10. Capnometria

Variável	Beta	95% IC <sup>1</sup>	Valor P
Grupo			
Ringer	—	—	
Mg	0.3	-5.1, 5.7	0.92
Momento			
M0	—	—	
M1	0.71	0.1, 1.4	0.03
M2	0.71	-0.2, 1.7	0.14
M3	1.6	-0.63, 3.8	0.16
M4	2.9	0.71, 5.0	<0.01
M5	2.9	1.0, 4.7	<0.01
M6	3.7	1.7, 5.8	<0.01
Grupo * Momento			
Mg * M1	-2.6	-4.4, -0.71	<0.01
Mg * M2	-2.4	-6.0, 1.1	0.18
Mg * M3	-3.3	-8.4, 1.8	0.20
Mg * M4	-3.0	-9.0, 3.0	0.32
Mg * M5	-3.9	-8.9, 1.2	0.14
Mg * M6	-4.7	-8.4, -1.1	0.01

<sup>1</sup>IC = Intervalo de Confiança

Tabela 11. Fração expirada de iso

Variável	Beta	95% IC <sup>1</sup>	Valor P
<b>Grupo</b>			
Ringer	—	—	
Mg	0.01	-0.09, 0.11	0.78
<b>Momento</b>			
M0	—	—	
M1	0.04	0.01, 0.08	0.02
M2	0.23	0.06, 0.40	<0.01
M3	0.43	0.24, 0.61	<0.01
M4	0.53	0.35, 0.70	<0.01
M5	0.49	0.34, 0.64	<0.01
M6	0.49	0.35, 0.62	<0.01
<b>Grupo * Momento</b>			
Mg * M1	0.00	-0.05, 0.05	0.91
Mg * M2	0.00	-0.24, 0.24	>0.99
Mg * M3	0.01	-0.24, 0.27	0.91
Mg * M4	-0.06	-0.34, 0.23	0.69
Mg * M5	-0.03	-0.28, 0.22	0.82
Mg * M6	-0.06	-0.27, 0.16	0.60

<sup>1</sup>IC = Intervalo de Confiança

Tabela 12. Mg plasmático

Variável	Beta	95% IC <sup>1</sup>	Valor P
<b>Grupo</b>			
Ringer	—	—	
Mg	0.01	-0.45, 0.47	0.96
<b>Momento</b>			
M0	—	—	
M1	-0.14	-0.34, 0.07	0.20
M2	-0.27	-0.47, -0.06	0.01
M3	-0.20	-0.48, 0.08	0.16
<b>Grupo * Momento</b>			
Mg * M1	1.26	0.90, 1.61	<0.01
Mg * M6	2.82	1.87, 3.77	<0.01
Mg * Resgate	1.67	1.28, 2.07	<0.01

<sup>1</sup>IC = Intervalo de Confiança



Tabela 1. Frequência cardíaca

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	20.71	4.29 - 37.13	0.01
m1	Ringer - Mg	14.00	-9.05 - 37.05	0.23
m2	Ringer - Mg	11.86	-6.16 - 29.88	0.20
m3	Ringer - Mg	12.14	-6.22 - 30.50	0.19
m4	Ringer - Mg	2.71	-13.32 - 18.74	0.74
m5	Ringer - Mg	5.43	-7.46 - 18.32	0.41
m6	Ringer - Mg	12.00	-0.50 - 24.50	0.06
m7	Ringer - Mg	16.00	-2.00 - 34.00	0.08

Tabela 2. Frequência respiratória

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	2.14	-1.21 - 5.49	0.21
m1	Ringer - Mg	1.00	-2.63 - 4.63	0.59
m2	Ringer - Mg	1.00	-2.63 - 4.63	0.59
m3	Ringer - Mg	1.00	-2.63 - 4.63	0.59
m4	Ringer - Mg	1.43	-2.14 - 5.00	0.43
m5	Ringer - Mg	1.43	-2.14 - 5.00	0.43
m6	Ringer - Mg	1.43	-2.14 - 5.00	0.43
m7	Ringer - Mg	-0.43	-7.26 - 6.40	0.90

Tabela 3. Pressão Arterial Sistólica

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	3.29	-8.40 - 14.98	0.58
m1	Ringer - Mg	-1.43	-18.91 - 16.05	0.87
m2	Ringer - Mg	-1.57	-17.46 - 14.32	0.85
m3	Ringer - Mg	-9.71	-22.80 - 3.38	0.15
m4	Ringer - Mg	-9.14	-21.14 - 2.86	0.14
m5	Ringer - Mg	-6.43	-20.29 - 7.43	0.36
m6	Ringer - Mg	-1.43	-14.49 - 11.63	0.83
m7	Ringer - Mg	5.71	-12.72 - 24.14	0.54

Tabela 4, Pressão Arterial Diastólica

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	3.43	-3.04 - 9.90	0.30
m1	Ringer - Mg	4.14	-4.47 - 12.75	0.35
m2	Ringer - Mg	-1.71	-8.80 - 5.38	0.64
m3	Ringer - Mg	-7.29	-12.98 - -1.60	0.01
m4	Ringer - Mg	-4.71	-11.79 - 2.37	0.19
m5	Ringer - Mg	-2.86	-11.37 - 5.65	0.51
m6	Ringer - Mg	-0.57	-9.00 - 7.86	0.89
m7	Ringer - Mg	6.86	-5.94 - 19.66	0.29

Tabela 5. Pressão Arterial Média

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	2.29	-3.86 - 8.44	0.47
m1	Ringer - Mg	2.29	-7.24 - 11.82	0.64
m2	Ringer - Mg	-0.57	-9.73 - 8.59	0.90
m3	Ringer - Mg	-7.57	-15.14 - 0.00	0.05
m4	Ringer - Mg	-3.43	-9.72 - 2.86	0.29
m5	Ringer - Mg	-2.57	-11.26 - 6.12	0.56
m6	Ringer - Mg	1.14	-6.81 - 9.09	0.78
m7	Ringer - Mg	8.14	-4.46 - 20.74	0.21

Tabela 6. Saturação de Oxigênio %

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	0.29	-0.53 - 1.11	0.49
m1	Ringer - Mg	0.29	-1.56 - 2.14	0.76
m2	Ringer - Mg	0.57	-0.82 - 1.96	0.42
m3	Ringer - Mg	0.43	-1.20 - 2.06	0.61
m4	Ringer - Mg	0.00	-1.00 - 1.00	> 0.99
m5	Ringer - Mg	0.29	-0.94 - 1.52	0.65
m6	Ringer - Mg	-0.71	-2.07 - 0.65	0.30
m7	Ringer - Mg	-1.14	-2.60 - 0.32	0.12

Tabela 7. Temperatura

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer – Mg	-0.66	-1.33 - 0.01	0.05
m1	Ringer – Mg	-0.63	-1.15 - -0.11	0.02
m2	Ringer – Mg	-0.51	-1.07 - 0.05	0.07
m3	Ringer – Mg	-0.37	-0.97 - 0.23	0.23
m4	Ringer – Mg	-0.17	-0.77 - 0.43	0.58
m5	Ringer – Mg	-0.16	-0.75 - 0.43	0.60
m6	Ringer – Mg	-0.09	-0.71 - 0.53	0.79
m7	Ringer – Mg	-0.31	-1.04 - 0.42	0.40

Tabela 8. Índice de consciência

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer – Mg	-8.14	-18.74 - 2.46	0.13
m1	Ringer – Mg	4.14	-7.13 – 15.41	0.47
m2	Ringer – Mg	-0.86	-13.84 – 12.12	0.90
m3	Ringer – Mg	7.71	-12.84 – 28.26	0.46
m4	Ringer – Mg	12.00	-8.17 – 32.17	0.24
m5	Ringer – Mg	13.71	-2.69 – 30.11	0.10
m6	Ringer – Mg	10.00	-6.99 – 26.99	0.25
m7	Ringer - Mg	20.43	9.00 - 31.86	< 0.01

Tabela 9. Índice de nocicepção

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	-10.57	-21.76 - 0.62	0.06
m1	Ringer - Mg	1.71	-12.19 - 15.61	0.81
m2	Ringer - Mg	-0.29	-16.05 - 15.47	0.97
m3	Ringer - Mg	10.00	-15.91 - 35.91	0.45
m4	Ringer - Mg	15.57	-7.05 - 38.19	0.18
m5	Ringer - Mg	21.43	1.61 - 41.25	0.03
m6	Ringer - Mg	10.57	-10.34 - 31.48	0.32

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m7	Ringer - Mg	10.14	-7.40 - 27.68	0.26

Tabela 10. Capnometria

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	-0.29	-5.69 - 5.11	0.92
m1	Ringer - Mg	2.29	-1.82 - 6.40	0.28
m2	Ringer - Mg	2.14	-2.14 - 6.42	0.33
m3	Ringer - Mg	3.00	-0.69 - 6.69	0.11
m4	Ringer - Mg	2.71	-1.36 - 6.78	0.19
m5	Ringer - Mg	3.57	-0.79 - 7.93	0.11
m6	Ringer - Mg	4.43	0.39 - 8.47	0.03

Tabela 11. Fração expirada de iso

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	-0.01	-0.11 - 0.09	0.78
m1	Ringer - Mg	-0.02	-0.10 - 0.06	0.69
m2	Ringer - Mg	-0.01	-0.27 - 0.25	0.92
m3	Ringer - Mg	-0.03	-0.26 - 0.20	0.81
m4	Ringer - Mg	0.04	-0.23 - 0.31	0.75
m5	Ringer - Mg	0.01	-0.22 - 0.24	0.90
m6	Ringer - Mg	0.04	-0.15 - 0.23	0.65

Tabela 12. Magnésio plasmático

Momento	Contraste	Diferença	IC95%	Valor P
m0	Ringer - Mg	-0.01	-0.47 - 0.45	0.96
m1	Ringer - Mg	-1.27	-1.79 - -0.75	< 0.01
m6	Ringer - Mg	-2.83	-3.97 - -1.69	< 0.01
Pós resgate	Ringer - Mg	-1.69	-2.30 - -1.08	< 0.01

TABELA X. Tempo até dor

Characteristic	Total, N = 14 <sup>1</sup>	Magnésio, N = 7 <sup>1</sup>	Ringer Lactato, N = 7 <sup>1</sup>	Valor P
Tempo	60 (30, 82)	90 (60, 120)	30 (30, 60)	0.017

<sup>1</sup>Mediana (Quartis 1 e 3). Valor p obtido pelo teste Log Rank

TABELA X. Correlações de qCON

Variável	Coefficiente de correlação	de IC95%	Valor P
qNOX	0.72	0.62 – 0.80	< 0.01
etISO	-0.46	-0.61 – -29.3	< 0.01

Coefficientes obtidos através da correlação de Pearson

FORMA CURTA DA ESCALA COMPOSTA DE GLASGOW PARA AVALIAÇÃO DA  
DOR EM CÃES

Paciente:				
Procedimento/condição:				
A. Observe o animal, ele está:		(i)	Em relação à ferida/lesão:	(ii)
Quieto	0		Ignora a ferida ou a área dolorida	0
Chorando ou choramingando	1		Olha a ferida ou a área dolorida	1
Gemendo	2		Lambe a ferida ou a área dolorida	2
Gritando	3		Fricciona a ferida ou área dolorida	3
			Morde a ferida ou área dolorida	4
Em caso de lesão medular, de pelve, fraturas múltiplas em membros ou se o animal não se locomove, não faça a avaliação B, passe direto para C.				
B. Ao se levantar e andar:		(iii)	C. Ao palpar a ferida ou local:	(iv)
Levanta-se/anda normalmente	0		Não esboça nenhuma reação	0
Está claudicando	1		Olha em volta	1
Levanta-se/anda lentamente e relutante	2		Esquiva-se ou retira o membro	2
Anda com dificuldade (duro)	3		Rosna ou protege a área	3
Recusa a levantar-se/andar	4		Tenta morder	4
			Chora/grita	5
D. Escore global. O cão está:		(v)	Quanto à postura:	(vi)
Feliz	0		Parece confortável	0
Quieto	1		Parece perturbado/abalado/incômodo	1
Indiferente ou não responsivo ao ambiente	2		Está inquieto	2
Nervoso, ansioso ou com medo	3		Está arqueado ou tenso	3
Deprimido ou não responsivo à estimulação	4		Está rígido	4
Escore total (i+ii+iii+iv+v=vi)				
Analgesia deve ser realizada com escores acima de 6/24 ou 5/20 (quando não avaliado B)				