

# AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO SULFATO DE MAGNÉSIO NO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR INDUZIDO POR ROCURÔNIO

*Ensaio Clínico Randomizado*

**Eduarda Silvestre R. da Costa Gomes | Gabriel Tavares Xavier Simplicio**

Orientadora: Dra. Jane Auxiliadora Amorim

Coorientadores: Dr. Marcos Vinícius N. de Souza | Dra. Yumi de Muta Pinto

# INTRODUÇÃO

## *Contexto Clínico do Sulfato de Magnésio*

### Benefícios do MgSO<sub>4</sub> Perioperatório

#### Antagonismo NMDA:

- ↓ 24,4% consumo de morfina em 24h
- Melhora da qualidade da recuperação
- ↓ NVPO

### Interação com o Bloqueio Neuromuscular

Bloqueio de canais de Ca<sup>2</sup> → ↓ Ach

- ↑ Duração e Profundidade do BNM?
- ↓ Latência e ↓ Consumo de BNM?

### Bloqueio Neuromuscular Residual

- 63.5% na Extubação | 56.5% na SRPA
- Risco de Hipoxemia | Obstrução de Vias Aéreas | Maior Tempo de Recuperação

## BASES FARMACOLÓGICAS

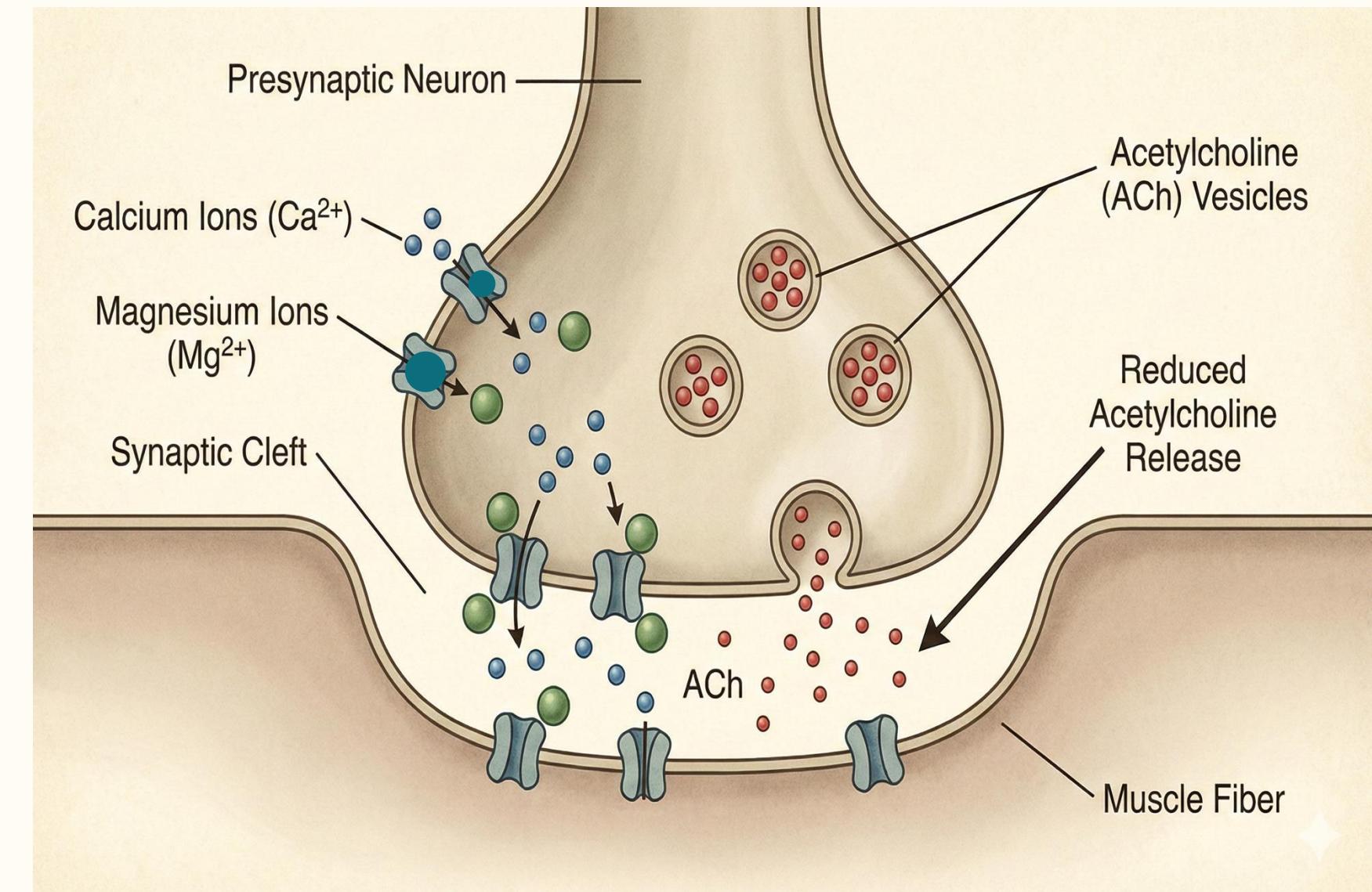
### O Antagonismo do Cálcio

#### PRÉ-SINÁPTICO

- $Mg^{2+}$  antagoniza canais de  $Ca^{2+}$  voltagem-dependentes
- $\downarrow$  influxo de  $Ca^{2+}$  intracelular nos terminais motores
- $\downarrow$  exocitose das vesículas de acetilcolina
- Menor liberação de ACh na fenda sináptica

#### PÓS-JUNCIONAL

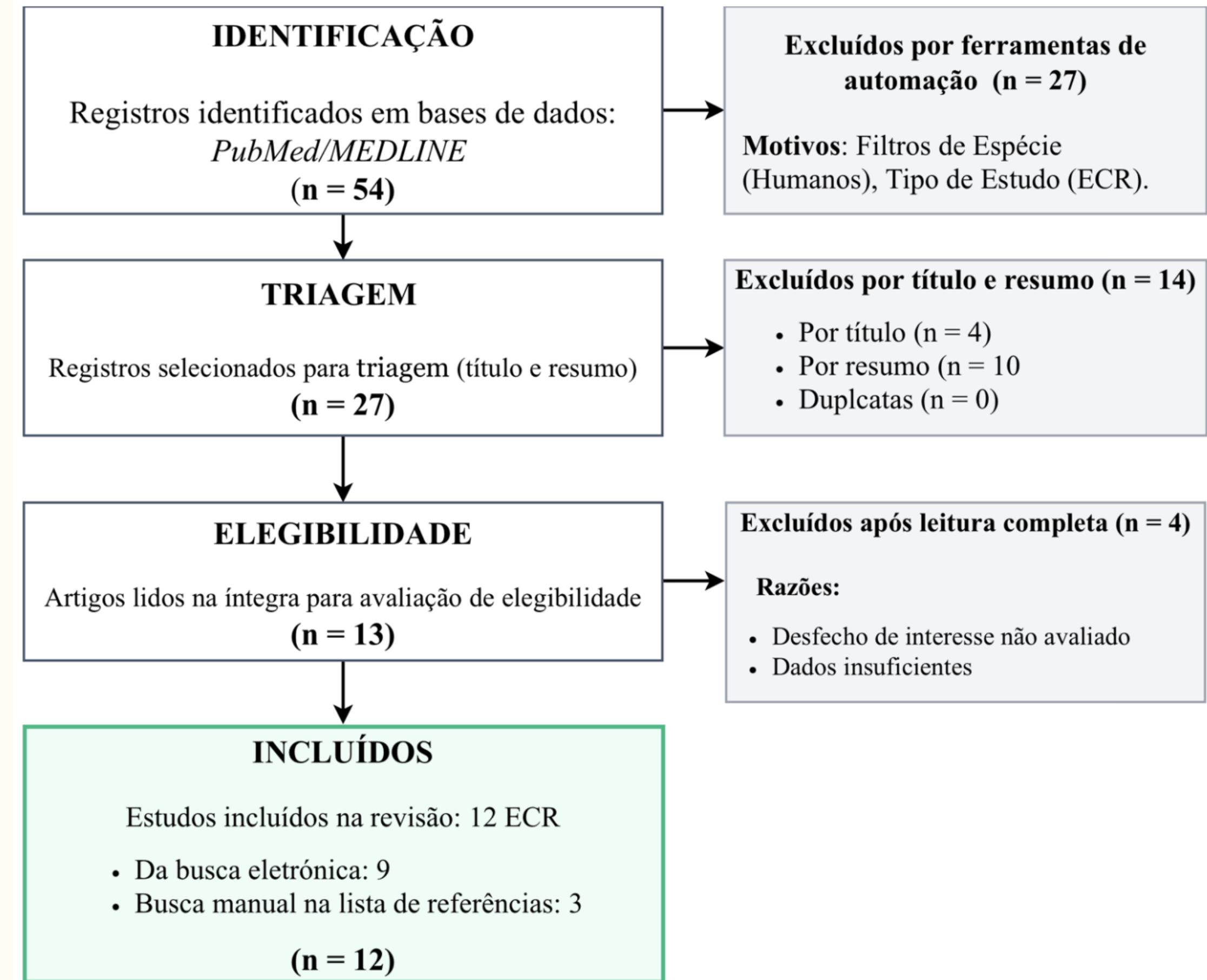
- $\downarrow$  Sensibilidade dos receptores nicotínicos (nAChR)
- $\downarrow$  Excitabilidade direta da membrana muscular
- Efeito estabilizador de membrana pelo  $Mg^{2+}$



## INTRODUÇÃO

### Evidências atuais

**Figura 1 - Fluxograma PRISMA da revisão da literatura.**



## INTRODUÇÃO

### Evidências atuais e lacunas literárias

#### Heterogeniedade entre os estudos

- Doses de MgSO<sub>4</sub> variando de 30 a 60 mg/kg
- Protocolos: bolus isolado vs. bolus + infusão contínua
- Resultados inconsistentes entre estudos

Estudo	Dose MgSO <sub>4</sub>	Regime	Achado Principal
Micuci et al. (2019)	60 mg/kg	Bolus	↑BNM intenso
Czarnetzki et al. (2010)	60 mg/kg	Bolus	↓ Latência: 77 vs 120s ↑Duração: 44 vs 33 min
Gupta et al. (2006)	30 mg/kg	Bolus + Manutenção	↑Duração: 41 vs 28 min
Rotava et al. (2013)	30 mg/kg	Bolus + Manutenção	↓ Latência: 144 vs 187s - Duração Inalterada
Benette et al. (2025)	30 mg/kg	Bolus	↓ Latência: 40 vs 53s ↑ Duração: 61 vs 38 min
Germano F. et al (2015)	40 mg/kg	Bolus	↑ Duração clínica: 45 vs 37 min
Ryu et al. (2016)	50 mg/kg + 15 mg/kg/h	Bolus + Manutenção	↑ Relaxamento - Duração inalterada

## Hipótese e Objetivos do Estudo

**Hipótese:** O MgSO<sub>4</sub> em bolus pré-indução potencializa o efeito farmacodinâmico do rocurônio de maneira dose-dependente, com perfil de segurança aceitável.



### Objetivo Geral

Avaliar impacto do MgSO<sub>4</sub> sobre parâmetros clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio 0,6 mg/kg



### Desfecho Primário

**Tempo até T4/T1 > 25%**

Recuperação parcial do BNM

### Desfechos Secundários

Desfecho	Definição Operacional
<b>Tempo até T4/T1 &lt; 25%</b>	Início de ação do rocurônio
<b>Tempo até TOF = 0</b>	Tempo para bloqueio completo
<b>Duração com TOF = 0</b>	Período sem resposta ao TOF
<b>Duração com CPT = 0</b>	Bloqueio neuromuscular intenso
<b>Tempo até TOF ≥ 2</b>	Recuperação inicial do BNM
<b>Eventos adversos</b>	Hipotensão e bradicardia

## MÉTODOS

### **Delineamento do Estudo (PICO)**

#### **P** POPULAÇÃO

Adultos 18–65 anos | ASA I-II | IMC 18,5–35 kg/m<sup>2</sup>

Cirurgias eletivas de pequeno/médio porte sob anestesia geral

#### **Critérios de Exclusão:**

- Doenças neuromusculares
- Disfunção renal/hepática
- Fármacos que interferem o BNM

#### **I** INTERVENÇÃO

MgSO<sub>4</sub> IV pré-indução (infusão em 10 min)

- SF30: 30 mg/kg
- SF50: 50 mg/kg

#### **C** COMPARADOR

Solução salina 0,9% — 100 mL (placebo)

#### **O** DESFECHO PRIMÁRIO

Tempo até recuperação neuromuscular parcial (**T4/T1 > 25%**) após administração de rocurônio 0,6 mg/kg

## MÉTODOS

### *Desenho do Estudo e População*

#### Desenho

ECR, duplo-cego, placebo-controlado, paralelo 1:1:1 de superioridade

#### Local

Hospital da Restauração, Recife-PE

#### Período

Julho a Dezembro de 2025

#### Aprovação CEP

Aprovado pelo CEP (Junho 2025)

REVIEW ARTICLE

©CCU Scandinavian

### **Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents III: The 2023 Geneva revision**

Thomas Fuchs-Buder<sup>1</sup> | Sorin J. Brull<sup>2</sup> | Malin Jonsson Fagerlund<sup>3</sup> |  
J. Ross Renew<sup>4</sup> | Guy Cammu<sup>5</sup> | Glenn S. Murphy<sup>6</sup> | Michiel Warlé<sup>7</sup> |  
Matias Vested<sup>8</sup> | Béla Fülesdi<sup>9</sup> | Reka Nemes<sup>9</sup> | Malachy O. Columb<sup>10</sup> |  
Daniela Damian<sup>11</sup> | Peter J. Davis<sup>12</sup> | Hajime Iwasaki<sup>13</sup> | Lars I. Eriksson<sup>3</sup>

#### GRUPOS (3 braços paralelos)

##### **GC – Grupo Controle**

Solução salina 0,9%  
100 mL — Controle

##### **SF30 – MgSO<sub>4</sub> 30 mg/kg**

MgSO<sub>4</sub> 30 mg/kg  
100 mL — Dose baixa

##### **SF50 – MgSO<sub>4</sub> 50 MG\mg/kg**

MgSO<sub>4</sub> 50 mg/kg  
100 mL — Dose alta

## MÉTODOS

### ***Randomização, Cegamento e Cálculo Amostral***

#### RANDOMIZAÇÃO

- Envelopes opacos, lacrados, numerados  
(n=123)
- 41 envelopes/grupo, embaralhados antes da seleção

#### CÁLCULO AMOSTRAL

d de Cohen  $\approx 0,72$  |  $\alpha = 0,05$  | Poder = 80%  
Planejado: n = 123 (41/grupo)  
Efetivo: n = 51 (prazo institucional)

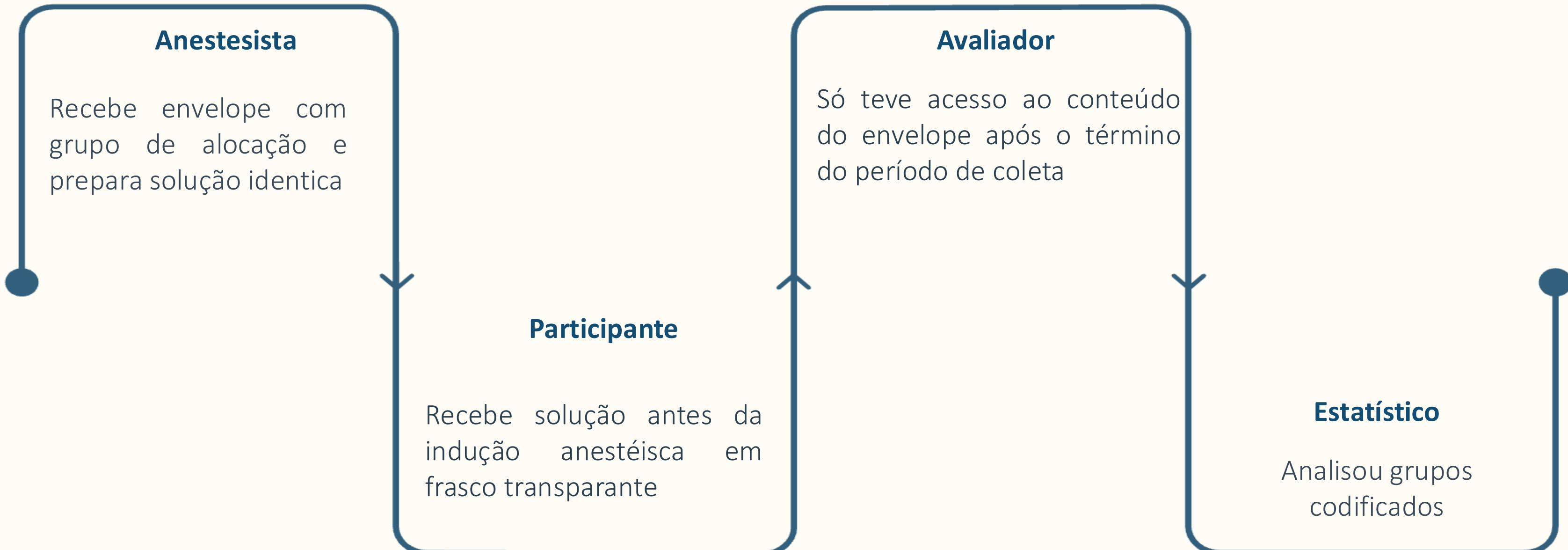
#### CEGAMENTO

- Soluções idênticas (transparentes, 100 mL)
- ✓ Participante  
✓ Avaliador (TOFscan®)  
✓ Estatístico (grupos codificados 1, 2, 3)  
✗ Anestesiologista (preparou soluções)

## MÉTODOS

### Cegamento

- Desfechos aferidos por TOFscan® (monitorização objetiva), minimizando viés



## MÉTODOS

### Protocolo Anestésico e Monitorização Neuromuscular

#### PROTOCOLO ANESTÉSICO PADRONZADO

##### Pré-medicação

Midazolam 0,03–0,05 mg/kg IV

##### Indução

Fentanil + Lidocaína + Propofol + Cetamina  
+ Rocurônio 0,6 mg/kg



##### Infusão da solução

10 minutos antes da indução

##### Manutenção

Sevoflurano + Remifentanil

#### Monitorização

- ASA + Aceleromiografia tridimensional + Termômetro nasofaríngeo
- Nervo ulnar → músculo adutor polegar
- TOF cada 15s (indução) / 5 min (manutenção)
- CPT se TOF = 0
- Temperatura central > 36,5°C (em todos os pacientes)

#### Reversão Guiada

TOF=0 e CPT=0

Sugammadex 16 mg/kg

TOF=0 e CPT≥1

Sugammadex 4 mg/kg

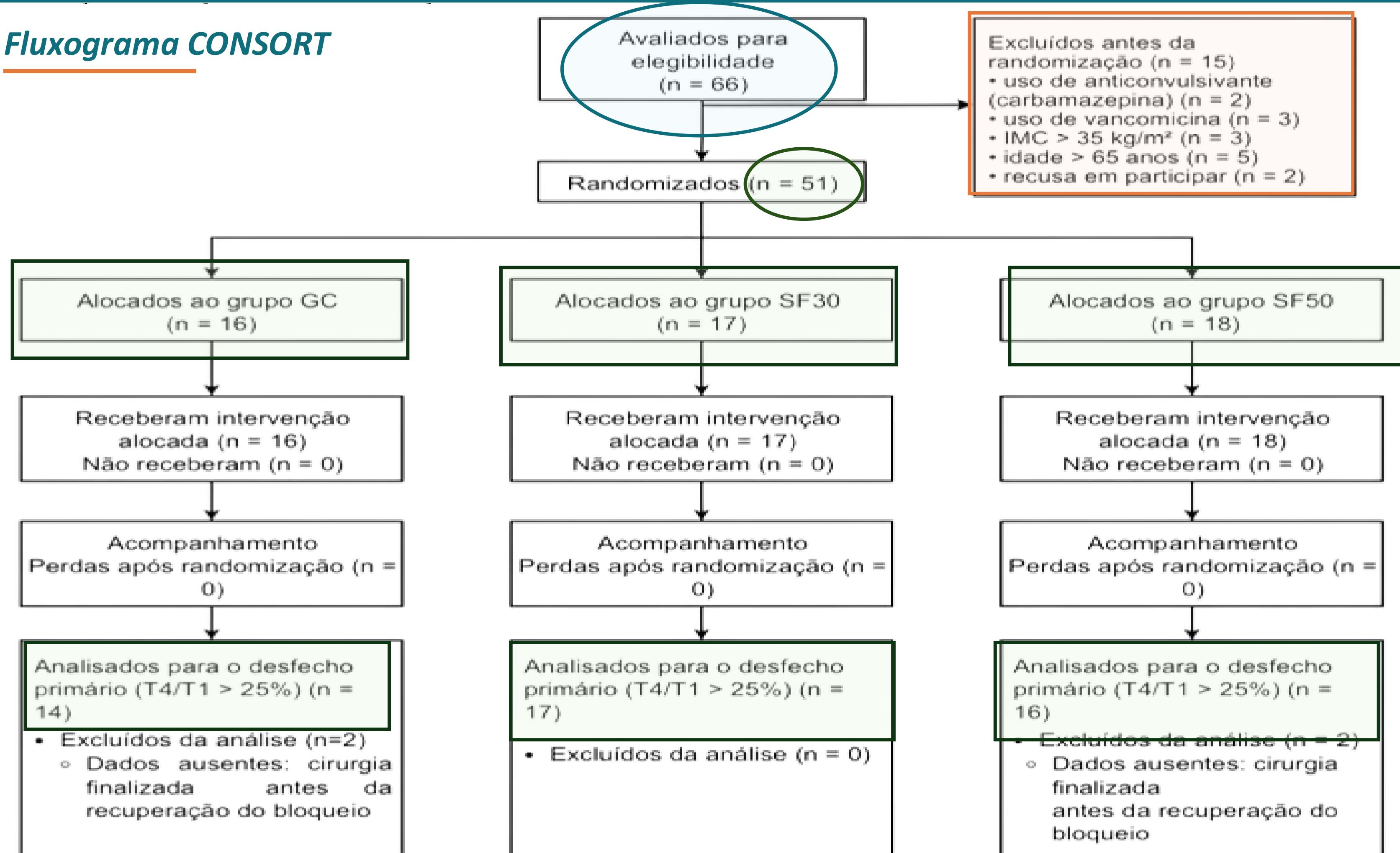
TOF >/= 1

Sugammadex 2 mg/kg

Extubação: T4/T1 > 90%

## RECRUTAMENTO

### Fluxograma CONSORT



## RESULTADOS

### *Características Clínicas da Amostra*

Variável	GC (n=16)	SF30 (n=17)	SF50 (n=18)	p
Idade (anos)	39,4 ± 15,1	44,8 ± 16,2	31,8 ± 13,5	0,05
Sexo feminino (%)	56,3	58,8	55,6	0,98
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,6 ± 5,2	26,3 ± 4,6	24,7 ± 3,9	0,42
ASA II (%)	56,3	64,7	33,3	0,16
Peso (kg)	72,1 ± 17,2	68,9 ± 12,6	68,5 ± 12,5	0,74

Cirurgia Predominante

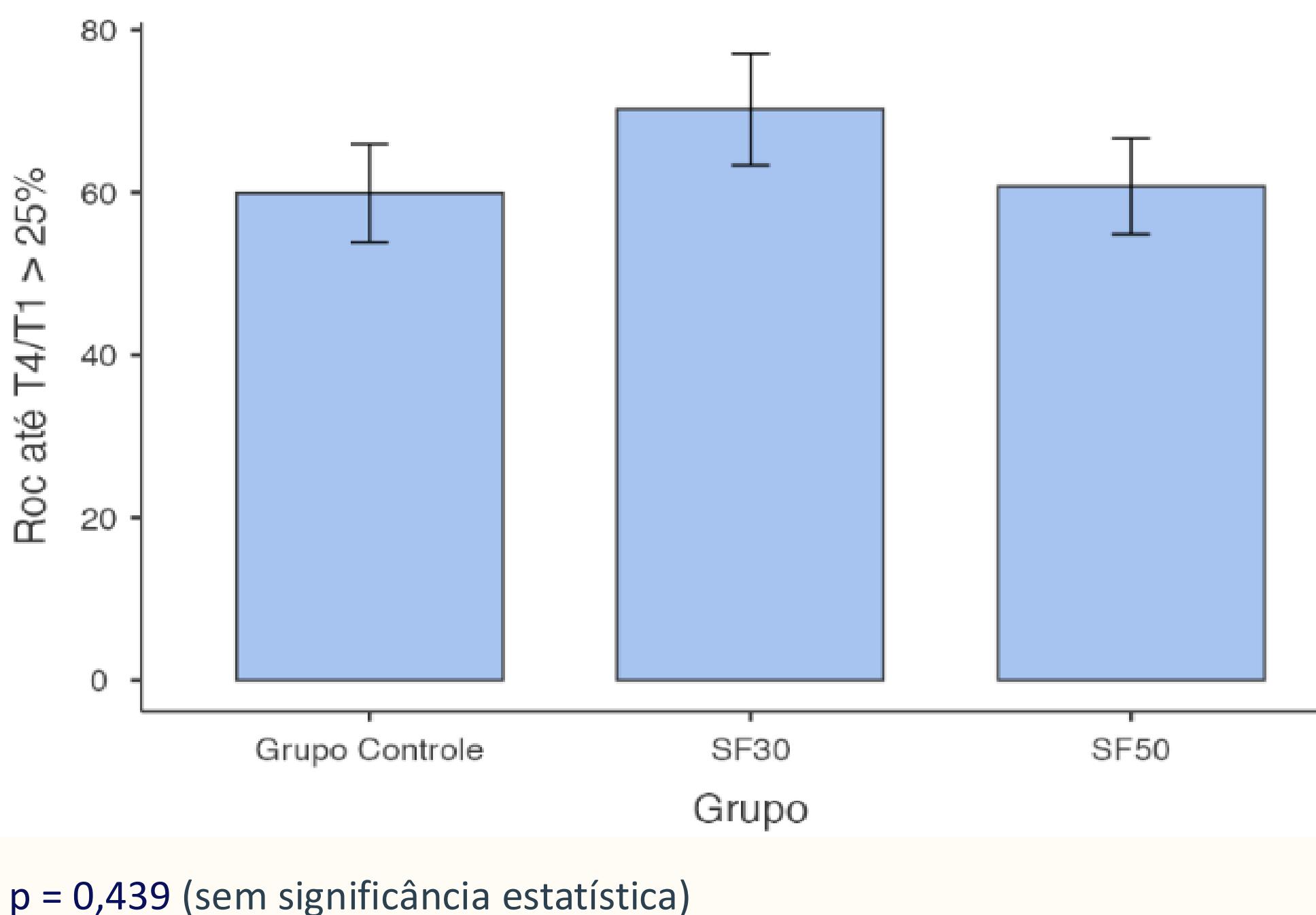
Colecistectomia videolaparoscópica (n=30)

Comorbidades

Distribuição similar entre grupos

## RESULTADOS

### **Desfecho Primário: Tempo até T4/T1 > 25%**



Grupo	N	Desfecho
GC	14	$59,9 \pm 22,7$
SF30	17	$70,2 \pm 28,3$
SF50	16	$60,8 \pm 23,$

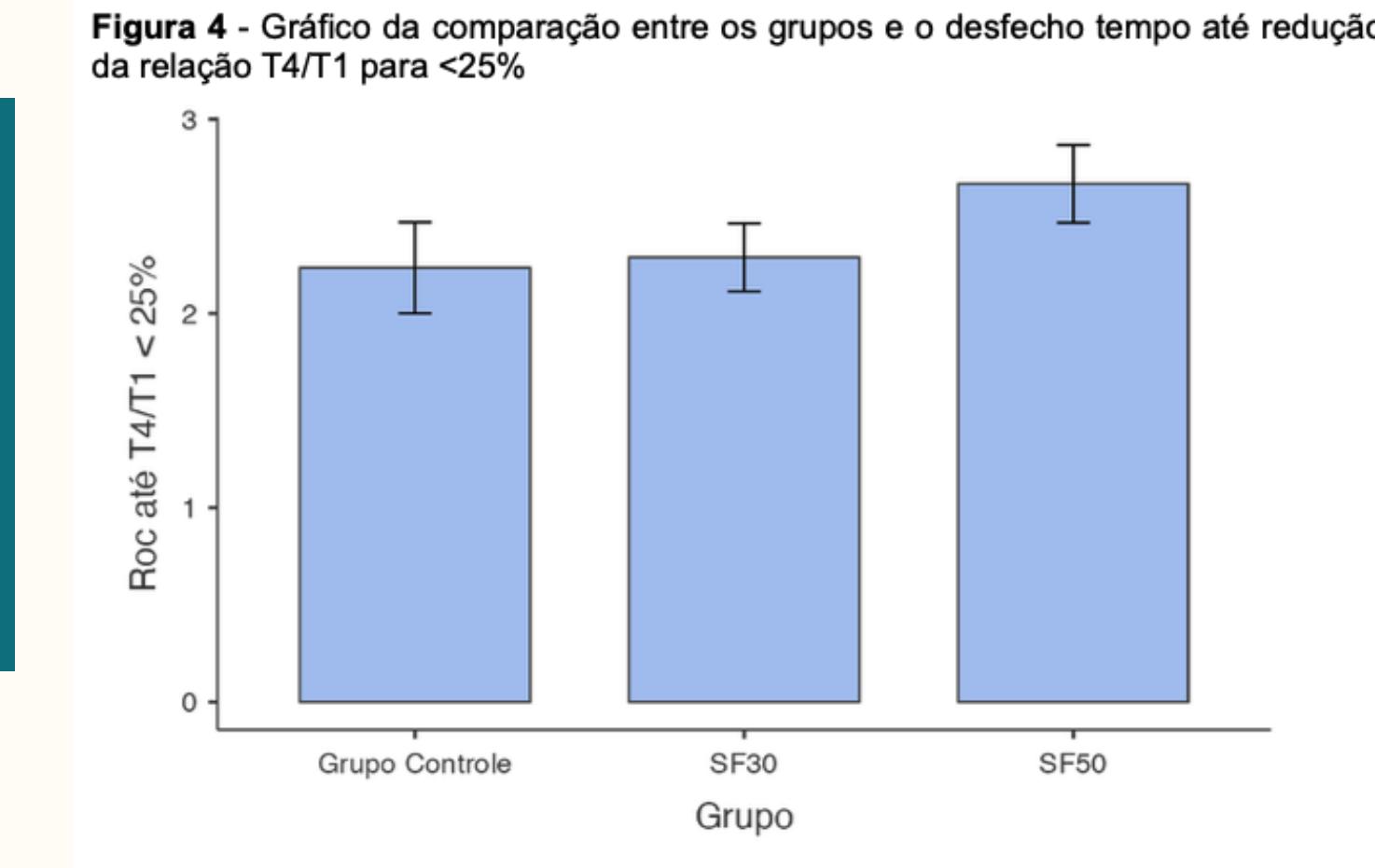
Comparação	$\Delta$ (min)	IC 95%
GC vs SF30	-10,30	-27,64 a +7,04
SF30 vs SF50	+ 9,40	-8,01 a 26,81
GC vs SF50	-0,90	-16,96 a +15,16

SF30 prolongamento médio de 10,3 min em relação a GC e de 9,4 min em relação a SF50, porém com IC 95% cruzando zero

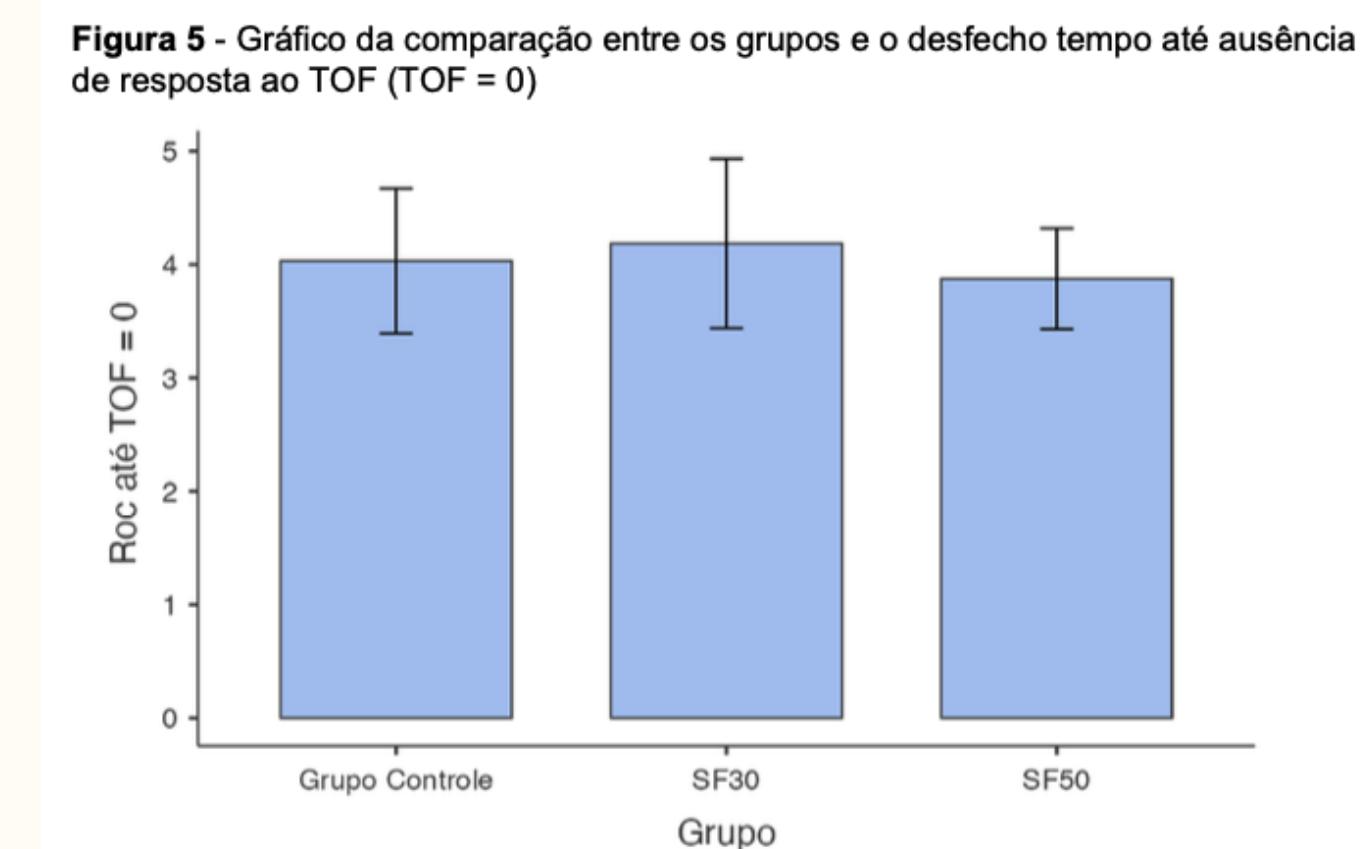
## RESULTADOS

### Desfechos de Instalação do BNM

Tempo até T4/T1 < 25% (início de ação)



Tempo até TOF = 0



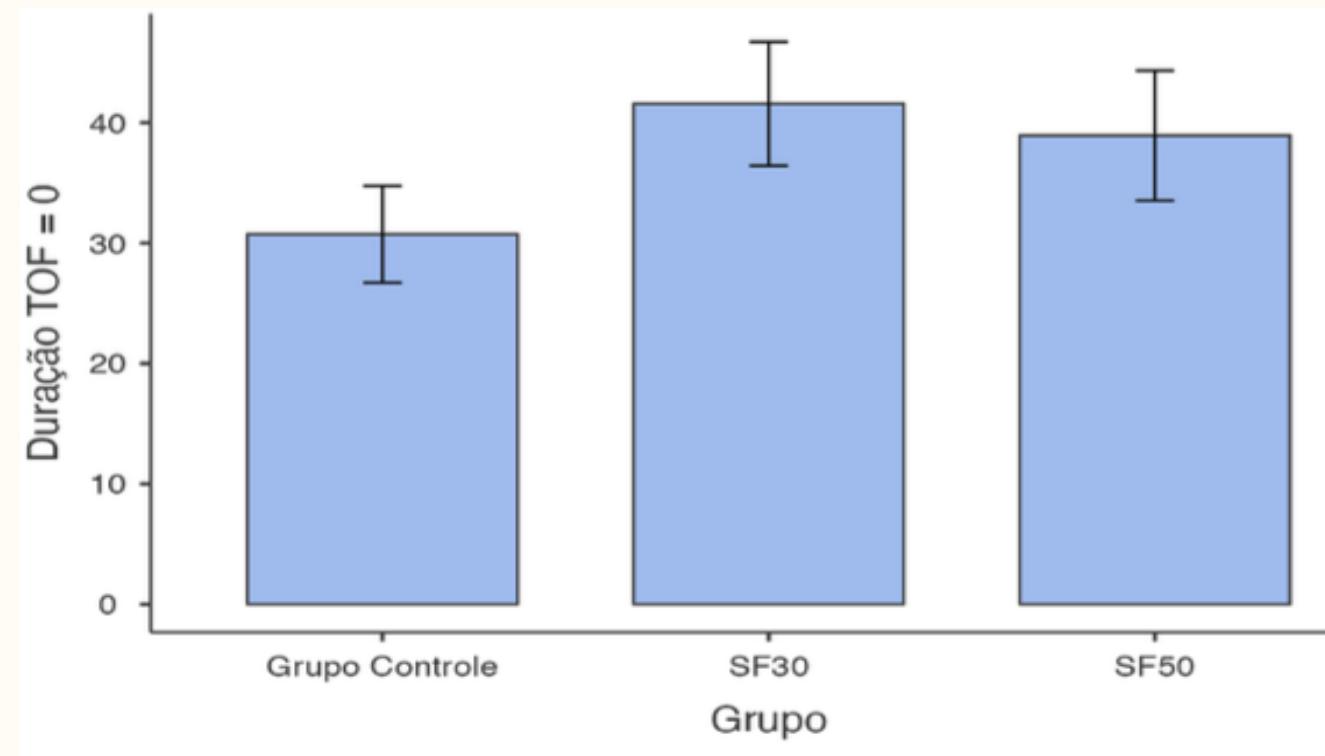
Variável	GC	SF30	SF50	p
T4/T1 < 25%	2,2 ± 0,94	2,3 ± 0,72	2,7 ± 0,85	0,205
TOF = 0	4,40 ± 2,56	4,2 ± 3,08	3,9 ± 1,89	0,854

## RESULTADOS

### Duração e Recuperação.

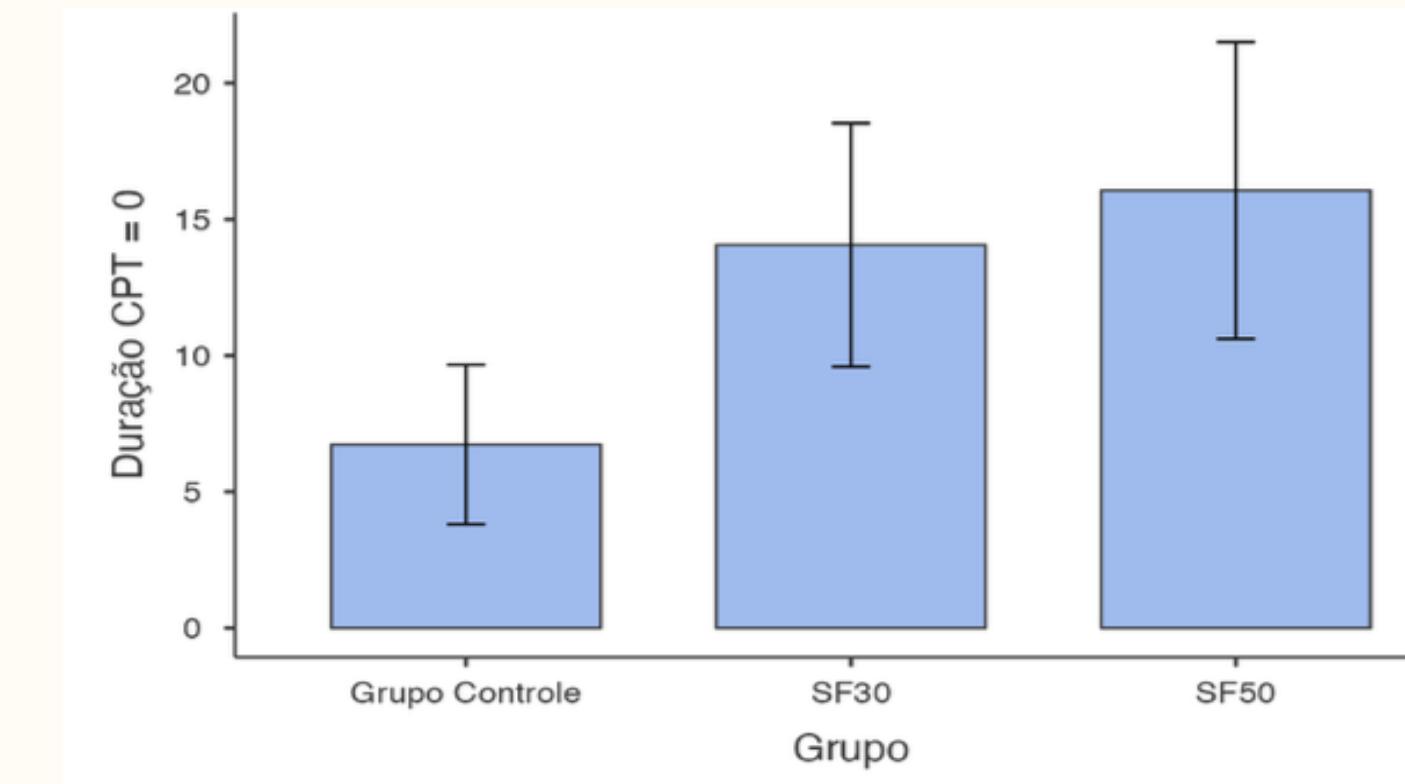
#### Duração de TOF = 0

GC	SF30	SF50	p
<b><math>30,7 \pm 15,6</math></b>	<b><math>41,6 \pm 21,2</math></b>	<b><math>38,9 \pm 22,9</math></b>	<b>0,307</b>



#### Duração de CPT = 0

GC	SF30	SF50	p
<b><math>6,7 \pm 11,3</math></b>	<b><math>14,1 \pm 18,4</math></b>	<b><math>16,1 \pm 22,5</math></b>	<b>0,433</b>



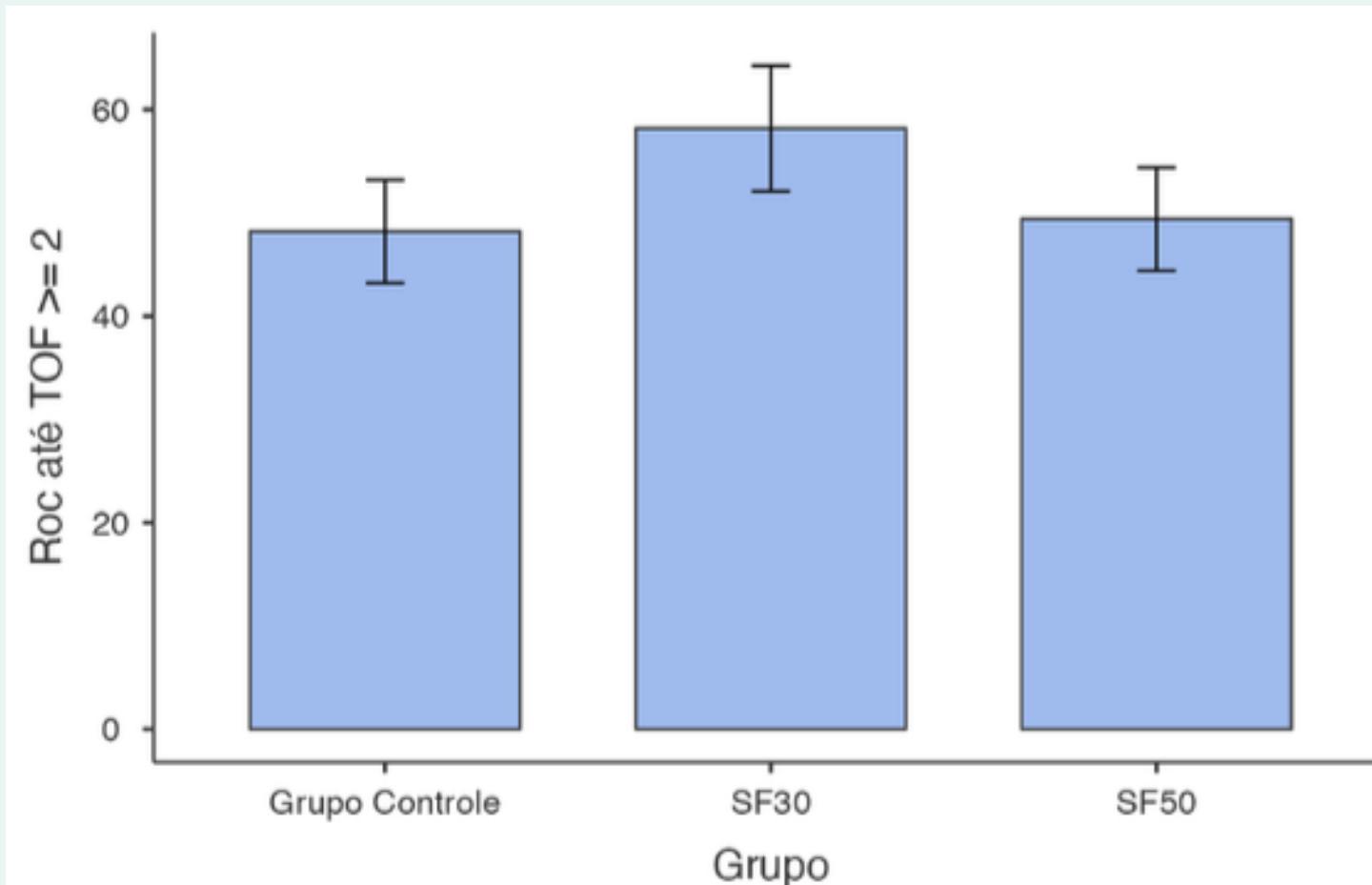
Comparação	$\Delta$ (min)	IC 95%
GC vs SF30	<b>-10,90</b>	<b>-24,23 a +2,43</b>
GC vs SF50	<b>-8,20</b>	<b>-21,82 a +5,52</b>

Comparação	$\Delta$ (min)	IC 95%
GC vs SF30	<b>- 7,33</b>	<b>-18,92 a +5,52</b>
GC vs SF50	<b>-9,33</b>	<b>-21,9 a 3,24</b>

## RESULTADOS

### Desfechos de Duração e Recuperação

#### Duração com TOF $\geq 2$



GC	SF30	SF50	p
48,2 $\pm$ 19,3	58,2 $\pm$ 25,1	49,4 $\pm$ 20,0	0,079

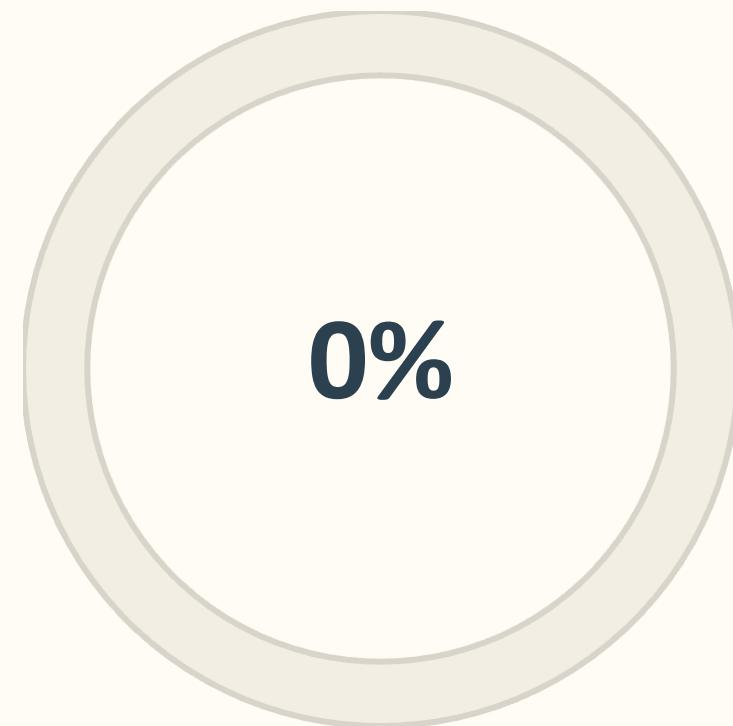
Comparação	$\Delta$ (min)	IC 95%
GC vs SF30	-10	-24,79 a +4,79
SF30 vs SF50	+8,8	-5,63 a +23,23
GC vs SF50	-1,2	-15,35 a +12,95

TOF  $\geq 2$ : menor p-value (0,079)

SF30 com prolongamento de 10 min vs GC

## RESULTADOS

### Segurança — Eventos Adversos



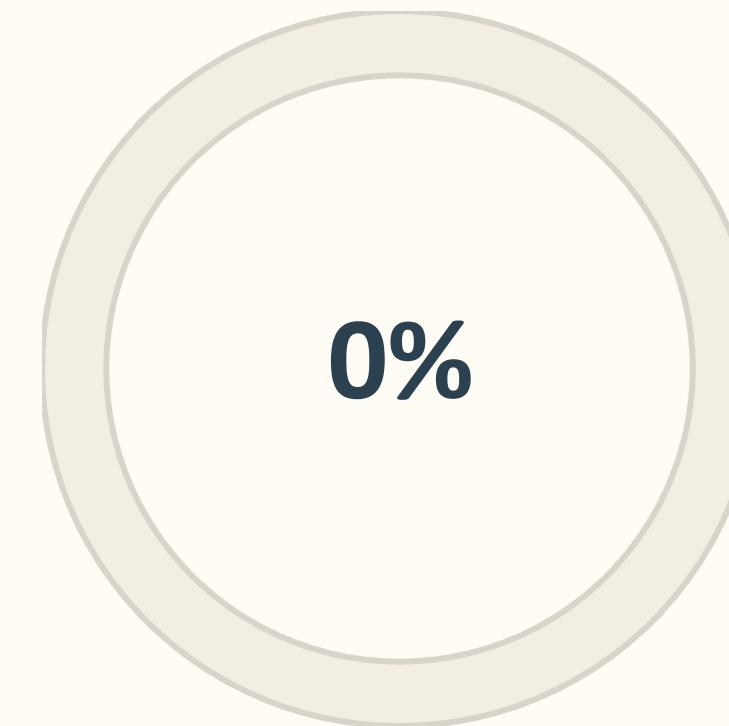
Bradicardia

FC < 50 bpm em todos os grupos



Hipotensão

1 em SF30, 1 em SF50 (etilefrina)



Eventos Graves

Zero óbitos

### Manejo da Hipotensão

- SF30: 1 paciente (etilefrina 1 mg)
- SF50: 1 paciente (etilefrina 8 mg)
- Resposta adequada ao vasopressor

Estudo não dimensionado para análise estatística de eventos adversos rares. Perfil de segurança aceitável nas doses testadas.

# DISCUSSÃO

## *Interpretação dos Achados – O Desfecho Primário:*

Resultados médios do tempo para recuperação de  $T4/T1 > 25\%$ .

Grupo	N	Desfecho
GC	14	$59,9 \pm 22,7$
SF30	17	$70,2 \pm 28,3$
SF50	16	$60,8 \pm 23,$

Comparação	$\Delta$ (min)	IC 95%
GC vs SF30	-10,30	-27,64 a +7,04
SF30 vs SF50	+ 9,40	-8,01 a 26,81
GC vs SF50	-0,90	-16,96 a +15,16



- SF30: um prolongamento de 10 min sem significância estatística ( $p=0.439$ ).
- Cautela na interpretação:
  - DP amplos e IC amplos -> variabilidade interindividual?
  - Tamanho amostram limitado
  - Efeito farmacológico vs. variabilidade biológica
  - IC amplos (positivos, negativos e nulos)

## **Relação Dose-Resposta?**

---

Grupo SF30 (30 mg/kg)

Idade Média: **44,8 anos**

Tempo de Recuperação Médio: 70,2 min

Grupo SF50 (50 mg/kg)

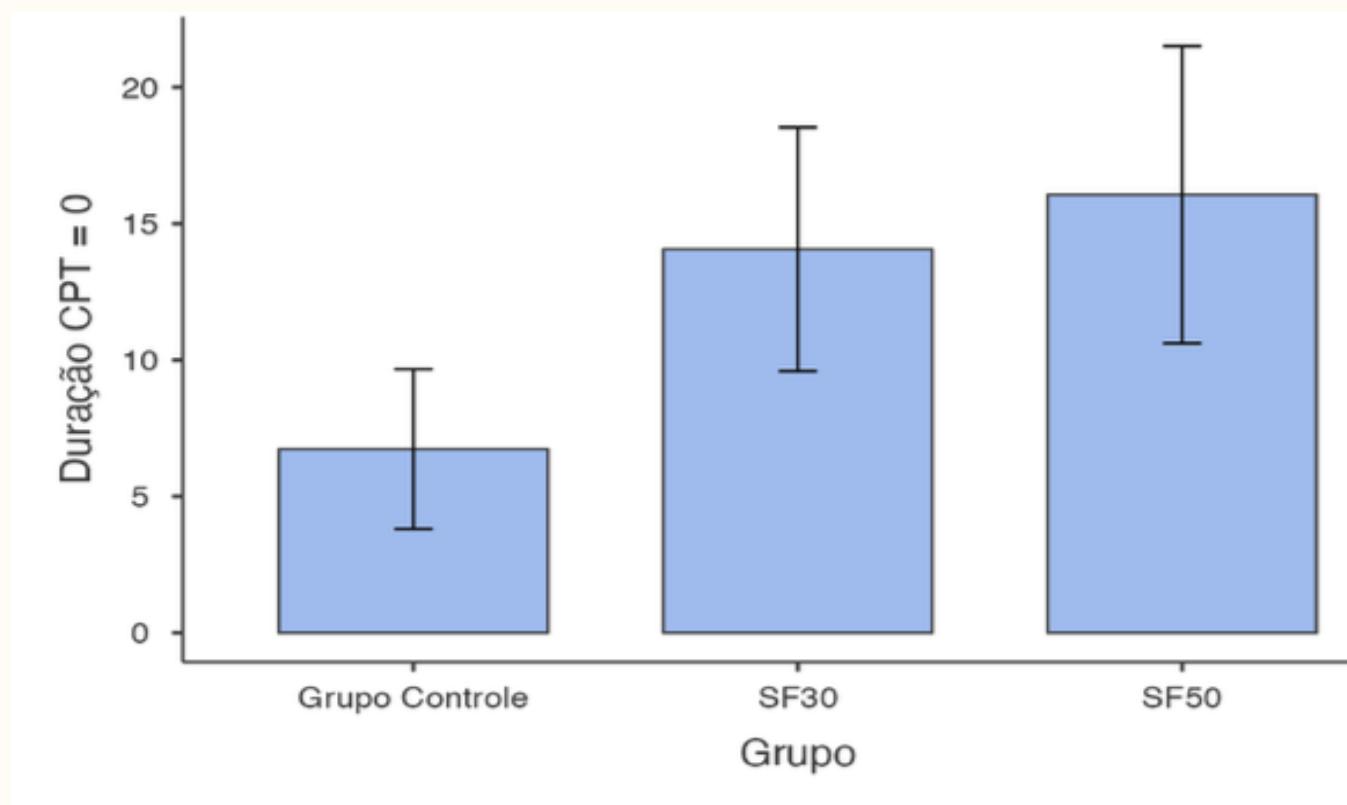
Idade Média: **31,8 anos**

Tempo de Recuperação Médio: 60,8 min

- 
- • A diferença etária no *baseline* ( $p=0,05$ ) entre os grupos SF30 e SF50 pode ter mascarado o efeito dose-resposta esperado.
  - Redução do *clearance* renal e hepático com a idade | pacientes mais jovens podem ter uma eliminação mais eficiente.

## MgSO<sub>4</sub> e Profundidade do BNM

GC	SF30	SF50	p
<b><math>6,7 \pm 11,3</math></b>	<b><math>14,1 \pm 18,4</math></b>	<b><math>16,1 \pm 22,5</math></b>	<b>0,433</b>



Comparação	$\Delta$ (min)	IC 95%
GC vs SF30	- 7,33	-18,92 a +5,52
GC vs SF50	-9,33	-21,9 a 3,24

### Tendência de Dose-Resposta Preservada

- Progressão de 6,7 → 14,1 → 16,1 minutos
- Duração quase 3x maior do SF50 em relação ao controle
- Micuci et al. (60 mg de MgSO<sub>4</sub>) → prolongou de 0 para 21,7 minutos o bloqueio intenso

💡 Isso reforça a plausibilidade biológica do efeito do MgSO<sub>4</sub> na potencialização do BNM, que pode ter sido mascarado em desfechos menos sensíveis ou pela variabilidade entre os grupos.

## DISCUSSÃO

### *Comparação com a Literatura*

Estudo	n	Dose	Achado Principal
PRESENTE ESTUDO	51	30–50 mg/kg	↑ numérico duração BNM (sem significância)
Micuci et al. (2019)	60	60 mg/kg	↑ BNM intenso: 21,7 vs 0 min (p=0,001)
Czarnetzki et al. (2010)	80	60 mg/kg	↑ duração clínica ~35% (p<0,001)
Benette et al. (2025)	70	30 mg/kg	↑ duração (61 vs 38 min; p<0,001)
Gupta et al. (2006)	50	30 mg/kg + inf.	↑ recuperação (41 vs 28 min; p<0,001)
Rotava et al. (2013)	64	30 mg/kg + inf.	↓ latência, sem ↑ duração

### Hipótese integrativa:

- Doses  $\geq$  60 mg/kg podem exceder limiar para efeitos robustos e detectáveis
- Doses moderadas (30–50 mg/kg): efeitos menores, mais sensíveis à variabilidade
- Regime de administração (bolus vs. bolus + infusão) influencia resultados

# *Forças e Limitações do Estudo*

## Forças Metodológicas

-  Cegamento  
Participante, avaliador e estatístico
-  Monitorização objetiva  
TOFscan® aceleromiografia 3D
-  Padronização rigorosa  
Protocolo anestésico uniforme
-  Aderência GCRP/CONSORT  
Zero perdas pós-randomização
-  Comparação simultânea  
Duas doses vs. placebo

## Limitações

- Poder estatístico**  
 $n=51$  inferior ao planejado  
( $n=123$ )
- Desequilíbrio etário**  
 $p=0,05$  entre grupos (confusão)
- Desfecho adaptado**  
TOF ratio vs. Dur25% bruto  
(GCRP)
- n variável**  
Cirurgias encerradas  
precocemente

## **Validade Externa**

---



- Adultos **ASA I–II**, submetidos a **cirurgias eletivas sob anestesia gera**
- **MgSO<sub>4</sub>** em *bolus* pré-indução (**30–50 mg/kg em 10 minutos**) e **rocurônio** na dose de **0,6 mg/kg**
- **Não se recomenda extrapolar** os resultados para cenários não representados, como:
  - **Infusão contínua** de MgSO<sub>4</sub>;
  - **Idosos**, pacientes ASA  $\geq$  III, portadores de insuficiência renal/hepática importante;
  - **Doenças da junção neuromuscular** (p.ex., miastenia gravis);
  - **Cirurgias de grande porte** e alto risco.

# CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

MgSO<sub>4</sub> (30 e 50 mg/kg) em *bolus* pré-indução não demonstrou diferença estatisticamente significativa nos parâmetros do BNM induzido por rocurônio

**Tendência direcional com prolongamento numérico de cerca de 10 min no grupo SF30 em múltiplos desfechos e do BNM profundo com SF50**

Achados devem ser interpretados como inconclusivos, não como evidência de ausência de efeito

## RECOMENDAÇÕES PARA ESTUDOS FUTUROS

- Amostra ≥ 120 participantes (poder de 80%)
- Padronização do contexto cirúrgico e estratificação por idade
- Desfechos conforme GCRP (Dur25% com dados brutos)
- Monitorização quantitativa como eixo central do protocolo

# REFERÊNCIAS

---

1. Albrecht E, et al. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain. *Anaesthesia*. 2013;68(1):79–90.
2. Hung KC, et al. Influence of Intravenous Magnesium Sulfate Infusion on Postoperative Quality of Recovery. *Nutrients*. 2024;16.
3. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2008;107(1):130–7.
4. Ryu JH, et al. Magnesium sulfate administration during laparoscopic gastrectomy. *Surg Endosc*. 2016;(11):4976–84.
5. Micuci AJ, et al. Effect of pretreatment with magnesium sulphate on neuromuscular blockade with rocuronium. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(7):502–8.
6. Gupta K, et al. The role of magnesium as an adjuvant during general anaesthesia. *Anaesthesia*. 2006;61(11):1058–63.
7. Choi JH, et al. Magnesium sulfate with priming technique. *J Int Med Res*. 2015;43(4):490–501.
8. Almeida MCS, et al. Magnesium sulfate and onset time of rocuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2024.
9. Czarnetzki C, et al. Rocuronium-induced neuromuscular block after magnesium sulphate. *Br J Anaesth*. 2010;104(2):228–33.
10. Rotava P, et al. Effects of magnesium sulphate on rocuronium. *Rev Bras Anestesiol*. 2013;63(1):110–5.
11. Benette TP, et al. Magnesium sulphate and rocuronium. *Eur J Anaesthesiol*. 2025.
12. Fuchs-Buder T, Brull SJ, Fagerlund MJ, Renew JR, Cammu G, Murphy GS, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies neuromuscular blocking agents III: The 2023 Geneva revision. Vol. 67, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 994–1017.
13. Naguib M, Brull SJ, Kopman AF, Hunter JM, Fülesdi B, Arkes HR, et al. Consensus statement on perioperative use of neuromuscular monitoring. *Anesth Analg*. 2018
14. Lew MF, Buananno TC. Anesthesia for patients with neuromuscular disease. In: Miller RD; Pardo MC, editors. *Miller's Anesthesia*. 9a edição. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 792–831.
15. Hopewell S, Chan AW, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, Schulz KF, et al. CONSORT 2025 statement: Updated guideline for reporting randomised trials. *BMJ*. 2025 Apr 14;389.

# AGRADECIMENTOS

---

Aos pacientes que aceitaram participar do estudo

À orientadora Dra. Jane Auxiliadora Amorim

Aos coorientadores Dr. Marcos Vinícius e Dra. Yumi Muta

À equipe do Centro Cirúrgico do Hospital da Restauração, ao nosso chefe Kevin Rafael,

preceptores e a todos os colegas de Residência do CET Otávio Damázio

A todos os tutores do CET Dr. Otávio Damázio Filho

À SBA e SAEPE

Obrigado!