

Magnésio e dor

Dr. Nick Hobbs1†, Dr. James Turnbull2

1 Registrador de Anestesia, Barnsley Hospital, Reino Unido

2 Anestesista Consultor, Barnsley Hospital, Reino Unido Editado por: Chris Orlikowski, Editor do ATOTW

†E-mail do autor correspondente[nickhobbs13@hotmail.com](mailto:nickhobbs13@hotmail.com)

*Publicado em 10 de setembro de 2024* DOI: [10.28923/atotw.531](https://doi.org/10.28923/atotw.531)



# INTRODUÇÃO

Existe um interesse cada vez maior no potencial analgésico do magnésio nas últimas décadas.[1-3](#_6efodz42sw1d) Há um conjunto crescente de evidências de que o magnésio intravenoso administrado no período perioperatório pode reduzir o consumo de opioides e os escores de dor pós-operatória.[1](#_6efodz42sw1d),[2](#_hwsy40yveqm0) Dado o maior foco internacional na administração de opioides e nas técnicas anestésicas que poupam opioides, o interesse no magnésio para essa finalidade só tende a aumentar. Este tutorial discutirá o mecanismo proposto pelo qual o magnésio pode produzir analgesia, as evidências para seu uso no perioperatório e na dor crônica, seu perfil de efeitos colaterais, bem como outras aplicações relevantes para a dor e a analgesia.

# MAGNÉSIO NO CORPO

O magnésio é o segundo cátion intracelular mais comum no corpo humano.[2](#_hwsy40yveqm0) Ele tem inúmeras funções fisiológicas, incluindo sinalização celular, manutenção do potencial elétrico através das membranas celulares e como cofator para um grande número de enzimas.[4](#_4nrd3cpo09w0),[5](#_69ym0mx9hl0p) Como medicamento, o magnésio tem uma variedade de usos clínicos, incluindo analgesia ([Tabela](#_lckvtq88d8bf)). Para obter uma explicação mais detalhada sobre o papel do magnésio no corpo e seus usos pertinentes à anestesia fora da analgesia, consulte o ATOTW 90.[4](#_4nrd3cpo09w0)

# MAGNÉSIO, O RECEPTOR N-METIL-D-ASPARTATO E A DOR

O magnésio foi descrito como um antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato [(2](#_hwsy40yveqm0) NMDA).Os receptores NMDA são canais iônicos controlados por ligantes que desempenham um papel fundamental nas vias da dor.



*Um teste on-line está disponível para educação médica contínua (CME) autodirigida. Estima-se que leve 1 hora para ser concluído. Registre o tempo gasto e informe-o ao seu órgão de credenciamento se desejar reivindicar pontos de CME. Um certificado será concedido após a aprovação no teste. Consulte a política de credenciamento* [*aqui.*](https://resources.wfsahq.org/anaesthesia-tutorial-of-the-week/cme/)

| Terapêutico | Analgésico |
| --- | --- |
| Pré-eclâmpsia e eclâmpsia | Dor perioperatória |
| Asma grave | Dor crônica |
| Arritmia | Adjuvante de anestesia local |
| Cirurgia de feocromocitoma: inibição da liberação de catecolaminas |  |

Tabela. Usos farmacológicos do magnésio

O processo pelo qual um estímulo nocivo produz a experiência da dor envolve a transmissão de potenciais de ação por um neurônio aferente primário periférico (fibra delta C ou A) para o corno dorsal da medula espinhal.[6](#_txkh1vbxu92y) Nesse local, ele faz sinapse com um neurônio de segunda ordem, que ascende dentro do trato espinotalâmico e, por sua vez, faz sinapse com um neurônio de terceira ordem no tálamo.[6](#_txkh1vbxu92y)

Uma das substâncias liberadas pelos neurônios aferentes primários em resposta ao estímulo é o glutamato.[6](#_txkh1vbxu92y) O glutamato é um neurotransmissor excitatório em todo o sistema nervoso, que atua nos receptores NMDA. Quando o glutamato é liberado dos neurônios de aferência primária em resposta a um estímulo nocivo, ele se liga aos receptores NMDA na membrana pós-sináptica. No entanto, em condições fisiológicas normais, o poro central do receptor NMDA é bloqueado pelo magnésio, impedindo a passagem de íons .[6](#_txkh1vbxu92y) Somente se houver uma despolarização sustentada resultante da estimulação de alta frequência das fibras C é que o "tampão" de magnésio é removido, permitindo a ativação do receptor NMDA e o influxo de cálcio - um fenômeno conhecido como wind up6 ([Figura](#_yusjke6wrrjp)). A estimulação intensa e contínua resulta em um aumento adicional na excitabilidade dos neurônios no corno dorsal, levando à sensibilização central.[6](#_txkh1vbxu92y),[7](#_v24lig4m5xrl) Isso produz hipersensibilidade à dor, o que significa que a dor pode ser sentida mesmo com uma redução na intensidade ou com a interrupção do estímulo doloroso.[7](#_v24lig4m5xrl) Assim, propõe-se que o magnésio não tenha um efeito analgésico direto, mas produza um efeito antinociceptivo por meio da ligação aos receptores NMDA, restaurando o "tampão" de magnésio e inibindo a entrada de íons de cálcio na célula, impedindo a ativação e reduzindo a excitabilidade.[7](#_v24lig4m5xrl),[8](#_hil8zlerbm3w) Isso também serve para atenuar a sensibilização central.[7](#_v24lig4m5xrl),[8](#_hil8zlerbm3w)

# USO DE MAGNÉSIO NO PERIOPERATÓRIO

Com relação à dor e à analgesia, a maioria das pesquisas sobre o magnésio investigou os efeitos de seu uso no período perioperatório. Duas grandes metanálises publicadas em 2012 e 2013 demonstraram uma redução na necessidade de opioides e nos escores de dor pós-operatória associados à administração de magnésio intravenoso.[1](#_6efodz42sw1d),[2](#_hwsy40yveqm0) Ambas relataram uma redução significativa de 24,4% no consumo cumulativo de opioides em 24 horas: redução média de 7,6 mg de morfina intravenosa ou de opioides equivalentes em um dos estudos e de 10,5 mg no outro.[2](#_hwsy40yveqm0) Além da diminuição do consumo de opioides, houve uma redução pequena, mas estatisticamente significativa, no escore de dor tanto em repouso (VAS< 1) quanto em movimento (<1).[1](#_6efodz42sw1d)

Esses achados são apoiados por revisões sistemáticas subsequentes. Primeiramente, a de 2015, que relatou uma redução nos escores de dor pós-operatória e no consumo de analgésicos,[9](#_c4fxueo320tc) e a de 2020, que relatou uma redução no consumo de opioides no pós-operatório (média de 5,6 mg de morfina IV), embora sem nenhuma diferença significativa nos escores de dor pós-operatória.[10](#_oqvhgs42zmoi) Outra revisão sistemática encontrou evidências de benefícios, embora de magnitude variável, em cirurgia ortopédica.[3](#_oy0pa8cmtvhd) Esta última relatou uma redução no consumo de analgésicos, sem redução na intensidade da dor, embora os achados tenham variado significativamente de acordo com o estudo. Em seis estudos, foi relatado, por exemplo, que as doses para analgesia pós-operatória de 24 horas foram reduzidas em 16% a 57%.[3](#_oy0pa8cmtvhd)

O exposto acima constitui um conjunto de evidências que demonstra que o magnésio tem o potencial de reduzir o consumo perioperatório de opioides e, até certo ponto, os escores de dor. Apesar disso , alguns profissionais ainda questionam se essas reduções são suficientes para garantir a inclusão do magnésio como parte de uma estratégia analgésica. Embora uma análise de custo-benefício esteja além do escopo deste artigo e varie de acordo com os preços locais, esse fato pode ser observado principalmente em locais onde os opioides estão muito mais disponíveis e baratos do que o magnésio. Em resposta a essas perspectivas, em primeiro lugar deve-se observar que a função de qualquer agente empregado em uma estratégia multimodal é contribuir para efeito cumulativo e, para isso, o magnésio parece ter um potencial claro. Em segundo lugar, embora seus efeitos sobre os escores de dor possam ser modestos, os efeitos poupadores de opioides do magnésio podem ser clinicamente significativos. O uso perioperatório de opioides pode causar tanto efeitos adversos precoces, como náuseas, vômitos e depressão respiratória no pós-operatório, quanto problemas de longo prazo, como abuso, dependência e outros danos.[11](#_d99aove7nzfy) Embora os opioides tenham um papel importante no tratamento da dor perioperatória quando usados adequadamente, o magnésio poderia facilitar a redução das doses cumulativas e servir como um elemento adicional dentro de uma estratégia analgésica multimodal poupadora de opioides.[11](#_d99aove7nzfy) Portanto, embora haja falta de evidências de um efeito profundo nos escores de dor, parece que o magnésio tem um papel no controle da dor perioperatória e, em vista das evidências disponíveis, os anestesistas devem considerar o magnésio em sua prática.

# Dosagem

Uma área que merece mais pesquisas é a dosagem ideal. Em um contexto perioperatório, foi sugerido um bolus inicial de 30-50 mg/kg,[5](#_69ym0mx9hl0p),[7](#_v24lig4m5xrl) e essa foi a dose usada na maioria dos estudos incluídos nas meta-análises mencionadas anteriormente.[1](#_6efodz42sw1d),[2](#_hwsy40yveqm0) Em muitos casos,

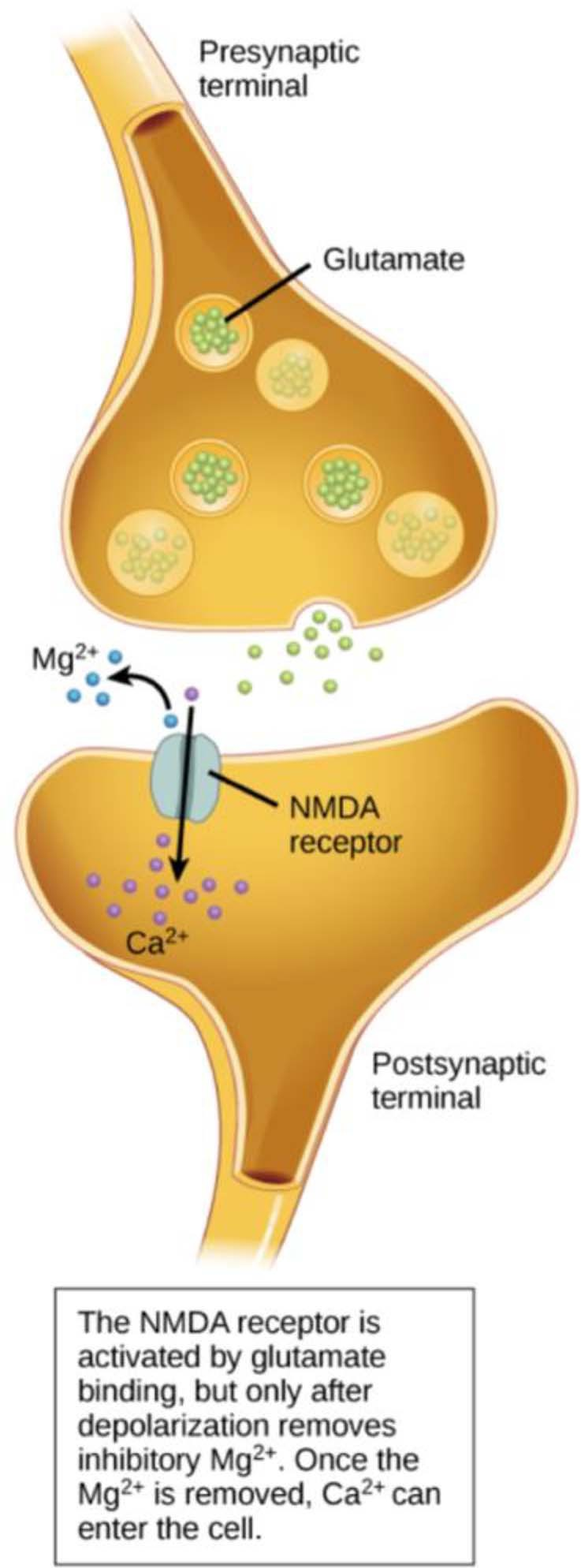


Figura. A entrada de cálcio (Ca2+) pelos receptores pós-sinápticos de N-metil-D-aspartato (NMDA) é modulada pelo magnésio (Mg2+). (Fonte: openstax, disponível em: <https://openstax.org/books/biology/pages/1-introduction>[acessado em 07/08/2024]. Distribuído sob a licença Creative Commons Attribution 4.0 International. Licença CC: [https:](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)//creativecommons.org/licenses/by/4.0/. Esta imagem foi editada pelo autor para excluir elementos menos relevantes).

isso foi seguido por uma infusão. Embora tenha sido citada uma faixa de dose de 6 a 20 mg/kg/hora,[5](#_69ym0mx9hl0p),[7](#_v24lig4m5xrl) houve uma variação significativa nos regimes de infusão usados nos estudos, o que dificulta a recomendação de uma faixa de dose específica quando uma infusão é usada.

# USO DE MAGNÉSIO PARA DOR CRÔNICA

O uso de magnésio tem sido explorado em várias condições de dor crônica, incluindo enxaqueca, neuralgia pós-herpética, síndrome de dor regional complexa e dor lombar.[5](#_69ym0mx9hl0p),[8](#_hil8zlerbm3w) Infelizmente, embora alguns estudos pequenos tenham encontrado benefícios em condições específicas, atualmente não há evidências consistentes e de alta qualidade de sua eficácia para distúrbios de dor crônica em geral.[8](#_hil8zlerbm3w) A maioria dos estudos realizados sobre magnésio em condições de dor crônica envolveu amostras pequenas e de curta duração.[8](#_hil8zlerbm3w) Entre os nove ensaios clínicos randomizados incluídos em um estudo sistemático de 2021,

por exemplo, o menor estudo tinha sete participantes e o maior, apenas quarenta, com três estudos acompanhando por mais de doze semanas e outros três com apenas três a quatro semanas de acompanhamento.[8](#_hil8zlerbm3w) Considerando não apenas a função dos receptores NMDA na transmissão da dor, mas seu papel postulado na sensibilização central, ainda existe a possibilidade de o magnésio ser útil nessa área. Estudos maiores com acompanhamento mais longo seriam benéficos para explorar essa possibilidade.

# OUTROS USOS

Outras possíveis aplicações do magnésio pertinentes ao controle da dor incluem seu uso para prolongar o efeito dos anestésicos locais. Uma meta-análise recente de estudos em que o magnésio foi usado como adjuvante ao anestésico local e administrado por via perineural identificou que a adição de magnésio produziu um prolongamento significativo do bloqueio de nervos periféricos.[12](#_mtc2mgdb1r5) Isso abrangeu estudos controlados e randomizados envolvendo bloqueios de extremidades superiores e inferiores e bloqueios tronculares. Especificamente, foi relatado que a adição de magnésio reduziu os escores de dor pós-operatória nos bloqueios do plexo braquial, do nervo ciático, do nervo femoral e do plano transverso do abdome (TAP).[12](#_mtc2mgdb1r5) Também foi constatado que ele prolonga o bloqueio sensorial obtido com a anestesia espinhal (7). Em vista do papel da anestesia regional como parte de uma estratégia analgésica multimodal e poupadora de opioides, isso oferece outra aplicação potencialmente útil para o magnésio.

# EFEITOS COLATERAIS

Embora sua administração para fins analgésicos seja menos estabelecida, o magnésio intravenoso é amplamente utilizado no tratamento da pré-eclâmpsia. Isso é tranquilizador no que diz respeito ao seu perfil de segurança, pois, nesse contexto, ele tem uma baixa incidência de complicações graves.[13](#_3q0we4kfe3cc) Por exemplo, em um estudo com mais de 10.000 parturientes que receberam uma dose total de 28 g de magnésio durante 24 horas, não houve diferença na morbidade grave em comparação com o placebo.[1](#_6efodz42sw1d)

Um possível efeito colateral grave que pode resultar da administração intravenosa de magnésio é a toxicidade do magnésio, que pode levar à depressão respiratória e à parada cardíaca. No entanto, nos 24 estudos incorporados em uma revisão integrativa dos efeitos colaterais relacionados ao uso de magnésio para pré-eclâmpsia, apenas uma morte foi considerada atribuível ao magnésio, e isso ocorreu em uma paciente cujo nível sérico de magnésio foi relatado como 24 mEq/L (faixa normal de 1,3-2,1 mEq/L).[14](#_qxtk5rx4dmjj) Portanto, com base nos dados disponíveis, a toxicidade do magnésio é rara. No entanto, é importante que os médicos permaneçam atentos ao desenvolvimento de sinais e sintomas de toxicidade, que incluem hipotensão, vômito, letargia, ausência de reflexos e arritmias.

O magnésio é reconhecido por causar potencialização de drogas bloqueadoras musculares não despolarizantes.[14](#_qxtk5rx4dmjj) Isso se deve à sua ação como bloqueador do canal de cálcio nos terminais nervosos pré-sinápticos, levando à redução da liberação de acetilcolina das vesículas pré-sinápticas.[7](#_v24lig4m5xrl) Os anestesistas devem estar atentos a isso ao administrar essas drogas a pacientes que também estejam recebendo magnésio perioperatório.

A administração intravenosa de magnésio pode estar associada a um risco aumentado de bradicardia, embora esse não tenha sido um achado consistente entre as meta-análises.[1](#_6efodz42sw1d),[2](#_hwsy40yveqm0) Ele apresenta um risco de hipotensão por meio do relaxamento do músculo liso vascular, embora não haja evidências de efeito hipotensor nos dados limitados disponíveis sobre isso nos estudos que avaliaram o magnésio em um contexto analgésico,[1](#_6efodz42sw1d) e ele foi descrito como uma droga muito segura do ponto de vista cardiovascular.[13](#_3q0we4kfe3cc)

Embora a incidência de efeitos colaterais graves associados ao magnésio pareça rara, é importante seguir as orientações nacionais e locais relevantes com relação à dosagem para minimizar a probabilidade de efeitos adversos e monitorá-los.



# REFERÊNCIAS

1. Albrecht E´ , Kirkham, KR, Liu, SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia* 2012;68(1):79-90.
2. Gildasio S, De Oliveira LJ, Castro-Alves JH, Khan RJ, McCarthy. Magnésio sistêmico perioperatório para minimizar a dor pós-operatória: uma meta-análise de estudos controlados e randomizados. *Anesthesiology* 2013;119:178-190.
3. Peng YN, Sung FC, Huang ML, Lin CL, Kao CH. O uso de sulfato de magnésio intravenoso na analgesia pós-operatória em cirurgia ortopédica: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. *Medicine* 2018;97(50):e13583.
4. Shardlow E. Magnesium and anaesthesia, Anaesthesia Tutorial of the Week 90. [https://resources.wfsahq.org/atotw/magnesium- and-anaesthesia-anaesthesia-tutorial-of-the-week-90](https://resources.wfsahq.org/atotw/magnesium-and-anaesthesia-anaesthesia-tutorial-of-the-week-90). Acessado em 15 de dezembro de 2023.
5. Urits I, Jung JW, Amgalan A, et al. Utilização de magnésio para o tratamento da dor crônica. *Anesth Pain Med* 2021;11(1): e112348.
6. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Alcock M, Halliwell R, Mott JF. *Tratamento da dor aguda: Scientific Evidence*. 5ª edição. Melbourne, Austrália: ANZCA & FPM; 2020.
7. Vink R, Nechifor M (ed). *Magnesium in the Central Nervous System (Magnésio no Sistema Nervoso Central*). 1ª edição. Adelaide, Austrália: University of Adelaide Press; 2011.
8. Park R, Ho AM, Pickering G, Arendt-Nielsen L, Mohiuddin M, Gilron I. Efficacy and safety of magnesium for the manage of chronic pain in adults: a systematic review. *Anesth Analg*. 2020;131:764-775.
9. Guo BL, Lin Y, Hu W, et al. Efeitos do magnésio sistêmico na analgesia pós-operatória: a evidência atual é forte o suficiente? *Pain Physician* 2015;18(5):405-418.
10. Ng KT, Yap JLL, Izham IN, Teoh WY, Kwok PE, Koh WJ. The effect of intravenous magnesium on postoperative morphine consumption in noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37(3):212-223.
11. Simpson AK, Levy N. Opioid stewardship. *Br J Anaesth Educ*. 2023;23(10):389-397.
12. Zeng J, Chen Q, Yu C, Zhou J, Yang B. O uso de sulfato de magnésio e bloqueios de nervos periféricos: uma meta-análise atualizada e uma revisão sistemática. *Clin J Pain.* 2021;37(8):629-637.
13. James MFM. Magnesium: an emerging drug in anaesthesia (Magnésio: uma droga emergente em anestesia). *Br J Anaesth*. 2009;103:465-467.
14. Smith JM, Lowe RF, Fullerton J. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre- eclampsia and eclampsia management. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13(34).

Este trabalho da WFSA está licenciado sob uma Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivados 4.0 Internacional. Para visualizar essa licença, acesse <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Isenção de responsabilidade da WFSA

O material e o conteúdo fornecidos foram apresentados de boa fé apenas para fins informativos e educacionais e não se destinam a substituir o envolvimento ativo e o julgamento de médicos e técnicos adequados. Nem nós, nem os autores, nem outras partes envolvidas em sua produção fazemos qualquer declaração ou damos qualquer garantia com relação à sua precisão, aplicabilidade ou integridade, nem aceitamos qualquer responsabilidade por quaisquer efeitos adversos resultantes da leitura ou visualização deste material e conteúdo. Toda e qualquer responsabilidade direta ou indiretamente decorrente do uso deste material e conteúdo é negada sem reservas.