

USO DO SULFATO DE MAGNÉSIO PARA O TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA ONCOLÓGICA

USE OF MAGNESIUM SULFATE FOR THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL
CHRONIC PAIN

DAMON VALANDRO **LONGONI**. Médico anestesiológico.

DANIELLE MAZETTO CADIDE **STURION**. Médica anestesiológica.

Rua Egídio Alfredo Crispim, nº 50, ap. 2702, Edifício Império das Ondas, bairro Pioneiros, Balneário Camboriú-SC, CEP: 88331-102. E-mail: damonlongoni@hotmail.com

RESUMO

O uso do sulfato de magnésio como fármaco adjuvante em anestesia, tem aumentado recentemente. Tem como intuito poupar a utilização de opióides e bloqueadores musculares durante as cirurgias. Publicações científicas têm mostrado resultados satisfatórios na utilização do sulfato de magnésio. Seu papel é importante na analgesia multimodal para o tratamento da dor aguda e no alívio da dor pós-operatória, diminuindo a necessidade do uso de medicações analgésicas nesta etapa, mostrando ser uma boa alternativa para o controle e manejo da dor. Devido ao alto índice de dor e ao demasiado consumo de opióides pelos pacientes oncológicos, a dificuldade do controle da dor nestes pacientes tem se mostrado de difícil manejo, uma vez que muitos destes se tornam tolerantes e resistentes aos medicamentos. Por meio deste artigo, busca-se mostrar a utilidade do sulfato de magnésio e as vantagens que o uso desta medicação pode proporcionar a estes pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Sulfato de Magnésio. Dor. Câncer.

ABSTRACT

The use of magnesium sulphate as adjuvant drug in anesthesia, has increased recently. Its purpose is to save the use of opioids and muscle blockers during surgeries. Scientific publications have shown satisfactory results in the use of magnesium sulphate. Its role is important in multimodal analgesia for the treatment of acute pain and relief of postoperative pain, reducing the need for the use of analgesic medications at this stage, proving to be a good alternative for the control and management of pain. Due to the high index of pain and the excessive consumption of opioids by cancer patients, the difficulty of controlling pain in these patients has proved to be difficult to manage, since many of these patients become tolerant and resistant to drugs. The purpose of this article is to show the usefulness of magnesium sulphate and the advantages that the use of this medication can provide these patients.

KEYWORDS: Magnesium sulphate. Pain. Cancer.

INTRODUÇÃO

Segundo Ghaffaripour (2016), o magnésio pode ser considerado um complemento eficaz para a analgesia pós-operatória em contrapartida ao estabelecimento de terapia convencional baseada em opióides. Desempenha com sua homeostase um papel importante na função normal do corpo. O magnésio (Mg) é um elemento essencial bloqueador de canais de cálcio e antagonista não competitivo do receptor de N-metil-D-aspartato com propriedades analgésicas (AKHTAR; ULLAH; HAMID, 2011). O magnésio intravenoso pré-operatório pode reduzir o consumo de opióides e, em menor grau, as escalas de dor nas primeiras 24 horas do pós-operatório, sem qualquer efeito adverso grave reportado (GHAFFARIPOUR, 2016) e é usado como adjuvante para analgesia durante e após cirurgias.

A dor cirúrgica é causada por inflamação de tecidos danificados ou danos diretos às células nervosas. O controle pós-operatório da dor é uma preocupação importante para pacientes e médicos, visto que ajuda na ambulância precoce após a cirurgia, aumenta a satisfação do paciente e reduz os custos de hospitalização reduzindo o tempo de internação (VOSCOPOULOS; LEMA, 2010).

De acordo com Akhtar, Ullah e Hamid (2011) existem muitas técnicas para o tratamento da dor após a cirurgia, incluindo analgesia sistêmica, como fármacos opióides e não opióides e técnicas regionais como blocos neuraxiais e periféricos. Sendo o procedimento cirúrgico uma intervenção crucial na maioria dos pacientes com câncer, o período perioperatório é caracterizado por riscos maiores para o futuro surto de micrometástases pré-existentes e o início de novas metástases - a principal causa de morte relacionada ao câncer (NEEMAN; ZMORA; BEN-ELIYAHU, 2012).

A importância do período perioperatório no resultado oncológico após a cirurgia de câncer foi enfatizada pelo artigo *A new approach to reducing postsurgical cancer recurrence: perioperative targeting of catecholamines and prostaglandins* (NEEMAN; ZMORA; BEN-ELIYAHU, 2012), bem como em artigos posteriores de Neeman. Para Horowitz et al. (2015) os fatores relacionados ao paciente incluem experiências de dores prévias, *status* social, cultural e psicológico, bem como fatores genéticos e sexuais. No entanto, os fatores cirúrgicos incluem o tipo de anestesia e técnica cirúrgica, incluindo a capacidade de diagnosticar e evitar danos nos nervos, se possível (VOSCOPOULOS; LEMA, 2010).

DISCUSSÃO

Para Koinig et al. (1998) o principal achado desta investigação é que a administração pré-operatória de magnésio reduz não apenas as exigências analgésicas no pós-operatório, mas também intra-operatórias.

O mecanismo deste efeito analgésico do magnésio não é claro, mas a interferência com os canais de cálcio e os receptores NMDA parece desempenhar um papel importante. A primeira possibilidade se baseia na observação que os bloqueadores dos canais de cálcio têm ação antinociceptiva em testes audiométricos em ratos sob condições agudas (MIRANDA et al., 1992; WONG et al., 1994). Em humanos, os bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar a analgesia por opiáceos em pacientes com câncer tratados

cronicamente com morfina (SANTILLIAN, 1994). A ação analgésica dos bloqueadores dos canais de cálcio pode ser mediada por um aumento do limiar nociceptivo resultante da interferência no influxo de cálcio, pois este último é importante para a liberação de neurotransmissores e outras substâncias implicadas na nocicepção e inflamação.

A segunda explicação possível para a ação analgésica do magnésio é o seu antagonismo do receptor NMDA. O receptor NMDA, um receptor de aminoácido responsável pela transmissão sináptica excitatória, possui sítios modulatórios positivos (sítios de ligação ao NMDA) para aminoácidos excitatórios, como glutamato, e sítios modulatórios negativos (sítio de ligação da fenilciclidina) para cetamina ou magnésio. Além disso, este receptor é acoplado a um canal iônico permeável a K^+ e Ca^{2+} . Segundo Coderre (1993) o magnésio bloqueia as correntes induzidas por NMDA de maneira dependente de voltagem, bloqueando os efeitos do canal receptor.

Bansal (2015) ressaltou que a faixa normal de magnésio no plasma é 1,4-2,2 meq/l. A hipomagnesimia pode ocorrer com frequência após cirurgias como cirurgia abdominal, ortopédica e cardíaca, bem como após pequenas cirurgias. Tramèr e Glynn (2007) discutiram sobre como a substituição do magnésio era benéfica como analgésico apenas em pacientes com hipomagnesimia, visto que a diminuição da intensidade da dor não se deveu a um efeito analgésico direto do magnésio, mas sim à prevenção da hipomagnesemia e, portanto, à prevenção da ativação subsequente do NMDA.

Pacientes submetidos a grandes cirurgias sem suplementação de magnésio mostraram risco de desenvolver hipomagnesimia nas primeiras 24 horas de pós-operatório. A diminuição se deu, provavelmente, à grande perda de fluidos e movimento de fluidos entre os compartimentos do corpo. O magnésio é um bloqueador não competitivo do receptor NMDA. Foi observado que nas soluções livres de magnésio, os aminoácidos excitatórios L-glutamato e L-aspartato abriram os canais de cátion NMDA e na presença de magnésio, a probabilidade de abertura do canal foi reduzida (NOWAK, 1984). Assim, a substituição de magnésio em pacientes cirúrgicos com risco de desenvolver hipomagnesimia deve prevenir a abertura relacionada à hipomagnesimia dos receptores NMDA. Uma relação inversa entre a gravidade da dor e os níveis séricos de magnésio foi observada em mulheres durante o trabalho de parto e em pacientes com diferentes condições médicas, como infarto do miocárdio ou pancreatite. Portanto, o controle dos níveis séricos de magnésio no perioperatório e a prevenção da hipomagnesemia devem ser priorizados.

Sang-Hwan (2013) verificou em uma revisão de artigos que, embora o magnésio não seja um analgésico primário em si, ele aumenta as ações analgésicas de analgésicos mais estabelecidos como agente adjuvante. O sulfato de magnésio tem sido relatado como efetivo no tratamento da dor perioperatória e no embotamento de reflexos somáticos, autonômicos e endócrinos provocados por estímulos nocivos. Regimes habituais de administração de sulfato de magnésio em uma dose de 30-50 mg/kg, seguida por uma dose de manutenção de 6-20 mg/kg/h (infusão contínua) até o final da cirurgia. No entanto, um único bolus de magnésio sem infusão de manutenção também foi eficaz para analgesia pós-operatória em alguns relatos anteriores. Sang-Hwan (2013) descobriu que quando utilizado adequadamente para melhorar a analgesia e o relaxamento muscular em pacientes cirúrgicos, o magnésio pode contribuir para a melhora do desfecho.

Uma meta-análise realizada por Albrecht et al. (2012), obteve resultados que sugerem que o magnésio peri-operatório pode fornecer uma redução clinicamente importante no consumo de opióides e, em menor extensão, nos escores de dor, nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Não foi possível detectar qualquer vantagem de um modo de administração (bolus, bolus e infusão ou infusão) em detrimento de outro para nossos pontos finais relacionados à dor aguda. Além disso, não foi possível demonstrar qualquer correlação entre a dose total administrada e a redução no consumo de morfina às 24 horas de pós-operatório, mas isso pode ser resultado do pequeno tamanho do efeito quando o magnésio é administrado em infusão por 24 horas em vez de uma única dose de bolus.

Em uma revisão sistemática realizada buscando o efeito positivo do magnésio sistêmico na redução da dor pós-operatória, o magnésio sistêmico reduziu tanto a dor precoce quanto a tardia em repouso e a dor tardia no movimento. Além disso, o magnésio sistêmico teve um grande efeito na redução do consumo de opióides no pós-operatório em comparação com o controle. Este elemento não é atualmente considerado uma intervenção eficaz para minimizar a dor pós-operatória. Os achados desta análise fornecem evidências de que o magnésio sistêmico pode ser um importante adjuvante para reduzir a dor aguda pós-operatória em pacientes cirúrgicos submetidos à anestesia geral. Já que seu efeito global sobre a redução do consumo de opióides no pós-operatório foi consideravelmente grande. O efeito sobre a dor precoce em repouso foi menor, mas clinicamente significativo. Em contraste, o efeito do magnésio sistêmico na dor precoce no movimento não foi significativo. (OLIVEIRA et al., 2013).

Outro ensaio clínico realizado por Tramer et al. (1996), avaliou o uso do sulfato de magnésio associado ao uso da morfina, mostrando que a administração perioperatória de sulfato de magnésio está associada à menor necessidade de analgésicos, menor desconforto e melhor qualidade de sono no período pós-operatório, mas sem efeitos adversos. O consumo cumulativo de morfina após 48 horas foi 30% menor nos pacientes tratados com magnésio em comparação aos pacientes controle. Os escores de dor pós-operatória foram semelhantes em ambos os grupos, indicando que os pacientes de ambos os grupos se titularam a um nível de analgesia subjetivamente confortável com a PCA de morfina. A dose intra-operatória de fentanil e o tempo da última administração de fentanil também foram semelhantes nos dois grupos. Estes dados sugerem que o magnésio induziu o efeito poupador de morfina. Tramer et al. (1996) concluíram que os pacientes submetidos a cirurgia abdominal inferior com suplementação de magnésio consumiram significativamente menos morfina e tiveram significativamente menos distúrbios no conforto e na qualidade do sono no período pós-operatório em comparação com os pacientes controle.

Kiran, Gupta e Verma (2011) realizaram um estudo a fim de avaliar a eficácia da dose única de sulfato de magnésio intravenoso para reduzir a dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia inguinal. Cem pacientes submetidos à cirurgia inguinal foram divididos aleatoriamente em dois grupos de 50 cada. Os pacientes do grupo sulfato de magnésio (Grupo I) receberam sulfato de magnésio 50 mg/kg em 250 ml de solução isotônica de cloreto de sódio IV; enquanto os pacientes do grupo controle (Grupo II) receberam o mesmo volume de cloreto de sódio isotônico durante 30 minutos no pré-operatório. O resultado da administração intravenosa de sulfato de magnésio 50 mg/kg no pré-operatório

reduziu significativamente a dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia inguinal.

Mohamed, Abd-Elshafy e Saman (2017) avaliaram o impacto do sulfato de magnésio associado à bupivacaína intratecal na analgesia das cirurgias ginecológicas laparoscópicas. Sessenta pacientes do sexo feminino foram incluídos neste estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado. Todos os pacientes foram operados para cirurgia laparoscópica ginecológica sob raquianestesia. Os pacientes foram divididos em dois grupos (Bupivacaína e Magnésio). Grupo Bupivacaína (30 pacientes) recebeu apenas Bupivacaína intratecal a 0,5% (15 mg), enquanto 30 pacientes do grupo Magnésio receberam Bupivacaína Intratecal (15 mg), além de sulfato de magnésio intratecal (50 mg). A dor pós-operatória após 2 horas e consumo de analgésicos no perioperatório (ceterolaco) foram significativamente melhores no grupo Magnésio do que no grupo Bupivacaína. ($P < 0,05$). O aparecimento de bloqueios motor e sensitivo foi significativamente maior no grupo Magnésio do que no outro. Sulfato de magnésio, se usado por via intratecal como adjuvante à bupivacaína, proporcionaria melhoraria o efeito analgésico da raquianestesia usada para cirurgia laparoscópica ginecológica.

Hirmanpour et al. (2017) avaliaram a analgesia do sulfato de magnésio no uso obstétrico e o estudo resultou que a infusão intravenosa de sulfato de magnésio (dose em bolus de 40 mg/kg e continuando com infusão contínua de 15 mg/kg/h) durante a cirurgia, com o mínimo de efeitos colaterais, poderia ser usada em cesarianas com raquianestesia e definitivamente diminuiria a intensidade da dor e duração do íleo após a cirurgia; também aumentaria o período analgésico e o tempo de solicitação de analgésicos pelas mães. A prescrição deste fármaco não teve efeito adverso no índice de Apgar dos neonatos.

Na avaliação do uso do sulfato de magnésio na prática anestésica diária, Dilek et al. (2002) avaliaram o uso do mesmo previamente a infusão de propofol, a qual costuma ser dolorosa. Eles observaram que o sulfato de magnésio é eficaz na prevenção da dor durante a injeção de propofol. Além da dor mínima na injeção de magnésio, outros efeitos colaterais desta droga na dose usada neste estudo são muito improváveis, e, portanto, é uma alternativa útil para prevenir a dor na injeção de propofol.

Para o estudo de Kalani et al. (2016), que comparou os efeitos analgésicos do paracetamol e do sulfato de magnésio, concluíram que o paracetamol e o sulfato de magnésio mostraram ter efeitos analgésicos no pós-operatório e reduzem a quantidade de narcóticos após a cirurgia. Neste estudo, sessenta pacientes com classe I ou II da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) que eram candidatos à cirurgia de membros inferiores foram divididos aleatoriamente em três grupos iguais, com idade e sexo pareados. O grupo 1 recebeu paracetamol; o grupo 2, o sulfato de magnésio durante a cirurgia; e o grupo 3 como controle. As intensidades de dor foram medidas e registradas usando a Escala Visual Analógica antes da cirurgia, na sala de recuperação, e 6, 12 e 18 horas após a cirurgia.

Crianças com episódios veno-oclusivos por doença falciforme foram submetidas a um estudo com o uso do $MgSO_4$ intravenoso para determinar escores de dor e analgesia cumulativa. Centro e seis crianças foram aleatoriamente designados para o estudo, e 104 foram incluídos. Cinquenta e um por cento receberam $MgSO_4$. Não houve diferença significativa entre os

grupos para os desfechos secundários dos escores médios de dor ou analgésicos. Apenas eventos adversos menores foram registrados em ambos os grupos. Dor no local da infusão foi mais comum no grupo MgSO₄. Com isso, o estudo ressaltou que o sulfato de magnésio foi bem tolerado, mas não teve efeito sobre os escores de dor, ou uso de analgesia cumulativa em crianças admitidas com um episódio veno-oclusivo (GOLDMAN et al., 2013).

Brill et al. (2002) avaliaram sete pacientes com dor neuropática pós-herpética e o uso de MgSO₄. Cinco dos sete pacientes relataram alívio completo da dor após a infusão de magnésio e nenhum após a infusão de solução salina, que durou até a alta hospitalar 1h depois. Os pacientes relataram que a dor voltou durante a noite anterior. Os mesmos cinco pacientes que obtiveram alívio da dor apresentaram alodinia dinâmica, que não se alterou após a infusão.

Herroeder et al. (2011) avaliaram o uso no feocromocitoma, uma neoplasia produtora e secretor de catecolaminas que surge principalmente da medula supra-renal com uma incidência estimada de 500 a 1.100 casos nos Estados Unidos a cada ano. Hull (1986) afirma que o cuidado dos pacientes durante a remoção cirúrgica do feocromocitoma representa um desafio anestésico significativo devido às desordens hemodinâmicas quando um tumor é manipulado e finalmente ressecado.

O tratamento padrão pré-operatório inclui estabilização farmacológica por antagonistas α e β -adrenérgicos. Vários relatos de casos descreveram o sucesso do uso de magnésio durante a crise de feocromocitoma. O este elemento pode estabilizar a hemodinâmica pela inibição da liberação de catecolaminas da medula supra-renal e terminações nervosas adrenérgicas periféricas, bloqueio direto de receptores de catecolamina e vasodilatação e propriedades antiarrítmicas relacionadas ao antagonista do canal de cálcio tipo L. Ainda, o magnésio tem efeitos antiarrítmicos e α -adrenérgicos potentes em babuínos tratados com infusão contínua de adrenalina, levando a um aumento do débito cardíaco e do volume sistólico. Seu efeito parece dilatar vasos arteriais, e não venosos, mas não deprimiu a função miocárdica (JAMES et al., 1988; JAMES; CORK; DENNETT, 1987).

Zheng et al. estudaram os efeitos cardiovasculares agudos de um bolus de 30 mmol em ovelhas acordadas cronicamente instrumentadas. Em seus estudos, constataram que o magnésio reduziu a resistência vascular sistêmica, diminuindo a pressão arterial média em 23%, e aumentou o débito cardíaco e a frequência cardíaca em 38%. Ele teve pouco efeito sobre a contratilidade e aumentou principalmente o fluxo sanguíneo miocárdico devido à vasodilatação direta do miocárdio.

Portanto, conclui-se que o magnésio pode ser um medicamento eficaz em adultos e crianças para proporcionar estabilidade hemodinâmica durante a cirurgia de feocromocitoma, além da terapia padrão. Para atingir o efeito máximo, as concentrações séricas de 2-4 mm devem ser mantidas.

A Hipomagnesemia após grandes cirurgias abdominais em pacientes com câncer apresenta implicações clínicas que foram analisadas nesse estudo realizado por Schwarz e Nevarezb (2004). Cento e setenta e um pacientes com câncer submetidos a procedimentos de celiotomia durante um período de 38 meses foram avaliados retrospectivamente para alterações eletrolíticas no pós-operatório, com ênfase especial no magnésio sérico. Preditores clínico-patológicos e correlações pós-operatórias no pós-operatório imediato foram examinados. Foram 151 procedimentos principais e 20 operações menores.

Todos os valores de eletrólitos e hematócrito no pós-operatório foram significativamente diferentes dos valores pré-operatórios, com exceção do fosfato sérico. O magnésio sérico total pré-operatório (faixa normal: 1,7-2,5 mg/dL {0,7-1,03 mmol/L}), obtido antes de qualquer limpeza intestinal, diferiu dos níveis pós-operatórios.

Um magnésio sérico pós-operatório diminuído foi observado naqueles pacientes que haviam sido submetidos a uma operação com intenção curativa, uma ressecção maior ou limpeza intestinal pré-operatória com fosfato de sódio. Outros parâmetros séricos de laboratório que se correlacionaram com o nível de magnésio pós-operatório incluíram níveis de fosfato no pós-operatório, potássio e cálcio total e cálcio pré-operatório. A taxa de complicações foi de 20%, com cinco mortes no pós-operatório (2,9%). A morbidade pós-operatória foi predita pelo potássio pré-operatório e pelos níveis de albumina; os óbitos foram preditos por infecções pós-operatórias e correlacionados com hipocalcemia pós-operatória.

As principais operações de câncer abdominal levam a alterações eletrolíticas significativas. A gravidade dessas alterações se correlaciona com a extensão da ressecção, especialmente em procedimentos com intenção curativa. Além disso, a limpeza intestinal com fosfato de sódio pode participar na redução do magnésio sérico, bem como de outros eletrólitos (SCHWARZ; NEVAREZB, 2004).

Segundo um estudo realizado por Crosby (2000) examinou o uso de magnésio em pacientes com dor neuropática devido ao câncer. Propositadamente, foram selecionadas doses que eram menores do que aquelas usadas em estudos anteriores em indivíduos “saudáveis” e geralmente menores do que aqueles usados para o tratamento de infarto agudo do miocárdio e pré-eclâmpsia. O resultado foi que além de uma leve sensação de calor, as doses de 500mg e 1g foram bem toleradas e o aumento médio do magnésio sérico total para 0,9 e 1,0mmol/L, respectivamente, está bem abaixo do nível de 2,0mmol/L em que a toxicidade foi relatada. Nenhuma das alterações na frequência cardíaca, pressão arterial sistólica ou diastólica foi clinicamente aparente, embora os pacientes fossem solicitados a permanecer em repouso por 1 hora após a injeção. Em resumo, o sulfato de magnésio IV em doses em bolus de 500 mg e 1g parece seguro, bem tolerado e potencialmente eficaz em pacientes com dor neuropatia por câncer.

Nersesyán e Slavin (2007) avaliaram a importância do controle de dor nos pacientes oncológicos estudando diferentes medicações. Devido às consequências negativas tanto para os pacientes quanto para suas famílias e uma ampla variedade de técnicas de manejo da dor disponíveis atualmente, os pacientes com câncer devem ser confortados com o controle da dor maximamente possível e não viver com medo da dor inadequadamente tratada. À medida que a sobrevivência de pacientes com câncer se torna mais longa, o alívio confiável da dor é agora uma questão de alta prioridade que garante tanto a pesquisa científica quanto o desenvolvimento industrial de novos dispositivos e agentes farmacêuticos que tornem o alívio da dor completo, seguro e duradouro.

Portanto, segundo Nersesyán e Slavin (2007), a abordagem atual para o controle da dor deve ser individualizada para cada paciente e exigirá conhecimento do tipo de câncer, dos medicamentos disponíveis no mercado, do metabolismo dos pacientes, das tolerâncias a drogas e até mesmo de sua morfologia genética. A reavaliação periódica do regime de medicação do

paciente é essencial para aprimorar a analgesia e minimizar a exposição a efeitos adversos potencialmente perigosos. Apesar de não citarem o uso de sulfato de magnésio, afirmaram a importância de analgesia multimodal de medicações com eficácia comprovada, sendo assim o uso de Sulfato de Magnésio (MgSO₄) está indicado. A necessidade de analgesia de resgate.

CONCLUSÃO

A revisão de artigos feita a partir da busca na base de dados PUBMED, no período entre os anos de 2010 e 2018, resultou na constatação que a utilização de Sulfato de Magnésio diminui a dor pós-operatória e a necessidade de analgesia de resgate.

REFERÊNCIAS

ALBRECHT, E. et al. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. **Anaesthesia**, v. 68, n. 1, nov. 2012.

AKHTAR, M.; ULLAH, H.; HAMID, M. Magnesium, a drug of diverse use. **Journal of the Pakistan Medical Association**, Medical College, Pakistan, 2011.

BANSAL, T. Magnesium: Emerging Potentials in Anesthesia Practice. **Journal Anesthesia Clinical Research**, v. 6, n. 7, 2015.

BRILL, S. et al. Efficacy of intravenous magnesium in neuropathic pain. **British Journal of Anaesthesia**, v. 89, n. 5, p. 711–714, nov. 2002.

CODERRE, T. J. et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. **Pain**, v. 52, n. 3, p. 259-285, mar. 1993.

CROSBY, V.; WILCOCK, A.; CORCORAN, R. The Safety and Efficacy of a Single Dose (500 mg or 1 g) of Intravenous Magnesium Sulfate in Neuropathic Pain Poorly Responsive to Strong Opioid Analgesics in Patients with Cancer. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 19, n. 1, p. 35-39, jan. 2000.

DO, S. H. Magnesium: A Versatile Drug for Anesthesiologists. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 65, n. 1, p. 4-8, jul. 2013.

GHAFFARIPOUR, S. et al. The Effect of Intravenous Magnesium Sulfate on Post-Operative Analgesia During Laminectomy. Disponível em: <<https://www.cureus.com/articles/4485-the-effect-of-intravenous-magnesium-sulfate-on-post-operative-analgesia-during-laminectomy>>. Acesso em: 30 abr. 2018.

GOLDMAN, R. D. et al. Intravenous Magnesium Sulfate for Vaso-occlusive Episodes in Sickle Cell Disease. **American Academy of Pediatrics**, nov. 2013.

GOTTSCHALK, A. et al. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. **Anesth Analg**, v. 110, n. 6, p. 1636-1643, abr. 2010.

HERROEDER, S. et al. Magnesium—Essentials for Anesthesiologists. **Anesthesiology**, v. 114, n. 4, p. 971-993, abr. 2011.

HIRMANPOUR, A. et al. The Effect of Intravenous Infusion of Magnesium Sulfate during Surgery on Pain Reduction after Caesarean Section with Spinal. **Anesthesia Journal of Anesthesia and Surgery**, fev. 2017.

HOROWITZ, M. et al. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. **Nat Rev Clin Oncol**, v. 12, n. 4, p. 213-226, jan. 2015.

HULL, C. J. Phaeochromocytoma: Diagnosis, Preoperative Preparation and Anaesthetic Management. **British Journal of Anaesthesia**, v. 58, n. 12, p. 1453-1468, dez. 1986.

JAMES, M. F.; CORK, R. C.; DENNETT, J. E. Cardiovascular effects of magnesium sulphate in the baboon. **Magnesium**, v. 6, n. 6, p. 314-324, 1987.

JAMES, M. F. et al. Interactions of adrenaline and magnesium on the cardiovascular system of the baboon. **Magnesium**, v. 7, n. 1, 1988.

KALANI, N. et al. Comparison of the Analgesic Effect of Paracetamol and Magnesium Sulfate during Surgeries. **World Journal of Plastic Surgery**, v. 5, n. 3, p. 280–286, nov. 2016.

KOINIG, H. et al. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. **Anesth Analg**, v. 87, n. 1, p. 206-210, jul. 1998.

MEMIS, D. et al. The Use of Magnesium Sulfate to Prevent Pain on Injection of Propofol. **Anesthesia & Analgesia**, v. 95, n. 3, p. 606-608, set. 2002.

MIRANDA, H. F. et al. Antinociceptive effects of Ca²⁺ channel blockers. **Eur J Pharmacol**, v. 217, n. 2 – 3, p. 137-141, jul. 1992.

MOHAMED, K. S.; ABD-ELSHAFY, S. K.; SAMAN, A. M. The Impact of Magnesium Sulfate as Adjuvant to Intrathecal Bupivacaine on Intra-Operative Surgeon Satisfaction and Postoperative Analgesia during Laparoscopic Gynecological Surgery: Randomized Clinical Study. **The Korean Journal of Pain**, v. 30, n. 3, p. 207-213, 2017.

NEEMAN, E.; BEN-ELIYAHU, S. Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. **Brain Behav Immun**, mar. 2013.

NEEMAN, E.; ZMORA, O.; BEN-ELIYAHU, S. A new approach to reducing postsurgical cancer recurrence: perioperative targeting of catecholamines and prostaglandins. **Clin Cancer Res**, v. 18, n. 18, p. 4895-4902, set. 2012.

NERSESYAN, H.; SLAVIN, K. V. Current approach to cancer pain management: Availability and implications of different treatment options. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 3, n. 3, p. 381-400, jun. 2007.

NOWAK, L. et al. A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. **Nature**, v. 307, n. 5950, p. 462-465, fev. 1984.

OLIVEIRA, G. S. et al. Perioperative Systemic Magnesium to Minimize Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Anesthesiology**, v. 119, n. 1, p. 178-190, jul. 2013.

SANTILLÁN, R. et al. Enhancement of opiate analgesia by nimodipine in cancer patients chronically treated with morphine: a preliminary report. **Pain**, v. 58, n. 1, p. 129-132, jul. 1994.

SCHWARZ, R. E.; NEVAREZB, K. Z. Hypomagnesemia after Major Abdominal Operations in Cancer Patients: Clinical Implications. **Arch Med Res**, v. 36, n. 1, p. 36-41, jan./fev. 2005.

SHASHI, K.; RACHNA, G.; DEEPAK, V. Evaluation of a single-dose of intravenous magnesium sulphate for prevention of postoperative pain after inguinal surgery. **Indian J. Anaesth**, v. 55, n. 1, p. 31-35, jan./fev. 2011.

TRAMÈR M. R.; GLYNN, C. J. An evaluation of a single dose of magnesium to supplement analgesia after ambulatory surgery: randomized controlled trial. **Anesth Analg**, v. 104, n. 6, p. 1374-1379, 2007.

TRAMER, M. R. et al. Role of Magnesium Sulfate in Postoperative Analgesia. **Anesthesiology**, v. 84, n. 2, p. 340-347, fev. 1996.

VERDUGO, R. J.; OCHOA, J. L. Placebo response in chronic causalgiform, "neuropathic" pain patients: study and review. **Pain Review**, v.1, p. 33-46, 1994.

VOSCOPOULOS, C.; LEMA, M. When does acute pain become chronic? **British journal of anaesthesia**, p. 69-85, 2010.

WONG, C. H. et al. Nifedipine-induced analgesia after epidural injection in rats. **Anesthesia and Analgesia**, v. 79, n. 2, p. 303-306, ago. 1994.

ZHENG, D. et al. Acute cardiovascular effects of magnesium and their relationship to systemic and myocardial magnesium concentrations after short infusion in awake sheep. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 297, n. 3, p. 1176-1183, jun. 2001.