

# Neuroproteção fetal: uma utilização contemporânea do sulfato de magnésio

## *Fetal neuroprotection: a contemporary use of magnesium sulfate*

Tadeu Coutinho<sup>1</sup>, Conrado Milani Coutinho<sup>2</sup>, Larissa Milani Coutinho<sup>1</sup>

### Descritores

Magnésio; Prematuro; Pré-termo; Neuroproteção fetal; Paralisia cerebral; Fármacos neuroprotetores

### Keywords

Magnesium; Premature; Preterm; Fetal neuroprotection; Cerebral palsy; Neuroprotective agents

### Submetido

06/11/2018

### Aceito

21/11/2018

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

2. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

### Conflitos de interesse

Nada a declarar

### Autor correspondente

Tadeu Coutinho  
Rua Batista de Oliveira, 1070/1502,  
36010-532, Juiz de Fora, MG, Brasil.  
tcoutinhojf@yahoo.com.br

### RESUMO

Os principais usos contemporâneos do sulfato de magnésio na prática obstétrica incluem a prevenção e o tratamento de convulsões em portadoras de pré-eclâmpsia e eclâmpsia, o prolongamento da gravidez para administração antenatal de corticosteroides e a neuroproteção fetal na iminência de interrupção prematura da gestação, uma indicação mais recente. A paralisia cerebral é a causa mais comum de deficiência motora na infância e apresenta como fator de risco mais importante o nascimento pré-termo, cuja incidência tem aumentado significativamente. Como consequência, a ocorrência da paralisia cerebral também tem aumentado, a despeito da melhoria da sobrevivência dos fetos pré-termos. No atual contexto de procura por estratégias que se mostrem efetivas na redução da paralisia cerebral nos recém-nascidos prematuros e que deveriam ser implementadas com o objetivo de diminuir os seus efeitos danosos nos indivíduos e suas famílias, nos serviços de saúde e na sociedade como um todo, o sulfato de magnésio tem se mostrado como o mais promissor agente neuroprotetor fetal. Desde a década de 1990, estudos resultantes das suas indicações para a prevenção das convulsões eclâmpticas ou para tocolise têm evidenciado redução nas taxas de paralisia cerebral e leucomalácia periventricular em prematuros. Diretrizes nacionais e internacionais mais recentes, baseando-se em resultados de ensaios randomizados controlados e metanálises de boa qualidade, têm avançado na recomendação sobre os regimes terapêuticos e na construção de algoritmos para utilização do sulfato de magnésio na neuroproteção fetal.

### ABSTRACT

*The main contemporary uses of magnesium sulfate in obstetric practice include the prevention and treatment of seizures in patients with preeclampsia and eclampsia, prolongation of pregnancy for antenatal administration of corticosteroids and fetal neuroprotection at the imminence of premature termination of pregnancy, a more recent indication. Cerebral palsy is the most common cause of motor deficits in childhood and has a significant increase in preterm birth as a major risk factor. As a result, the occurrence of cerebral palsy has also increased, despite the improvement in the survival of preterm fetuses. In the current context of search for strategies that are effective in reducing cerebral palsy in preterm newborns and that should be implemented with the aim of reducing their harmful effects on individuals and their families, health services and society as a whole, magnesium sulfate has been shown to be the most promising fetal neuroprotective agent. Since the 1990s, studies arising from its indications for prevention of eclamptic seizures or tocolysis have shown a reduction in the rates of cerebral palsy and periventricular leukomalacia in preterm infants. More recent national and international guidelines, based on results from randomized controlled trials and good quality meta-analyses, have advanced the recommendation on therapeutic regimens and the construction of algorithms for the use of magnesium sulphate in fetal neuroprotection.*

## INTRODUÇÃO

As crianças nascidas prematuramente apresentam risco aumentado de morrer nas primeiras semanas de vida e aquelas que sobrevivem são portadoras de alta taxa de paralisia cerebral, quando comparadas àquelas nascidas no termo da gestação. A paralisia cerebral é a causa mais comum de deficiência motora na infância. É uma doença complexa que se caracteriza por disfunção motora e/ou postural, apresenta caráter permanente não progressivo e pode ser reconhecida em fases precoces da vida. A sua prevalência é de 2-2,5 casos/1.000 nascidos vivos (D).<sup>(1)</sup> Além de ser mais frequente na prematuridade do que no termo (49% versus 35%), o risco do dano neurológico está relacionado inversamente com a idade gestacional e com o peso fetal na época do parto. Mesmo os fetos prematuros considerados saudáveis pertencem ao grupo de risco para lesão cerebral. A incidência da paralisia cerebral é de 14,6% entre 22 e 27 semanas de gestação, 6,2% de 28 a 31 semanas, 0,7% entre 32 e 36 semanas e 0,1% no termo da gravidez (A).<sup>(2)</sup> Um quarto de todos os casos de paralisia cerebral ocorre antes de 34 semanas de gravidez (D).<sup>(3)</sup> O risco de paralisia cerebral também é maior nas gestações múltiplas: aumenta oito vezes na gravidez dupla e 47 vezes na gestação tripla (C).<sup>(4)</sup>

Em tempos mais recentes, precisamente a partir da década de 1990, dados observacionais provenientes de estudos sobre as ações anticonvulsivantes e tocolíticas do  $MgSO_4$  mostraram redução nas taxas de leucomalácia cística periventricular e de paralisia cerebral em recém-nascidos prematuros. Desde então, a ação neuroprotetora fetal do  $MgSO_4$  tornou-se o maior foco de publicações sobre a sua aplicabilidade no ciclo gravídico-puerperal, incluindo grandes ensaios randomizados controlados, metanálises e diretrizes recentes.

O magnésio ( $Mg^{2+}$ ) é o quarto mineral ionizado mais frequente no corpo humano e o segundo cátion mais prevalente no meio intracelular, logo após o potássio. Está distribuído principalmente nos ossos (53%), músculos (27%) e tecidos moles (19%); menos de 1% é encontrado no plasma e nas hemácias (D).<sup>(5)</sup> Em adultos, os níveis plasmáticos normais de magnésio oscilam numa faixa estreita, entre 1,5 e 2,3 mg/dl (0,6 a 0,9 mmol/l ou 1,2 a 1,8 mEq/l), e cerca de 60% encontram-se na forma livre, biologicamente ativa, enquanto o restante circula ligado a proteínas, como a albumina (33%), ou complexo a ânions, como fosfato, bicarbonato e citrato (1% a 2%) (D).<sup>(6)</sup>

O magnésio é um elemento essencial para centenas de processos enzimáticos, que incluem a ligação a receptores hormonais, o metabolismo energético e a contratilidade muscular, além da função neuronal e neurotransmissora. Atua por meio da competitividade com o cálcio, seja na placa motora terminal (reduzindo a excitação ao afetar a liberação da acetilcolina e a sensibilidade na placa) ou na membrana celular (reduzindo o influxo de cálcio para o interior da célula em despolarização por meio da inibição de receptores de glutama-

to) (D).<sup>(7)</sup> Atualmente, a teoria mais aceita defende que o magnésio previne a lesão excitotóxica por meio do bloqueio dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (D).<sup>(5)</sup>

O sulfato é a única preparação existente do magnésio para uso parenteral ( $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ ) e pode ser administrado por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). Como a absorção intestinal de magnésio é instável, a administração parenteral é a preferida para as principais indicações obstétricas. Uma vez administrado, o  $MgSO_4$  cruza prontamente a placenta e as concentrações séricas no feto atingem níveis similares aos da mãe. Os níveis terapêuticos são atingidos quase imediatamente com a administração de doses intravenosas apropriadas e após 60 minutos com a injeção intramuscular (D).<sup>(8)</sup> Os rins são os principais reguladores da concentração sérica do magnésio, já que quase a totalidade da droga é excretada pela urina (90% nas primeiras 24 horas pós-administração) (D).<sup>(7)</sup>

Os efeitos colaterais maternos são dependentes da adequação das doses e da velocidade de infusão e aqueles mais frequentes (rubor, sudorese, náuseas, sonolência, cefaleia e visão borrada) são transitórios e de menor gravidade (D).<sup>(7-10)</sup> A intoxicação materna é mais rara na presença de filtração glomerular normal e a dose de ataque pode ser administrada com segurança, independentemente da função renal. Porém, a obediência às técnicas adequadas de administração e a monitorização cuidadosa dos sinais de intoxicação são mandatórias (D).<sup>(8)</sup> As doses de manutenção devem ser administradas apenas após avaliação clínica obrigatória da toxicidade do  $MgSO_4$ , que deve ser realizada a cada 1 ou 2 horas e incluir as seguintes condições: presença do reflexo patelar, um reflexo profundo cujo desaparecimento é a primeira manifestação clínica de hipermagnesemia; respiração superior a 12 incursões/minuto; e débito urinário acima de 100 ml a cada 4 horas. A avaliação rotineira dos níveis séricos de magnésio não é necessária, mas está indicada a cada 6 horas quando a clínica for sugestiva de intoxicação ou se houver insuficiência renal. Baseados em dados retrospectivos, os níveis terapêuticos recomendados variam de 4,8 a 8,4 mg/dl (2,0 a 3,5 mmol/l ou 4,0 a 7,0 mEq/l). Os graus de toxicidade dependem das concentrações séricas do magnésio e estão explicitados na tabela 1 (D).<sup>(11)</sup>

O uso do  $MgSO_4$  é contraindicado para mulheres com miastenia grave, devido ao risco de desencadeamento de crise miastênica, definida por insuficiência respiratória associada a fraqueza muscular intensa. Também deve ser evitado em portadoras de comprometimento miocárdico ou de defeitos da condução cardíaca, devido aos seus efeitos anti-inotrópicos (D).<sup>(8,9)</sup> A administração concomitante com bloqueadores do canal de cálcio, como o nifedipino pode causar bloqueio neuromuscular e hipotensão arterial e deve ser evitada, porém os riscos parecem ser mínimos na prática clínica (B).<sup>(12)</sup>

O antídoto gluconato de cálcio reverte rapidamente os efeitos maternos adversos do  $MgSO_4$  e, nos casos

**Tabela 1.** Efeitos adversos associados com as diferentes concentrações séricas do magnésio

Efeitos	Níveis séricos de magnésio
Perda dos reflexos profundos (reflexo patelar)	8,5 a 12,0 mg/dl (3,5 a 5,0 mmol/l ou 7 a 10 mEq/l)
Paralisia respiratória	12 a 16 mg/dl (5,0 a 6,0 mmol/l ou 10 a 13 mEq/l)
Alteração da condução cardíaca	>18 mg/dl (7,5 mmol/l ou 15 mEq/l)
Parada cardíaca	30 mg/dl (12,5 mmol/l ou 25 mEq/l)

Fonte: Lu e Nightingale.<sup>(11)</sup>

considerados menos graves de intoxicação, é utilizado na dose inicial de 10 ml a 10%, IV. Doses maiores (15 a 30 ml a 10%, IV) estão indicadas para pacientes com parada cardíaca ou que apresentam sinais de toxicidade cardíaca grave associada à hipermagnesemia (D).<sup>(13)</sup>

Quanto às potenciais complicações fetais, neonatais e infantis – incluindo óbito e morbidades graves –, em geral, nenhuma está aumentada com a exposição antenatal adequada ao MgSO<sub>4</sub>. Os sinais mais sérios de depressão neonatal podem ocorrer apenas em caso de hipermagnesemia grave no momento do nascimento (D).<sup>(6,13)</sup> Os testes de vitalidade fetal – como cardiocografia e perfil biofísico fetal – não apresentam alterações significativas (A).<sup>(14)</sup> Quanto às exposições mais prolongadas, em maio de 2013, a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) posicionou-se contra a utilização tocolítica do MgSO<sub>4</sub> por mais de cinco a sete dias, devido principalmente à possibilidade de ocorrerem alterações ósseas (hipocalcemia, osteopenia e fraturas) no recém-nascido, e alterou a classificação de risco gestacional da droga de A para D (D).<sup>(15)</sup>

Nesse cenário e de forma particular, o número expressivo de publicações relevantes sobre a utilização do MgSO<sub>4</sub> como neuroprotetor fetal, quando os esquemas de curta duração têm se mostrado efetivos e seguros, retrata a relevância do medicamento na prática obstétrica contemporânea (A).<sup>(16-18)</sup>

## MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line* (Medline)/Public Medline (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe e Ciências da Saúde (Lilacs)/*Scientific Electronic Library* (SciELO) e Biblioteca Cochrane, priorizando o período entre 1990 e 2018. Utilizou-se a combinação dos seguintes descritores na língua portuguesa: “magnésio; prematuro; pré-termo; neuroproteção fetal; paralisia cerebral; fármacos neuroprotetores”. Na língua inglesa, foram pesquisados os seguintes descritores: “magnesium; premature; preterm; fetal neuroprotection; cerebral palsy; neuroprotective agents”.

A seleção inicial das publicações foi realizada com base em seus títulos e resumos e, quando relacionadas ao tema, buscou-se o texto completo. A partir desse levantamento, foram priorizadas as publicações mais recentes e com melhor nível de evidência em relação ao uso do MgSO<sub>4</sub> como agente neuroprotetor fetal. Além dos artigos selecionados, ainda foram utilizadas as edições mais recentes de livros-texto, principalmente como embasamento para as definições e a introdução da revisão, perfazendo um total de 38 referências.

A correspondência entre o grau de recomendação e a força de evidência científica baseou-se no Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB, <http://www.amb.org.br>).

## DISCUSSÃO

Como não existe cura atual para a paralisia cerebral, as intervenções preventivas assumem fundamental importância na diminuição dos seus efeitos danosos nos indivíduos e suas famílias, nos serviços de saúde e em toda a sociedade.

Entre as várias drogas utilizadas na tentativa de proteger os recém-nascidos de complicações neurológicas, o MgSO<sub>4</sub> é o fármaco mais estudado desde a última década e tem se mostrado como promissor agente neuroprotetor fetal. Entretanto, apesar do aumento das evidências sobre esse efeito neuroprotetor, além do fato de o MgSO<sub>4</sub> ser a droga de eleição para tratamento clássico de pré-eclâmpsia/eclâmpsia, a ausência de consenso sobre os regimes terapêuticos (doses, frequência e duração) e a segurança da sua utilização na iminência de parto pré-termo justificam uma discussão mais aprofundada sobre essa indicação.

Nesse contexto, os resultados e as conclusões das principais e mais recentes publicações sobre o tema serão discutidos a seguir.

## ESTUDOS OBSERVACIONAIS

A possibilidade de associação entre a administração do MgSO<sub>4</sub> e a diminuição subsequente das taxas de morbidades neurológicas neonatais foi aventada inicialmente por alguns estudos observacionais da década de 1990. Em 1992, ocorreu o primeiro relato da associação do MgSO<sub>4</sub> com a redução do risco de hemorragia intraventricular, de 18,9% para 4,4%, em fetos de muito baixo peso ao nascimento (<1.500 g) (B).<sup>(19)</sup> No ano de 1995, utilizando dados derivados do projeto *California Cerebral Palsy*, as epidemiologistas Nelson e Grether<sup>(20)</sup> publicaram um estudo caso-controle pioneiro cujos resultados sugeriram que a utilização antenatal do MgSO<sub>4</sub> poderia ser protetora contra a paralisia cerebral em crianças prematuras que nascem com menos de 1.500g. O grupo controle foi constituído randomicamente por nascidos vivos com menos de 1.500g pertencentes à mesma população. Nesse estudo, a administração do MgSO<sub>4</sub> a mulheres em trabalho de parto pré-termo associou-se a redução sig-

nificativa do risco de paralisia cerebral [7,1% versus 36%; *odds ratio* (OR) 0,14; intervalo de confiança (IC) de 95% 0,05-0,51]. Essa associação persistiu após controle de múltiplos confundidores (B).<sup>(20)</sup> A seguir, outros estudos observacionais avaliaram populações diferentes e faixas variadas de peso ao nascimento e também sugeriram uma relação entre o uso antenatal do  $MgSO_4$  e a redução da paralisia cerebral nos recém-nascidos, tornando necessária a realização de novas pesquisas prospectivas randomizadas para elucidar essa relação.

## ESTUDOS RANDOMIZADOS CONTROLADOS E REVISÕES SISTEMÁTICAS/METANÁLISES

Apenas a partir da última década, ensaios clínicos randomizados controlados mais amplos forneceram evidências acerca dos efeitos do  $MgSO_4$  na redução do risco de paralisia cerebral nos fetos nascidos prematuramente(D).<sup>(5)</sup> Entre os estudos mais relevantes, são citados e analisados com maior frequência na literatura o *Magnesium And Neurological Endpoints Trial* (MAGNET) (2002),<sup>(21)</sup> o *Magnesium Sulphate for Prevention of Eclampsia Trial* (Magpie) (Altman *et al.*, 2002; *Magpie Trial Follow-up Study Collaborative Group*, 2007),<sup>(22,23)</sup> o *Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate* (ACTOMgSO<sub>4</sub>) (2003), o *PREMAG trail* (2008) e o *Beneficial Effects Of Antenatal Magnesium Sulfate* (BEAM) study (2008) (A).<sup>(21-26)</sup>

Os principais detalhes desses estudos podem ser observados no quadro 1 e os seus resultados foram objeto de importantes metanálises e revisões publicadas recentemente e expostas a seguir.

Em 2009, Conde-Agudelo e Romero<sup>(27)</sup> publicaram uma revisão sistemática e metanálise, que incluiu 4.796 mulheres (5.357 crianças) com risco de parto antes de 34 semanas de gestação. A administração do  $MgSO_4$  associou-se com redução significativa dos riscos de paralisia cerebral (RR 0,69; IC 95% 0,55-0,88), paralisia cerebral moderada/grave (RR 0,64; IC 95% 0,44-0,92) e disfunção cerebral grossa substancial (RR 0,60; IC 95% 0,43-0,83). Para prevenir um caso de paralisia cerebral, o NNT (número necessário para tratar) foi de 52 (IC 95% 31-154). Não houve aumento do risco total de mortalidade pediátrica (RR 1,01; IC 95% 0,89-1,14). Os autores concluíram que o  $MgSO_4$  administrado a gestantes com risco de parto antes de 34 semanas gestacionais reduz o risco de paralisia cerebral (A).<sup>(27)</sup>

Em outra metanálise, Costantine *et al.* (2009)<sup>(28)</sup> também analisaram as informações dos cinco estudos incluídos por Conde-Agudelo e Romero.<sup>(27)</sup> No entanto, essa metanálise individualizou os dados de acordo com a idade gestacional no momento da randomização (<32-34 semanas e <30 semanas) e, também, analisou separadamente o conjunto das pesquisas em que o  $MgSO_4$  foi utilizado especificamente para neuroproteção fetal. Quando analisada a exposição intrauterina ao medicamento antes de 32 a 34 semanas, não houve redução do desfe-

cho combinado de óbito ou paralisia cerebral (RR 0,92; IC 95% 0,83-1,03). Porém, ocorreram reduções significativas de paralisia cerebral (RR 0,70; IC 95% 0,55-0,89), paralisia cerebral moderada/grave (RR 0,60; IC 95% 0,43-0,84) e óbito ou paralisia cerebral moderada/grave (RR 0,85; IC 95% 0,73-0,99), sem aumento evidente do risco de óbito (RR 1,01; IC 95% 0,89-1,14). Nesse subgrupo, o NNT para prevenir um caso de paralisia cerebral entre os sobreviventes até 18 a 24 meses corrigidos foi de 56 (IC 95% 34-164). Nos casos com randomização antes de 30 semanas de gravidez, os resultados de três estudos (ACTOMgSO<sub>4</sub>, Magpie, BEAM) foram similares: desfecho combinado de óbito ou paralisia cerebral (RR 0,91; IC 95% 0,81-1,03); paralisia cerebral (RR 0,69; IC 95% 0,52-0,92); paralisia cerebral moderada/grave (RR 0,54; IC 95% 0,36-0,80); óbito ou paralisia cerebral moderada/grave (RR 0,84; IC 95% 0,71-0,99); e risco de óbito (RR 1,00; IC 95% 0,87-1,15). Nesse segundo subgrupo, o NNT para prevenir um caso de paralisia cerebral até 18 a 24 meses de idade corrigida foi de 46 (IC 95% 26-187). Quando a análise abrangeu apenas os quatro estudos em que o  $MgSO_4$  foi utilizado especificamente para neuroproteção fetal (exclusão: estudo Magpie; total: 4.324 crianças), foram evidenciadas reduções da combinação óbito ou paralisia cerebral (RR 0,86; IC 95% 0,75-0,99) e da paralisia cerebral (RR 0,71; IC 95% 0,55-0,91), sem aumento do risco de óbito (RR 0,95; IC 95% 0,80-1,13). Quanto à paralisia moderada/grave, nesse grupo, os resultados foram idênticos aos da randomização antes de 32 a 34 semanas. O NNT para prevenir um caso de paralisia cerebral foi de 52 (IC 95% 30-184). Concluíram, portanto, que a exposição fetal ao  $MgSO_4$  nos casos de risco de parto pré-termo reduz significativamente a ocorrência de paralisia cerebral sem aumentar os óbitos fetais e infantis (A).<sup>(28)</sup>

Uma revisão sistemática da Biblioteca Cochrane, atualizada em 2009,<sup>(16)</sup> analisou os dados de 6.145 crianças prematuras que foram expostas ao  $MgSO_4$  no ambiente intrauterino. Constatou-se que a administração antenatal do medicamento a mulheres com risco de parto pré-termo diminuiu substancialmente o risco de paralisia cerebral (RR 0,68; IC 95% 0,54-0,87) e de disfunção motora grossa substancial (RR 0,61; IC 95% 0,44-0,85) em seus filhos. Para prevenir um caso de paralisia cerebral, o NNT foi de 63 (IC 95% 43-155). Não se observou redução significativa na mortalidade pediátrica (RR 1,04; IC 95% 0,92-1,17). Ocorreu aumento de efeitos adversos menores no grupo tratado, mas não houve acréscimo significativo nas complicações maternas graves. Os autores concluíram que já está estabelecido o efeito neuroprotetor fetal da administração antenatal do  $MgSO_4$  em mulheres com risco de parto pré-termo (A).<sup>(16)</sup>

Mais recentemente, Crowther *et al.* (2017)<sup>(29)</sup> publicaram uma metanálise de dados individuais dos participantes (MA-DIP) de cinco ensaios randomizados (5.493 mulheres; 6.131 crianças). Nesse tipo de metanálise (em inglês: *individual participant data meta-analysis* ou IPD-MA), os dados individuais dos participantes são

**Quadro 1.** Sumário dos principais estudos randomizados controlados sobre a neuroproteção fetal com sulfato de magnésio

Estudo	Crítérios de inclusão	Esquemas de administração do MgSO <sub>4</sub>	Prognóstico avaliado	Sumário dos resultados
Magpie (Altman <i>et al.</i> , 2002) <sup>(22)</sup>	Trabalho de parto e até 24 h pós-parto Pré-eclâmpsia n = 1.544 (<37 weeks)	<b>Bolus:</b> 4 g <b>Infusão:</b> 1 g/h	Eclâmpsia Mortalidade na alta	Nenhuma diferença significativa na mortalidade neonatal (RR 1,02, IC 99% 0,92-1,14)
MagNET (Mittendorf <i>et al.</i> , 2002) <sup>(21)</sup>	Trabalho de parto prematuro/IG: 24-34 semanas <b>Tocólise:</b> Trabalho de parto ativo (dilatação <4 cm) n = 92 <b>Neuroproteção:</b> Trabalho de parto ativo (dilatação >4 cm) n = 57	<b>Tocólise:</b> <b>Bolus:</b> 4 g <b>Infusão:</b> 2-3 g/h <b>Neuroproteção:</b> <b>Bolus:</b> 4 g <b>Infusão:</b> não	US craniano na admissão Diagnóstico de PC com 18 meses	Análise combinada de ambos os grupos destacou aumento dos desfechos combinados neonatais com o magnésio (HIV, LPV, PC, óbito) (OR 2,0, IC 95% 0,99-4,1)
ACTOMgSO <sub>4</sub> (Crowther <i>et al.</i> , 2003) <sup>(24)</sup>	IG <30 semanas (nenhum limite inferior) Parto esperado dentro de 24 h n = 1,062	<b>Bolus:</b> 4 g <b>Infusão:</b> 1 g/h	Mortalidade até 2 anos PC aos 2 anos Combinação de prognósticos	Nenhuma diferença significativa: mortalidade (RR 0,83, IC 95% 0,64-1,09), CP (RR 0,83, IC 95% 0,66-1,03) ou prognósticos combinados (RR 0,75, IC 95% 0,59-0,96)
PREMAG (Marret <i>et al.</i> , 2007) <sup>(25)</sup>	IG <33 semanas (nenhum limite inferior) Parto esperado dentro de 24 h n = 573	<b>Bolus:</b> 4 g <b>Infusão:</b> não	Mortalidade neonatal geral antes da alta Injúria grave da substância branca no US craniano	Nenhum benefício significativo na mortalidade ou na injúria da substância branca
BEAM (Rouse <i>et al.</i> , 2008) <sup>(26)</sup>	Alto risco para parto entre 2-24 h (RPM, dilatação cervical: 4-8 cm) n = 2,241	<b>Bolus:</b> 6 g <b>Infusão:</b> 2 g/h	Prognósticos combinados (morte com 1 ano ou PC moderada a grave aos 2 anos)	Nenhuma diferença nos prognósticos combinados primários (RR 0,97, IC 0,77-1,23) Redução da PC moderada a grave aos 2 anos (RR 0,55, IC 0,32-0,95)

MgSO<sub>4</sub> - sulfato de magnésio; IG - idade gestacional; PC - paralisia cerebral; RPM - ruptura prematura de membranas;

US - ultrassom craniano; HIV - hemorragia intraventricular; LPV - leucomalácia periventricular.

Fonte: Lingam e Robertson.<sup>(5)</sup>

obtidos em cada ensaio clínico randomizado e podem ser considerados material original. Os resultados foram similares aos da revisão Cochrane: há redução do risco combinado de morte fetal/infantil ou paralisia cerebral; os benefícios são observados independentemente da causa do parto prematuro; e os efeitos ocorrem num amplo intervalo de idade gestacional pré-termo e com diferentes regimes de tratamento. Como conclusão, os autores reafirmaram que a adoção generalizada desse tratamento relativamente barato e fácil de administrar geraria importantes benefícios globais para a saúde dos recém-nascidos prematuros (A).<sup>(29)</sup>

Ainda nesse contexto, análises formais demonstraram que o uso antenatal do MgSO<sub>4</sub> para neuroproteção de fetos nascidos prematuramente é uma intervenção altamente custo-efetiva na prevenção da paralisia cere-

bral e na melhoria da qualidade de vida, não importando qual perspectiva de custo ou medida de efetividade seja utilizada (A).<sup>(30)</sup>

## DIRETRIZES

Em decorrência do número crescente de publicações nos últimos anos, importantes entidades e sociedades científicas nacionais e internacionais, por meio de artigos opinativos e diretrizes, também se posicionaram sobre a utilização do MgSO<sub>4</sub> como neuroprotetor fetal.

Segundo o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e a *Society for Maternal-Fetal Medicine* (SMFM), em 2010, as evidências disponíveis sugeriam que a administração do MgSO<sub>4</sub> antes do parto pré-termo precoce reduz o risco de paralisia cerebral nas crianças

sobreviventes. Na época, não foi emitida opinião oficial sobre a idade gestacional limítrofe para a realização do tratamento. Aos médicos que pretendiam aderir à conduta, foram recomendadas participações em protocolos específicos sobre critérios de inclusão, doses, tocólise concorrente e monitorização de acordo com um dos maiores ensaios clínicos já publicados (D).<sup>(31)</sup> Em 2016, essas entidades apoiaram a utilização do  $MgSO_4$  em curto prazo (usualmente, menos de 48 horas) e nas condições apropriadas, incluindo a neuroproteção fetal antes da interrupção precoce da gestação (<32 semanas gestacionais) (D).<sup>(32)</sup>

Em março de 2010, uma diretriz australiana foi publicada pelo *Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel*.<sup>(33)</sup> A utilização antenatal do  $MgSO_4$  foi recomendada para mulheres com risco iminente de parto pré-termo precoce (<30 semanas gestacionais), no seguinte esquema: 4g IV (20-30 minutos) seguidos de 1g/h IV, sem nenhuma repetição imediata de doses. Esse regime de tratamento deve continuar até o parto ou por 24 horas, o que ocorrer primeiro. A recomendação para obedecer ao limite de 30 semanas gestacionais baseou-se em duas considerações: a) não foi demonstrado benefício claro do tratamento para nenhum subgrupo de idade gestacional (<34, <33, <32 e <30 semanas); b) devido a essa indefinição, considerou-se prudente a limitação do impacto da diretriz sobre a alocação de recursos. Essa diretriz também incluiu algumas importantes orientações de cunho prático: a) mesmo se a expectativa do parto pré-termo (<30 semanas) for inferior a 4 horas, o  $MgSO_4$  deve ser administrado; b) na presença de urgência obstétrica (p. ex.: sofrimento fetal grave ou hemorragia anteparto), o parto não deve ser protelado para administração do medicamento; c) a monitorização clínica do tratamento é obrigatória (avaliação mínima: pulso, pressão arterial, frequência respiratória, reflexo patelar e débito urinário); d) a monitorização rotineira dos níveis séricos do  $MgSO_4$  não está indicada nas doses recomendadas pela diretriz (exceção: insuficiência renal); e) o antídoto gluconato de cálcio (1g IV – 10 ml a 10%; administração lenta) pode ser utilizado se houver preocupação clínica com a possibilidade de depressão respiratória materna (D).<sup>(33)</sup>

A *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC), em maio de 2011, também recomendou a utilização do  $MgSO_4$  como agente neuroprotetor fetal nos casos de parto pré-termo precoce iminente. Tendo analisado os dados dos mesmos cinco trabalhos randomizados, as principais recomendações dessa diretriz foram similares às do grupo australiano. Porém, a idade gestacional limítrofe para realizar o tratamento foi superior àquela recomendada pela diretriz australiana (<32 semanas *versus* <30 semanas). Na definição de parto pré-termo iminente foi considerada a alta probabilidade de nascimento devido a, pelo menos, uma das seguintes condições: a) trabalho de parto ativo com dilatação cervical igual ou maior que 4 cm, com ou sem ruptura

prematuro das membranas ovulares; b) parto planejado por indicações fetal e/ou materna. As principais recomendações da SOGC para utilização do  $MgSO_4$  como neuroprotetor fetal estão resumidas em algoritmo mostrado na figura 1 (D).<sup>(1)</sup> Em setembro de 2017, uma diretriz da SOGC<sup>(34)</sup> sobre a conduta obstétrica na viabilidade *borderline* (<25 semanas e 6 dias) recomendou que o  $MgSO_4$  deve ser administrado após cuidadosa avaliação da possibilidade de parto e dos benefícios do tratamento. Se o parto for iminente e houver planejamento de ressuscitação efetiva, o medicamento deve ser administrado na população de prematuros extremos de acordo com os protocolos locais de atendimento (D).<sup>(34)</sup>

Após a análise dos principais estudos randomizados controlados, da posição oficial do ACOG e da diretriz australiana, em agosto de 2011, um artigo opinativo do *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG)<sup>(3)</sup> também reconheceu as evidências de que a administração antenatal do  $MgSO_4$  reduz o risco de paralisia cerebral e protege a função motora grossa em prematuros, sem estar associada a resultados materno-fetais adversos de longo prazo. Recomendou-se, no entanto, que as gestantes sejam advertidas sobre o aumento dos efeitos adversos menores associados à medicação (D).<sup>(3)</sup>

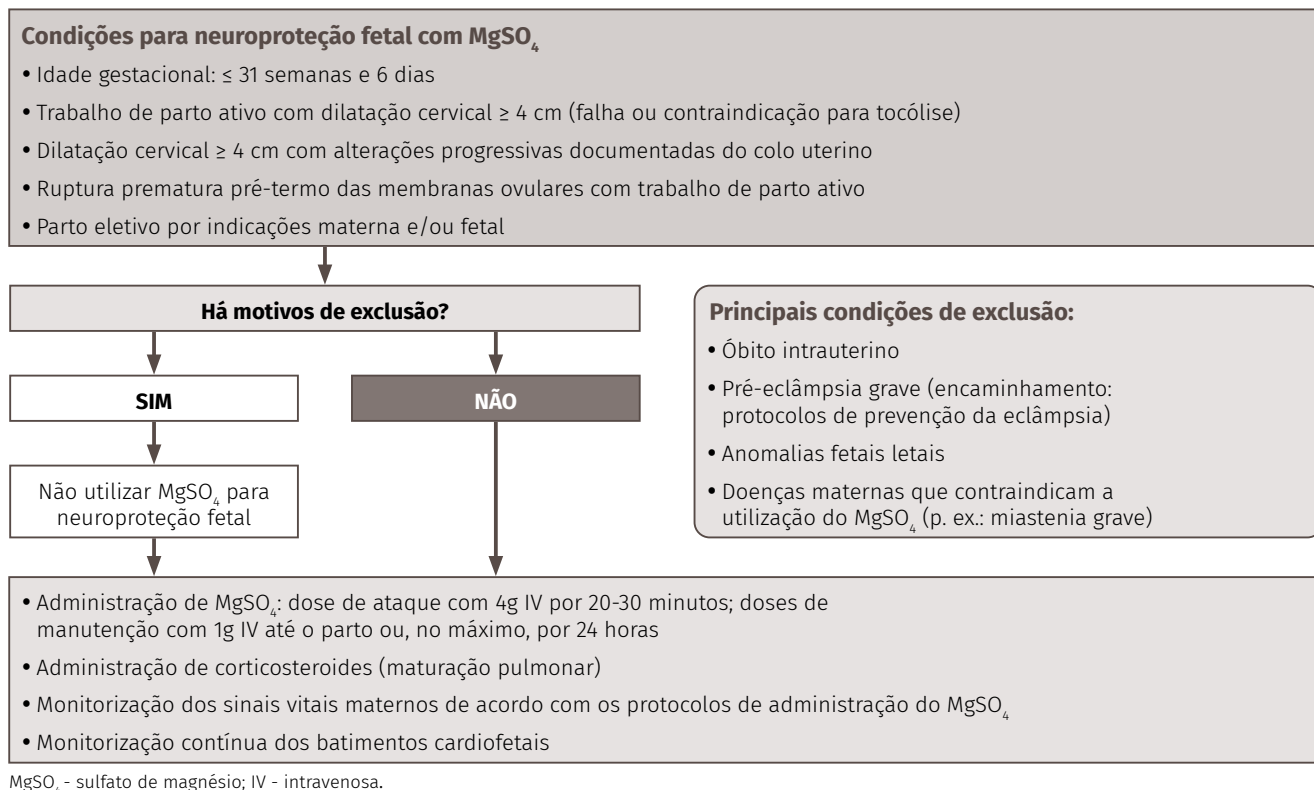
Segundo uma diretriz mais recente, datada de novembro de 2015 e publicada pelo britânico *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE),<sup>(35)</sup> deve-se recomendar (24 a 29 semanas gestacionais) e considerar (30 a 34 semanas) a administração do  $MgSO_4$  quando o diagnóstico do trabalho de parto pré-termo está confirmado ou há planejamento de nascimento para as próximas 24 horas (D).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), também em 2015, recomendou o uso do  $MgSO_4$  em mulheres com risco de parto antes de 32 semanas de gravidez para a prevenção da paralisia cerebral neonatal e infantil (D).<sup>(36,37)</sup>

Entretanto, como as principais diretrizes divergem acerca da idade gestacional limítrofe para indicação do  $MgSO_4$  como neuroprotetor fetal (30 ou 32 semanas?), um estudo randomizado controlado multicêntrico – o australiano *The MAGENTA Study* – avalia atualmente se a sua utilização entre 30 e 34 semanas de gravidez reduz o risco de morte ou de paralisia cerebral até 2 anos de idade corrigida. Há forte expectativa de que os resultados do estudo poderão desempenhar papel relevante na prática clínica global, possibilitando que seja ampliada a idade gestacional para indicação do  $MgSO_4$  como neuroprotetor fetal (A).<sup>(38)</sup>

## CONCLUSÃO

O magnésio tem relevância fundamental na prática obstétrica contemporânea. É o agente de escolha para profilaxia e tratamento das convulsões eclâmpticas. Quando utilizado como agente tocolítico, a efetividade do  $MgSO_4$  é menos clara e as prescrições baseiam-se principalmente em experiência e preferência individuais



**Figura 1.** Algoritmo para seleção de candidatas e administração de MgSO<sub>4</sub> como neuroprotetor fetal (baseado no *SOGC Clinical Practice Guideline: Magnesium sulphate for fetal neuroprotection*)<sup>(1)</sup>

do que em evidências consistentes. Quanto à indicação obstétrica mais recente do MgSO<sub>4</sub> – a ação neuroprotetora fetal –, a despeito da necessidade de resposta a algumas questões ainda pendentes, a inexistência de cura para a paralisia cerebral e as evidências crescentes de que a administração do medicamento representa, na atualidade, o método mais promissor de neuroproteção fetal são fatores que estimulam a sua utilização em mulheres com risco iminente de parto pré-termo precoce. A ausência de risco evidente em relação à mortalidade infantil e a relativa segurança materna citadas nos principais estudos, além da familiaridade da maioria dos obstetras com o emprego do MgSO<sub>4</sub> como anticonvulsivante e tocolítico, também contribuem para difundir a sua administração como droga neuroprotetora. Essa indicação é recomendada atualmente por várias e importantes sociedades obstétricas e pediátricas, bem como pela OMS (forte recomendação baseada em evidências de qualidade moderada), para mulheres em risco de parto prematuro iminente antes de 32 semanas de gestação. No entanto, é imperioso que a prescrição do MgSO<sub>4</sub> com essa finalidade respeite as principais orientações das diretrizes já existentes, privilegiando as menores doses (ataque: 4g, IV; manutenção: 1g/h, IV) e duração (máximo: 24 horas) de tratamento. Pelas mesmas razões, é conveniente que o tratamento seja precedido da discussão dos seus benefícios e possíveis efeitos adversos com as pacientes e seus familiares.

## REFERÊNCIAS

1. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P; Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection Consensus Committee; Maternal Fetal Medicine Committee. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(5):516-29. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34886-1.
2. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(5):334-40. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.02047.x.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [Internet]. Magnesium sulphate to prevent cerebral palsy following preterm birth. London: RCOG; Aug. 2011 [cited 2018 Oct 5]. (Scientific Impact Paper, No. 29). Available from: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip\\_29.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_29.pdf).
4. Petterson B, Nelson KB, Watson L, Stanley F. Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australian in the 1980s. *BMJ.* 1993;307(6914):1239-43.
5. Lingam I, Robertson NJ. Magnesium as a neuroprotective agent: a review of its use in the fetus, term infant with neonatal encephalopathy, and the adult stroke patient. *Dev Neurosci.* 2018;40(1):1-12. doi: 10.1159/000484891.
6. James MFM. Magnesium in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(3):327-37. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.11.004.
7. Iams JD, Romero R, Creasy RK. Preterm labor and birth. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, editors. *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice.* 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 545-82.
8. Hunter LA, Gibbins KJ. Magnesium sulfate: past, present, and future. *J Midwifery Womens Health.* 2011;56(6):566-74. doi: 10.1111/j.1542-2011.2011.00121.x.

9. Goldenberg RL. Manejo do trabalho de parto pré-termo. In: Queenan JT, editor. *Gestação de alto risco: diagnóstico e tratamento baseados em evidências*. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 199-216.
10. Oddie S, Tuffnell DJ, McGuire W. Antenatal magnesium sulfate: neuro-protection for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(6):F553-7. doi: 10.1136/archdischild-2014-307655.
11. Lu JF, Nightingale CH. Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: pharmacokinetic principles. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(4):305-14. doi: 10.2165/00003088-200038040-00002.
12. Magee LA, Miremadi S, Li J, Cheng C, Ensom MH, Carleton B, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(1):153-63. doi: 10.1016/j.ajog.2004.11.059.
13. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. *Williams obstetrics*. 24th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2014. Chapter 40: Hypertensives disorders; p. 728-79.
14. Gray SE, Rodis JF, Lettieri L, Egan JF, Vintzileos A. Effect of intravenous magnesium sulfate on the biophysical profile of the healthy preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(4):1131-5. doi: 10.1016/S0002-9378(94)70107-5.
15. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration [Internet]. FDA recommends against prolonged use of magnesium sulfate to stop pre-term labor due to bone changes in exposed babies. 2013 [cited 2018 Oct 5]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM353335.pdf>.
16. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD000025. doi: 10.1002/14651858.CD000025.pub2.
17. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD0004661. doi: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.
18. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD001060. doi: 10.1002/14651858.CD001060.pub2.
19. Kuban KC, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff M. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *J Child Neurol*. 1992;7(1):70-6. doi: 10.1177/088307389200700113.
20. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics*. 1995;95(2):263-9. doi: 10.1097/00006254-199508000-00004.
21. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(6):1111-8. doi: 10.1067/mob.2002.123544.
22. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al; Magpie Trial Collaboration Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9321):1877-90. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08778-0.
23. Magpie Trial Follow-up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for preeclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG*. 2007;114(3):289-99. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01165.x.
24. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO<sub>4</sub>) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(20):2669-76. doi: 10.1001/jama.290.20.2669.
25. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot MF, et al. Magnesium sulfate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomized, controlled PREMAG trial. *BJOG*. 2007;114(3):310-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01162.x.
26. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al.; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med*. 2008;359(9):895-905. doi: 10.1056/NEJMoa0801187.
27. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):595-609. doi: 10.1016/j.ajog.2009.04.005.
28. Costantine MM, Weiner SJ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):354-64. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181ae98c2.
29. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: an individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017;14(10):e1002398. doi: 10.1371/journal.pmed.1002398.
30. Bickford CD, Magee LA, Mitton C, Kruse M, Synnes AR, Sawchuck D, et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection: a cost-effectiveness analysis. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:527. doi: 10.1186/1472-6963-13-527.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee opinion No. 455: magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol*. 2010;115(3):669-71. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d4ffa5.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee opinion No 652: magnesium sulfate use in obstetrics. *Obstet Gynecol*. 2016;127(1):e52-3. doi: 10.1097/AOG.0000000000001267.
33. The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel [Internet]. Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: national clinical practice guidelines. Adelaide: The University of Adelaide/The Australian Research Centre for Health of Women and Babies; 2010 [cited 2018 Oct 5]. Available from: <http://www.adelaide.edu.au/arch/MagnesiumSulphate2010.pdf>.
34. Ladhani NNN, Chari RS, Dunn MS, Jones G, Shah P, Barrett JFR. No. 347-Obstetric management at borderline viability. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(9):781-91. doi: 10.1016/j.jogc.2017.03.108.
35. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Preterm labour and birth. 2015 [cited 2018 Oct 5]. (NICE Guideline n° 25). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.
36. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes: executive summary [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2018 Oct 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321166/>.
37. Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Fetal neuroprotection by magnesium sulfate: from translational research to clinical application. *Front Neurol*. 2018;9:247. doi: 10.3389/fneur.2018.00247.
38. Crowther CA, Middleton PF, Wilkinson D, Ashwood P, Haslam R; Magenta Study Group. Magnesium sulphate at 30 to 34 weeks' gestational age: neuroprotection trial (MAGENTA)-study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13(1):91. doi: 10.1186/1471-2393-13-91.