

## ARTIGO DE REVISÃO

**SULFATO DE MAGNÉSIO: SEU USO PARA REDUÇÃO DE COMPLICAÇÕES PELA PREMATURIDADE****MAGNESIUM SULFATE: IT USE FOR PREMATURITY REDUCING COMPLICATIONS**

Isabela Borges Corrêa<sup>1</sup>, Renata Betelli Cardoso Alves<sup>2</sup>, Caroline Filardi Silveira<sup>3</sup>, Nayara Pettine Dias Soares<sup>1</sup>, Marcelo Augusto Martins Aires<sup>2</sup>.

**RESUMO**

A prematuridade é tida como a principal causa de mortalidade infantil no Brasil. Quando evitado o óbito outras complicações decorrentes do nascimento pré-termo são observadas, sendo a paralisia cerebral a mais comum. Por se tratar de uma doença incurável e medidas de prevenção vêm sendo estudadas e pesquisadas com a finalidade de diminuir sua incidência. Neste cenário o uso de sulfato de magnésio, já usado com sucesso no tratamento da pré-eclâmpsia grave e como tocolítico, também é empregado como protetor neural e desde os anos 90 estudos são realizados para comprovar sua eficácia e testar a segurança do uso. Ainda que todas as respostas não estejam totalmente elucidadas a indicação do sulfato de magnésio com fins de neuroproteção é mantida devido sua segurança para uso materno e ausência de risco significativo na mortalidade infantil. **Palavras-chave:** Sulfato de magnésio. Proteção neural. Paralisia cerebral. Complicações obstétricas. Doenças neonatais infantis.

**ACESSO LIVRE**

**Citação:** Corrêa IB, Alves RBC, Silveira CF, Soares NPD, Aires MAM (2020) Sulfato de magnésio: seu uso para redução de complicações pela prematuridade. Revista de Patologia do Tocantins, 7(2):.

**Instituição:**

<sup>1</sup>Médica do programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Tocantins, Brasil.

<sup>2</sup>Graduando (a) de Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Tocantins, Brasil.

<sup>3</sup>Médica Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e Endoscopia pela Universidade Federal de Goiás, Brasil.

**Autor correspondente:** Isabela Borges Corrêa; isabelaborgesc91@hotmail.com

**Editor:** Carvalho A. A. B. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

**Publicado:** 29 de julho de 2020.

**Direitos Autorais:** © 2020 Corrêa et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de interesses:** os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

**ABSTRACT**

Prematurity is the leading cause of child mortality in Brazil. When death is avoided other complications caused by preterm birth are observed, being the cerebral palsy the most common. Because its an incurable disease preventive measures are being studied and researched to decrease its incidence. In this scenario, the use of magnesium sulfate, already successfully used in the treatment of severe preeclampsia and as a tocolytic, has also been used as a neural protector and since the 1990s studies have been conducted to prove its use and to test the safety of use. Although all responses are not fully understood, the indication of magnesium sulfate with with neuroprotective purposes is maintained because of its safety for maternal use and the absence of risk in infant mortality.

**Keywords:** Magnesium sulfate. Neural protection. Cerebral palsy. Obstetric complications. Infantile neonatal diseases.

## INTRODUÇÃO

Conceitua-se gravidez pré-termo aquela cuja idade gestacional encontra-se entre 22 e 37 semanas<sup>1</sup>. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Brasil ocupa a décima posição no ranking de maior número absoluto de nascimentos prematuros, com uma taxa de 9,2 a cada 100 nascidos vivos<sup>2</sup>. Um dado alarmante, visto que as principais causas de mortes neonatais em todo o mundo são as complicações da prematuridade, isso faz com que tal questão seja tratada como uma prioridade de Saúde Pública<sup>3</sup>.

Graças às medidas tomadas nos primeiros momentos de vida do recém-nascido e aos avanços da medicina intensiva neonatal a taxa de sobrevivência de prematuros vem aumentando. Com isso, elevam-se as morbidades graves de curto e longo prazo, tais como surdez, cegueira, atrasado do desenvolvimento neuropsicomotor e outros comprometimentos neurológicos, sendo a paralisia cerebral a de maior prevalência. As condições de maior risco para comprometimento neural são a prematuridade abaixo de 28 semanas de gestação, peso ao nascimento abaixo de 1.500 g e APGAR menor que 7 no quinto minuto<sup>4</sup>.

A paralisia cerebral, também chamada de encefalopatia crônica não progressiva, é caracterizada por comprometimento nas funções motoras e posturais e pode ser reconhecida nos períodos iniciais da vida. É classificada em quatro tipos, a espástica (caracterizada pelo tônus muscular aumentado), a discinética (apresenta movimentos lentificados ou até mesmo com ausência de controle), a ataxia (com comprometimento da percepção de profundidade e equilíbrio) e a mista. Dentre elas, a mais comum é a espástica, afetando uma estimativa de 80% da população de portadores de paralisia cerebral<sup>5</sup>.

Por não existir cura para a encefalopatia crônica não progressiva as medidas preventivas são de suma importância para que haja diminuição na ocorrência de novos casos, que afetam não somente o indivíduo acometido, mas suas famílias e serviços de saúde. Para tal, o Sulfato de Magnésio tem se mostrado eficaz no que se diz respeito à proteção neural em situações de trabalho de parto prematuro e necessidade de antecipação de parto antes das 32 semanas de gestação<sup>6</sup>.

## DESENVOLVIMENTO

O mecanismo de ação exato do sulfato de magnésio no que se diz respeito à proteção neural ainda não está totalmente esclarecido, contudo ao longo dos anos várias teorias foram desenvolvidas para tentar explicar tal funcionamento. Uma delas levanta a hipótese que a vasodilatação causada pelo sulfato de magnésio resulta em maior fluxo sanguíneo cerebral, diminuindo a ocorrência de hipóxia, isquemia e por fim lesão neural. <sup>(7)</sup> Outra vertente defende que o efeito anti-inflamatório do sulfato de magnésio ocasiona a diminuição da produção tanto de citosinas pró-inflamatórias quanto de radicais livres contribuindo para uma diminuição do processo de apoptose<sup>8</sup>.

A primeira descrição sobre o uso do sulfato de magnésio para tratamento de gestantes acometidas por eclampsia foi feita por Lazard em 1925<sup>9</sup>, ao longo do tempo passou a ser indicado para prevenção de crise convulsiva em gestantes com pré-eclâmpsia grave. Em 1995, um estudo de

caso-controle envolvendo crianças com muito baixo peso ao nascer, com e sem paralisia cerebral, constatou um risco menor, estatisticamente significativo, de acometimento em indivíduos cujas mães haviam recebido MgSO<sub>4</sub> para tratamento de pré-eclâmpsia ou para inibição do trabalho de parto prematuro<sup>10</sup>.

A partir de então, vários estudos clínicos randomizados vem sendo realizados a fim de elucidar os efeitos do Sulfato de magnésio na neuroproteção, os principais estudos são: MagNET ((Magnesium and Neurological Endpoints Trial)<sup>8</sup>, MAGPIE( 2002)<sup>9</sup>, ActoMgSO<sub>4</sub> (Australasian Collaborative Trial Of Magnesium Sulphate)<sup>10</sup>, Premag ( 2008), BEAM( 2008)<sup>11</sup>.

MagNET consiste em um estudo realizado em 2002 abrangendo duas vertentes de pesquisa, uma relacionada no uso do Sulfato de Magnésio como tocolítico e a outra sobre seus efeitos na neuroproteção. Foram estudadas 149 mulheres que apresentaram trabalho de parto prematuro ou rotura prematura de membranas com idade gestacional no intervalo de 25 e 35 semanas. Aquelas que apresentavam trabalho de parto ativo acompanhado de dilatação cervical de até 4 cm foram randomizadas para tocolise com sulfato de magnésio ou outro tocolítico. Já as que apresentavam dilatação cervical superior a 4 cm receberam dose única de MgSO<sub>4</sub>, na dose de 4g administrados em bolus, ou placebo. Neste estudo não se obteve valores com significados estatístico na ocorrência de paralisia cerebral entre os recém nascidos medicados e não sulfatados no período periparto<sup>11</sup>.

O estudo magpie foi realizado a nível multinacional, criado inicialmente para avaliar a prevenção de eclampsia em portadoras de pré-eclâmpsia grave. Um total de 10.141 gestantes foram envolvidas no projeto, sem restrição quanto a idade gestacional, sendo realizado em 19 países dos 5 continentes dando prioridade para grávidas oriundas de países em desenvolvimento. A pesquisa realizou a administração de sulfato de magnésio, em bolus IV, 4g em 10 min seguido de dose de manutenção de 1g por hora em 24 horas e placebo no grupo controle. Apesar de o estudo ter evidenciado a eficácia do sulfato de magnésio na prevenção da eclampsia, obtendo resultado da diminuição do risco em 50%, nenhum resultado significativo foi encontrado no que diz respeito a neuroproteção. É importante frisar que tais crianças não receberam acompanhamento específico nos primeiros 18 meses de vida por pediatras e neurologistas, comprometendo assim o resultado<sup>12</sup>.

Em 2003 foi publicado resultados do ActoMgSO<sub>4</sub>, estudo realizado com 1062 mulheres grávidas de nacionalidades neozelandesa e australiana, com idade gestacional abaixo de 30 semanas e previsão de parto em até 24 horas a partir do momento da admissão na pesquisa. Sendo realizada a administração de sulfato de magnésio ou solução hidrosalina como placebo. Como resultado, conclui-se que a taxa de paralisia cerebral foi semelhante entre os grupos, a mortalidade no grupo que recebeu sulfato de magnésio não foi mais elevada que aqueles que não receberam. Por fim, a taxa de disfunção motora severa no grupo sulfato foi menor<sup>13</sup>.

O PREMAG, publicado em 2007, recrutou 573 gestantes francesas, em período gestacional menor que 33 semanas e provável parto em 24 horas pós admissão no

estudo. Realizada dose única de 4g de sulfato de magnésio via endovenosa em 30 minutos. Para o estudo foram analisadas taxa de morte ou lesão de massa branca encefálica antes da alta hospitalar, observado a partir de achados ecográficos e morte neonatal antes da alta hospitalar. Todos os pontos analisados obtiveram resultados semelhantes. A mortalidade não se mostrou elevada em nenhum grupo em relação ao outro. Entretanto, mesmo sem significado estatístico, os resultados se mostraram mais favoráveis ao grupo sulfatado<sup>14</sup>.

O BEAM, realizado em 2008, incluiu 2.241 grávidas norte-americanas em trabalho de parto com idade gestacional entre 24 e 31 semanas. Realizado 6g de sulfato de magnésio em infusão (2g/hora) ou soro fisiológico como placebo. Sendo que a infusão foi interrompida nos casos em que o trabalho de parto ultrapassou 12 horas de evolução. O estudo observou a taxa de óbito ao final do primeiro ano de vida entre os grupos, em tal análise não foram observadas diferenças significativas. Contudo, uma segunda análise, a taxa de paralisia cerebral de moderada a grave, o grupo sulfatado obteve números consideravelmente menores em relação ao grupo placebo<sup>15</sup>.

Além dos estudos realizados, grandes estudos científicos e sociedades tomaram posição quanto a indicação do uso de sulfato de magnésio na Neuroproteção de prematuros. Em 2010, o Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel publicou uma diretriz recomendando o uso do MgSO<sub>4</sub> para gestantes com idade gestacional de até 30 semanas<sup>16</sup>. Ainda neste ano a Society for Maternal-Fetal Medicine e o American College of Obstetricians and Gynecologists reforçaram que as evidências dos trabalhos já realizados sobre o sulfato de magnésio sugerem que seu uso reduz o risco de paralisia cerebral em recém-nascidos pré-termo<sup>17</sup>.

## COMENTÁRIOS FINAIS

Apesar dos vários estudos realizados com objetivo de entender o funcionamento e eficácia do uso de sulfato de magnésio na neuroproteção em fetos prematuros com risco de trabalho de parto iminente, tais indagações ainda não possuem respostas conclusivas. Entretanto, por se tratar de uma questão de grande relevância na saúde pública mundial o uso de sulfato de magnésio continua sendo indicado como medida preventiva à paralisia cerebral por não ter apresentando malefícios tanto ao recém-nascido quando a gestante que recebe a medicação.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada: manual técnico [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2006 [citado 2016 jul 07]. (Série A. Normas e Manuais Técnicos); (Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos - Caderno nº 5) Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_pre\\_natal\\_puerperio\\_3ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_pre_natal_puerperio_3ed.pdf).
2. Silveira MF, Matijasevich A, Horta BL, Bettiol H, Barbieri MA, Silva AA, et al. Prevalência de nascimentos pré-termo por peso ao nascer: revisão sistemática. *Rev Saúde Pública*. 2013; 47(5): 992-1000.
3. Barda G, Ben-Haroush A, Barkat J, Malinger G, Luria O, Golan A, Bar J. Effect of vaginal progesterone, administered to pre-vent preterm birth, on impedance to blood flow in fetal and uterine circulation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 36(6):743-748.
4. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim JC, Kim YM, Blackwell SC, Yoon BH, et al. Evidence for fetal involvement in the pathologic process of clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(6):1178-82.
5. Centers for Disease Control and Prevention. What is cerebral palsy? [cited 2013 Aug 15]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncbddd/dd/ddcp.htm>
6. Rezende, J; Montenegro, C.A.B. *Obstetrícia fundamental*. 14ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2018.
7. Cahill A., Stout M., Caughey A. Intrapartum magnesium for prevention of cerebral palsy: continuing controversy? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2010, 22:122-127.
8. Degos V, Loren G, Mantz J, Gressens P. Neuroprotective strategies for the neonatal brain. *Anesth Analg* 2008; 106:1670-1680.
9. Lazard EM. A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1925;9(2):178-88.
10. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95 :263-269.
11. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, Tomich PG. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1111-1118.
12. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D; Magpie Trial Collaborative Group. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1877-1890.
13. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO<sub>4</sub>) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2669-2676.
14. Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C, Cambonie G, Astruc D, Delaporte B, Bruel H, Guillois B, Pinquier D, Zupan Simunek V, Bénichou J. Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn (of less than 33 weeks) with two-year neurological outcome: results of the prospective PREMAG trial. *Gynecol Obstet Fertil* 2008; 36:278-288.
15. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med*. 2008; 359(9):895-905.
16. The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: National clinical practice guidelines. Adelaide: The University of Adelaide, 2010 [cited 2013 Aug 5]. Available from: <http://www.adelaide.edu.au/arch/MagnesiumSulphate2010.pdf>
17. ACOG 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):669-7.