

Sulfato de magnésio: um avanço na neuroproteção fetal?

Magnesium sulfate: an improvement in fetal neuroprotection?

Tadeu Coutinho¹
Conrado Milani Coutinho²
Larissa Milani Coutinho³

Palavras-chave

Magnésio
Cuidado pré-natal
Nascimento prematuro
Paralisia cerebral
Fármacos neuroprotetores

Keywords

Magnesium
Prenatal care
Premature birth
Cerebral palsy
Neuroprotective agents

Resumo

A paralisia cerebral é a causa mais comum de deficiência motora na infância. É uma doença complexa e de caráter não progressivo, que se caracteriza por distúrbios motores secundários a lesões cerebrais ou a anomalias oriundas das fases iniciais de desenvolvimento do cérebro. O fator de risco mais importante para paralisia cerebral é 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. O risco da paralisia cerebral é tanto maior quanto menores a idade gestacional e o peso ao nascimento. Dessa forma, estratégias que se mostrarem efetivas para reduzir a paralisia cerebral nesses recém-nascidos 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 um promissor agente neuroprotetor fetal. Desde a década de 1990, estudos resultantes das suas indicações para prevenção das convulsões eclâmpticas ou para tocolise têm evidenciado uma redução nas taxas de paralisia cerebral e leucomalácia periventricular em prematuros. Publicações mais recentes, incluindo diretrizes internacionais, têm avançado na recomendação sobre os regimes terapêuticos e na construção de algoritmos para utilização do sulfato de magnésio como agente neuroprotetor fetal.

Abstract

Cerebral palsy is the most common cause of motor disability in childhood. It is a complex and non-progressive disorder, which is characterized by motor disturbances secondary to brain injuries or anomalies resulting from the early stages of brain development. The most important risk factor for the occurrence of cerebral palsy is preterm birth, which has increased significantly. As a result, the incidence of cerebral paralysis has also increased despite the improvement in the survival of preterm fetuses. The risk of cerebral palsy increases with the reduction of gestational age and birth weight. Thus, strategies that have proved effective in reducing cerebral palsy in these infants should be implemented in order to decrease their harmful effects on individuals and their families, on health services and society as a whole. Magnesium sulfate has been shown as a 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 publications, including international guidelines, have advanced in the recommendation on treatment regimens and the construction of algorithms for use of magnesium sulfate as a fetal neuroprotective agent.

Trabalho realizado no Serviço de Obstetrícia da Universidade Federal de Juiz de Fora – Juiz de Fora (MG), Brasil.

¹Professor Associado de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (FM-UJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

²Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

³Pós-graduanda (Mestrado) em Reprodução Humana na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil

Endereço para correspondência: Tadeu Coutinho – Rua Batista de Oliveira, 1070/1502 – CEP: 36010-532 – Juiz de Fora (MG), Brasil – E-mail: tcoutinhoj@yahoo.com.br.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Mesmo com a melhoria da sobrevivência dos recém-nascidos prematuros, resultante principalmente dos cuidados intensivos neonatais, o nascimento pré-termo persiste como um importante problema de saúde pública e uma causa líder de mortalidade perinatal e de morbidades graves de curto e longo prazos (cegueira, surdez, atraso no desenvolvimento e/ou outros comprometimentos neurológicos).

Na última década, as taxas de parto pré-termo atingiram 12,8% nos Estados Unidos da América (2009), 8,2% no Canadá (2004) e 8% na Austrália (2009)^{1,2} (D). No Brasil, segundo dados oficiais, o número de fetos prematuros entre os nascidos vivos foi 9,8% em 2011 (<http://www.datasus.gov.br/tabnet/sinasc>). Como a paralisia cerebral é uma das consequências neurológicas adversas mais frequentes do nascimento pré-termo, a sua prevalência também atinge níveis preocupantes: 2–2,5 casos/1.000 nascidos vivos² (D). Aproximadamente 42% de todos os casos de paralisia cerebral estão associados ao nascimento pré-termo³ (A). A lesão mais comumente associada à paralisia cerebral nos prematuros acomete a substância branca^{4,5} (A,D).

A paralisia cerebral é uma doença complexa que se caracteriza por disfunção motora e/ou postural, apresenta caráter permanente e não progressivo e pode ser reconhecida em fases precoces da vida. Os quatro principais tipos de paralisia cerebral são a espástica (tônus muscular aumentado), a discinética (movimentos sem controle ou lentos), a atáxica (dificuldades com equilíbrio e percepção de profundidade) e a mista. A maioria dos casos de paralisia cerebral (85–90%) é congênita e o tipo mais comum é a espástica, que afeta cerca de 80% dos indivíduos acometidos pela doença⁶ (D).

A origem perinatal da paralisia cerebral é mais frequente na prematuridade que no termo (49% versus 35%), e 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 22–27 semanas de gestação, 6,2% entre 28–31 semanas, 0,7% entre 32–36 semanas e 0,1% no termo da gravidez³ (A). Um quarto de todos os casos de paralisia cerebral ocorre antes de 34 semanas de gravidez⁵ (D). Devido à sua associação com parto pré-termo, as gestações múltiplas também contribuem para um risco maior de paralisia cerebral, que aumenta 8 vezes na gravidez dupla e 47 vezes na gestação tripla⁷ (C).

Como não existe cura 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. Segundo estimativa dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em 2003, o gasto médio com os cuidados de saúde, o prejuízo na produtividade e os custos sociais

durante a vida de uma pessoa com paralisia cerebral pode alcançar US\$ 1 milhão⁸ (C). Dessa forma, devido às suas graves consequências emocionais e econômicas, todas as estratégias que possam ser empregadas para reduzir a ocorrência da paralisia cerebral devem ser sempre avaliadas e, quando se mostrarem efetivas, a sua utilização deve ser implementada.

Entre as várias drogas utilizadas na tentativa de proteger os recém-nascidos prematuros de complicações neurológicas, o sulfato de magnésio ($MgSO_4$) tem sido objeto de um número crescente de estudos desde a última década. Entretanto, a despeito de o $MgSO_4$ ser a droga de escolha para prevenção e controle da eclâmpsia, a ausência de consenso sobre os regimes terapêuticos (doses, frequência e duração) e a segurança da sua utilização como agente neuroprotetor justifica uma discussão mais ampla sobre todas as questões ainda pendentes.

Metodologia

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, no período entre 1990 e 2013. Utilizou-se a combinação dos seguintes descritores na língua portuguesa: magnésio; cuidado pré-natal; nascimento prematuro; paralisia cerebral; fármacos neuroprotetores. Na língua inglesa, foram pesquisados os seguintes descritores: *magnesium; prenatal care; premature birth; cerebral palsy; neuroprotective agents*.

A seleção inicial dos artigos foi realizada com base em seus títulos e resumos e foram selecionadas 199 publicações. Quando relacionadas ao tema, buscou-se o texto completo. A partir desse levantamento, foi utilizado um total de 28 referências para esta revisão, priorizando as publicações mais recentes e com melhor nível de evidência (estudos randomizados controlados, revisões sistemáticas e metanálises), além de diretrizes de importantes entidades científicas internacionais, em relação ao uso do $MgSO_4$ como agente neuroprotetor fetal.

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

A possibilidade de associação entre a administração do $MgSO_4$ e a diminuição subsequente das taxas de morbidades neurológicas neonatais foi aventada inicialmente por alguns estudos observacionais da década de 1990. Apenas a partir da última década, ensaios clínicos controlados randomizados mais amplos forneceram evidências acerca dos efeitos do $MgSO_4$ na redução do risco de paralisia cerebral

nos fetos nascidos prematuramente. Os resultados desses estudos embasaram a publicação de revisões sistemáticas/metanálises e, também, de artigos opinativos e de diretrizes por respeitadas entidades científicas internacionais.

Ainda assim, algumas questões importantes permanecem sem respostas adequadas. Como exemplo, o mecanismo exato pelo qual o $MgSO_4$ previne danos no cérebro fetal ainda não foi plenamente elucidado. Porém, há várias ações biologicamente plausíveis que podem contribuir para seu efeito neuroprotetor nos prematuros. Na espécie humana, a droga exerce um papel essencial em processos-chave intracelulares, tais como glicólise, fosforilação oxidativa, síntese proteica, agregação dos ácidos nucleicos e manutenção da integridade da membrana plasmática. Em animais, a ação do $MgSO_4$ ocorre por meio da prevenção do acometimento cerebral pós-hipóxico, ao bloquear a liberação excessiva de glutamato nos canais de cálcio. Como o cérebro fetal e o neonatal parecem ser mais suscetíveis às lesões decorrentes da liberação do glutamato, as drogas que bloqueiam os receptores desse neurotransmissor, como ocorre com o $MgSO_4$, podem reduzir o risco de injúria cerebral no período perinatal¹ (D).

Quanto às dúvidas relacionadas à segurança do uso antenatal do $MgSO_4$, em maio de 2013, a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) posicionou-se contra a utilização tocolítica da droga por mais de 5–7 dias, devido principalmente à possibilidade de ocorrer alterações ósseas (hipocalcemia, osteopenia e fraturas) no recém-nascido, e alterou a classificação de risco gestacional da droga de A para D^o (D). No entanto, a administração antenatal do $MgSO_4$ como neuroprotetor fetal tem sido indicada apenas em períodos mais curtos (máximo: 24 horas) e na iminência de parto pré-termo. Futuras pesquisas serão necessárias para avaliar se existe alguma relação entre o tratamento de curta duração com o $MgSO_4$ e a ocorrência de anormalidades ósseas no neonato.

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

Estudos observacionais

Em 1992, ocorreu o primeiro relato da associação do $MgSO_4$ 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)¹⁰ (B). Nelson e Grether, em 1995, utilizando dados derivados do projeto *California Cerebral Palsy*, publicaram um estudo caso-controle que investigou a associação entre a administração de $MgSO_4$ a portadoras de gestação única e a menor prevalência de paralisia cerebral nos recém-nascidos com peso inferior a 1.500 g. O grupo controle foi constituído randomicamente por nascidos vivos com menos de 1.500 g pertencentes à mesma população. A administração do $MgSO_4$ a mulheres em trabalho de parto associou-se a uma redução signifi-

cativa 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 confundidores¹¹ (B). No entanto, esse estudo não concluiu sobre a dose ideal, a idade gestacional adequada e o melhor período pré-parto para administração da droga. A seguir, avaliando populações diferentes e faixas variadas de peso ao nascimento, outros estudos observacionais revelaram resultados conflitantes acerca da relação entre o uso antenatal do $MgSO_4$ e a redução da paralisia cerebral nos recém-nascidos^{12,15} (B). Como consequência, tornou-se necessária a realização de novas pesquisas prospectivas randomizadas para elucidar essa relação porque, além de amostras pequenas, a maioria desses estudos iniciais apresentou limitações em seu desenho (tipo caso-controle ou coorte retrospectivo) e muitos fatores confundidores, tais como complicações obstétricas maternas e o fato de que o $MgSO_4$ não foi empregado primariamente com objetivo de neuroproteção fetal.

Estudos randomizados controlados

Entre os ensaios randomizados controlados mais relevantes sobre a ação intrauterina do $MgSO_4$ como agente neuroprotetor fetal, são citados e analisados com maior frequência na literatura o *Magnesium And Neurological Endpoints Trial* (MagNET) (2002), o *Magnesium Sulphate For Prevention Of Eclampsia Trial* (Magpie) (2002), o *Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate* (ACTOMgSO₄) (2003), o *PREMAG trail* (2008) e o *Beneficial Effects Of Antenatal Magnesium Sulfate* (BEAM) study (2008). Um resumo das características mais relevantes desses estudos pode ser observado na Tabela 1.

No estudo MagNET (2002), foram recrutadas 149 mulheres norte-americanas em trabalho de parto entre 25 e 33 semanas gestacionais. Foram obedecidas duas estratégias de tratamento com o $MgSO_4$: tocolise ou neuroproteção. As pacientes em trabalho de parto ativo, com dilatação cervical de até 4 cm, foram randomizadas para tocolise com $MgSO_4$ (4 g *bolus*; manutenção intravenosa [IV] de 2–3 g/hora) ou um tocolítico alternativo. Cinquenta e sete mulheres (59 crianças) com dilatação cervical superior a 4 cm foram consideradas candidatas à terapia neuroprotetora e randomizadas para receber dose única de $MgSO_4$ (4 g *bolus*) ou placebo. O desfecho primário foi uma combinação de resultados pediátricos adversos — mortalidades neonatal e infantil, leucomalácia periventricular, hemorragia intraventricular e paralisia cerebral — no seguimento de 165 crianças até 18 meses de idade corrigida. Não houve diferença significativa nas taxas de paralisia cerebral entre as crianças dos grupos medicadas e não medicadas com o $MgSO_4$ (risco relativo [RR] 0,94; IC95% 0,20–4,53). O estudo foi interrompido prematuramente devido ao aumento da mortalidade das crianças expostas ao $MgSO_4$ (RR 9,4; IC95% 1,2–71,9). Tais dados contrastam com as conclusões de

Tabela 1 - Características dos principais estudos randomizados controlados sobre a neuroproteção fetal com sulfato de magnésio

Autor/Estudo	Idade gestacional (randomização)	Objetivo do tratamento	Regime do MgSO ₄	Comparação
Mittendorf et al. ¹⁶ (MagNET)	25–33 semanas	-Tocólise (dilatação cervical: <4 cm) -Neuroproteção fetal (dilatação: ≥4 cm)	4 g <i>bolus</i> ; manutenção: 2–3 g/hora IV 4 g <i>bolus</i> (sem repetição)	Tocolítico alternativo Placebo
Magpie Trial ¹⁷	<37 semanas	-Neuroproteção materna (pré-eclâmpsia)	4 g IV (10–15 minutos); manutenção (24 horas): 1 g/hora IV ou 5 g IM de 4/4 horas (sem retratamento)	Placebo
Crowther et al. ¹⁹ (ACTOMgSO ₄)	<30 semanas	-Neuroproteção fetal	4 g IV (20 minutos); manutenção (24 horas ou parto): 1 g/hora IV (sem retratamento)	Placebo
Marret et al. ²⁰ (PREMAG)	<33 semanas	-Neuroproteção fetal	4 g IV (20 minutos; sem retratamento)	Placebo
Rousse et al. ²¹ (BEAM)	24–32 semanas	-Neuroproteção fetal	6 g IV (20–30 minutos); manutenção: 2 g/hora; 12 horas ou parto; retratamento permitido)	Placebo

MgSO₄ sulfato de magnésio; IV: intravenosa; IM: intramuscular.

publicações posteriores e mais abrangentes, podendo ter sido influenciados pelo menor tamanho da amostra e, também, porque os principais eventos que contribuíram para os resultados desta pesquisa foram hemorragia intraventricular e óbito, e não paralisia cerebral. Os critérios utilizados para diagnosticar e para avaliar a gravidade da paralisia cerebral não foram mencionados nesse estudo¹⁶ (A).

O estudo multinacional Magpie (2002) apresentou características diferenciadas: não foi desenhado especificamente para avaliar a neuroproteção fetal e, sim, para prevenção de eclâmpsia em portadoras de pré-eclâmpsia grave (10.141 gestantes); abrangeu todas as idades gestacionais; foi conduzido em 19 países de 5 continentes e recrutou predominantemente gestantes de nações em desenvolvimento (80%). As pacientes foram randomizadas para receber MgSO₄ ou placebo. A dose inicial foi de 4 g IV em 10–15 minutos, seguida de 1 g/hora IV ou 5 g a cada 4 horas, por via intramuscular (IM), durante 24 horas. A administração do MgSO₄ diminuiu pela metade o risco de eclâmpsia (RR 0,42; IC95% 0,29–0,60), porém a redução do risco de óbito materno não apresentou significância estatística (RR 0,55; IC95% 0,26–1,14). No seguimento aos 18 meses de idade corrigida (2.895 crianças), não houve diferenças significativas nos resultados do desfecho primário de óbito ou deficiência neurosensorial (15,0 *versus* 14,1%; RR 1,06; IC95% 0,90–1,25), de deficiência neurosensorial (1,3 *versus* 1,9%; RR 0,72; IC95% 0,40–1,29) ou de óbito (13,8 *versus* 12,5%; RR 1,11; IC95% 0,93–1,32) entre as crianças expostas ao MgSO₄ ou ao placebo, respectivamente^{17,18} (A).

Em 2003, Crowther et al. publicaram os resultados do estudo ACTOMgSO₄, que obedeceu a um desenho específico para avaliar a neuroproteção fetal. Foram randomizadas 1.062 mulheres australianas e neozelandesas (1.255 crianças) com menos de 30 semanas de gestação e com expectativa de parto até 24 horas após o recrutamento. A dose de ataque do MgSO₄ foi de 4 g IV em 20 minutos, seguida de 1 g/hora IV por, no máximo, 24 horas. Não foram administrados cursos repetidos de tratamento. Em comparação com a utilização do

placebo, aos dois anos de idade corrigida, as reduções decorrentes da administração do MgSO₄ nos objetivos primários do estudo não foram estatisticamente significativas: mortalidade pediátrica total (13,8 *versus* 17,1%; RR 0,83; IC95% 0,64–1,09), paralisia cerebral (6,8 *versus* 8,2%; RR 0,83; IC95% 0,54–1,27) e resultado combinado de óbito ou paralisia cerebral (19,8 *versus* 24,0%; RR 0,83; IC95% 0,66–1,03). Mesmo desprovidos de significância estatística, os tamanhos médios dessas reduções foram considerados potencialmente importantes sob o ponto de vista clínico. Ademais, ocorreram diminuições significativas na disfunção motora grossa substancial (3,4 *versus* 6,6%; RR 0,51; IC95% 0,29–0,91) e no resultado combinado de óbito ou disfunção motora grossa substancial (17,0 *versus* 22,7%; RR 0,75; IC95% 0,59–0,96). A disfunção motora grossa substancial foi definida como incapacidade para caminhar sem assistência. Como conclusão do estudo, a administração do MgSO₄ à gestante imediatamente antes do parto pré-termo precoce pode melhorar desfechos pediátricos importantes, sem ocasionar efeitos adversos graves¹⁹ (A).

O estudo PREMAG (2007), realizado por Marret et al., incluiu 573 mulheres francesas (688 crianças) com menos de 33 semanas de gravidez e com expectativa ou planejamento de parto até 24 horas pós-randomização. Foi administrada uma única dose IV de MgSO₄ (4 g) ou de placebo, em 30 minutos. Não houve repetição de cursos de tratamento. O desfecho principal da pesquisa foi a existência de dano à substância branca cerebral do recém-nascido, cujo diagnóstico foi realizado por ultrassonografia craniana no período neonatal. Também foram descritos dados do seguimento das crianças sobreviventes até dois anos de idade corrigida. As combinações de paralisia cerebral ou óbito e de disfunção motora grave ou óbito foram consideradas desfechos secundários. Ainda que sem significância estatística, constatou-se uma forte tendência para proteção contra o desfecho combinado de paralisia cerebral ou óbito com o uso do MgSO₄ (RR 0,65; IC95% 0,42–1,03), sinalizando um potencial clínico importante.

Ocorreu também um efeito protetor do MgSO_4 contra o desfecho combinado de disfunção motora grave ou óbito (RR 0,62; IC95% 0,41–0,93). Nenhuma complicação materna grave foi observada no grupo tratado com MgSO_4 . Os autores concluíram que, devido aos seus efeitos benéficos e segurança, a utilização de baixas doses de MgSO_4 para prevenção de deficiências neurológicas nas crianças com muito baixo peso deve ser discutida pelo menos no contexto de ensaios clínicos, seja em tratamentos isolados ou combinados²⁰ (A).

O estudo multicêntrico BEAM (2008) incluiu 2.241 grávidas norte-americanas (2.444 crianças) com risco iminente de parto entre 24 e 31 semanas. As gestantes foram divididas randomicamente para receber MgSO_4 (6 g IV seguidas da infusão de 2 g/hora) ou placebo. A administração do MgSO_4 foi interrompida nos casos em que o parto não ocorreu dentro de 12 horas e que renunciava não ser iminente. O desfecho primário abrangeu a combinação de óbito fetal ou óbito infantil com um ano de idade corrigida ou a presença de paralisia cerebral moderada/grave com dois anos ou mais de idade corrigida. Não houve diferença significativa entre os desfechos primários dos grupos que receberam MgSO_4 e placebo (11,3 *versus* 11,7%; RR 0,97; IC95% 0,77–1,23). Entretanto, em uma análise secundária pré-especificada, a taxa de paralisia cerebral moderada/grave foi significativamente menor no grupo que recebeu MgSO_4 (1,9 *versus* 3,5%; RR 0,55; IC95% 0,32–0,95). Quando separadas as idades gestacionais no momento da randomização (<28 *versus* ≥28 semanas), apenas as crianças com menos de 28 semanas apresentaram redução significativa de paralisia moderada/grave. O risco de óbito foi similar nos dois grupos (9,5 *versus* 8,5%; RR 1,12; IC95% 0,85–1,47). Esse dado sugere que a menor incidência de paralisia cerebral no grupo que recebeu MgSO_4 não foi simplesmente consequência do aumento da mortalidade e que, portanto, um número maior de sobreviventes poderia ter se beneficiado com o tratamento. Não ocorreram efeitos adversos maternos graves²¹ (A). Uma análise secundária dos resultados desse estudo, publicada em 2012, concluiu não haver associação entre a concentração umbilical do MgSO_4 e a necessidade de ressuscitação do neonato na sala de parto (OR 0,92 para cada aumento de 1,0 mEq/L de Mg; IC95% 0,83–1,03)²² (A).

Revisões sistemáticas/metanálises

Os cinco estudos supracitados (MagNET, Magpie, ACTOMg- SO_4 , PREMAG e BEAM) foram objetos de uma revisão Cochrane e de pelo menos duas importantes metanálises, todas publicadas recentemente.

A revisão sistemática da Biblioteca Cochrane, atualizada em 2009, analisou os dados de 6.145 crianças prematuras que foram expostas ao MgSO_4 no ambiente intrauterino. Constatou-se que a administração antenatal do MgSO_4 a mulheres com risco de parto

pré-termo diminuiu substancialmente o risco de paralisia cerebral (RR 0,68; IC95% 0,54–0,87) e de disfunção motora grossa substancial (RR 0,61; IC95% 0,44–0,85) em seus filhos. Para prevenir um caso de paralisia cerebral, o número necessário para tratar (NNT) foi 63 (IC95% 43–155). Não se observou redução significativa na mortalidade pediátrica (RR 1,04; IC95% 0,92–1,17). Ocorreu um aumento de efeitos adversos menores no grupo tratado, mas não houve acréscimo significativo nas complicações maternas graves. Baseados nos resultados da revisão, os autores concluíram que o efeito neuroprotetor fetal do MgSO_4 é um fato estabelecido e que, devido aos efeitos benéficos da droga sobre a função motora grossa substancial na primeira infância, avaliações posteriores devem ser realizadas para determinar a presença ou ausência de efeitos neurológicos tardios potencialmente importantes, particularmente nas funções motora ou cognitiva²³ (A). O mesmo grupo de pesquisadores australianos publicou informações adicionais em duas outras revisões Cochrane. Segundo Bain, Middleton e Crowther²⁴, apesar da forte evidência da ação neuroprotetora fetal do MgSO_4 , nenhum estudo que comparou os diferentes regimes de tratamento foi concluído e é necessária a realização de novas investigações²⁴ (A). Em outra revisão ainda mais recente, Nguyen et al.²⁵ concluíram que não há evidências atuais suficientes para avaliar a eficácia e a segurança da utilização do MgSO_4 com a finalidade de neuroproteção nas gestações a termo²⁵ (A).

Conde-Agudelo e Romero⁴ selecionaram inicialmente 331 estudos ao realizar uma revisão sistemática e metanálise sobre a ação neuroprotetora do MgSO_4 . As publicações incluídas foram as mesmas da revisão Cochrane, porém os autores consideraram os dois subgrupos de tratamento do estudo MagNET (tocolítico e neuroprotetor) como pesquisas independentes. Foram incluídas 4.796 mulheres (5.357 crianças) com risco de parto pré-termo antes de 34 semanas de gestação. A administração do MgSO_4 associou-se com redução significativa dos riscos de paralisia cerebral (RR 0,69; IC95% 0,55–0,88), paralisia cerebral moderada/grave (RR 0,64; IC95% 0,44–0,92) e disfunção cerebral grossa substancial (RR 0,60; IC95% 0,43–0,83). O NNT para prevenir um caso de paralisia cerebral com MgSO_4 foi 52 (IC95% 31–154). Não houve aumento do risco total de mortalidade pediátrica (RR 1,01; IC95% 0,89–1,14). Um acréscimo de efeitos adversos menores ocorreu nas gestantes que receberam MgSO_4 . Os autores concluíram que o MgSO_4 administrado a gestantes com risco de parto antes de 34 semanas gestacionais reduz o risco de paralisia cerebral⁴ (A).

Em outra metanálise, Costantine e Weiner²⁶ também analisaram as informações dos cinco estudos incluídos na revisão Cochrane e na metanálise de Conde-Agudelo e Romero (total: 5.235 crianças). No entanto, esse estudo 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 MgSO_4 antes de 32–34 semanas, não houve redução do desfecho combinado de óbito ou paralisia cerebral (RR 0,92; IC95% 0,83–1,03). Porém, ocorreram reduções significativas de paralisia cerebral (RR 0,70; IC95% 0,55–0,89), paralisia cerebral moderada/grave (RR 0,60; IC95% 0,43–0,84) e óbito ou paralisia cerebral moderada/grave (RR 0,85; IC95% 0,73–0,99), sem um aumento evidente do risco de óbito (RR 1,01; IC95% 0,89–1,14). Nesse subgrupo, o NNT para prevenir um caso de paralisia cerebral entre os sobreviventes até 18–24 meses corrigidos foi 56 (IC95% 34–164). Nos casos com randomização antes de 30 semanas de gravidez, os resultados de três estudos (ACTOMgSO₄, Magpie, BEAM) foram similares: desfecho combinado de óbito ou paralisia cerebral (RR 0,91; IC95% 0,81–1,03); paralisia cerebral (RR 0,69; IC95% 0,52–0,92); paralisia cerebral moderada/grave (RR 0,54; IC95% 0,36–0,80); óbito ou paralisia cerebral moderada/grave (RR 0,84; IC95% 0,71–0,99); e risco de óbito (RR 1,00; IC95% 0,87–1,15). Nesse segundo subgrupo, o NNT para prevenir um caso de paralisia cerebral até 18–24 meses de idade corrigida foi 46 (IC95% 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; IC95% 0,75–0,99) e da paralisia cerebral (RR 0,71; IC95% 0,55–0,91), sem aumento do risco de óbito (RR 0,95; IC95% 0,80–1,13). Quanto à paralisia moderada/grave, nesse grupo, os resultados foram idênticos aos da randomização antes de 32–34 semanas. O NNT para prevenir um caso de paralisia cerebral foi 52 (IC95% 30–184)²⁶ (A).

Diretrizes

Nos últimos anos, em decorrência do número crescente de publicações sobre a administração antenatal do MgSO_4 , importantes entidades e sociedades científicas internacionais se posicionaram sobre a sua utilização como neuroprotetor fetal.

Segundo o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e a *Society for Maternal-Fetal Medicine*, em março de 2010, as evidências disponíveis sugerem que a administração do MgSO_4 antes do parto pré-termo precoce reduz o risco de paralisia cerebral nas crianças sobreviventes. Não foi emitida opinião oficial sobre a idade gestacional limítrofe para realização do tratamento. Aos médicos que pretendem aderir à conduta, foram recomendadas participações em diretrizes específicas sobre critérios de inclusão, doses, tocólise concorrente e monitorização de acordo com um dos maiores ensaios clínicos já publicados²⁷ (D).

Também em março de 2010, uma diretriz australiana foi publicada pelo *Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel*. A utilização antenatal do MgSO_4 foi recomendada para mulheres com risco iminente de parto pré-termo precoce (<30 semanas gestacionais), nas seguintes doses: 4 g IV (20–30 minutos) seguidas de 1 g/hora IV. Esse regime de tratamento deve continuar até o parto ou por 24 horas, o que ocorrer primeiro. Não houve repetição de cursos de tratamento. A recomendação para obedecer ao limite de 30 semanas gestacionais baseou-se em duas considerações: a) não foi demonstrado um 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. Além das principais recomendações, que estão expostas de forma resumida na Tabela 2, a diretriz 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 (ex.: sofrimento fetal grave ou hemorragia anteparto), o parto não deve ser protelado para administração do MgSO_4 ; 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 (1 g IV – 10 mL a 10% – administração lenta) pode ser utilizado se houver preocupação clínica com a possibilidade de depressão respiratória materna¹ (D).

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 *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 prematura 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 no Quadro 1² (D).

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) 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, no entanto, que as gestantes sejam advertidas sobre o aumento dos efeitos adversos menores (rubor, náuseas e vômitos, sudorese e problemas no local da injeção) associados à medicação⁵ (D).

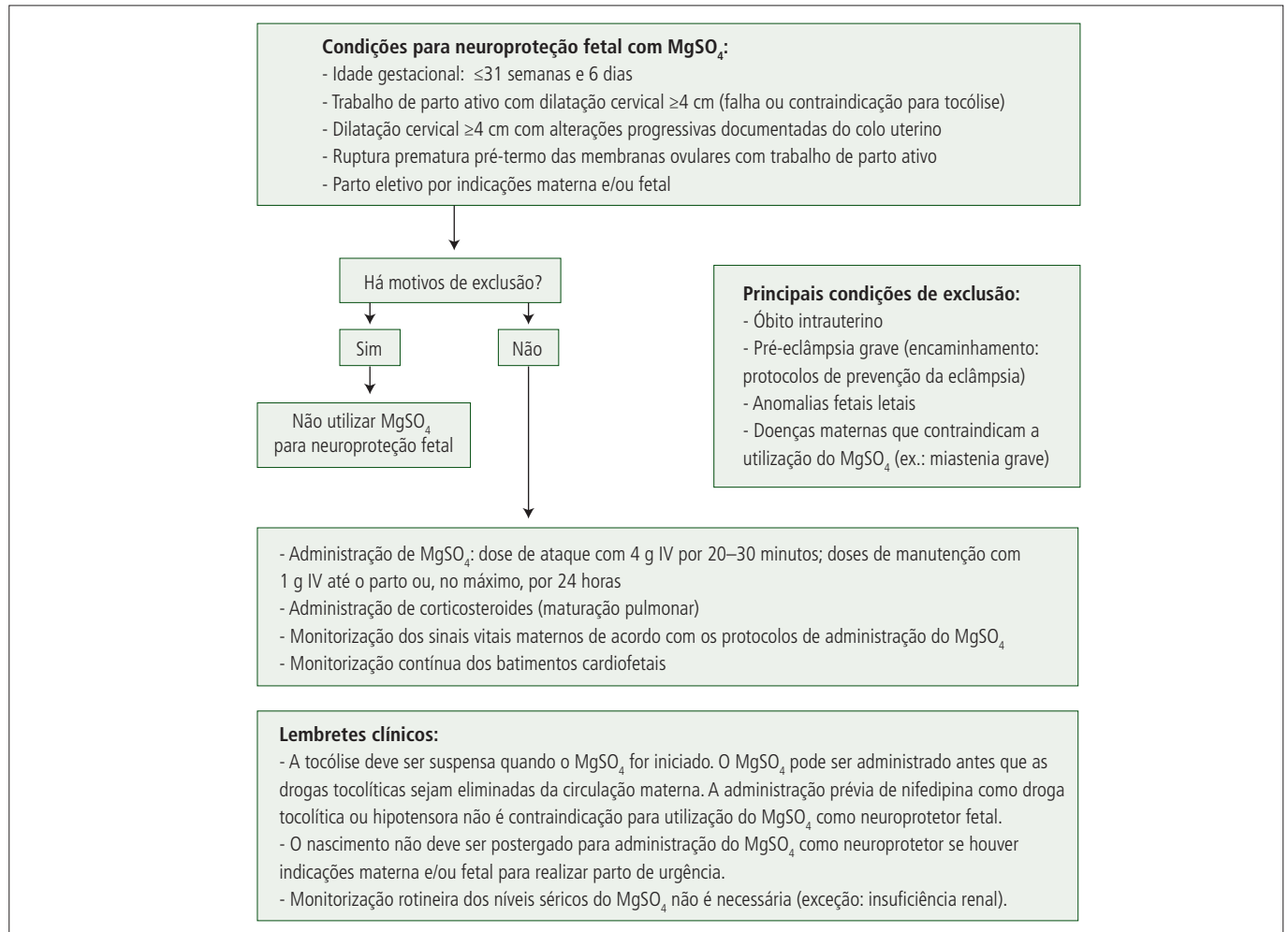
Como um exemplo mais recente da expansão do uso do $MgSO_4$ para prevenção da paralisia cerebral, em abril de 2013, o *Institute of Obstetricians and Gynaecologists of the Royal College of Physicians of Ireland* também publicou diretriz com conteúdo

Tabela 2 - Resumo das recomendações clínicas da diretriz do *Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel*¹

Recomendações clínicas	Grau de recomendação
-Administração antenatal do $MgSO_4$ para neuroproteção fetal em mulheres com risco de parto pré-termo precoce:	A
- Idade gestacional inferior a 30 semanas	B
- Parto planejado ou previsto definitivamente para as próximas 24 horas (parto planejado: se possível, iniciar 4 horas antes)	A
- Doses: 4 g IV (20–30 minutos) seguidas de 1 g/hora IV até o parto ou por 24 horas (o que ocorrer primeiro), sem nenhuma repetição imediata de doses	C
- Independente de:	
- Número de fetos (gestação única ou múltipla)	B
- Etiologia do risco de parto pré-termo precoce	B
- Paridade	B
- Via de antecipação do parto	B
- Corticoprofilaxia	B

$MgSO_4$, sulfato de magnésio; IV: intravenosa.

Quadro 1 - Algoritmo para seleção de candidatas e administração de $MgSO_4$ como neuroprotetor fetal (baseado no *SOGC Clinical Practice Guideline: Magnesium sulphate for fetal neuroprotection*²)



$MgSO_4$; sulfato de magnésio; IV: intravenosa.

semelhante ao da SOGC, incluindo a obediência ao limite de 32 semanas gestacionais²⁸ (D).

Considerações finais

Algumas indagações importantes sobre a ação neuroprotetora fetal do MgSO₄ ainda não foram plenamente respondidas. A etiologia do parto pré-termo influencia na eficácia do tratamento? O benefício é máximo em algum período específico da gravidez? Quais são as doses mais efetivas e o tempo mínimo de utilização antes do parto?

Entretanto, a despeito da necessidade premente de resposta a tais questões, a inexistência de cura para a paralisia cerebral e as evidências crescentes de que a administração do MgSO₄ representa,

na atualidade, o método mais promissor de neuroprevenção 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 relatadas nos principais estudos, além da familiaridade da maioria dos obstetras com o emprego do MgSO₄ como anticonvulsivante e tocolítico, também contribuem para difundir a sua administração como droga neuroprotetora.

No contexto atual, é aconselhável que a indicação do MgSO₄ com finalidade neuroprotetora fetal seja precedida da elaboração de protocolos institucionais, cujo conteúdo deve incluir as principais orientações das diretrizes já existentes. Pelas mesmas razões, é conveniente que o tratamento seja precedido da discussão dos seus riscos e benefícios com as pacientes e seus familiares.

Leituras suplementares

1. 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>>
2. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(5):516-29.
3. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, 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.
4. 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.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Scientific Impact Paper No. 29. Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy following Preterm Birth. August 2011 [cited 2013 Aug 15]. Available from: <<http://www.rcog.org.uk>>
6. Centers for Disease Control and Prevention. What is cerebral palsy? [cited 2013 Aug 15]. Available from: <<http://www.cdc.gov/ncbddd/dd/ddcp.htm>>
7. 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.
8. Honeycutt A, Dunlap L, Chen H, al Homs G, Grosse S, Schendel D. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment-United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53(3):57-9.
9. Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. Magnesium Sulfate: Drug Safety Communication – Recommendation Against Prolonged Use in Pre-term Labor. [cited 2013 Aug 15]. Available from: <<http://www.fda.gov/cder/index.html>>
10. 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.
11. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics.* 1995;95(2):263-9.
12. Paneth N, Jetton J, Pinto-Martin J, Susser M and the Neonatal Brain Hemorrhage Study Analysis Group. Magnesium sulfate in labor and risk of neonatal brain lesions and cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatrics.* 1997;99(5):E1.
13. Kimberlin DF, Hautz JC, Goldenberg RL, Bottoms SF, Iams JD, Mercer B, et al. The effect of maternal magnesium sulfate treatment on neonatal morbidity in \leq 1000-gram infants. *Am J Perinatol.* 1998;15(11):635-41.
14. Boyle CA, Yeargin-Allsopp M, Schendel DE, Holmgren P, Oakley GP. Tocolytic magnesium sulfate exposure and risk of cerebral palsy among children with birth weights less than 1,750 grams. *Am J Epidemiol.* 2000;152(2):120-4.
15. Cahill AG, Stout MJ, Caughey AB. Intrapartum magnesium for prevention of cerebral palsy: continuing controversy? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;2(2):122-7.
16. 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.
17. The Magpie Trial Collaborative 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.
18. Magpie Trial Follow-up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG.* 2007;114(3):289-99.
19. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(20):2669-76.
20. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot M-F, Bénichou J on behalf of the PREMAG trial group. Magnesium sulfate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomized, controlled PREMAG trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 2007;114(3):310-8.
21. 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.
22. Johnson LH, Mapp DC, Rouse DJ, Spong CY, Mercer BM, Leveno KJ, et al. Association of Cord Blood Magnesium Concentration and Neonatal Resuscitation. *J Pediatr.* 2012;160(4):573-7.
23. 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:CD004661.
24. Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD009302.
25. Nguyen TM, Crowther CA, Wilkinson D, Bain E. Magnesium sulphate for women at term for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD009395.
26. Costantine MM, Weiner SJ, for the Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2, Pt 1):354-64.
27. 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):669-71.
28. Institute of Obstetricians and Gynaecologists of the Royal College of Physicians of Ireland. Clinical Practice Guideline. Antenatal Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. [cited 2013 Aug 15]. Available from: <http://www.rcpi.ie/content/docs/000001/780_5_media.pdf>