



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE SAÚDE MATERNO INFANTIL**  
**MESTRADO EM SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

**HANNAH IORIO DIAS**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA EXPOSIÇÃO ANTENATAL AO SULFATO DE  
MAGNÉSIO EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS.**

**FORTALEZA**

**2018**

**HANNAH IORIO DIAS**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA EXPOSIÇÃO ANTENATAL AO SULFATO DE  
MAGNÉSIO EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Saúde Materno Infantil da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher e da Criança. Área de concentração: Atenção Integrada e Multidisciplinar à Saúde Materno-Infantil.

Orientador: Francisco Herlânio Costa  
Carvalho

**FORTALEZA**

**2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- D532a Dias, Hannah Iório.  
AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA EXPOSIÇÃO ANTENATAL AO SULFATO DE MAGNÉSIO EM  
RECÊM-NASCIDOS PREMATUROS. / Hannah Iório Dias. – 2018.  
90 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional  
em Saúde da Mulher e da Criança, Fortaleza, 2018.  
Orientação: Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho.
1. Prematuridade. 2. Neuroproteção. 3. Sulfato de magnésio. 4. Morbidade. 5. Mortalidade. I. Título.  
CDD 610
-

**HANNAH IORIO DIAS**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA EXPOSIÇÃO ANTENATAL AO SULFATO DE  
MAGNÉSIO EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Saúde Materno Infantil da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher e da Criança. Área de concentração: Atenção Integrada e Multidisciplinar à Saúde Materno-Infantil.

Orientador: Francisco Herlânio Costa  
Carvalho

Aprovada em: 27/02/2018.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Helvécio Neves Feitosa  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Alisson Menezes Araújo Lima  
Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC)

A Deus

Aos que me apoiam e me incentivam, em especial à minha família.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder a graça da vida e de estar com saúde nesse momento para finalizar mais essa etapa em minha vida. Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas.

Aos meus pais, Ana e Abraão, exemplos de integridade e competência, por todos os valores transmitidos e por não medirem esforços para realização de todos os meus sonhos.

A minha irmã Lena, primeira amiga e companheira nas lutas da vida.

Ao meu filho Matheus e meu esposo Ewerton, meus grandes amores, por estarem ao meu lado em todos os momentos, principalmente os de maior angústia, pela compreensão nos momentos de ausência e paciência, quando eu mesma não tive.

Ao Prof. Dr. Edson Lucena, pelo incentivo desde a seleção no mestrado, pela inspiração e apoio em todos os momentos.

Ao Prof. Dr. Herlânio Costa, meu orientador, um agradecimento especial por todos os ensinamentos, pela paciência e pela competência de dar o direcionamento a este trabalho.

Aos Prof. Dr. Helvécio Feitosa e Alisson Menezes, pelo aceite em participar da banca e por todas as contribuições para enriquecimento desse trabalho.

Aos meus colegas do mestrado, pelos momentos de colaboração mútua e agradável convívio. Vocês foram verdadeiros presentes de Deus em minha vida.

Aos meus amigos farmacêuticos da MEAC, pela força nos momentos de grande dificuldade e que muito colaboraram para que eu pudesse participar desse curso de mestrado e para a conclusão deste trabalho.

Ao corpo docente do Mestrado em Saúde da Mulher e da Criança da UFC, pelos conhecimentos transmitidos, que contribuíram de forma substancial para o aprimoramento do saber científico; em especial ao Prof. Dr. João Amaral, por todo entusiasmo transmitido e dedicação em tornar o nosso mestrado cada vez melhor. Foi uma honra conviver com pessoas tão competentes e admiráveis como vocês.

À Iranilde, que muito nos ajudou no decorrer destes dois anos, tornando-se uma grande amiga. Você foi essencial para que concluíssemos nossos trabalhos!

À Samilly Oliveira, que, além da ajuda incansável na coleta dos dados, me deu muita força nos momentos mais difíceis e não me deixou desistir.

Por fim, a todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para que esse trabalho fosse concluído.

“O que sabemos é uma gota; o que ignoramos é um oceano”.

Isaac Newton

## RESUMO

O parto prematuro é um importante fator relacionado com a morbimortalidade neonatal, e ainda permanece entre as complicações obstétricas mais comuns, apesar dos estudos voltados para sua prevenção. Diferentes tratamentos têm sido avaliados para melhorar os desfechos desses recém-nascidos, dentre os quais destaca-se a utilização de sulfato de magnésio ( $MgSO_4$ ) antenatal como neuroprotetor, para reduzir o risco de paralisia cerebral e de disfunções motoras grosseiras. Como alguns resultados acerca deste uso são controversos em relação aos efeitos e segurança, essa pesquisa teve como objetivo avaliar os resultados neonatais de prematuros menores que 34 semanas de idade gestacional, decorrentes da exposição ao sulfato de magnésio antes do nascimento. Realizou-se uma coorte retrospectiva com bebês nascidos no período entre setembro de 2014 e setembro de 2016, em uma maternidade brasileira terciária, referência para assistência materna e neonatal. Hemorragia peri-intraventricular (HPIV) e outros desfechos neonatais a curto prazo (variáveis dependentes) foram comparados entre prematuros expostos e não expostos ao sulfato de magnésio antenatal. Dos 357 bebês elegíveis, 191 (53,5%) foram expostos (cujas mães receberam sulfato de magnésio), entre os quais 34% a indicação do uso foi exclusivamente para neuroproteção fetal. Em relação aos desfechos neonatais foram estatisticamente significativos o índice de Apgar no 5º minuto  $< 7$  (5,2% nos expostos ao  $MgSO_4$  vs. 11,5% nos não expostos; 0,495 [0,191-0,941],  $p = 0,035$ ), reanimação ao nascer (42,4% nos expostos e 53% nos não expostos; 1,532 [1,008-2,329],  $p = 0,046$ ), doença metabólica óssea (11,5% nos expostos e 19,3% nos não expostos; 0,545 [0,303-0,982],  $p = 0,043$ ), enterocolite necrosante (0% nos expostos ao  $MgSO_4$  vs. 4,2% nos não expostos;  $p < 0,01$ ) e infecção neonatal (79,1% nos expostos ao  $MgSO_4$  vs. 68,7% nos não expostos; 1,722 [1,067-2,779];  $p = 0,026$ ). Foram a óbito, durante o período de internação hospitalar, 36 bebês (9,4% no grupo expostos ao  $MgSO_4$  vs. 11,8% no grupo não exposto; 1,357 [0,676-2,723];  $p = 0,390$ ). Essa coorte mostrou que a utilização antenatal de sulfato de magnésio até 34 semanas associou-se com menor prevalência de algumas morbidades neonatais (baixos escores de Apgar, necessidade de reanimação, enterocolite necrosante e doença metabólica óssea), com maior prevalência de infecção, sem modificação na mortalidade, hipotonia ou HPIV.

**Palavras-Chave:** Prematuridade; neuroproteção; sulfato de magnésio; morbidade; mortalidade.

## ABSTRACT

Preterm birth is an important factor related to neonatal morbidity and mortality, and remains among the most common obstetric complications, despite studies aimed its prevention. Different treatments have been evaluated to improve the outcomes of these newborns. Among them, the use of antenatal magnesium sulfate (MgSO<sub>4</sub>) to reduce the risk of cerebral palsy and gross motor dysfunction in surviving infants, but some results about this use are controversial regarding effects and safety. The aim of this study was to evaluate the neonatal outcomes of premature infants less than 34 weeks of gestational age, due to antenatal exposure to magnesium sulfate. A retrospective cohort study with infants born from September 2014 to September 2016 was conducted in a Brazilian tertiary maternity hospital, reference for maternal and neonatal care. Peri-intraventricular haemorrhage (IVH) and other short-term neonatal outcomes (dependent variables) were compared between preterm infants exposed and not exposed to antenatal magnesium sulfate. Of 357 eligible infants, 191 (53.5%) were exposed; 34% indicated exclusively for fetal neuroprotection. Comparing the neonatal outcomes of the group exposed to magnesium sulfate versus non-exposed, were statistically significant: 5-minute Apgar score <7 (5.2% vs. 11.5%, 0.495 [0.191-0.941], p = 0.035), neonatal resuscitation (42.4% vs. 53%, 1.532 [1.008-2.329], p = 0.046), bone metabolic disease (11.5% vs. 19.3%, 0.545 [0.303-0.982], p = 0.043), necrotizing enterocolitis (0% vs. 4.2%, p <0.01) and neonatal infection (79.1% vs. 68.7 %, 1.722 [1.067-2.779], p=0.026). Thirty-six infants (9.4% in the MgSO<sub>4</sub> exposed group versus 11.8% in the non-exposed group, 1.357 [0.676-2.723], p=0,390) died during the hospital stay. This study found that antepartum exposure to magnesium sulphate up to 34 weeks was associated with lower prevalence of some neonatal morbidities (low Apgar score, need for resuscitation, necrotizing enterocolitis, bone metabolic disease), and higher prevalence of infection, with no change in mortality, hypotonicity or IVH.

**Keywords:** Preterm Birth; neuroprotection; magnesium sulfate; morbidity; mortality.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Classificação dos recém-nascidos de acordo com a idade gestacional ao nascer .....	17
Quadro 2 – Classificação das hemorragias intraventriculares.....	19
Quadro 3 - Prevalência de PC de acordo com a idade gestacional ao nascer.....	21
Figura 1 – Diagrama com a organização do estudo.....	39

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas maternas dos grupos, em relação à exposição antenatal ao sulfato de magnésio.....	40
Tabela 2 - Características obstétricas maternas dos grupos, em relação à exposição antenatal ao sulfato de magnésio.....	42
Tabela 3 - Características neonatais dos grupos, em relação à exposição antenatal ao sulfato de magnésio .....	43
Tabela 4 – Prevalência de HPIV, segundo classificação de Papile .....	44
Tabela 5 - Resultados neonatais dos grupos, em relação à exposição antenatal ao sulfato de magnésio expostos.....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

AIG	Adequado para Idade Gestacional
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DPP	Descolamento Prematuro de Placenta
DM	Diabetes Mellitus
DMO	Doença Metabólica Óssea
DNV	Declaração de Nascido Vivo
DP	Desvio Padrão
ECN	Enterocolite necrosante
g	Gramas
GIG	Grande para Idade Gestacional
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HPIV	Hemorragia Peri- Intra Ventricular
IG	Idade Gestacional
iRPM	Incursões Respiratórias por Minuto
ITU	Infecção de Trato Urinário
LPV	Leucomalácia Periventricular
MEAC	Maternidade Escola Assis Chateaubriand
MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de Magnésio
MN	Mortalidade neonatal
MPP	Medicamentos Potencialmente Perigosos
NMDA	N-metil-D-aspartato
NV	Nascidos Vivos
O <sub>2</sub>	Oxigênio

OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
$p$	Nível de significância observado
PC	Paralisia Cerebral
PCA	Persistência do Canal Arterial
PE	Pré-eclâmpsia
PEG	Pré-eclâmpsia Grave
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
PN	Peso ao nascer
RN	Recém-nascido
RNPT	Recém-nascido pré-termo
RPMO	Ruptura Prematura de Membranas Ovulares
SDR	Síndrome do Desconforto Respiratório
TPP	Trabalho de Parto Prematuro
UFC	Universidade Federal do Ceará
UTIN	Unidades de Terapia Intensiva Neonatal
%	Percentual
<	Menor
>	Maior
=	Igual
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
1.1. Prematuridade e suas principais complicações .....	16
1.2. Hemorragia peri-intraventricular .....	19
1.3. Paralisia Cerebral .....	21
1.4. Uso do Sulfato de Magnésio como neuroprotetor .....	23
1.5. Principais Protocolos de Sulfato de Magnésio para neuroproteção .....	26
1.6. Justificativa .....	28
<b>2.OBJETIVOS .....</b>	<b>30</b>
2.1. Objetivo Geral .....	30
2.2. Objetivos Específicos .....	30
<b>3. METODOLOGIA .....</b>	<b>31</b>
3.1. Delineamento do Estudo .....	31
3.2. Local do estudo .....	31
3.3. População do estudo .....	31
3.4. Critérios de Elegibilidade .....	32
3.4.1. Critérios de Inclusão .....	32
3.4.2. Critérios de Exclusão .....	32
3.5. Definições das Variáveis .....	32
3.5.1. Variável Independente.....	32
3.5.2. Variáveis Dependentes.....	32
3.5.3. Variáveis Descritivas .....	34
3.5.3.1. Variáveis Maternas .....	34

3.5.3.2. Variáveis relacionadas ao Recém-nascido .....	36
3.6. Aspectos Éticos .....	37
3.7. Coleta de Dados .....	37
3.8. Processamento e Análise dos dados .....	38
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>39</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>46</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>53</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>54</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>60</b>
APÊNDICE A: Instrumento para coleta de dados .....	61
APÊNDICE B: Artigo .....	64
APÊNDICE C – Fluxograma para neuroproteção com sulfato de magnésio	75
APÊNDICE D: Cartilha sobre uso de sulfato de magnésio para neuroproteção .....	76
<b>ANEXO .....</b>	<b>87</b>
ANEXO A: Parecer consubstanciado do CEP .....	88

## 1. INTRODUÇÃO

A redução da mortalidade materna e infantil, principalmente a neonatal, responsável por quase 70% das mortes no primeiro ano de vida, está entre os principais objetivos das políticas voltadas para melhoria da qualidade da atenção à saúde prestada às gestantes e aos recém-nascidos. Um grande exemplo positivo para combater essa problemática no Brasil é a Rede Cegonha, através da qual várias iniciativas vêm sendo implementadas, promovendo mudanças no modelo de cuidado à gravidez, ao parto/nascimento e à atenção integral à saúde da criança, com foco nos dois primeiros anos de vida (BRASIL, 2014).

Embora essas ações venham contribuindo para um declínio na média anual da taxa de mortalidade infantil, ela ainda permanece alta. O principal componente dessa mortalidade é o óbito neonatal precoce, ou seja, aquele que ocorre na primeira semana de vida, com 25% das mortes acontecendo nas primeiras 24 horas. Esse dado demonstra a estreita relação com a atenção ao parto e nascimento (FRANÇA; LANSKY, 2009).

A qualidade do cuidado do pré-natal, da assistência ao trabalho de parto, parto e do atendimento neonatal, estão diretamente relacionadas com a sobrevivência e qualidade de vida desses prematuros e, por conta dos avanços tecnológicos, hoje é possível um desfecho mais favorável de fetos com peso cada vez mais baixo (ALMEIDA; GUINSBURG, 2016; MALVEIRA et al., 2006; SILVEIRA; PROCIANOY, 2005).

### 1.1. Prematuridade e suas principais complicações

A prematuridade, definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como todo nascimento que ocorre antes de 37 semanas de idade gestacional, ou seja, com menos de 259 dias contados do primeiro dia da última menstruação da mulher (WHO, 2016), está entre os fatores determinantes mais importantes relacionados com a mortalidade infantil e com maior incidência de morbidades, grande parte delas decorrentes da imaturidade dos sistemas orgânicos desses bebês (BRASIL, 2011).

Apesar dos muitos estudos voltados para a prevenção do parto prematuro, o declínio no número de nascimentos desses bebês não é considerado significativo desde a década de 1960 (CECATTI *et al.*, 2016). Em 2010, a OMS estimou que quase 15 milhões nasceram

antes do tempo em todo o mundo, ou seja, uma taxa global da ordem de 11,1% de prematuros. A maioria dos países, inclusive os bem desenvolvidos, apresentaram taxas de nascimento prematuro de até 10%, entretanto, em alguns lugares essa marca ultrapassou os 15% (BLENCOWE *et al.*, 2012). Em 2012, o Brasil era o 10º país do mundo em número de nascidos vivos prematuros e o 16º em número de óbitos decorrentes de complicações da prematuridade (ALMEIDA; GUINSBURG, 2016).

Se forem considerados os centros especializados no atendimento de gestantes e neonatos, os percentuais encontrados serão bem superiores, assim como apresentado no relatório de serviço de uma instituição referência no atendimento de gestantes de alto risco no Ceará, cuja taxa de nascimentos prematuros do ano de 2015 ficou em torno de 21% (ALENCAR, 2016).

O Quadro I apresenta uma forma de classificação desses bebês nascidos antes de 37 semanas, de acordo com a idade gestacional ao nascer.

**Quadro 1** – Classificação dos recém-nascidos de acordo com a idade gestacional ao nascer

<b>IDADE GESTACIONAL (EM SEMANAS)</b>	<b>DENOMINAÇÃO</b>
34 a < 37	Prematuro tardio
32 a < 34	Prematuro moderado
28 a < 32	Muito prematuro
menores de 28	Prematuro extremo

Adaptado de BLENCOWE *et al.*, 2012.

Como pode-se observar, trata-se de um grupo bastante amplo e heterogêneo, uma vez que nele estão incluídos os recém-nascidos no limite da viabilidade até aqueles próximos ao termo da gestação, apresentando, assim, características fisiológicas e patológicas muito variáveis (FONSECA, 2013).

Quanto menor a idade gestacional e o peso ao nascer, maiores os cuidados que devem ser a eles dispensados, haja vista o risco elevado de óbito ainda no período neonatal ou de comprometimentos que podem interferir na vida desses bebês de forma temporária ou mesmo definitiva (BLENCOWE *et al.*, 2013).

Entre as complicações neonatais imediatas mais comuns associadas aos recém-nascidos prematuros, podemos citar a síndrome do desconforto respiratório (SDR), a icterícia, hemorragia peri-intraventricular (HPIV), enterocolite necrosante (ECN) e sepse (GOMELLA; GUNNIGGHAN; EVAL, 2012).

Algumas dessas morbidades, como a HPIV, demandam maior atenção diante das implicações negativas, que podem se estender por muitos anos ou ocasionar sequelas neurológicas graves, com grande impacto na vida da criança, da família e comunidade (BRASIL, 2014).

Em relação às morbidades observadas a longo prazo, cerca de 25% das crianças prematuras menores que 34 semanas apresentam comprometimento do desenvolvimento neurológico no segundo ano de vida, como a paralisia cerebral (PC), disfunção motora grosseira, surdez, cegueira e comprometimento cognitivo e comportamental (ZENG *et al.*, 2016).

Alguns fatores de risco para o parto prematuro já são bem descritos, mas ainda se tem muito que aprender sobre os mecanismos que o acarretam e poucas são as intervenções eficazes disponíveis atualmente para evitar sua ocorrência (CECATTI *et al.*, 2016).

A adoção de medidas com evidência comprovada na melhoria dos desfechos neonatais de prematuros torna-se extremamente importante. O uso de drogas tocolíticas, por exemplo, não contribui de forma direta para reduzir a incidência de parto pré-termo ou a morbimortalidade perinatal, mas permite prolongar a gravidez por até 48 ou 72h, para que seja possível o uso antenatal de corticoide, que atua reduzindo os riscos de desconforto respiratório, de sangramento da matriz germinativa, problemas no desenvolvimento e morte (BLENCOWE *et al.*, 2013; VINAGRE, 2009); de antibióticos para rotura prematura de membranas ovulares, reduzindo as infecções neonatais e alterações nas ultrassonografias cerebrais; e de sulfato de magnésio, para proteção cerebral do recém-nascido (BLENCOWE *et al.*, 2013; ARCH, 2010).

Essas e outras intervenções, se disponibilizadas para o binômio mãe e filho (com uma cobertura ampla de 95%, por exemplo), tanto no período de trabalho de parto como após o nascimento, poderiam salvar quase 1 milhão de bebês prematuros a cada ano (BLENCOWE *et al.*, 2013).

## 1.2. Hemorragia Peri-Intraventricular

As hemorragias cranianas estão entre as complicações imediatas que mais colocam em risco a vida dos recém-nascidos prematuros e a hemorragia peri-intraventricular (HPIV) é a forma de lesão cerebral mais comum nessa população. Trata-se do sangramento da matriz germinativa subependimária, um tecido imaturo e bastante vascularizado, situado entre o tálamo e o caudado, próximo ao forame de Monro (GOMELLA; GUNNIGGHAN; EVAL, 2012; ROWLAND, 1997).

A recomendação é que todos os recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.500 gramas e/ou idade gestacional abaixo de 35 semanas sejam submetidos ao rastreamento para HPIV, preferencialmente, entre o 4º e o 7º dia de vida, período esse quando ocorrem até 90% dos casos (VOLPE, 2008).

A triagem e diagnóstico dessa hemorragia é feita através da ultrassonografia cerebral transfontanela, um método de baixo custo, boa sensibilidade e especificidade, facilidade de realização à beira do leito e sem limitações em relação ao número de repetições, pois não utiliza radiação (MARBA *et al.*, 2011; GONÇALVES, 2011) e, geralmente, classificadas conforme proposto por Papile *et al.* (1978), como mostrado no Quadro 2.

**Quadro 2** – Classificação das hemorragias peri-intraventriculares (HPIV)

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>ACHADO ULTRASSONOGRÁFICO</b>
Grau I	Hemorragia restrita à matriz germinativa
Grau II	Hemorragia intraventricular sem dilatação dos ventrículos
Grau III	Hemorragia intraventricular com dilatação dos ventrículos
Grau IV	Hemorragia intraparenquimatosa

PAPILE *et al.*, 1978.

Revisões apontam que quanto menor a idade gestacional e o peso ao nascer, maior a ocorrência de HPIV, com índices em torno de 20% em recém-nascidos com peso inferior a 1.500g (MARBA *et al.*, 2011). Essa incidência ainda é considerada muito alta, apesar do

declínio nas últimas décadas, e bastante variável, dependendo da população estudada, do tipo de cuidados oferecidos e da metodologia utilizada (VINAGRE, 2009).

É uma morbidade que exige bastante atenção, pois pode levar sequelas neurológicas graves, como a paralisia cerebral, principalmente quando o diagnóstico é feito tardiamente. O prognóstico da HPIV varia de acordo com o grau da lesão: sem anormalidades neurológicas evidentes e elevada taxa de sobrevivência, nos graus I e II, porém alta mortalidade no grau IV (BRASIL, 2014).

Por não existir tratamento específico e eficaz para o sangramento cerebral, a prevenção torna-se o principal objetivo das pesquisas relacionadas com essa temática. A adoção de boas práticas de atendimento por todos os profissionais que, de alguma forma, estão envolvidos com o cuidado de recém-nascidos, principalmente os prematuros, tem contribuído para redução dos índices da HPIV (VINAGRE, 2009).

Dentre as intervenções feitas nos períodos pré-natal e intraparto, destacam-se, a prevenção do parto prematuro, o direcionamento do nascimento para centro terciário, o manejo adequado no trabalho de parto. A prevenção também pode ser através da utilização de medicamentos com efeito comprovado na redução de complicações neurológicas nesses bebês, com destaque para o sulfato de magnésio (COUTINHO; COUTINHO; COUTINHO, 2013). Este fármaco vem sendo muito estudado para esta finalidade, principalmente depois de ter sido associado a uma redução do risco de hemorragia intraventricular em recém-nascidos com peso ao nascer inferior a 1500 g, por Kuban e seus colaboradores ((KUBAN *et al.*, 1992).

### 1.3. Paralisia Cerebral

Definida pelo o centro de controle e prevenção de doenças como um conjunto de condições que afetam o tônus muscular, postura e movimento, a paralisia cerebral é a principal causa de disfunção motora permanente em crianças (CDC, 2015), e está entre as morbidades neurológicas de longo prazo decorrentes da prematuridade com maior destaque.

O comprometimento motor geralmente resulta em limitações que variam em gravidade e com o grau de amadurecimento cerebral. Os distúrbios psicomotores da PC podem vir acompanhados de problemas sensoriais, cognitivo, comunicação, percepção e, também, transtornos comportamentais (BARKOUDAH; GLADER, 2017).

Vários fatores estão relacionados com incidência da paralisia cerebral, mas as lesões cerebrais adquiridas no período neonatal, como a hemorragia peri-intraventricular aparecem fortemente associadas com o desenvolvimento dessa morbidade (KUBAN et al., 1992).

A PC mostra-se mais expressiva entre prematuros, principalmente os de menor idade gestacional e peso ao nascer, do que em recém-nascidos a termo (OSKOUI *et. al.*, 2016), como pode ser verificado no Quadro 3.

**Quadro 3** - Prevalência de PC de acordo com a idade gestacional ao nascer

<b>IDADE GESTACIONAL (EM SEMANAS)</b>	<b>PREVALÊNCIA DE PC (Nº DE CASOS/ 1.000 NV)</b>
< 28	82
28 a < 32	43
32 a 36	6,8
> 36	1,4

Adaptado de BARKOUDAH & GLADER, 2017.

Em países subdesenvolvidos, a incidência de PC é de 7 por 1.000 nascidos vivos. No Brasil, estimam-se cerca de 30.000 a 40.000 novos casos a cada ano (ZANINI; CEMIN; PERALLES, 2009).

Além do enorme custo social, a paralisia cerebral demanda elevados custos econômicos. Uma pesquisa realizada nos Estados Unidos, no ano de 2000, o CDC estimou um valor médio em torno de 1 milhão de dólares por cada caso. Esses pacientes são acompanhados a longo prazo por diversos especialistas como pediatra, neurologista, ortopedista, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional, psicólogo, entre outros profissionais. Além das consultas, terapias e medicamentos, são necessários investimentos em adaptações no domicílio e nos meios de transporte, e em educação especial (COSTANTINE; DREVER, 2011).

A PC não tem cura, assim, esses tratamentos visam uma melhoria da qualidade de vida dessas pessoas, inclusive possibilitando autonomia, na medida do possível. Por isso, estratégias com o intuito de reduzir a incidência dessa importante morbidade, quando comprovadamente eficazes, devem ser implementadas ou ter seu uso ampliado (COUTINHO; COUTINHO; COUTINHO, 2013).

Entre algumas medidas preventivas, que podem ser adotadas para evitar a ocorrência de PC, podemos citar a prestação de cuidados pré-natais de rotina e administração antenatal de sulfato de magnésio para mulheres em risco de parto prematuro (BARKOUDAH; GLADER, 2017).

#### 1.4. Uso do Sulfato de Magnésio como Neuroprotetor

Neuroproteção é o conceito dado a qualquer intervenção realizada com o objetivo de proteger o tecido cerebral dos danos decorrentes da deficiência ou ausência do suprimento de oxigênio. Entre as principais medidas neuroprotetoras podemos citar o controle estrito da temperatura corpórea, evitando a hipotermia, posicionamento da cabeça, oxigenação, homeostasia interna e a utilização de fármacos (GINSBERG, 2008).

Em relação a esta última, dos muitos fármacos testados na últimas décadas e com eficácia neuroprotetora demonstrada em modelos animais, o sulfato de magnésio está entre os poucos que apresentaram resultados efetivos em seres humanos (FREITAS *et al.*, 2005).

O magnésio é um íon bastante abundante no meio intra e extracelular e está envolvido como cofator em várias reações conhecidas, como ligação hormonal ao receptor, fluxo de íons transmembrana, regulação do sistema adenilatociclase, contração muscular, tônus vasomotor, excitabilidade cardíaca, atividade neuronal, liberação de neurotransmissores e ligação do cálcio em seu canal (BARBOSA *et al.*, 2010). Por ser muito importante para o nosso organismo, a deficiência de magnésio tem sido associada à várias doenças, como por exemplo, diabetes tipos 1 e 2, doenças cardiovasculares (como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) e a distúrbios psiquiátricos (Alzheimer e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade). Além disso, é utilizado no tratamento e prevenção de crises convulsivas na pré-eclâmpsia/eclâmpsia, como terapia adjuvante em pacientes com asma moderada a grave e osteoporose, e, mais recentemente, vem sendo empregado no tratamento e prevenção de crises de enxaqueca e distúrbios do sono (GRÖBER, SCHMIDT; KISTERS, 2015; ABBASI *et al.*, 2012).

Utilizado há mais de um século em obstetrícia, o sulfato de magnésio é considerado a droga de escolha para prevenção e controle das crises convulsivas na pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia. Apesar do mecanismo pelo qual o fármaco exerce sua atividade ainda não estar totalmente esclarecido, esse apresenta a vantagem de reduzir a resistência vascular periférica sem alterar o fluxo sanguíneo uterino (OKUSANYA *et al.*, 2016; BARBOSA *et al.*, 2010).

Estudos mostraram uma incidência mais baixa de HPIV em neonatos de mães com pré-eclâmpsia, comparada à incidência encontrada em neonatos de mães sem essa comorbidade. Conforme já citado anteriormente, Kuban e colaboradores (1992) relataram que

era o sulfato de magnésio pré-natal que estava associado com uma redução do risco de hemorragia intraventricular em recém-nascidos com peso ao nascer inferior a 1500g.

A década de 1990 foi, então, marcada pela publicação de estudos observacionais que demonstraram benefícios no sulfato de magnésio dado a mães durante o parto, associando com uma redução no risco de hemorragia intraventricular, redução significativa no risco de paralisia cerebral (SCHENDEL *et al.*, 1996; O'SHEA; KLINEPETER; DILLARD, 1998) ou da mortalidade perinatal (GRETHER *et al.*, 1998a; GRETHER *et al.*, 1998b). O sulfato de magnésio passou, então, a ser utilizado para neuroproteção fetal/neonatal.

No entanto, nem todos os estudos observacionais relataram benefícios para uso pré-natal de sulfato de magnésio e com isso, apareceram na década seguinte os estudos experimentais avaliando seu uso como de neuroprotetor (ARCH, 2010).

Em estudo publicado recentemente, Hirtz *et al.*, (2015) avaliaram crianças com menos de 32 semanas, em um ensaio clínico randomizado e encontraram benefício para HPIV e leucomalácia periventricular nos achados ultrassonográficos, o que explicaria parcialmente a associação com paralisia cerebral aos dois anos de idade. Apesar de outros estudos apresentarem dados controversos, esses autores associaram o menor número de casos de HPIV ao uso de sulfato de magnésio antenatal, que aceleraria a maturação cerebral, agindo como neuroprotetor também no neonato (SILVEIRA; PROCIANOY, 2005).

Além da morte e paralisia cerebral, algumas metanálises também avaliaram a evolução inicial dos recém-nascidos que receberam o medicamento antes do parto. Algumas evidências sugeriram maior incidência de morbimortalidade neonatal devido a certos níveis de magneemia no recém-nascido, como hipotonia, maior necessidade de reanimação em sala de parto, persistência do canal arterial, entre outros efeitos adversos respiratórios, hemodinâmicos, neurológicos e digestivos, ao passo que outras sugerem menor incidência (ou nenhum efeito sobre) dessas morbidades (CROWTHER *et al.*, 2013; MORAG *et al.*, 2016; RIGO *et al.*, 2017).

Em uma metanálise realizada por Zeng e colaboradores, envolvendo ensaios clínicos (6 estudos) e estudos de coorte (5 estudos), concluiu-se que o uso pré-natal de sulfato de magnésio não teve efeitos na redução do risco de hemorragia intraventricular ou em qualquer outro desfecho neonatal de curto prazo. Mas houve significância para paralisia cerebral moderada a severa, então, considerou-se benéfico e seguro o uso de sulfato de magnésio para

neuroproteção fetal, mantendo a recomendação até que se encontre uma alternativa melhor (ZENG *et al.*, 2016).

O mecanismo de ação do sulfato de magnésio utilizado para esse fim também não está claro, mas algumas proposições surgiram no decorrer dos anos, como por exemplo, a que ele atuaria sobre os receptores pós-sinápticos, diminuindo o influxo de sódio e de cálcio, reduzindo a hiper-excitabilidade neuronal. O glutamato (liberado a partir do neurônio pré-sináptico) está associado com a *down-regulation* de receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato) no neurônio pós-sináptico, resultando em menor influxo de cálcio nas células cerebrais, levando a menos atividade elétrica e potenciais de ação e conferindo propriedades analgésicas, anticonvulsivantes e sedativas. Outros mecanismos considerados são a vasodilatação e redução da instabilidade vascular, resultando em um aumento do fluxo sanguíneo no cérebro fetal e neonatal protegendo contra os efeitos da hipóxia e isquemia nos tecidos. Também mostrou proteção tissular contra a ação de radicais livres, atenuando o dano celular induzido por citocinas pró-inflamatórias ou aminoácidos excitatórios, levando a menos apoptose no cérebro desses recém-nascidos (HEATH; VINK, 1999; MCDONALD; SILVERSTEIN; JOHNSTON, 1990).

Em decorrência de seus efeitos vasodilatadores periféricos, o sulfato de magnésio pode provocar rubor, sudorese e sensação de calor quando administrado por via intravenosa. Além dessas, outras reações relatadas relacionadas à dosagem e à velocidade da infusão incluem náuseas, vômitos, cefaleia, palpitações, edema pulmonar e depressão respiratória, parada respiratória, parada cardíaca e ou até mesmo morte quando a administração de MgSO<sub>4</sub> atinge níveis mais elevados no sangue (CROWTHER *et al.* 2013; COSTA; LOPES; BRENNECKE, 2011)

Por isso, faz-se necessário observar alguns parâmetros para garantir segurança do seu uso como: diurese medida por sonda vesical de demora, reflexo patelar (se ausente, suspender) e frequência respiratória. As concentrações séricas de magnésio, no entanto, não precisam ser medidas rotineiramente, exceto em mulheres com comprometimento renal (COSTA; LOPES; BRENNECKE, 2011).

## 1.5. Principais Protocolos de Sulfato de Magnésio para neuroproteção

Diferentes organizações internacionais formularam recomendações sobre o uso de sulfato de magnésio intravenoso para neuroproteção fetal na iminência de parto prematuro. Entre os principais protocolos utilizados podemos citar o da Sociedade Canadense de Ginecologia e Obstetrícia, que recomenda, desde 2011, que a administração MgSO<sub>4</sub> pré-natal deve ser considerada para a neuroproteção fetal em casos de gestações até 31 semanas e 6 dias, com o nascimento prematuro iminente ou em casos de parto prematuro planejado por indicações maternas ou fetais (COSTA; LOPES; BRENNECKE, 2011). A diretriz canadense propõe uma dose de ataque de 4g ao longo de 30 min, seguido da dose de manutenção de 1g/h, até 24h ou o parto, e em casos de parto prematuro planejado, iniciar 4h antes. Deve-se respeitar as contraindicações maternas e fetais, e quando iniciada, descontinuar a tocólise e monitorar a mãe, o feto e o neonato após o parto (SOGC, 2011; RCOG, 2011).

O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia recomenda que a administração MgSO<sub>4</sub> pré-natal deve ser considerada para a neuroproteção fetal em casos de gestações até 31 semanas e 6 dias, em gestações únicas ou múltiplas, na iminência de parto entre 30 minutos e 24h, respeitando-se as contraindicações maternas e inviabilidade fetais. Quando iniciada, não se faz necessária a interrupção de outras terapias indicadas, como corticoide antenatal ou antibiótico, mas a dose precisa ser ajustada em caso de falência renal.

A diretriz americana propõe três regimes: MARRET, no qual é administrada uma dose de ataque de 4g EV ao longo de 30 minutos, sem manutenção; CROWER, com dose de ataque de 4g EV ao longo de 20 minutos, seguido de da dose de manutenção de 1g/h, até 24h ou o parto; ROUSE, no qual é administrada uma dose de ataque de 6g EV ao longo de 20 a 30 minutos, seguido de da dose de manutenção de 2g/h, até 12h, após esse período, se não tiver ocorrido o parto, pode retomar apenas a manutenção (se decorrido menos de 6h) ou repetir a dose de ataque, se mais de 6h (ACOG, 2010). Esse último esquema (ROUSE) é o adotado pela Instituição do estudo.

Na Austrália em 2010, uma orientação clínica nacional feita pela Universidade de Adelaide introduziu o sulfato de magnésio intravenoso para neuroproteção fetal com idade gestacional inferior a 30 semanas. A orientação australiana aconselha uma dose de ataque de 4g ao longo de 20-30 min seguido por 1g/h até o máximo de 24h. A repetição da dose pode ser considerada e em caso de parto prematuro planejado, o tratamento também deve ser

iniciado pelo menos 4h antes da intervenção. Em casos de urgência materna ou fetal, a intervenção não deve ser adiada para realização do MgSO<sub>4</sub> antenatal (ARCH, 2010).

A maioria dos protocolos, assim como o da Instituição do estudo, recomenda o uso do sulfato de magnésio para neuroproteção fetal em mulheres com risco iminente de parto prematuro até 32 semanas de gestação, com base em evidências de alta qualidade do benefício, haja vista que sua indicação de uso entre 32 e 34 semanas ainda não está clara.

Em relação a essa faixa de idade gestacional até 34 semanas, existe um ensaio clínico randomizado, multicêntrico em curso na Austrália (MAGENTA), com objetivo avaliar se o sulfato de magnésio, administrado em mulheres imediatamente antes do parto prematuro entre 30 e 34 semanas de gestação, comparado ao placebo, reduz o risco de morte ou paralisia cerebral em seus filhos até dois anos de idade corrigida (CROWTHER *et al.*, 2013).

Além das incertezas sobre faixa de idade gestacional indicada, também não há uma clareza sobre os regimes terapêuticos (doses, frequência e duração) e a segurança da utilização do sulfato de magnésio como agente neuroprotetor. Sabe-se de dois estudos para avaliar a dose ótima de sulfato de magnésio com maior segurança materna: IRIS (BAIN; MIDDLETON; CROWTHER, 2013; BAIN *et al.*, 2014;) e AMICABLE - *Antenatal magnesium sulphate individual participant data international collaboration: Assessing the benefits for babies using the best level of evidence* (AMICABLE, 2012).

Um estudo associou a exposição ao magnésio próxima ao parto (<12 horas) a uma redução das probabilidades de paralisia cerebral em comparação com uma exposição mais remota. Isso ressalta a importância também do tempo de magnésio para a neuroproteção para mulheres em risco de parto prematuro e corrobora com essa indicação de uso apenas na iminência do parto (TURITZ; TOO; GYAMFI-BANNERMAN, 2016).

## 1.6. Justificativa

A escolha pelo tema ocorreu em virtude de sua relevância, uma vez que a utilização do sulfato de magnésio antenatal é a terapia medicamentosa que tem mostrado importante efeito na redução do risco de comprometimento neurológico em prematuros, com reconhecimento por parte do Comitê de Práticas Obstétricas e a Sociedade de Medicina Materno-Fetal que as evidências disponíveis são suficientes para indicar seu uso antes do parto prematuro até 32 semanas, para redução do risco de paralisia cerebral e a disfunção motora grosseira (ACOG, 2010). Porém não existe um consenso do benefício em idades gestacionais superiores, embora ainda se observe elevada ocorrência de PC em recém-nascidos < 34 semanas.

Existe uma escassez de trabalhos realizados no Brasil, cuja população possui características socioeconômicas diferentes comparadas às dos países desenvolvidos, onde foram realizados a maioria dos estudos originais acerca dessa temática. Não se tem clareza na literatura, de uma forma geral, sobre qual o regime terapêutico ideal (doses, retratamento e duração) ou até que faixa de idade gestacional se obtém esse benefício, justificando-se a necessidade de mais pesquisas (COUTINHO; COUTINHO; COUTINHO, 2013; JACQUEMYN *et al.*, 2014).

Além disso, estudos de utilização de medicamentos e avaliação dos protocolos institucionais para avaliar a segurança merecem destaque nas pesquisas, principalmente porque o fármaco em questão está inserido em um grupo de medicamentos que está mais frequentemente associado à ocorrência de danos graves ao paciente: medicamentos de alta vigilância ou medicamentos potencialmente perigosos (MPP).

É muito importante que cada serviço gere suas evidências e avalie seus próprios resultados. Esse, inclusive, é um dos passos recomendados para a prática da Medicina Baseada em Evidências (SACKETT *et al.*, 2000). O fato da pesquisadora estar inserida dentro de um hospital de referência no atendimento a gestantes no Estado, exercendo suas atividades como farmacêutica clínica, ligada aos serviços de obstetrícia e neonatologia da Instituição, contribui substancialmente para viabilizar a execução da pesquisa, bem como retornar com melhorias para o serviço.

O estudo teve, então, como hipótese que o uso antenatal de sulfato de magnésio para neuroproteção também influenciaria os desfechos clínicos precoces em recém-nascidos prematuros, como a incidência de HPIV, SDR e hipotonia e necessidade de reanimação ao

nascer, por exemplo, além do benefício da diminuição na incidência e gravidade da PC e na mortalidade.

Diante das controvérsias em relação aos efeitos e segurança sobre o uso do sulfato de magnésio com o intuito de neuroproteção fetal, podendo ser esse até um dos fatores que contribuem para resistência a adoção dessa prática, optou-se por avaliar os efeitos decorrentes da utilização do sulfato de magnésio antenatal em recém-nascidos até 34 semanas de idade gestacional, e comparar os resultados com aqueles, cujas mães não receberam tratamento com o medicamento, em uma maternidade brasileira de referência.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar os resultados neonatais a curto prazo de prematuros menores que 34 semanas de idade gestacional, decorrentes da exposição ao sulfato de magnésio antenatal, em uma instituição referência para assistência materna e neonatal.

### **2.2. Objetivos específicos**

- 2.2.1. Comparar o risco de hemorragia peri-intravascular entre recém-nascidos menores que 34 semanas de idade gestacional, expostos e não expostos ao sulfato de magnésio antes do parto, em uma instituição referência para assistência materna e neonatal;
- 2.2.2. Analisar o perfil sociodemográfico, clínico e obstétrico de mulheres que tiveram parto prematuro abaixo de 34 semanas de idade gestacional na instituição, que utilizaram ou não o sulfato de magnésio antes do parto em um centro de referência para atendimento às gestantes;
- 2.2.3. Verificar efeitos adversos graves maternos decorrentes do uso antenatal do sulfato de magnésio em gestantes com parto prematuro antes de 34 semanas de idade gestacional em uma instituição referência para assistência materna;
- 2.2.4. Elaborar um fluxograma, como forma de consulta mais rápida e prática, incentivando e facilitando a adesão das equipes ao protocolo do sulfato de magnésio para neuroproteção fetal da instituição;
- 2.2.5. Elaborar uma cartilha para monitorização farmacêutica de pacientes em uso do sulfato de magnésio para neuroproteção, visando um aumento da segurança das gestantes atendidas nessa instituição.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1. Delineamento do Estudo**

Realizou-se um estudo observacional, do tipo coorte retrospectiva, de base hospitalar. Esse tipo de delineamento foi escolhido por se tratar de um método mais prático e de baixo custo, mas principalmente, por conta da dificuldade de se realizar um ensaio clínico, com randomização para receber  $MgSO_4$  ou placebo em todas as faixas de idade gestacional, por questões éticas, operacionais e financeiras. Foram consideradas como expostas as gestantes que receberam sulfato de magnésio antes do parto e não expostas as que não fizeram a sua utilização.

#### **3.2. Local do Estudo**

O local escolhido para o estudo foi a Maternidade Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará (MEAC/UFC), uma maternidade pública terciária, de médio porte, situada na cidade de Fortaleza-CE. A escolha da Instituição se deu pelo fato de ser um hospital de ensino, ligada ao Ministério da Educação, que promove e desenvolve pesquisas científicas, forma profissionais de diferentes áreas da saúde e presta atenção à saúde da população.

Com uma capacidade instalada de 209 leitos, 56 deles destinados à neonatologia, e cerca de 5.000 partos realizados por ano, a MEAC é referência no atendimento a gestantes de alto risco e prematuros no Estado do Ceará.

#### **3.3. População do Estudo**

A população do estudo foi formada por todas as gestantes que tiveram parto prematuro na MEAC, no período de setembro de 2014 a setembro de 2016.

### **3.4. Critérios de Elegibilidade**

#### **3.4.1. Critérios de inclusão**

Os critérios utilizados para inclusão dos participantes foram idade gestacional menor que 34 semanas, gestação única ou múltipla, conceptos vivos e que realizaram ultrassonografia transfontanela até o 7º dia de vida (para análise da hemorragia peri-intraventricular).

#### **3.4.2. Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo as gestantes com contraindicação para o uso de sulfato de magnésio (miastenia gravis, arritmia cardíaca, insuficiência renal), recém-nascidos com malformações grave no sistema nervoso central ou de qualquer outro órgão.

### **3.5. Definição das Variáveis**

#### **3.5.1. Variável Independente**

A variável independente foi a utilização pré-natal sulfato de magnésio, tanto para fins obstétricos (pré-eclâpsia/eclâmpsia) como para neuroproteção fetal, de acordo com os protocolos da instituição.

#### **3.5.2. Variáveis Dependentes**

- **Hemorragia Peri-intraventricular (HPIV):** tipo de hemorragia intracraniana mais comum em recém-nascidos prematuros, cuja lesão resume-se no sangramento da matriz germinativa subependimária entre o tálamo e o caudado, conforme registro em prontuário, seguindo os critérios de Papile (PAPILE *et al.*, 1978), categorizado em não ou sim (grau I, grau II, grau III e grau IV). Para o diagnóstico da HPIV, foram realizadas, pelo médico da Instituição, ultrassonografias transfontanela em recém-

nascidos < 34 semanas, na beira do leito e com os pacientes dentro da incubadora, utilizando-se um aparelho portátil da marca Toshiba, tempo real, com transdutor linear de 5,0 MHz. Foi o principal desfecho neonatal analisado.

- **Síndrome do Desconforto Respiratório:** consiste na ocorrência de desconforto respiratório precoce e progressivo com alterações radiológicas típicas e os achados clínicos de taquipneia, gemido expiratório, tiragem intercostal e subcostal, batimentos de asas de nariz e ausculta pulmonar com murmúrio vesicular diminuído, colhido através de diagnóstico registrado em prontuário pelo médico neonatologista.
- **Convulsões:** qualquer tipo de convulsão registrada no prontuário do recém-nascido pelo médico neonatologista.
- **Reanimação em sala de parto:** foi considerada a necessidade de qualquer manobra na sala de parto para melhorar a vitalidade do recém-nascido, como utilização de oxigênio, intubação, massagem cardíaca ou uso de vasopressores, conforme registro em prontuário pelo neonatologista que avaliou o recém-nascido no momento do parto.
- **Hipotonia ao nascer:** conforme registrado em prontuário, descrito nas condições aparentes ao nascimento, pelo neonatologista que avaliou o recém-nascido no momento do parto.
- **Enterocolite necrosante (ECN):** necrose isquêmica e inflamatória do intestino do recém-nascido, conforme diagnóstico registrado em prontuário pelo médico neonatologista.
- **Persistência de canal arterial (PCA):** diagnosticada por meio de ecodopplercardiograma, registrado em prontuário pelo médico neonatologista.
- **Doença Metabólica Óssea:** alteração de mineralização óssea, resultante de deficiente ingestão de cálcio e fósforo, principalmente, no período neonatal, registrado em prontuário pelo médico neonatologista.
- **Apneia:** distúrbio respiratório, caracterizado pela pausa na respiração por período maior que 20 segundos ou acompanhada de bradicardia (FC < 100 bpm) e/ou cianose, registrado em prontuário pelo médico neonatologista. Ausência de fluxo respiratório
- **Infecção neonatal (INN):** incluindo qualquer tipo de infecção no recém-nascido (precoce, tardia, sepse), segundo critérios clínicos e laboratoriais, descrito em prontuário e categorizado entre as morbidades neonatais.

- **Tempo de hospitalização:** quantidade de dias de internação do recém-nascido desde o parto até o desfecho hospitalar (alta melhorado, transferência para outra instituição ou óbito), conforme registrado em prontuário, em número de dias.
- **Mortalidade neonatal/pediátrica:** dado coletado como desfecho hospitalar, conforme registro em prontuário e atestado de óbito, categorizado em não ou sim (até 28 dias de vida ou após 28 dias de vida).

### 3.5.3. Variáveis Descritivas

#### 3.5.3.1. Variáveis Maternas:

- **Idade:** tempo de vida da mulher, calculado através da diferença entre a data do parto e a data de nascimento da mesma registrada em prontuário, expressa em anos completos.
- **Cor/etnia:** cor da pele da mulher, autodeclarada e registrada no prontuário, categorizada em branca, amarela, parda e negra.
- **Escolaridade:** nível de formação escolar referido pela mulher, registrado em prontuário ou na declaração de nascido vivo do bebê (DNV), categorizada em sem escolaridade, ensino fundamental I, ensino fundamental II, ensino médio e ensino superior.
- **Estado marital:** situação civil da paciente, conforme registrado em prontuário ou na DNV, categorizado como casada ou união estável, solteira, divorciada ou viúva. Para análise foram reclassificadas em: com companheiro (casada ou união estável) ou sem companheiro (solteira, divorciada ou viúva).
- **Profissão:** trabalho exercido pela mulher durante a gravidez, referido por ela e registrado em prontuário ou na DNV. Para análise foram categorizadas em: trabalho remunerado ou não remunerado (desempregada ou declarada como do lar).
- **Procedência:** cidade onde a mulher possui residência fixa, conforme registrada no prontuário ou DNV. Para análise foram categorizadas em: Fortaleza ou outra.
- **Uso de drogas lícitas na gestação:** descrição do hábito de fumar ou consumir bebida alcoólica durante a gravidez, referido pela mulher e registrado em prontuário,

- categorizado em não ou sim (tabagismo ou alcoolismo). Aquelas que ingeriam álcool ou fumavam, mas não o fizeram durante a gestação, foram incluídas no não.
- **Uso de drogas ilícitas na gestação:** uso de substâncias nocivas e ilegais de serem comercializadas e/ou consumidas, referido pela mulher e registrado em prontuário, categorizado em não ou sim (anfetaminas, maconha, cocaína ou crack).
  - **Tipo de parto:** via de resolução ou de parturição da gestação atual, conforme registrado em prontuário, categorizado em parto vaginal ou abdominal.
  - **Uso antenatal de corticóide:** administração de betametasona ou dexametasona injetável, antes do parto para aceleração da maturidade pulmonar fetal, conforme registro em prontuário, categorizado em não, 1 dose (12 mg em 24h) ou 2 doses (24 mg em 48h).
  - **Fator de risco para a gestação/parto prematuro:** histórico de doença ou agravo à saúde durante a gravidez, conforme registro em prontuário, categorizado em síndromes hipertensivas (hipertensão arterial sistêmica, pré-eclâmpsia/eclâmpsia ou síndrome HELPP, forma grave de pré-eclâmpsia), diabetes mellitus (DM), hemorragia, infecção de trato urinário (ITU), descolamento prematuro de placenta (DPP), trabalho de parto prematuro (TPP), placenta prévia, ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO), sofrimento fetal e gemelaridade.
  - **Reação adversa materna grave decorrente da administração de sulfato de magnésio:** definida como morte, depressão respiratória grave ou parada cardíaca; nesse estudo considerou-se também suspensão do medicamento pelo médico, em virtude de efeitos adversos ou risco por alteração de parâmetros clínicos.
  - **Dose total de sulfato de magnésio:** estimativa da quantidade de sulfato de magnésio administrada no paciente, calculada a partir do horário de início da infusão (dose de ataque + a dose de manutenção) até o parto ou suspensão do mesmo, expressa em gramas. Não serão contabilizadas as doses após o parto.

### 3.5.3.2. Variáveis relacionadas aos recém-nascidos:

- **Sexo do RN:** gênero fenotípico do recém-nascido, conforme consta em prontuário ou na DNV, categorizado em masculino e feminino.
- **Peso ao nascer:** peso do recém-nascido, conforme registrado em prontuário logo após o seu nascimento, em gramas.
- **Estatura:** comprimento do recém-nascido medido logo após o nascimento, conforme consta em prontuário, em centímetros.
- **Idade gestacional neonatal:** idade gestacional aparente ao nascimento, conforme registro em prontuário pelo neonatologista após avaliação do recém-nascido, calculada pelo melhor método obstétrico, ultrassom no primeiro trimestre de gestação ou, na sua ausência, pelo método de *New Ballard* (BALARD *et al.*, 1991), em semanas completas.
- **Adequação de peso para idade gestacional:** caracterização do peso do recém-nascido ao nascer em função da idade gestacional, segundo a curva de Fenton, conforme registrado em prontuário, categorizado em pequeno para idade gestacional (PIG), adequado para idade gestacional (AIG), e grande para idade gestacional (GIG).
- **Apgar no 1º minuto:** score de avaliação das condições do bebê ao nascimento, através da utilização do índice de APGAR no 1º minuto de vida, conforme registrado em prontuário, em número arábico inteiro de 0 a 10.
- **Apgar no 5º minuto:** score de avaliação das condições do bebê ao nascimento, através da utilização do índice de APGAR no 5º minuto de vida, conforme registrado em prontuário, em número arábico inteiro de 0 a 10.

### **3.6. Aspectos Éticos**

Foram seguidos todos os princípios que regulamentam as pesquisas em seres humanos, definidos pelo Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466/2012). O estudo foi cadastrado na plataforma Brasil, CAAE 59794316.1.0000.5050 e submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (CEP/MEAC/UFC), obtendo aprovação em 22 de setembro de 2016, sob parecer de número 1.740.008 (ANEXO A).

Como se trata de uma pesquisa de prontuários, não se faz necessária a aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os pesquisadores assinaram o termo para utilização de dados de prontuários, comprometendo-se a manter a privacidade, confidencialidade e anonimato das informações obtidas e dos pacientes envolvidos e que o emprego dos mesmos seria apenas para fins de pesquisa e obteve-se a anuência para pesquisa através da assinatura do Termo de Fiel Depositário pelo Gerente de Atenção à Saúde da MEAC.

### **3.7. Coleta de Dados**

Após aprovação da pesquisa no comitê de ética da Instituição, os dados foram colhidos nos prontuários pela própria pesquisadora e por uma estudante de medicina, utilizando um formulário padrão elaborado pelos autores (APÊNDICE A).

A estudante selecionada para o estudo era membro da liga de ginecologia e obstetrícia, tendo conhecimento prévio sobre o tema da pesquisa. Além disso, foi realizado um treinamento, através da análise dos primeiros prontuários juntamente com a pesquisadora, para que todas as dúvidas em relação ao instrumento de coleta fossem sanadas.

Para garantir a qualidade, foi escolhido de forma aleatória, 1 em cada 10 prontuários para análise e conferência dos dados coletados.

### **3.8. Processamento e Análise dos Dados**

Os dados coletados foram alimentados pela própria pesquisadora no Google formulários, com formatação em planilha Excel, para compor o banco de dados e o tratamento estatístico foi realizado pelo Serviço de Apoio ao Pesquisador da Gerência de Ensino e Pesquisa dos Hospitais Universitários da UFC utilizando-se software com o SPSS® - versão 22.

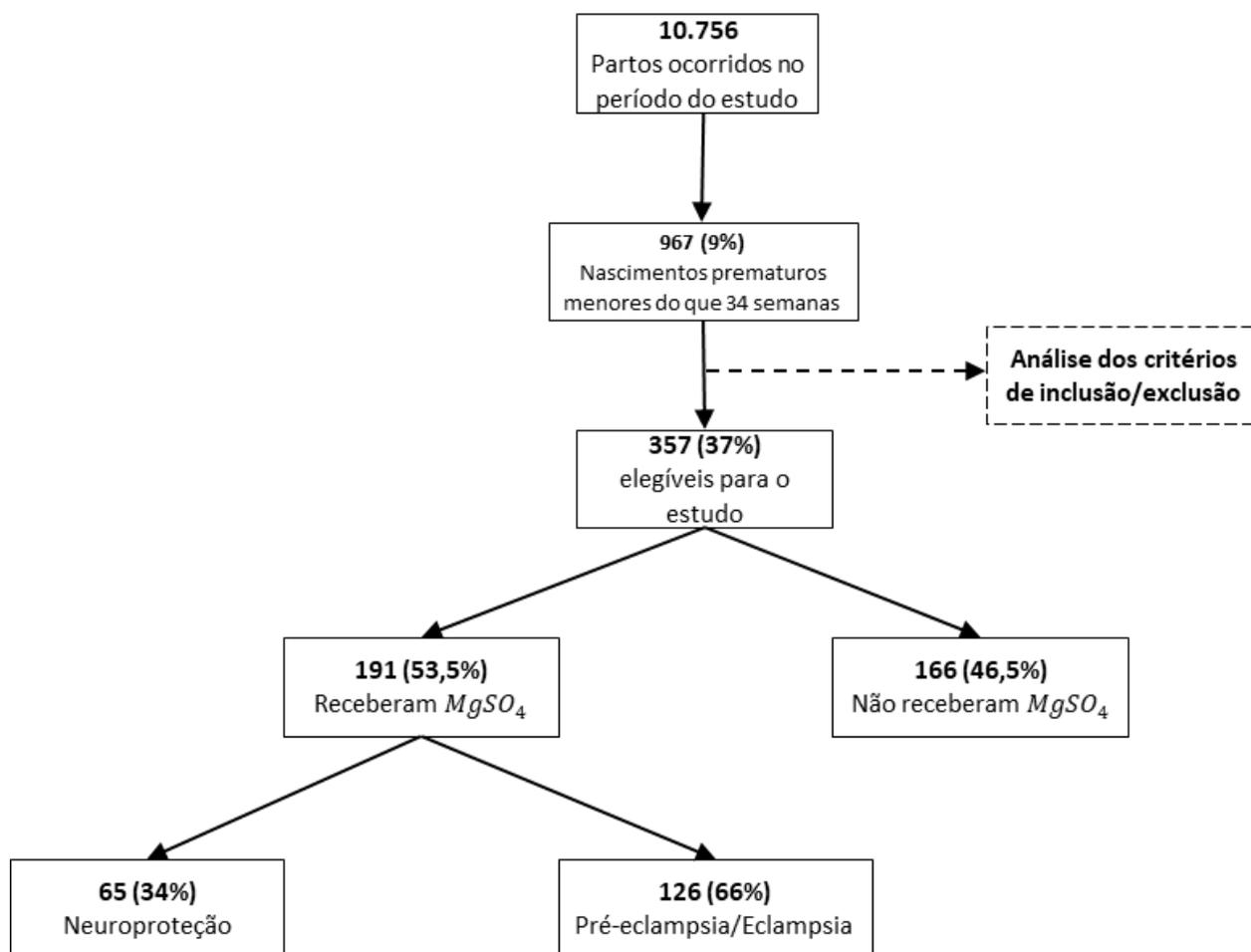
A distribuição normal das variáveis foi analisada utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Na análise bivariada para comparação dos grupos, o teste qui-quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher e teste de Mann-Whitney para as variáveis categóricas e contínuas, respectivamente. Foram considerados estatisticamente significativos, aqueles que apresentarem  $p < 0,05$ . Para os principais fatores relacionados a administração do sulfato de magnésio, foi realizada regressão logística múltipla usando o teste de Wald.

Também foram realizados cálculos simples de porcentagem.

#### 4. RESULTADOS

Entre setembro de 2014 e setembro de 2016 nasceram na Maternidade Escola Assis Chateaubriand 10.756 recém-nascidos, dos quais 967 (9%) tinham idade gestacional entre 24<sup>o</sup> e 33<sup>o</sup> semanas. Foram elegíveis para o estudo 357 (37%) participantes, após análise dos critérios de inclusão e exclusão. Dentre eles, 191 (53,5%) fizeram uso de sulfato de magnésio (grupo exposto) e 166 (46,5%) não utilizaram o referido medicamento (grupo não exposto ao sulfato de magnésio).

Em relação à indicação do uso, 126 (66%) tinham a finalidade de prevenção/tratamento de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia e 65 (34%) neuroproteção.



**Figura 1** – Diagrama com a organização do estudo. MEAC, Fortaleza, Ceará, set/2014 - set/2016.

## Características sociodemográficas, clínicas e obstétricas maternas

A idade média das pacientes foi de  $26,3 \pm 7,5$  anos, sendo a mínima de 14 e a máxima de 46 anos. A maioria delas era autodeclarada parda (88,5%), proveniente de Fortaleza (52,9%), vivia com companheiro (74,2%) e estudou até o ensino médio (52,4%), entre 9 e 12 anos de estudo.

Também foi analisado, no presente estudo, o uso de drogas lícitas e ilícitas, durante o período da gestação. Apesar dos índices no grupo dos expostos ter sido um pouco maior, não houve diferença significativa após a análise estatística. Em alguns casos, os registros nos prontuários indicavam a utilização dessas substâncias químicas até momentos antes da internação para o parto.

A análise bivariada das características sociodemográficas maternas entre os grupos de expostos *versus* não expostos não mostrou diferença significativa para a maioria dos parâmetros analisados, demonstrando se tratar de uma população homogênea, o que permitiu uma melhor comparação dos desfechos.

A única variável que mostrou diferença com significância estatística entre características sociodemográficas das mães, descritas na Tabela 1 abaixo, foi o exercício de trabalho remunerado (51,8% grupo exposto ao  $MgSO_4$  vs. 38,6% grupo não exposto;  $p = 0,01$ ).

Essas e outras características sociodemográficas das mães estão descritas abaixo, na Tabela 1. Os resultados são apresentados nos grupos, de acordo com a exposição ao sulfato de magnésio (expostos) ou não (não expostos).

**Tabela 1** - Características sociodemográficas maternas dos grupos, em relação à exposição antenatal ao sulfato de magnésio: expostos e não expostos.

Variáveis	Exposto (N = 191)	Não exposto (N = 166)	p
Etnia			0,65 <sup>a</sup>
Amarela	1 (0,5%)	2 (1,2%)	
Branca	14 (7,3%)	14 (8,4%)	
Negra	7 (3,7%)	3 (1,8%)	
Parda	169 (88,5%)	147 (88,6%)	
Situação Conjugal			0,96 <sup>b</sup>
Com Companheiro	142 (74,3%)	123 (74,1%)	
Sem Companheiro	49 (25,7%)	43 (25,9%)	

Idade (em anos)	27,1 ± 7,2	25,4 ± 7,7	0,33 <sup>c</sup>
Grau de Escolaridade			0,07 <sup>a</sup>
Sem escolaridade	0 (0%)	1 (0,6%)	
Ensino Fundamental 1	36 (18,8%)	30 (18,1%)	
Ensino Fundamental 2	33 (17,3%)	46 (27,7%)	
Ensino Médio	106 (55,5%)	81 (48,8%)	
Superior	16 (8,4%)	8 (4,8%)	
Ocupação			0,01 <sup>b</sup>
Trabalho no lar	92 (48,2%)	102 (61,4%)	
Trabalho remunerado	99 (51,8%)	64 (38,6%)	
Procedência			0,69 <sup>b</sup>
Fortaleza	103 (53,9%)	86 (51,8%)	
Outra	88 (46,1%)	80 (48,2%)	
Etilismo	4 (2,2%)	7 (4,3%)	0,27 <sup>c</sup>
Tabagismo	5 (2,7%)	9 (5,5%)	0,19 <sup>c</sup>
Maconha	2 (1,1%)	4 (2,4%)	0,43 <sup>a</sup>
Crack	2 (1%)	4 (2,41%)	0,42 <sup>a</sup>

Fonte: Pesquisa direta. MEAC, Fortaleza, Ceará, set/2014 - set/2016. Dados apresentados em média ± desvio padrão ou n (%); a: Teste Exato de Fisher; b: Teste Qui-quadrado de Pearson; c: Teste t de Student.

Trezentas e vinte e duas pacientes (90%) realizaram pelo menos uma consulta de pré-natal, 249 (70%) delas com início do acompanhamento logo no primeiro trimestre da gravidez. O profissional que prestou essa assistência, ou a qualidade desse atendimento, no entanto, não foram avaliadas pelo estudo.

Do total de pacientes, 304 (85,2%) fizeram uso do corticoide antenatal, entre os quais 177 (58,2%) realizaram o ciclo completo, ou seja, receberam as duas doses (24mg) e 127 (41,8%) uma dose (12mg) de dexametasona ou betametasona por via intramuscular antes do parto. Ocorreram 226 (63,3%) partos por via abdominal e 131 (36,7%) vaginais.

Na população estudada, as causas mais associadas à prematuridade foram: parto espontâneo idiopático (49,6%), síndromes hipertensivas (40,6%), infecção do trato urinário (30,8%), ruptura prematura de membranas (20%), hemorragia (24,4%) e gestações múltiplas (19%), podendo ter mais de um fator associado em cada paciente.

Em relação às variáveis obstétricas maternas, houve diferença estatisticamente significativa entre o tipo de parto (74,3% partos abdominais no grupo exposto ao MgSO<sub>4</sub> vs. 50,6% no grupo não exposto; p < 0,01), tocolise com nifedipina (14,1% grupo exposto ao MgSO<sub>4</sub> vs. 24,7% grupo não exposto; p = 0,01), uso de corticoide antenatal (96,8% no grupo exposto ao MgSO<sub>4</sub> vs 71,7% no grupo não exposto; p < 0,01), anestesia geral (5,2% no grupo exposto ao MgSO<sub>4</sub> vs. 2,4% no grupo exposto; p < 0,01).

Importante destacar que não houve evento adverso materno grave (morte, parada respiratória ou parada cardíaca), relacionado ao uso do sulfato de magnésio antes do parto. Entretanto, a infusão do fármaco foi suspensa em 17 casos (8,9%), por diminuição da diurese (50%), sonolência/letargia (33,4%), visão turva (8,3%) e “sensação de queimação” (8,3%).

A Tabela 2 apresenta e compara essas e outras variáveis maternas, clínicas e obstétricas, de cada um dos grupos, expostos ou não ao sulfato de magnésio.

**Tabela 2** - Características clínicas e obstétricas maternas dos grupos, em relação à exposição antenatal ao sulfato de magnésio: expostos e não expostos.

Variáveis	Expostos (N = 191)	Não expostos (N = 166)	p
Início do Pré-natal			0,09 <sup>c</sup>
Não realizou Pré-natal	14 (7,3%)	21 (12,7%)	
1º Trimestre	144 (75,4%)	105 (63,3%)	
2º Trimestre	31 (16,2%)	37 (22,3%)	
3º Trimestre	2 (1%)	3 (1,8%)	
Trabalho de Parto Prematuro Anterior	27 (14,1%)	15 (9%)	0,30 <sup>c</sup>
Tocólise com nifedipina	27 (14,1%)	41 (24,7%)	0,01 <sup>c</sup>
Corticoide antenatal			< 0,01 <sup>c</sup>
Não usou	6 (3,2%)	47 (28,3%)	
12mg	73 (38,2%)	54 (32,5%)	
24mg	112 (58,6%)	65 (39,2%)	
Tipo de Parto			<0,01 <sup>c</sup>
Cesariana	142 (74,3%)	84 (50,6%)	
Vaginal	49 (25,7%)	82 (49,4%)	
Tipo de Anestesia			< 0,01 <sup>c</sup>
Sem anestesia	49 (25,7%)	82 (49,4%)	
Geral	10 (5,2%)	4 (2,4%)	
Peridural	3 (1,6%)	1 (0,6%)	
Raquidiana	129 (67,5%)	79 (47,6%)	
Síndromes Hipertensivas	73 (38,2%)	72 (43,4%)	0,32 <sup>c</sup>
Placenta prévia	6 (3,1%)	4 (2,4%)	0,67 <sup>c</sup>
DPP	9 (4,7%)	14 (8,4%)	0,20 <sup>c</sup>
TPP	103 (53,9%)	74 (44,6%)	0,08 <sup>c</sup>
RPMO	46 (24,1%)	41 (24,7%)	0,89 <sup>c</sup>
Sofrimento fetal	8 (4,2%)	9 (5,4%)	0,56 <sup>c</sup>
Gemelaridade	42 (25,3%)	26 (13,6%)	< 0,01 <sup>c</sup>
DM	11 (5,8%)	3 (1,8%)	0,06 <sup>c</sup>
Hemorragia	46 (24,1%)	41 (24,7%)	0,89 <sup>c</sup>
ITU	59 (30,9%)	51 (30,7%)	0,97 <sup>c</sup>
Tempo internação-parto	2,6 + 4,4	3,1 + 7,7	0,05 <sup>b</sup>
Suspensão do MgSO <sub>4</sub>	17 (8,9%)	N/A	

Fonte: Pesquisa direta. MEAC, Fortaleza, Ceará, set/2014 - set/2016. b: Teste de Mann-Whitney; c: Teste qui-quadrado de Pearson. PE: pré-eclâmpsia; DPP: descolamento prematuro de placenta; TPP: trabalho de parto prematuro; RPMO: ruptura prematura de membranas ovulares; DM: diabetes melitus; ITU: infecção de trato urinário; MgSO<sub>4</sub>: Sulfato de Magnésio.

## Características dos recém-nascidos

Em relação às características dos 357 recém-nascidos avaliados nesse estudo, 68 eram gêmeos (19%), 184 do sexo masculino (51,5%), tinham peso médio ao nascer de  $1.405,8 \pm 461,4$  gramas e estatura média de  $38,7 \pm 4,4$  cm. O índice médio de Apgar desses bebês foi de  $6,3 \pm 2,1$  no primeiro minuto e  $8,0 \pm 1,1$  no quinto minuto de vida.

A idade gestacional média destes pacientes foi  $30,4 \pm 2,8$  semanas. Sessenta e quatro bebês (17,9%) nasceram com menos de 28 semanas de gestação, 151 (42,3%) entre 28 e 32 semanas e 142 (39,8%) entre 32 e 34 semanas.

Considerando a adequação da idade gestacional comparada ao peso, um bebê (0,3%) foi classificado como grande para idade gestacional (GIG), 303 (84,9%) como adequados para a idade gestacional (AIG) e 53 (14,8%) pequenos para a idade gestacional (PIG).

Como pode ser observado na Tabela 3, os recém-nascidos expostos ao sulfato de magnésio apresentaram médias de peso e estatura ao nascer menores, quando comparadas aos não expostos, com diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ), apesar da idade gestacional ter sido semelhante entre os grupos, consequentemente com mais bebês classificados como PIG no grupo dos expostos.

**Tabela 3** - Características neonatais dos grupos, em relação à exposição antenatal ao sulfato de magnésio: expostos e não expostos.

Variáveis	Expostos (N = 191)	Não expostos (N = 166)	p
Sexo Masculino	94 (49,2%)	90 (54,2)	0,35 <sup>c</sup>
Estatura (cm)	$38,2 \pm 4$	$39,1 \pm 4,7$	0,03 <sup>b</sup>
Peso ao nascer (g)	$1354,8 \pm 424,5$	$1456,8 \pm 498,3$	0,03 <sup>b</sup>
PIG	36 (18,8%)	17 (10,2%)	0,02 <sup>c</sup>
Idade Gestacional			0,25 <sup>c</sup>
Menor de 28 semanas	29 (15,2%)	35 (21,1%)	
Entre 28 e 32 semanas	87 (45,5%)	64 (38,6%)	
Entre 32 e 34 semanas	75 (39,3%)	67 (40,4%)	

Fonte: Pesquisa direta. MEAC, Fortaleza, Ceará, set/2014 - set/2016. b: Teste de Mann-Whitney; c: Teste qui-quadrado de Pearson. PIG: pequeno para idade gestacional.

Entre as morbidades analisadas no estudo, as mais prevalentes foram: síndrome do desconforto respiratório (93,8%), infecção neonatal (74,2%) e HPIV (46,8%), principal desfecho da pesquisa. Vale ressaltar que os recém-nascidos avaliados poderiam apresentar mais de uma morbidade.

Entre os 167 bebês diagnosticados com HPIV, houve predomínio do grau I de Papile (59,3%), conforme apresentado na Tabela 4.

**Tabela 4** – Prevalência de HPIV, segundo classificação de Papile (Papile *et. al*, 1978).

HPIV	(N = 167)
GRAU I	99 (59,3%)
GRAU II	52 (31,1%)
GRAU III	11 (6,6%)
GRAU IV	5 (3%)

Fonte: Pesquisa direta. MEAC, Fortaleza, Ceará, set/2014 - set/2016. HPIV: hemorragia peri-intraventricular.

Ao comparar o grupo de expostos ao sulfato de magnésio versus não expostos, observou-se diferença estatística significativa no índice de Apgar no 1º minuto < 7 (33,5% vs. 49,7%,  $p < 0,01$ ), Apgar no 5º minuto < 7 (5,2% vs. 11,5%,  $p = 0,036$ ), ECN (0% vs. 4,2%,  $p < 0,01$ ), DMO (11,5% vs. 19,3%,  $p < 0,05$ ) e Infecção Neonatal (79,1% vs. 68,7%,  $p < 0,05$ ).

O tempo de internação no hospital não apresentou diferença estatística significativa entre os grupos, com mediana de 38 dias para os expostos (com percentil 25 de 22 dias e percentil 75 de 60 dias) e de 34 dias nos não expostos (com percentil 25 de 21 dias e percentil 75 de 62 dias), com valor de  $p = 0,85$ .

De todos os bebês avaliados, duzentos e noventa e dois (81,8%) tiveram evolução positiva do quadro clínico e receberam alta hospitalar, trinta e seis (10%) foram a óbito e vinte e nove (8,2%) transferidos para outras instituições, não sendo possível avaliar o desfecho.

Em relação à mortalidade, foram 18 óbitos em ambos os grupos, dos quais 4,1% ( $n = 15$ ) ocorreram no período neonatal, ou seja, até 28 dias de vida, e 6% ( $n = 21$ ) após esse período. Apesar da maior incidência de óbitos no grupo dos não expostos, não houve diferença estatística significativa ( $p = 0,390$ ).

A Tabela 5 traz os valores encontrados em cada grupo, para HPIV e outros resultados neonatais imediatos coletados no estudo, inclusive o óbito ocorrido no período de internação.

**Tabela 5** - Resultados neonatais dos grupos, em relação à exposição antenatal ao sulfato de magnésio: expostos e não expostos.

Variáveis	Expostos	Não expostos	p	OR
Apgar 1º minuto <7	64 (33,5%)	81 (49,7%)	0,003 <sup>c</sup>	1,891 (1,233-2,900)
Apgar 5º minuto <7	10 (5,2%)	19 (11,5%)	0,036 <sup>c</sup>	2,339 (1,055-5,186)
Hipotonia	14 (7,3%)	13 (7,8%)	0,858 <sup>c</sup>	1,074 (0,489-2,358)
Reanimação ao nascer	81 (42,4%)	88 (53%)	0,046 <sup>c</sup>	1,532 (1,008-2,329)
HPIV (Papile <i>et. al</i> , 1978)				
Sem HPIV	100 (52,4%)	90 (54,2%)	REF	-
Grau I	55 (28,8%)	44 (26,5%)	0,636 <sup>c</sup>	0,897 (0,55 - 1,45)
Grau II	27 (14,1%)	25 (15,1%)	0,928 <sup>c</sup>	1,029 (0,557-1,901)
Grau III	7 (3,7%)	4 (2,4%)	0,482 <sup>c</sup>	0,635 (0,180-2,241)
Grau IV	2 (1%)	3 (1,8%)	0,581 <sup>c</sup>	1,667 (0,272-10,202)
Apneia	19 (9,9%)	20 (12%)	0,526 <sup>c</sup>	1,241 (0,637-2,415)
Convulsão	9 (4,7%)	3 (1,8%)	0,143 <sup>c</sup>	0,372(0,099- 1,398)
DMO	22 (11,5%)	32 (19,3%)	0,043 <sup>c</sup>	1,835 (1,018 - 3,300)
ECN	0 (0%)	7 (4,2%)	< 0,01 <sup>d</sup>	-
Infecção	151 (79,1%)	114 (68,7%)	0,026 <sup>c</sup>	0,581 (0,360 - 0,937)
PCA	43 (22,5%)	39 (23,5%)	0,826 <sup>c</sup>	1,057 (0,645 - 1,733)
SDR	176 (92,1%)	159 (95,8%)	0,160 <sup>c</sup>	1,934 (0,77 - 4,878)
Óbito < 28 dias	10 (5,2%)	5 (3%)	0,302 <sup>c</sup>	0,562 (0,188-1,679)
Óbito > 28 dias	8 (4,2%)	13 (7,8%)	0,151 <sup>c</sup>	1,942(0,785-4,808)
Óbito geral	18 (9,4%)	18 (11,8%)	0,390 <sup>c</sup>	1,357 (0,676-2,723)

Fonte: Pesquisa direta. MEAC, Fortaleza, Ceará, set/2014 - set/2016.c: Teste qui-quadrado de Pearson; d: Teste Exato de Fisher.

## 5. DISCUSSÃO

O sulfato de Magnésio é a droga de escolha para prevenção e controle das crises convulsivas na pré-eclâmpsia grave/eclâmpsia (OKUSANYA et al., 2016) e vem tendo seu uso consolidado também com a finalidade de neuroproteção fetal em mulheres com iminência de parto prematuro.

As duas indicações foram incluídas nessa pesquisa, uma vez que o protocolo de neuroproteção da instituição pesquisada recomendava até 32 semanas de idade gestacional, enquanto o objetivo do estudo era avaliar seu efeito até 34 semanas, quando a morbidade neonatal ainda se encontra elevada. E isso foi possível, pois em ambos os casos, os regimes utilizados eram semelhantes: inicia-se com uma dose de ataque de 6 g de sulfato de magnésio, administrada por 20-30 minutos, seguida de uma dose de manutenção de 2 g / hora.

Nesse estudo, a principal indicação foi a obstétrica (pré-eclâmpsia/eclâmpsia), com 66% dos casos, enquanto em 34% o uso foi exclusivamente para neuroproteção. Esse mesmo resultado foi encontrado por uma pesquisa realizada nos Estados Unidos, que avaliou prospectivamente os resultados neonatais de prematuros expostos ao sulfato de magnésio antenatal (GANO *et al*, 2016).

De 357 pacientes, 191 (53,5%) fizeram uso do fármaco. Desconsiderando 67 pacientes do grupo dos não expostos, que tinham entre 32 e 34 semanas de idade gestacional, faixa não contemplada pelo protocolo atual da MEAC de sulfato de magnésio para neuroproteção fetal, os outros 99 pacientes (27,7% da amostra total) tinham potencial para utilização do medicamento, mas não o fizeram. Alguns casos envolviam pacientes que já chegaram em período expulsivo na maternidade, mas o percentual nos mostra que é possível aumentar mais a adesão a esse protocolo.

Entre as características sociodemográficas maternas, o exercício remunerado, ou seja, trabalhar fora de casa, apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ), com maior índice nos expostos. Embora não se tenha aprofundado no tipo de trabalho exercido por essas mulheres, o estudo de Zhang e colaboradores (2013) mostrou que o trabalho estressante durante a gravidez pode ser um fator de risco para pré-eclâmpsia; e esse foi o principal motivo para uso do sulfato de magnésio nessa pesquisa no grupo exposto.

A idade média de 26,3 anos se aproxima às encontradas por outros estudos (BOUET et al, 2015; DRASSINOWER et. al.,2015), e coincide com o pico do período reprodutivo da mulher, entre 20 e 30 anos. A maioria da população do estudo tinha nível médio ou superior (58,8%), o que vai de encontro ao fato de serem observadas taxas expressivas de prematuridade mesmo em países bem desenvolvidos, onde o nível de escolaridade da população é elevado (BLENCOWE, 2012).

Na literatura é recomendado que seja administrado pelo menos uma dose de corticoide em todas as gestantes em risco de parto prematuro, entre 24 e 36<sup>6/7</sup> semanas de gestação (Nível A de Recomendação), diante da comprovada relação entre seu uso antes do parto e menor incidência de morbidades em prematuros, como por exemplo a SDR, HPIV, ECN (VINAGRE, 2009). Toda a população envolvida na pesquisa estava inserida na faixa de idade gestacional citada, porém 85,2% dos pacientes utilizaram corticoides.

O uso de drogas tocolíticas, é indicado para prolongar o parto por até 48 ou 72h, para que intervenções como esta sejam realizadas. Entretanto, apesar de ter-se observado um tempo maior de internação hospitalar até o parto ( $p = 0,05$ ) e uma taxa de tocólise com nifedipina superior no grupo dos não expostos ( $p = 0,01$ ), o uso do corticoide antenatal foi mais expressivo nos que também utilizaram sulfato de magnésio ( $p < 0,01$ ). Essa forte associação também foi relatada nos resultados de outros estudos (BOUET *et al*, 2015; Gano *et al*, 2016; MORAG, *et al*, 2016).

A nifedipina é o fármaco utilizado para tocólise no centro do estudo e sua menor utilização no grupo não exposto pode estar relacionada ao fato que o sulfato de magnésio somente é iniciado na iminência do trabalho de parto e após a suspensão desses agentes tocolíticos (SOGC, 2011; RCOG, 2011), conforme protocolo da instituição, por conta da interação medicamentosa entre as duas drogas, com efeito hipotensor. Seria importante uma monitorização mais próxima desses pacientes, para verificar o melhor momento de suspender uma terapia para iniciar a outra.

O percentual de cesáreas de 63,3% encontrada nessa pesquisa foi bem superior aos 10-15%, tidos como índice ideal para partos gerais estabelecido pelo Ministério da Saúde. No entanto, além de estarmos tratando de um grupo específico (prematuros < 34 semanas), esses dados também podem ser justificados pelo fato da instituição ser um centro de referência no estado para atendimento de gestantes de alto risco, portanto com mais complicações clínicas e obstétricas. Na MEAC, as cesáreas são realizadas apenas com indicação médica.

A maioria dos estudos não faz referência à diferença em relação à via de parto (BOUET *et al*, 2015; MORAG, *et al*, 2016;), no nosso caso, porém, houve uma alta taxa de cesáreas no grupo exposto ao magnésio (74,3%), comparada ao grupo não exposto (50,6%);  $p < 0,01$ . Contudo não foi verificada diferença nos principais fatores relacionados a indicação de cesárea como descolamento prematuro de placenta, sofrimento fetal ou placenta prévia. A única causa associada ao parto prematuro com diferença estatística em nossa pesquisa foram as gestações múltiplas, com quantidade superior no grupo exposto (25,3%) contra 13,6% no dos não expostos;  $p < 0,01$ . Um estudo multicêntrico, do tipo coorte prospectiva, também associou maiores taxas de cesarianas em gestações gemelares com síndromes hipertensivas (HEHIR *et al.*, 2016).

Os efeitos adversos da administração parenteral do magnésio usualmente são resultantes da intoxicação por ele. Seu nível plasmático normal é de 1,5 a 2,5mEq/L. Em torno de 4mEq/L os reflexos tendinosos começam a diminuir e tendem a apresentar arreflexia por volta de 10mEq/L, nível este que pode acarretar em parada respiratória. Acima de 12mEq/L, pode ser letal. Apesar disso, a dosagem do magnésio sérico não é rotineiramente indicada, sendo suficiente a monitorização dos parâmetros clínicos. Apenas pacientes com insuficiência renal devem ter a magneemia monitorada, pois a excreção deste é feita exclusivamente pelos rins (TAMIARANA, 2017).

A segurança de um tratamento medicamentoso é um importante ponto a ser analisado, tanto que já dizia Hipócrates: “*Primum non nocere*” (primeiro não cause mal). No estudo não houve evento adverso grave, como morte ou parada respiratória ou cardíaca, relacionado ao tratamento, condizendo com outros achados na literatura (CROWTHER *et al.*, 2017; BOUET *et al*, 2015; GIBBINS *et al*, 2014; TAN; GROOM, 2014). Eventos adversos de menor gravidade não foram coletados, por não fazerem parte do objetivo do nosso estudo, porém não significa que o acompanhamento e a adoção de medidas de prevenção, quando existir, não sejam importantes, inclusive com a participação ativa do profissional farmacêutico nessa verificação. O registro desses eventos em prontuário por todos os profissionais deve ser fortemente incentivado.

Em relação à suspensão de sulfato de magnésio, nossa taxa foi de 8,9% ( $n = 17$ ), por eventos adversos (sonolência, visão turva e “sensação de queimação”) ou alteração de parâmetro clínico (diminuição da diurese). Esse valor é superior a outros achados na literatura, em torno de 3 a 4% (BOUET *et al*, 2015), e reforça a importância da monitorização adequada dessas pacientes, inclusive de forma multidisciplinar, haja vista que esses casos

poderiam ter evoluído para complicações mais graves com a continuidade da infusão, ou mesmo que essas suspensões tenham sido feitas de forma precipitada. Uma suspensão desnecessária também seria prejudicial a paciente, diante dos benefícios que a terapia oferece.

Assim, ações que visem ampliar a segurança no uso de medicamentos no ambiente hospitalar e reduzir a ocorrência de eventos adversos devem ser fortemente estimuladas, inclusive essa é a meta do Terceiro Desafio Global da Segurança do Paciente da OMS desse ano, ao invés de se utilizar os riscos como justificativa para a sua não utilização. A visita multiprofissional, com participação do farmacêutico, é um exemplo de estratégia que muito tem a contribuir nesse aspecto.

Quanto aos desfechos neonatais, não houve maior incidência de morbidades ou mortalidade, quando os grupos foram comparados em relação ao uso do magnésio, no entanto, a média de peso e estatura dos recém-nascidos do grupo exposto foram inferiores aos do grupo não exposto ( $1354,8 \pm 424,5$  versus  $1456,8 \pm 498,3$ ;  $38,2 \pm 4$  versus  $39,1 \pm 4,7$ , respectivamente), inclusive com diferença estatística ( $p < 0,05$ ). Como as idades gestacionais de ambos os grupos não apresentaram diferença significativa, repercutiu em taxas mais elevadas de recém-nascidos PIG no grupo exposto ao magnésio ( $p = 0,02$ ).

A adequação entre peso e idade gestacional também trazem impactos para a morbimortalidade. Quanto menor a idade gestacional e o peso ao nascer, maiores os cuidados que devem ser dispensados a esses recém-nascidos, haja vista o risco elevado de óbito ainda no período neonatal, ou comprometimentos que podem interferir na vida deles (BLENCOWE *et al.*, 2013).

Os principais benefícios do sulfato de magnésio para a neuroproteção são reduzir a prevalência de paralisia cerebral, disfunção motora grossa (ACOG, 210) e a de mortalidade infantil (MAGPIE, 2007). A avaliação dos dois primeiros desfechos citados não fez parte dos objetivos do nosso estudo, que tratou apenas dos resultados neonatais imediatos.

Para diagnóstico da HPIV são realizadas ultrassonografias transfontanela nos recém-nascidos  $< 34$  semanas, utilizando-se um aparelho de ultrassom portátil da marca Toshiba, tempo real, com transdutor linear de 5,0 MHz. A grande expectativa era que encontrássemos taxas menores dessa importante morbidade nos expostos ao sulfato de magnésio, pois esses resultados dariam maior ênfase ao efeito neuroprotetor.

Mas, apesar de alguns autores associarem o uso do sulfato de magnésio à menor incidência de HPIV em recém-nascidos prematuros (KUBAN *et al.*, 1992; HIRTZ *et al.*, 2015), no nosso estudo houve um discreto aumento percentual de HPIV graus 1 e 2 no grupo

dos expostos em relação ao de não expostos (42,9% versus 41,6%, respectivamente), mas ligeiramente inferior em relação aos graus III e IV (4,7% versus 4,8%), porém sem diferença significativa estatística em ambos os casos: HPIV grau I (RR = 0,897; IC 95% = 0,55 – 1,45; p = 0,636), HPIV grau II (RR = 1,029; IC 95% = 0,557-1,901; p = 0,928), HPIV grau III (RR=0,635; IC 95% = 0,180-2,241; p = 0,482) e HPIV grau IV (RR=1,667; IC 95% = 0,272-10,202; p=0,581).

Esses resultados coincidem com os da metanálise publicada pela Cochrane em 2009 (DOYLE et al., 2009), que não encontrou benefício para hemorragia intraventricular total (RR = 0.96, IC 95%= 0.86- 1.08), HPIV graus III/IV (RR = 0.83, IC 95%= 0.62-1.13) e de outros estudos mais recentes (CROWTHER *et al.*, 2017; ZENG *et al.*, 2016; MORAG *et al.*, 2016; GANO *et al.*,2016; BOUET *et al.*, 2015; DRASSINOWER *et. al.*,2015), inclusive um realizado na mesma instituição do presente estudo (VASCONCELOS; LAVOR; FERREIRA, 2017).

Entretanto, o estudo realizado em um centro em São Francisco, na Califórnia, também não associou o uso antenatal de sulfato de magnésio com a hemorragia intraventricular, mas encontrou uma diminuição de hemorragia cerebelar (detectada através de ressonância magnética) em recém-nascidos menores que 33 semanas de idade gestacional, o que poderia explicar alguns dos efeitos neuroprotetores relatados do uso do magnésio (GANO *et al.*, 2016).

Em relação à evolução inicial dos bebês logo após o nascimento, algumas publicações relataram relação do uso mais prolongado do magnésio (em casos de pré-eclâmpsia, por exemplo) com depressão neonatal, hipotonia ao nascer ou maior incidência de valores de APGAR menores que 7 no grupo dos expostos (DRASSINOWER *et al.*, 2015). Mesmo incluindo em nosso estudo a indicação do sulfato para a finalidade obstétrica citada, além da neuroproteção, os parâmetros supracitados foram melhores nos recém-nascidos expostos ao sulfato de magnésio, assim como em estudos recentes (MORAG *et al.*, 2016; DRASSINOWER *et al.*, 2015), inclusive com diferença estatística significativa pra o Apgar no 5º minuto < 7 (5,2% no grupo de expostos e 11,5% no grupo dos não expostos; RR = 2,339; IC 95% = 1,055 - 5,186; p < 0,05) e necessidade de reanimação ao nascer (42,4% no grupo de expostos e 53% no grupo dos não expostos; RR = 1,532; IC 95% = 1,008 – 2,329; p = 0,04). No entanto, uma vez que a possibilidade de depressão no bebê não pode ser totalmente descartada, os neonatologistas devem estar atentos à essas alterações.

Também não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes para outras morbidades neonatais, incluindo convulsões ( $p = 0,143$ ), síndrome de desconforto respiratório ( $p = 0,160$ ) e persistência de canal arterial ( $p = 0,826$ ), assim como observado em outros estudos (CROWTHER *et al.*, 2017, MORAG *et al.*, 2016; DRASSINOWER *et al.*, 2015). Houve, no entanto, diferença para doença metabólica óssea (DMO) e enterocolite necrosante (ECN), com menores índices nos recém-nascidos expostos ao magnésio ( $p < 0,05$ ), este último, apesar dos estudos citados não relatarem diferença estatística significativa, também apresentaram menores índices de ECN no grupo dos expostos.

Em relação à infecção neonatal, o grupo exposto ao sulfato de magnésio apresentou taxa mais elevada em relação aos não expostos (79,1 vs. 68,7%; RR = 0,581; IC 95% = 0,360 - 0,937;  $p = 0,026$ ). Esse resultado deve ser analisado com cautela, uma vez que foi incluído qualquer tipo de infecção no recém-nascido: precoce, tardia ou sepse, enquanto a maioria dos estudos avaliou apenas os casos de sepse. Um estudo feito por Morag e colaboradores (2016), encontrou uma taxa superior de sepse no grupo exposto ao sulfato de magnésio, porém sem diferença estatística (28,2% versus 18,4%;  $p = 0,11$ ).

Para o desfecho mortalidade neonatal/pediátrica, o seguimento desses recém-nascidos foi realizado somente até a alta hospitalar e de um modo geral, o estudo mostrou uma taxa inferior no grupo de expostos (9,4%) em relação aos não expostos (11,8%), porém sem diferença estatística ( $p = 0,390$ ). Esse valor foi influenciado, principalmente, devido ao número menor de óbitos após 28 dias (OR = 1,942, IC = 0,785 - 4,808;  $p = 0,151$ ). Uma metanálise, feita em 2016 (ZENG *et al.*, 2016), também não encontrou nenhuma relação para óbitos antes de 28 dias (OR = 0,83, IC = 0,62 - 1,11) ou após 28 dias (OR = 0,90, IC = 0,59-1,37), assim como outros autores (CROWTHER *et al.*, 2017; MORAG *et al.*; 2016).

O trabalho apresenta algumas limitações em relação aos dados coletados, como a possível ausência de informações ou erros nos registros dos prontuários, entre outras falhas decorrentes de uma análise retrospectiva, porém tentou-se minimizar esses problemas através da busca de informações em vários documentos distintos do prontuário, como folhas de rosto, prescrições médicas, evolução de enfermagem e da equipe multiprofissional, declaração de nascido vivo, entre outros.

Outro ponto que deve ser ressaltado, é o fato do desenho do estudo ter sido direcionado para avaliar a hemorragia peri-intraventricular. Como a recomendação é que o rastreio para avaliação dessa morbidade seja feito na primeira semana de vida, e muitos estudos também utilizam esse critério de inclusão em suas metodologias, muitos casos foram

excluídos pela falta do exame ou se ele tivesse sido realizado após 7 dias do nascimento; a avaliação das outras morbidades pode, de certa forma, ficar comprometida com essas exclusões.

Além disso, foi uma pesquisa realizada em um único centro; no entanto trata-se de uma instituição de médio a grande porte, sendo também uma referência no atendimento de prematuros na região.

Espera-se, com os resultados desse estudo, poder contribuir para melhoria de algumas práticas, aumentar a adesão à outras já existentes e para redução dos indicadores de morbimortalidade materna e neonatal.

## **PERSPECTIVAS FUTURAS**

Como análises subsequentes, serão avaliados os dados, utilizando apenas os casos em que o sulfato de magnésio foi utilizado apenas com a finalidade de neuroproteção, bem como dos recém-nascidos especificamente entre 32 e 34 semanas de idade gestacional, pois o benefício nessa faixa ainda não está claro.

Ensaio clínico com idades gestacionais a partir de 32 semanas de IG e estudos de acompanhamento também seriam interessantes, para determinar melhor a associação com desfechos de curto, médio e longo prazos.

Isso pode ser útil para que se possa incentivar a adesão ao protocolo de neuroproteção fetal com sulfato de magnésio ou até mesmo pensar em ampliar a faixa de idade gestacional atualmente preconizada na Instituição estudada.

## 6. CONCLUSÃO

A utilização do sulfato de magnésio antes do parto em um hospital de referência mostrou-se, de certa forma, segura nessa pesquisa, uma vez que não houve evento adverso grave, como morte ou parada respiratória ou cardíaca, relacionado ao tratamento. No entanto, as taxas de suspensão da terapia foram superiores a outros achados na literatura.

Nessa coorte, seu uso também não esteve relacionado a um aumento da mortalidade ou outros desfechos clínicos precoces como a incidência de HPIV, SDR, hipotonia e necessidade de reanimação ao nascer, corroborando com os resultados de outros estudos já publicados realizados em outros países, que utilizaram, entretanto, limites de idades gestacional inferiores ao do presente estudo.

O sulfato de magnésio antes do parto associou-se com menor prevalência de algumas morbidades neonatais (baixos escores de Apgar, necessidade de reanimação, ECN, DMO), porém com maior prevalência de infecção em recém-nascidos prematuros menores de 34 semanas.

## REFERÊNCIAS

ABBASI, B.; KIMIAGAR, M.; SADEGHNIAT, K. *et al.* The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences: J Res Med Sci.* v. 17, n. 12, p. 1161-1169, Dec, 2012.

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists. **Committee on Obstetric Practice; SMFM – Society for Maternal–Fetal Medicine. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection.** *Obstet Gynecol* n.115, p.669–71, 2010. Disponível em <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Magnesium-Sulfate-Before-Anticipated-Preterm-Birth-for-Neuroprotection> Acessado em 20 dez 2017.

ACOG - The American College of Obstetrician and Gynecologists. **Management of preterm labor.** Clinical management guidelines for Obstetrician – Gynecologists, nº 171, Outubro 2016. Disponível em <http://www.acog.org/Patients/FAQs/Preterm-Premature-Labor-and-Birth> Acessado em 20 dez 2017.

ALENCAR, C. A. A. J. **Relatório Assistencial da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC): 2015.** Fortaleza: Maternidade Escola Assis Chateaubriand/Hospitais Universitários/UFC/Ebserh, 2016. 169 p.: il.

ALMEIDA, M. F. B; GUINSBURG, R. **Reanimação do Prematuro <34 semanas em sala de parto: Diretrizes 2016 da Sociedade Brasileira de Pediatria.** Disponível em: [www.sbp.com.br/reanimacao](http://www.sbp.com.br/reanimacao). Acessado em 15 dez 2017.

AMICABLE Group. Antenatal magnesium individual participant data international collaboration: assessing the benefits for babies using the best level of evidence (AMICABLE). *Systematic Reviews*, v. 1, n. 21, 2012.

ARCH – Australian Research Centre for Health of Women and Babies. **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. [[www.adelaide.edu.au/arch/](http://www.adelaide.edu.au/arch/)].

BAIN, E. S.; MIDDLETON, P. F.; YELLAND, L. N. *et al.* A. Maternal adverse effects with different loading infusions rates of antenatal magnesium sulphate for preterm fetal neuroprotection: the IRIS randomized trial. *BJOG*. 2014 Apr;121(5): 595-603..

BAIN, E., MIDDLETON, P., CROWTHER C. A. Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 15, n. 2, Feb, 2012.

BALLARD, J. L.; KHOURY, J. C.; WEDIG, K. *et al.* New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. v. 119, n. 3, p. 417-423, Sep, 1991.

BARBOSA, F. T.; BARBOSA, L. T.; JUCÁ, M. J. *et al.* Applications of magnesium sulfate in obstetrics and anaesthesia. *Rev Bras Anesthesiol*. v. 60, n. 1, p. 104-110, Jan-Feb, 2010.

BARKOUDAH, E.; GLADER, L. (2017). Epidemiology, etiology and prevention of cerebral palsy. In: **UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA**. Acessado em 15 dezembro 2017.

BLENCOWE, H.; COUSENS, S.; CHOU, D. *et al.* Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. **Reproductive Health**. v. 10, n. 1, p. 2, 2013.

BLENCOWE, H.; COUSENS, S.; OESTERGAARD, M. Z. *et al.* National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. **Lancet**. v. 379, v. 9832, p. 2162-2167, Jun, 2012.

BOUET, P. E.; BRUN, S.; MADAR, H.; *et al.* Implementation of an antenatal magnesium sulfate protocol for fetal neuroprotection in preterm infants. **Sci Rep**, v. 5, n. 14732, 2015

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, 2012. **Diretrizes e Normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos**. Brasília, 13 jun. 2013. Seção 1 p. 59.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco: manual técnico**. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso: Método Canguru**. 2ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2011 (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde/Ministério da Saúde**, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 2. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 7. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.816 p.

CECATTI, J. G.; SOUZA, R. T.; SULEK, K. *et al.* Use of metabolomics for the identification and validation of clinical biomarkers for preterm birth: Preterm SAMBA. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 8, n. 16(1), p. 212, Aug, 2016.

COSTA, F. S.; LOPES, L.; BRENNECKE, S. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 6, p. 265-270, June, 2011.

COUTINHO, T.; COUTINHO, C. M.; COUTINHO, L. M. Sulfato de magnésio: um avanço na neuroproteção fetal? **Rev. Femina**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 3, p. 155-162, May/June 2013.

CROWTHER, C. A.; MIDDLETON, P. F.; VOYSEY, M. *et al.* Assessing the Neuroprotective Benefits for Babies of Antenatal Magnesium Sulphate: An Individual Participant Data Meta-Analysis.” Ed. Jenny E Myers. **PLoS Med.**, v. 4, n. 14, p. 10, Oct, 2017.

CROWTHER, C. A.; MIDDLETON, P. F.; WILKINSON, D. *et al.* Magnesium sulphate at 30 to 34 weeks' gestational age: neuroprotection trial (MAGENTA) - study protocol. **BMC Pregnancy Childbirth**. v. 9, n. 13, p. 91, Apr, 2013.

DOYLE, L. W.; CROWTHER, C. A.; MIDDLETON, P. *et al.* Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. **Cochrane Database Syst Rev**. v. 18, n. 3, Jul, 2007 Jul.

DRASSINOWER, D.; FRIEDMAN, A. M.; LEVIN, H. *et al.* Does magnesium exposure affect neonatal resuscitation? **Am J Obstet Gynecol**, v. 213, n. 3, p. 424.e1-5, Sep, 2015.

DRUMMOND, S.; SOUZA, T. S.; LIMA, F. G. *et al.* Correlação entre o uso de corticoterapia antenatal, a reanimação e a mortalidade de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 36, n. 5, p. 211-215, Maio, 2014.

FONSECA, E. S. V. B. (org.) Manual de perinatologia – São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia**, 2013.118 p.

FREITAS, G. R.; NOUJAIM, J. E. K.; HAUSSEN, S. R. *et al.* Neuroproteção no acidente vascular cerebral: opinião nacional. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 63, n. 63(3-B), p.889-891, 2005.

GANO, D.; HO, M.-L.; PARTRIDGE, J. C. *et al.* Antenatal exposure to magnesium sulfate is associated with reduced cerebellar hemorrhage in preterm newborns. **J Pediatr.**, v 178, p. 68-74, Nov, 2016

GIBBINS, J. G., BROWNING, K. R., LOPES, V. V. *et al.* Evaluation of the clinical use of magnesium sulfate for cerebral palsy prevention. **Obstet Gynecol.**, v. 121, n. 2 (Pt 1), p. 235-240, Feb, 2013.

GINSBERG, M. D. “Neuroprotection For Ischemic Stroke: Past, Present And Future.” **Neuropharmacology**, v. 55, n. 3, p. 363-368, Sep, 2008.

GOMELLA, T. L.; GUNNIGGHAN, M. D.; EVAL, F. G. Neonatologia: tratamento, procedimentos, problemas no plantão, doenças e drogas. 6ª edição. Rio de Janeiro, **Revinter**, 2012.

GONÇALVES, H. **Avaliação do acurácia de Test of Infant Motor Performance e da ultrassonografia de crânio no prognóstico neurológico de recém-nascido pré-termo de risco**. 2011. Dissertação (Mestrado em Neurologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

GRETHER, J. K.; HOOGSTRATE, J.; SELVIN, S. *et al.* Magnesium sulfate tocolysis and risk of neonatal death. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 178, n. 1 (Pt 1), p. 1-6, Jan, 1999.

GRETHER, J.; HIRTZ, D.; MCNELLIS, D. *et al.* Tocolytic magnesium sulphate and paediatric mortality. **Lancet**. v. 24, n. 351(9098), p. 291, Jan, 1998.

GRÖBER, U.; SCHMIDT, J.; KISTERS, K. Magnesium in Prevention and Therapy. **Nutrients**. v. 23, n. 7(9), p. 8199-8226, Sep, 2015.

HEATH, D. L.; VINK, R. Optimization of magnesium therapy after severe diffuse axonal brain injury in rats. **J Pharmacol Exp Ther**. v. 288, n. 3, p. 1311-1316, Mar, 1999.

- HEHIR, P.; BREATHNACH, M; MCAULIFFE, M. et al. Gestational hypertensive disease in twin pregnancy: Influence on outcomes in a large national prospective cohort. **Aust N Z J Obstet Gynaecol.** v. 56, n. 5, p. 466-470, Oct, 2016.
- HIRTZ, D. G.; WEINER, S. J.; BULAS, D. *et al.* Antenatal Magnesium and Cerebral Palsy in Preterm Infants. **J Pediatr.**, v. 167, n. 4, p. 834-839.e3, Oct, 2015.
- JACQUEMYN, Y.; ZECIC, A.; VAN LAERE, D. *et al.* The use of intravenous magnesium in nonpreeclamptic pregnant women: fetal/neonatal neuroprotection. **Arch Gynecol Obstet.**, v. 291, n. 5, p. 969-75, May, 2015.
- KUBAN, K. C.; LEVITON, A.; PAGANO, M.; FENTON, T.; STRASSFELD, R.; WOLFF, M. Mayernal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. **Child Neurol.** 1992;7(1):70-6.
- MAGPIE Trial Follow Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulfate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. **BJOG**, v. 114, n. 3, p. 300-309, Mar, 2007.
- MALVEIRA, S. S.; MORAES, A. N.; CHERMONT, A. G. *et al.* Recém-nascidos de muito baixo peso em um hospital de referência. **Rev. Para. Med.**, v. 20, n. 1, Mar, 2006.
- MARBA, S. T. M.; CALDAS, J. P. S.; VINAGRE, L. E. F. *et al.* Incidência de hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos de muito baixo peso: análise de 15 anos. **J. Pediatr.** (Rio J.), Porto Alegre, v. 87, n. 6, p. 505-511, Dec. 2011.
- MCDONALD, J. W.; SILVERSTEIN, F. S.; JOHNSTON, M. V. Magnesium reduces N-methyl-d-aspartate (NMDA)-mediated brain injury in perinatal rats. **Neurosci Lett.**, v. 109, n. 1-2, p. 234-238, Feb, 1990.
- MORAG, I.; YAKUBOVICH, D.; STERN, O. *et al.* Short-term morbidities and neurodevelopmental outcomes in preterm infants exposed to magnesium sulphate treatment. **J Paediatr Child Health.**, v. 52, n. 4, p. 397-401, Apr, 2016.
- O'SHEA, T. M.; KLINEPETER, K. L.; DILLARD, R. G. Prenatal events and the risk of cerebral palsy in low birth weight infants. **Am J Epidemiol.**, v. 147, n. 4, p. 362-369, Feb, 1998.
- OKUSANYA, B. O.; OLADAPO, O. T.; LONG, Q. *et al.* Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia and eclampsia. **BJOG.**, v. 123, n. 3, p. 356-366, Feb, 2016.
- OSKOU, M.; COUTINHO, F.; DYKEMAN, J. *et al.* An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. **Dev Med Child Neurol.**, v. 55, n. 6, p. 509-519, Jun, 2013.
- PAPILE, L. A.; BURSTEIN, J.; BURSTEIN, R. *et al.* Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 gm. **J Pediatr.**, v. 92, n. 4, p. 529-534, Apr, 1978.
- RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. **Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality.** London; 2010.

RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. **Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy following Preterm Birth**: Scientific Impact Paper n. 29, August 2011.

RIGO, J., PIELTAIN, C., CHRISTMANN, V. *et al.* Serum Magnesium Levels in Preterm Infants Are Higher Than Adult Levels: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 16, n. 9, p. 10, Oct, 2017.

ROWLAND, L. P. Merritt: **Tratado de neurologia**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997.

SACKETT, D. L.; STRAUS, S. E.; RICHARDSON, W. S. *et al.* Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. 2nd ed. **Edinburgh: Churchill Livingstone**; 261p. 2000.

SCHENDEL, D. E.; BERG, C. J.; YEARGIN-ALLSOPP, M. *et al.* Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very lowbirth-weight children aged 3 to 5 years. **JAMA**. v.276, n. 22, p. 1805-1810, Dec, 1996.

SHEPHERD, E.; SALAM, R. A.; MIDDLETON, P. *et al* Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 8, n. 8, Aug, 2017.

SILVEIRA, R. C.; PROCIANOY, R. S. Lesões isquêmicas cerebrais no recém-nascido pré-termo de muito baixo peso. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 81, n. 1, supl. 1, p. S23-S32, Mar, 2005.

SOGC - Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Practice Guideline No. 259: Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. **J. Obstet. Gynaecol. Can.** v. 33, n. 5, p.516=529, 2011.

TAMIARANA, G. Solução de sulfato de magnésio – solução injetável 50%. Fortaleza: Isofarma, 2017. Bula do medicamento.

TAN, Y. H.; GROOM, K. M. A prospective audit of the adherence to a new magnesium sulphate guideline for the neuroprotection of infants born less than 30 weeks' gestation. **Aust N Z J Obstet Gynaecol.** V55, n. 1, p. 90-93, Feb, 2015.

TURITZ, A. L.; TOO, G. T.; GYAMFI-BANNERMAN, C. Proximity of magnesium exposure to delivery and neonatal outcomes. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 215, n. 4, 508.e1 - 508.e6, Oct, 2016;

VINAGRE, L. E. F. **Avaliação do uso antenatal do corticosteroide na prevenção da hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos menores ou igual a 1.500g**. Dissertação em Saúde da Criança e do Adolescente. Faculdade de Ciências Médicas – FCM. Campinas, São Paulo, 2009.

VOLPE, J. J. Intracranial hemorrhage: germinal matrix: intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: VOLPE, J. J. **Neurology of the newborn**. 5. ed. Philadelphia: **Elsevier**, 2008. p. 517-588.

WOLF, H. T.; HUUSOM, L.; WEBER, T. *et al.* Use of magnesium sulfate before 32 weeks of gestation: a European population-based cohort study. **BMJ Open.**, v. 7, n. 1, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Preterm Birth**. November 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/> Acesso em 10 de janeiro de 2017.

ZHANG, S.; DING, Z.; LIU, H. et al. Association Between Mental Stress and Gestational Hypertension/Preeclampsia:A Meta-Analysis. *Obstetrical & gynecological survey*. 2013; 68: 825– 834.

ZANINI, G.; CEMIN, N. F.; PERALLES, S. N. Paralisia cerebral: causas e prevalências. **Fisioter. Mov.**, v. 22, n. 3, p. 375-381, Jul/Set, 2009.

ZENG, X.; XUE, Y.; TIAN, Q. *et al.* Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection: A Meta-Analysis Based on PRISMA Guidelines. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 1, p. e2451, Jan 2016.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE – A

### INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

	<b>UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ</b> <b>FACULDADE DE MEDICINA</b> <b>DEPARTAMENTO DE SAÚDE MATERNO</b> <b>INFANTIL MESTRADO EM SAÚDE DA</b> <b>MULHER E DA CRIANÇA</b>	DATA DE CADASTRO: ____/____/____	Nº da Ficha: _____
RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO: _____			
<b>AVALIAÇÃO DO USO SULFATO DE MAGNÉSIO ANTENATAL EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS EM UMA MATERNIDADE BRASILEIRA.</b>			

### FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

( ) USOU SULFATO DE MAGNÉSIO      ( ) NÃO USOU SULFATO DE MAGNÉSIO

#### 1. FATORES SÓCIO- DEMOGRÁFICOS MATERNOS

Nome:	Nº Prontuário:	Data de nascimento:
Idade: _____ (anos)	Estado Civil: ( ) Casada/União estável ( ) Solteira ( ) Divorciada ( ) Viúva	
Etnia/Cor da Pele: ( ) Branca ( ) Parda ( ) Preta ( ) Amarela	Procedência: ( ) Fortaleza/Bairro: _____ ( ) Outra: _____	
Grau de Escolaridade: ( ) Sem Escolaridade ( ) Ensino Fundamental I ( ) Ensino Fundamental II ( ) Ensino Médio ( ) Superior ( ) Pós-Graduação		
Ocupação:		
Data da Internação: ____/____/____	Data do Parto: ____/____/____	

## 2. FATORES OBSTÉTRICOS

Nº de Gestações (incluindo a atual): __ Parto Vaginal: __ Cesária: __ Abortos: __ NM: __		
Assistência Pré-Natal: ( ) Sim ( ) Não		
Nº CONSULTAS: __ / Início do Pré-Natal: ( ) 1º Trimestre ( ) 2º Trimestre ( ) 3º Trimestre		
Uso de Drogas na Gestação: ( ) Etilismo ( ) Tabagismo ( ) Maconha ( ) Cocaína ( ) Outra: _____ ( ) NÃO		
Medicamentos Utilizados na Gestação:		
Complicações Na Gestação: ( ) Hemorragia: ____ Trimestre ( ) Hipertensão ( ) Pré-eclâmpsia ( ) Eclâmpsia ( ) Diabetes ( ) Amniorrexe Prematura ( ) Infecção urinária tratada ( ) Infecção urinária não tratada ( ) Outra: _____		
Início TP Prematuro: _____ Semanas de IG		
Drogas Para Inibição: _____		
TP Prematuro Anterior: ( ) Sim ( ) Não		
Causa da Prematuridade: ( ) PEG Grave ( ) Eclâmpsia ( ) Desc. Prematuro da Placenta ( ) Placenta Prévia ( ) Ruptura Prematura da Membrana ( ) Sofrimento Fetal Agudo ( ) Gemelaridade ( ) Infecção ( ) Trabalho de Parto Prematuro - T.P.P ( ) Oligodrâmnio ( ) Outra: _____		
Trabalho de Parto: ( ) Sim ( ) Não		
Uso Antenatal de Corticóide: ( ) Sim: ( ) Betametasona ( ) Dexametasona / Nº DOSES: _____ ( ) Não		
Uso Antenatal de Sulfato de Magnésio: ( ) Sim ( ) Não		
Indicação do Sulfato de Magnésio: ( ) Neuroproteção Fetal ( ) Pré-Eclâmpsia/eclâmpsia		
<b>DATA</b>	<b>HORA</b>	<b>DOSE (concentração da sol. e nº de tubos administrados)</b>
Tempo Decorrido Entre a Primeira Dose e o Nascimento: _____ (horas)		
Alterações de Parâmetros Clínicos ou Reações Adversas ao Uso de Sulfato: ( ) ↓ Reflexo Patelar ( ) ↓ Diurese ( ) ↓ Frequência Respiratória ( ) Reação Adversa: _____		
Tipo de Parto: ( ) Vaginal ( ) Cesariana Forceps: ( ) Sim ( ) Não		Anestesia: ( ) Sim ( ) Não Tipo de Anestesia: ( ) Raquidiana ( ) Peridural ( ) Outra _____
Sofrimento Fetal: ( ) Sim ( ) Não		Apresentação Fetal: ( ) Pélvico ( ) Cefálico ( ) Córnico

### 3. FATORES NENONATAIS

RN:		Sexo:	Nº Prontuário:	Unidade:										
Data de nascimento: __/__/__	Hora de Nascimento:		Estatura: cm	Peso ao nascer: g										
Idade gestacional:	( ) PIG ( ) AIG ( ) GIG		Gemelar: ( ) Sim ( ) Não											
APGAR: 1ºmin 5ºmin	Reanimação na Sala de Parto: ( ) Sim ( ) Não Tipo de Reanimação: ( ) Ventilação com máscara ( ) Ventilação com tubo/drogas: _____													
Diagnóstico ao nascer:														
Exame Neurológico das primeiras 24h														
Morbidade Neonatal: ( ) Infecção ( ) Distúrbio de coagulação ( ) Icterícia ( ) Desconforto Respiratório ( ) Persistência do canal arterial ( ) Convulsão ( ) Anemia ( ) D.M.O ( ) Outra: _____														
Resultado Ultrassonográfico: ( ) Normal ( ) Com HPIV ( ) Inconclusivo Classificação da HPIV: ( ) Grau I ( ) Grau II ( ) Grau III ( ) Grau IV														
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>DATA DO US</th> <th>RESULTADO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>			DATA DO US	RESULTADO								
DATA DO US	RESULTADO													
Desfecho Hospitalar: ( ) Alta ( ) Transferência para outra Instituição ( ) Óbito Data do desfecho: ____/____/____			Tempo de Internação Hospitalar: ____ dias											

## APÊNDICE – B

Artigo Original

### RESULTADOS NEONATAIS APÓS USO DE SULFATO DE MAGNÉSIO ANTENATAL EM PARTOS PREMATUROS (< 34 SEMANAS)

#### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar os resultados neonatais de prematuros, decorrentes da exposição ao sulfato de magnésio antes do parto.

**Métodos:** Realizou-se uma coorte retrospectiva de 357 prematuros menores que 34 semanas de idade gestacional, nascidos vivos, no período de setembro/2014 a setembro/2016, em uma maternidade brasileira terciária, referência para o atendimento de gestantes e prematuros. Foram excluídos os recém-nascidos com malformações graves e que não tinham realizado ultrassonografia transfontanela até o 7º dia de vida. Para comparação dos grupos (expostos ou não expostos ao sulfato de magnésio antenatal) utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher e teste U de Mann-Whitney para as variáveis categóricas e contínuas, respectivamente. Considerou-se significância estatística  $p < 0,05$ . Determinou-se a razão de risco e intervalo de confiança para hemorragia peri-intraventricular (HPIV) e outros desfechos neonatais de curto prazo (variáveis dependentes).

**Resultados:** Apresentaram diferença estatística significativa o índice de Apgar no 5º minuto  $< 7$  ( $p = 0,035$  – RR: 2,34), necessidade reanimação ao nascer ( $p = 0,046$  – RR: 1,53), doença metabólica óssea ( $p = 0,043$  – RR: 1,84), enterocolite necrosante ( $p < 0,01$ ) e infecção neonatal ( $p = 0,026$  – RR: 0,06), com menores percentuais nos expostos, exceto a infecção. Não houve diferença entre os grupos para hipotonia ( $p = 0,858$ ), HPIV leve ( $p = 0,482$ ), HPIV grave ( $p = 0,482$ ) ou taxa de óbito ( $p = 0,390$ ). Não ocorreu evento adverso materno grave.

**Conclusão:** A utilização antenatal de sulfato de magnésio em gestantes com menos de 34 semanas associou-se com menor prevalência de algumas morbidades neonatais (baixos escores de Apgar, necessidade de reanimação, enterocolite necrotizante e doença metabólica óssea), com maior prevalência de infecção, sem modificação na mortalidade, hipotonia ou HPIV.

**Palavras-Chave:** Prematuridade; Neuroproteção; Sulfato de Magnésio; Morbidade; Mortalidade.

## INTRODUÇÃO

A prematuridade é um dos fatores mais importantes relacionados com maior incidência de morbimortalidade infantil<sup>1</sup>, inclusive em países bem desenvolvidos<sup>2</sup>. Apesar dos muitos estudos voltados para sua prevenção, o parto prematuro ainda é uma das complicações obstétricas mais comuns, cujos índices não apresentaram diminuição considerada significativa desde a década de 1960<sup>3</sup>. Em 2012, o Brasil era o 10º país do mundo em nascimentos prematuros e o 16º em número de óbitos decorrentes de complicações da prematuridade<sup>4</sup>.

Dentre as possibilidades preventivas para melhorar os desfechos desses recém-nascidos destaca-se o uso antenatal de sulfato de magnésio, que pode diminuir o risco de injúria cerebral e morte neonatal<sup>5</sup>, contribuindo para redução da frequência de paralisia cerebral e de disfunções motoras nesses prematuros<sup>6</sup>.

O efeito neuroprotetor do sulfato de magnésio foi inicialmente relatado por Kuban e colaboradores, quando estes associaram seu uso com redução de hemorragia intraventricular em recém-nascidos com peso inferior a 1500g<sup>7</sup>. Metanálise recente, envolvendo ensaios clínicos e estudos de coorte, encontrou significação para o uso de magnésio na paralisia cerebral moderada a severa, mas não na redução de hemorragia intraventricular ou qualquer outro desfecho neonatal de curto prazo<sup>8</sup>. Resultado semelhante de outros autores<sup>9,10,11</sup>. Mas outros estudos sugeriram maior risco de baixos escores de Apgar, hipotonia ou necessidade de reanimação decorrentes da exposição ao magnésio<sup>12</sup>.

Diante de resultados controversos em relação aos efeitos ou até mesmo a segurança sobre o uso do sulfato de magnésio e da pequena quantidade de estudos originais voltados para essa temática, principalmente no Brasil, o trabalho teve como objetivo avaliar os resultados neonatais a curto prazo de prematuros, decorrentes da exposição ao sulfato de magnésio antes do parto.

## **MÉTODOS**

Realizou-se uma coorte retrospectiva, na Maternidade Escola Assis Chateaubriand/Universidade Federal do Ceará (MEAC), maternidade pública terciária, de médio porte, referência no atendimento a gestantes de alto risco e prematuros. A população do estudo foi constituída por prematuros atendidos na instituição entre setembro de 2014 a setembro de 2016. Foram incluídos os nascidos vivos com < 34 semanas de idade gestacional, sem malformações maiores, que realizaram ultrassonografia transfontanela até o 7º dia de vida e cujas mães não tinham contra-indicação para o uso de sulfato de magnésio.

Os dados foram coletados dos prontuários médicos, através de formulário próprio, e incluiu, variáveis sociodemográficas e obstétricas, eventos maternos graves e resultados a curto prazo nos neonatos: pontuação de Apgar 1º e 5º minutos, hipotonia, necessidade de reanimação ao nascer, hemorragia peri-intraventricular (classificadas segundo Papile), síndrome do desconforto respiratório (SDR), enterocolite necrosante (ECN), infecção (precoce, tardia ou sepse), doença metabólica óssea (DMO), persistência do canal arterial e óbito durante o período de internação hospitalar. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da MEAC em 22 de setembro de 2016.

Os bebês elegíveis foram divididos em dois grupos: expostos (cujas mães receberam sulfato de magnésio antenatal, indicados pela pré-eclâmpsia/eclâmpsia ou para neuroproteção) e não expostos. Foram utilizadas percentagens simples e na análise bivariada, para comparação dos grupos, o teste qui-quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher e teste U de Mann-Whitney para as variáveis categóricas e contínuas, respectivamente. Foram considerados estatisticamente significativos, aqueles que apresentarem valor de  $p < 0,05$ . Determinou-se a razão de risco com intervalo de confiança de 95% para HPIV e outros desfechos neonatais (variáveis dependentes), de acordo com a exposição antenatal ao magnésio.

## **RESULTADOS**

Dos 967 nascimentos prematuros entre 24 e 33<sup>6/7</sup> semanas de idade gestacional, 357 (37%) foram elegíveis para o estudo. Dentre estes, 191 (53,5%) fizeram uso de sulfato de

magnésio: 126 (66%) com a finalidade de prevenção/tratamento de crises convulsivas na pré-eclâmpsia/eclâmpsia e 65 (34%) exclusivamente para neuroproteção.

A idade média materna foi de  $26,3 \pm 7,5$  anos, a maioria (88,5%) era autodeclarada parda, proveniente da capital (52,9%), vivia com companheiro (74,2%) e estudou até o ensino médio (52,4%), entre 9 e 12 anos de estudo.

A análise bivariada das características sociodemográficas maternas entre os grupos não mostrou diferenças significativas para a maioria dos parâmetros analisados, exceto para o exercício de trabalho remunerado, maior no grupo dos expostos ( $p = 0,01$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1** - Características sociodemográficas maternas dos grupos, em relação à exposição antenatal ao sulfato de magnésio: expostos e não expostos.

Variáveis	Exposto (N = 191)	Não exposto (N = 166)	p
Idade (em anos)	27,1 $\pm$ 7,2	25,4 $\pm$ 7,7	0,33 <sup>c</sup>
Etnia			0,65 <sup>a</sup>
Amarela	1 (0,5%)	2 (1,2%)	
Branca	14 (7,3%)	14 (8,4%)	
Negra	7 (3,7%)	3 (1,8%)	
Parda	169 (88,5%)	147 (88,6%)	
Grau de Escolaridade			0,07 <sup>a</sup>
Ensino Fundamental 1	36 (18,8%)	30 (18,1%)	
Ensino Fundamental 2	33 (17,3%)	46 (27,7%)	
Ensino Médio	106 (55,5%)	81 (48,8%)	
Sem escolaridade	0 (0%)	1 (0,6%)	
Superior	16 (8,4%)	8 (4,8%)	
Exerce trabalho remunerado	99 (51,8%)	64 (38,6%)	0,01 <sup>b</sup>
Tem companheiro (casada/união estável)	142 (74,3%)	123 (74,1%)	0,96 <sup>b</sup>
Procedente da capital	103 (53,9%)	86 (51,8%)	0,69 <sup>b</sup>
Etilismo	4 (2,2%)	7 (4,3%)	0,27 <sup>b</sup>
Tabagismo	5 (2,7%)	9 (5,5%)	0,19 <sup>b</sup>
Maconha	2 (1,1%)	4 (2,4%)	0,43 <sup>b</sup>
Crack	2 (1%)	4 (2,41%)	0,42 <sup>b</sup>

Dados apresentados em média  $\pm$  desvio padrão ou n (%); a: Teste Exato de Fisher; b: Teste Qui-quadrado de Pearson; c: Teste t de Student.

Em relação as variáveis obstétricas (Tabela 2), 322 (90%) pacientes realizaram pelo menos uma consulta de pré-natal, a maioria com início no primeiro trimestre (75% nos expostos; 63,3% nos não expostos) e em 304 (85,2%) foi administrado pelo menos 1 dose (12mg) de corticoide antenatal.

Não houve evento adverso materno grave (morte, parada respiratória ou parada cardíaca), relacionado ao uso do sulfato de magnésio antes do parto. Entretanto, a infusão foi suspensa em 17 casos (8,9%), por reações adversas (sonolência, visão turva, e “sensação de queimação”) ou alterações de parâmetros clínicos (diminuição da diurese).

**Tabela 2** - Características obstétricas maternas dos grupos, em relação à exposição antenatal ao sulfato de magnésio: expostos e não expostos.

Variáveis	Expostos (N = 191)	Não expostos (N = 166)	p
Início do Pré-natal			0,09 <sup>c</sup>
Não realizou Pré-natal	14 (7,3%)	21 (12,7%)	
1º Trimestre	144 (75,4%)	105 (63,3%)	
2º Trimestre	31 (16,2%)	37 (22,3%)	
3º Trimestre	2 (1%)	3 (1,8%)	
Trabalho de Parto Prematuro Anterior	27 (14,1%)	15 (9%)	0,30 <sup>c</sup>
Tocólise com nifedipina	27 (14,1%)	41 (24,7%)	0,01 <sup>c</sup>
Corticoide antenatal			< 0,01 <sup>c</sup>
Não usou	6 (3,2%)	47 (28,3%)	
12mg	73 (38,2%)	54 (32,5%)	
24mg	112 (58,6%)	65 (39,2%)	
Tipo de Parto			<0,01 <sup>c</sup>
Cesariana	142 (74,3%)	84 (50,6%)	
Vaginal	49 (25,7%)	82 (49,4%)	
Tipo de Anestesia			< 0,01 <sup>c</sup>
Sem anestesia	49 (25,7%)	82 (49,4%)	
Geral	10 (5,2%)	4 (2,4%)	
Peridural	3 (1,6%)	1 (0,6%)	
Raquidiana	129 (67,5%)	79 (47,6%)	
Síndromes Hipertensivas	73 (38,2%)	72 (43,4%)	0,32 <sup>c</sup>
Placenta prévia	6 (3,1%)	4 (2,4%)	0,67 <sup>c</sup>
DPP	9 (4,7%)	14 (8,4%)	0,20 <sup>c</sup>
TPP	103 (53,9%)	74 (44,6%)	0,08 <sup>c</sup>
RPMO	46 (24,1%)	41 (24,7%)	0,89 <sup>c</sup>
Sofrimento fetal	8 (4,2%)	9 (5,4%)	0,56 <sup>c</sup>
Gemelaridade	42 (25,3%)	26 (13,6%)	< 0,01 <sup>c</sup>
DM	11 (5,8%)	3 (1,8%)	0,06 <sup>c</sup>
Hemorragia	46 (24,1%)	41 (24,7%)	0,89 <sup>c</sup>
ITU	59 (30,9%)	51 (30,7%)	0,97 <sup>c</sup>
Tempo internação-parto	2,6 + 4,4	3,1 + 7,7	0,05 <sup>b</sup>
Suspensão do MgSO <sub>4</sub>	17 (8,9%)	N/A	

b: Teste de Mann-Whitney; c: Teste qui-quadrado. PE: pré-eclâmpsia; DPP: descolamento prematuro de placenta; TPP: trabalho de parto prematuro; RPMO: ruptura prematura de membranas ovulares; DM: diabetes melitus; ITU: infecção de trato urinário.

Entre os recém-nascidos, 68 eram gêmeos (19%), 184 (51,5%) do sexo masculino, tinham peso médio ao nascer de  $1.405,8 \pm 461,4$  g e estatura média de  $38,7 \pm 4,4$  cm. O índice médio de Apgar foi de  $6,3 \pm 2,1$  no primeiro minuto e  $8,0 \pm 1,1$  no quinto minuto de vida. Houve diferença estatística, na comparação entre os grupos, para esses parâmetros. A idade gestacional média foi  $30,4 \pm 2,8$  semanas (Tabela 3).

**Tabela 3** - Características neonatais dos grupos, em relação à exposição antenatal ao sulfato de magnésio: expostos e não expostos.

Variáveis	Expostos (N = 191)	Não expostos (N = 166)	P
Sexo Masculino	94 (49,2%)	90 (54,2)	0,346 <sup>c</sup>
Estatura (cm)	$38,2 \pm 4$	$39,1 \pm 4,7$	0,03 <sup>a</sup>
Peso ao nascer (g)	$1354,8 \pm 424,5$	$1456,8 \pm 498,3$	0,03 <sup>a</sup>
PIG	36 (18,8%)	17(10,2%)	0,02 <sup>c</sup>
Idade Gestacional			0,25 <sup>c</sup>
Menor de 28 semanas	29 (15,2%)	35 (21,1%)	
Entre 28 e 32 semanas	87 (45,5%)	64 (38,6%)	
Entre 32 e 34 semanas	75 (39,3%)	67 (40,4%)	

a: Teste t de student; c: Teste qui-quadrado. PIG: pequeno para idade gestacional

Também apresentaram diferenças estatísticas o índice de Apgar no 1º minuto  $< 7$  ( $p = 0,003$ ), o índice de Apgar no 5º minuto  $< 7$  ( $p = 0,036$ ), reanimação ao nascer ( $p = 0,046$ ), DMO ( $p = 0,043$ ), ECN ( $p < 0,01$ ), PIG ( $p = 0,024$ ) e infecção neonatal ( $p = 0,026$ ), com menores percentuais nos expostos, exceto PIG e infecção.

Em relação a mortalidade durante o período de internação, o estudo mostrou uma taxa de óbito geral de 10,1% ( $n = 36$ ), com 18 óbitos em ambos os grupos, sendo 4,1% deles no período neonatal, ou seja, até 28 dias de vida, e 6% após esse período (Tabela 4).

**Tabela 4** - Características e desfechos neonatais dos grupos, em relação à exposição antenatal ao sulfato de magnésio: expostos e não expostos.

Variáveis	Expostos	Não expostos	P	RR
Apgar 1º minuto <7	64 (33,5%)	81 (49,7%)	0,003 <sup>c</sup>	1,89 (1,23-2,90)
Apgar 5º minuto <7	10 (5,2%)	19 (11,5%)	0,036 <sup>c</sup>	2,34 (1,06-5,19)
Hipotonia	14 (7,3%)	13 (7,8%)	0,858 <sup>c</sup>	1,07 (0,49-2,36)
Reanimação ao nascer	81 (42,4%)	88 (53%)	0,046 <sup>c</sup>	1,53 (1,01-2,33)
HPIV (Papile <i>et al.</i> , 1978)				
Sem HPIV	100 (52,4%)	90 (54,2%)	REF	-
Grau I	55 (28,8%)	44 (26,5%)	0,636 <sup>c</sup>	0,89 (0,55 – 1,45)
Grau II	27 (14,1%)	25 (15,1%)	0,928 <sup>c</sup>	1,03 (0,56-1,90)
Grau III	7 (3,7%)	4 (2,4%)	0,482 <sup>c</sup>	0,64 (0,18-2,24)
Grau IV	2 (1%)	3 (1,8%)	0,581 <sup>c</sup>	1,67 (0,27-10,20)
Óbito < 28 dias	10 (5,2%)	5 (3%)	0,302 <sup>c</sup>	0,56 (0,19-1,68)
Óbito > 28 dias	8 (4,2%)	13 (7,8%)	0,151 <sup>c</sup>	1,94 (0,79-4,81)
Óbito geral	18 (9,4%)	18 (11,8%)	0,390 <sup>c</sup>	1,36 (0,68-2,72)
Apneia	19 (9,9%)	20 (12%)	0,526 <sup>c</sup>	1,24 (0,64-2,42)
Convulsão	9 (4,7%)	3 (1,8%)	0,143 <sup>c</sup>	0,37 (0,10- 1,40)
DMO	22 (11,5%)	32 (19,3%)	0,043 <sup>c</sup>	1,84 (1,02 - 3,30)
ECN	0 (0%)	7 (4,2%)	< 0,01 <sup>d</sup>	-
Infecção	151 (79,1%)	114 (68,7%)	0,026 <sup>c</sup>	0,58 (0,36 - 0,94)
PCA	43 (22,5%)	39 (23,5%)	0,826 <sup>c</sup>	1,06 (0,65 - 1,73)
SDR	176 (92,1%)	159 (95,8%)	0,160 <sup>c</sup>	1,93 (0,77 - 4,88)

c: Teste qui-quadrado. d: Teste Exato de Fisher. DMO: doença metabólica óssea; ECN: enterocolite necrotizante, PCA: persistência de canal arterial; SDR: síndrome do desconforto respiratório. Para infecção, considerou-se a precoce, tardia, sepse.

O tempo de internação hospitalar dos bebês teve uma mediana de 38 dias para os expostos (com percentil 25 de 22 dias e percentil 75 de 60 dias) e de 34 dias nos não expostos (com percentil 25 de 21 dias e percentil 75 de 62 dias), com valor de p = 0,85, sem diferença estatística significativa.

## DISCUSSÃO

O estudo incluiu pacientes que utilizaram magnésio para prevenção e controle de crises convulsivas na pré-eclâmpsia grave e eclampsia e com a finalidade de neuroproteção fetal em mulheres com ameaça de parto prematuro, uma vez que o protocolo de neuroproteção da instituição pesquisada recomendava até 32 semanas de idade gestacional, enquanto o objetivo do estudo era avaliar seu efeito até 34 semanas, quando a morbidade neonatal ainda se encontra elevada. Isso foi possível, pois os regimes utilizados para as duas finalidades eram semelhantes: inicia-se com uma dose de ataque de 6 g de sulfato de magnésio, administrada por 20-30 minutos, seguida de uma dose de manutenção de 2 g / hora.

Não observou-se evento adverso grave, como morte ou parada respiratória ou cardíaca, relacionado ao tratamento, condizendo com outros achados na literatura<sup>13, 14, 15, 16</sup>, porém a taxa de suspensão (8,9%) foi superior a de 3,7% encontrada por um estudo francês<sup>14</sup>. Eventos adversos de menor gravidade não foram coletados, por não fazerem parte do estudo, embora seus registros em prontuário e acompanhamento dos casos devam ser incentivados.

Nos resultados relacionados aos recém-nascidos, esperava-se encontrar taxas de HPIV menores nos expostos ao sulfato de magnésio, assim como nos estudos iniciais acerca dessa temática<sup>7</sup>, mas não houve relação. Esses achados coincidem com os da metanálise publicada pela Cochrane em 2009<sup>17</sup> e de outros estudos mais recentes<sup>8,12,13,14,18,19</sup>.

Alguns trabalhos referem que a exposição ao sulfato de magnésio traria prejuízos em relação à evolução inicial<sup>20</sup>, decorrentes de uma possível intoxicação neonatal, porém no estudo observou-se taxas menores nos expostos ao sulfato de magnésio em relação hipotonia e necessidade de reanimação, encontrado inclusive diferença estatística significativa para o Apgar no 5º minuto < 7, semelhante a Bouet<sup>14</sup>. No entanto, uma vez que essa possibilidade não pode ser totalmente descartada, os neonatologistas devem estar atentos à essas alterações.

Assim como em outros estudos, também não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para outras morbidades neonatais, incluindo convulsões ( $p = 0,143$ ), síndrome de desconforto respiratório ( $p = 0,160$ )<sup>12,13</sup>, persistência de canal arterial ( $p = 0,826$ )<sup>13</sup>. Houve, no entanto, diferença para DMO e ECN, com menores índices ( $p < 0,05$ ) nos recém-nascidos expostos ao magnésio. Para ECN, o estudo de MORAG encontrou índice menor no grupo dos expostos, porém sem diferença estatística significativa<sup>18</sup>.

O seguimento desses recém-nascidos foi realizado até a alta hospitalar e de um modo geral, o estudo mostrou uma taxa inferior de mortalidade neonatal/pediátrica no grupo de expostos (9,4%) em relação aos não expostos (11,8%), porém sem diferença estatística ( $p = 0,390$ ), semelhante ao de outros autores<sup>8,13,18</sup>.

O trabalho tem como limitações o fato de ter ocorrido em um único centro, porém trata-se de uma grande maternidade de referência na região, além de outras decorrentes das possíveis falhas de uma análise retrospectiva. Em relação a esta última, tentou-se minimizar através da busca de informações em documentos distintos do prontuário, como outros registros médicos e da equipe multiprofissional sobre complicações nas unidades neonatais e declaração de nascido vivo, entre outros.

Estudos com maior casuística, conduzidos de forma prospectiva são necessários para diminuir dúvidas quanto à sua utilização, especialmente na faixa de 32 a 34 semanas de idade gestacional quando o protocolo específico para neuroproteção não está absolutamente estabelecido. Para essa faixa, pode-se realizar, inclusive, ensaio clínico randomizado em virtude de conduta placebo não refletir delito ético.

Outros fatores podem ter influenciado nossos resultados, como por exemplo: uso de corticoide antenatal ou feto/recém-nascido pequeno para idade gestacional (mais prevalente no grupo de expostos). Sabidamente os resultados neonatais são diferentes na presença dessas variáveis. Análise logística de regressão logística múltipla para desfecho único (por exemplo, complicação neonatal maior) pode refletir melhor o efeito da interferência dessas variáveis.

A pesquisa mostrou que a utilização antenatal de sulfato de magnésio em gestantes com menos de 34 semanas, associou-se com menor prevalência de algumas morbidades neonatais (baixos escores de Apgar, necessidade de reanimação, ECN, DMO), com maior prevalência infecção, sem modificação na mortalidade, hipotonia ou HPIV.

## REFERÊNCIAS

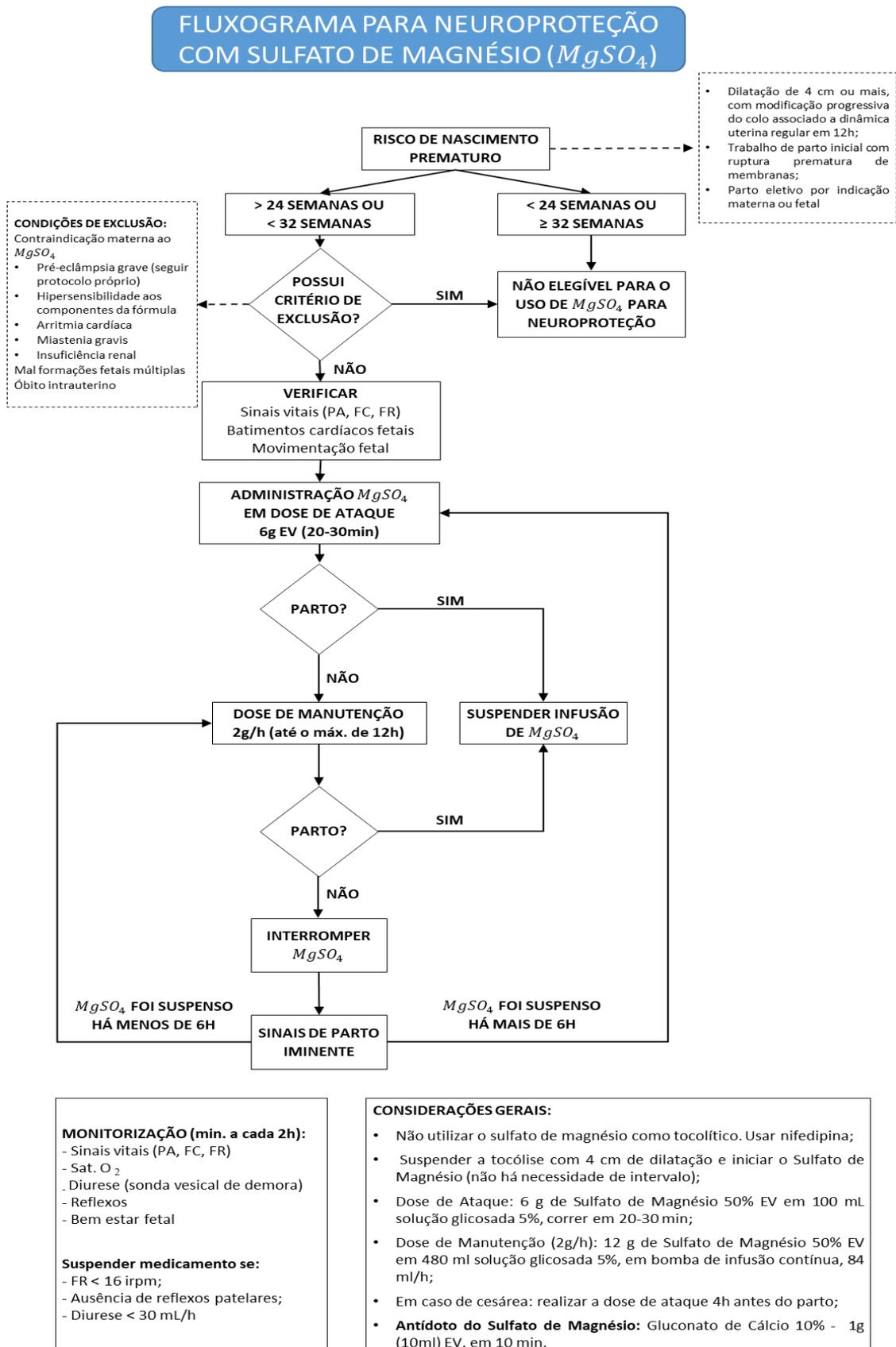
1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso: Método Canguru**. 2ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2011 (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
2. BLENCOWE, H. *et al.* National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. **Lancet**. 2012 Jun 9;379(9832):2162-7.
3. CECATTI, J. G. *et al.* Use of metabolomics for the identification and validation of clinical biomarkers for preterm birth: Preterm SAMBA. **BMC Pregnancy Childbirth**. 2016 Aug 8;16(1):212.
4. ALMEIDA, M. F. B; GUINSBURG, R. **Reanimação do Prematuro <34 semanas em sala de parto: Diretrizes 2016 da Sociedade Brasileira de Pediatria**. Disponível em: [www.sbp.com.br/reanimacao](http://www.sbp.com.br/reanimacao). Acessado em 15 dez 2017.
5. BLENCOWE, H. *et al.* Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*. 2013;10(Suppl 1): S2. doi:10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
6. ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists. **Committee on Obstetric Practice; SMFM – Society for Maternal–Fetal Medicine. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection**. *Obstet Gynecol* n.115, p.669–71, 2010. Disponível em <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Magnesium-Sulfate-Before-Anticipated-Preterm-Birth-for-Neuroprotection> Acessado em 20 dez 2017.
7. KUBAN, K. C. *et al.* Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. **Child Neurol**. 1992;7(1):70-6.
8. ZENG, X. *et al.* Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection: A Meta-Analysis Based on PRISMA Guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(1): e2451.
9. CROWTHER, C. A. *et al.* Magnesium sulphate at 30 to 34 weeks' gestational age: neuroprotection trial (MAGENTA) - study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 Apr 9;13:91.
10. MORAG, I. *et al.* Short-term morbidities and neurodevelopmental outcomes in preterm infants exposed to magnesium sulphate treatment. *J Paediatr Child Health*. 2016 Apr;52(4):397-401.
11. RIGO, J. *et al.* Serum Magnesium Levels in Preterm Infants Are Higher Than Adult Levels: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2017 Oct 16;9(10). pii: E1125.
12. DRASSINOWER, D. *et al.* Does magnesium exposure affect neonatal resuscitation? *Am J Obstet Gynecol*, 2015 Sep;213(3):424.e1-5.
13. CROWTHER, C. A. *et al.* Assessing the Neuroprotective Benefits for Babies of Antenatal Magnesium Sulphate: An Individual Participant Data Meta-Analysis.” Ed. Jenny E Myers. *PLoS Med*. 2017 Oct 4;14(10):e1002398.

14. BOUET, P. E. et al. Implementation of an antenatal magnesium sulfate protocol for fetal neuroprotection in preterm infants. *Sci Rep.* 2015; 5: 14732.
15. GIBBINS, J. G. et al. Evaluation of the clinical use of magnesium sulfate for cerebral palsy prevention. *Obstet Gynecol.* 2013 Feb;121(2 Pt 1):235-40.
16. TAN, Y. H.; GROOM, K. M. A prospective audit of the adherence to a new magnesium sulphate guideline for the neuroprotection of infants born less than 30 weeks' gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015 Feb;55(1):90-3. Epub 2014 Oct 11
17. DOYLE, L. W. et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 18;(3):CD004661
18. MORAG, I. et al. Short-term morbidities and neurodevelopmental outcomes in preterm infants exposed to magnesium sulphate treatment. *J Paediatr Child Health.* 2016 Apr;52(4):397-401.
19. GANO, D. et al. Antenatal exposure to magnesium sulfate is associated with reduced cerebellar hemorrhage in preterm newborns. *J Pediatr.* 2016 Nov;178:68-74
20. Greenberg MB, Penn AA, Whitaker KR. Effect of magnesium sulfate exposure on term neonates. *J Perinatol* 2013; 33: 188-193

## **CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

# APÊNDICE C – FLUXOGRAMA PARA NEUROPROTEÇÃO COM SULFATO DE MAGNÉSIO



**APÊNDICE D - CARTILHA SOBRE O USO DE SULFATO DE MAGNÉSIO PARA  
NEUROPROTEÇÃO**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS  
FARMÁCIA CLÍNICA**



## **SULFATO DE MAGNÉSIO**

**O que é preciso saber para uma monitorização  
adequada?**



Imagem da internet.

**NEUROPROTEÇÃO FETAL**

## 1. OBJETIVO

Essa cartilha foi elaborada com o objetivo de colaborar para uma maior divulgação do protocolo de neuroproteção fetal com sulfato de magnésio ( $MgSO_4$ ) entre os profissionais de saúde e para aumentar a segurança das gestantes atendidas na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC/UFC/EBSERH), através da monitorização adequada dos eventos adversos relacionados ao uso desse medicamento.

## 2. INTRODUÇÃO

O parto prematuro está entre as complicações obstétricas mais comuns, apesar dos muitos estudos voltados para sua prevenção, e é um dos fatores determinantes mais importantes relacionados com a morbimortalidade neonatal. Muitas pesquisas têm avaliado diferentes tratamentos para melhorar os desfechos desses recém-nascidos prematuros, com destaque para o uso antenatal de sulfato de magnésio como neuroprotetor.

- ✓ 1992 – Kuban e seus colaboradores relataram que o sulfato de magnésio administrado em gestantes estava associado com uma redução do risco de hemorragia intraventricular em recém-nascidos com peso ao nascer inferior a 1500g;
- ✓ Trabalhos subsequentes demonstraram que o uso antenatal de sulfato de magnésio como neuroprotetor reduzia o risco de paralisia cerebral e de disfunções motoras grosseiras nos prematuros sobreviventes.

## 3. MECANISMO DE AÇÃO

O  $MgSO_4$  restaura a perfusão e protege contra insultos excitatórios, oxidativos e inflamatórios, bem como possui propriedades neuroprotetoras diretas, no entanto, o mecanismo de exato pelo qual previne a paralisia cerebral ainda não está claro.

#### 4. INDICAÇÃO DO USO (NÍVEL A DE RECOMENDAÇÃO)

- a) Idade Gestacional entre 24 semanas e 31 semanas e 6 dias; E
- b) Parto iminente (Dilatação 4 cm ou mais com modificação progressiva do colo associado a dinâmica uterina regular) em 12h; OU
- c) Trabalho de parto inicial com rotura prematura de membranas; OU
- d) Parto Eletivo por indicação materna ou fetal, seja CESARIANA ou PARTO VAGINAL (em caso de parto vaginal com indução, iniciar o protocolo somente quando dilatação for maior que 4 cm).

#### 5. CONTRAINDICAÇÃO DO USO

- a) Contraindicações maternas
  - ✓ Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula
  - ✓ Arritmia cardíaca
  - ✓ Miastenia Gravis
  - ✓ Insuficiência Renal Grave
- b) Contraindicações fetais
  - ✓ Malformações múltiplas
  - ✓ Óbito intrauterino

#### 6. POSOLOGIA

O tratamento pode ser iniciado na emergência, unidades de internação, centro obstétrico ou centro cirúrgico, desde que as equipes estejam preparadas, conforme esquema especificado abaixo:

- ✓ **Ataque:** 6 g de Sulfato de Magnésio EV, em dose única (diluir 12 ml da solução a 50% em 100 ml de soro glicosado a 5% e administrar, com bomba de infusão contínua, em 20-30 minutos).

- ✓ **Manutenção:** 2 g de Sulfato de Magnésio por hora, EV (diluir 24 ml da solução a 50% em 480 ml de soro glicosado a 5% e administrar com bomba de infusão contínua 28gts/min ou 84ml/h) **até o parto ou máximo de 12h.**

#### OBSERVAÇÕES:

- a) O sulfato de magnésio deverá ser suspenso logo após a retirada do concepto ou caso o trabalho de parto não seja mais iminente em 12h (ausência de dilatação cervical progressiva no intervalo de 4 horas entre as avaliações);
- b) Em caso de cesariana, iniciar o protocolo 4h antes do parto e a manutenção até a retirada do concepto;
- c) O kit de reanimação deve estar facilmente acessível e a equipe, médico e enfermeiro, devem estar disponíveis para possíveis complicações;
- d) Apesar da dose do sulfato de magnésio para neuroproteção fetal ser a mesma utilizada para profilaxia/tratamento de convulsões no serviço da MEAC, **em casos de PRÉ-ECLÂMPSIA GRAVE/ECLÂMPSIA, o esquema anticonvulsivante se sobrepõe ao de neuroproteção.**

### 7. TERAPIA DE RESGATE – REPETIÇÃO DO $MgSO_4$ (RETRATAMENTO)

Caso o trabalho de parto seja iminente novamente, a terapia com sulfato de magnésio poderá ser retomada, conforme esquema a seguir:

- a) Caso o Sulfato de magnésio tenha sido suspenso há < 6h: CONTINUAR o protocolo com a **DOSE DE MANUTENÇÃO** por mais 12h ou até o parto;
- b) Se o Sulfato de magnésio foi suspenso há > 6h: Reiniciar o protocolo completo (**DOSE DE ATAQUE, SEGUIDA DA DE MANUTENÇÃO**).

## 8. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- ✓ **Depressores do SNC** – Quando barbitúricos, narcóticos ou outros hipnóticos (ou anestésicos sistêmicos), ou outros depressores do SNC, são administrados conjuntamente com o magnésio, suas dosagens devem ser ajustadas em função do efeito depressor aditivo do magnésio sobre o SNC;
- ✓ **Bloqueadores neuromuscular** – O sulfato de magnésio deve ser administrado com cautela, quando utilizado concomitantemente com medicamentos bloqueadores musculares (tubocurarina, suxametônio), devido ao risco de potencialização da atividade terapêutica desses medicamentos; aumento do risco de paralisia muscular;
- ✓ **Glicosídeos cardíacos** – A administração de sulfato de magnésio em pacientes digitalizados deve ser cautelosa, evitando-se os riscos de intoxicação pelo magnésio, devido aos maiores riscos de tratamento da intoxicação de magnésio pelos sais de cálcio nesses pacientes;
- ✓ **Bloqueadores de canais de cálcio** (nifedipina, por exemplo): pode potencializar os efeitos adversos quando uso associado, principalmente o efeito hipotensor.

## 9. EFEITOS ADVERSOS

Os sintomas ds efeitos adversos da administração parenteral de magnésio podem incluir:

- ✓ Náusea
- ✓ Vômito
- ✓ Diarreia
- ✓ Cefaleia
- ✓ Palpitação
- ✓ Calor/rubor
- ✓ Sudorese
- ✓ Bloqueio da transmissão neuromuscular com diminuição dos reflexos
- ✓ Diminuição da frequência respiratória (ATENÇÃO para FR < 16 irpm)

- ✓ Sonolência
- ✓ Hipotensão
- ✓ Alterações no ECG (PR prolongado e intervalos QRS)
- ✓ Distúrbios da consciência

#### OBSERVAÇÕES:

- ✓ Caso algum desses efeitos seja verificado, o médico deverá ser imediatamente comunicado;
- ✓ Avaliar a possibilidade de redução da velocidade de infusão, para viabilizar a manutenção da terapia, nos casos de eventos de menor gravidade, antes de interrompê-la;
- ✓ Suspender em caso de Diurese < 30 mL/h, pois como a excreção do magnésio é exclusivamente renal, eleva-se o risco de evolução com insuficiência respiratória, depressão do sistema nervoso central ou parada cardíaca. No entanto, na ausência de outros sintomas, pode-se optar por primeiramente reduzir a dose;
- ✓ Casos raros de edema pulmonar estão geralmente relacionados a uma infusão muito rápida de uma dose elevada;
- ✓ Se não houver melhora clínica, utilizar Gluconato de cálcio 10% (infundido em 10 minutos) como **ANTÍDOTO**.

## 10. MONITORIZAÇÃO DO USO

Diante dos riscos de efeitos adversos graves, a monitorização da paciente deve ser realizada **antes de iniciar o tratamento** com sulfato de magnésio, logo **após o início da dose de ataque** (por volta de 10 minutos), **ao final da dose de ataque** e a cada 2 horas **durante a infusão da manutenção**, ou sempre que houver queixa da paciente/acompanhante.

Devem ser observados os seguintes parâmetros:

- ✓ Frequência respiratória (FR)
- ✓ Frequência cardíaca (FC)
- ✓ Pressão arterial (PA)
- ✓ Saturação de oxigênio (Sat. O<sub>2</sub>)
- ✓ Nível de consciência

- ✓ Reflexos patelares
- ✓ Diurese (medida por sonda vesical de demora)
- ✓ Batimentos Cardíacos Fetais
- ✓ Movimentação Fetal

**OBS:** A dosagem do magnésio sérico não é rotineiramente indicada, sendo recomendada essa monitorização apenas em pacientes com insuficiência renal.

## 11. INFORMAÇÃO À PACIENTE

É importante que a paciente e/ou seu responsável legal sejam informados dos benefícios, riscos potenciais e eventos adversos relacionados à aplicação deste protocolo, registrando em prontuário a orientação realizada.

## 12. OUTRAS INFORMAÇÕES

O MgSO<sub>4</sub> está incluído na lista do ISMP de medicamentos que têm um risco aumentado de causar **danos significativos ao paciente** quando utilizado de forma errada e que, portanto, demandam um cuidado maior nos processos de **armazenamento, distribuição e administração**. Estes são denominados medicamentos de alta vigilância ou **medicamentos potencialmente perigosos (MPP)**. Na MEAC as ampolas de Sulfato de Magnésio são sinalizadas com fita vermelha, assim como os outros medicamentos classificados como MPP.

## SULFATO DE MAGNÉSIO: FICHA TÉCNICA

NOME COMERCIAL/ CLASSE FARMACÊUTICA	APRESENTAÇÃO/FORMA FARMACÊUTICA	ARMAZENAMENTO	RECONSTITUIÇÃO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	OBSERVAÇÃO
<p style="text-align: center;">SULFATO DE MAGNÉSIO 50%</p> <p style="text-align: center;">ELETRÓLITO DE ALTA CONCENTRAÇÃO</p>	<p>Ampola plástica de 10 ml contendo solução injetável, estéril e apirogênica de Sulfato de Magnésio 50% - <b>Cada mL contém 50mg (5g MgSO<sub>4</sub> na ampola com 10mL).</b></p> 	<p style="text-align: center;">TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30<sup>o</sup>)</p> <p style="text-align: center;">OBS.: PROTEGER DA UMIDADE</p>	<p style="text-align: center;"><b>NÃO</b></p> <p style="text-align: center;">SOLUÇÃO PRONTA PARA USO</p>	<p style="text-align: center;"><b>ENDOVENOSA</b></p> <p style="text-align: center;">Diluído em Solução Glicosada a 5%  (SG 5%)</p> <p style="text-align: center;"><b>ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO*</b></p> <p style="text-align: center;">-</p>	<p>O medicamento é uma solução límpida, incolor e isenta de partículas em suspensão. <b>Antes de usar, observe o aspecto do mesmo.</b></p> <p><b>Realizar dupla checagem no momento da dispensação, do preparo e administração.</b></p>

Fonte: Bula do Fabricante: Isofarma. Marca utilizada na instituição, 2018.

\* Conforme informação do fabricante, o sulfato de magnésio não possui estabilidade após diluição, portanto recomenda-se que essa seja feita o mais próximo do uso e que as soluções a serem administradas em bomba de infusão contínua sejam trocadas a cada 6h.

## FORMULÁRIO PARA ACOMPANHAMENTO FARMACÊUTICO DE PACIENTES EM SULFATOTERAPIA

PACIENTE:			PRONTUÁRIO:		IDADE:	DATA DE ADMISSÃO: / /			
DATA DE NASCIMENTO: / /		UNIDADE/LEITO:		INDICAÇÃO MgSO <sub>4</sub>		DATA DA VISITA FARMACÊUTICA: / /			
HISTORIA DE ALERGIA OU REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS: <input type="checkbox"/> SIM/ESPECIFICAR: _____  <input type="checkbox"/> NÃO INFORMAR <input type="checkbox"/> NÃO SABE		CONTRAINDICAÇÃO P/ MgSO <sub>4</sub> : <input type="checkbox"/> ARRITMIA CARDIACA <input type="checkbox"/> MIASTENIA GRAVIS <input type="checkbox"/> INSUFICIÊNCIA RENAL GRAVE <input type="checkbox"/> OUTRA: _____  <input type="checkbox"/> INFORMAÇÃO NÃO OBTIDA		<input type="checkbox"/> NEUROPROTEÇÃO <input type="checkbox"/> PEG/ECLÂMPSIA <input type="checkbox"/> REP. ELETROLÍTICA <input type="checkbox"/> OUTRA: _____		HORA:			
V.A	POSOLOGIA DA DOSE DE ATAQUE	HORÁRIO ADMINISTRAÇÃO	POSOLOGIA DA DOSE DE MANUTENÇÃO (DM)	TEMPO DE INFUSÃO DA DM	REAÇÃO ADVERSA/ALTERAÇÃO DE PARÂMETRO CLÍNICO	INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA			
						TIPO DE IF	REALIZADA?	ACEITA?	EFETIVADA?
					<input type="checkbox"/> CEFALÉIA <input type="checkbox"/> NÁUSEA/VÔMITOS <input type="checkbox"/> DISTÚRBIOS VISUAIS <input type="checkbox"/> DOR EPIGÁSTRICA <input type="checkbox"/> SONOLÊNCIA <input type="checkbox"/> DIURESE < 30mL/h <input type="checkbox"/> FR < 16iRPM <input type="checkbox"/> ↓ NÍVEL DE CONSCIÊNCIA <input type="checkbox"/> HIPOTENSÃO <input type="checkbox"/> ↓ REFLEXOS PATELARES <input type="checkbox"/> OUTRA _____		<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
					PROFISSIONAL CONTACTADO	FORMA DE CONTATO			
					<input type="checkbox"/> MÉDICO <input type="checkbox"/> ENFERMEIRO	<input type="checkbox"/> TELEFÔNICO <input type="checkbox"/> PRESENCIAL <input type="checkbox"/> MEMORANDO <input type="checkbox"/> PRONTUÁRIO			
CONDUTA DA EQUIPE: <input type="checkbox"/> MANUTENÇÃO DA TERAPIA <input type="checkbox"/> SUSPENSÃO DO MgSO <sub>4</sub> <input type="checkbox"/> ANTÍDOTO: GLUCONATO DE CÁLCIO 10%, EV, EM 10 MINUTOS				NOTIFICAÇÃO NO VIGIHOSP	TIPOS DE IF 1 – Adequação de dose; 2 – Adequação de posologia; 3 – Adequação da diluição  4 – Adequação de vel. de infusão  5 – Interação medicamentosa;  6 – Reação adversa 7 – Alteração de Parâmetro Clínico 8 - Tempo de infusão do medicamento; 9 - Outro(a): _____				
OBSERVAÇÕES:				_____ ASSINATURA FARMACÊUTICO/CARIMBO					
LEGENDA: MgSO <sub>4</sub> (SULFATO DE MAGNÉSIO); PEG (PRÉ-ECLÂMPSIA GRAVE); V.A (VIA DE ADMINISTRAÇÃO);									

## BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists. **Committee on Obstetric Practice; SMFM – Society for Maternal–Fetal Medicine. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection.** *Obstet Gynecol* n.115, p.669–71, 2010. Disponível em <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Magnesium-Sulfate-Before-Anticipated-Preterm-Birth-for-Neuroprotection> Acessado em 20 dez 2017.

ARCH – Australian Research Centre for Health of Women and Babies. **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. [www.adelaide.edu.au/arch/].

BAIN, E., MIDDLETON, P., CROWTHER C. A. Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 15;(2):CD009302.

BOUET, P. E. *et al.* Implementation of an antenatal magnesium sulfate protocol for fetal neuroprotection in preterm infants. **Sci Rep.** 2015; 5: 14732.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de Alto Risco. Manual Técnico.** 5ª Ed. Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2012. 302p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

DOYLE, L. W. *et al.* Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. **Cochrane Database Syst Rev.** 2009 Jul 18;(3): CD004661

MICROMEDEX® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Atualizado periodicamente.

PROTOTOLOS DO SERVIÇO DE OBSTETRÍCIA DA MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND. ANO 2017.

RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. **Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy following Preterm Birth:** Scientific Impact Paper No. 29, August 2011.

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. Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2008;359:895–905.

SHEPHERD, E.; SALAM, R. A.; MIDDLETON, P.; MAKRIDES, M.; MCINTYRE, S.; BADAWI, N.; CROWTHER, C. A. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2017 Aug 8;8:CD012077.

TAMIARANA, G. Solução de sulfato de magnésio – solução injetável 50%. Fortaleza: Isofarma, 2017. Bula do medicamento.

SEUS CUIDADOS SÃO MUITO IMPORTANTES  
PARA A SAÚDE DAS GESTANTES E BEBÊS ATENDIDOS EM NOSSA INSTITUIÇÃO.

**FARMÁCIA – MEAC 3366-8551/3366-8541**



## **ANEXO**

## ANEXO A

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

MATERNIDADE ESCOLA ASSIS  
CHATEAUBRIAND/ MEAC/ UFC



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** SULFATO DE MAGNÉSIO ANTENATAL NA PREVENÇÃO DE HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR EM RECÉM NASCIDOS PREMATUROS ; ESTUDO CASO-CONTROLE

**Pesquisador:** HANNAH IORIO DIAS

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 59794318.1.0000.5050

**Instituição Proponente:** Maternidade Escola Assis Chateaubriand / MEAC/ UFC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.740.008

##### Apresentação do Projeto:

O estudo visa comparar a utilização de sulfato de magnésio antenatal na prevenção de hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos prematuros – estudo caso-controlado. Será realizado um estudo CASO-CONTROLE, com coleta de dados retrospectiva, através da análise de prontuários. A população do estudo será formada por todos os recém-nascidos com peso ao nascer  $\geq 1500g$  e/ou Idade Gestacional  $\geq 34$  semanas nascidos entre setembro de 2014 a setembro de 2016, que tenham realizado ultrassonografia transfontanelar na primeira semana de vida. Os recém-nascidos serão estratificados conforme idade gestacional (24-28 semanas, 28-32 semanas e 32-34 semanas) e de acordo com o laudo da ultrassonografia transfontanelar, em ausência para HPIV ou presença de HPIV. Estes últimos serão subdivididos pelo grau de hemorragia (Classificação Papile) – e correlacionados com o uso antenatal de sulfato de magnésio.

##### Objetivo da Pesquisa:

Comparar a incidência de hemorragia peri-intraventricular (HPIV) em recém-nascidos prematuros, cujas mães receberam Sulfato de Magnésio pré-parto com aqueles cujas mães não receberam a medicação, na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (MEAC/UFC).

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n  
Bairro: Modelo Teófilo CEP: 60.430-270  
UF: CE Município: PORTALEZA  
Telefone: (85)3366-8560 Fax: (85)3366-8565 E-mail: cepmeac@gmail.com

Continuação do Parecer: 1.140.008

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Existem riscos mínimos inerentes a confidencialidade dos dados da pesquisa e do paciente.

A pesquisa trará grandes benefícios a instituição com relação ao controle da hemorragia peri-intraventricular em recém nascidos prematuros.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo de grande relevância, tendo em vista a ausência de estudos no Ceará nesta área, além de colaborar na prevenção da hemorragia peri-intraventricular em recém nascidos prematuros.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados todos os termos solicitados.

**Recomendações:**

aresentar a possibilidade de eventuais riscos mínimos relacionados a confidencialidade.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto atende as especificações da CONEP

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O colegiado concorda com o relator

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_782074.pdf	12/09/2016 13:26:13		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.doc	12/09/2016 13:25:43	HANNAH IORIO DIAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Cienoiia.jpeg	12/09/2016 10:19:36	HANNAH IORIO DIAS	Aceito
Outros	compromisso.jpeg	12/09/2016 10:19:23	HANNAH IORIO DIAS	Aceito
Outros	fiel.jpeg	12/09/2016 10:19:03	HANNAH IORIO DIAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia.jpeg	12/09/2016 10:18:17	HANNAH IORIO DIAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	autores.jpeg	12/09/2016 10:18:03	HANNAH IORIO DIAS	Aceito
Projeto Detalhado	projeto.doc	12/09/2016	HANNAH IORIO	Aceito

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 80.430-270

UF: CE

Município: PORTALEZA

Telefone: (85)3366-8889

Fax: (85)3366-8838

E-mail: cepmeac@gmail.com

MATERNIDADE ESCOLA ASSIS  
CHATEAUBRIAND/ MEAC/ UFC



Continuação do Parecer: 1.1742.008

/ Brochura Investigador	projeto.doc	10:17:51	DIAS	Aceito
----------------------------	-------------	----------	------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 22 de Setembro de 2016

---

Assinado por:  
Maria Sidneuma Melo Ventura  
(Coordenador)