

# Sulfato de magnésio: principais utilizações na obstetrícia contemporânea

*Magnesium sulphate: main uses in contemporary obstetrics*

Tadeu Coutinho<sup>1\*</sup>, Conrado Milani Coutinho<sup>1</sup>, Larissa Milani Coutinho<sup>1</sup>

## RESUMO

O sulfato de magnésio tem sido utilizado em obstetrícia por décadas e milhares de mulheres já foram incluídas em ensaios clínicos que estudaram sua eficácia em uma variedade de condições gestacionais. Os principais usos do medicamento na atual prática obstétrica incluem prevenção e tratamento de convulsões eclâmpicas, prolongamento da gravidez para administração antenatal de corticosteroides e neuroproteção fetal na iminência de interrupção prematura da gravidez. Em função da alta qualidade e da consistência dos resultados de importantes ensaios clínicos, a indicação do sulfato de magnésio para profilaxia e terapia das convulsões eclâmpicas está bem estabelecida. Entretanto, tal unanimidade não ocorre com relação ao seu emprego como tocolítico, tanto pela discussão sobre sua efetividade quanto pelas doses mais altas usualmente utilizadas para esse fim. Em relação à importância do sulfato de magnésio como agente neuroprotetor fetal, a paralisia cerebral é a causa mais comum de deficiência motora na infância e tem como fator de risco mais importante a prematuridade, cuja incidência tem aumentado significativamente. Diretrizes nacionais e internacionais mais recentes, baseadas em resultados de ensaios clínicos randomizados e metanálises de boa qualidade, mostraram que a administração antenatal de sulfato de magnésio na iminência de parto pré-termo precoce é uma intervenção eficiente, viável, segura, com boa relação custo-benefício e pode contribuir para a melhoria dos desfechos neurológicos neonatais.

**Palavras-chave:** Magnésio; Eclampsia; Tocólise; Neuroproteção; Paralisia cerebral.

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Medicina da Mulher; Departamento Materno-Infantil - Juiz de Fora - Minas Gerais - Brasil.

### Instituição:

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Medicina da Mulher; Departamento Materno-Infantil - Juiz de Fora - Minas Gerais - Brasil.

### \* Autor Correspondente:

Tadeu Coutinho

E-mail: tcoutinhojf@yahoo.com.br

Recebido em: 16/01/2019.

Aprovado em: 18/11/2020.

## Abstract

Magnesium sulfate has been used in obstetrics for decades and thousands of women have already been included in clinical trials that have studied its effectiveness in a variety of gestational conditions. The main uses of the drug in current obstetrical practice include prevention and treatment of eclamptic seizures, prolongation of pregnancy for antenatal administration of corticosteroids, and fetal neuroprotection in the imminence of premature termination of pregnancy. Because of the high quality and consistency of the results of important clinical trials, the indication of magnesium sulfate for prophylaxis and therapy of eclamptic seizures is well established. However, such unanimity does not occur regarding its use as tocolytic, either by the discussion of its effectiveness or by the higher doses usually used for this purpose. Regarding the importance of magnesium sulfate as a fetal neuroprotective agent, cerebral palsy is the most common cause of motor deficits in childhood and has a significantly higher incidence of prematurity as a major risk factor. More recent national and international guidelines, based on results from randomized controlled trials and good quality meta-analyses, have shown that the antenatal administration of magnesium sulfate at the imminence of early preterm delivery is a cost-effective, viable, efficient intervention and safe and can contribute to the improvement of neonatal neurological outcomes.

**Keywords:** Magnesium; Eclampsia; Tocolysis; neuroprotection; Cerebral palsy.

## INTRODUÇÃO

O sulfato de magnésio ( $\text{MgSO}_4$ ) é uma droga familiar aos obstetras, pois tem sido prescrito principalmente para controle das convulsões eclâmpicas desde a metade inicial do século XX. No final dos anos 1950, uma vez ratificada a sua eficiência como anticonvulsivante, estudos pioneiros descreveram aumento da duração do trabalho de parto devido ao efeito do  $\text{MgSO}_4$  na contratilidade uterina, estimulando a sua utilização na prevenção ou no adiamento do parto pré-termo. Em tempos mais recentes, precisamente a partir da década de 1990, dados observacionais provenientes de estudos sobre as ações anticonvulsivante e tocolítica do  $\text{MgSO}_4$  mostraram uma redução nas taxas de leucomalácia cística periventricular e paralisia cerebral em recém-nascidos prematuros. Desde então, a ação neuroprotetora fetal do  $\text{MgSO}_4$  tornou-se o maior foco de publicações sobre a sua aplicabilidade no ciclo gravídico-puerperal, incluindo grandes ensaios randomizados controlados, metanálises e diretrizes recentes.

No corpo humano, o magnésio ( $\text{Mg}^{2+}$ ) é o quarto mineral ionizado mais frequente e o segundo cátion mais prevalente no meio intracelular, logo após o potássio. Está distribuído principalmente nos ossos (53%), músculos

(27%) e tecidos moles (19%); menos de 1% é encontrado no plasma e nas hemácias.<sup>1</sup> Em adultos, os níveis plasmáticos normais de magnésio oscilam numa faixa estreita, entre 1,8 a 2,5 mg/dl (0,7 a 1,05 mmol/l ou 1,5 a 2,1 mEq/l), e cerca de 60% encontram-se na forma livre, biologicamente ativa, enquanto o restante circula ligado a proteínas, como a albumina (33%), ou complexado a ânions, como fosfato, bicarbonato e citrato (1 a 2%).<sup>2</sup>

O magnésio é um elemento essencial para centenas de processos enzimáticos, que incluem a ligação a receptores hormonais, o metabolismo energético e a contratilidade muscular, além da função neuronal e neurotransmissora. Atua através da competitividade com o cálcio, seja na placa motora terminal (reduzindo a excitação ao afetar a liberação da acetilcolina e a sensibilidade na placa) ou na membrana celular (reduzindo o influxo de cálcio para o interior da célula em despolarização através da inibição de receptores de glutamato).<sup>3</sup>

O sulfato é a única preparação existente do magnésio para uso parenteral ( $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) e pode ser administrado por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). Como a absorção intestinal de magnésio é instável, a administração parenteral é a preferida para as principais indicações obstétricas. Uma vez administrado, o  $\text{MgSO}_4$  cruza

prontamente a placenta e as concentrações séricas no feto atingem níveis similares aos da mãe. Os níveis terapêuticos são atingidos quase imediatamente com a administração de doses intravenosas apropriadas e após 60 minutos com a injeção intramuscular.<sup>4</sup> Os rins são os principais reguladores da concentração sérica do magnésio, já que quase a totalidade da droga é excretada pela urina (90% nas primeiras 24 horas pós-administração).<sup>3</sup>

Os efeitos colaterais maternos são dependentes da adequação das doses e da velocidade de infusão e aqueles mais frequentes (rubor, sudorese, náuseas, sonolência, cefaleia e visão borrada) são transitórios e de menor gravidade.<sup>3-5</sup> A intoxicação materna é mais rara na presença de filtração glomerular normal e a dose de ataque pode ser administrada com segurança no tratamento de emergência da convulsão eclâmpica, independentemente da função renal. Porém, a obediência às técnicas adequadas de administração e a monitorização cuidadosa dos sinais de intoxicação são mandatórias.<sup>4</sup> As doses de manutenção só devem ser administradas após avaliação clínica obrigatória da toxicidade do  $MgSO_4$ , que deve ser realizada a cada uma ou duas horas e incluir a presença do reflexo patelar, a frequência respiratória e o débito urinário. Em geral, a monitorização rotineira dos níveis séricos não é necessária, sendo indicada a cada seis horas apenas em situações específicas, como a ocorrência de clínica sugestiva de intoxicação ou convulsão durante a administração da droga ou, então, se houver insuficiência renal.<sup>6</sup>

O uso do  $MgSO_4$  é contraindicado para mulheres com miastenia grave, devido ao risco de desencadeamento de crise miastênica, definida por insuficiência respiratória associada a fraqueza muscular intensa. Também deve ser evitado em portadoras de comprometimento miocárdico ou de defeitos da condução cardíaca, devido aos seus efeitos anti-inotrópicos.<sup>4</sup> A administração concomitante com bloqueadores do canal de cálcio, como a nifedipina, pode causar bloqueio neuromuscular e hipotensão arterial e deve ser evitada, porém os riscos parecem ser mínimos na prática clínica.<sup>7</sup>

O antídoto gluconato de cálcio reverte rapidamente os efeitos maternos adversos do  $MgSO_4$  e, nos casos considerados menos graves de intoxicação, é utilizado na dose inicial de 10 ml a 10%, IV. Doses maiores (15 a 30 ml a 10%, IV) estão indicadas para pacientes com parada cardíaca ou que apresentam sinais de toxicidade cardíaca grave associada à hipermagnesemia.<sup>6</sup>

Quanto às potenciais complicações fetais, neonatais e infantis – incluindo óbito e morbidades graves –, em geral, nenhuma está aumentada com a exposição antenatal adequada ao  $MgSO_4$ . Os sinais mais sérios de depressão neonatal podem ocorrer apenas em caso de hipermagnesemia grave no momento do nascimento.<sup>2,6</sup> Os testes de vitalidade fetal – como cardiotocografia e perfil biofísico fetal – não apresentam alterações significativas.<sup>8</sup> Quanto às exposições mais prolongadas, em maio de 2013, a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) posicionou-se contra a utilização tocolítica do  $MgSO_4$  por mais de 5-7 dias, devido principalmente à possibilidade de ocorrerem alterações ósseas (hipocalcemia, osteopenia e fraturas) no recém-nascido, e alterou a classificação de risco gestacional da droga de A para D.<sup>9</sup>

A constatação do número expressivo de publicações sobre as utilizações do  $MgSO_4$  como anticonvulsivante, tocolítico

e neuroprotetor fetal retrata a relevância do medicamento no amplo cenário da prática obstétrica contemporânea. Nesse contexto e de forma particular, um dos principais objetivos da atual revisão foi ressaltar a distinção entre as evidências limitadas e menos consistentes sobre o emprego do  $MgSO_4$  como tocolítico e as suas utilizações como anticonvulsivante ou como neuroprotetor fetal na iminência de parto prematuro, quando os esquemas de curta duração têm se mostrado efetivos e seguros.

## MÉTODOS

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

A seleção inicial das publicações foi realizada com base em seus títulos e resumos e, quando relacionadas ao tema, buscou-se o texto completo. A partir desse levantamento, foram priorizadas as publicações mais recentes e com melhor nível de evidência em relação ao uso do  $MgSO_4$  como agente anticonvulsivante, tocolítico e neuroprotetor fetal. Além dos artigos selecionados, ainda foram utilizadas as edições mais recentes de livros-texto, principalmente como embasamento para as definições e a introdução da revisão, perfazendo um total de 38 referências.

## DISCUSSÃO

### O ANTICONVULSIVANTE SULFATO DE MAGNÉSIO

A pré-eclâmpsia é uma doença multissistêmica progressiva que se caracteriza pelo surgimento de hipertensão arterial (pressão sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão diastólica  $\geq 90$  mmHg) e proteinúria ( $\geq 300$  mg/24 horas) ou hipertensão e disfunção de órgãos-alvo com ou sem proteinúria na segunda metade da gravidez. Este conceito baseia-se nas recomendações recentes da *Task Force on Hypertension in Pregnancy* do *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG; 2013) que eliminou a necessidade da presença de proteinúria para diagnóstico da pré-eclâmpsia. Na ausência de proteinúria, a pré-eclâmpsia pode ser diagnosticada se houver associação da elevação dos níveis pressóricos com o surgimento de alguma das seguintes condições: trombocitopenia ( $< 100.000$  plaquetas/ $\mu$ l); disfunção hepática (elevação das transaminases de 2 vezes a concentração normal); insuficiência renal (creatinina no soro  $> 1,1$  mg/dl ou a sua duplicação, com inexistência de outra doença renal); edema pulmonar; distúrbios visuais ou cerebrais. A ocorrência de convulsões em mulheres com pré-eclâmpsia caracteriza o quadro de eclâmpsia.<sup>10</sup>

O tratamento definitivo da pré-eclâmpsia é a realização do parto, com o objetivo de evitar o desenvolvimento de graves complicações maternas e fetais decorrentes da progressão da doença. A definição do momento da

interrupção da gestação é dependente de uma combinação de fatores, incluindo a idade gestacional, a gravidade da pré-eclâmpsia e as condições maternas e fetais.

Antes da interrupção da gravidez, é fundamental estabilizar o quadro clínico. Como o trabalho de parto e o parto constituem os momentos mais prováveis para que ocorram convulsões, as portadoras de pré-eclâmpsia/eclâmpsia devem receber  $MgSO_4$  por via parenteral, durante o trabalho de parto e até 24 horas pós-nascimento ou após a última convulsão puerperal.<sup>6</sup>

Os detalhes dos principais esquemas terapêuticos do  $MgSO_4$  na condução dos casos de pré-eclâmpsia e eclâmpsia (doses, duração, controle da toxicidade e antídoto) estão explicitados na Tabela 1. Como a administração intramuscular resulta em maior flutuação dos níveis de magnésio e está associada com efeitos locais, particularmente dor e risco de hematomas e abscessos, os esquemas intravenosos tornaram-se progressivamente recomendados em vários centros obstétricos do mundo. Contudo, a principal limitação da via intravenosa é a necessidade de equipamentos adequados, como bombas de infusão, e de maior treinamento da equipe profissional.

As diferentes concentrações séricas do magnésio, segundo a variedade de unidades utilizadas na literatura

internacional, e seus os principais efeitos estão expostos na Tabela 2.<sup>11</sup>

Em 2002, a publicação do estudo multinacional Magpie colaborou para o consenso atual acerca dos benefícios maternos e perinatais da utilização do  $MgSO_4$  para prevenção das convulsões eclâmpicas. Este estudo foi realizado em 19 países de cinco continentes (10.141 mulheres) e recrutou predominantemente gestantes de nações em desenvolvimento (80%). As pacientes foram randomizadas para receber  $MgSO_4$  ou placebo. A administração do medicamento diminuiu pela metade o risco de eclâmpsia (risco relativo [RR] 0,42, intervalo de confiança [IC] 95% 0,29–0,60), porém a redução do risco de óbito materno não apresentou significância estatística (RR 0,55, IC 95% 0,26–1,14). O número necessário para tratar (NNT) médio foi 91 (IC 95% 61-143). Os NNTs para mulheres com e sem pré-eclâmpsia grave foram, respectivamente, 63 (IC 95% 38-181) e 109 (CI 95% 72-225).<sup>12</sup>

Uma revisão da Biblioteca Cochrane de 2010, que incluiu ensaios randomizados com portadoras de pré-eclâmpsia de gravidade variável, demonstrou que o  $MgSO_4$  foi mais efetivo na prevenção da primeira convulsão quando comparado com placebo (RR 0,41; IC 95% 0,29–0,58; seis ensaios, 11.444 mulheres), fenitoína (RR 0,08; IC 95%

**Tabela 1.** Principais esquemas de utilização do  $MgSO_4$  na pré-eclâmpsia grave e na eclâmpsia.

<b>Esquema intramuscular intermitente</b>	
Doses de ataque	- $MgSO_4$ : 4 g (20 ml a 20%), IV, 20 minutos; - $MgSO_4$ : 5 g (10 ml a 50%) IM profundo em cada glúteo (total: 10 g)
Doses de manutenção	- $MgSO_4$ : 5 g (10 ml a 50%), IM profundo (nádegas alternadas), 4/4 horas
<b>Esquema intravenoso contínuo</b>	
Dose de ataque	- $MgSO_4$ : 4-6 g (100ml de infusão), IV, 20 minutos
Doses de manutenção	- $MgSO_4$ : 2 g/h (100 ml de infusão), IV (bomba de infusão) (alguns serviços: 1 g/h)
Duração do tratamento (ambos os esquemas)	- 24 horas pós-parto ou após a última convulsão puerperal
Controle clínico da toxicidade (esquema IV: a cada 1 a 2 horas; esquema IM: a cada 4 horas)	- Reflexos profundos (reflexo patelar) preservados; - Diurese $\geq$ 100 ml / 4 horas; - Frequência respiratória $\geq$ 12 /min
Controle sérico da toxicidade (se necessário: a cada 6 horas)	- Indicação: creatinina $\geq$ 1 mg/dl - Níveis terapêuticos: 4 a 7 mEq/l (4,8 a 8,4 mg/dl ou 2,0 a 3,5 mmol/l)
Antídoto	Gluconato de cálcio (10%): 1 g (10 ml), IV, 3 minutos

**Tabela 2.** Diferentes concentrações séricas do magnésio, segundo a variedade das unidades publicadas na literatura internacional, e os seus principais efeitos.<sup>1</sup>

<b>Efeitos</b>	<b>Níveis séricos de magnésio</b>
Efeitos fisiológicos (adultos)	1,8 a 2,5 mg/dl (0,7 a 1,05 mmol/l ou 1,5 a 2,1 mEq/l)
Efeito terapêutico	4,8 a 8,4 mg/dl (2,0 a 3,5 mmol/l ou 4,0 a 7,0 mEq/l)
Perda dos reflexos profundos (reflexo patelar)	8,5 a 12,0 mg/dl (3,5 a 5,0 mmol/l ou 7 a 10 mEq/l)
Paralisia respiratória	2 a 16 mg/dl (5,0 a 6,0 mmol/l ou 10 a 13 mEq/l)
Alteração da condução cardíaca	>18 mg/dl (7,5 mmol/l ou 15 mEq/l)
Parada cardíaca	30 mg/dl (12,5 mmol/l ou 25 mEq/l)

<sup>1</sup> Baseado em Lu et al. (2000)<sup>11</sup>

0,01-0,60; três ensaios, 2.291 mulheres) ou nimodipino (RR 0,33; IC 5% 0,14-0,77; um ensaio, 1.650 mulheres).<sup>13</sup>

Em decorrência principalmente desses resultados e de sua posterior incorporação às diretrizes de importantes entidades científicas nacionais e internacionais, o  $MgSO_4$  tornou-se a droga de eleição para prevenção e tratamento das convulsões em portadoras de pré-eclâmpsia e eclâmpsia.<sup>5</sup>

### O Tocolítico Sulfato de Magnésio

O nascimento pré-termo, definido pela sua ocorrência antes de 37 semanas de gravidez, é a principal causa de mortalidade neonatal e está associada a graves morbidades infantis em curto e longo prazos. As drogas tocolíticas, agentes que inibem a contratilidade uterina, são utilizadas comumente na tentativa de prevenir ou adiar o parto prematuro.

Historicamente, o conceito de tocolise teve a sua origem na década de 1950 e, como consequência dos primeiros resultados favoráveis, um grande número de estudos comparou os efeitos tocolíticos de uma variedade de medicamentos, incluindo o  $MgSO_4$ . Um agente tocolítico ideal deve ser fácil de administrar, ter baixo custo, não causar efeitos colaterais maternos, fetais e neonatais significativos, e principalmente ser efetivo no adiamento do parto pré-termo, pelo menos durante o tempo suficiente para realização da corticoprofilaxia antenatal.<sup>14</sup>

A proposição do  $MgSO_4$  como medicamento tocolítico baseou-se inicialmente no seu efeito na fisiologia do cálcio, que poderia causar relaxamento da musculatura lisa e efetivamente inibir as contrações uterinas. Contudo, a despeito de décadas de estudo, o mecanismo preciso dos efeitos do magnésio na contratilidade uterina ainda não foi elucidado totalmente.

Steer & Petrie, em 1977, publicaram o primeiro ensaio clínico randomizado sobre o uso do  $MgSO_4$  como agente tocolítico. Neste estudo com 71 pacientes em trabalho de parto prematuro, os autores compararam as administrações intravenosas de  $MgSO_4$ , etanol e placebo e as taxas de sucesso foram definidas pela ausência de contrações uterinas por 24 horas: 77% no grupo do magnésio; 45% no grupo do etanol; 44% no grupo do placebo.<sup>15</sup>

No entanto, ensaios randomizados controlados e metanálises subsequentes não validaram os resultados dos estudos iniciais, concluindo pela ausência de evidências consistentes sobre a efetividade da tocolise atribuída ao  $MgSO_4$ .<sup>16</sup> Também, não há consenso sobre o perfil de segurança dos diferentes regimes de tratamento tocolítico em relação a dose, duração, via e momento de administração do medicamento.<sup>17</sup>

Em 2014, a Biblioteca Cochrane atualizou uma revisão de 2002 (37 estudos; 3.571 mulheres; 3.600 neonatos) e reafirmou a inexistência de diferenças significativas no risco de parto prematuro em 48 horas, quando comparadas mulheres que receberam ou não a administração do  $MgSO_4$  (placebo/nenhuma terapia alternativa: RR 0,56; IC 95% 0,27-1,14, três ensaios, 182 mulheres; betamiméticos: RR 1,09; IC 95% 0,72-1,65, sete ensaios, 503 mulheres; bloqueadores dos canais de cálcio: RR 1,19; IC 95% 0,86-1,65, cinco ensaios, 588 mulheres; inibidores da ciclooxigenase: RR 1,08; IC 95% 0,91-1,27, dois ensaios, 318 mulheres; inibidores de prostaglandina: RR 0,93; IC 95% 0,71-1,22, dois ensaios, 221 mulheres; gonadotrofina coriônica humana: RR 0,47; IC 95% 0,47-4,04, um

ensaio, 101 mulheres). Esta atualização concluiu que, além de ser inefetiva, a administração do  $MgSO_4$  como agente tocolítico não resulta em vantagens aparentes para uma série de prognósticos maternos e fetais e pode estar associada a aumento do risco total de mortalidade fetal, neonatal e infantil (em contraste com sua utilização para neuroproteção materna, fetal, neonatal e infantil em grupos apropriados de mulheres, quando efeitos benéficos têm sido demonstrados).<sup>18</sup>

A despeito da limitação das evidências mais recentes sobre a sua efetividade no prolongamento da gravidez, a tocolise com o  $MgSO_4$  continua a ser indicada em alguns locais, principalmente nos Estados Unidos da América (EUA). Com o objetivo de permitir a administração antenatal de corticosteroides, o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e a *Society for Maternal-Fetal Medicine* (SMFM) mantêm o  $MgSO_4$  como uma opção de tocolítico para gestantes com risco de parto prematuro nos próximos 7 dias. Usualmente, nesta indicação, o  $MgSO_4$  é administrado na dose de 6 g, IV, durante 20 minutos, seguida de infusão contínua de 2 g/h. Contudo, estas entidades ressaltam que tal indicação deve ocorrer por no máximo 48 horas, devido às implicações do emprego prolongado do medicamento com anormalidades ósseas nos neonatos, conforme a já citada orientação da FDA publicada em 2013.<sup>19</sup>

Portanto, vale ressaltar que, embasada na maioria dos dados disponíveis atualmente, a opinião predominante na literatura especializada é de que são fracas as evidências que suportam a efetividade tocolítica do  $MgSO_4$  e, como consequência, a sua utilização na prevenção ou no adiamento do parto pré-termo.

### O Neuroprotetor Sulfato de Magnésio

A paralisia cerebral é a causa mais comum de deficiência motora na infância. É uma doença complexa que se caracteriza por disfunção motora e/ou postural, apresenta caráter permanente, não progressivo e pode ser reconhecida em fases precoces da vida. A sua prevalência é de 2-2,5 casos / 1.000 nascidos vivos. A incidência de dano neurológico está relacionada inversamente com a idade gestacional e com o peso fetal (isto é, < 1.500 g) na época do parto. Na comparação com a gravidez a termo, o risco de paralisia cerebral é cerca de 3 vezes maior com 34 a 36 semanas de gestação, 8 a 14 vezes maior entre 30 e 33 semanas, 46 vezes maior de 28 a 30 semanas e 30 a 80 vezes maior abaixo de 28 semanas.<sup>20</sup> Um quarto de todos os casos de paralisia cerebral ocorre antes de 34 semanas de gravidez.<sup>21</sup> O risco também é maior nas gestações múltiplas.<sup>20</sup>

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

Entre as várias drogas utilizadas na tentativa de proteger os recém-nascidos de complicações neurológicas, o  $MgSO_4$  é o fármaco mais estudado desde a última década e tem se mostrado como um promissor agente neuroprotetor fetal. Entretanto, apesar do aumento das evidências sobre este efeito neuroprotetor, além do fato de o  $MgSO_4$  ser a droga de eleição para tratamento clássico de pré-eclâmpsia/eclâmpsia, a ausência de consenso sobre os regimes terapêuticos (doses, frequência e duração) e a segurança da sua utilização na iminência de parto pré-termo justificam uma discussão mais aprofundada sobre esta indicação. Também não está bem

estabelecido o mecanismo preciso da neuroproteção provida pelo  $MgSO_4$ . Uma das teorias mais aceitas defende que o magnésio previne a lesão excitotóxica através do bloqueio de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)(D).<sup>1</sup>

Foram alguns estudos observacionais da década de 1990 que aventaram inicialmente a possibilidade de associação entre a administração do  $MgSO_4$  e a diminuição subsequente das taxas de morbidades neurológicas neonatais. Em 1995, as epidemiologistas Nelson e Grether publicaram um estudo caso-controle com crianças que nasceram com menos de 1.500 g. A administração do  $MgSO_4$  a mulheres em trabalho de parto pré-termo associou-se a uma redução significativa do risco de paralisia cerebral (7,1% *versus* 36%; *odds ratio* [OR] 0,14; intervalo de confiança [IC] 95% 0,05-0,51). Esta associação persistiu após controle de múltiplos confundidores.<sup>22</sup>

No entanto, apenas a partir da última década, ensaios clínicos randomizados controlados mais amplos forneceram evidências acerca dos efeitos do  $MgSO_4$  na redução do risco

de paralisia cerebral nos fetos nascidos prematuramente.<sup>1</sup> Os estudos *Magnesium And Neurological Endpoints Trial* (MagNET) (2002), *Magnesium Sulphate For Prevention Of Eclampsia Trial* (Magpie) (2007), *Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate* (ACTOMgSO<sub>4</sub>) (2003), *PREMAG trail* (2008) e *Beneficial Effects Of Antenatal Magnesium Sulfate* (BEAM) *study* (2008) são as publicações randomizadas mais citadas e analisadas na literatura e os seus principais detalhes podem ser observados na tabela 3.<sup>23-27</sup>

Devido à sua relevância, esses cinco ensaios randomizados foram objeto de quatro importantes metanálises, com resultados e conclusões consistentes. Em todas estas metanálises, o  $MgSO_4$  administrado a mulheres com risco de parto prematuro associou-se a um risco significativamente reduzido de paralisia cerebral em crianças expostas no útero (RR variando de 0,61 a 0,70) e sem impacto na mortalidade. O NNT para prevenir um caso de paralisia cerebral variou de 56 a 74 em nascimentos anteriores a 34 semanas gestacionais e foi 29 antes de 28 semanas. Efeitos colaterais maternos

**Tabela 3.** Sumário dos principais estudos randomizados controlados sobre a neuroproteção fetal com sulfato de magnésio.

Estudo	Critérios de inclusão	Esquemas de administração do $MgSO_4$	Prognóstico avaliado	Sumário dos resultados
Magpie (Duley, 2007) <sup>23</sup>	Trabalho de parto e até 24 h pós-parto Pré-eclâmpsia n = 1.544 (<37 weeks)	Bolus: 4 g Infusão: 1 g/h	Eclâmpsia Mortalidade na alta	Nenhuma diferença significativa na mortalidade neonatal (RR 1,02, IC 99% 0,92 – 1,14)
MagNET (Mittendorf et al., 2002) <sup>22</sup>	Trabalho de parto prematuro / IG: 24 – 34 semanas Tocólise: Trabalho de parto ativo (dilatação <4 cm) n = 92 Neuroproteção: Trabalho de parto ativo (dilatação >4 cm) n = 57	Tocólise: Bolus: 4 g Infusão: 2 – 3 g/h Neuroproteção: Bolus: 4 g Infusão: não	US craniano na admissão Diagnóstico de PC com 18 meses	Análise combinada de ambos os grupos destacou um aumento dos desfechos combinados neonatais com o magnésio (HIV, LPV, PC, óbito) (OR 2,0, IC 95% 0,99 – 4.1)
ACTOMgSO <sub>4</sub> (Crowther et al., 2003) <sup>24</sup>	IG <30 semanas (nenhum limite inferior) Parto esperado dentro de 24 h n = 1,062	Bolus: 4 g Infusão: 1 g/h	Mortalidade até 2 anos PC aos 2 anos Combinação de prognósticos	Nenhuma diferença significativa: mortalidade (RR 0,83, IC 95% 0,64 – 1,09), CP (RR 0,83, IC 95% 0,66 – 1,03) ou prognósticos combinados (RR 0,75, IC 95% 0,59 – 0,96)
PREMAG (Marret et al., 2007) <sup>25</sup>	IG <33 semanas (nenhum limite inferior) Parto esperado dentro de 24 h n = 573	Bolus: 4 g Infusão: não	Mortalidade neonatal geral antes da alta Injúria grave da substância branca no US craniano	Nenhum benefício significativo na mortalidade ou na injúria da substância branca
BEAM (Rouse et al., 2008) <sup>26</sup>	Alto risco para parto entre 2-24 h (RPM, dilatação cervical: 4 – 8 cm) n = 2,241	Bolus: 6 g Infusão: 2 g/h	Prognósticos combinados (morte com 1 ano ou PC moderada a grave aos 2 anos)	Nenhuma diferença nos prognósticos combinados primários (RR 0,97, IC 0,77 – 1,23) Redução da PC moderada a grave aos 2 anos (RR 0,55, IC 0,32 – 0,95)

<sup>1</sup> Baseado em Lingam & Robertson (2018).<sup>1</sup>  $MgSO_4$  - sulfato de magnésio; IG - idade gestacional; PC - paralisia cerebral; RPM - ruptura prematura de membranas; US - ultrassom craniano; HIV - hemorragia intraventricular; LPV - leucomalácia periventricular

menores (por exemplo, rubor, náusea ou vômito, sudorese, desconforto no local da injeção) foram mais frequentes nas usuárias de  $MgSO_4$ , mas não houve efeito significativo em relação às complicações maternas graves (Tabela 4).<sup>28-31</sup>

Mais recentemente (2017), Crowther et al. também analisaram esses mesmos cinco ensaios randomizados (5.493 mulheres; 6.131 crianças) em uma metanálise de dados individuais dos participantes (MA-DIP), um tipo específico de revisão sistemática que pode produzir resultados mais confiáveis. Neste tipo de metanálise (em inglês: *individual participant data meta-analysis* ou IPD-MA), os dados individuais dos participantes são obtidos diretamente de cada estudo incluído e podem ser considerados material original. Os resultados foram similares aos obtidos pelas quatro metanálises anteriores: reduções significativas de paralisia cerebral (RR 0,68; IC 95% 0,54-0,87) e de óbito ou paralisia cerebral (RR 0,86; IC 95% 0,75-0,99); sem aumento significativo da mortalidade pediátrica (RR 1,03; IC 95% 0,91-1,17); e NNT de 46 (IC não publicado). Os benefícios foram observados independentemente da causa do parto prematuro e os efeitos ocorreram num amplo intervalo de idade gestacional pré-termo e com diferentes regimes de tratamento. Como conclusão, os autores reafirmaram que a adoção generalizada deste tratamento relativamente barato e fácil de administrar geraria importantes benefícios globais para a saúde dos recém-nascidos prematuros.<sup>32</sup>

Ainda nesse contexto, análises formais demonstraram que o uso antenatal do  $MgSO_4$  para neuroproteção de fetos nascidos prematuramente é uma intervenção altamente custo-efetiva na prevenção da paralisia cerebral e na melhoria da qualidade de vida, não importando qual perspectiva de custo ou medida de efetividade seja utilizada.<sup>33</sup>

Em decorrência do número crescente de publicações nos últimos anos, importantes entidades e sociedades científicas nacionais e internacionais, através de artigos opinativos e diretrizes, também se posicionaram progressivamente sobre a utilização do  $MgSO_4$  como neuroprotetor fetal.

Em março de 2010, a primeira diretriz importante foi publicada pelo australiano *Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel*. A utilização antenatal do  $MgSO_4$  foi recomendada para mulheres com risco iminente de parto pré-termo precoce (< 30 semanas gestacionais) no seguinte esquema: 4 g IV (20-30 minutos) seguidos de 1 g/hora IV, sem nenhuma repetição imediata de doses. Este regime de tratamento deve continuar até o parto

ou por 24 horas, o que ocorrer primeiro. A recomendação para obedecer ao limite de 30 semanas gestacionais baseou-se em duas considerações: a) não foi demonstrado um benefício claro do tratamento para nenhum subgrupo de idade gestacional (< 34, <33, <32 e < 30 semanas); b) devido a esta indefinição, considerou-se prudente a limitação do impacto da diretriz sobre a alocação de recursos. Esta diretriz também incluiu algumas importantes orientações de cunho prático: a) mesmo se a expectativa do parto pré-termo (< 30 semanas) for inferior a 4 horas, o  $MgSO_4$  deve ser administrado; b) na presença de urgência obstétrica (ex.: sofrimento fetal grave ou hemorragia anteparto), o parto não deve ser protelado para administração do medicamento; c) a monitorização clínica do tratamento é obrigatória (avaliação mínima: pulso, pressão arterial, frequência respiratória, reflexo patelar e débito urinário); d) a monitorização rotineira dos níveis séricos do  $MgSO_4$  não está indicada nas doses recomendadas pela diretriz (exceção: insuficiência renal); e) o antídoto gluconato de cálcio (1 g IV - 10 ml a 10%; administração lenta) pode ser utilizado se houver preocupação clínica com a possibilidade de depressão respiratória materna. Na tabela 5, estão explicitados os graus de recomendação das principais orientações clínicas desta diretriz.<sup>34</sup>

A *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC), em maio de 2011, também recomendou a utilização do  $MgSO_4$  como agente neuroprotetor fetal nos casos de parto pré-termo precoce iminente. Tendo analisado os dados dos mesmos cinco trabalhos randomizados, as principais recomendações desta diretriz foram similares às do grupo australiano. Porém, a idade gestacional limítrofe para realizar o tratamento foi superior àquela recomendada pela diretriz australiana (< 32 semanas *versus* < 30 semanas). Na definição de parto pré-termo iminente foi considerada a alta probabilidade de nascimento devido a, pelo menos, uma das seguintes condições: a) trabalho de parto ativo com dilatação cervical igual ou maior que 4 cm, com ou sem ruptura prematura das membranas ovulares; b) parto planejado por indicações fetal e/ou materna. Constituem condições de exclusão para utilização do  $MgSO_4$ : a) óbito intrauterino; pré-eclâmpsia grave (encaminhamento: protocolos de prevenção da eclâmpsia); anomalias fetais letais; e doenças maternas que contraindicam a administração do  $MgSO_4$  (ex.: miastenia grave). As principais recomendações da SOGC para utilização do  $MgSO_4$  como neuroprotetor fetal estão resumidas em algoritmo mostrado na figura 1.<sup>19</sup>

**Tabela 4.** Sumário das principais metanálises sobre a neuroproteção fetal com sulfato de magnésio.

	Mortalidade pediátrica <sup>1</sup>	Paralisia cerebral <sup>1</sup>	Óbito ou paralisia cerebral <sup>1</sup>	NNT para evitar 1 paralisia cerebral
Conde-Agudelo & Romero (2009) <sup>27</sup>	1,01 (0,89-1,14)	0,69 (0,55-0,88)	1,01 (0,89-1,14)	74 (41-373)
Costantine et al. (2009) <sup>28</sup>	1,01 (0,89-1,14)	0,7 (0,55-0,89)	0,92 (0,83-1,03)	IG <30 semanas: 46 (26-187); IG: 32 a 34 semanas: 56 (34-164)
Doyle et al. (2009) <sup>29</sup>	1,04 (0,92-1,17)	0,68 (0,54-0,87)	0,94 (0,78-1,12)	63 (43-155)
Zeng et al. (2016) <sup>30</sup>	0,92 (0,77-1,11)	0,61 (0,42-0,89) (PC moderada a grave)	N/A	N/A

<sup>1</sup> Risco relativo (95% IC). IC = Intervalo de confiança. NNT = Número necessário para tratar. IG = Idade gestacional. IPD = Individual participant data. N/A = não avaliado.

**Tabela 5** - Sumário dos graus das recomendações clínicas do SOGC Clinical Practice Guideline: Magnesium sulphate for fetal neuroprotection (2011)<sup>34</sup>.

Orientações clínicas	Graus de recomendação
Em mulheres com risco de parto pré-termo precoce <sup>1</sup> e iminente <sup>2</sup> , a administração antenatal do MgSO <sub>4</sub> para neuroproteção de feto, recém-nascido e criança:	
<sup>1</sup> Idade gestacional inferior a 30 semanas	A
<sup>2</sup> Parto planejado ou previsto definitivamente para as próximas 24 horas (parto planejado: se possível, iniciar idealmente 4 horas antes)	A
Doses: 4 g IV (20-30 minutos) seguidas de 1 g/hora IV até o parto ou por 24 horas (o que ocorrer primeiro), sem nenhuma repetição imediata de doses	C
Independentemente: número de fetos (gestação única ou múltipla)	B
Independentemente: etiologia do risco de parto pré-termo precoce	B
Independentemente: paridade	B
Independentemente: via de antecipação do parto	B
Independentemente: corticoprofilaxia	B

Posteriormente (2017), uma nova diretriz da SOGC sobre a conduta obstétrica na viabilidade *borderline* (< 25 semanas e 6 dias) recomendou que o MgSO<sub>4</sub> pode ser administrado após cuidadosa avaliação da possibilidade de parto e dos benefícios do tratamento. Se o parto for iminente e houver planejamento de ressuscitação efetiva, o medicamento deve ser administrado na população de prematuros extremos de acordo com os protocolos locais de atendimento.<sup>35</sup>

Após a análise dos principais estudos randomizados controlados e das diretrizes preexistentes, em agosto de 2011, um artigo opinativo do *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) também reconheceu as evidências de que a administração antenatal do MgSO<sub>4</sub> reduz o risco de paralisia cerebral e protege a função motora grossa em prematuros, sem estar associada a resultados materno-fetais adversos de longo prazo. Recomendou, no entanto, que as gestantes sejam advertidas sobre o aumento dos efeitos adversos menores associados à medicação.<sup>21</sup>

Segundo uma diretriz mais recente, datada de novembro de 2015 e publicada pelo britânico *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), deve-se recomendar (24-29 semanas gestacionais) e considerar (30-34 semanas) a administração do MgSO<sub>4</sub>, quando o diagnóstico do trabalho de parto pré-termo está confirmado ou há planejamento de nascimento para as próximas 24 horas.<sup>36</sup>

A Organização Mundial da Saúde, também em 2015, recomendou o uso do MgSO<sub>4</sub> em mulheres com risco de parto antes de 32 semanas de gravidez para prevenção da paralisia cerebral neonatal e infantil.<sup>37</sup>

No ano de 2016, o ACOG e a SMFM igualmente consideraram a neuroproteção fetal pelo MgSO<sub>4</sub> antes da interrupção precoce da gestação (< 32 semanas gestacionais) como uma indicação gestacional apropriada, desde que utilizada em curto prazo (usualmente, menos de 48 horas). Até então, estas entidades haviam recomendado que, se houvesse adesão à prescrição do MgSO<sub>4</sub> como neuroprotetor fetal, os médicos deveriam optar por participações em protocolos específicos de acordo com um dos maiores ensaios clínicos já publicados. Além disso, não tinham emitido opinião oficial sobre a idade gestacional limítrofe para administração do MgSO<sub>4</sub> com este objetivo.<sup>19</sup>

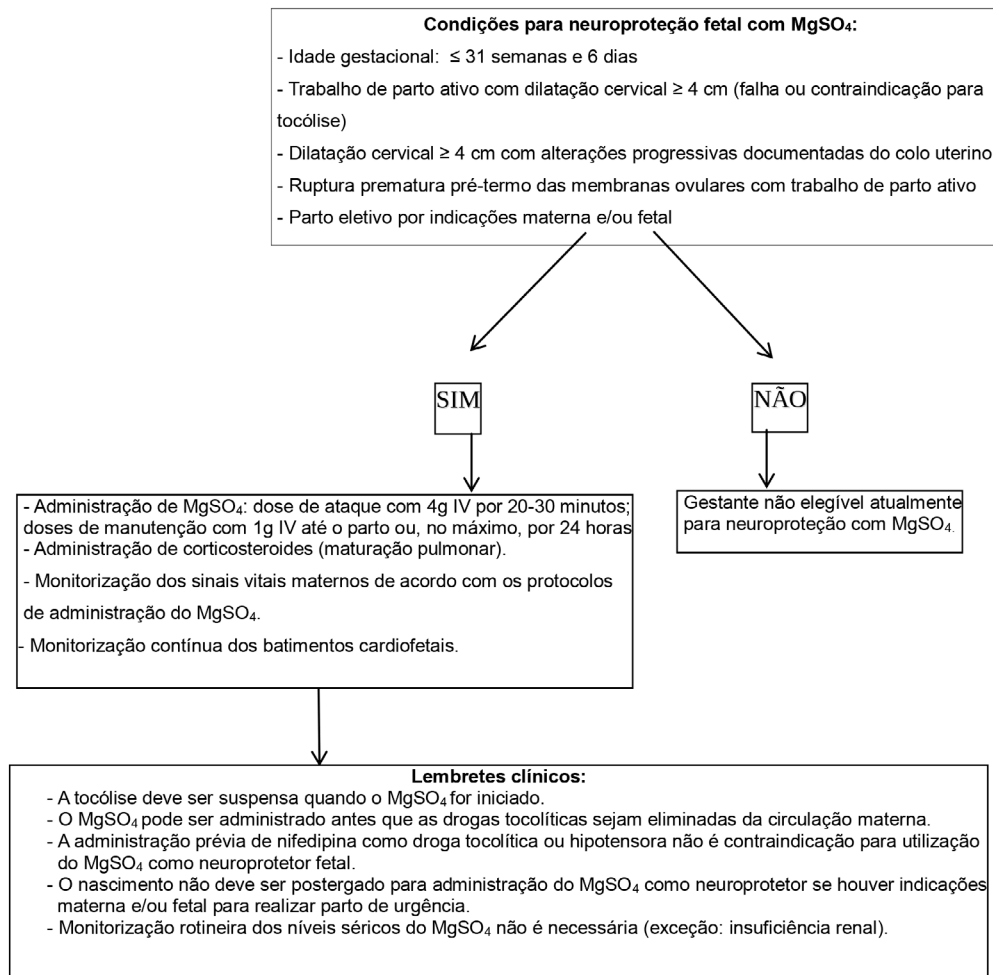
Baseado nos dados atuais, é possível identificar uma tendência predominante nas principais diretrizes de que o

MgSO<sub>4</sub> como neuroprotetor fetal deve ser administrado nas menores doses (ataque: 4 g, IV; manutenção: 1 g/h, IV) e duração (máximo: 24 horas). Entretanto, como persistem controvérsias acerca da idade gestacional limítrofe para esta indicação (30 ou 32 semanas<sup>2</sup>), um estudo randomizado controlado multicêntrico - o australiano *The MAGENTA Study* - avalia atualmente se a utilização entre 30 e 34 semanas de gravidez reduz o risco de morte ou de paralisia cerebral até 2 anos de idade corrigida. Há forte expectativa de que os resultados deste estudo poderão desempenhar um papel relevante na prática clínica global, possibilitando que seja ampliada a idade gestacional para indicação do MgSO<sub>4</sub> como neuroprotetor fetal.<sup>38</sup>

## CONCLUSÃO

Há aproximadamente um século, o MgSO<sub>4</sub> tem contribuído de forma notável e inquestionável para melhorar a saúde das mulheres grávidas e seus filhos. É o agente de escolha para profilaxia e tratamento das convulsões eclâmpicas. Em virtude desta indicação, está incluído na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, uma listagem com os medicamentos considerados os mais eficazes e seguros para responder às necessidades de um sistema de saúde. Contudo, quando utilizado como agente tocolítico, a efetividade do MgSO<sub>4</sub> é menos clara e as prescrições baseiam-se principalmente em experiência e preferência individuais do que em evidências consistentes. Quanto à indicação obstétrica mais recente do MgSO<sub>4</sub> - a ação neuroprotetora fetal -, a despeito da necessidade de resposta a algumas questões ainda pendentes, a inexistência de cura para a paralisia cerebral e as evidências crescentes de que a administração do medicamento representa, na atualidade, o método mais promissor de neuroproteção fetal são fatores que estimulam a sua utilização em mulheres com risco iminente de parto pré-termo precoce. O NNT para prevenir um caso de paralisia cerebral parece justificável e comparável com o NNT para prevenção da eclâmpsia. A ausência de risco evidente em relação à mortalidade infantil e a relativa segurança materna citadas nos principais estudos, além da familiaridade da maioria dos obstetras com o emprego do MgSO<sub>4</sub> como anticonvulsivante e tocolítico, também





**Figura 1.** Algoritmo para seleção de candidatas e administração de MgSO<sub>4</sub> como neuroprotetor fetal (baseado no SOGC Clinical Practice Guideline: Magnesium sulphate for fetal neuroprotection; 2011)<sup>34</sup>. MgSO<sub>4</sub> - sulfato de magnésio; IV - intravenosa.

contribuem para difundir a sua administração como droga neuroprotetora. No entanto, é imperioso que a prescrição do MgSO<sub>4</sub> com esta finalidade respeite as principais orientações das diretrizes já existentes, privilegiando as menores doses e tempo de administração e não excedendo 32 semanas de gestação. Pelas mesmas razões, é conveniente que a prescrição seja precedida por uma discussão dos seus benefícios e riscos com as pacientes e seus familiares.

## REFERÊNCIAS

1. Lingam I, Robertson NJ. Magnesium as a Neuroprotective Agent: A Review of Its Use in the Fetus, Term Infant with Neonatal Encephalopathy, and the Adult Stroke Patient. *Dev Neurosci* 2018;40(1):1-12.
2. James MFM. Magnesium in obstetrics. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(3):327-37.
3. Iams JD, Romero R, Creasy RK. Preterm Labor and Birth. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR (eds.). *Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice.* 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009. p. 545-82.
4. Hunter LA, Gibbins KJ. Magnesium sulfate: past, present, and future. *J Midwifery Womens Health.* 2011;56(6):566-74.
5. Oddie S, Tuffnell DJ, McGuire. Antenatal magnesium sulfate: neuro-protection for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2018;100(6):553-7.
6. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Hypertensives Disorders. In: *Williams Obstetrics.* 24th ed. New York: McGraw-Hill; 2014. p. 728-79.
7. Magee LA, Miremadi S, Li J, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(1):153-63.
8. Gray SE, Rodis JF, Lettieri L, et al. Effect of intravenous magnesium sulfate on the biophysical profile of the healthy preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(4): 1131-5.
9. Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. Magnesium Sulfate: Drug Safety Communication - Recommendation Against Prolonged Use in Pre-term Labor, 2013. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/index.html>. Acesso em: 5/1/2019.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Hypertension in Pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31.

11. Lu JF, Nightgale CH. Magnesium sulfate in preeclampsia: pharmacokinetic principles. *Clin Pharmacokinetic* 2000; 38(4): 305-14.
12. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359(9321):1877-90.
13. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 11:CD000025.
14. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, Issue 1:CD000065.
15. Steer CM, Petrie RH. A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1977 Sep 1;129(1):1-4.
16. Mercer BM, Merlino AA. Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):650-68.
17. McNamara HC, Crowther CA, Brown J. Different treatment regimens of magnesium sulphate for tocolysis in women in preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD011200.
18. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.*2014;(8):CD001060.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee opinion No.652: Magnesium Sulfate in Obstetrics. *Obstet Gynecol* 2016(1);127:e52-3.
20. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33(5):516-29.
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Scientific Impact Paper No. 29. Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy following Preterm Birth. August 2011. Disponível em: <http://www.rcog.org.uk>. Acesso em: 5/10/2018.
22. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95(2):263-9.
23. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(6):1111-8.
24. Magpie Trial Follow-up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG.* 2007;114(3):289-99.
25. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(20):2669-76.
26. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot M-F, Bénichou J on behalf of the PREMAG trial group. Magnesium sulfate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomized, controlled PREMAG trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 2007;114(3):310-8.
27. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008; 359(9):895-905.
28. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(6):595-609.
29. Costantine MM, Weiner SJ, for the Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants. *Obstet Gynecol* 2009;114(2, Pt 1):354-64.
30. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 1:CD0004661.
31. Zeng X, Xue Y, Tian Q, Sun R, An R. Effects and safety of magnesium sulfate on neuroprotection: a meta-analysis based on PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(1):e2451.
32. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, et al. (2017) Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatalmagnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med* 14(10): e1002398.
33. Bickford CD, Magee LA, Mitton C, Kruse M, Synnes AR, Sawchuck D, et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection: a cost-effectiveness analysis. *BMC Health Services Research* 2013; 13(1):527-38.
34. 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. The Australian Research Centre for Health of Women and Babies, The University of Adelaide, 2010. Disponível em: <http://www.adelaide.edu.au/arch/MagnesiumSulphate2010.pdf>. Acesso em: 5/1/2019.
35. Ladhani NNN, Chari RS, Dunn MS, Jones G, Shah P, Barrett JFR. SOGC Clinical Practice Guideline N°347. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(9):781-91.
36. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Preterm labor and birth. NICE Guideline n°. 25. Disponível em: [nice.org.uk/guidance/ng25](https://www.nice.org.uk/guidance/ng25). Acesso em: 5/1/2019.
37. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization; 2015. Executive summary. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321166/>. Acesso em: 5/1/2019.
38. Crowther CA, Middleton PF, Wilkinson D, Ashwood P, Haslam R. Magnesium sulphate at 30 to 34 weeks' gestational age: neuroprotection trial (MAGENTA)-study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13(1):91.