

SULFATO DE MAGNÉSIO PARA NEUROPROTEÇÃO FETAL

INTRODUÇÃO

A prematuridade continua sendo a principal causa de morbidade e mortalidade perinatal em todo o mundo e a sua incidência tem aumentado. Com a melhoria das condições de assistência neonatal, cada vez mais bebês prematuros têm sobrevivido, mesmo aqueles nascidos em idades gestacionais bastante tenras. Por outro lado também, associado a este aumento da sobrevivência, a prevalência de paralisia cerebral tem aumentado. Dos casos de paralisia cerebral em prematuros, calcula-se que cerca de 49% seja de origem perinatal, maior do que naqueles nascidos no termo (35%). Estratégias que possam reduzir a incidência de paralisia cerebral em prematuros, se comprovadamente eficazes, devem ser implementadas para reduzir as graves consequências desta afecção nos indivíduos, nas famílias e na sociedade.

RACIONALIDADE

O conceito de neuroproteção fetal começou a surgir no anos 90 quando vários estudos demonstraram que os recém-nascidos prematuros cujas mães receberam sulfato de magnésio para pré-eclâmpsia tiveram uma menor incidência de leucomalácia periventricular cística e paralisia cerebral. O exato mecanismo de ação do sulfato de magnésio que contribuiu para esses achados ainda não está totalmente elucidado.

Várias ações podem estar implicadas como o bloqueio dos receptores do ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) nos oligodendrócitos pois, sabe-se através de estudos realizados em animais, que os antagonistas do NMDA são potentes neuroprotetores em modelos de injúria cerebral. Desta forma, o Sulfato de Magnésio pode reverter os efeitos maléficos da encefalopatia hipóxico isquêmica, agindo como antagonista do cálcio e reduzindo o influxo do mesmo para as células. Outras ações consideradas são a proteção tissular contra a ação de radicais livres, vasodilatação e redução da instabilidade vascular, atenuação do dano celular induzido por citocinas ou aminoácidos excitatórios e ações anti apoptóticas. O complexo magnésio-adenosina trifosfato é necessário para o transporte de muitas proteínas funcionais, incluindo transportadores transmembrana, bomba de íons e uma vasta gama de outras enzimas.

Subsequentemente aos achados observados nos estudos dos anos 90, foram realizados vários estudos randomizados controlados, meta-análises e uma revisão sistemática da Cochrane Library que demonstraram os efeitos

benéficos do uso do Sulfato de Magnésio na redução da ocorrência de paralisia cerebral em prematuros cujas mães receberam a droga antes do parto.

A revisão da Cochrane incluiu 5 estudos randomizados controlados (6145 recém-nascidos). A terapia com sulfato de magnésio dada a mulheres em risco de parto prematuro reduziu substancialmente o risco de paralisia cerebral nos seus filhos e filhas (risco relativo – RR = 0.68; Intervalo de Confiança 95% – IC 95% = 0.54 a 0.87). Houve também uma redução significativa de disfunção motora grosseira (RR = 0.61; IC 95% = 0.44 a 0.85). Não foram demonstrados efeitos importantes na mortalidade infantil ou outros déficits neurológicos nos primeiros anos de vida. No geral não ocorreram efeitos significativos nas razões combinadas de mortalidade e paralisia cerebral, embora tenha ocorrido uma redução nos subgrupos cujas mães utilizaram o sulfato de magnésio intencionalmente como neuroprotetor (RR = 0.85; IC 95% = 0.74 a 0.98). Do lado materno, o Sulfato de Magnésio se associou a altas taxas de efeitos colaterais menores mas sem efeito importante em complicações maiores.

Os autores concluíram que o papel do Sulfato de Magnésio administrado a mulheres em risco de parto prematuro está bem estabelecido. O número de mulheres que precisam ser tratadas para beneficiar uma criança (NNT) é 63 (IC 95% = 43 a 155). Dados os benefícios potenciais na função motora grosseira no início da infância, outros resultados devem ser avaliados mais tardiamente para determinar a influência sobre outros efeitos neurológicos importantes, particularmente a função motora e cognitiva.

RECOMENDAÇÕES

O Sulfato de Magnésio deve ser administrado a todas as mulheres em risco de parto prematuro eletivo ou espontâneo para prevenção de paralisia cerebral nos recém-nascidos.

Qualidade da evidência: Alta Grau de recomendação: Forte

IMPLICAÇÕES PRÁTICAS

Os estudos incluídos na revisão da Cochrane utilizaram doses diferentes do sulfato de magnésio, assim como tempo de uso e período gestacional em que deve ser administrado. Como todos demonstraram efeitos positivos, para fins práticos, considerando o maior potencial de benefícios e de acordo com diretrizes já publicadas recomenda-se:

1. Para as mulheres em risco de parto prematuro iminente, entre 24 e 31+6 semanas, o Sulfato de Magnésio deve ser administrado antes do parto para neuroproteção fetal;
2. Considera-se parto prematuro iminente as seguintes situações:
Trabalho de parto prematuro ativo com dilatação cervical \geq 4 cm;

Parto prematuro programado por indicações maternas ou fetais

3. Se houver falha de tocolise e a mesma for interrompida, o Sulfato de Magnésio deve ser iniciado para neuroproteção fetal.
4. O Sulfato de Magnésio deve ser interrompido se o parto não for mais iminente ou tenha transcorrido um máximo de 24 horas após o seu início.
5. A dose de Sulfato de Magnésio para neuroproteção fetal é: 4 g IV em dose de ataque, em 30 minutos, seguida de dose de manutenção de 1g/h até o parto.
6. Para parto prematuros planejados por indicações maternas ou fetais, o Sulfato de Magnésio deve ser iniciado, idealmente 4 horas antes do parto na mesma dose acima.
7. Não existe evidência suficiente que uma dose de repetição de Sulfato de magnésio para neuroproteção fetal deva ser administrada.
8. O parto não pode ser retardado com o objetivo de administração do Sulfato de Magnésio para neuroproteção fetal se houver indicações maternas e/ou fetais para parto de emergência.
9. Os mesmos cuidados de monitoração do uso do Sulfato de Magnésio para mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia devem ser utilizados quando o mesmo estiver sendo usado para neuroproteção fetal.
10. A monitoração do bem estar fetal durante o uso do Sulfato de Magnésio deve seguir as recomendações das Diretrizes de Avaliação do Bem Estar Fetal Intraparto.
11. Os profissionais responsáveis pela assistência ao recém-nascido devem estar cientes do efeito do Sulfato de Magnésio nos neonatos como: alteração na avaliação neurológica, causando hipotonia ou apnéia.

BIBLIOGRAFIA

- 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.
- 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 of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2013. Art. No. CD009302. DOI: 10.1002/14651858.CD009302.pub2
- DOYLE, L. W., CROWTHER, C. A., MIDDLETON, P., MARRET, S., ROUSE, D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2013. Art. No. CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3
- RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy following Preterm Birth*: Scientific Impact Paper No. 29, August 2011.
- THE Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Practice Guideline No. 259: Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection *J. Obstet. Gynaecol. Can.* v.33, n.5, p.516–529, 2011.