

USO DE SULFATO DE MAGNÉSIO NA PRÉ-ECLAMPSIA E ECLAMPSIA

USE OF MAGNESIUM SULFATE IN PRE-ECLAMPSIA AND ECLAMPSIA

Autores: Ana Paula V. S. Esteves²; Daniel C. Fernandes¹; Gabrielle S. O. Soares¹; Luisa S. Amendola¹; Rafael A. A. Silva¹; Vanessa C. Coutinho¹.

Descritores: Hipertensão na gestação; pré-eclampsia; eclampsia; sulfato de magnésio.
Keywords: Pregnancy-Induced, Pre-Eclampsia, Eclampsia, Magnesium Sulfate,

RESUMO

Introdução: A hipertensão na gravidez é uma doença multissistêmica que se instala a partir da segunda metade da gestação. O diagnóstico é realizado através de parâmetros que a classifiquem em categorias. Como principal medida terapêutica para prevenção de convulsões na eclâmpsia é o uso do sulfato de magnésio, que por ação na vasodilatação das artérias aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e assim promove uma neuroproteção materna. **Objetivo:** Analisar as evidências científicas sobre o uso do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia. **Métodos:** Utilizou-se a busca eletrônica nas bases de dados Cochrane, PubMed (U. S. National Library of Medicine), BVS além de livros referência. Foram utilizados os seguintes descritores em português e inglês: hipertensão na gestação; pré-eclampsia; eclampsia; sulfato de magnésio, no período de 1983 a 2018. **Resultados:** A análise ampla dos critérios que envolvem a tomada de decisão médica na administração do sulfato de magnésio na pré-eclâmpsia permitiu entender que o acompanhamento de pré-natal adequado e a utilização dos critérios diagnósticos para pré-eclâmpsia são decisivos para a implementação de uma sistematização de cuidados à gestante. **Conclusões:** O sulfato de magnésio é a droga padrão ouro na profilaxia de eclâmpsia na pré-eclâmpsia. A internação da gestante em ambiente hospitalar, garante o suporte adequado a todos os desfechos materno-fetal. A prescrição do sulfato de magnésio em face ao diagnóstico de pré-eclâmpsia contribui com um bom prognóstico materno fetal com sucesso terapêutico.

ABSTRACT

Background: Hypertension in pregnancy is a multisystemic disease that occurs in the second half of pregnancy. The diagnosis is made through parameters that classify it into/ categories. As the main therapeutic measure for preventing seizures in eclampsia is the use of magnesium sulfate, which by action on vasodilatation of the arteries increases cerebral blood flow and thus

¹ Graduandos do Curso de Medicina do UNIFESO

² Prof.^a Dr.^a do Curso de Medicina do UNIFESO

promotes maternal neuroprotection. **Aims:** To analyze the scientific evidence on the use of magnesium sulfate in pregnant women with preeclampsia. **Methods:** We searched the Cochrane databases, PubMed (U. S. National Library of Medicine), VHL as well as reference books. The following descriptors were used in Portuguese and English: pregnancy-Induced, pre-eclampsia, eclampsia, magnesium sulfate, from 1983 to 2018. **Results:** The extensive analysis of the criteria that involve medical decision-making in the administration of magnesium sulfate in preeclampsia allowed us to understand that adequate prenatal care and the use of diagnostic criteria for preeclampsia are decisive for the implementation of a systematization care. **Conclusions:** Magnesium sulfate is the gold standard drug in the prophylaxis of eclampsia in pre-eclampsia. The hospitalization of the pregnant woman in a hospital environment guarantees adequate support for all maternal-fetal outcomes. The prescription of magnesium sulphate in the face of the diagnosis of preeclampsia contributes with a good maternal fetal prognosis with therapeutic success.

INTRODUÇÃO

A hipertensão na gravidez é considerada como uma doença multissistêmica que se instala a partir da segunda metade da gestação. É classificada em quatro categorias: pré-eclâmpsia/eclâmpsia, hipertensão crônica, hipertensão crônica com pré-eclâmpsia suprajuntada e hipertensão na gestação¹. Esta divisão em categorias oferece uma sistematização do cuidado precisa para um acompanhamento do prognóstico desejável.

Para a ONU a hipertensão na gravidez é a segunda maior causa de morte materna³. Isto porque as complicações associadas às doenças hipertensivas gestacionais são progressivas e devastadoras ao organismo da mulher, tendem a acometer a gestante de maneira sistêmica e levar a falência de órgãos alvo como cérebro, rins e fígado. No Brasil em 2017, foram realizadas 100.560 internações hospitalares de gestantes que desenvolveram um quadro de proteinúria, edema e hipertensão na gravidez⁴, sintomas esses preditivos para o diagnóstico de pré-eclampsia.

Em 2013 a força tarefa redefiniu os critérios para classificação e tratamento das doenças hipertensivas na gestação⁵. Ratificou –se que o tratamento deva ser iniciado o quanto antes se os níveis pressóricos se sustentem altos por um período de 15 min⁵. Segundo o Ministério da Saúde², a avaliação do risco gestacional deve ser realizada em todas as consultas. As consultas pré-natal devem abordar desde as queixas apresentadas até a avaliação do exame físico, cujo a medida da pressão arterial é um dos parâmetros essenciais para a classificar a hipertensão gestacional.

A determinação de um diagnóstico precoce é a chave para a implementação de

condutas que visam diminuir a ocorrência de morbidades materno-fetais. Nesse sentido, muitos estudos são realizados para garantir uma atualização dos tratamentos oferecidos nas gestações de alto risco por doenças hipertensivas.

Uma importante medida terapêutica é o uso do sulfato de magnésio nas gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia para prevenir as convulsões na eclâmpsia^{6,7}. Sugere-se que o magnésio tenha um importante papel na regulação da pressão sanguínea por modulação da reatividade do tono vascular e da resistência periférica total^{9,10}. Não existe um consenso da literatura sobre o tempo, duração, dose e via de administração do sulfato de magnésio⁸.

Desta forma, acredita-se que o sulfato de magnésio seja capaz de promover vasodilatação arterial e assim promover aumento do fluxo sanguíneo cerebral e promover neuroproteção materna. Relata-se como possíveis efeitos colaterais da administração parenteral do sulfato de magnésio são hipotensão, náuseas, vômitos, sensação de calor, rubor, fraqueza muscular, vertigem e irritação no local da aplicação¹¹.

Importante ressaltar que os uso do sulfato de magnésio fica restrito ao nível de alta complexidade devendo encaminhar a gestante para unidade hospital garantindo assim a implementação de medidas de assistência a qualquer evento adverso materno e fetal permitindo prognóstico favorável a ambos.

OBJETIVO

Objetivo Primário

Analisar as evidências científicas sobre o uso do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia.

Objetivo Secundário

Entender quais são as recomendações para sua prescrição e compreender as possíveis complicações de seu uso.

MÉTODOS

O presente estudo realizou uma busca eletrônica da literatura utilizando as bases de dados Cochrane, PubMed (U. S. National Library of Medicine), BVS, além de livros referência. Utilizaram-se os seguintes descritores em português e inglês: pré-eclâmpsia, sulfato de magnésio, *pre-eclampsia*, *magnesium sulfate*, no período de 1983 a 2018. Reiteramos que todos os termos elencados para a pesquisa encontram-se catalogados como Descritores de Ciência da Saúde(DeCS) da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) onde foram previamente consultados para averiguar sua exequibilidade. Obteve-se um total de 929 citações (Quadro 1). Após a obtenção das citações, utilizou-se como critério de inclusão os artigos com a citação dos descritores no título.

Quadro 1. Número de citações obtidas com a estratégia de busca definida.

ESTRATÉGIAS DE BUSCA	NÚMERO DE CITAÇÕES OBTIDAS			
	COCHRANE	PUBMED*	BVS	SCIELO
Pré-eclampsia AND sulfato de magnésio	5	24	882	18

Os artigos selecionados foram pré-analisados – através da leitura do título e do resumo – de modo a confirmar que se adequavam ao presente artigo. Livros, manuais, e livros-texto de obstetrícia, foram também empregados como elemento complementar do levantamento bibliográfico. Ao final desse processo, foram selecionados 9 textos para compor a presente revisão.

RESULTADOS

Os artigos que foram selecionados têm como critério de escolha o relato ou descrição do sulfato de magnésio na pré-eclâmpsia. São textos com abordagens distintas de estudo em gestantes mas que contribuem para uma análise ampla dos critérios que envolvem a tomada de decisão médica na administração do sulfato de magnésio na pré-eclâmpsia. Seguem abaixo os artigos analisados:

Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia	2010	Cochrane
Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia	2010	Cochrane
Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia.	2015	Pubmed
Changes in calcium channel proteins according to magnesium sulfate administration in placentas from pregnancies with pre-eclampsia or fetal growth restriction	2018	Pubmed
O uso do sulfato de magnésio na prevenção e controle da crise convulsiva nas gestantes hipertensas	1983	BVS
É seguro não utilizar sulfato de magnésio nas pacientes com pré-eclâmpsia?	2000	BVS
Obstetrician's risk perception on the prescription of magnesium sulfate in severe preeclampsia and eclampsia: A qualitative study in Brazil.	2017	BVS
Early warning system hypertension thresholds to predict adverse outcomes in pre-eclampsia: A prospective cohort study.	2018	BVS
Tratamento da pré-eclâmpsia baseado em evidências	2010	SCIELO

A leitura destes artigos permitiu entender que o acompanhamento de pré-natal adequado e a utilização dos critérios diagnósticos para pré-eclâmpsia são decisivos para a implementação de uma sistematização de cuidados à gestante. Fica claro também que estudos em gestantes seguem uma criteriosa avaliação ética devido ao risco de morbimortalidade do binômio mãe-filho, o que em alguns momentos tornam a avaliação inconclusiva.

DISCUSSÃO

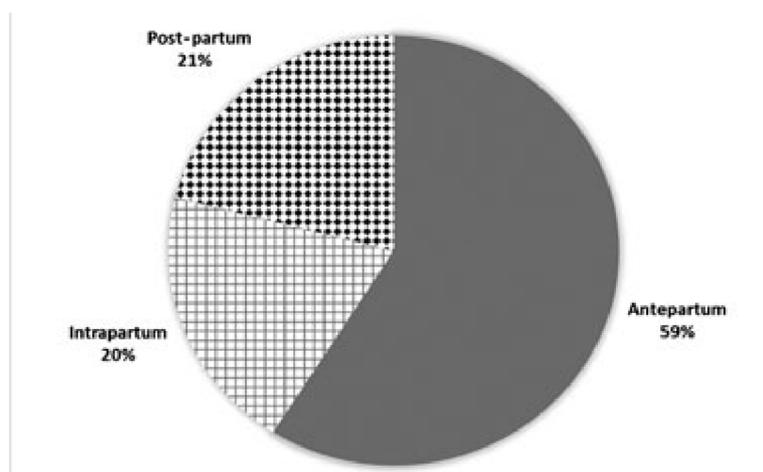
Segundo evidências atuais as medidas terapêuticas empregadas para o tratamento de hipertensão na gestação são determinadas pela avaliação progressiva e continua da gestante nas consultas de pré-natal e instituídas conforme aparecimento de critérios de gravidade. O sulfato de magnésio portanto, é empregado nos casos em que há risco de apresentar eclâmpsia.

Quadro 1 – Resumo do tratamento da pré-eclâmpsia segundo as evidências atuais

Tratamento	Recomendação	Grav de recomendação
Resolução da gravidez	Recomendada de acordo com a idade gestacional, gravidade da pré-eclâmpsia, bem-estar fetal e presença ou não de complicações.	A
Conduta conservadora	Recomendada para melhora das condições perinatais em gestações antes do termo. Razoável segurança materna para um grupo selecionado de pacientes com pré-eclâmpsia grave e condições materno-fetais estáveis.	A
Corticoterapia	Recomendada em pacientes com idade gestacional abaixo de 34 semanas completas. Ausência de riscos maternos adicionais para morte, corioamnionite ou sepse puerperal, como também diminuição de riscos provenientes da prematuridade.	A
Repouso	Há poucas evidências demonstrando alguma diferença entre repouso e atividade normal. O esforço físico deverá ser desencorajado em pacientes com pré-eclâmpsia.	A
Expansores plasmáticos	Não há evidência suficiente para que sejam recomendados de rotina.	A
Sulfato de Magnésio	Recomendado em gestantes com potencial risco de eclâmpsia. Deve ser administrado a todas as pacientes com pré-eclâmpsia grave (NNT=63) e ter o uso discutido de acordo com o quadro clínico em gestantes com pré-eclâmpsia leve (NNT=110).	A
Tratamento Anti-hipertensivo	Recomendado para tratamento agudo dos picos hipertensivos em pacientes com pré-eclâmpsia. O tratamento de manutenção ainda é alvo de controvérsias.	A
Droga anti-hipertensiva	Na emergência, o clínico deve usar a droga com a qual tenha maior familiaridade e experiência. As opções são nifedipina (oral), hidralazina (injetável) e labetalol (injetável). Para tratamento de manutenção, estão disponíveis por via oral alfametildopa, labetalol, nifedipina, pindolol e atenolol.	A

Fonte: Neto CN, Souza ASR, Ramos MM, et al. Tratamento da pré-eclâmpsia baseado em evidências. Rio de Janeiro: Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Sept 2010 vol.32 nº 9.

O gráfico abaixo relaciona os percentual do intervalo entre a gestação e puerpério a partir de um grupo de gestantes no qual abriu o quadro de eclâmpsia, ou seja o maior percentual de gestantes apresentam quadro de eclâmpsia na gestação.



Fonte: Berhan Y, Hawassa AB. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. Ethiopia: Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2015.

Em uma revisão sistemática¹³ a utilização de sulfato de magnésio em gestante com diagnóstico de pré-eclâmpsia leve mostrou número insignificantes para a prevenção de eclâmpsia. Em contrapartida, alguns estudos relataram que a profilaxia para eclâmpsia com o uso do sulfato de magnésio em gestantes com pré-eclâmpsia grave obteve um ganho significativo da reversão do quadro. Entretanto, ocorre ainda dúvida no momento ideal para a

utilização do sulfato de magnésio, uma vez que instalada a pré-eclâmpsia, a eclâmpsia pode ocorrer até o pós parto o que amplia os dias de vigilância nessa gestante. Acrescenta-se ainda que um estudo retrospectivo tipo caso controle em gestantes do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas de Porto com o diagnóstico de HAS descreve que a análise de 489 gestantes divididas em 2 grupos: um grupo controle e outro que fez uso de sulfato de magnésio apenas 22 apresentaram eclâmpsia antes da internação. Dessa forma, em um total de 467 gestantes do estudo não houve o desenvolvimento do quadro para eclâmpsia. Portanto, sugere que as convulsões eclâmpicas podem ser evitadas pela utilização profilática e rotineira do sulfato.¹⁵

A revisão sistemática sobre o uso de sulfato de magnésio na pré-eclâmpsia ratifica que o uso profilático por via intravenosa se mostrou superior a outras drogas ou placebo, reduzindo o risco de convulsões eclâmpicas em pacientes com pré-eclâmpsia grave e não-grave, além de reduzir a morte materna em pacientes com pré-eclâmpsia grave. Os resultados demonstraram que a decisão de administrar sulfato de magnésio para mulheres com pré-eclâmpsia não-grave deve ser individualizada de acordo com a condição clínica e a experiência do serviço, enquanto a administração em todos os casos de pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia é recomendada para prevenção e tratamento das crises convulsivas.¹⁶

Os parâmetros que estabelecem a tomada de decisão na administração do sulfato de magnésio são imprecisas mas estudos prospectivos para as gestantes que chegam apresentando pressão sistólica ≥ 160 mmHg e/ou diastólica ≥ 110 mmHg, houve maior incidência de lesão renal e uso de MgSO₄ se comparado às gestantes que foram “admitidas” com níveis pressóricos entre 140-159 mmHg sistólico e/ou 90-109 mmHg diastólico. Já a incidência de morte materna, eclâmpsia e parto pré termo continuaram consistentes entre as duas categorias citadas acima. O uso do sulfato de magnésio, entretanto, tem relação direta com os níveis pressóricos das pacientes grávidas, sendo maior o seu uso em grávidas que apresentam níveis elevados de pressão sanguínea.¹⁷

É importante ainda compreender que o ambiente hospitalar de alta complexidade oferece segurança ao profissional, o que contribui para o uso correto e em tempo hábil do MgSO₄. Entretanto no Brasil apesar do uso de MgSO₄ em eclâmpsia ser muito prevalente, os índices de mortalidade materna devido a essa causa continuam elevados. Esse paradoxo pode ser proveniente do uso incorreto da droga em questão nas unidades básicas de saúde (UBS). Os resultados apontam que o medo de eventos adversos em pacientes graves após o uso de MgSO₄, além de outros fatores como falta de material, equipamentos e infraestrutura, desconhecimento da forma correta de uso da droga, e medo de processos judiciais, são fatores chave para a não utilização do sulfato de magnésio em tempo hábil em UBS. No

ambiente hospitalar os médicos não sentiram o mesmo medo, e prescrevem o sulfato de magnésio sem problemas.¹⁸

Um estudo prospectivo realizado demonstrou que a capacitação de equipes nos critérios diagnósticos estabelecidos por evidências científicas atuais possibilitou que uma assistência adequada fosse implementada. Na tabela abaixo podemos perceber que nos monitoramentos após as capacitações das equipes foram rastreadas mais gestantes com risco de eclampsia e assim oferecidos as terapêuticas necessárias.

	Baseline	Monitoring phase I	Monitoring phase II	N
Deliveries	22,506	24,409	22,534	69,449
Met criteria for treatment with magnesium sulfate	589 (2.6%)	646 (2.6%)	799 (3.5%)	2034 (2.9%)
Appropriately treated with magnesium sulfate	503 (85.4%)	597 (92.0%)	769 (96.2%)	<i>P</i> < .01
Met criteria for acute blood pressure treatment	504 (2.2%)	490 (2.0%)	526 (2.3%)	<i>P</i> = .5
Appropriately treated with hypertensive medication	287 (56.9%)	388 (79.2%)	474 (90.1%)	<i>P</i> < .01
Blood pressure medication used				
Labetalol	44.2%	53.8%	63.8%	<i>P</i> < .01
Hydralazine	38.6%	30.2%	26.0%	<i>P</i> < .01
Oral labetalol or nifedipine	15.9%	16.0%	10.2%	<i>P</i> = .02

Shields et al. Standardized treatment of critical blood pressure. Am J Obstet Gynecol 2017.

Fonte: Shields LE, Wiesner S, Klein C, et al. Early standardized treatment of critical blood pressure elevations is associated with a reduction in eclampsia and severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*, 2017.

Quando comparado o uso de sulfato de magnésio e fenitoína, observou-se que para o bebê, o sulfato de magnésio foi associado com menos internações em uma unidade de cuidados especiais, houve reduções no risco de pneumonia e internação em unidade de terapia intensiva. E também está magnésio está ligado menor mortalidade materna do que fenitoína.¹⁹

Comparison 6. Magnesium sulphate versus phenytoin

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Eclampsia	3	2291	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.08 [0.01, 0.60]
2 Complications of labour	1		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
2.1 Induction of labour	1	2138	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.93 [0.82, 1.05]
2.2 Augmentation of labour	1	2138	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.99 [0.88, 1.12]
3 Caesarean section	2	2192	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.21 [1.04, 1.40]
4 Mortality for the fetus or infant (by time of death)	1		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
4.1 Stillbirth	1	2165	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.62 [0.27, 1.41]
4.2 Neonatal death	1	2165	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.26 [0.03, 2.31]
5 Infant morbidity	1		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
5.1 Low Apgar at 5 minutes	1	2141	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.58 [0.26, 1.30]
5.2 Admission to special care baby unit	1	2141	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.00 [0.63, 1.59]

Fonte: Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database of*

Quanto a dose prescrita para a gestante não há um consenso na literatura, entretanto a ANVISA descreve que como anticonvulsivante a posologia empregada seja intramuscular: 1 a 5 g (8 a 40 mEq de magnésio) em solução de 10 a 50%, 6 vezes ao dia em cada nádega de forma alternada e infusão intravenosa: 4 g de sulfato de magnésio em 250 mL de solução de glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9%, administrado a uma velocidade que não ultrapasse 4 mL/min.²⁰

CONCLUSÕES

Diante das evidências encontradas nesta revisão, conclui-se que o sulfato de magnésio é a droga padrão ouro na profilaxia de eclâmpsia na pré-eclâmpsia. Apesar do receio na ocorrência de efeitos adversos, a prática está quase sempre associada a internação da gestante em ambiente hospitalar, o que garante o suporte adequado a todos os desfechos materno-fetal. O sulfato de magnésio é, portanto, acessível nas unidades de alta complexidade garantindo acesso amplo às gestações de alto risco dentre as que mais tem a probabilidade de lançar mão do sulfato de magnésio.

É preciso, portanto, estar seguro do diagnóstico de pré-eclâmpsia e orientar a gestante sobre a necessidade de assistência de alto risco caso haja agravamento do quadro, possibilitando assim, que as decisões possam ser tomadas no momento adequado garantido a estabilidade clínica materno-fetal. Logo, trata-se de medida terapêutica apropriada e acertada a prescrição do sulfato de magnésio em face ao diagnóstico de pré-eclâmpsia contribuindo com um bom prognóstico materno fetal com sucesso terapêutico.

Fica evidenciado que frente a uma gestante com diagnóstico de pré-eclâmpsia e permanência nos níveis pressóricos acima de pressão sistólica de 160 mmHg e pressão diastólica de 110 mmHg por tempo superior a 15 min é indicado a administração do sulfato de magnésio para prevenção da eclâmpsia.

O uso do sulfato de magnésio não implicou em comprometimento da via de parto, entretanto o diagnóstico de pré-eclâmpsia grave implica em interrupção da gestação com 38 semanas e via alta cirúrgica. Abaixo de 38 semanas, são avaliados outros critérios como imaturidade no aparelho respiratório do concepto, parâmetros para sofrimento fetal agudo e crônico e outros sinais e sintomas de agravamento do quadro, necessários para uma tomada de decisão quanto a via de parto. E destaca-se que na vigência de um adequado acompanhamento pré-natal e compreensão do quadro para a gestante, o parto vaginal não é contraindicação absoluta no diagnóstico de pré – eclâmpsia.

REFERÊNCIAS

1. Montenegro CAB. Filho, J.R. Rezende obstetrícia.13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
2. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
3. Say L, Hou D, Gemmill A, Tunçalp O, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*, 2014.
4. DATASUS. Disponível em www.datasus.gov.br acessado em 12 de novembro de 2018 às 17:10hs.
5. Shields LE, Wiesner S, Klein C, et al. Early standardized treatment of critical blood pressure elevations is associated with a reduction in eclampsia and severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*, 2017.
6. Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
7. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006.
8. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol*, 2004.
9. Touyz RM. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol Aspects Med*, 2003; 24: 107-36.
10. Landau R, Scott JA, Smiley RM. Magnesium-induced vasodilation in the dorsal hand vein. *Br J Obstet Gynecol* 2004; 111: 446-51.
11. The Magpie Trial Group Collaborate. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate? The Magpie Trial: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-90.
12. Souza, ASR. Efeitos da dose de ataque do sulfato de magnésio sobre os parâmetros dopplervelocimétricos na pré-eclâmpsia grave. Tese de Mestrado. Recife.2006.
13. Berhan Y, Hawassa AB. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. Ethiopia: *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2015.
14. Hyun-Hwa C, Hwang JR, Sung JH, Choi SJ, et al. Changes in calcium channel proteins according to magnesium sulfate administration in placentas from pregnancies with pre-eclampsia or fetal growth restriction. *J Investig Med*, 2018.
15. Ramos JGL, Costa SM, Francisco MA, et al. É Seguro não Utilizar Sulfato de Magnésio nas Pacientes com Pré-Eclâmpsia?. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 2000.
16. Neto CN, Souza ASR, Ramos MM, et al. Tratamento da pré-eclâmpsia baseado em evidências. Rio de Janeiro: *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* Sept 2010 vol.32 nº 9.
17. Nathan HL, et al. Early warning system hypertension thresholds to predict adverse outcomes in pre-eclampsia: A prospective cohort study. *Pregnancy hypertension* 2018 v. 12, p. 183-188.
18. Lotufo FA, et al. Obstetrician's risk perception on the prescription of magnesium sulfate in severe preeclampsia and eclampsia: A qualitative study in Brazil. *PloS one* 2017 v. 12, n. 3.
19. Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10.

20. ANVISA Bula SULFATO DE MAGNÉSIO sulfato de magnésio heptaidratado.