

USO DE SULFATO DE MAGNÉSIO NO TRATAMENTO DE PRÉ-ECLAMPSIA

IMPACT OF THE USE OF MAGNESIUM SULFATE IN THE TREATMENT OF PRE-ECLAMPSIA

Ana Paula B. dos Santos¹
Carlos Eduardo R. de A. Périssé¹
Fabrício M. B. de Almeida¹
Giovanna M. Polido¹
Lívia V. Fabbri¹
Luís Alfonso R. Charry¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Ana Paula V. dos S. Esteves²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: As síndromes hipertensivas na gestação representam a terceira causa de mortalidade materna no mundo. Entre elas pré-eclâmpsia e eclampsia merecem destaque, em função da importância de suas complicações geradas no binômio mãe-filho. A pré-eclâmpsia consiste em uma condição sistêmica que se manifesta como o aparecimento de níveis pressóricos característicos de hipertensão arterial após a vigésima semana de gestação, em mulheres consideradas previamente normotensas, estando essa condição associada à presença de proteinúria. O foco do estudo se deu na recomendação a respeito da utilização de sulfato de magnésio por diversas diretrizes internacionais para a prevenção da eclâmpsia em gestantes com pré-eclâmpsia, especialmente quando é grave.

Objetivos: Verificar a influência do sulfato de magnésio no tratamento e prevenção da eclampsia, avaliando o risco-benefício em comparação a outros anticonvulsivantes. Além de descrever a melhor via e dosagem para o uso do sulfato de magnésio.

Métodos: As bases de dados utilizadas foram: *Cochrane*, *PubMed* e *MEDLINE*. Foram utilizadas as palavras-chave “magnesium sulphate” e “pre-eclampsia” e selecionados os artigos mais pertinentes para o artigo em questão.

Resultados: Quando comparado com outros medicamentos anticonvulsivantes como a fenitoína, o sulfato de magnésio revela um prognóstico muito melhor com relação ao aparecimento e recidiva de convulsões. Esses resultados fazem crer que as convulsões em pacientes com eclampsia possuem fundamentos fisiopatológicos distintos com relações a crises convulsivas em pacientes com epilepsia. Atualmente sabe-se que nenhum tratamento é mais eficaz do que a interrupção da gestação em pacientes com pré-eclâmpsia grave, eclampsia e síndrome HELLP, porém antes do parto é fundamental que a paciente seja estabilizada com sulfato de magnésio por 4 a 6h, sendo essa medicação utilizada apenas se houver da decisão para o parto. No entanto, pelo risco envolvido de possibilidade de intoxicação por sulfato de magnésio, é fundamental a observação de alguns parâmetros clínicos. Entretanto, por meio de uma revisão de literatura em um total de 24 estudos, pode-se inferir que o risco de intoxicação por esse medicamento é de baixa prevalência entre as pacientes estudadas. O esquema de Pritchard o preferido, atualmente, para casos de eclampsia e pré-eclâmpsia grave, sendo constituído por dose de ataque de 4 g intravascular em associação a 10 g intramuscular, seguida pela dose de manutenção de 5 g intramuscular a cada 4 horas.

Conclusão: Por conseguinte, a prevenção à ocorrência de convulsões e o tratamento das mesmas se faz um importante mecanismo para redução dos altos índices de óbitos em gestantes. Para tal, o uso do sulfato de magnésio ($MgSO_4$) provou ser mais eficiente do que os anticonvulsivantes clássicos como a fenitoína e benzodiazepínicos. Portanto, pode-se afirmar que o sulfato de magnésio teve um impacto significativo em todo o ramo obstétrico.

Descritores: Sulfato de Magnésio, Eclâmpsia, Pré-eclâmpsia

ABSTRACT

Introduction: Hypertensive syndromes in pregnancy represent the third cause of maternal mortality in the world. Among them, pre-eclampsia and eclampsia deserve attention, due to the importance of their complications generated in the mother-child binomial. Pre-eclampsia consists of a systemic condition that manifests itself as the appearance of pressure levels characteristic of arterial hypertension after the 20th week of gestation in women considered previously normotensive, being this condition associated with the presence of proteinuria. The focus of the study was on the recommendation regarding the use of magnesium sulfate by several international guidelines for the prevention of eclampsia in pregnant women with preeclampsia, especially when it is serious.

Objectives: To verify the influence of magnesium sulfate in the treatment and prevention of eclampsia, evaluating the risk-benefit compared to other anticonvulsants. In addition to describing the best route and dosage for the use of magnesium sulfate.

Methods: The databases used were: Cochrane, PubMed and MEDLINE. We used the keywords "magnesium sulphate" and "pre-eclampsia" and selected the most relevant articles for the article in question.

Results: When compared with other anticonvulsant medications such as phenytoin, magnesium sulfate shows a much better prognosis with regard to the onset and relapse of seizures. These results suggest that seizures in patients with eclampsia have different pathophysiological bases with relation to seizures in patients with epilepsy. It is now known that no treatment is more effective than interrupting gestation in patients with severe preeclampsia, eclampsia and HELLP syndrome, but prior to delivery it is essential that the patient is stabilized with magnesium sulfate for 4 to 6 hours. This medication is used only if there is a decision to give birth. However, due to the risk involved of possible poisoning by magne-

sium sulfate, it is essential to observe some clinical parameters. Entretanto, through a literature review in a total of 24 studies, it can be inferred that the risk of intoxication by this drug is of low prevalence among the patients studied. The Pritchard scheme is currently preferred for cases of eclampsia and severe preeclampsia, consisting of a 4 g intravenous attack dose in combination with 10 g intramuscular followed by maintenance dose of 5 g intramuscularly every 4 hours.

Conclusion: Therefore, prevention of seizures and treatment of seizures is an important mechanism to reduce high death rates in pregnant women. For this, the use of magnesium sulfate (MgSO₄) proved to be more efficient than classic anticonvulsants such as phenytoin and benzodiazepines. Therefore, it can be stated that magnesium sulphate had a significant impact on the whole obstetric branch

INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas na gestação são consideradas, atualmente, de grande importância para a questão de saúde pública no cenário mundial. Isso se deve a essas repercussões representarem a terceira causa de mortalidade materna no mundo e a primeira no Brasil.¹ As síndromes hipertensivas são classificadas em: hipertensão arterial crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclampsia e hipertensão arterial crônica com sobreposição de pré-eclâmpsia.² Sabe-se que no Brasil o índice para ocorrência de pré-eclâmpsia é de cerca de 3 a 10% em todas as gestações.

Entre as síndromes hipertensivas observadas durante o período gravídico, a pré-eclâmpsia e eclampsia merecem destaque, em função da importância de suas complicações geradas no binômio mãe-filho e da sua grande incidência observada, a qual varia de acordo com as características particulares de cada região estudada, estando diretamente relacionada com os fatores de risco envolvidos.³

A pré-eclâmpsia consiste em uma condição sistêmica que se manifesta como o aparecimento de níveis pressóricos característicos de hipertensão arterial após a vigésima semana de gestação, em mulheres consideradas previamente normotensas, estando essa condição associada à presença de proteinúria⁴. Convém ressaltar que os valores de pressão arterial considerados para o diagnóstico de pré-eclâmpsia são pressões arteriais sistólicas superiores ou iguais a 140 mmHg e/ou pressões arteriais diastólicas superiores ou iguais a 90 mmHg, registradas em pelo menos duas aferições, com intervalo de 4 horas entre ambas. A excreção urinária, por sua vez, deve ser superior ou igual a 300 mg em 24 horas⁵. Enquanto a eclâmpsia consiste em uma manifestação grave da pré-eclâmpsia, somada a ocorrência de crises convulsivas.

Ambas evidenciam a importância do pré-natal e o acompanhamento médico para identificação precoce dos riscos envolvidos para desenvolvimento de tais enfermidades. Embora a maioria das mulheres com pré-eclâmpsia tenha bebês saudáveis, a pré-eclâmpsia e eclampsia são consideradas causas importantes de morbidade e mortalidade durante o período gravídico.⁶ Desse modo, a prevenção da ocorrência de convulsões e o tratamento das mesmas consiste em um importante mecanismo para redução desses índices.

Uma grande evolução tanto na prevenção quanto no tratamento das convulsões na eclâmpsia foi o uso do sulfato de magnésio ($MgSO_4$), que provou ser mais eficiente que os anticonvulsivantes clássicos como a fenitoína e benzodiazepínicos, tanto na interrupção da crise convulsiva como na diminuição de suas recorrências.⁷

É recomendada a utilização de sulfato de magnésio por diversas diretrizes internacionais para a prevenção da eclâmpsia em gestantes com pré-eclâmpsia, especialmente quando é grave, mas menos de 70% dessas mulheres recebem sulfato de magnésio.⁸

OBJETIVOS

Primário: Analisar a influência do sulfato de magnésio no tratamento e prevenção da eclampsia.

Secundários: Avaliar o risco-benefício do tratamento com sulfato de magnésio em comparação a outros anticonvulsivantes.

Descrever a melhor via e dosagem para o uso do sulfato de magnésio.

Verificar a eficácia do tratamento com sulfato de magnésio em gestantes.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão simples de literatura. As bases de dados utilizadas foram: *Cochrane*, *Pub-Med* e *MEDLINE*. Na base de dados da Cochrane Library foram encontrados com palavras-chave “magnesium sulphate” e “pre-eclampsia” 12 revisões simples e 158 ensaios clínicos onde, para o atual artigo, foram utilizadas 45 revisões que se apresentavam mais pertinentes para o tema pesquisado.

Além disso, a partir da base de pesquisa na Scielo com as palavras-chave “magnesium sulfate”, 88 artigos foram encontrados, sendo 3 artigos de interesse para o assunto.

Ademais, foi utilizado o Pubmed onde o resultado das palavras-chave “magnesium sulfate” e “pre-eclampsia”, cujo resultado foi 889 artigos dos quais foram utilizados como referências os 7 mais pertinentes.

Optou-se pela utilização de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). As palavras chave foram: “Sulfato de Magnésio” ou “*Magnesium Sulfate*” e “Pré-eclâmpsia”. Com essa estratégia, foi possível recuperar um número maior de referências, garantindo a detecção da maioria dos trabalhos publicados dentro dos critérios pré-estabelecidos.

RESULTADOS

Um grande marco no tratamento para prevenção e tratamento de convulsões e eclampsia em mulheres grávidas foi o uso de sulfato de magnésio. Quando comparado com outros medicamentos anticonvulsivantes como a fenitoína, o sulfato de magnésio revela um prognóstico muito melhor com relação ao

aparecimento e recidiva de convulsões. Realizaram um estudo em uma maternidade em Teresina que incluiu 77 pacientes portadoras de eclampsia o que levou a conclusão que a não ocorrência de convulsão após a instituição do tratamento com sulfato de Magnésio 80,5% não apresentaram convulsões, se comparado com as tratadas com fenitoína 63,9% não apresentaram crises convulsivas.⁹ Esses resultados fazem crer que as convulsões em pacientes com eclampsia possuem fundamentos fisiopatológicos distintos com relações a crises convulsivas em pacientes com epilepsia. Apesar de o mecanismo de ação do Sulfato de magnésio ainda não ser muito bem estabelecido, sabe-se que o mesmo pode atuar bloqueando os canais de cálcio em neurônios o que reduz a isquemia cerebral. Ademais, o sulfato de magnésio pode inibir agregação plaquetária e proteger o endotélio vascular gerado por danos por radicais livres.

Com base em uma revisão sistemática da Cochrane, visando comparar a eficácia do sulfato de magnésio com a eficácia do diazepam em um total de 7 ensaios clínicos nos quais foram envolvidas 1396 pacientes.¹⁰ Analisando todos os ensaios pode-se concluir que o sulfato de magnésio era mais eficiente, porém a diferença não foi tão expressiva para medições conclusivas quanto às morbidades maternas.

Atualmente sabe-se que nenhum tratamento é mais eficaz do que a interrupção da gestação em pacientes com pré-eclâmpsia grave, eclampsia e síndrome HELLP, porém antes do parto é fundamental que a paciente seja estabilizada com sulfato de magnésio por 4 a 6h, sendo essa medicação utilizada apenas se houver da decisão para o parto. A dose recomendada é de 4 a 6 g por via intravenosa, diluída em 100 ml de soro glicosado a 5%, em bolus de 20 min; seguida de dose de 1 a 2 g/h, para manutenção. No entanto, pelo risco envolvido de possibilidade de intoxicação por sulfato de magnésio, é fundamental a observação de alguns parâmetros clínicos que, se ausentes, são indicativos de intoxicação que preconizam a suspensão do medicamento. Esses parâmetros são: Reflexo tendinoso hipoativo ou, até mesmo, ausente; diurese > 25 a 30 ml/h; frequência respiratória \geq 16 movimentos/minuto. Convém ressaltar que o sulfato de magnésio é um medicamento perigoso para a mãe quando atingido doses tóxicas, pois é capaz de deprimir a respiração e causar depressão cardíaca. Nesses casos, deve se proceder com a administração de gliconato de cálcio via intravenosa, por cerca de 3 minutos para reverter os efeitos tóxicos gerados pelo uso do sulfato de magnésio.¹¹

Em uma revisão sistemática realizada e publicada na Cochrane, utilizaram 7 pesquisas conseguindo avaliar um total de 972 mulheres quanto à comparação entre a eficiência de sulfato de magnésio e fenitoína.¹² Teve-se como resultado final uma leve vantagem quanto ao uso do sulfato de magnésio, por mais que a diferença entre ambas eficiências não fora tão expressiva. Além disso, não demonstrou nenhuma evidência de vantagens quanto outras comorbidades. Tendo até um IC entre 0,5 até 0,89 no que tange a eficiência do sulfato de magnésio na diminuição da admissão de gestantes à UTI, demonstrando dessa forma uma boa fonte como fator científico.

Por meio de uma revisão de literatura em um total de 24 estudos, concluiu que a taxa de reflexo patelar ausente em 9556 mulheres foi 1,6%. Além disso, a taxa global de depressão respiratória, por sua

vez, teve resultado de 1,3% em 25 grupos de mulheres. Ademais, a necessidade de administração de gluconato de cálcio como antídoto se deu com uma taxa global inferior a 0,2%. No entanto, há relato de apenas uma morte materna atribuída pelos autores do estudo ao uso de sulfato de magnésio entre o total de 9556 mulheres envolvidas nos estudos realizados. Podendo-se inferir a partir desse estudo que o risco de intoxicação por esse medicamento é de baixa prevalência entre as pacientes estudadas.¹³

Em um estudo realizado pelo Departamento de obstetrícia e ginecologia da Universidade de Medicina de Chulalongkorn não encontraram nenhum caso único de toxicidade clínica por sulfato de magnésio.¹⁴ No entanto, tal estudo foi reduzido em número de pessoas e, portanto, deve-se realizar uma análise mais ampliada para conclusão de sua verdadeira eficácia e segurança no tratamento e prevenção de eclampsia.

Fizeram criteriosa análise sobre qual a melhor forma de administração do sulfato de magnésio, que traria melhores resultados maternos e menores riscos de intoxicação por essa medicação. Em 1955, Pritchard demonstrou seu esquema terapêutico que se caracteriza por via intramuscular para o tratamento de eclampsia e pré-eclâmpsia grave sendo constituído por dose de ataque de 4 g intravascular em associação a 10 g intramuscular, seguida pela dose de manutenção de 5 g intramuscular a cada 4 horas. Já Zuspan, por sua vez, em 1966, discorreu sobre o esquema endovenoso utilizando 4 g intravascular seguido de 1-2g/h em bomba infusora. A principal complicação do esquema intramuscular de Pritchard é a dor e o risco de hematomas e abscessos, sendo o esquema de endovenoso de Zuspan recomendado em vários centros do mundo. Porém, a grande limitação desse esquema é a necessidade de equipamentos adequados, em especial a bomba de infusão além da necessidade de maior treinamento da equipe médica para tal esquema. Ademais, Sibai e Cols, em 1984, observaram níveis séricos maternos significativamente menores no esquema que Zuspan propôs, o que indicaria que esse esquema nos traz níveis subterapêuticos. Então esses autores propuseram a adaptação desse esquema para aumentar a sua dose, sendo utilizado 6g de ataque e 3g/h de manutenção.¹⁵ Portanto, o esquema de Sibai apresenta doses elevadas de sulfatos de magnésio sendo próximas aos níveis séricos tóxicos, sendo pouco estimulados o seu uso. Já o esquema intramuscular de Pritchard continua tendo algumas vantagens, justificando sua preferência primeiramente por sua simplicidade, por não necessitar de equipamentos de alta sofisticação e bombas de infusão, além disso, esse esquema confere níveis séricos maternos mais próximos do terapêutico que o esquema indicado por Zuspan. Ademais, o esquema de administração intramuscular nos permite o transporte mais seguro da paciente de um centro secundário para outro terciário ou quaternário, pois a farmacologia e farmacocinética do sulfato de magnésio via intramuscular é bem conhecida, a intoxicação costuma ser rara e pode ser facilmente identificada através de avaliação clínica, a partir da frequência respiratória da mãe e de reflexos patelares sem se necessitar a dosagem de magnésio sérico dessa paciente. Sendo, pois, o esquema de Pritchard o preferido para casos de eclampsia e pré-eclâmpsia grave.

CONCLUSÃO

Tendo em vista todos os resultados observados podemos afirmar que o sulfato de magnésio teve um impacto significativo em todo o ramo obstétrico. Como pode ser analisado dentro de milhares de condutas realizadas para o estudo adequado desse fármaco pode-se ver que o seu uso foi cada vez mais incentivado, e hoje em dia é um dos principais anticonvulsivos utilizados em gestantes devido a sua eficiência e pela sua baixa taxa de toxicidade, analisada e descrita como menos de 0,2% dos casos em estudos referenciados acima.

Quando relacionado ao uso exclusivo em gestantes o sulfato de magnésio teve em sua grande maioria vantagens em relação matemática por percentual em média de 10% quanto a saúde e estabilização materna que pode não parecer tão evidente. Porém quando em relação ao feto demonstra grande vantagem por ter pouca relação por efeitos ao mesmo. Dessa forma demonstrando sua eficiência.

Quanto à relação risco e benefício do sulfato de magnésio quanto a outros anticonvulsivos como benzodiazepínicos ou a fenitoína, quando relacionados a gestante os benefícios não demonstraram ser expressivamente melhores que outros anticonvulsivos, porém como já dito anteriormente se vê benéfico ao feto por não ter contraindicações ao mesmo e após ter demonstrado baixa incidência de intoxicação pelo sulfato de magnésio.

Por meio de uma análise detalhada de um dos estudos da Cochrane pode-se analisar que existe relação direta quanto a via de administração e a intoxicação por sulfato de magnésio concluindo que a via intramuscular pode ser a mais indicada para se obter menor índice de intoxicações porém pode-se também prescrever a endovenosa tendo-se juntamente adquirido o gluconato de cálcio para reverter o quadro de intoxicação rapidamente, dessa forma garantindo o bem estar materno da melhor forma possível.

REFERÊNCIAS

1. Costa AAR, Ribas MSSS, Amorim MMR, Santos LC. Mortalidade materna na cidade do Recife. Rev Bras Ginecol Obstet 2002; 24: 455-62.
2. Magee LA. Review: Drugs for mild to moderate hypertension in pregnancy reduce the risk of severe hypertension but not pre-eclampsia. Evid Based Med. 2007;12:116
3. Moussa HN, Arian SE, Sibai BM. Management of hypertensive disorders in pregnancy. Womens Health (Lond). 2014 Jul;10(4):385-404.
4. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. Am Fam Physician. 2004 Dec 15;70(12):2317-24.
5. Vidaeff AC, Carroll MA, Ramin SM. Acute hypertensive emergencies in pregnancy. Crit Care Med. 2005 Oct;33(10 Suppl):S307-12.
6. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. Semin Perinatol. 2012 Feb;36(1):56-9.

7. Ruano R, Alves EA, Zugaib M. Sulfato de magnésio (MgSO₄) no tratamento e prevenção da eclâmpsia: qual esquema adotar?. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2004 Sep; 50(3): 241-242.
8. De Silva DA, Proctor L, von Dadelszen P, McCoach M, Lee T, Magee LA. Determinants of magnesium sulphate use in women hospitalized at <29 weeks with severe or non-severe pre-eclampsia. *Plos One* [Internet]. 2017 Dec 22 [cited 2019 May 9];12(12):e0189966
9. Valadares Neto JD, Bertini AM, Taborda WC, Parente JV. Tratamento da Eclâmpsia: Estudo Comparativo entre o Sulfato de Magnésio e a Fenitoína. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2000 Oct 22(9): 543-549.
10. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJA, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD000127
11. Montenegro, CAB; Rezende Filho, J. *Obstetrícia*. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
12. Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD000128.
13. Smith JM, Lowe RF, Fullerton J, Currie SM, Harris L, Felker-Kantor E. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre-eclampsia and eclampsia management. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013 Feb 5;13:34.
14. Charoenvidhya D, Manotaya S. Magnesium sulfate maintenance infusion in women with preeclampsia: a randomized comparison between 2 gram per hour and 1 gram per hour. *J Med Assoc Thai.* 2013 Apr;96(4):395-8.
15. Gomes KAS, Adorno SS, Ramalho MLP, Costa MCB, Saback MC. Manejo de sulfatação nas crises hipertensivas gestacionais. *REAS* [Internet]. 8jan.2019 [citado 17abr.2019];(19):e222. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/222>