

DOSE ÚNICA DE SULFATO DE MAGNÉSIO NA PRÉ-ECLÂMPسيا/ECLÂMPسيا

Single dose of magnesium sulfate in pre-eclampsia/eclampsia

Taciane A. de Arruda¹; Marcus Jose do A. Vasconcellos²

¹ Aluna de Graduação da Faculdade de Medicina da UNIFESO – taciarruda@gmail.com

² Professor Titular da Faculdade de Medicina da UNIFESO - marcusav@globocom

RESUMO

Introdução - A hipertensão na gestação leva a um impacto social e alto custo médico. Este trabalho aborda a profilaxia e tratamento de convulsões com sulfato de magnésio. O fármaco tem potencial tóxico, com risco de morte materna. Os esquemas utilizados envolvem 24 horas de sulfato por via venosa e muscular. **Objetivo** - Essa revisão compara eficácia e segurança da dose única de sulfato, com esquemas já utilizados. O pensamento é pouca toxicidade, simplicidade e baixo custo. **Método** - realizada revisão nos sistemas de busca, em artigos dos últimos 5 anos, em línguas inglesa, espanhola ou portuguesa, com descritores: *sulfato de magnésio; eclâmpسيا, pré-eclâmpسيا; hypertension in pregnancy*; **Resultados** – revisão Cochrane de 2010 encontrou 6 artigos com ensaios randomizados e controlados, e concluiu que naquele momento não haviam evidências quanto segurança e efetividade da dose inicial única comparada com regimes de 24 horas. Desta publicação até o presente apareceram artigos em um só país: a Índia. Alguns sem randomização, inclusive com placebo. Artigos sempre com pequenas amostras. Uma abordagem diferente encontrada foi a diminuição da dose do sulfato na dose de manutenção. Uma única revisão sistemática foi encontrada, com quatro trabalhos selecionados. Os autores recomendam estudo prospectivo com amostra calculada corretamente. **Conclusões** - A tentativa de diminuir a dose do sulfato de magnésio para tratar a eclâmpسيا ou a pré-eclâmpسيا grave, ainda não está aceita por três razões: amostras pequenas mesmo em ensaios bem conduzidos; mais de 90% realizados em um só país: a Índia; falta de ensaio prospectivo, randomizado e amostra correta.

DESCRITORES: Pré-eclâmpسيا; Sulfato de magnésio; Eclâmpسيا

ABSTRACT

Background - Hypertensive disorders of gestation lead to social impact and high medical cost. This work addresses the prophylaxis and treatment of convulsions with magnesium sulfate. Although it saves lives, it has toxic potential, with a risk of maternal death. The schedules used involve 24 hours of sulphate intravenously and muscular. **Aims**- This review compares efficacy and safety of the single dose of sulfate, with schemes already used. Thought is little toxicity, simplicity and low cost. **Methods** - carried out revision in the traditional search systems, in articles of the last 5 years, in English, Spanish or Portuguese, with descriptors: magnesium sulphate; Eclampsia, preeclampsia; Hypertension in pregnancy; **Results** - The 2010 Cochrane review found 6 articles based on randomized and controlled trials, and concluded that at that

time there was no evidence regarding safety and efficacy of the single starting dose compared with established 24-hour regimens. From this publication to the present appeared articles in one country: India. Some did not randomize, including placebo. Articles always with small samples A different approach was found to reduce the dose of sulfate in the maintenance dose. A single systematic review was found, with four papers selected. The authors recommend a prospective study with a correctly calculated sample. **Conclusions:** An attempt to lower the dose of magnesium sulfate to treat eclampsia or severe preeclampsia is not yet accepted for three reasons: small samples even in well-conducted trials; More than 90% in one country: India; Lack of prospective, randomized trial and correct sample.

KEYWORDS: Pre-eclampsia; Magnesium Sulphate; Eclampsia

INTRODUÇÃO

As desordens hipertensivas, representam número significativo de causas de morbiletalidade materna, assim como alto custo médico e impacto social. Complicam de 5 a 10% das gestações, e mesmo não levando ao óbito, podem deixar sequelas graves, além de serem responsáveis por alta taxa de mortalidade perinatal.¹⁻²

Editorial marcante foi publicado por Duley em 2009³ e permanece importante até hoje. A autora chamou a atenção que a cada ano, mais de quinhentas mil mulheres morrem durante a gestação no mundo, desrespeitando claramente a Declaração dos Direitos Humanos. Cerca de 99% destas mortes ocorre no mundo subdesenvolvido ou em desenvolvimento, e a principal causa é a pré-eclâmpsia/eclâmpsia. De lá para cá nada mudou.

Algumas premissas devem ser perseguidas para que estas taxas sejam controladas com presteza e segurança:⁴

- Diagnóstico das pacientes sob risco e diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia (PE);
- Classificação da forma clínica e identificação da gravidade com ênfase nos sintomas maternos;
 - Avaliação laboratorial materna;
 - Avaliação da insuficiência placentária e vitalidade fetal;
 - Tratamento da hipertensão;
 - **Profilaxia e tratamento de convulsões com Sulfato de Magnésio (SMg) quando indicado;**
- Indução de maturidade fetal antes da interrupção da gravidez. Não postergar a interrupção da gravidez quando necessária;

- Cuidados intensivos nas formas graves – síndrome HELLP e eclâmpsia e na presença de critérios de morbidade maternal grave;

- Cuidados puerperais, planejamento familiar e aconselhamento reprodutivo.

Este trabalho cuidará de uma delas: o uso do sulfato de magnésio, que sob o ponto de vista terapêutico, é a que mais contribui para diminuição da mortalidade materna e perinatal.⁵

O mecanismo de ação do SMg inclui ações tanto centrais quanto periféricas. Como principal ação central, bloqueia um importante subtipo de receptor de canal do glutamato (N-metil-D-aspartato) responsável por vasodilatação cerebral. A ação periférica bloqueia os canais de cálcio vasculares, não permitindo que o íon passe para o meio intracelular e assim reduzindo a irritação neuromuscular na junção.⁶

Um aspecto interessante é a farmacocinética do SMg nas suas duas formas de administração: intramuscular e endovenosa. Salinger et al.⁷ avaliaram a biodisponibilidade do magnésio nas duas formas, e a conclusão foi que na via intramuscular (maior quantidade do íon) a concentração plasmática é maior, mas logo se equipara à infusão venosa contínua no decorrer das 24 horas dos esquemas que somente usam a via endovenosa. Os autores concluem que a via de administração não interfere no risco de intoxicação.

Embora o sulfato de magnésio seja uma droga salva-vidas para o tratamento da eclâmpsia, é potencialmente tóxico, ocasionando ocasionalmente a morte materna. Infelizmente, o nível mínimo sérico do magnésio nunca é explorado rigorosamente. Isso levou a uma visão do seu nível terapêutico efetivo (2,0-3,5 mmol / l) Os dois regimes de uso mais comum, ou seja, Pritchard e Zuspan, administram 39 e 28 g de sulfato de magnésio, respectivamente, nas primeiras 24 horas, e produzem eficiência comparável, com menor nível sérico de magnésio no regime de Zuspan. Curiosamente, a revisão do índice demonstrou claramente que, em ambos os regimes, os níveis de magnésio no soro estavam abaixo da chamada janela terapêutica e mesmo assim apresentavam efetividade.⁸

Por anos, o sulfato de magnésio tem sido a droga de escolha para o manejo de pacientes com PE severa e eclâmpsia, com a eficácia ratificada pelo ensaio clínico randomizado com placebo que ficou conhecido como “*Magpie Trial*”.¹ Neste trabalho desenhado pela *Oxford University*, o SMg foi comparado com fenantoína e diazepínicos, e os desfechos propostos pelo ensaio foram claramente favoráveis ao SMg.

Recentemente, Shields *et al.*⁹ avaliaram 23 hospitais nos Estados Unidos, onde um protocolo para pacientes com pressão arterial acima de 160/110 mmHg, recomendava um anti-hipertensivo e o sulfato de magnésio, ambos por via venosa. Os autores testaram a aceitação pela equipe de saúde deste procedimento, e entre julho de 2015 e julho de 2016, aconteceram 1520 casos de pré-eclâmpsia grave. No início a aceitação deste protocolo foi de 50%, mas ao fim do período de estudo chegou a 90%. Os desfechos estudados mostraram uma queda de 43% no número de eclâmpsias, e uma queda de 17% na morbidade materna. Os autores concluíram que essa associação está amplamente aceita pela comunidade médica.

Tradicionalmente sempre se utilizou um esquema terapêutico que envolve 24 horas de SMg, com a proposição de algumas formas de administração. A primeira proposta foi o de Pritchard associou a via venosa (dose de ataque) com a intramuscular (dose de manutenção). Mas tendo em vista a dor e risco de infecção no local da punção intramuscular, apareceram outros esquemas como de Zuspan e Sibai. A diferença está na via de administração do SMG, pois estes últimos só utilizam a via venosa.¹⁰

OBJETIVOS

2.1. Primário

Uma revisão bibliográfica com a finalidade de comparar a eficácia e segurança do uso de dose única de sulfato de magnésio no manejo da pré-eclâmpsia e eclâmpsia, em comparação aos esquemas classicamente já utilizados.

2.2. Secundários

Propor uma mudança de conduta nos casos de PE grave, caso esta mudança seja efetiva, pensando na diminuição da toxicidade, simplicidade e baixo custo para o Sistema de Saúde em nosso país.

MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nos principais sistemas de busca na área médica como MedLine, PubMed, LILACS, Biblioteca Cochrane, e Periódicos CAPES, em artigos dos últimos 5 anos, em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, usando os seguintes descritores: *sulfato de magnésio; eclâmpsia, pré-eclâmpsia; hypertension in pregnancy;*

O interesse maior da revisão foram artigos que se relacionassem com ensaios clínicos que abordavam a comparação entre os principais esquemas da utilização do sulfato de magnésio na pré-eclâmpsia/eclâmpsia, padronizados na maioria dos serviços de obstetrícia do Brasil e do mundo, com uma nova proposta de redução do risco de toxicidade, com a administração da primeira dose de ataque de qualquer dos esquemas, sem a continuidade por 24 horas.

RESULTADOS

Nossa revisão sobre a utilização de dose única de SMg para prevenir eclâmpsia nos casos graves de PE, apesar de tentar resgatar publicações atuais, não pode deixar de citar a revisão Cochrane de 2010¹¹ que encontrou 6 artigos baseados em ensaios randomizados e controlados, que concluiu que naquele momento não haviam evidências seguras na segurança e efetividade da dose inicial única sobre os regimes já estabelecidos de 24 horas.

A revisão sobre a utilização de dose inicial única de SMg para prevenir a eclâmpsia nos casos de PE grave, começa com ensaio de Bembalgi & Kanwal¹ que estudaram 100 pacientes com critérios fechados de PE severa. Divididas, randomicamente, em dois grupos de 50 pacientes, o primeiro grupo recebeu 4 gramas de SMg diluídas em 10mL de solução salina por via venosa, enquanto o outro grupo não recebeu o sulfato. As pacientes foram monitorizadas até dois dias de puerpério, e os resultados foram os seguintes: em ambos os grupos aconteceram 2 casos de hemorragia pós-parto; uma paciente caminhou para a eclâmpsia no grupo tratado e sete no não tratado, 8 recém-natos foram para unidade terciária no grupo tratado e 13 no não tratado.

Em seguida citamos revisão sistemática de Pratt *et al*¹⁰ que abordou os artigos publicados sem a preocupação de randomização. Os estudos eleitos para esta revisão foram estudos de coorte, ensaios clínicos, ensaios *quasi*-randomizados, estudos caso-controle, com qualquer regime de administração, em qualquer momento da gestação, sendo excluídos os que apresentavam randomização adequada, ou não tinham grupo controle.

A revisão chegou a 248 estudos potencialmente relevantes, mas apenas quatro foram incluídos na revisão. Estes trabalhos envolveram 899 pacientes, sendo que dois incluíram eclâmpsias, um com pré-eclâmpsia grave e um com as duas formas clínicas. Todos eles usaram o esquema de Pritchard, mas cada um deles adotou uma dosagem

diferente como dose única inicial. Os resultados não mostraram nenhuma diferença significativa entre os dois esquemas, quando os desfechos morte materna, convulsão, morte perinatal, morbidade materna e taxa de cesarianas foram comparados.

Em outro ensaio clínico realizado por Ranganna et al.¹² 100 pacientes com critérios bem definidos de pré-eclâmpsia grave foram randomizadas. Todas as pacientes receberam a dose inicial de 4 gramas de SMg via venosa associada a 8 gramas em solução a 50% por via intramuscular. Um grupo recebeu somente esta dose, enquanto outro grupo continuou recebendo 4 gramas (50%) de 4 em 4 horas até completar 24 horas (esquema de Zuspan). Todas as pacientes receberam um anti-hipertensivo. A conclusão dos autores foi que os desfechos foram semelhantes, e, portanto, poderíamos usar somente a dose inicial, saindo dos riscos de toxicidade e com melhor resultado perinatal.

Meenakshi & Devarmani¹³ testaram a dose única como tratamento, sempre com a intenção de evitar a toxicidade e a absorção pelo feto. Estudaram 100 pacientes com eclampsia e administraram dose de 4g a 20% (endovenoso) e 10g intramuscular, procurando como desfechos: toxicidade, controle e evitar convulsões e bem-estar materno e neonatal. Esta abordagem foi comparada com outras formas de utilização do sulfato por 24 horas, e a taxa de repetição de convulsões foi de 9% (igual aos demais regimes terapêuticos). Neste grupo estudo a mortalidade materna foi de 3% e perinatal de 29%. Os autores concluem que para se evitar regimes com maior risco de intoxicação, podemos lançar mão da dose única.

Uma nova abordagem foi feita por Dasgupta et al.¹⁴ e publicada em 2015, que também compararam a dose única de ataque com o esquema de Pritchard. Durante 2 anos, de forma randomizada, com gestantes com mais de 34 semanas. O primeiro grupo com 150 pacientes, recebeu a dose inicial do esquema de Pritchard, enquanto o segundo grupo (350 pacientes) completou o esquema fechando as 24 horas de tratamento com SMg. Os resultados mostraram que em relação aos desfechos recorrências de convulsões, edema agudo de pulmão, mortalidade materna, número de cesarianas e hemorragia pós-parto os dois grupos apresentaram as mesmas incidências. Como era de se esperar a diferença de toxicidade pelo sulfato, foi favorável ao primeiro grupo, sendo que estas gestantes retornaram mais rapidamente ao lar. Além disso os resultados perinatais foram semelhantes, e os autores concluíram que a dose única de SMg é mais custo-efetiva que o esquema completo

da droga, permitindo que esta proposta possa ser adotada em países com maiores dificuldades financeiras.

O objetivo do trabalho Saha et al.¹⁵ foi comparar a segurança e eficácia da baixa dose de SMg intramuscular (4 g endovenosa e 10g intramuscular - regime de Dhaka), com o esquema intravenoso (regime de Zuspan) para a prevenção da eclâmpsia e comparar a concentração sérica de magnésio. A metodologia elegeu 41 pacientes com eclâmpsia, que randomizados, foram divididos em dois grupos: as pacientes do grupo I receberam IV MgSO₄ de acordo com o regime de Zuspan, enquanto os pacientes do grupo II receberam MgSO₄ intramuscular (IM) de acordo com o regime de Dhaka. O nível de MgSo₄ no soro foi medido. Os resultados maternos e fetais foram comparados entre os grupos. Os resultados mostraram que a dose total média de sulfato necessária para o tratamento da eclampsia foi maior no grupo I comparado ao grupo II ($32 \pm 6,8$ g versus $25,4 \pm 8,8$ g, respectivamente, com $p < 0,5$).

No entanto não houve diferença significativa na recorrência da convulsão. Um número significativamente maior de bebês com APGAR baixo no grupo I. Todos os resultados maternos e fetais foram comparáveis entre os grupos. Conclusões: Um regime de IM de baixa dose (regime de Dhaka) é igualmente eficaz e seguro em comparação com regime de Zuspan para o controle e prevenção de convulsões em pacientes com eclampsia.

Uma outra abordagem diferente com as formas convencionais, que foi encontrada na literatura foi a diminuição da dose do SMg na dose de manutenção. Um exemplo é o trabalho de Bhattacharjee et al.¹⁶ que compararam o esquema de Pritchard com um esquema que se iniciava com uma dose venosa de 4 gramas, mas seguia-se de 0,75 g /hora na infusão contínua por 24 horas (metade da dose habitual). Os resultados em 144 pacientes com eclâmpsia, randomizadas em dois grupos, mostrou efetividade semelhante para o desfecho repetição de crise convulsiva.

Joshi & Veerendrakumar⁶ entre 2003 e 2007 trataram 513 pacientes com quadro de eclâmpsia: 4 g a 50% intravenoso (diluídos de 20 mL de soro) somados a 4 g a 50% intramuscular. Os resultados foram comparados com vários outros regimes, inclusive com a hidantoína. Não houve randomização, e as séries de casos não foram contemporâneas. Os resultados mostraram recorrência de 9,6%, nenhuma delas precisou de gluconato de cálcio. 17 mulheres morreram (3,3%) superando as taxas dos estudos que serviram de comparação para os autores. Os autores não explicam

estes números, mas mantem esta opinião: em países pobres somente a dose inicial é suficiente.

Com a finalidade de realizar uma revisão sistemática bem conduzida, Gordon et al.¹⁷ no Canadá, encontraram nos principais sistemas de busca disponíveis, 753 artigos sobre o tema, mas somente 26 apresentaram um controle randomizado ou estudos observacionais bem conduzidos. Em quatro estudos não houve diferença de recorrência entre a dose única e o esquema completo (Pritchard ou Zuspan). Os autores concluem que provavelmente a dose pode ser diminuída, mas qual seria esta dose ideal necessita de estudos mais aprofundados.

Com enfoque metodológico mais adequado, e com amostra um pouco maior que os demais trabalhos abordados na revisão sistemática a pouco referida, Talukdar et al. ⁽¹⁸⁾ observaram 200 pacientes com critérios clássicos de pré-eclâmpsia grave que foram randomicamente alocadas em dois grupos: 1º grupo que recebeu a dose inicial do SMg e completou as 24 horas de complementação do esquema de Pritchard; 2º grupo com pacientes que usaram somente a dose inicial de ataque. Todas as pacientes foram criteriosamente monitorizadas.

Os resultados revelaram que no grupo controle aconteceram 3 convulsões, e no grupo estudo nenhuma eclâmpsia. No grupo controle aconteceram 10 episódios de descontinuação do fármaco por oligúria e diminuição do reflexo patelar. No grupo estudo nenhum caso. No apareceram diferenças em outros desfechos maternos e perinatais entre os dois grupos. Os autores defendem a diminuição da dose do SMg na pré-eclâmpsia grave.

Guardando o respeito ao método de pesquisa adequado, Nautiyal et al ⁽¹⁹⁾ estudaram somente os casos de eclâmpsia, e com 60 pacientes divididas em dois grupos randomicamente selecionados, compararam a dose de ataque única com o esquema completo de Pritchard, e os resultados também não apresentaram diferença significativa para os dois grupos: novas convulsões e morte materna, além de apresenta 10% da toxicidade que aconteceu nas pacientes submetidas ao esquema completo.

Quando aceitamos que a crise convulsiva pode se iniciar no puerpério, precisamos estudar o melhor esquema para utilizar como conduta. El-Khayat et al.²⁰ em ensaio randomizado e duplo mascaramento com 240 mulheres com pré-eclâmpsia grave, publicaram seus resultados no Egito. As pacientes foram divididas em três grupos de 80 pacientes: 1º grupo com somente a dose de ataque de qualquer

esquema; 2º grupo com 12 horas de manutenção após a dose de ataque; 3º grupo com o esquema escolhido durante 24 horas. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa entre os três grupos quanto a presença de convulsões, síndrome HELLP, internação em Unidade Intensiva Materna. A única diferença anotada, e até certo ponto esperada, é o crescente aparecimento do "flushing" (rubor de pele) na medida em que mantemos mais tempo a infusão do sulfato. Os autores admitem que a dose útica é promissora, mas são claros em pedir amostras prospectivas randomizadas maiores.

DISCUSSÃO

A distribuição do volume, e conseqüentemente a concentração sérica de um fármaco dependem do peso materno em Obstetrícia. Este peso é menor, em média, nos países em desenvolvimento em comparação com os países desenvolvidos (45 versus 65 kg, respectivamente). Atualmente, em muitos países de baixo recursos com menor peso materno médio, baixa dose de sulfato de magnésio (uma dose total de 20,5-22,5 g nas primeiras 24 horas) foram testadas, com baixa letalidade e menor recorrência de convulsões. A dose total média de sulfato de magnésio administrada por paciente foi significativamente menor em comparação com o regime de Pritchard (40,0 contra 23,9 g, $P < 0,001$).

Os dados farmacocinéticos com regime de baixa dose utilizado na Índia e em Bangladesh⁸ demonstraram que nível mais baixo de magnésio (aproximadamente 1,4 mmol / l) foi adequado para controlar convulsões maternas. No entanto, é alarmante que a ausência do reflexo patelar, um sinal precoce de toxicidade de magnésio, também tenha sido observado com um nível médio de 1,37 mmol / l (faixa de 1,23-1,56 mmol / l). Assim, em países de recursos baixos, que contribuem com um grande fardo da eclampsia, houve uma relação entre o nível do fármaco e o aparecimento de toxicidade clínica, mesmo com um regime de magnésio de baixa dose. Portanto, os clínicos devem permanecer vigilantes.

Em conclusão, a evidência farmacocinética atual sugere que, segundo os revisores, o nível terapêutico de sulfato de magnésio para o controle de convulsões é muito menor do que o sugerido em estudos iniciais. Esta hipótese, no entanto, exige rigorosa exploração com ensaios controlados.⁸

A proposta de mudança de protocolo parece estar incipiente na sua comprovação de eficácia. Alguns ensaios são claramente incorretos, como o de

Bembalgi & Kanwal, que usou como grupo controle não utilizar SMg. Trata-se de atitude não ética, e com vários erros de interpretação, pois o grupo sem a droga, certamente sempre apresentará desfechos ruins.

Outro trabalho¹⁰ não se preocupou com a randomização na escolha dos artigos para a revisão sistemática, o que é uma crítica importante. Além do mais os ensaios selecionados tinham doses de SMg completamente diferentes na dose única inicial, o que prejudica bastante a interpretação da eficácia. Os resultados foram semelhantes em todos os desfechos escolhidos, mas o artigo não merece a consideração necessária para se considerar a dose única como substituta dos esquemas de 24 horas.

Outro trabalho que defendeu a dose única do SMg, foi publicado por Devarmani & Harval¹³, mas novamente sem randomização descrita no ensaio, e com amostra pequena. A possibilidade da escolha de pacientes com viés importante não nos permite aceitar os resultados do trabalho.

Novamente apareceu recentemente artigo de Saha et al.¹⁵ que defendeu o uso da dose única, mas com amostra de 2015 casos. Mesmo que o ensaio tenha sido metodologicamente adequado, o número de pacientes ainda nos permite pensar no acaso em seus resultados.

Mesmo que a amostra de Joshi & Veerendrakumar⁶ seja bem mais significativa, novamente foi uma série de casos para uma comparação somente histórica com outros trabalhos. O controle não foi feito e os momentos das séries foram completamente diferentes, sem nenhuma preocupação em homogeneizar as amostras.

O ensaio que mais nos impressionou foi o acima descrito de Talukdar et al.¹⁸ pois os resultados foram expressivos, pois o desenho do estudo foi adequado e a amostra não foi tão pequena como nos anteriores. Por este estudo podemos diminuir a dose do sulfato, sem prejuízo nos resultados, e com vantagens nos efeitos colaterais.

Os trabalhos descritos no capítulo de resultados, que Disgupta et al.¹⁴ e de Nautiyal et al.¹⁹ corroboram estes resultados, ambos com metodologia adequada. O primeiro tem amostra compatível com a prevalência da complicação obstétrica, mas o segundo peca no pequeno número de casos. Uma nova revisão sistemática, nos moldes de Duley citada no início deste trabalho, talvez nos leve a resultados mais significativos.

Uma questão que podemos admitir como bem importante, é a utilização da dose única para prevenir convulsões no puerpério. O trabalho bem desenhado de El-Khayat et al²⁰ já descrito, nos permite pensar desta forma. Mesmo com pequena amostra, devemos lembrar que já não temos mais o feto, e principalmente a placenta, elemento importante na fisiopatologia da pré-eclâmpsia. A lógica de que uma dose menor pode ser suficiente é bastante forte. Aguardemos, como pedem os autores, ensaios com maiores amostras para ratificar esta idéia.

CONCLUSÕES

A tentativa de diminuir a dose do sulfato de magnésio para tratar a eclâmpsia, ou evitar seu aparecimento nas pacientes com pré-eclâmpsia grave, ainda não está muito bem definida por três razões:

- As amostras dos ensaios que merecem credibilidade ainda são pequenas;
- Mais de 90% dos ensaios foram realizados em um só país: a Índia
- Falta ainda um ensaio prospectivo, randomizado e com amostra bem calculada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Bembalgi S, Kanwal P. Use of single dose prophylactic magnesium sulfate in severe preeclampsia in preventing seizures. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016;5(7):2261-3.
- 2 – Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde: Manual técnico do Ministério da Saúde, Gestação de Alto Risco. Brasília: Ministério da Saúde, 5ª ed. 2010.
- 3 – Duley L. The global impact of preeclampsia e eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-7.
- 4 – Peret FJA, Santos MCV, Rio SMP. Pré-eclâmpsia. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais {Internet}. 2013. Disponível em: www.fhemig.mg.gov.br.
- 5 – Secretaria de Saúde de Minas Gerais, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais: Diretrizes Clínicas, Protocolos clínicos, Pré-eclâmpsia: revisão, 2013.
- 6 – Joshi SD & Veerendrakumar CM. Single dose mgso4 Regimen for eclampsia- a safe motherhood initiative. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(5):868–72.
- 7 – Salinger DH, Mundle S, Regi A, Bracken H, Winikoff B, Vicini P et al. Magnesium sulfate for prevention of eclampsia: are intramuscular and intravenous regimens equivalente? A population pharmacokinetic study. *Br J Obstet Gynecol.* 2013;120(7):894-900.
- 8 – Jana N, Barik S, Arora N, Tripathi SK. Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulfate in women with pre-eclampsia and eclampsia: a systematic review Clinical pharmacokinetics of low-dose magnesium sulphate regimens for eclampsia in low-resource countries: does it matter? *Br J Obstet Gynecol.* 2016;123(3):2227-8.

- 9 – Shields LE, Wiesner S, Klein C, Pelletreau B, Hedriana HL. Early standardized treatment of critical blood pressure elevations is associated with a reduction in eclampsia and severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):415.e1-415.e5.
- 10 – Pratt JJ, Niedle PS, Vogel JP, Oladapo OT, Bohen M, Tunçalp O et al. Alternative regimens of magnesium sulfate for treatment of preeclampsia and eclampsia: a systematic review of non-randomized studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95:144-56.
- 11 – Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulfate regimens for the women with preeclampsia and eclampsia. *Cochrane Database Review Syst Rev.* 2010;2010:CD000128.
- 12 – Ranganna H, Saha SC, Thami MR, Kumar P. Prophylactic magnesium sulfate in severe preeclampsia- Loading dose only vs. Conventional 24 hours therapy of modified Pritchard's regime- A randomized trial. *IOSR J of Pharm.* 2014;4(6):39-47.
- 13 – Devarmani MS, Harwal N. Efficacy of single loading dose of magnesium sulfate in eclampsia. *J Evolut Med Dent Sci.* 2013;2(8):954-8.
- 14 – Dasgupta S, Sarkhel A, Jain A. Single loading dose of magnesium sulfate in severe preeclampsia and eclampsia-is it effective? A randomized prospective study. *Obstet Gynecol Intern J.* 2015;2(6):00059.DOI:10.15406/ogij.2015.02.00059
- 15 – Saha PK, Jasbinder PG, Shalija Kataria RT, Saha L. Safety and efficacy of low dose intramuscular magnesium sulphate (MgSO₄) compared to intravenous regimen for treatment of eclampsia. *J Obstet Gynecol Res.* 2017: doi:10.1111/jog 13424.
- 16 – Bhattacharjee N, Saha SP, Ganguly RP, Patra KK, Dhali B, Das N et al. A randomized comparative study between low dose intravenous magnesium sulfate and standard intramuscular regimen for treatment of eclampsia. *J Obstet Gynecol.* 2011;31(4):298-03.
- 17 – Gordon R, Magee LA, Payne B, Firoz T, Sawchuck D, Tu D et al. Magnesium sulfate for the management of preeclampsia and eclampsia in low and middle income countries: a systematic review of tested dosing regimens. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(2):154-63.
- 18 – Taludkar RK, Gharphalla D, Pegu Z. Comparative study of loading dose of magnesium sulfate versus standard regime for prophylaxis of severe pre-eclampsia. *Sch J App Med Sci.* 2015;3(8):2683-87.
- 19 – Nautiyal R, Srivastava A, Chauhan N, Nautiyal HK. Feasibility of low magnesium sulfate for eclampsia – a randomized study. *Indian J Obstet Gynecol Reserch.* 2016;3(2):121-5.
- 20 – El-Khayat W, Atef A, Abdelatty S, El-Semary A. A novel protocol for postpartum magnesium sulfate in severe pre-eclampsia: a randomized controlled pilot trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(1):154-8.