



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Fernanda Régnier Gaiotto Batista

**Concentração sérica de sulfato de magnésio em
gestantes com pré-eclâmpsia, submetidas aos
esquemas de Zuspan e de Sibai**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Orientadora: Profa. Dra. Vera Therezinha Medeiros Borges

Co-orientador: Prof. Dr. Joécio Francisco Abbade

BOTUCATU

2015

Fernanda Régnier Gaiotto Batista

Concentração sérica de sulfato de magnésio em
gestantes com pré-eclâmpsia, submetidas aos
esquemas de Zuspan e de Sibai

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Ginecologia, Obstetrícia e
Mastologia.

Orientadora: Profa. Dra. Vera Therezinha Medeiros Borges

Co-orientador: Prof. Dr. Joélcio Francisco Abbade

BOTUCATU

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Batista, Fernanda Regnier Gaiotto.

Concentração sérica de sulfato de magnésio em gestantes com pré-eclâmpsia, submetidas aos esquemas de Zuspan e Sibai / Fernanda Regnier Gaiotto Batista. - Botucatu, 2015

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Vera Therezinha Medeiros Borges

Coorientador: Joélcio Francisco Abbade

Capes: 40101150

1. Pré-eclâmpsia. 2. Mulheres grávidas. 3. Magnésio - Efeito fisiológico.

Palavras-chave: Eclâmpsia; Esquema de Sibai; Esquema de Zuspan; Pré-eclâmpsia; Sulfato de magnésio.



Dedicatória

A Deus

Que ilumina todos os dias a minha vida e se faz presente em todos os momentos. O responsável por tudo...

Ao meu marido Lélcio Mesquita Batista

Meu grande amor. Obrigada por todo carinho, apoio, incentivo e por estar sempre presente nos momentos mais especiais da minha vida, me acalmando e me colocando pra frente.

Aos meus pais Sônia e João Augusto Gaiotto

Que me deram o dom da vida e todo alicerce para chegar até aqui. Obrigado por acreditarem em mim e pelo apoio incondicional. Meu exemplo de família e de amor. Sem vocês nada seria...

Ao meu irmão Leonardo Gaiotto

Meu melhor amigo... Companheiro da vida toda.



Agradecimentos Especiais

A Professora Vera Therezinha Medeiros Borges

Obrigada por acreditar em mim, por me incentivar e me ajudar a crescer sempre. Sem você nada disso existiria.

Obrigado por tudo que me ensinou, pelo apoio constante e pela amizade sincera.

Ao Professor José Carlos Peraçoli

Por ser um exemplo de ser humano em quem sempre irei me espelhar.

Ao Professor Joelcio Francisco Albade

Obrigada por todos os ensinamentos.

As amigas Juliane Rosa Poiati, Juliana Villas

Boas e Cláudia Garcia Magalhães

Obrigada pela companhia diária, pela amizade e pelo apoio essencial em todos os momentos

Ao professor e amigo Roberto Araújo Costa

Obrigada por toda ajuda e por me acalmar me fazendo acreditar que daria tudo certo.



Agradecimientos

Agradeço a todos os que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho e de modo especial:

Às gestantes por aceitarem a participar do estudo.

Aos amigos e professores da Disciplina de Obstetrícia, que me incentivaram e me tranquilizaram em todos os momentos.

Aos médicos residentes da Disciplina de Obstetrícia, sem a contribuição de vocês não seria possível.

Ao médico residente Benedito de Sousa Almeida Filho pela revisão do abstract.

Ao estatístico José Eduardo Corrente pela realização de toda estatística e por me ajudar em momentos determinantes.

Às funcionárias da enfermagem da Maternidade, pela coleta de sangue do estudo.

Aos funcionários da Secretaria do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, por toda ajuda na correria do dia a dia.



Resuma

Objetivo: Determinar a concentração sérica do íon magnésio, em gestantes com diagnóstico de eclâmpsia iminente ou eclâmpsia e comparar a proporção de mulheres que alcançaram concentração terapêutica, submetidas aos esquemas de sulfato de magnésio proposto por Zuspan e por Sibai. **Sujeitos e métodos:** Foi realizado estudo prospectivo, tipo ensaio clínico quasi-randomizado, no qual foram incluídas 38 gestantes hipertensas, que receberem assistência clínica para tratamento de eclâmpsia iminente ou de eclâmpsia. As gestantes foram estratificadas segundo o esquema de sulfato de magnésio que receberam em: grupo esquema de Zuspan (20 pacientes) e grupo esquema de Sibai (18 pacientes). Realizou-se dosagem sérica do íon magnésio em nove momentos: antes do tratamento e após 15', 30', 60', 90', 2 horas, 4 horas, 12 horas e 24 horas de tratamento. Para todas as análises foi utilizado o nível de significância de 95% ($p < 0,05$). **Resultados:** A média da concentração sérica do íon magnésio no grupo esquema de Sibai foi significativamente maior do que no grupo esquema de Zuspan em todos os momentos estudados. Apenas no grupo esquema de Sibai, as médias das concentrações séricas do íon magnésio alcançaram valores terapêuticos, entretanto em apenas três momentos (15', 12 horas, 24 horas). No grupo esquema de Sibai houve maior número de mulheres que atingiram concentração terapêutica do sulfato de magnésio, sendo significativo nos momentos 30min, 60min, 2 horas, 4 horas e 12 horas, quando comparado com o grupo esquema de Zuspan. **Conclusão:** Gestantes do grupo esquema de Sibai mantiveram maior concentração sérica do íon magnésio do que as do grupo esquema de Zuspan e maior número de mulheres que atingiram a concentração terapêutica do sulfato de magnésio indicada pela literatura.

Palavras-chave: pré-eclâmpsia, eclâmpsia, sulfato de magnésio, esquema de Zuspan, esquema de Sibai.



Abstract

Objectives: To compare magnesium sulphate levels in pregnant women diagnosed with imminent eclampsia or eclampsia and the amount of women who reached therapeutic levels when receiving intravenous magnesium sulphate regimens proposed by Zuspan and Sibai.

Subjects and Methods: A prospective quasi-randomized clinical trial was conducted, which included 38 hypertensive pregnant women receiving clinical care in a university center for treatment of impending eclampsia or eclampsia. Patients were stratified according to the magnesium sulfate regimen that they were receiving in: Zuspan regimen group (20 patients) and Sibai regimen group (18 patients). Serum magnesium levels were measured at 9 time points: prior to treatment, 15', 30', 60', 90', 2 hours, 4 hours, 12 hours and 24 hours after treatment. For all analyzes, a significance level of 95% ($p < 0.05$) was used. **Results:** The mean serum magnesium level at the Sibai regimen group was significantly higher when compared to the Zuspan regimen group at all times listed. Only in the Sibai regimen group, the mean serum level reached magnesium therapeutic values, however only in three time points (15', 12 hours and 24 hours). In the Sibai regimen group, a greater number of women reached the therapeutic magnesium sulfate level, which was significant the 30 minutes, 60 minutes, 2 hours, 4 hours and 12 hours dosages when compared to the Zuspan regimen group. **Conclusion:** Sibai regimen group maintained a higher serum level of magnesium when compared to the Zuspan regimen group and a greater number of women who have reached therapeutic levels of magnesium sulphate considered in the literature.

Keywords: preeclampsia, eclampsia, magnesium sulfate, Zuspan regimen, Sibai regimen.



Sumário

INTRODUÇÃO.....	16
OBJETIVOS.....	19
SUJEITOS E MÉTODOS.....	21
RESULTADOS.....	29
DISCUSSÃO.....	34
CONCLUSÕES.....	38
BIBLIOGRAFIA.....	40
ANEXO.....	44



Introdução

As síndromes hipertensivas da gestação são a principal causa de morbi-mortalidade materna e perinatal^(1,2) e ocorrem entre 3 e 10% de todas as gestações⁽³⁾. Segundo o Working Group of National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP)⁽⁴⁾, são classificadas em: hipertensão arterial crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia (PE) e hipertensão arterial crônica superajuntada por pré-eclâmpsia.

Entre os tipos de hipertensão arterial diagnosticados na gestação merece destaque uma das manifestações específicas, a pré-eclâmpsia, que ocorre como manifestação isolada ou associada à hipertensão arterial crônica, sendo a forma que determina os piores resultados maternos e perinatais⁽⁵⁾.

Incide entre 5% e 7% das gestações e clinicamente é definida por hipertensão arterial associada à proteinúria que se manifestam após a 20ª semana de gestação⁽⁶⁾. Entre as principais complicações da doença destacam-se a síndrome HELLP e a eclâmpsia, sendo esta comumente precedida pelos sinais e sintomas de eclâmpsia iminente.

O sulfato de magnésio é a droga anticonvulsivante de escolha, tanto para prevenção como para o tratamento da eclâmpsia iminente e da eclâmpsia, ressaltando-se que diminui o risco de convulsões em 50%, além de reduzir a mortalidade materna^(7,8).

O mecanismo de ação do íon magnésio ainda não está bem compreendido⁽⁹⁾, encontrando-se propostos na literatura vários mecanismos de ação. Assim, o íon magnésio exerceria ação vasodilatadora, tanto periférica quanto central para diminuir a vasoconstrição; atuaria como protetor da barreira hemato-encefálica reduzindo o edema cerebral e portanto teria ação anticonvulsivante central⁽¹⁰⁾. A literatura sugere ainda que o sulfato de magnésio altera a resposta inflamatória, inibindo mediadores pró-inflamatórios relacionados à disfunção endotelial e à pré-eclâmpsia⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Classicamente são propostos dois esquemas de administração do sulfato de magnésio, o endovenoso, descrito por Zuspan⁽¹⁴⁾ e a associação das vias endovenosa e intramuscular descrita por Pritchard⁽¹⁵⁾.

No esquema de Pritchard⁽¹⁵⁾, a dose inicial associa 10g de sulfato de magnésio, por via intramuscular com 4g em infusão intravenosa em “bolus”. Na manutenção administra-

se 5g via intramuscular a cada 4 horas. No esquema de Zuspan⁽¹⁴⁾ administra-se 4g de sulfato de magnésio como dose inicial e 1g por hora em infusão contínua como manutenção, ambos por via intravenosa. Os dois esquemas são mantidos por pelo menos 24 horas.

Estes dois esquemas foram utilizados no The Eclampsia Trial Collaborative Group⁽¹⁶⁾ e no MagpieTrial⁽¹⁷⁾, sendo atualmente recomendados pela meta-análise da Biblioteca Cochrane⁽⁸⁾, pelas normas técnicas do Ministério da Saúde do Brasil (2010)⁽¹⁸⁾ e pela Organização Mundial de saúde (2011)⁽¹⁹⁾ para prevenção e tratamento da eclâmpsia.

Pritchard⁽¹⁵⁾ determinou que, a concentração sérica do íon magnésio, para prevenir ou tratar eclâmpsia, deve ser maior que a concentração sérica normal, e que essa concentração varia entre 4 e 7 mEq/L ou 4,8 e 8,4mg/dL. Entretanto, esse conceito é fundamentado somente em experiência clínica e não em análise de efetividade dos esquemas propostos para prevenir ou evitar a recorrência de convulsão.

Posteriormente, Sibai et al.^(9,20,21) descreveram que a dose de manutenção de sulfato de magnésio do esquema de Zuspan não é suficiente para atingir e manter concentrações terapêuticas e propôs aumentar a concentração de manutenção para 2g/hora, em infusão contínua, para atingir as mesmas concentrações séricas do tratamento por via intramuscular proposto por Pritchard.

No Brasil, a maioria dos serviços universitários adota o esquema de Zuspan, inclusive a Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), que adotou este esquema, a partir de 2002, após os resultados da tese de doutorado de Abbade, publicada em 2010⁽²²⁾. Entretanto, até o momento a literatura não definiu se existe diferença de eficácia relacionada à via de administração do magnésio e do esquema proposto, e portanto a proposta deste estudo foi comparar os dois esquemas endovenosos (Zuspan e Sibai) em pacientes que receberam tratamento para eclâmpsia iminente ou eclâmpsia.



Objetivos

Objetivo Geral

Determinar a concentração sérica do íon magnésio, alcançada com os esquemas de Zuspan e de Sibai, em gestantes com diagnóstico de eclâmpsia iminente ou de eclâmpsia.

Objetivos Específicos

Considerando os esquemas propostos acima, comparar:

- as médias das concentrações séricas do íon magnésio alcançadas em cada momento da coleta das amostras de sangue;
 - as proporções de pacientes, submetidas aos dois esquemas, que alcançaram concentrações séricas do íon magnésio entre 4,8 mg/dL e 8,4 mg/dL, em cada momento da coleta das amostras de sangue;
 - comparar as médias das áreas sob a curva dos dois esquemas.
-



Sujeitos e Métodos

Desenho do estudo e tamanho da amostra

Foi realizado estudo prospectivo do tipo ensaio clínico.

O cálculo do tamanho amostral baseou-se nos resultados do estudo de Sibai et al.⁽²¹⁾, considerando a média da concentração sérica de magnésio, após a primeira hora de infusão contínua de sulfato de magnésio, na velocidade de 1g por hora, que foi de 3,2 mg/dL (desvio padrão \pm 0,2). Considerou-se um desvio padrão para a diferença das médias, nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$) e o poder de 80% ($\beta=0,20$). Obteve-se o tamanho amostral de 16 pacientes em cada grupo.

Seleção dos sujeitos

Critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo 38 gestantes hipertensas que receberem assistência clínica para tratamento de eclâmpsia iminente ou de eclâmpsia na Maternidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. As gestantes foram estratificadas, segundo o esquema de sulfato de magnésio que receberam em: grupo esquema de Zuspan (20 pacientes) e grupo esquema de Sibai (18 pacientes).

Critérios de exclusão

- Gestantes com crises convulsivas de etiologia neurológica;
- Gestantes com insuficiência renal (creatinina \geq 1,2 mg/dL).

Critérios de Descontinuidade

- Gestantes com sinais ou sintomas de intoxicação por magnésio.
-

Variáveis

Variáveis de controle

- Idade materna: foi considerada a idade da mulher, em anos completos, na internação hospitalar.
 - Idade gestacional: foi considerada a idade gestacional determinada no momento da internação em que se indicou o uso de sulfato de magnésio. Para o cálculo da idade gestacional utilizou-se a data da última menstruação ou a data calculada por ultrassonografia precoce (antes da 20ª semana de gestação).
 - Paridade: determinada pelo número de gestações antecedentes a gestação atual.
 - Cor: foi considerada a classificação branca e não branca.
 - Índice de massa corpórea (IMC): calculado pela relação $\text{peso}/\text{altura}^2$, expresso em Kg/m^2 , e avaliado pelo peso no momento da internação.
 - Pressão arterial sistólica: aferida em mmHg.
 - Pressão arterial diastólica: aferida em mmHg.
 - Proteinúria: determinada em mg/24horas pelo método de química seca.
 - Formas de manifestação da hipertensão arterial: foram consideradas as seguintes formas - pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica superposta por pré-eclâmpsia.
 - Indicação do uso do sulfato de magnésio: gestante hipertensa que apresentou quadro clínico de eclâmpsia iminente ou eclâmpsia.
-

Variáveis Independentes

- Esquemas de sulfato de magnésio: esquema de Zuspan e esquema de Sibai.
- Momento de coleta das amostras de sangue para dosagem do magnésio: antes do início do tratamento e após 15 min, 30 min, 60 min, 90 min, 2 horas, 4 horas, 12 horas e 24 horas de tratamento.

Variável Dependente

- Concentração sérica do íon magnésio: determinada em miligramas por decilitro (mg/dL).

Processo de randomização

Trata-se de um estudo quasi-randomizado, no qual a escolha dos esquemas de administração do sulfato de magnésio foi pelo modo alternado, sendo que as pacientes que receberam números pares foram selecionadas para receber o esquema de Sibai e as que receberam números ímpares o esquema de Zuspan.

Conceitos (NHBPEP, 2000)

Hipertensão arterial: presença de pressão arterial sistólica igual ou maior a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica igual ou maior que 90 mmHg.

Hipertensão arterial crônica: presença de hipertensão arterial antes da gestação ou diagnosticada antes da sua 20^a semana.

Pré-eclâmpsia: presença de hipertensão arterial associada à proteinúria a partir da 20^a semana de gestação, em mulheres previamente normotensas.

Proteinúria: presença de 300 mg ou mais de proteína, em amostra de urina colhida durante 24 horas.

Eclâmpsia iminente: quando estiveram presentes sinais de comprometimento do sistema nervoso central (cefaléia frontal, obnubilação, torpor e/ou distúrbios de comportamento), distúrbios visuais (escotomas, fosfenas, embaçamento da visão ou amaurose) e dor em região epigástrica ou no quadrante superior direito do abdômen.

Eclâmpsia: quando estava presente a crise convulsiva, desde que não houvesse qualquer doença neurológica coincidente, como a epilepsia.

Métodos

Modo de preparo e aplicação do sulfato de magnésio

Dose inicial

- esquema de Zuspan: quatro gramas intravenoso administrados de forma lenta em “bolus”, preparados adicionando-se 8mL de sulfato de magnésio ($MgSO_{4.7}H_2O$) a 50% a 12mL de soro fisiológico a 0,9%.

- esquema de Sibai: seis gramas intravenoso administrados de forma lenta em “bolus”, preparados adicionando-se 12mL de sulfato de magnésio ($MgSO_{4.7}H_2O$) a 50% a 8mL de soro fisiológico a 0,9%.

Dose de manutenção

- esquema de Zuspan: 10mL de sulfato de magnésio a 50% adicionado a 490mL de soro fisiológico a 0,9%, administrados por infusão contínua em bomba de infusão com velocidade de 100mL por hora (infusão de 1g por hora).

- esquema de Sibai: 20mL de sulfato de magnésio a 50% adicionado a 480mL de soro fisiológico a 0,9%, administrados por infusão contínua em bomba de infusão com velocidade de 100mL por hora (infusão de 2g por hora).

Coleta da amostra de sangue

Foi feita punção venosa única com cateter descartável intravenoso periférico, com asas e tubo de extensão em poliuretano (BD-Saf-T-Intima™), através do qual foram colhidas as amostras de sangue em seringa de plástico descartável sem heparina. Em seguida o sangue colhido foi colocado em tubo de 5mL, sem anticoagulante e com gel separador (BD-Vacutainer™). Toda coleta foi realizada no membro superior contralateral ao da administração do sulfato de magnésio.

Momentos de coleta das amostras de sangue

Após a inclusão da paciente no estudo, colheu-se amostra de sangue antes do início da administração da dose inicial de cada esquema de sulfato de magnésio. Este momento da coleta foi considerado o tempo zero (T0). Quinze minutos após o término da administração da dose inicial iniciou-se a coleta das amostras a cada 15 minutos na primeira meia hora, (tempos 1 e 2), em seguida a cada 30 minutos até a segunda hora (tempos 3 a 5), após 4 horas (tempo 6), 12 horas (tempo 7) e 24 horas (tempo 8).

Preparo da amostra de sangue e técnica de dosagem do íon magnésio

A amostra de sangue foi centrifugada a 3.000 rpm por 10 minutos e o íon magnésio dosado pelo método de química seca no equipamento VITRUS 950®, da marca Johnson & Johnson. A metodologia de química seca envolve três princípios de medição: colorimétrico, potenciométrico e imunoenzimático. As dosagens foram realizadas pelo teste colorimétrico, no qual o íon magnésio, por possuir alta afinidade pelo corante específico, separa-se de suas proteínas de ligação e fixa-se ao corante, possibilitando a medição do complexo magnésio-

corante por espectrofotometria, com comprimento de onda de 630 nm. O resultado foi expresso em miligramas por decilitro.

Instrumento para coleta de dados

Todos os dados obtidos foram anotados no instrumento para coleta de dados.

Coleta de dados

As informações das variáveis de controle foram obtidas através de entrevista com a própria paciente, de anotações contidas na ficha de pré-natal e no prontuário médico da paciente.

Acompanhamento do sujeito

Nos dois esquemas de infusão contínua do sulfato de magnésio as pacientes foram avaliadas a cada hora, por meio da pesquisa do reflexo patelar (presente), da frequência respiratória (≥ 16 movimentos respiratórios por minuto) e da diurese (≥ 25 mL/hora). Se um desses parâmetros estivesse ausente, a administração do sulfato de magnésio seria suspensa e uma nova avaliação seria realizada após 15 a 30 minutos para reiniciar a mesma, porém a paciente seria descontinuada do estudo.

O gluconato de cálcio a 10% seria administrado à paciente, como antídoto do sulfato de magnésio para eventual quadro de intoxicação, na concentração de um grama, ou seja, 10 mL de gluconato de cálcio a 10%, por infusão lenta.

Processamento e análise dos dados

Limpeza dos dados

A revisão manual dos dados para correção de preenchimento, limpeza dos dados e codificação das variáveis foi realizada pelo próprio pesquisador. O banco de dados foi criado no programa SAS for Windows, v.9.3. Para a checagem da consistência dos dados foram usados os recursos do programa.

Análise estatística

Para a análise das variáveis categorizadas foram utilizados o teste de qui-quadrado e o teste exato de Fisher, quando necessário, para comparar proporções segundo o esquema de tratamento e o teste *t* de Student para a comparação de médias das variáveis contínuas.

Para a comparação das concentrações séricas de magnésio dos diferentes esquemas utilizou-se ANOVA para um modelo em medidas repetidas para tempo. Para a comparação da concentração sérica de acordo com o tempo e esquema utilizou-se o teste de comparação múltipla de Tukey ajustado.

As médias das áreas sob a curva, de acordo com o esquema utilizado, foram comparadas pelo teste *t* de Student.

O nível de significância estabelecido foi de 5% ($\alpha = 0,05$). Para a análise dos dados foi utilizado o programa estatístico SAS for Windows, v.9.3.

Aspectos Éticos

Durante a realização do presente estudo foram cumpridos os princípios enunciados na Declaração de Helsinki. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp (Protocolo do CEP: 501.223/2013).

O Termo de consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado de acordo com o Item IV da Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde.



Resultados

A Tabela 1 apresenta as características clínicas dos grupos estudados. Não houve diferença significativa em relação à idade materna, idade gestacional, paridade, cor, índice de massa corpórea, pressão sistólica, pressão diastólica, proteinúria de 24 horas e o tipo de hipertensão arterial entre os esquemas de Zuspan e de Sibai. Neste estudo não houve caso de eclâmpsia.

Tabela 1 – Características clínicas dos grupos estudados.

Características	ESQUEMA DE ZUSPAN	ESQUEMA DE SIBAI	P
Idade materna (anos)	27,5±7,0	26,6±8,0	0,717
Idade gestacional (sem)	34,9±4,3	35,3±4,5	0,828
Paridade			
0	6 (30)	9 (50)	0,438
1	7 (35)	4 (22)	
≥2	7 (35)	5 (28)	
Cor			
Branca	14(70)	12(67)	0,825
Não branca	6(30)	6(33)	
IMC (Kg/m ²)	31,7±7,2	32,0±5,8	0,910
PAS (mmHg)	155±16	158±15	0,801
PAD (mmHg)	101±10	103± 9	0,525
Proteinúria (mg/24hs)	540 (420-2180)	748 (350-2263)	0,846
Tipo de hipertensão			
PE	16 (80)	17 (95)	0,495
HAC + PE	4 (20)	1 (5)	

Valores expressos por média ± desvio padrão para variáveis contínuas, número e porcentagem de casos para variáveis categorizadas e mediana (interquartis 25-75) para proteinúria. IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

A média da concentração sérica do íon magnésio no grupo esquema de Sibai foi significativamente maior do que no grupo esquema de Zuspan em todos os tempos coletados, exceto no tempo 0, que corresponde ao momento que antecede o início da administração da medicação (Tabela 2 e Figura 1).

Apenas no grupo esquema de Sibai as médias das concentrações séricas do íon magnésio alcançaram valores terapêuticos (entre 4,8 e 8,4 mg/dL), ficando restritas a apenas três momentos (15', 12 horas e 24 horas). Nenhuma paciente apresentou crise convulsiva, independente do esquema terapêutico empregado.

Quatro gestantes apresentaram concentrações séricas de magnésio maiores do que 8,4 mg/dL (concentração tóxica), sendo duas do grupo esquema de Zuspan e duas do grupo esquema de Sibai, nos momentos 15 min e 24 horas. Entretanto, nenhuma apresentou sinais clínicos de hipermagnesemia.

Tabela 2– Médias \pm desvios padrão e variação das concentrações séricas do íon magnésio (mg/dL) em relação ao momento de coleta, nos grupos estudados.

Concentração sérica de magnésio (mg/dL)					
Momento	ESQUEMA DE ZUSPAN		ESQUEMA DE SIBAI		p
	Média \pm dp	Variação	Média \pm dp	Variação	
0	1,92 \pm 0,51	1,5 – 3,8	1,86 \pm 0,30	1,4 – 2,4	0,866
15 min	4,09 \pm 1,59	1,7 – 10	5,08 \pm 1,57	3,0 – 8,9	0,006
30 min	3,70 \pm 0,42	3,1 – 4,6	4,64 \pm 1,11	2,5 – 6,6	0,009
60 min	3,45 \pm 0,56	2,2 – 4,7	4,34 \pm 0,92	2,6 – 5,6	0,011
90 min	3,49 \pm 0,73	1,5 – 5,2	4,41 \pm 0,84	2,7 – 5,9	0,009
2 horas	3,49 \pm 0,52	2,5 – 4,5	4,52 \pm 0,85	2,8 – 6,1	0,005
4 horas	3,58 \pm 0,42	3,1 – 4,4	4,69 \pm 1,16	2,5 – 6,1	0,002
12 horas	3,73 \pm 0,88	2,3 – 5,4	5,22 \pm 1,33	3,6 – 7,7	<0,0001
24 horas	4,03 \pm 1,61	1,9 – 9,4	5,19 \pm 1,88	2,0 – 9,7	0,001

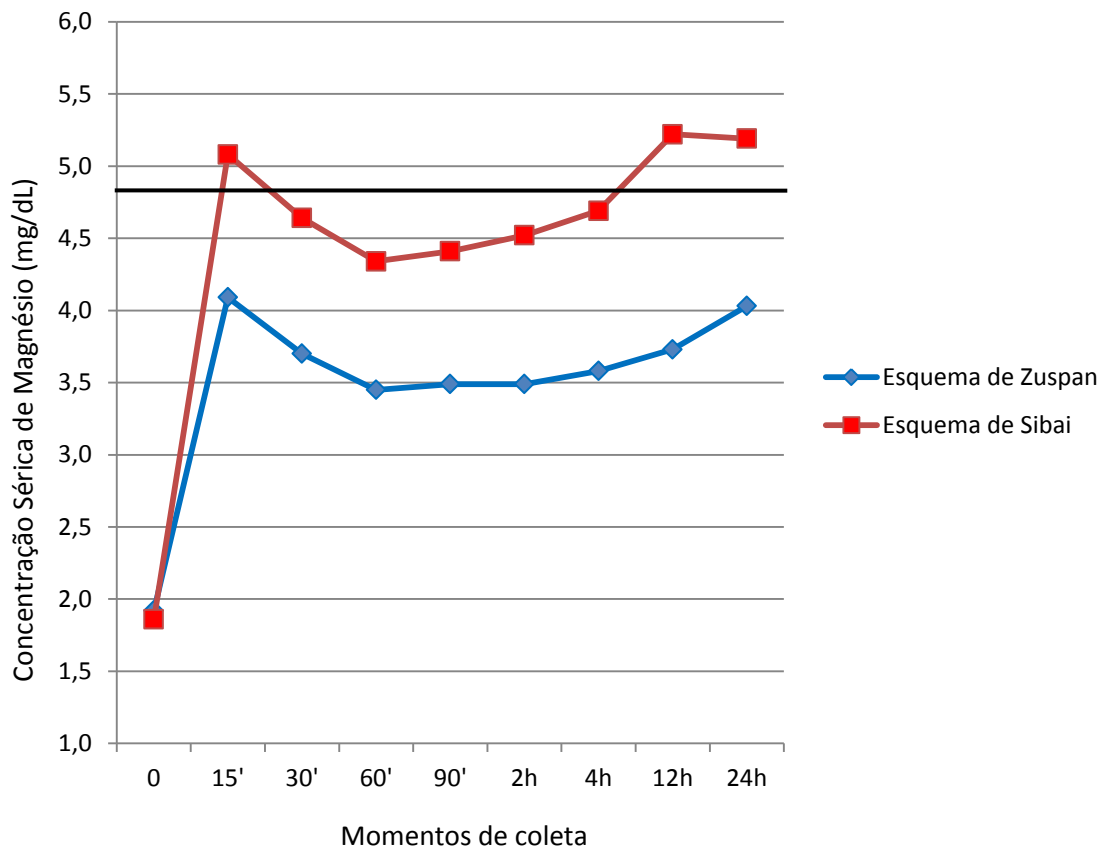


Figura 1 – Médias da concentração sérica do íon magnésio em relação ao tempo de coleta de sangue, nos grupos estudados.

No grupo esquema de Sibai houve maior número de mulheres que atingiram concentração terapêutica do sulfato de magnésio, sendo significativo nos momentos 30min, 60min, 2 horas, 4 horas e 12 horas, quando comparado com o grupo esquema de Zuspan (Tabela 3).

Tabela 3 – Número de amostras que atingiram concentração terapêutica com o sulfato de magnésio nos diferentes momentos, nos grupos estudados.

	ESQUEMA DE ZUSPAN		ESQUEMA DE SIBAI		P
	n	%	n	%	
0	0	0	0	0	---
15 min	2	10	6	35	0,128
30 min	0	0	7	41	0,009
60 min	0	0	6	33	0,021
90 min	1	5	6	33	0,079
2 horas	0	0	7	44	0,005
4 horas	0	0	7	41	0,007
12 horas	4	20	10	59	0,037
24 horas	4	21	7	44	0,282

A Figura 2 mostra que a área sob a curva do esquema de Sibai foi significativamente maior que a do esquema de Zuspan ($7261,2 \pm 1608,9$ vs $5402,7 \pm 1001,9$ mg/dL, $p=0,0003$).

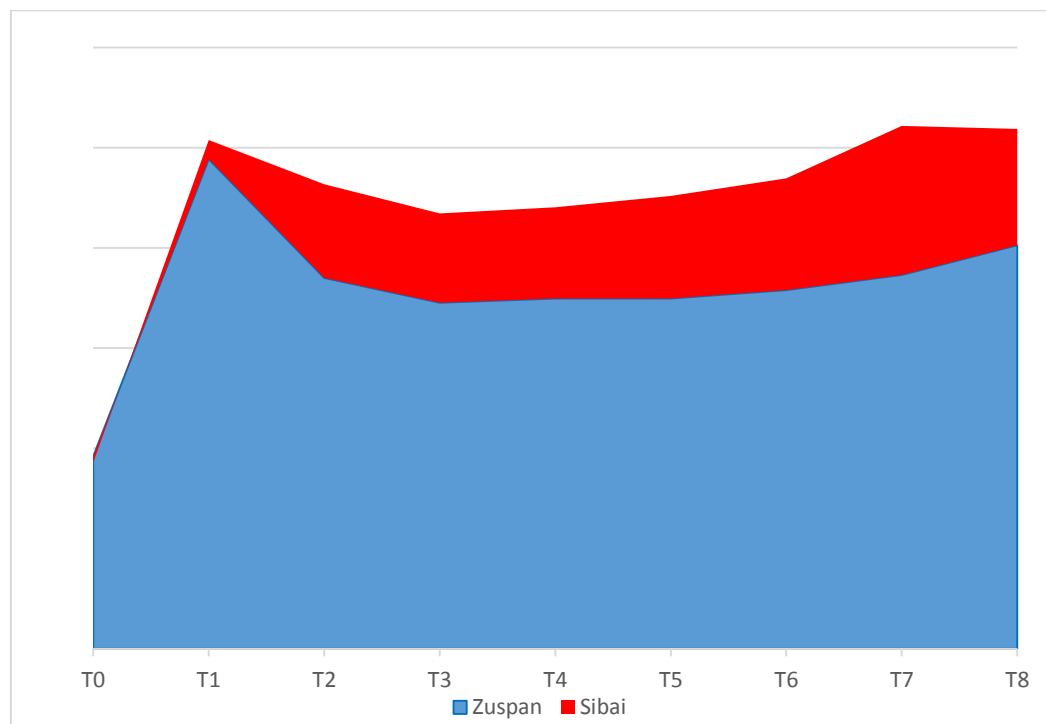


Figura 2 - Comparação das áreas sob a curva dos esquemas de Zuspan e de Sibai.



Discussão

O presente estudo mostrou que, as gestantes do grupo esquema de Sibai apresentaram significativamente maior concentração sérica do íon magnésio e maior número de mulheres que atingiram concentração terapêutica do sulfato de magnésio quando comparadas com o grupo esquema de Zuspan. Também a área sob a curva foi significativamente maior no grupo esquema de Sibai.

Sabe-se que a concentração sérica do íon magnésio é dependente do volume do compartimento corpóreo, no qual esse íon é redistribuído, podendo ser influenciada pelo índice de massa corpórea⁽²³⁾. Entretanto, como nos grupos estudados esta variável não apresentou diferença significativa, podemos inferir que não influenciou os resultados obtidos e que estes são diretamente decorrentes do esquema de do sulfato de magnésio aplicado.

Embora o sulfato de magnésio seja a droga de escolha para prevenção e tratamento da eclâmpsia, há ainda considerável controvérsia sobre o esquema terapêutico a ser escolhido e qual a concentração sérica do íon magnésio é necessária para prevenir o desenvolvimento ou impedir a repetição de convulsões.

Pritchard⁽¹⁵⁾ e Chesley & Tepper⁽²⁴⁾ demonstraram que, concentrações séricas de sulfato de magnésio entre 4,8 e 8,4 mg/dL são consideradas adequadas para prevenir a eclâmpsia e que sua administração intravenosa associada à intramuscular seria a melhor maneira de se atingi-los. Por outro lado, Cruikshand et al.⁽²⁵⁾ descreveram que as concentrações terapêuticas poderiam ser menores do que as recomendadas por Pritchard⁽¹⁵⁾.

Sibai et al.⁽²⁰⁾ analisaram concentrações séricas do íon magnésio de 120 mulheres, até 48 horas após infusão inicial de 4 gramas de sulfato de magnésio, seguida por dose de manutenção de 1-3g/hora. No grupo que recebeu 1g/h, apenas duas (1,7%) das 115 mulheres e no grupo que recebeu 2g/h vinte e três (51%) das 45 mulheres atingiram concentrações séricas consideradas terapêuticas por Pritchard⁽¹⁵⁾ e Chesley & Tepper⁽²⁴⁾. Todas as mulheres que receberam 3g/h atingiram concentração entre 4,8 a 8,4 mg/dL, entretanto, vale ressaltar que o número de casos deste grupo foi pequeno (n=12). Além disso, analisaram 13 pacientes que tiveram convulsões enquanto recebiam sulfato de

magnésio, sendo que onze delas apresentavam concentrações séricas de sulfato de magnésio < 4,8 mg/dL e a maioria delas pelo esquema de 1g/h de manutenção.

Em nosso estudo, a média da concentração sérica do íon magnésio, observada no esquema de Zuspan, não atingiu a concentração terapêutica. No esquema de Sibai esses valores foram atingidos apenas em três momentos, sendo que neste grupo houve maior número de amostras que atingiram concentração terapêutica do sulfato de magnésio, do que no grupo esquema de Zuspan (56 vs 11). Entretanto, nenhuma paciente apresentou convulsão durante o estudo.

Há outros esquemas de sulfato de magnésio que não atingem concentração sérica terapêutica do íon magnésio mas que são efetivos no tratamento da eclâmpsia^(26,27), mostrando que a concentração sérica eficaz do íon magnésio, para impedir a crise convulsiva, pode ser menor do que a recomendada por Pritchard⁽¹⁵⁾. Uma das explicações seria que, em gestantes com pré-eclâmpsia, baixa quantidade do íon magnésio atravessa a barreira hemato-liquórica quando o sulfato de magnésio é administrado por via endovenosa, determinando discreto aumento da concentração desse íon no líquido cefalorraquidiano. Porém, essa concentração seria suficiente para impedir a crise convulsiva, quando comparada à concentração em gestantes com pré-eclâmpsia que não utilizaram a medicação⁽²⁸⁾.

Assim, a não ocorrência de nova crise convulsiva pode ser dependente da concentração do íon magnésio no líquido cefalorraquidiano e não da sua concentração sérica. Existe algum fator, em nível cerebral, que regula a concentração do íon magnésio no líquido cefalorraquidiano e, portanto, seu efeito local independe da concentração sérica. Como a concentração sérica do íon magnésio das pacientes do grupo esquema de Zuspan foi menor que a do grupo do esquema de Sibai, provavelmente sua concentração no líquido cefalorraquidiano também foi menor.

Outro aspecto de relevância clínica no uso do sulfato de magnésio é o risco de toxicidade da droga, uma vez que esta deprime o sistema nervoso central, podendo causar parada cardio-respiratória e morte. O primeiro sinal de toxicidade materna é a perda do reflexo patelar, que se torna ausente quando a concentração do íon magnésio atinge entre

8,4 e 12,0 mg/dL. Pode ocorrer parada respiratória se a concentração sérica do íon atingir entre 12 e 14,4 mg/dL⁽²⁹⁾. Para evitar a toxicidade, sistematicamente devem ser avaliados os parâmetros de presença de reflexo patelar e frequência respiratória, associados à quantificação da diurese, pois o sulfato de magnésio é excretado pelo rim.

No nosso estudo quatro gestantes apresentaram concentrações séricas do íon magnésio maiores do que 8,4 mg/dL, sendo duas do grupo esquema de Zuspan (9,4 e 10,0mg/dL) e duas do grupo esquema de Sibai (8,4 e 8,9mg/dL). Entretanto, nenhuma manifestou sinais clínicos de hipermagnesemia.

Embora esteja bem definido que o sulfato de magnésio é a droga de escolha para prevenção e tratamento da eclâmpsia, ainda há incertezas em relação ao esquema a ser utilizado e à concentração sérica do íon magnésio considerada terapêutica. Entretanto para avaliar a efetividade de um esquema em relação ao outro seriam necessárias aproximadamente 2.500 pacientes com eclâmpsia em cada grupo, o que torna essa avaliação de difícil execução, necessitando de um estudo multicêntrico.

Assim, concluímos que o esquema de Sibai é superior ao esquema de Zuspan e até que novos estudos demonstrem o contrário, fundamentados neste estudo, propomos que o Serviço de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp substitua o esquema de Zuspan pelo esquema de Sibai, para a prevenção e tratamento da eclâmpsia, mantendo a monitorização rigorosa do reflexo patelar, da frequência respiratória e do débito urinário.



Conclusões

Nas condições do presente estudo concluímos que:

1. O esquema de Sibai manteve maior concentração sérica do íon magnésio do que o esquema de Zuspan em todos os momentos avaliados, exceto naquele que precedeu o uso da medicação.
 2. As médias das concentrações séricas do íon magnésio foram significativamente maiores no esquema de Sibai quando comparadas com o esquema de Zuspan em todos os momentos avaliados.
 3. No grupo esquema de Sibai houve maior número de gestantes que atingiram concentração terapêutica do sulfato de magnésio nos momentos 30min, 60min, 2hs, 4hs e 12hs, quando comparado com o grupo esquema de Zuspan.
 4. A área sobre a curva do esquema de Sibai foi significativamente maior do que a do esquema de Zuspan.
-



Bibliografia

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005. p. 785–99.
 2. Moodley J. Maternal deaths due to hypertensive disorders in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22:559–67.
 3. 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.
 4. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:S1–22.
 5. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertension*. 2003;41:437–45.
 6. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Preeclampsia and future maternal health. *J Hypertens*. 2010;28:1349–55.
 7. Trial M, Collaborative FS. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Nov 11];114(3):300–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1974836&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 8. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD000025.
 9. Sibai BM. Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:1141–5.
 10. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. *Stroke*. 2009;40:1169–75.
-

11. Holcberg G, Amash A, Sapir O, Hallak M, Sheiner E, Ducler D, et al. Different effects of magnesium sulfate and angiotensin II on the capacity of the fetal and maternal compartments of normal human placenta to secrete TNF-alpha and IL-6. *J Reprod Immunol.* 2006;69:115–25.
 12. Amash A, Holcberg G, Sheiner E, Huleihel M. Magnesium sulfate normalizes placental interleukin-6 secretion in preeclampsia. *J Interferon Cytokine Res.* 2010;30:683–90.
 13. Tam Tam HB, Dowling O, Xue X, Lewis D, Rochelson B, Metz CN. Magnesium sulfate ameliorates maternal and fetal inflammation in a rat model of maternal infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204.
 14. Zuspan FP. Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1966;9:954–72.
 15. PRITCHARD JA. The use of the magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg Gynecol Obstet.* 1955;100:131–40.
 16. L D. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet.* 1995;345:1455–63.
 17. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1877–90.
 18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área técnica de Saúde da Mulher. *Gestação de alto risco: Manual técnico.* 5.ed. ed. Brasília; 2010.
 19. WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization [Internet]. 2011. Available from: www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/index.html
-

-
20. Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts P V. Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1981 Feb [cited 2014 Oct 17];57(2):199–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7465124>
 21. Sibai BM, Graham JM, McCubbin JH. A comparison of intravenous and intramuscular magnesium sulfate regimens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150:728–33.
 22. Abbade JF, Costa RAA, Martins AMVC, Borges VTM, Rudge MVC, Peraçoli JC. Zuspan's scheme versus an alternative magnesium sulfate scheme: Randomized clinical trial of magnesium serum concentrations. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29:82–92.
 23. Lu JF, Nightingale CH. Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: pharmacokinetic principles. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38:305–14.
 24. CHESLEY LC, TEPPER I. Plasma levels of magnesium attained in magnesium sulfate therapy for preeclampsia and eclampsia. *Surg Clin North Am*. 1957;37:353–67.
 25. Cruikshank DP, Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, Hargis GK. Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism. I. Maternal and fetal responses. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;134:243–9.
 26. Begum R, Begum A, Johanson R, Ali MN, Akhter S. A low dose (“Dhaka”) magnesium sulphate regime for eclampsia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2001 p. 998–1002.
 27. Begum MR, Begum A, Quadir E. Loading dose versus standard regime of magnesium sulfate in the management of eclampsia: A randomized trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2002;28:154–9.
 28. Thurnau GR, Kemp DB, Jarvis A. Cerebrospinal fluid levels of magnesium in patients with preeclampsia after treatment with intravenous magnesium sulfate: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157:1435–8.
 29. Winkler AW, Smith PK, Hoff HE. INTRAVENOUS MAGNESIUM SULFATE IN THE TREATMENT OF NEPHRITIC CONVULSIONS IN ADULTS. *J Clin Invest*. 1942;21:207–16.
-



Anexa

Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Eficácia do sulfato de magnésio na prevenção e/ou tratamento da eclâmpsia.

Pesquisador: Fernanda Regnier Gaiotto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 24799113.5.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 501.223

Data da Relatoria: 18/12/2013

Apresentação do Projeto:

Resposta das pendências do parecer 474670 de 01/12/ 2013

Objetivo da Pesquisa:

vide parecer anterior

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

vide parecer anterior

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

vide parecer anterior

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta dois TCLE. Um para paciente e outro para pais ou responsável.

O TCLE está redigido em forma de convite, explica objetivo e procedimentos.

Incorporou as todas recomendações.

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 501.223

Recomendações:

O pesquisador respondeu satisfatoriamente as pendências e o projeto poderá ser aprovado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador respondeu satisfatoriamente as pendências e o projeto poderá ser aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto APROVADO em reunião extraordinária de 19/12/2013.

Ao final do projeto é necessário apresentar o Relatório Final de Atividades.

BOTUCATU, 19 de Dezembro de 2013

Assinador por:
Trajano Sardenberg
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP **Município:** BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br