

**NÍVEIS SÉRICOS DE CÁLCIO EM RECÉM-NASCIDOS DE GESTANTES TRATADAS COM SULFATO DE
MAGNÉSIO**

Artigo apresentado enquanto relatório final ao Programa de Iniciação
Científica do IMIP referente ao processo seletivo do edital PIBIC
IMIP/CNPq 2015/2016

Alunos (as): Tatiana Goldstein Costa Cruz

Lucas Leite de Alencar

Hermes Primo de Carvalho Veras

Orientador: João Guilherme Bezerra Alves

Co-orientador(a): Carla Adriane Fonseca Leal de Araujo

Colaborador: Liana Chaves Alves

Recife, agosto 2016

Tatiana Goldstein Costa Cruz

RG: 8227444

CPF: 086.447.404-07

Telefone: (81) 997392442 / 999145114

Endereço: Avenida 17 de Agosto 742, apto. 201. Casa Forte – Recife – Pernambuco – Brasil

Email: taticcruz_1@hotmail.com

AUTORES

João Guilherme Bezerra Alves¹

Orientador, telefone: (81) 999746531, email: joaoguilherme@imip.org.br

Carla Adriane Fonseca Leal de Araújo²

Co-orientadora, telefone: (81) 992942065, email: carlaleal_2@hotmail.com

Liana Chaves Alves³

Colaboradora, telefone: (81) 981656681, email: liana.alves43@gmail.com

Tatiana Goldstein Costa Cruz⁴

Aluna responsável pela pesquisa, (81) 997392442, email: taticcruz_1@hotmail.com

Lucas Leite de Alencar⁵

Aluno, telefone: (81)999145114, email: lucaslalencar22@gmail.com

Hermes Primo de Carvalho Veras⁶

Aluno, telefone: (81) 996773705, email: hc_primo@hotmail.com

- Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPE

Mestre em Pediatria pela UFPE

Docente da Faculdade Pernambucana de Saúde

Professor adjunto da Universidade de Pernambuco

Diretor de Ensino do IMIP

Coordenador do programa de pós-graduação do IMIP

- Mestra em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPE

Coordenadora do Programa de Extensão Comunitária do IMIP

Coordenadora de Tutores de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

- Mestra em Educação para o Ensino na Área de Saúde

Supervisora da Prática em Atenção Primária da Faculdade Pernambucana de Saúde

- Aluna do 8º período do curso de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. Aluna Bolsista do PIBIC 2015/2016
- Aluno do 8º período do curso de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde
- Aluno do 8º período do curso de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

Instituição onde foi desenvolvida a pesquisa: Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Resumo

OBJETIVOS: Avaliar o nível sérico de cálcio em recém-nascidos de gestantes tratadas com sulfato de magnésio e a associação com a duração deste tratamento. **MÉTODO:** Estudo descritivo de corte transversal realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE, no período de novembro de 2015 a abril de 2016. Realizada a dosagem sérica de cálcio e magnésio do sangue do cordão de recém-nascidos de gestantes submetidas ao tratamento com sulfato de magnésio e aplicado formulário sobre duração deste tratamento, dados socioeconômicos, demográficos e história obstétrica destas gestantes. Informações complementares foram obtidas através do prontuário hospitalar. **RESULTADOS:** Foram estudados 127 recém-nascidos. Hipocalcemia (<7,6mg/dl), hipercalcemia (>10,4 mg/dl) e hipermagnesemia (>2,6 mg/dl) foram identificadas em 1,7%, 50,4% e 74,3% dos recém-nascidos, respectivamente. **CONCLUSÃO:** Esta pesquisa não evidenciou hipocalcemia significante no RN decorrente do manejo de gestantes com sulfato de magnésio. A pequena amostra foi uma das limitações do estudo e pode ser a razão deste efeito adverso não ter sido observado. Estudos prospectivos são necessários para melhor avaliação dos níveis de cálcio e magnésio dos recém-nascidos de mães sulfatadas e suas repercussões para a saúde neonatal.

Palavras-chave: recém-nascido, sulfato de magnésio, hipocalcemia, pré-eclâmpsia, eclâmpsia.

Abstract

OBJECTIVES: Assess serum calcium levels in newborns of pregnant women treated with magnesium sulfate and the association with the duration of this treatment. **METHODS:** Descriptive cross-sectional study conducted in Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE, from November 2015 to April 2016. Serum calcium levels and serum magnesium levels were measured in newborns of pregnant women submitted to treatment with magnesium sulfate and applied form about the treatment duration, socioeconomic, demographic and obstetric history of those pregnant. Additional information was obtained from hospital records. **RESULTS:** 127 newborns were studied. Hypocalcemia (<7,6 mg/dl), hypercalcemia (>10,4 mg/dl) and hypermagnesemia (>2,6 mg/dl) have been identified in 1,7%, 50,4% and 74,3% of newborns, respectively. **CONCLUSION:** This study showed no significant hypocalcemia in infants due to the management of pregnant women with magnesium sulfate. A small sample was one of

the limitations of the study and may be the reason of this adverse effect was not observed. Prospective studies are needed to better assess the calcium and magnesium levels of newborns of sulfated mothers and its impact on neonatal health.

Keywords: newborns, magnesium sulfate, osteopenia, hypocalcemia, pre eclampsia, eclampsia.

Introdução

O uso do sulfato de magnésio (MgSO₄) foi descrito pela primeira vez por Lazard (1925) para o tratamento da eclâmpsia e posteriormente veio a ser recomendado também para a prevenção da crise convulsiva em gestantes com pré-eclâmpsia grave.¹ O seu mecanismo de ação parece ser a redução das citocinas inflamatórias como a TNF α e a interleucina-6.^{2,3,4}

O magnésio compete com o cálcio intracelular nos seus sítios de ligação, diminuindo a contratilidade muscular e estabilizando o potencial de membrana. Doses terapêuticas de sulfato de magnésio reduzem a vasoconstrição placentária, incluindo a de leito vascular da placenta fetal.⁵

O sulfato de magnésio intravenoso (MgSO₄) atravessa a barreira placentária, o que pode explicar o seu efeito neuroprotetor para o feto muito prematuro, incluindo a redução do risco de paralisia cerebral, sem aumentar o risco de morte perinatal.^{6,7}

A utilização do sulfato de magnésio (MgSO₄) tanto para tratamento da eclâmpsia, como para prevenção na PE grave representou um avanço notável no manejo destas condições.⁸ Tal medicamento 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.⁸

Por outro lado, o uso de sulfato de magnésio, apesar dos inúmeros benefícios, não se encontra isento de riscos para gestante e o feto. Entre os possíveis efeitos adversos na mãe encontram-se sensação de calor, rubor, náuseas e vômitos, podendo também surgir hipotensão, diminuição dos reflexos tendinosos profundos e depressão respiratória quando presentes níveis séricos supra terapêuticos.^{9,10,11}

A hipermagnesemia materna decorrente da administração do MgSO₄ endovenoso também aumenta os níveis séricos de magnésio no bebê devido à transferência placentária. Níveis superiores a 2,5 mmol/L podem causar depressão respiratória, hipomotilidade gastrointestinal, hipotonia e hiporreflexia.^{9,10,11}

Altos níveis de magnésio no soro da gestante são ainda responsáveis por alterações no metabolismo do cálcio no feto, levando à hipocalcemia. Alguns dos prováveis mecanismos são a competição por sítios de ligação, alterações nos níveis do hormônio

da paratireóide (PTH), principal regulador do cálcio, e redução da transferência placentária de cálcio.

A hipocalcemia no neonato, por sua vez, pode causar irritabilidade neuromuscular, convulsões, apneia e arritmia cardíaca.

Sendo assim o objetivo desse trabalho foi avaliar a ocorrência de hipocalcemia nos recém-nascidos de mães que foram tratadas com sulfato de magnésio.

Método

Foi realizado um estudo descritivo, tipo corte transversal, com recém-nascidos de gestantes atendidas no centro obstétrico do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE, durante o período de novembro de 2015 a abril de 2016. Foram definidos como critérios de inclusão: recém-nascidos de mães que receberam tratamento com sulfato de magnésio, independente da dose ou duração. Como critérios de exclusão foram considerados anomalia congênita do sistema musculoesquelético ou doença metabólica que interfira com os níveis séricos do cálcio.

Foi realizada previamente divulgação do estudo aos médicos e enfermeiros responsáveis pelo acompanhamento das gestantes no centro obstétrico. As possíveis candidatas ao estudo foram contatadas pelos pesquisadores nos leitos do centro obstétrico. Todas as participantes, após devidamente esclarecidas dos objetivos e condições do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

A dosagem dos níveis séricos de cálcio e magnésio foi realizada com equipamento Architect C8000. A coleta foi realizada na hora do nascimento através da técnica da espectrometria com valores de referência no soro, utilizados pelo laboratório: 7,6 – 10,4 mg/dL e 1,6 – 2,6 mg/dL, para o cálcio e o magnésio, respectivamente. A amostra de 3 ml foi coletada do sangue do cordão.

Foram coletados através de formulário estruturado dados sociodemográficos e história obstétrica. Informações complementares foram obtidas no prontuário hospitalar do IMIP.

O processamento dos dados foi realizado através do *software* EPI-INFO versão 3.5.3 (CDC Atlanta). Realizou-se a dupla entrada para verificar possíveis erros de digitação. A análise foi realizada através do *software* SPSS 13.0 para Windows e o Excel 2010. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança.

Para a análise dos dados foi realizada a distribuição de frequências absolutas e relativas. As variáveis numéricas estão

representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Para verificar a existência de possíveis associações entre variáveis categóricas e/ou qualitativas foi utilizado o teste Qui-Quadrado. Os testes foram considerados estatisticamente significantes quando $p \leq 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IMIP sob o número 4853-15.

Resultados

A pesquisa foi composta por 127 gestantes e seus recém-nascidos, com maioria procedente de Recife e Região Metropolitana (59,8%). Com relação à idade, 18,1% das mães eram adolescentes. A grande maioria mora com o companheiro (79,5%) e possui baixo nível de escolaridade, sendo 38,6% com nível fundamental incompleto. 29,9% das gestantes trabalham fora de casa.

(Tabela 1)

Tabela 1 – Características sociodemográficas de gestantes atendidas no IMIP, submetidas a tratamento com sulfato de magnésio, 2016.

Variáveis	n	%
Procedência		
RMR	76	59,8
Interior	50	39,4
Não Informado	1	0,8
Estado civil		
Com companheiro	101	79,5
Sem companheiro	26	20,5
Anos de estudo		
Não estudou	5	3,9
Fundamental incompleto	49	38,6
Fundamental completo	14	11,0
Médio incompleto	20	15,8
Médio completo	20	15,8
Superior incompleto	14	11,0
Superior completo	4	3,1
Não informado	1	0,8
Trabalha		
Sim	38	29,9
Não	88	69,3
Não Informado	1	0,8
Idade		
< 20	23	18,1
20 – 35	84	66,2
> 35	20	15,7

A maior parte das gestantes realizou o pré-natal na Unidade de Saúde da Família (79,6%) e 30,9% compareceram a menos de seis consultas. 67% tiveram parto cirúrgico. Idade gestacional maior ou igual à 37 semanas foi identificada em 79 mães (62,2%). O principal motivo para o tratamento com Sulfato de Magnésio foi a pré-eclâmpsia grave (86,7%). 81 gestantes (63,8%) realizaram por tempo inferior a 24 horas. (Tabela 2)

Tabela 2 – Características de pré-natal, antecedentes obstétricos e tratamento com sulfato de magnésio de gestantes atendidas no IMIP, 2016

Variáveis	N	%
Local do pré-natal		
IMIP	13	10,2
USF	101	79,6
IMIP + USF	6	4,7
Não realizou	1	0,8
Não informado	6	4,7
Nº de consultas pré-natal		
Menor que 6	50	39,4
Maior ou igual a 6	76	59,8
Não realizou	1	0,8
Idade Gestacional		
< 37 Semanas	47	37
≥ 37 Semanas	79	62,2
Não informado	1	0,8
Número de Gestações		
Primípara	57	44,9
Múltipara	67	52,8
Não informado	3	2,4
Motivo do TTO com sulfato		
PE grave	117	92,1
Eclampsia	10	7,9
Duração do TTO com sulfato		
Menos que 24h	81	63,8
24 Horas	14	11,0
2 Dias	4	3,1
3 Dias	1	0,8
Não informado	27	21,3

Aproximadamente 30% dos recém-nascidos tiveram baixo peso ao nascer. Com relação aos níveis de cálcio, 1,7% dos recém-nascidos apresentaram cálcio sérico inferior a 7,6 mg/dL. 50,4%, por sua vez, tiveram cálcio sérico superior a 10,4 mg/dL. Quanto ao magnésio, 74,3% dos recém-nascidos apresentaram níveis séricos superiores a 2,6 mg/dL. (Tabela 3)

Tabela 3 – Características biológicas do RN de mães tratadas com sulfato de magnésio no IMIP, 2016.

Variáveis	n	%
Sexo		

Masculino	64	50,4
Feminino	58	45,7
Não informado	5	3,9
Peso ao Nascer		
< 1000	2	1,6
1000 - 1500	9	7,1
1500 - 2500	26	20,5
2500 - 3000	30	23,6
≥ 3000	57	44,9
Não informado	3	2,3
Apgar 1°		
< 7	19	14,9
>7	75	59,0
Não informado	33	25,9
Apgar 5°		
< 7	3	2,3
>7	91	71,7
Não informado	33	25,9
Cálcio		
< 7,6	2	1,6
7,6 - 10,4	55	43,3
> 10,4	58	45,7
Não informado	12	9,4
Magnésio		
< 1,6	0	0,0
1,6 - 2,6	28	22,0
> 2,6	81	63,8
Não informado	18	14,2

Houve associação estatisticamente significativa entre os níveis séricos de cálcio e magnésio e a idade gestacional. (Tabela 4)

Tabela 4 – Níveis séricos de cálcio e magnésio em RN de mães submetidas a tratamento com sulfato de magnésio, 2016.

Variáveis	Idade Gestacional (s)		p-valor
	< 37 n (%)	≥ 37 n (%)	
Magnésio			
1,6 - 2,6	5 (13,5)	21 (31,3)	0,044*
> 2,6	32 (86,5)	46 (68,7)	
Cálcio			
<7,6	2 (4,8)	0 (0,0)	0,011**
7,6 - 10,4	25 (59,5)	27 (39,7)	
> 10,4	15 (35,7)	41 (60,3)	

(*) Teste Qui-Quadrado (**) Teste Exato de Fisher

Discussão

O MgSO₄ tem sido fortemente recomendado para o tratamento da PE grave e eclâmpsia,¹² indicações as quais também foram observadas neste estudo. A duração e o esquema do tratamento variam entre os serviços. No IMIP e em outros hospitais de referência costuma-se utilizar o esquema Zuspan pelo uso exclusivo endovenoso, maior facilidade de interrupção em caso de toxicidade, entre outros fatores.¹³

O magnésio atravessa rapidamente a barreira placentária e atinge os tecidos fetais, podendo provocar hipermagnesemia nos primeiros dias de vida do neonato.⁹ No presente estudo, foi evidenciada hipermagnesemia, a qual esteve mais prevalente nos RN pré-termo.

Os efeitos adversos da hipermagnesemia no recém-nascido têm sido avaliada. Estudo indiano evidenciou uma relação inversa significativa entre o escore de Apgar e os níveis séricos de magnésio no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos.¹¹ Na presente pesquisa não foi avaliada a correlação entre os níveis de magnésio do sangue do cordão e o Apgar. No entanto, a análise de 74% dos recém-nascidos observou escore do quinto minuto acima de sete.

Altos níveis séricos de magnésio podem alterar a absorção do cálcio por competir com seu metabolismo. A hipermagnesemia também tem efeito sobre o PTH, o qual por sua vez também influencia os níveis séricos de cálcio. Dentre a população estudada, 1,7% apresentaram baixo nível sérico de cálcio, enquanto a hipercalemia esteve presente em 50,4%. Isso se justifica provavelmente porque uma característica primordial do metabolismo do cálcio perinatal é o transporte ativo dos íons de cálcio da genitora para o feto, deixando-o relativamente hipercalemico.¹⁴ A hipercalemia no neonato costuma inclusive ser assintomática, só sendo identificada em exames de triagem,¹⁵ como foi o caso deste estudo.

Na literatura tem sido observado que a duração e a dose do tratamento com sulfato de magnésio possuem correlação com baixos valores séricos de cálcio no RN e seus efeitos.⁹ A pequena ocorrência de hipocalcemia encontrada nesta pesquisa provavelmente foi devido à curta duração do manejo com MgSO₄, inferior a 24 horas na maioria dos casos. No presente estudo, porém, não foi possível analisar as doses utilizadas.

Estudos americanos têm buscado correlacionar o tratamento com magnésio na gestante e os efeitos do metabolismo do cálcio no recém-nascido, porém seus resultados são controversos. Estudo realizado por Donovan *et al* evidenciou hipercalemia, enquanto estudos realizados por Cruikshank *et al* e McGuinness *et al* observaram normocalcemia.^{16,17,18}

Esta pesquisa não evidenciou hipocalcemia significativa no RN decorrente do manejo de gestantes com sulfato de magnésio. A pequena amostra foi uma das limitações do estudo e pode ser a razão deste efeito adverso não ter sido observado. Estudos

prospectivos são necessários para melhor avaliação dos níveis de cálcio e magnésio dos recém-nascidos de mães sulfatadas e suas repercussões para a saúde neonatal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Neto CN, Souza ASR, Amorim MMR. Tratamento da pré-eclâmpsia baseado em evidências. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [online]. 2010, vol.32, n.9. ISSN 0100-7203.
2. Sugimoto J, Romani AM, Valentin-Torres AM, Luciano AA, Ramirez-Kitchen CM, Funderburg N, et al. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism. *J Immunol* 2012;188:6338-46.
3. Amash A, Weintraub AY, Sheiner E, et al. Possible therapeutic effect of magnesium sulphate in pre-eclâmpsia by the down-regulation of placental tumor necrosis factor-alpha secretion. *Eur Cytokine Netw* 2010; 1:58-64.
4. Amash A, Holcberg G, Shiener E, Huleihel M. Magnesium sulfate normalizes placental interleukin-6 secretion in preeclâmpsia. *J Interferon Cytokine Res* 2010;30:683-90.
5. David R, Leitch IM, Read MA, Boura AL, Walters WA. Actions of magnesium, nifedipine and clonidine on the fetal vasculature of the human placenta. *Aust N Z J ObstetGynaecol* 1996;36:267-71.
6. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;(1):CD004661.
7. Constantine MM, Weiner SJ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *ObstetGynecol* 2009;114:354-64
8. Ruano R, Alves EA, Zugaib M. Sulfato de magnésio (MgSO₄) no tratamento e prevenção da eclâmpsia: qualesquemaadotar? *Rev. Assoc. Med. Bras.* vol.50 no.3 São Paulo Julho/Setembro. 2004
9. Boriboonhirunsarn D, Lertbunnaphong T, Suwanwanich M. Correlation of magnesium levels in cord blood and maternal serum among pre-eclamptic pregnant women treated with magnesium sulfate. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 38, No. 1:247-252, January 2012.
10. Nassar AH, Sakhel K, Maarouf H, Naassan GR, Usta IM. Adverse maternal and neonatal outcome of prolonged magnesium sulfate tocolysis. *Acta Obstetricia et Gynecologica.* 2006; 85: 1099-1103.
11. Das M, Chaudhuri PR, Mondal BC, Mitra S, Bandyopadhyay D, Pramanik S. Assessment of serum magnesium levels and its outcome in neonates of eclamptic mothers treated with low-dose magnesium sulfate regimen. *Indian J Pharmacol.* 2015 Sep-Oct; 47(5): 502-508.
12. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Disponível em: <http://www.acog.org/Resources_And_Publications/Task_Force_and_Work_Group_Reports/Hypertension_in_Pregnancy> Acesso em 21 de agosto de 2016.
13. Santos LC, Figueiredo SR, Amorim MMR, Guimarães V, Porto AM. *Ginecologia Clínica.* 1 ed, Medbook, 2007.
14. Pitkin RM. Endocrine regulation of calcium homeostasis during pregnancy. *Clin Perinatol.* 1983 Oct; 10(3): 575-592.

15. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. Manual de Neonatologia. 7 ed, Guanabara Koogan, 2015.
16. 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 Jun 1;134(3):243-9.
17. McGuinness GA, Weinstein MM, Cruikshank DP, Pitkin RM. Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism. II. Neonatal responses. *Obstet Gynecol.* 1980 Nov; 56(5):595-600.
18. Donovan EF, Tsang RC, Steichen JJ, Strub RJ, Chen IW, Chen M. Neonatal hypermagnesemia: effect on parathyroid hormone and calcium homeostasis. *J Pediatr.* 1980 Feb;96(2):305-310.

DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa nº 4853 – 15 intitulado “Nível Sérico de cálcio e osteopenia em recém-nascidos de gestantes tratadas com sulfato de magnésio” apresentado pelo (a) pesquisador (a) **João Guilherme Bezerra Alves** foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP em 17 de junho de 2015.

Recife, 17 de junho de 2015.



Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do
Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira