

Magnesium sulfate for fetal neuroprotection, a review

Sulfato de magnésio para neuroproteção fetal, uma revisão da literatura

Jorge Santos Castro*, Margarida Gameiro**, Célia Araújo**, Augusta Pinto**, Teresa Paula Teles**
Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga

Abstract

Objective: to review the literature available on the use of magnesium sulfate for fetal neuroprotection.

Recent findings: Nowadays, randomized controlled trials and meta-analyses are available, showing a potential benefit of magnesium sulfate in perinatal and pediatric outcomes without apparent fetal and maternal harmful effects. Most importantly, the beneficial effects include the prevention of severe motor dysfunction, particularly in cases of extreme prematurity. Several countries have already adopted guidelines for the use of using magnesium sulfate.

Conclusions: Magnesium sulfate may be a useful drug for preventing perinatal and pediatric morbidity and mortality.

Keywords: Cerebral palsy; Premature; Fetus; Infant.

INTRODUÇÃO

A paralisia cerebral (PC) é um grupo heterogéneo de alterações do movimento e da postura, de etiologia muitas vezes desconhecida¹. É a causa de deficiência motora mais frequente da infância com uma prevalência estimada de 2,08 por cada mil recém-nascidos na Europa² sendo os fatores perinatais resultantes da prematuridade os principais responsáveis pela morbimortalidade pediátrica a nível global³. A prematuridade extrema, ou seja, os nascituros de gestações com menos de 28 semanas, é a situação mais preocupante, proporcionando maior risco de danos neurológicos irreversíveis⁴. Em Portugal, segundo os dados do programa «Paralisia cerebral aos 5 anos de idade em Portugal. Crianças com paralisia cerebral nascidas em 2001», um programa de vigilância levado a cabo pela Federação das Associações Portuguesas de Paralisia Cerebral, apontava para uma taxa de incidência de PC, em crianças nascidas com idades gestacionais (IG) compreendidas entre as 29 e as 31 semanas, de 53,42‰ (IC 95% 38,09-74,44), sendo a taxa de PC muito maior nos ca-

sos de extrema prematuridade (IG abaixo das 28 semanas). Foram ao todo 54 os casos de PC em Portugal resultantes de gestações com menos de 31 semanas, dentro de um total de 198 casos de PC por quaisquer motivos, e em qualquer IG, em Portugal, em 2001 (taxa de incidência de 1,91‰ (IC 95% 1,69 – 2,20)⁵. Apesar da melhoria verificada nos países desenvolvidos ao nível da Medicina Perinatal e da diminuição da mortalidade perinatal, a prevalência das patologias do desenvolvimento neurológico tem-se mantido estável ao longo dos últimos anos⁶. Além do mais, nestes países verificou-se uma redução marcada dos casos de PC por encefalopatia hipóxico-isquémica no recém-nascido (RN) de termo, e um incremento de sequelas neurológicas no RN pré-termo, devido em grande parte às grandes melhorias dos cuidados de apoio perinatal que permitem maiores taxas de sobrevivência perinatal⁷.

PRIMEIRAS OBSERVAÇÕES DO EFEITO NEUROPROTETOR DO SULFATO DE MAGNÉSIO

O sulfato de magnésio (SM) foi pela primeira vez associado a uma possível diminuição do risco de PC numa publicação de 1995⁸. Trata-se de um estudo de caso-controlo envolvendo crianças com muito baixo peso ao nascer (MBP) com e sem PC (42 casos e 75 controlos), verificando-se que aquelas com essa pertur-

*Interno do Internato Complementar de Ginecologia e Obstetria; Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho

**Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetria; Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga.

bação tinham um risco maior, estatisticamente significativo, de não terem sido expostas, *in utero*, ao sulfato de magnésio – (*Odds ratio* [OR] de PC nos fetos expostos ao SM 0,14, IC 95% 0,05 - 0,51)⁸. Seguiram-se várias publicações de estudos de caso-controlo ou de coorte retrospectivo, que chegaram a conclusões conflitantes em relação a esta questão, como por exemplo uma de Grether *et al*⁹⁻¹¹. Contudo, estes últimos estudos foram desenhados para estudar primariamente o efeito do SM como tocolítico ou como terapêutica profilática de convulsões em pacientes pré-eclâmpicas, e não o eventual efeito neuroprotetor deste agente.

ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Cinco ensaios clínicos randomizados (ECR) foram até hoje levados a cabo para avaliar os eventuais efeitos de neuroproteção do SM¹²⁻¹⁶. Três destes foram apenas desenhados para esse efeito¹²⁻¹⁴, sendo que no estudo conhecido como MagNET, de Mittendorf *et al*⁵, existia um ramo para estudo do SM como tocolítico e um ramo de neuroproteção. No estudo MAGPIE, de Duley *et al*⁶ houve um desenho para o estudo primário do SM na prevenção de convulsões eclâmpicas. Os critérios de inclusão e exclusão assim como as doses de SM usadas variaram em todos os estudos, mas todos terão dado uma importante colaboração no estudo desta questão, principalmente quando analisados no seu conjunto.

No estudo conhecido como «MagNET» (*Magnesium and Neurological Endpoints Trial*) foram incluídas mulheres com o diagnóstico de parto pré-termo (PPT) ou rotura prematura de membranas (RPM), com IG entre as 25 e as 33 semanas, tendo sido estudado o SM num ramo de avaliação do seu efeito tocolítico e num ramo de avaliação do seu eventual efeito neuroprotetor. Cinquenta e sete mulheres (59 fetos) foram randomizadas no «ramo de neuroproteção» para receber SM (29 mulheres, 30 fetos) ou placebo (28 mulheres, 29 fetos). O SM era administrado em dose única, 4g. Alguns dos parâmetros tidos como «endpoints» foram hemorragia intraventricular (HIV), leucomalácia periventricular (LPV), PC ou mortalidade infantil (MI). Não se obtiveram valores com significado estatístico no que diz respeito à existência de diferenças entre os grupos em estudo. Contudo, os autores chegam a levantar a hipótese de o SM ter um efeito prejudicial, e não vantajoso, no que diz respeito a alguns dos «outco-

mes». Isto porque se verificou que alguns dos recém-nascidos com piores desfechos peri-natais (11 em 30 no grupo do SM e 6 em 29 no grupo placebo), tinham níveis de magnésio no sangue do cordão umbilical mais elevados, mesmo ajustando para outras variáveis possivelmente confundidoras, como o peso ao nascer (OR ajustado [aOR] 3,7, IC 1,1 - 11,9; P= 0,03)¹⁵.

Posteriormente na Austrália um estudo multicêntrico conhecido como ACTOMgSO4 (Australasian Collaborative Trial Of Magnesium Sulphate) englobando 1062 grávidas com menos de 30 semanas, cujo parto se previa ocorrer em até 24 horas, foram randomizadas para receber SM (535 mulheres, 629 fetos) ou uma solução salina, placebo (527 mulheres, 626 fetos)¹². O objetivo principal era avaliar o «outcome» combinado «morte e paralisia cerebral» aos dois anos de vida, o «outcome» primário. Ao contrário do que se verificou com o estudo MagNET, a mortalidade pediátrica não foi mais elevada no grupo que fez SM (grupo SM 87/629, grupo controlo 107/626; RR 0,81; IC 95 % 0,62-1,05). As taxas de PC foram semelhantes nos dois grupos (SM 36/629, controlo 42/626 IC 95% 0,55 - 1,31) mas a taxa de disfunção motora severa foi menor, com significado estatístico, no grupo do SM (18/629, controlo 34/626; RR - 0,53; IC 95% 0,30 - 0,92). Para o principal «outcome» não se obteve também uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos.

No ano de 2008, Marret *et al* publicaram um estudo multicêntrico realizado em França conhecido como PREMAG¹³. Foram envolvidas 573 mulheres com gestações únicas, duplas e triplas, com menos de 33 semanas, em que se esperava que o parto ocorresse em menos de 24 horas. Dos 18 centros envolvidos, 13 relataram resultados, correspondendo a 564 grávidas. Neste estudo as pacientes foram randomizadas em dois grupos, um para receber uma dose única de SM, 4g E.V. ao longo de 30 minutos e outro grupo que recebeu um igual volume de solução de soro fisiológico. Os principais «endpoints» em estudo foram a morte neonatal antes da alta hospitalar, achados ecográficos sugestivos de lesão da substância branca encefálica antes da alta hospitalar e um «outcome» conjunto «morte ou lesão da substância branca». Neste estudo não se identificaram diferenças com significado estatístico em qualquer dos «outcomes» individualmente ou no «outcome» combinado. A mortalidade pediátrica não foi significativamente maior em nenhum grupo (grupo SM 34/352, grupo controlo 38/336; RR 0,85; IC 95% 0,55-1,32). As taxas de paralisia cerebral foram semelhantes entre os grupos (grupo SM 22/352, grupo controlo 30/336; RR

0,7; IC 95 % 0,41 – 1,19) e a taxa de disfunção motora substancial foi também semelhante (SM 18/352, grupo controlo 22/336; RR – 0,78, IC 95% 0,43 – 1,43). Contudo, estes resultados mostram uma tendência de resultados mais favoráveis no grupo que recebeu SM, ainda que sem significado estatístico. Para além destes dados referentes ao período antes da alta hospitalar, dados de seguimento *a posteriori*, aos dois anos de vida, mostraram taxas de mortalidade e de disfunção motora grave menores no grupo que recebeu SM. Apesar da ausência de significado estatístico foram relatadas diferenças entre os dois grupos no que diz respeito ao «outcome» «morte ou paralisia cerebral» – 16% no grupo de SM e 20% no grupo placebo (grupo SM 56/352, grupo controlo 67/336; RR 0,65; IC 95% 0,42 – 1,03).

Mais recentemente, em 2008, Rouse *et al* publicaram um estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos intitulado *Beneficial Effects Of Antenatal Magnesium Sulfate* (BEAM). Foram envolvidas 2241 mulheres consideradas em risco para parto pré-termo em 24 horas, fosse por rotura prematura de membranas pré-termo, por trabalho de parto pré-termo ou por necessidade de terminação eletiva da gravidez. As grávidas foram randomizadas em dois grupos, um para administração de SM e outro, o grupo placebo. Nas que receberam SM, era administrada uma dose de carga de 6g E.V. e uma perfusão de 2g por hora até ocorrer o parto ou, se este não ocorrer, por um máximo de 12 horas. Retomava-se o SM em caso de se perceber novamente um risco de o parto ocorrer em 24 horas, reiniciando-se imediatamente a perfusão de 2g caso tivessem passado menos de 6 horas após o término da perfusão anterior, ou administrando-se um bólus de 6g e perfusão de 2g/h se tivessem passado mais de 6h. O «outcome» primário, «morte ou paralisia cerebral moderada/severa» não se apresentou com uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos (SM 118/1041; grupo controlo 128/1095; RR – 0,97; IC 95% 0,77 – 1,23). A taxa de mortalidade pediátrica foi semelhante nos dois grupos em estudo (SM 103/1188; grupo controlo 96/1256; RR – 1,13; IC 95% 0,87 – 1,48). No entanto, ao contrário do constatado nos três estudos anteriormente referidos a taxa de paralisia cerebral foi claramente menor no grupo que recebeu SM (SM 41/1188, grupo controlo 74/1256; RR 0,59; IC 95 % 0,4 – 0,85). Por outro lado, tal como no estudo ACTOMgSO₄, a taxa de disfunção motora substancial foi menor no grupo que fez SM (SM 20/1188, grupo controlo 38/1256; RR 0,56; IC 95 %

0,33 – 0,95).

Será importante referir um outro estudo frequentemente citado na literatura, que ocorreu entre 1998 e 2001, o *Magnesium Sulphate For Prevention Of Eclampsia Trial*, conhecido como estudo MAGPIE¹⁶. Este estudo não foi primariamente desenhado para estudar os efeitos de neuroproteção do SM, mas sim para estudar os efeitos deste na prevenção das convulsões eclâmpicas. Um total de 10141 mulheres foram envolvidas neste estudo, sendo o SM administrado sob a forma de bólus E.V., 4g em 10-15 min, dose de carga, seguido de uma dose de manutenção de 1g por hora ao longo de 24h, no máximo. O grupo de controlo recebeu placebo. A informação sobre os resultados pediátricos foi reportada para as crianças que sobreviveram até aos 18 meses de vida. Neste estudo a taxa de mortalidade pediátrica foi maior do que nos estudos previamente citados, avançando os autores com a explicação de que muitos dos centros envolvidos serem em países em vias de desenvolvimento. Contudo, essas mesmas taxas foram semelhantes nos grupos tratados com SM e placebo (SM 209/798, grupo controlo 188/795; RR 1,11; IC 95% 0,93 – 1,31). Por outro lado, as taxas de PC foram muito menores neste estudo em comparação com os anteriormente citados, mas também não foram significativamente diferentes entre os grupos em comparação (SM 2/798, grupo controlo 5/795; RR 0,4; IC 95% 0,08 – 2,05). Do mesmo modo, a taxa de disfunção motora substancial não diferiu significativamente entre os grupos em estudo (SM 1/798, grupo controlo 0/795; RR 2,99; IC 95% 0,12 – 73,3). É de assinalar que neste estudo as crianças não eram observadas aos 18 meses por Pediatras ou Neurologistas de modo rotineiro, o que pode ter contribuído para uma subestimativa das taxas referidas.

RESULTADOS DE METANÁLISES E CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS

Nenhum dos estudos citados apresentou, individualmente, evidência consistente de vantagem no uso de SM para neuroproteção fetal. Contudo, algumas metanálises tentaram elucidar melhor esse possível efeito¹⁸. Uma metanálise elaborada pelo grupo Cochrane publicada em 2009 descreveu os efeitos do SM no que diz respeito aos principais desfechos neurológicos nas crianças que nasceram¹⁹. Outros achados neurológicos são também publicados nesta revisão sistemática como por exemplo: Índices de Apgar <7 ao 5º minuto, ne-

cessidade de suporte ventilatório no período pós-parto imediato, qualquer tipo de hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular ou convulsões neonatais. Em relação a cada um destes não se verificaram quaisquer efeitos significativos do SM, tal como não se verificaram efeitos de relevo em termos de morbi-mortalidade materna. Ainda assim, em alguns casos houve efeitos laterais maternos suficientemente graves para levar à paragem do tratamento, como hipotensão e taquicardia maternas¹⁹.

No que diz respeito aos principais parâmetros em estudo, dados desta revisão Cochrane revelaram que o tratamento com SM não teve um efeito significativo no que diz respeito ao «*outcome*» mortalidade pediátrica total, seja em todos os estudos referidos, seja apenas no grupo de estudos desenhado especificamente para o estudo do SM. Foi demonstrado, ao invés, um efeito significativo do SM na prevenção da PC, seja no conjunto de todos os estudos, seja apenas nos que foram desenhados especificamente para estudar os efeitos do SM. Foi estimado como 63 o número de casos que são necessários tratar com SM para prevenir um caso de PC (IC 95% 39-172). A terapêutica com SM não obteve diferença com significado estatístico em relação ao grupo de controlo no que diz respeito ao «*outcome*» combinado «mortalidade pediátrica ou paralisia cerebral» no conjunto de todos os estudos analisados, mas houve diferença com significado estatístico neste parâmetro quando analisados apenas os estudos que estudaram primariamente o efeito do SM, mostrando o SM um efeito neuroprotetor¹⁹.

Quanto à disfunção motora grave, esta foi significativamente menor no grupo do SM, quer no total dos estudos, quer no grupo de estudos que estudaram especificamente os efeitos do SM. Por outro lado, o parâmetro combinado «morte neonatal ou disfunção motora grave» não obteve diferenças com significado estatístico no conjunto de todos os estudos, tendo-se obtido diferenças com significado estatístico no conjunto dos estudos especificamente desenhados para o estudo do SM, verificando-se, também neste caso, um efeito neuroprotetor do SM¹⁹.

Outras duas metanálises foram publicadas em 2009, tendo chegado a conclusões semelhantes^{20,21}. É importante enfatizar que estas três metanálises mostraram não haver um risco aumentado de mortalidade neonatal associada à exposição ao sulfato de magnésio. De um modo resumido, estes estudos vieram conferir dados suficientemente robustos para se chegar a conclusões, permitindo ultrapassar as limitações de

cada um dos ensaios clínicos randomizados individualmente, pelas suas amostras relativamente pequenas.

Apesar da evidência demonstrada acima, a comunidade científica ainda não chegou a um total consenso acerca do uso ou não do SM para neuroproteção fetal²². Alguns autores colocam em causa estas conclusões por várias razões. Uma razão é a de que todos os estudos desenhados para estudar o efeito de neuroproteção usaram um «*outcome*» primário combinado: «morte ou paralisia cerebral», na verdade, desfechos mutuamente exclusivos, não sendo possível saber quantas das crianças que morreram viriam a ter PC ou não. Este arranjo estatístico seria, pois, conveniente, mas talvez não o mais adequado. Ainda assim, quando o «*outcome*» combinado é separado nos seus componentes individuais, o grupo que recebeu SM parecia de facto ter estatisticamente um risco menor de PC²².

MECANISMO DE ACÇÃO DO SULFATO DE MAGNÉSIO

Existem várias teorias que tentam explicar o mecanismo de acção do SM. Uma delas propõe que o SM tenha um efeito anti-inflamatório conseguido pela diminuição da produção de citocinas proinflamatórias e de produção de radicais livres contribuindo para uma diminuição do processo de apoptose²³. Uma outra teoria afirma que os efeitos de vasodilatação do SM promoverão um maior fluxo sanguíneo a nível cerebral diminuindo os riscos de hipóxia e de lesão tecidual induzida pela isquemia²². Um outro mecanismo proposto relaciona-se com a «*downregulation*» dos recetores NMDA (N-metil-D-aspartato), diminuindo assim a tendência de resposta excitatória perante o neurotransmissor glutamato²⁴. Contudo, embora este efeito de bloqueio dos recetores NMDA seja importante em termos de neuroproteção, estudos em animais demonstraram também que o bloqueio, se prolongado, poderá ser também prejudicial²³.

RISCOS ASSOCIADOS A TERAPÊUTICA COM SM

Os dados dos cinco ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática Cochrane sugerem não haver um aumento de mortalidade fetal, neonatal ou pediátrica com o tratamento com SM. A necessidade de suporte ventilatório, hemorragia intraventricular,

índice de Apgar <7 ao 5º minuto de vida, convulsões neonatais, hipotonia, necessidades de oxigénio aos 28 dias e 36 semanas de vida e leucomalácia periventricular não diferiram entre os grupos em estudo¹⁹.

A toxicidade materna associada ao SM pode manifestar-se como depressão respiratória, paragem respiratória e até eventualmente morte materna. Contudo, os principais estudos previamente referidos, nomeadamente o ACTOMgSO₄¹² e o BEAM¹⁶, não reportam eventos adversos maternos graves ou ameaçadores da vida, como paragem respiratória ou cardíaca. Contudo, outros efeitos laterais como rubor, suores, náuseas ou vômitos foram mais frequentes nos grupos que fizeram SM, sendo que nestes grupos foi maior o risco de descontinuação de terapêutica devido a reações adversas¹⁶.

TRATAMENTO COM SULFATO DE MAGNÉSIO

Tendo em conta a informação colocada em evidência poder-se-á considerar de facto a terapêutica com SM para neuroprofilaxia²². Contudo, os cinco ensaios clínicos randomizados apresentados estudaram o SM em diferentes doses e em diferentes populações obstétricas, dificultando a escolha do esquema ideal. Cahill *et al*²² defendem que a terapêutica e a população-alvo da mesma mais fundamentadas são as usadas no estudo BEAM, ou seja, o SM deverá ser administrado nos casos de ameaça de trabalho de parto pré-termo (ATPPT) ou rotura prematura de membranas pré-termo (RPM-PT), com dilatação cervical avançada, fazendo prever que o parto ocorra em 24h, em gestações entre as 24 semanas e as 31 semanas e 6 dias. A dose seria então 6g de infusão E.V. (dose carga) ao longo de 30 minutos e 2g/h por 12h no máximo ou até ao parto. A re-administração de SM poder-se-ia realizar se mais de 12h tivessem passado e o parto não tivesse ocorrido, sendo essa administração efetuada quando o

parto parecesse de novo iminente. Contudo, uma terapêutica com dose menor de SM pode ser usada com vista à diminuição dos efeitos laterais, como a dose usada no estudo ACTOMgSO₄, ou seja, uma dose de carga de 4g seguida de 1g/h até um máximo de 24h ou até ao parto ocorrer²².

Uma questão que se levanta no que diz respeito à terapêutica preventiva de PC no feto e recém-nascido é quem tratar. Os estudos até agora realizados balizaram a sua pesquisa nas IG abaixo das 34 semanas, verificando-se, contudo, um benefício maior nas gestações com menos de 28 semanas²². Mesmo assumindo que os benefícios do SM são idênticos em qualquer idade gestacional, uma forma de aferir os potenciais benefícios desta terapêutica é considerar quantas pacientes seria necessário tratar («*number needed to treat*» – *NNT*), por IG, para evitar um caso de PC²². No Quadro I são apresentados o *NNT*²², as estimativas do risco de PC de acordo com Himpens *et al*²⁶ e o risco de PC se administrado SM, de acordo com o estudo BEAM¹⁴.

No caso da população portuguesa, e de acordo com o relatório «*Paralisia cerebral aos 5 anos de idade em Portugal. Crianças com paralisia cerebral nascidas em 2001*»⁵, o número de casos de PC, aos 5 anos, de entre as crianças nascidas prematuramente no ano de 2001 (portanto, com diagnósticos ao fim de 5 anos de seguimento), foi de 85, sendo que 22 nasceram com menos de 28 semanas (extrema prematuridade). Ainda de acordo com este relatório houve 275 nados-vivos nascidos com menos de 28 semanas. Num raciocínio bastante simplificado, e assumindo que as populações dos estudos de Himpens *et al* e dos estudo BEAM seriam comparáveis à população portuguesa em 2001, se aplicarmos o cálculo de *NNT* descrito no Quadro I verificamos que se fosse realizada esta profilaxia a todos os 275 casos poder-se-ia hipoteticamente prevenir 18 casos de PC. Por outro lado, houve 599 nascimentos com IG entre as 28 e as 32 semanas. Aplicando a mesma metodologia evidenciada no Quadro I, poder-se-ia eventual-

QUADRO I. NÚMERO DE PACIENTES NECESSÁRIO TRATAR PARA PREVENÇÃO DE UM CASO DE PC, POR IG^{14,22,26}

Idade gestacional (semanas)	Risco base de PC (%) ²⁶	Risco de PC com SM (%) ¹⁴	Número necessário tratar para prevenção de um caso ²²
22-27	14,6	8	15
28-31	6,2	3,4	35
32-36	0,7	0,4	333
>37	0,11	0,06	2000

mente prevenir 17 casos de PC. Outra questão que se poderá levantar é a da aplicabilidade prática desta terapêutica nos serviços de saúde, por exemplo do ponto de vista de custo-efetividade. Bickford *et al* decidiram exatamente estudar mais aprofundadamente este assunto, tendo chegado à conclusão de que, de facto, é muito provável, que de um ponto de vista de um sistema de saúde, uma política de administração de SM seja custo-efetiva²⁷.

CONCLUSÃO

Existem atualmente menos dúvidas de que o SM tem um efeito neuroprotetor, principalmente quando administrado em fetos que nascerão em situação de extrema prematuridade. Além disso, não existem óbvios efeitos laterais, pediátricos, com esta terapêutica¹⁸. Naturalmente que estudos a mais longo prazo, com seguimentos destas crianças até, por exemplo, à idade escolar, de modo a verificar eventuais efeitos do SM são necessários¹⁸. Atualmente, não obstante, vários países administram já esta terapêutica, existindo normas de orientação das sociedades de Obstetrícia e Ginecologia americanas e canadianas, por exemplo. Esta terapêutica deve, obviamente, ser sempre usada com precaução e sempre numa base de explícito aconselhamento e consentimento informado com vista a um uso atempado, útil e seguro²².

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yeargin-Allsopp M, Van Naarden Braun K, Doernberg NS, Benedict RE, Kirby RS, Durkin MS. Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the United States in 2002: a multisite collaboration. *Pediatrics*. 2008; 121(3):547.
2. Johnson A. Prevalence and characteristics of children with Cerebral Palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44:633-640.
3. Barda G, Ben-Haroush A, Barkat J, Malinger G, Luria O, Golan A, Bar J. Effect of vaginal progesterone, administered to prevent preterm birth, on impedance to blood flow in fetal and uterine circulation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 36(6):743-748.
4. Crowther CA, Middleton PF, Wilkinson D, Ashwood P, Haslam R; MAGENTA Study Group. Magnesium sulphate at 30 to 34 weeks' gestational age: neuroprotection trial (MAGENTA) – study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:91.
5. Andrade, G, Virella, D, Gouveia R, Cadete A, Alvarelhão J, Calado E. Paralisia cerebral aos 5 anos de idade em Portugal. Crianças com paralisia cerebral nascidas em 2001. Federação das Associações Portuguesas de Paralisia Cerebral. G.C. – Gráfica de Coimbra, Lda.2012.
6. Bax M. Prevention of Neurodevelopment Disorders. *Editorial Dev Med Child Neurol* 1993;35:283-284.
7. Stanley F Blair E, Alberman E. *Cerebral Palsies-Epidemiology and Causal Pathways*. Mac Keith Press. 2000 *Clinics in Dev Med* 151.
8. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95 :263-269.
9. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996;276: 1805-1810.
10. Grether JK, Hoogstrate J, Walsh-Greene E, Nelson KB. Magnesium sulfate for tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183(3):717.
11. Paneth N, Jetton J, Pinto-Martin J, Susser M. Magnesium sulfate in labor and risk of neonatal brain lesions and cerebral palsy in low birth weight infants: the neonatal brain hemorrhage study analysis group. *Pediatrics* 1997; 99:E1.
12. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2669-2676.
13. Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C, Cambonie G, Astruc D, Delaporte B, Bruel H, Guillois B, Pinquier D, Zupan-Simunek V, Bénichou J. Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn (of less than 33 weeks) with two-year neurological outcome: results of the prospective PREMAG trial. *Gynecol Obstet Fertil* 2008; 36:278-288.
14. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, Iams JD, Wapner RJ, Sorokin Y, Alexander JM, Harper M, Thorp JM Jr, Ramin SM, Malone FD, Carpenter M, Miodovnik M, Moawad A, O'Sullivan MJ, Peaceman AM, Hankins GD, Langer O, Caritis SN, Roberts JM; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008; 359:895-905.
15. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, Tomich PG. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1111-1118.
16. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D; Magpie Trial Collaboration Group. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1877-1890.
17. Marret S, Marpeau L, Benichou J. Benefit of magnesium sulfate given before very preterm birth to protect infant brain [letter to the editor]. *Pediatrics* 2008; 121:225.
18. Doyle LW. Antenatal magnesium sulfate and neuroprotection. *Curr Opin Pediatr* 2012, 24:154-159.
19. 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; (1):CD004661.
20. Costantine MM, Weiner SJ. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Mater-

nal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 114:354-364.

21. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1327-1333.

22. Cahill A., Stout M., Caughey A. Intrapartum magnesium for prevention of cerebral palsy: continuing controversy? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2010, 22:122-127.

23. Degos V, Loren G, Mantz J, Gressens P. Neuroprotective strategies for the neonatal brain. *Anesth Analg* 2008; 106:1670-1680.

24. Marret S, Doyle LW, Crowther CA, Middleton P. Antenatal magnesium sulphate neuroprotection in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12:311-317.

25. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot MF, Bénichou J; PREMAG trial group. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomized controlled PREMAG trial. *BJOG* 2007; 114:310-318.

26. Himpens E, Ven den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50:334-340.

27. Bickford CD, Magee LA, Mitton C, Kruse M, Synnes AR, Sawchuck D, Basso M, Senikas VM, von Dadelszen P; MAG-CP Working Group. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection: a cost-effectiveness analysis. *Health Services Research*. 2003, 13:527.