



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TATIANA XAVIER DA COSTA

**FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL E TOXICIDADE DO SULFATO DE
MAGNÉSIO NA PRÉ-ECLAMPSIA**

NATAL - RN

2019

TATIANA XAVIER DA COSTA

**FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL E TOXICIDADE DO SULFATO DE
MAGNÉSIO NA PRÉ-ECLAMPSIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, para obtenção do título de Doutor (a) em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Bioanálises e medicamentos

Orientador: Prof. Dr. ANTÔNIO MANUEL GOUVEIA DE OLIVEIRA

Co- Orientador (es): Prof. Dr. Rand Randall Martins

Profa. Dra. Francine Johansson Azeredo

NATAL - RN

2019

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Centro Ciências da Saúde - CCS

Costa, Tatiana Xavier da.

Farmacocinética populacional e toxicidade do sulfato de magnésio na pré-eclampsia / Tatiana Xavier da Costa. - 2019.
106f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Natal, RN, 2019.

Orientador: Antônio Manuel Gouveia de Oliveira.

Coorientador: Rand Randall Martins.

Coorientadora: Francine Johanson Azeredo.

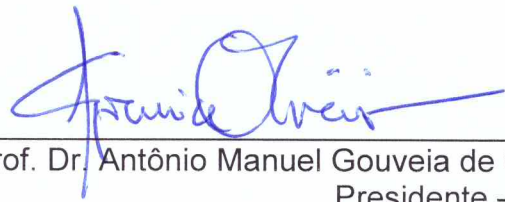
1. Farmacocinética - Tese. 2. Modelagem Populacional - Tese.
3. Pré-eclampsia - Tese. 4. Reação Adversa - Tese. 5. Sulfato de magnésio - Tese. 6. Terapia Intensiva - Tese. I. Oliveira, Antônio Manuel Gouveia de. II. Martins, Rand Randall. III. Azeredo, Francine Johanson. IV. Título.

RN/UF/BS-CCS

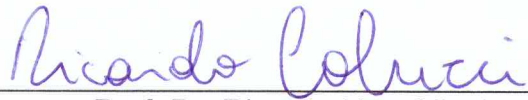
CDU 615.01

FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL E TOXICIDADE DO
SULFATO DE MAGNÉSIO NA PRÉ-ECLAMPSIA

Banca Examinadora:



Prof. Dr. Antônio Manuel Gouveia de Oliveira
Presidente – UFRN



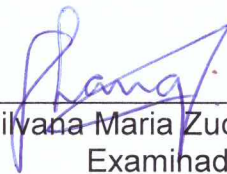
Prof. Dr. Ricardo Ney Oliveira Cobucci
Examinador Externo – UNP



Prof. Dr. Miguel Adelino da Silva Filho
Examinador Externo – UNINASSAU



Profa. Dra. Vivian Nogueira Silbiger
Examinador Interno – UFRN



Profa. Dra. Silvana Maria Zucolotto Langassner
Examinador Interno – UFRN

Natal, 12 de dezembro de 2019

A Deus e meus familiares, que são a minha inspiração e motivo da minha
dedicação

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a todos que contribuíram para a realização dessa tese. O caminho não foi fácil, porém com o auxílio de todos citados, ficou menos difícil.

A Deus que me proporciona fortaleza e a fé de que tudo posso naquele que me fortalece.

A meus familiares que são minha base e me apoiam nas minhas decisões e nos momentos difíceis, dando força e incentivo para continuar, especialmente, a mãe Inêz, que é um exemplo de determinação e garra e a minha filha Aline, que é minha inspiração, por quem procuro ser melhor todos os dias. A meu pai Heronides e meus irmãos Bruno e Juliana, que sempre estiveram ao meu lado. A meu esposo Alex, que sempre acreditou em mim.

Ao meu orientador professor Dr. Antônio Manuel Gouveia e co-orientadores Dr. Rand Randall Martins e Dra. Francine Johansson Azeredo, que me confiaram à execução desse projeto e estiveram ao meu lado orientando e fornecendo os conhecimentos necessários para que o mesmo fosse executado da melhor maneira possível, sem falar do apoio e compreensão em diversos momentos.

A minha amiga e professora Marcela Ururahy que colaborou na execução das análises bioquímicas, sempre me incentivou e torceu por mim.

A equipe multiprofissional da Unidade de Terapia Intensiva Materna da MEJC, especialmente aos enfermeiros (Luzia, Sarah, Rejane, Aline, Elaine, Débora, Marlúzia, Adriana Fonseca, Adriana Batista e Jean) e técnicos de enfermagem (Alexandra, Elidiana, Regina, Rita de Cássia, Agélia, Mônica, Thuísa, Mídia, Margarida) que me acolheram como farmacêutica clínica desde 2010 e colaboraram em várias fases do recrutamento e coleta das pacientes, proporcionando todo o auxílio para a execução desse trabalho, formando uma verdadeira família em todo período que atuei no setor.

Aos profissionais do laboratório, destacando a contribuição de José nas coletas e também do enfermeiro Anderson na urgência da MEJC, vocês foram essenciais para o andamento desse projeto. Registro aqui meu muitíssimo obrigado!

A meus colegas da Unidade de Farmácia Hospitalar, aos quais cito meu amigo Tayne Anderson, que torceram por mim e compreenderam minha ausência em alguns momentos. Muito obrigada pela compreensão e apoio. Marta Pimenta obrigada pela ajuda com as coletas no período noturno.

A Gerência de Ensino e Pesquisa da MEJC, citando a atuação de Dra. Conceição Cornetta e Dra. Janaina Crispim, que atuam com excelência para fornecer as possibilidades de realização da pesquisa no âmbito da MEJC.

A professora Dra. Graça de Almeida que cedeu a centrifuga para realização do processamento da amostra.

As todas as alunas de Farmácia que participaram do projeto (Priscila, Jéssica Cristina, Andreza, Jéssica Beatriz e Rebeca), que estiveram ao meu lado na coleta da assinatura do TCLE e coleta da amostra... Meninas vocês foram muito importantes e vi o quanto vocês aprenderam durante esse período. Hoje fico feliz em saber que estão seguindo o caminho profissional da melhor forma possível.

A todos que direta e/ou indiretamente contribuíram na execução desse projeto deixo registrado o meu “muito obrigada”, sem vocês tudo seria mais difícil. Vocês tornaram a execução desse trabalho POSSÍVEL.

RESUMO

Introdução: O sulfato de magnésio ($MgSO_4$) é o medicamento de escolha para tratar as convulsões na pré-eclampsia (PE). Apesar do amplo uso, a faixa terapêutica varia de 2,0 - 3,5 mmol/L. **Objetivos:** Desenvolver um modelo farmacocinético populacional do $MgSO_4$ na PE avaliando o impacto de covariáveis na sua farmacocinética e estimar a incidência de reações adversas (RAM) em gestantes de alto risco e respectivos fatores de risco. **Métodos:** Em uma coorte prospectiva de pacientes com PE incluídas entre junho de 2016 e fevereiro de 2018 em uso de $MgSO_4$, foram obtidas concentrações séricas de magnésio de 109 pacientes antes da administração e após 2, 6, 12 e 18 horas da dose inicial. O tratamento consistiu em 4g pela via endovenosa de $MgSO_4$ e infusão posterior de 1g/h por 24 horas. Os parâmetros farmacocinéticos populacionais do $MgSO_4$ (*clearance*, volume de distribuição, tempo de meia vida) foram estimados utilizando o software Monolix® Suite 2018 (Lixoft®, Antony, França). Foi estabelecido um modelo farmacocinético incluindo covariáveis demográficas, clínicas e laboratoriais das pacientes. Para a identificação das RAM, 607 pacientes internadas na UTI foram avaliadas diariamente através de busca ativa por anamnese farmacêutica, pesquisa em registros médicos e questionamento da equipe de saúde. As suspeitas de RAM foram classificadas quanto a causalidade pelo algoritmo de Naranjo. A regressão logística foi utilizada para identificar fatores de risco de RAM. Consentimento informado por escrito foi obtido de todas as pacientes. **Resultados:** O modelo farmacocinético que melhor se ajustou os dados foi o de um compartimento com eliminação linear. O *clearance* populacional foi 1,38 L/h, o volume de distribuição 13,3 L e a concentração de magnésio no *baseline* foi de 0,77 mmol/L (1,87 mg/dL). As covariáveis peso e creatinina sérica apresentaram uma influência estatisticamente significativa nos valores de *clearance* e volume de distribuição do magnésio, respectivamente. Quanto ao perfil de RAM em pacientes de alto risco, observou-se uma ou mais RAM em 27,2%, o medicamento mais implicado foi $MgSO_4$ (25,2%), com 44,5% dos pacientes medicados com $MgSO_4$ apresentando RAM, sendo as principais: sonolência (68.6%), reflexo patelar ausente (21.6%) e hipotensão (9,8%). Os fatores de risco relacionados a ocorrência de RAM foram pressão arterial (razão de chances ajustada (aOR) 1,02), nível de hemoglobina (aOR 1,21) e temperatura corporal (aOR 0,71). **Conclusões:** Concluiu-se que gestantes com PE e maior peso corporal apresentam maior volume de distribuição e, conseqüentemente, menor taxa de eliminação do $MgSO_4$, enquanto as com níveis séricos elevados de creatinina têm menor *clearance* e, conseqüentemente, menor taxa de eliminação de $MgSO_4$. As RAMs afetam cerca de um quarto das gestações de alto risco, principalmente devido a administração de $MgSO_4$. Pressão arterial elevada, temperatura corporal mais baixa e a alta concentração de hemoglobina na admissão foram associadas a um aumento no risco de RAM.

Descritores: Terapia intensiva, Farmacocinética, Modelagem Populacional, Pré-eclampsia, Reação Adversa, Sulfato de magnésio

ABSTRACT

Background: Magnesium sulfate (MgSO_4) is the drug of choice to treat seizures in preeclampsia (PE) Despite the wide use, the therapeutic range ranges from 2.0-3.5 mmol/L. Objectives: To develop a population pharmacokinetic (PK) model of MgSO_4 in preeclampsia, evaluating the impact of covariates in its pharmacokinetics, and to estimate the incidence of adverse drug reactions (ADR) in high-risk pregnancy and risk factors of RAM. Methods: Prospective cohort of patients with PE enrolled from June 2016 to February 2018 in use of MgSO_4 . Serum magnesium concentrations were obtained from 109 patients who received 4 g intravenously of MgSO_4 and subsequent infusion of 1 g/h for 24 hours. Blood samples were obtained before administration and after 2, 6, 12 and 18 hours of the initial dose. Population pharmacokinetic parameters of MgSO_4 (*clearance*, volume of distribution, time of half life) were estimated using the Monolix software © 2018 Suite (Lixoft®, Antony, France). A pharmacokinetic model including demographic, clinical and laboratory covariates of patients was developed. For the identification of ADR, 607 patients hospitalized in the ICU were evaluated daily through active search by pharmaceutical anamnesis, medical chart review and interviews with the healthcare team. Suspected ADR were classified about causality with Naranjo's algorithm. Univariate and multivariate logistic regression was used to identify risk factors of ADR. Written informed consent was obtained from all patients. Results: The PK model that best adjusted the data was the one compartment with linear elimination. The population *clearance* was 1.38 L/h, the volume of distribution was 13,3 L and the baseline magnesium concentration was 0,77 mmol/L (1,87 mg/dL). The covariates body weight and serum creatinine have shown a statistically significant association with magnesium *clearance* and volume of distribution, respectively. Regarding ADR in high-risk pregnancy, one or more ADR were observed in 27.2%, the most implicated drug was MgSO_4 (25.2%) with 44.5% of patients administered MgSO_4 experiencing ADR, most often somnolence (68.6%), absent patellar reflex (21.6%) and hypotension (9.8%). Risk factors of ADR were blood pressure (adjusted odds-ratio (aOR) 1.02), haemoglobin level (aOR 1.21) and body temperature (aOR 0.71). Conclusion: The pharmacokinetics of MgSO_4 in pregnant women with PE are significantly affected by serum creatinine and body weight. Pregnant women with PE and higher body weight have a higher volume of distribution and, consequently, a lower elimination rate of MgSO_4 . Pregnant women with PE and higher serum creatinine value show lower *clearance* and, therefore, lower magnesium sulfate elimination rate. ADR affect about one fourth of high-risk pregnancies, mainly due to MgSO_4 administrations. High blood pressure, lower body temperature, and high haemoglobin concentration on admission were associated with increased risk of ADR.

Key-words: Intensive care, Pharmacokinetics, Pre-eclampsia, Adverse Drug Reaction, Magnesium Sulfate.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Fisiopatologia da PE	26
FIGURA 2 – Sinais e sintomas de toxicidade ao MgSO ₄	33
FIGURA 3 – Comparação entre farmacocinética tradicional e populacional	36
FIGURA 4 – Fluxograma dos estudos 1 e 2	40
FIGURA 5 – Diagrama de fluxo do processo de investigação de ocorrência de RAM	48
FIGURA 6 – Correlação concentração plasmática observada X concentração plasmática populacional e individual	52
FIGURA 7 – Distribuição dos resíduos	55
FIGURA 8 - Gráfico de verificação dos valores preditos (VPC, visual predictive check)	56

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Parâmetros farmacocinéticos do MgSO ₄	31
TABELA 2 – Sinais, sintomas e manejo da toxicidade ao MgSO ₄	34
TABELA 3 – Características das pacientes do estudo que receberam MgSO ₄	50
TABELA 4 – Análise estatística dos diferentes modelos avaliados	51
TABELA 5 - Parâmetros populacionais do MgSO ₄ estimados	53
TABELA 6 - Análise covariáveis com os melhores modelos PopK	54
TABELA 7 - Características da população do estudo	58
TABELA 8 - Medicamentos associados à ocorrência de RAM em gestantes de alto risco	59
TABELA 9 - Incidência cumulativa de RAMs em gestantes de alto risco	60
TABELA 10 - Análise de regressão uni e multivariada dos fatores associados com a ocorrência de RAM	62

LISTA DE ABREVIATURAS

Cl	<i>Clearance</i>
ed.	Edição
MgSO ₄	Sulfato de magnésio
tab.	tabela

LISTA DE SIGLAS

AIC	<i>Akaike information criteria</i>
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
EV	Endovenosa
HELLP	<i>Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets</i>
IC	Índice de Confiança
IMC	Índice de Massa Corpórea
IWRES	Resíduos individuais ponderados
LL	<i>Log Likelihood</i>
MEJC	Maternidade Escola Januário Cicco
NMDA	N- metil D- aspartato
NPDE	Erros Preditos Normalizados
OR	<i>Odds Ratio</i>
PD	Farmacodinâmica
PE	Pré-eclampsia
PEG	Pré-eclampsia Grave
PK	Farmacocinética
Pop-PK	Farmacocinética populacional
WRES	Resíduos Ponderados
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RCIU	Restrição de Crescimento Intra-Uterino
SHG	Síndromes Hipertensivas Gestacionais
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VPC	<i>Visual Predictive Check</i>
UTIM	Unidade de Terapia Intensiva Materna

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	22
2 REVISÃO DE LITERATURA	24
2.1 PRÉ-ECLAMPSIA.....	24
2.1.1 Epidemiologia.....	24
2.1.2 Fisiopatologia	25
2.1.3 Critérios diagnósticos	27
2.1.4 Tratamento	28
2.2 SULFATO DE MAGNÉSIO NA PRÉ-ECLAMPSIA	29
2.2.1 Farmacocinética e farmacodinâmica do MgSO ₄	30
2.2.2 Mecanismo de ação.....	31
2.2.3 Reações adversas ao MgSO ₄	32
2.3 FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL (Pop - PK).....	34
2.3.1 Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PK-PD) do MgSO ₄	37
3 OBJETIVOS.....	39
3.1 OBJETIVO GERAL.....	39
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
4 METODOLOGIA	40
4.1 LOCAL DO ESTUDO	41
4.2. ESTUDO 1	41
4.3. ESTUDO 2	45
...4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	48
5 RESULTADOS.....	50
5.1 ESTUDO 1.....	50
5.1.1 Caracterização da amostra	50

5.1.2 Desenvolvimento e avaliação do modelo farmacocinético populacional	50
5.1.3 Avaliação das covariáveis	53
5.1.4 Simulações.....	54
5.2 ESTUDO 2.....	57
6 DISCUSSÃO	63
6.1 ESTUDO 1	63
6.2 ESTUDO 2.....	66
7 CONCLUSÕES	70
REFERÊNCIAS.....	71
APÊNDICE A	80
APÊNDICE B	82
ANEXO A – ACEITE DO ARTIGO.....	102
ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO PRINCIPAL.	103
ANEXO C – RELATÓRIO DE PESQUISA CNPQ	104
ANEXO D- CERTIFICADO DE TRABALHO APRESENTADO EM CONGRESSO	105
ANEXO E- ALGORITMO DE NARANJO (INCLUIR).....	106

1 INTRODUÇÃO

A pré-eclampsia (PE) é uma doença multifatorial incluída nas síndromes hipertensivas da gestação. Caracteriza-se por aumento da pressão arterial e proteinúria após a 20ª semana de gestação (EL-KHAYAT *et al.*, 2015; MOL *et al.*, 2016). Definições recentes incluem também disfunção de órgãos maternos, como insuficiência renal, comprometimento hepático, complicações hematológicas, neurológicas, disfunção uteroplacentária ou restrição de crescimento fetal (MOL *et al.*, 2016). A eclampsia é a forma convulsiva da pré-eclampsia e afeta 0,1% de todas as gestações (KATTAH; GAROVIC, 2013). Nos EUA, a PE e eclampsia estão entre as quatro principais causas de mortalidade materna, ocorrendo 1 morte materna para 100.000 nascidos vivos (ROSSER; KATZ, 2013). Estima-se que a PE é uma das principais causas de mortalidade materna no Brasil, sendo responsável por 37% das causas de morte obstétrica direta (CAVALLI *et al.*, 2009).

O sulfato de magnésio ($MgSO_4$) é o medicamento de escolha para tratamento das convulsões na PE. A Organização Mundial de saúde (OMS) considera o $MgSO_4$ como um medicamento eficaz, seguro e de baixo custo na profilaxia de convulsão ou tratamento da PE grave e eclampsia (SMITH *et al.*, 2013; WHO, 2011). Embora não haja consenso sobre a concentração de magnésio para prevenir ou tratar convulsões na PE/eclampsia, concentrações séricas entre 2 a 3,5 mmol/L (4,9 – 8,5 mg/dL) são consideradas terapêuticas (OKUSANYA *et al.*, 2016). Porém, dependendo dos níveis de magnésio alcançados, as reações adversas podem ser menos ou mais comuns. Portanto, o regime ideal de $MgSO_4$ deve ser uma dose que protege contra eclâmpsia com reações adversas mínimas (PASCOAL *et al.*, 2019).

Como a concentração terapêutica ótima do magnésio sérico não está totalmente estabelecida, a monitorização da sua administração é realizada através da vigilância de manifestações de toxicidade com a ocorrência de reações adversas, tais como a perda do reflexo patelar, visão turva, sonolência, fala arrastada, paralisia muscular, depressão respiratória e parada cardíaca (HART; SIBAI, 2013). Considerando que a subdosagem do sulfato de magnésio pode aumentar o risco de um desfecho desfavorável da PE (quadros convulsivos) e que a superdosagem pode resultar em toxicidade materna/fetal, dados de estudos farmacocinéticos (PK) e

farmacodinâmicos (PD) são essenciais para estabelecer regimes de tratamento otimizados, possibilitando a individualização da terapia (BROOKFIELD *et al.*, 2015).

Estudos farmacocinéticos populacionais têm por finalidade o desenvolvimento de modelos que possibilitem a identificação de fontes de variabilidade da concentração sérica dos medicamentos e a quantificação dos seus efeitos, assim como a identificação de fatores fisiopatológicos mensuráveis que provoquem alterações na relação dose-concentração e a determinação da extensão destas alterações para que, se estiverem associadas a mudanças clinicamente significativas no índice terapêutico, a dosagem possa ser adequadamente modificada (CHARLES, 2014; U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1999). As associações previstas pelos modelos entre as características do paciente e diferenças na farmacocinética podem ser utilizadas na prática clínica para individualizar a farmacoterapia (CHARLES, 2014). Porém, na literatura existem poucos estudos sobre a farmacocinética populacional do sulfato de magnésio na PE (BROOKFIELD *et al.*, 2015; CHUAN *et al.*, 2000.; DU *et al.*, 2018.; LU *et al.*, 2002.; OKUSANYA *et al.*, 2015). Sendo assim, o objetivo desse estudo é desenvolver um modelo farmacocinético populacional do sulfato de magnésio na pré-eclampsia (PE) e avaliar as reações adversas de medicamentos implicados na ocorrência de RAMs em gestantes de alto risco sob terapia intensiva

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PRÉ-ECLAMPSIA

2.1.1 Epidemiologia

A PE é uma síndrome específica da gestação que afeta 3-5% das gestantes, sendo uma das principais causas de mortalidade materna, fetal e neonatal, especialmente em países em desenvolvimento (MOL *et al*, 2016). Em uma revisão sistemática, foi verificado que 4,6% (IC 95% 2,7-8,2) das gestações em todo o mundo foram complicadas pela PE (ABALOS; CUESTA; GROSSO, 2013). A prevalência de PE nos Estados Unidos é de aproximadamente 3,4%, sendo 1,5 vezes maior nas primeiras gestações (ANANTH; KEYES; WAPNER; 2013). Mulheres com PE estão em risco aumentado de complicações obstétricas ou médicas com risco de morte. Em todo o mundo, 10 a 15 % das mortes maternas diretas (ou seja, resultantes de complicações obstétricas da gravidez) estão associadas a PE/eclampsia (DULEY, 2009). No Brasil, a PE é responsável por 37% das mortes obstétricas diretas (CAVALLI *et al.*, 2009).

Atualmente, a incidência de eclampsia em países desenvolvidos é significativamente menor do que nos demais países, devido a cuidados pré-natais e diagnóstico precoce da PE (BERHAN; BERHAN, 2015). Em casos mais severos, as convulsões na eclampsia podem ocorrer no período anterior ao parto (38 a 53%), intra-parto e no puerpério (11 a 44%). A maioria dos casos de eclampsia no puerpério ocorre 48 h após o parto, podendo acontecer até 23 dias após o parto. Além da alta taxa de mortalidade materna, a eclampsia é responsável por significativa morbidade e mortalidade perinatal (5,6 a 11,8%) e prematuridade (50%) (HART; SIBAI, 2013).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da PE incluem história anterior, nuliparidade, diabetes pré-gestacional, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, história familiar de PE e gestação múltipla (BARTSCH, MEDCALF, PARK, 2016). A PE associa-se também aos extremos de idade materna, pobreza, histórico familiar e pessoal de distúrbios hipertensivos. Assim, estratégias para reduzir a incidência de PE incluem a prevenção de gravidez não intencional, particularmente nos extremos da faixa etária reprodutiva e serviços de planejamento familiar acessíveis (MOL *et al*, 2016).

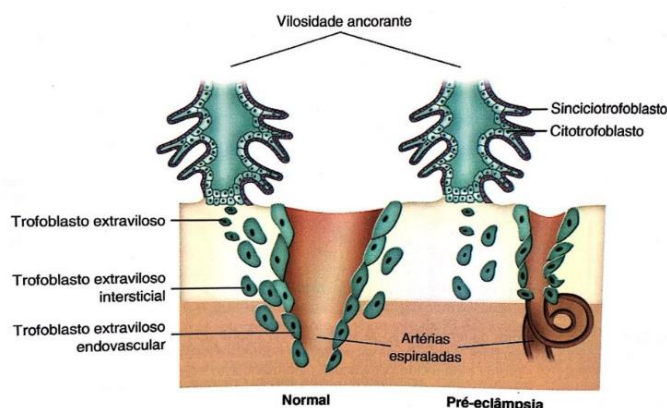
Estudos recentes mostram que há evidências de prevenção da PE em gestantes com fatores de risco com o uso de ácido acetilsalicílico (aspirina). Uma revisão sistemática e metanálise realizada com 18.907 participantes no período de 1985 a junho de 2017, considerando os riscos relativos calculados com intervalos de confiança de 95% (IC), concluiu que a administração de aspirina abaixo de 16 semanas de gestação e em uma dose de ≥ 100 mg, reduz o risco de PE pré-termo em aproximadamente 70% (ROBERGE; BUJOLD; NICOLAIDES, 2018).

2.1.2 Fisiopatologia

A PE é uma desordem multissistêmica relacionada a fatores genéticos e ambientais, porém sua causa permanece sem esclarecimento e o único tratamento definitivo conhecido é a retirada da placenta e do feto (GATHIRAM; MOODLEY, 2016). Caracteriza-se por uma resposta vascular anormal à placentação associada a um aumento da resistência vascular sistêmica, aumento da agregação plaquetária, ativação do sistema de coagulação, disfunção celular endotelial e disfunção renal, sendo o extremo de uma condição inflamatória presente na gestação (RYLANDER, 2014).

A predisposição genética manifesta-se pela identificação de variações genéticas específicas relacionadas a PE; relacionadas a trombofilia, inflamação, estresse oxidativo e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (MOL *et al*, 2016). Contudo, a hipótese central é que a PE decorre de uma exacerbação dos fatores anti-angiogênicos em detrimento dos pro-angiogênicos, sendo a principal consequência uma remodelação defeituosa nas artérias espiraladas da placenta e consequente isquemia. Esse desequilíbrio a favor dos fatores antiangiogênico, como a tirosina quinase 1 (sFlt-1) e endogлина, resulta em disfunção endotelial vascular materna generalizada, afetando todos os sistemas de órgãos maternos (hematológico, neurológico, cardíaco, pulmonar, renal e hepático) (MAGPIE TRIAL, 2006).

Figura 1 – Fisiopatologia da PE



Fonte: MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2014

Existem subtipos de PE, caracterizados pelo tempo de início de aparecimento da doença, reconhecendo-se os seguintes subtipos: (1) precoce, onde os sinais clínicos da doença aparecem antes das 34 semanas de gestação, sendo o responsável pelo aumento das taxas de morbidade e mortalidade materna e fetal, (2) prematura, com início antes das 37 semanas de gestação; (3) tardio, onde os sinais clínicos da doença aparecem a partir das 34 semanas de gestação; (4) termo, com início após a 37ª semana de gestação (HARMON; HUANG; UMBACH, 2015; LINSOKOVA; JOSEPH, 2013.; POON *et al.*, 2019).

A principal característica patológica da PE precoce é a incompleta transformação das artérias espiraladas resultando em hipoperfusão da placenta e reduzida oferta de nutrientes para o feto, resultando em sinais de restrição de crescimento fetal intra-uterino (RCIU). Já na PE de início tardio, as artérias em espiral têm ligeira alteração de diâmetro e não há sinais de RCIU, havendo em alguns casos hiperperfusão da placenta. Logo, a PE precoce e tardia têm diferentes caminhos etiológicos e fisiopatológicos (GATHIRAM; MOODLEY, 2016).

Aproximadamente 25% das mulheres afetadas desenvolvem um ou mais dos seguintes sintomas inespecíficos, que caracterizam o espectro grave da doença e impõem a necessidade de avaliação urgente e possível parto: cefaleia, distúrbios visuais, dor epigástrica, náuseas, vômitos, alteração do estado mental e dispneia. As complicações neurológicas incluem convulsões, acidente vascular cerebral ou alterações neurológicas isquêmicas, cegueira cortical, descolamento de retina e

encefalopatia posterior reversível. O comprometimento hepático inclui disfunção hepática e o renal a insuficiência renal aguda exigindo diálise. As complicações cardíacas incluem infarto do miocárdio e edema pulmonar. As mulheres podem também apresentar coagulação intravascular disseminada e complicações relacionadas com a placenta, como a ab-rupção (MOL *et al*, 2016; SIBAI, 2008).

A pré-eclâmpsia grave (PEG) também pode se apresentar como Síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets*), caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, disfunção hepática e trombocitopenia, com ou sem proteinúria ou hipertensão grave. A síndrome HELLP frequentemente tem um início agudo, com deterioração rápida da condição materna, e um terço dos casos se apresentando antes de 28 semanas de gestação. Complicações fetais incluem restrição de crescimento, natimorto, morte neonatal e complicações associadas à prematuridade do parto pré-termo.(GATHIRAM; MOODLEY, 2016; KATTAH; GAROVIC, 2013; MOL *et al*, 2016; NALJAYAN; KARUMANCHI, 2013).

2.1.3 Critérios diagnósticos

O diagnóstico de PE é realizado em uma mulher anteriormente normotensiva com início de hipertensão arterial (pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg em pelo menos duas ocasiões com pelo menos quatro horas de intervalo) e proteinúria, após 20 semanas de gestação. Na ausência de proteinúria, o diagnóstico ainda pode ser feito se a hipertensão for acompanhada por sinais ou sintomas de disfunção significativa de órgãos (disfunção útero-placentária, complicações neurológicas e hematológicas, distúrbios visuais, cefaleia, dor epigástrica, comprometimento hepático, insuficiência renal progressiva, edema pulmonar) e restrição do crescimento fetal (ACGO, 2019.; PAYNE; MAGEE; von DADELSZEN, 2011.; VISINTIN; MUGGLESTONE; ALMERIE, 2010.; MAGEE; PELS; HELEWA, 2014).

2.1.4 Tratamento

As manifestações da PE severa devem ser tratadas de acordo com as recomendações da OMS (2011). A gestão global da doença inclui o monitoramento atento da mulher e feto, controle da hipertensão aguda, prevenção de convulsões em mulheres com PE e prevenção de recorrência de convulsões na eclampsia (SMITH *et al.*, 2013).

O tratamento mais efetivo da PE é a retirada da placenta, porém o tratamento da hipertensão materna beneficia a mãe, e podendo levar a restrição de crescimento fetal, evita o óbito fetal. A decisão de retirada fetal baseia-se no equilíbrio entre os riscos maternos e fetais de continuação da gravidez e os riscos neonatais de terminação da gravidez (KATTAH; GAROVIC., 2013).

As diretrizes internacionais recomendam fortemente medicamentos anti-hipertensivos para hipertensão grave durante a gravidez. Medicamentos orais (nifedipino e/ou metildopa) ou intravenosas (hidralazina ou labetalol a cada 15-30 min) possibilitam o controle de pressão em pelo menos 80% das mulheres. As complicações da PE podem ocorrer em um período de 48h pós-parto e devem ser tratadas com labetalol, hidralazina e nifedipino (1° linha de escolha) (MOL *et al.*, 2016).

O sulfato de magnésio (MgSO₄) é o medicamento considerado mais eficaz, seguro, baixo custo-benefício para prevenir a eclampsia, que é o quadro de agravamento de PE, com comprometimento neurológico e desenvolvimento de convulsões. A eficácia do MgSO₄ foi descrita em dois grandes estudos - *Eclampsia Trial Collaborative Group* em 1995 e o *Magpie Trial* em 2002 (SMITH *et al.*, 2013). O nível terapêutico mínimo de 2 mmol/L (4,9 mg/dL) foi sugerido com base na clínica e em estudos observacionais, ao invés de estudos de dose-resposta (OKUSANYA *et al.*, 201

2.2 SULFATO DE MAGNÉSIO NA PRÉ-ECLAMPSIA

O $MgSO_4$ é um dos medicamentos intravenosos mais comumente prescritos em obstetrícia, sendo utilizado para profilaxia de convulsão em PE severa e eclampsia (HART; SIBAI, 2013; BROOKFIELD *et al*, 2015; OKUSANYA *et al.*, 2016), tocólise na ameaça de parto prematuro e neuroproteção do feto pré-termo antes da 32ª semana de gestação (BROOKFIELD *et al*, 2015).

O $MgSO_4$ foi introduzido na prática clínica em 1925 por Lazard, que o utilizou para o controle de crises convulsivas. Sibai e colaboradores (1984) propuseram o aumento da dose de ataque endovenosa do $MgSO_4$ para 6 gramas, seguidos de 2g/h endovenoso. *The Eclampsia Trial (1995)*, um ensaio clínico multicêntrico comparou a utilização do $MgSO_4$ com outros anticonvulsivantes (diazepam e fenitoína), e verificaram a superioridade do $MgSO_4$ no controle de crises convulsivas recorrentes na PE. O *Magpie Trial (2002)* trouxe evidência científica substancial na prevenção e tratamento da recorrência das convulsões na eclampsia, foi verificada redução de 50% de convulsões na PE e redução do risco de morte materna.

Em uma meta-análise de ensaios randomizados de mulheres com PE (qualquer gravidade), o $MgSO_4$ foi mais eficaz para a prevenção de uma primeira convulsão do que o placebo/nenhum tratamento (Risco Relativo (RR) 0,41, 95% intervalo de confiança (IC) de 95% 0,29-0,58; seis ensaios, 11.444 mulheres), fenitoína (RR 0,08, IC 95% 0,01-0,60; três ensaios, 2291 mulheres), ou um medicamento anti-hipertensivo sozinho (nimodipina, RR 0,33, IC 95% 0,14-0,77; um ensaio, 1650 mulheres). $MgSO_4$ de magnésio resultou em uma redução não estatística, mas potencialmente importante, na morte materna (RR 0,54, IC 95% 0,26-1,10) e um ligeiro aumento nos partos cesáreos (RR 1,05, IC 95% 1,01-1,10), sem diferença na taxa de natimorto ou óbito neonatal (RR 1,04, IC 95% 0,93-1,15) ou morbidade materna grave (RR 1,08, IC 95% 0,89-1,32) (DULEY; GULMEZOGLU; HENDERSON-SMART; CHOU, 2010).

Os regimes de Zuspan e Pritchard são aceitos internacionalmente como regimes padrão com base na sua eficácia clínica, comprovada nos dois maiores ensaios executados (LU; NIGHTINGALE, 2000; ZUSPAN, 1966). Embora estes estudos tenham mostrado eficácia clínica comparável para os regimes de administração intramuscular (Pritchard) e endovenosa (Zuspan), destacou-se a falta de concordância sobre a dose mínima eficaz para a prevenção e tratamento da

eclampsia (OKUSANYA *et al.*, 2016). O regime de Zuspan é baseado em uma dose de ataque endovenosa de 4 g, seguida de uma dose de manutenção de 1 ou 2 g/h; o regime de Pritchard consiste em dose de ataque endovenosa de 4 g, seguida de uma dose de manutenção de 10 g intramuscular em cada nádega, com administração de 4 g por via intramuscular a cada 4 h (LONG *et al.*, 2017; LU; NIGHTINGALE, 2000; ZUSPAN, 1966).

Embora não haja consenso sobre a concentração de magnésio necessário para prevenir ou tratar convulsões na PE/eclampsia, concentrações séricas entre 2 e 3,5 mmol/l (4,9 - 8,5 mg/dL) são consideradas terapêuticas e aplicadas na prática clínica há décadas. Porém, os esquemas terapêuticos de Zuspan e Pritchard apresentam dificuldade para atingir estes valores de referência, sugerindo que a concentração terapêutica mínima efetiva pode ser mais baixa do que as concentrações preconizadas (OKUSANYA *et al.*, 2016).

2.2.1 Farmacocinética e farmacodinâmica do MgSO₄

Após administrado, o MgSO₄ liga-se em torno de 40% às proteínas plasmáticas. O íon magnésio livre difunde-se para o espaço extravascular-extracelular e ossos, atravessando a placenta, membranas fetais e fluido amniótico. Em gestantes, o volume de distribuição permanece constante após 3 a 4 horas de administração com uma taxa de 0,250 a 0,442 L/Kg (Tabela 2). O magnésio é quase exclusivamente excretado na urina, com 90 % da dose sendo excretada nas primeiras 24 horas após a administração endovenosa. A meia-vida do MgSO₄ em pacientes com normal função renal é de 4 horas; se a taxa de filtração glomerular estiver diminuída, a meia-vida aumenta (LU; NIGHTINGALE, 2000).

Tabela 1- Parâmetros farmacocinéticos do MgSO₄

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DO MgSO₄	VALOR
Ligação a proteínas plasmáticas	40 %
Volume de distribuição	0,250 a 0,442L/Kg
Tempo de meia-vida	4 horas
Excreção	90% renal

FONTE: LU; NIGHTINGALE, 2000

Como a dose terapêutica do MgSO₄ para tratamento da PE não foi estabelecida, os níveis terapêutico e tóxico dependem da concentração de magnésio no plasma. A concentração de 1,8 a 3,0 mmol/L (4,4 a 7,3 mg/dL) tem sido sugerida para o tratamento de convulsões na PE. O primeiro sinal de toxicidade é a perda de reflexo patelar que ocorre em concentrações de 3,5 a 5,0 mmol/L (8,5 a 12,1 mg/dL). A paralisia respiratória em torno de 5,0 a 6,5 mmol/L (12,1 a 15,8 mg/dL) e a parada cardíaca com concentrações acima de 12,5 mmol/L (15,8 mg/dL) (LU; NIGHTINGALE, 2000).

2.2.2 Mecanismo de ação

Apesar de pouco esclarecida, a origem das convulsões em mulheres com PE aparentemente resulta de uma redução do fluxo sanguíneo cerebral, vasoespasmo intenso, proveniente da disfunção endotelial ocasionada por lesões mediadas por radicais livres, e aumento da sensibilidade para substâncias pressoras. Nesse sentido, o MgSO₄ aumenta a produção da prostaciclina, um vasodilatador endotelial. Dessa forma, o magnésio atua como um potente vasodilatador, especialmente na vasculatura cerebral, e a administração de MgSO₄ para mulheres com PE aumenta o fluxo de sangue do cérebro quando medido através de um exame de Doppler da artéria média cerebral (LU; NIGHTINGALE, 2000).

Uma possível ação do MgSO₄ como inibidor do receptor de N- metil D- aspartato (NMDA) tem sido considerada. O NMDA é um receptor excitatório e seus agonistas podem alterar a excitabilidade neuronal e produzir convulsões. O receptor NMDA tem o seu canal bloqueado por íons de magnésio e tem sido demonstrado que a atividade anticonvulsivante de MgSO₄ pode ser mediada parcialmente pelo bloqueio ou supressão da ativação de receptores NMDA (HALLAK, 1998.; COTTON; HALLAK; JANUSZ, 1993; LU; NIGHTINGALE, 2000).

2.2.3 Reações adversas ao MgSO₄

Estima-se que mais de 700.000 recém-nascidos nos Estados Unidos a cada ano são expostos ao MgSO₄ após a administração materna e, mesmo com protocolos para evitar possíveis efeitos indesejados, alguns efeitos adversos são observados na mãe e em recém-nascidos (BROOKFIELD *et al*, 2015).

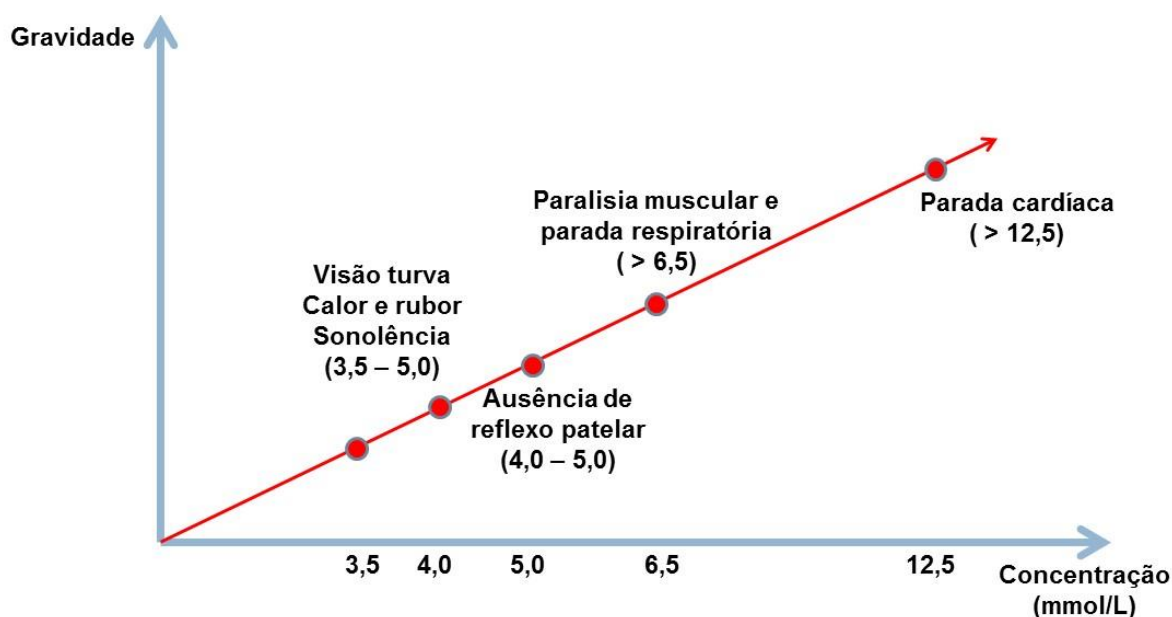
Não há uma correlação estreita entre os níveis séricos de magnésio (magnesemia) e sinais clínicos de toxicidade. Logo, os parâmetros de monitorização da terapia do MgSO₄ são baseados, sobretudo, nos sinais e sintomas de toxicidade clássicos: avaliação neurológica (nível de alerta e reflexo patelar), frequência respiratória e débito urinário (HART; SIBAI, 2013; SMITH *et al.*, 2013; LU; NIGHTINGALE, 2000).

Repercussões neurológicas e respiratórias devem-se à diminuição da liberação da acetilcolina através do bloqueio dos canais de cálcio promovido pela alta magnesemia, acarretando menor excitabilidade muscular, sendo a avaliação do reflexo patelar um importante parâmetro para monitorização da terapia (BERDAI ; LABIB, 2016; SMITH *et al.*, 2013). Um outro parâmetro é o débito urinário diminuído, elevando o risco de toxicidade, já que o magnésio é exclusivamente eliminado pelos rins e pacientes com oligúria são vulneráveis ao acúmulo de MgSO₄ no organismo (SMITH *et al.*, 2013).

Entre as reações adversas leves estão desconforto no local da administração, rubor e calor, que podem ser minimizados por meio de uma administração mais lenta com tempo de infusão controlado (USMAN *et al.*, 2017). Os estudos relataram ainda (Figura 3) náuseas, vômitos, miastenia, sonolência e tontura como reações leves

(concentração sérica de magnésio 3,5 a 5,0 mmol/L, ou 8,5 a 12,1 mg/dL) (LU; NIGHTINGALE, 2000; SMITH *et al.*, 2013). Efeitos adversos mais graves, porém mais raros, geralmente associado com um sobredosagem, incluem perda do reflexo patelar (concentração sérica de magnésio 4 a 5 mmol/L equivalente a 9,7 a 12,2 mg/dL), depressão respiratória e edema pulmonar (> 6,5 mmol/L equivalente a 15,8 mg/dL) e parada cardíaca acima de 12,5 mmol/L (30,4 mg/dL) (LU; NIGHTINGALE, 2000; SMITH *et al.*, 2013; USMAN *et al.*, 2017). Nesse caso, o gluconato de cálcio (10 a 20 mL de uma solução de 10%) deve ser administrado como um antídoto em caso de toxicidade ao MgSO₄ (USMAN *et al.*, 2017) ou mesmo ser considerada a suspensão da terapia (Tabela1). A oligúria é uma complicação da PE, não sendo considerada uma reação adversa ao MgSO₄ (SMITH *et al.*, 2013).

Figura 2 – Sinais e sintomas de toxicidade do MgSO₄



FONTE: Autoria própria

Tabela 2 – Sinais, sintomas e manejo da toxicidade ao magnésio

SINAIS E SINTOMAS DA TOXICIDADE DO MAGNÉSIO		
Manifestações	Concentração (mmol/L)	Manejo da toxicidade
Visão turva	3,5 – 5,0	Controle do tempo de infusão
Calor e rubor	3,5 – 5,0	Controle do tempo de infusão
Sonolência	3,5 – 5,0	Controle do tempo de infusão
Perda de reflexo patelar	4,0 – 5,0	Suspensão do medicamento
Paralisia muscular	>6,5	Administração gluconato de cálcio 1g EV – assistência ventilatória – intubação
Parada respiratória	>6,5	Administração gluconato de cálcio 1g EV – assistência ventilatória – intubação
Parada cardíaca	>12,5	Administração gluconato de cálcio 1g EV – assistência ventilatória – intubação

FONTE: Adaptado de HART *et al*, 2013.

2.3 FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL (Pop - PK)

A farmacocinética de um fármaco refere-se ao percurso do medicamento no organismo. Isso inclui a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, sendo esses processos descritos por modelos matemáticos (CHARLES, 2014).

A gestação promove as seguintes alterações fisiológicas: (a) ganho de peso variável, sendo 80% correspondente a água; (b) diminuição da concentração plasmática de albumina; (c) aumento da atividade do sistema microsomal hepático e (d) aumento da taxa de filtração glomerular. Todas essas alterações influenciam na farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos, levando a alterações nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, como também no efeito tóxico e terapêutico de medicamentos (FREYER, 2008).

A farmacocinética populacional é o estudo da variabilidade das concentrações de fármacos entre indivíduos (voluntários saudáveis ou pacientes) que recebem um determinado medicamento, considerando características do próprio indivíduo, tais como: idade, função renal ou estágio da doença (EWP, 2007) e baseia-se no princípio de que o perfil de concentração versus tempo é específico de cada indivíduo, podendo ser descrito como uma equação matemática (TEUSCHER, 2011).

A farmacocinética populacional busca identificar os fatores fisiopatológicos mensuráveis que causam alterações na relação dose-concentração e a extensão dessas mudanças, além de verificar se essas alterações estão associadas com mudanças clinicamente significativas no índice terapêutico, permitindo ajustar a dosagem de maneira apropriada (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1999).

Estudos farmacocinéticos tradicionais geralmente envolvem múltiplas amostras colhidas em intervalos fixos de voluntários saudáveis. Em contraste, na farmacocinética populacional, os dados são obtidos de pacientes em tratamento com o medicamento, possibilitando identificar e verificar a variabilidade farmacocinética individual, contribuindo para a individualização da terapia (CHARLES, 2014) (Figura 4)

Os estudos farmacocinéticos populacionais são particularmente úteis para descrever a farmacocinética levando em consideração as características individuais, sendo utilizado em populações onde é difícil se aplicar a farmacocinética clássica, tais como, neonatos, crianças, idosos, pacientes com insuficiência renal ou pacientes em terapia intensiva, gestantes e também nas diversas etapas de desenvolvimento de medicamentos (estudos pré-clínicos, ensaios clínicos e no período pós-comercialização) (CHARLES, 2014) (Figura 4).

Figura 3 – Comparação entre farmacocinética tradicional e populacional

FARMACOCINÉTICA			
TRADICIONAL		POPULACIONAL	
APLICAÇÕES	LIMITAÇÕES	APLICAÇÕES	LIMITAÇÕES
Necessita de pequeno nº de indivíduos (8-16)	Realizada em pessoas saudáveis (não representam os pacientes)	Realizada em pacientes em uso do medicamento	Necessita de um grande nº de indivíduos (>40)
Farmacoestatística com cálculos simples	Infrequente realizar em crianças e neonatos	Podem acomodar desenhos de estudo flexíveis que acontecem durante o tratamento	Análise estatística é complexa
Desenho do estudo fixo – minimizar erros de amostragem	Requer múltiplas amostras (>20 por pessoa)	Necessita de poucas amostras por paciente	Requer a coleta, compilação e análise de muitos dados
	Não quantifica a Influencia de covariáveis na resposta farmacocinética	Permite selecionar e quantificar covariáveis para explicar a variabilidade	Construção do modelo pode ser tediosa e demorada. Sendo o diagnóstico do modelo complexo e demorado.
	Não quantifica a variabilidade farmacocinética entre indivíduos	Permite distinguir entre a variabilidade intra e interindividual	Dificuldade com a manipulação de dados ausentes.

FONTE: CHARLES, 2014

2.3.1 Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PK-PD) do MgSO₄

São escassos os estudos que abordam a farmacocinética populacional do MgSO₄ na PE. Chuan *et al* (2001) obtiveram os seguintes parâmetros por meio de um estudo retrospectivo sobre a farmacocinética populacional do magnésio em 116 gestantes com PE: *clearance* (4,28 L/h), volume de distribuição (32,3 L) e concentração basal de magnésio (0,811 mmol/L). Quinze anos depois, Brookfield *et al* (MPH *et al.*, 2015) caracterizaram a farmacocinética de 111 gestantes com PE, obtendo valores de *clearance* (3,98 L/h), volume de distribuição (22,5 L) e concentração de magnésio (2,96 mmol/L ou 7,2 mg/dL). Além disso, observaram que o peso materno e a PE se associavam significativamente com a concentração de magnésio. Por fim, sugeriram que seriam necessários estudos para comparar a proporção de gestantes com nível sérico de magnésio considerado terapêutico após receber uma dose padrão versus dose de sulfato de magnésio baseada no peso da paciente.

Okusanya *et al* (2016) publicaram uma revisão sistemática acerca da farmacocinética do MgSO₄ quando utilizado para o tratamento da PE e eclampsia. Os autores destacaram que 91,5% das pacientes apresentaram diagnóstico de PE; as concentrações basais de magnésio no soro foram consistentemente < 1 mmol/L; a dose de ataque intravenosa entre 4 e 6 g foi associada a uma duplicação da concentração basal de magnésio em 30 minutos após a injeção; a dose de manutenção de 1 g/h produziu concentrações abaixo de 2 mmol/L, enquanto que a manutenção de 2 g/h e também a dose realizada por meio do esquema terapêutico de Pritchard, produziram concentrações entre 2 a 3 mmol/L. O volume de distribuição variou de 13,65 a 49,00L e o *clearance* foi semelhante entre os estudos com resultados de 4,28 a 5,00 L/h. Diante desses resultados, os autores concluíram que a concentração de magnésio no soro para atingir níveis terapêuticos por meio dos esquemas de Zuspan e Pritchard é inferior ao nível aceito, sugerindo a realização de estudos dose-resposta. A definição de protocolos de tratamento do MgSO₄ com a dose individualizada poderá promover a profilaxia da convulsão na PE e a neuroproteção fetal pela maximização dos benefícios da exposição ao MgSO₄, minimizando efeitos indesejados maternos e neonatais (MPH *et al.*, 2015).

Considerando que o manejo de alguns medicamentos, tais como os anti-hipertensivos, permanece pouco estudado na gestação e que as alterações

farmacocinéticas que ocorrem nesse período (aumento do *clearance* e aumento da metabolização hepática), levam a alterações farmacodinâmicas (dose versus resposta), pode haver necessidade de alteração do intervalo de administração e/ou ajuste de dose. Além disso, deve-se considerar que a variabilidade entre as pacientes, pode levar a necessidade de individualização de doses com base na resposta clínica. Dessa forma, conclui-se que a individualização do cuidado com base nas características da gestação, da farmacocinética e farmacodinâmica de fármacos específicos, será provavelmente necessária no período gestacional (EASTERLING, 2014).

Do nosso conhecimento, existem poucos estudos sobre farmacocinética populacional (PK) do sulfato de magnésio na literatura, aproximadamente cinco, sendo ainda mais escassos os estudos de farmacocinética-farmacodinâmica (PK-PD). Lu *et al* (2002) realizaram um estudo de PK-PD, onde incluíram 51 mulheres com PE, com o objetivo de descrever a relação entre a concentração de magnésio e a resposta na pressão sanguínea, verificando que as concentrações de magnésio (2 a 4 mmol/L) propostas para o tratamento da PE produziam redução na pressão arterial sistólica e diastólica. Além disso, salientaram que raramente se atingia a concentração de 2 mmol/L durante as 10 primeiras horas de administração do medicamento em regimes terapêuticos com uma dose de manutenção de 1 g/h. Por outro lado, com uma velocidade de infusão de 3 g/h se atingiria o nível terapêutico, porém também haveria uma concentração > 4 mmol/L nas 10 primeiras horas, o que poderia levar a sérios efeitos adversos. Então, foi concluído que a velocidade de infusão de 2 g/h em regimes endovenoso ou uma dose intramuscular de 4g a cada 4 horas seriam as mais adequadas para atingir o nível terapêutico com uma baixa probabilidade de se obterem concentrações séricas de magnésio excessivas. Os autores concluíram que a realização de estudos clínicos era necessária para confirmar o que foi concluído por meio de simulações.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um modelo farmacocinético populacional do sulfato de magnésio na pré-eclampsia (PE) e avaliar as reações adversas de medicamentos implicados na ocorrência de RAMs em gestantes de alto risco sob terapia intensiva.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o perfil de Reação Adversa a Medicamento (RAM), caracterizar a incidência, fatores associados e medicamentos implicados na ocorrência de RAM em gestantes de alto risco sob terapia intensiva;
- Desenvolver um modelo farmacocinético do sulfato de magnésio na PE considerando características demográficas, clínicas e bioquímicas das pacientes;
- Determinar o impacto de covariáveis que influenciam a farmacocinética desse medicamento;

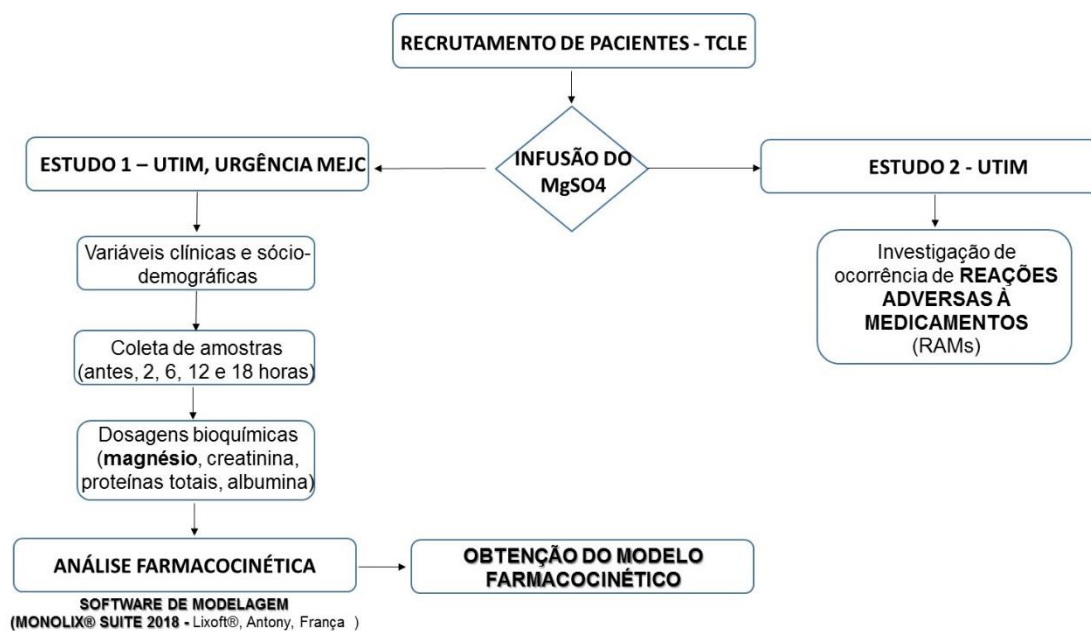
4 METODOLOGIA

O trabalho foi composto por dois estudos (Figura 5):

Estudo 1: O objetivo deste estudo foi o desenvolvimento de um modelo farmacocinético populacional do sulfato de magnésio na PE.

Estudo 2: O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil de Reação Adversa a Medicamento (RAM), caracterizar a incidência, fatores associados e medicamentos implicados na ocorrência de RAM em gestantes de alto risco sob terapia intensiva.

Figura 4 – Fluxograma do estudo 1 e 2



4.1 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi desenvolvido na Unidade de Terapia Intensiva Materna (UTIM) da Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC), a qual faz parte do complexo hospitalar da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). A instituição é a referência em gestação de alto risco, saúde da mulher e cirurgia ginecológica do Rio Grande do Norte (RN). Possui 128 leitos (médio porte), sendo 6 leitos na UTIM. Atende em média 70 pacientes ao mês no serviço de terapia intensiva com diagnóstico de Síndrome Hipertensiva Gestacional (SHG), com uma média de 20 apresentando o diagnóstico de PE grave.

4.2. ESTUDO 1

4.2.1 Desenho do estudo

Estudo observacional, longitudinal e prospectivo.

4.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram convidadas a participar pacientes com PE admitidas consecutivamente na UTIM durante o período de estudo (junho de 2016 a fevereiro de 2018), que apresentassem os seguintes critérios de inclusão: qualquer idade; PE confirmada através de critérios clínicos (pressão sanguínea sistólica ≥ 160 mmHg ou diastólica ≥ 110 mmHg em repouso, em pelo menos duas ocasiões com pelo menos 4 horas de intervalo, após 20 semanas de gestação em mulher com uma pressão sanguínea previamente normal; presença de convulsão inédita ou de início recente; alterações visuais ou neurológicas associadas com hipertensão) e laboratoriais (proteinúria $\geq 0,3\text{g}/24\text{h}$; transaminases duas vezes acima do limite superior da normalidade; creatinina $> 1,1$ mg/dL ou aumento 2x relativamente a um valor anterior na ausência de insuficiência renal; plaquetas $< 100.000/\text{mm}$ (ACGO, 2019; SIBAI, 2008); indicação do uso do sulfato de magnésio e que tenham consentido em participar do estudo mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O recrutamento foi realizado pelos farmacêuticos: TXC (período diurno) e por MDAPC (período noturno). Após assinatura do termo e preenchimento de seguimento

farmacoterapêutico, as coletas foram realizadas de acordo com o período de tempo previsto.

Foram excluídas do estudo, pacientes que apresentassem alguns dos seguintes critérios: obesidade extrema (IMC >40) e obesidade mórbida; diabetes mellitus descompensada (glicose >300mg/dL); gravidez gemelar; parto previsto antes das 18 horas do término da infusão do sulfato de magnésio; contra-indicações do uso do sulfato de magnésio: miastenia gravis ou outra desordem neuromuscular; Insuficiência renal; hipermagnesemia; hipocalcemia; hipocalcemia; infarto do miocárdio recente; defeito de condução auriculoventricular.

4.2.3 Amostra

O tamanho da amostra necessário para o estabelecimento do modelo farmacocinético populacional atende a critérios de robustez dos parâmetros obtidos em modelos com no máximo dois compartimentos farmacocinéticos. Estimou-se em torno de 100 gestantes com PE, tomando por base trabalhos com metodologias similares (HART; SIBAI, 2013; BROOKFIELD *et al*, 2015; CHUAN *et al*, 2000; LEARY *et al.*, 2015; PLOCK *et al.*, 2015). Para o estudo 1, foram abordadas 136 pacientes, dessas 7 recusaram a participação no estudo, 20 foram não elegíveis, sendo recrutadas 109 pacientes que assinaram o TCLE e se enquadraram dentro dos critérios de inclusão.

4.2.4 Coleta de dados e variáveis

Em todas as pacientes em que se verificou os critérios de inclusão e que não apresentaram nenhum critério de exclusão, foram explicados os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo e foi solicitada a assinatura do TCLE. Os dados sobre as variáveis clínicas e sócio demográficas foram adquiridos em prontuários por pessoal treinado e supervisionado, para obter informações acerca da idade, peso, altura, idade gestacional, história obstétrica, medicamentos prescritos, pressão arterial, temperatura corporal, frequência respiratória, frequência cardíaca, débito urinário, cálcio ionizado, ureia, creatinina, hemograma, proteínas totais e albumina.

Todas as pacientes que iniciaram uma perfusão de $MgSO_4$ (Fabricante: ISOFARMA LOTE:25284501 e 25572301) na dose padrão do protocolo de Zusbam, que é o protocolo utilizado na MEJC (dose de ataque de 4 g por 15 a 20 minutos, seguida de uma dose de manutenção de 1 g/h em infusão intravenosa contínua) foi realizada a dosagem do magnésio sérico da seguinte forma: amostras de 10 mL de sangue materno foram obtidas imediatamente antes, 2 h, 6 h, 12 h e 18 h durante a infusão do $MgSO_4$. Durante a infusão foram pesquisados regularmente e registrados sinais de toxicidade do magnésio, por meio da anamnese farmacêutica, seguimento farmacoterapêutico das pacientes e preenchimento de formulário pelo farmacêutico clínico (figura 6). Após a última coleta de sangue o estudo terminou.

O método empregado para a dosagem do magnésio foi colorimétrico e baseado no princípio de Mann e Yoe (1956). O magnésio foi dosado no soro livre de hemólise em absorvância de 500 nm, sendo estável na amostra 5 dias 15 a 25°C e 14 dias entre 2 e 8°C. O tempo entre a coleta e a dosagem foi em torno de 72 horas e as amostras foram armazenadas em temperatura entre 2 e 8°C. O cuidado na coleta ou para prevenir hemólise foi essencial já que a hemólise se apresenta como uma limitação do método. O uso de amostras hemolisadas poderia levar a resultados falsamente elevados, pois as hemácias contêm três vezes mais magnésio do que o soro ou plasma. O valor de referência para o magnésio sérico é de 1,6 – 2,4 mg/dL. Para cada paciente foi realizada uma dosagem de creatinina, de proteínas totais e albumina. As dosagens citadas, incluindo a de magnésio, foram realizadas através do método colorimétrico usando kits específicos (Labtest®, Brasil). O equipamento utilizado para a realização das análises citadas foi o Labmax Pleno (Labtest®, Brasil).

De acordo com o fabricante, o kit de dosagem do magnésio (Labtest®, Brasil), apresenta o padrão rastreável ao Standard Reference Material (SRM) 929 do National Institute of Standards and Technology (NIST). O resultado de medição é linear até 4,5 mg/dL, havendo necessidade de diluição da amostra para valores maiores. Em relação às características de desempenho, o teste é exato e apresenta uma especificidade metodológica adequada.

4.2.5 Análise de dados

A pesquisa incluiu variáveis demográficas e clínicas (peso, altura, índice de massa corpórea e idade gestacional) e variáveis laboratoriais (dosagem sérica do magnésio, de cálcio ionizado, da creatinina, de proteínas totais e de albumina).

Os parâmetros farmacocinéticos do sulfato de magnésio foram estimados usando abordagem populacional através do *software* Monolix[®] Suite 2016R1 (Lixoft[®], Antony, França).

Com base na análise visual dos dados e em estudos disponíveis na literatura, o modelo que melhor se adequou aos dados foi o de 1-compartimento, com eliminação de primeira ordem linear. Os dados observados de concentração plasmática e a variabilidade interindividual (VII) dos parâmetros foram descritos utilizando uma distribuição normal e log-normal, respectivamente. O modelo foi parametrizado em *clearance* (Cl) e volume de distribuição (V). Os parâmetros farmacocinéticos foram estimados utilizando a aproximação estocástica.

Diferentes modelos de erros foram analisados para explicar a variabilidade do erro residual, incluindo modelo de erro aditivo e proporcional. Os modelos foram comparados considerando os valores de verossimilhança, representados por $-2 \times \log\text{-likelihood}$ (-2LL), para avaliar o mesmo modelo e dos critérios de Akaike (AIC), para avaliar diferentes modelos, sendo que o melhor modelo apresenta valores menores desses parâmetros.

Após estabelecer o modelo base, novos modelos adicionando as covariáveis investigadas no estudo como níveis séricos de albumina e proteína total, creatinina, idade e peso das pacientes foram desenvolvidos.

Durante o desenvolvimento do modelo base até a obtenção do modelo final, os gráficos diagnóstico que mostram o ajuste dos dados observados ao modelo desenvolvido também foram avaliados. Portanto, foram avaliados os gráficos que correlacionam as concentrações plasmáticas observadas com as concentrações plasmáticas individuais ou populacionais preditas; gráficos de distribuição dos resíduos populacionais (WRES e CWRES, respectivamente) e a distribuição dos erros preditos normalizada (NPDE). Além disso, para avaliar se simulações realizadas a partir do modelo desenvolvido são capazes de reproduzir a mediana e a variabilidade

dos dados observados foi gerado um gráfico para verificação dos dados preditos (VPC, *visual predictive check*), o qual apresenta os percentis 5, 50 e 95 dos dados observados e dos dados simulados.

4.3. ESTUDO 2

4.3.1 Desenho do estudo

Estudo observacional, longitudinal e prospectivo em coorte.

4.3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram convidadas a participar deste estudo todas as gestantes admitidas na UTI no período de junho de 2016 a dezembro de 2017 e que deram, ou seus representantes legais, consentimento informado por escrito. Foram excluídas as pacientes com tempo de hospitalização inferior a 24 horas e as que foram readmitidas na terapia intensiva. Algumas pacientes também participaram do estudo 1.

4.3.3 Amostra

Para cálculo do tamanho da amostra, 600 pacientes foram incluídas para permitir estimativas de proporções com um erro máximo de $\pm 4,0\%$ com confiança de 95%.

4.3.4 Coleta de dados e variáveis

O desfecho primário foi a ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAM), definida como efeito nocivo, indesejado, e que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico, tratamento de morbidades ou para modificação de uma função fisiológica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1992).

Foram coletados dados clínicos relacionados à gestação atual (idade, peso, período da gestação, tempo de internação e diagnóstico) e anteriores (número de

gestações, abortos e acompanhamento pré-natal). Na admissão na terapia intensiva, foram coletados parâmetros clínicos (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura), bioquímicos (ureia, creatinina, ácido úrico, aminotransferases hepáticas e bilirrubina total) e hematológicos (hemoglobina, leucócitos totais e plaquetas) de prontuários. Os medicamentos prescritos foram monitorados diariamente e classificados de acordo com a classificação ATC.

O processo de identificação de RAM foi realizado diariamente durante todo o período de internação por busca ativa seguindo quatro etapas: anamnese farmacêutica, revisão dos prontuários, entrevista com a equipe de saúde e aplicação do algoritmo de Naranjo (figura 6).

1. Anamnese farmacêutica. Após a admissão, as pacientes foram entrevistadas quanto a relatos de reações adversas anteriores a hospitalização, além de orientação acerca da importância de relatar à equipe de saúde qualquer desconforto relacionado ao uso de medicamentos administrados durante a internação. Após início da terapêutica, todas as pacientes foram questionadas diariamente em relação à ocorrência de sintomas que pudessem corresponder a RAM. As perguntas foram direcionadas de acordo com avaliação prévia da prescrição do dia, considerando as RAM mais comuns aos medicamentos prescritos.

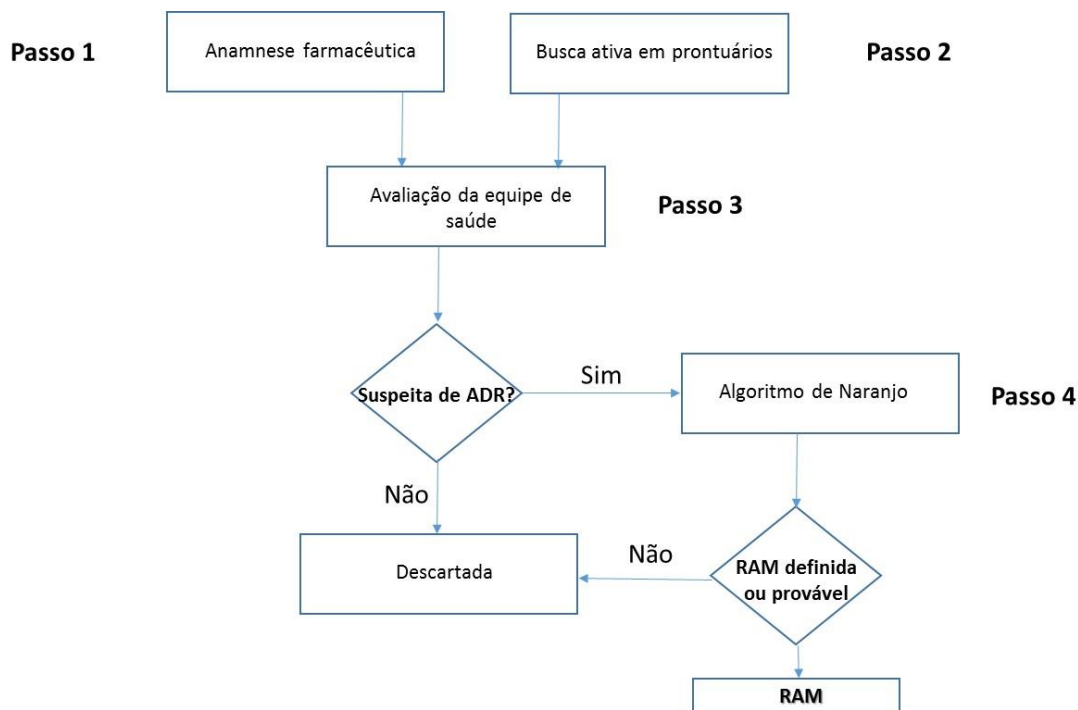
2. Revisão dos prontuários. Esta etapa era executada após a anamnese farmacêutica e consistia na identificação no prontuário de relatos dos demais profissionais acerca de potenciais RAM, além de alterações nos parâmetros laboratoriais e clínicos que pudessem indicar alguma potencial RAM. Em gestantes admitidas com diagnóstico de PE/E, alguns parâmetros foram avaliados com maior frequência: pressão arterial a cada 30 minutos, volume urinário a cada 2 horas e três avaliações diárias do reflexo patelar (8h, 16h e 22h). Modificação, substituição e/ou suspensão de medicamentos também consistiam em sinais de alerta de RAMs.

3. Avaliação da equipe de saúde. Queixas dos pacientes (etapa 1) ou sinais de alertas detectados nos prontuários (etapa 2) resultaram na investigação junto aos demais profissionais (médicos e enfermeiros), que foram entrevistados sobre a relação da suspeita de RAM com o tempo de administração de um medicamento. No caso de alterações posológicas, substituições ou suspensão da administração do medicamento, questionou-se sobre a ocorrência de toxicidade como causador. Esses profissionais não faziam parte da equipe de pesquisa.

4. Algoritmo de Naranjo. Suspeitas confirmadas de RAM foram submetidas à aplicação do Algoritmo de Naranjo, sendo classificadas como definitiva, provável, possível e duvidosa (33). Naranjo *et al.* (1981) propuseram uma escala de avaliação simples e prática projetada para monitorar as RAMs, com 10 perguntas e um sistema de Pontuação empírica (alternativas NO, YES e Don ' t KNOW). A soma dos escores das 10 questões variou de menos quatro (- 4) a + 13 e reflete a força da relação causal, ou seja, a probabilidade de que um determinado medicamento tivesse causado uma RAM e que o evento não fosse uma manifestação da doença. Os escores do algoritmo de Naranjo para a causalidade de RAM são ≥ 9 definitiva, 5-8 provável, 1-4 possível e < 1 duvidosa.

As etapas 1, 2 e 3 foram executadas por farmacêutico clínico (Tatiana Xavier da Costa) com experiência no acompanhamento de gestantes de alto risco. Contudo, para diminuir a ocorrência de viés, a aplicação do Algoritmo de Naranjo foi executada por outro farmacêutico clínico não envolvido nas etapas anteriores (Figura 6). As RAMs também foram classificadas de acordo com a gravidade clínica como leve (sem a necessidade de intervenção terapêutica), moderada (exigindo ajuste da dose ou suspensão da medicação) e grave (causando uma ameaça direta à vida do paciente, exigindo condutas que modificam significativamente a terapêutica do doente). As RAMs detectadas foram relatadas à equipe de saúde e notificadas ao sistema nacional de vigilância sanitária.

Figura 5 – Diagrama de fluxo do processo de investigação da ocorrência de RAM



4.3.5 Análise de dados

A análise estatística foi executada usando Stata *release* 15 (Stata Corporation, College Station, TX, USA). As características das pacientes foram apresentadas em média e desvio padrão, ou frequências relativas e absolutas, conforme apropriado. A incidência cumulativa de RAM e suas manifestações clínicas mais comuns foram descritas em frequência absoluta, relativa e intervalo de confiança 95%. A análise de regressão logística univariada foi usada para determinar quais das variáveis consideradas neste estudo estavam associadas com a ocorrência do RAM. As variáveis com $p < 0,10$ na análise univariada foram incluídas em um modelo de regressão logística multivariada e as associações foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. Os resultados foram apresentados como odds-ratios ajustados (ORA) com intervalos de confiança de 95%.

4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente projeto, assim como os TCLE para os dois estudos (Apêndice A e B), foram submetidos ao Comitê de Ética e Pesquisa da UFRN, conforme determinações da Resolução nº 466/13 do Conselho Nacional de Saúde,

apresentando CAAE com o seguinte nº: 49959215.8.0000.5292. As questões éticas foram observadas em todos os momentos do estudo e foram mantidos o sigilo e o anonimato dos participantes.

5 RESULTADOS

5.1 ESTUDO 1

5.1.1 Caracterização da amostra

O modelo farmacocinético populacional foi obtido utilizando os dados observados de 109 pacientes (Tabela 2), os quais apresentavam de três a quatro valores de concentração plasmática em média (347 pontos de dados). As pacientes apresentaram uma idade média de $25,8 \pm 7,4$ anos e se encontravam no terceiro trimestre da gestação. Os valores basais de magnésio foram $1,9 \pm 0,6$ mg/dL antes do início da administração. A maioria das pacientes apresentou gestações anteriores (66%).

Tabela 3 - Características das pacientes do estudo que receberam sulfato de magnésio (n = 109)

Parâmetros	Valores
Idade materna, anos (média, dp)	$25,8 \pm 7,4$
Peso materno, kg (média, dp)	$79,2 \pm 14,7$
Magnésio basal, mg/dL (média, dp)	$1,9 \pm 0,6$
Idade gestacional, semanas (média, dp)	$35,2 \pm 4,2$
Creatinina basal, mg/dL (média, dp)	$0,7 \pm 0,3$
Gestação (n, %)	
Simples	48 (44,4%)
Dupla	24 (22,2%)
Três ou mais gestações	36 (33,4%)

dp: desvio padrão

FONTE: Dados da pesquisa

5.1.2 Desenvolvimento e avaliação do modelo farmacocinético populacional

Todos os participantes estavam em estado estacionário desde que uma dose de ataque foi administrada. O modelo estrutural de 1-compartimento foi o que melhor se adequou com base na análise dos modelos testados (Tabela 3) e está de acordo

com alguns estudos disponíveis na literatura (LONG *et al.*, 2017; OKUSANYA *et al.*, 2016).

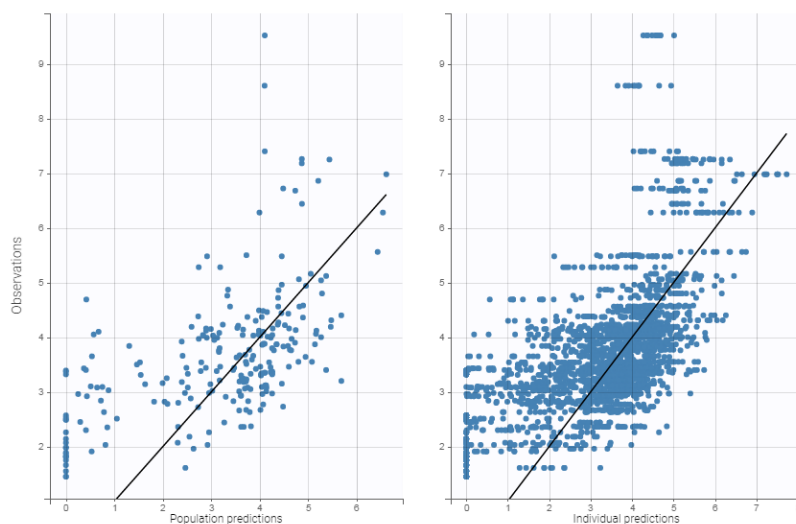
Tabela 4 – Análise estatística dos diferentes modelos avaliados

Modelo estrutural		Ajustamento		
Compartimentos	Erro	-2LL	AIC	BIC
1 compartimento	proporcional	1028.90	1042.90	1061.68
	constante	1040.58	1052.58	1068.68
	combinado	928.23	942.23	961.00
2 compartimentos	proporcional	2814.27	2828.27	2847.05
	constante	2129.89	2139.89	2153.30
	combinado	1130.02	1140.02	1153.43

FONTE: Dados da pesquisa (-2LL: -2 *Log-Likelihood*; AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério de informação Bayesiano)

Pode-se verificar se o modelo desenvolvido tem a capacidade de prever as concentrações de plasma individual e populacional para a maioria dos pacientes avaliados. A partir da análise visual, uma redução da decadência da concentração de plasma após o fim da infusão é aparente (Figura 7).

Figura 6- Correlação entre concentração plasmática observada e concentração plasmática populacional (esquerda) e individual predita (direita).



FONTE: Dados da pesquisa

Para a variabilidade intra-individual, o modelo de erro residual combinado apresentou os valores mais baixos (decréscimo maior que 3,8 para apresentar significância estatística com valor de $p < 0,05$) de AIC e -2LL, e foi usado como modelo base. Os parâmetros estimados do modelo final são mostrados na tabela 4.

Tabela 5 - Parâmetros populacionais do sulfato de magnésio estimados

Efeitos fixos	Estimado	EPR	%	valor-p	Bootstrap
V_pop	13.3	0.112	8.43		13.3
Cl_pop	1.38	0.0239	17.4		1.4
beta Cl - Creatinina (mg/dL)	- 0.0814	0.0279	34.2	0.00349	
beta V- Peso (kg)	+ 0.0752	0.0187	28	0.00878	
Efeitos aleatórios		Desvio padrão	CV		
omega V	0.404	0.0777	19.3		0.403
omega Cl	0.015	0.00882	38.5		0.015
Erro residual					
a	1.76	0.131	7.41		
b	0.000552	0.0000363	6.57		
-2 <i>log-likelihood</i>	861.73				
Critério de informação de Akaike (AIC)	877.73				
Critério de informação Bayesiano (BIC)	899.12				

V: volume de distribuição; Cl: *clearance*; EPR: erro padrão relativo [EPR= (erro padrão/valor estimado)x100]; CV: coeficiente de variação.

FONTE: Dados da pesquisa

5.1.3 Avaliação das covariáveis

Os resultados da análise univariada da correlação de variáveis com parâmetros PK são mostrados na Tabela 5. Houve uma associação estatisticamente significativa de creatinina sérica com o *clearance* ($P = 0,035$) e de peso corporal com o volume de distribuição ($P = 0,009$). O nível de creatinina sérica está inversamente associado à eliminação do $MgSO_4$ e, conseqüentemente, diretamente associado às concentrações séricas de magnésio. O peso corporal está diretamente associado ao volume de distribuição e, portanto, associado à menor concentração de magnésio no soro. Os níveis de soro de albumina e proteína total, a idade e a presença de comorbidades não foram significativamente associados aos parâmetros PK.

Tabela.6 – Análise de covariáveis com os melhores modelos Pop PK

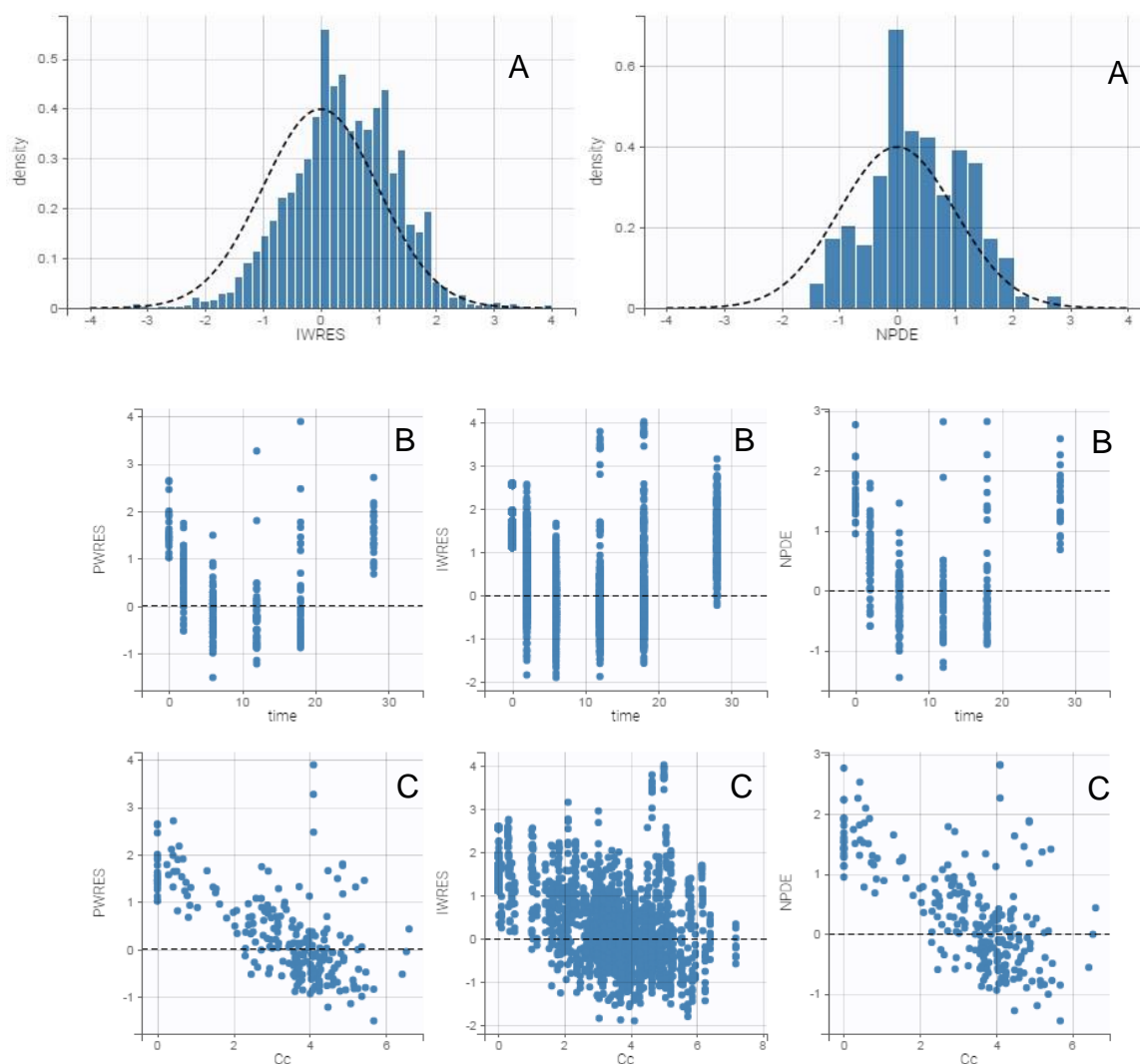
Covariável	-2LL	AIC	valor-p
Albumina com CL	915.873	935.948	0.33
Albumina com V	922.736	938.562	0.35
Proteína total com CL	918.645	936.934	0.27
Proteína total com V	917.374	937.487	0.22
Creatinina com CL	861.734	877.734	0.035
Creatinina com V	893.437	926.475	0.25
Idade com CL	879.374	901.573	0.071
Idade com V	894.571	913.846	0.13
Peso com CL	886.478	903.478	0.24
Peso com V	861.734	877.734	0.009
Comorbidades com CL	920.479	940.734	0.42
Comorbidades com V	912.873	937.493	0.39
Uso concomitante de outras drogas com CL	893.468	932.477	0.40
Uso concomitante de outras drogas com V	927.547	940.750	0.62

V: volume de distribuição; CL: *Clearance* de creatinina; -2LL: *-2 Log-Likelihood*; AIC: Critério de informação de Akaike

5.1.4 Simulações

As concentrações plasmáticas observadas apresentaram boa correlação com a população e as concentrações de plasma individuais previstas pelo modelo final (Figura 8). População e Resíduos Ponderados Individuais (WRES e CWRES, respectivamente) e erros previstos normalizados (NPDE) apresentaram distribuição normal (Figura 8). No VPC, pode-se ver que os percentis 5, 50 e 95 dos dados observados estavam próximos dos percentis dos dados simulados, com poucos outliers (Figure 9).

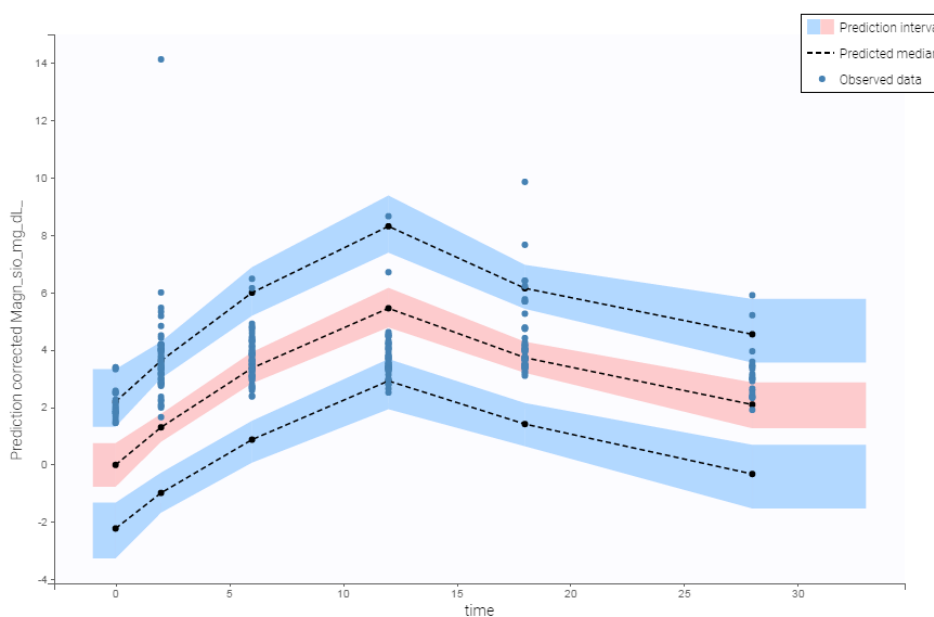
Figura 7 - Distribuição dos resíduos



(A) Representação da distribuição normal dos resíduos. A linha tracejada representa a distribuição teórica definida no modelo desenvolvido e as barras a distribuição dos dados observados. (B) Distribuição homogênea do peso corpóreo em relação ao tempo. (C) Distribuição homogênea dos resíduos em relação à concentração plasmática predita. PWRES: Resíduo ponderado da população. IWRES: Resíduo ponderado individual. NPDE: Erros preditos normalizados.

FONTE: Dados da pesquisa

Figura 8 - Gráfico de verificação dos valores preditos (VPC, visual predictive check).



As linhas ponteadas representam os percentis 5, 50 e 95 dos dados simulados. As áreas indicam a faixa de predição de 90% associadas com os percentis 5, 50 e 95 dos dados simulados. Os círculos azuis correspondem aos valores observados e os círculos negros aos valores preditos.

FONTE: Dados da pesquisa

Após todas as análises realizadas, as equações da concentração do sulfato de magnésio, volume de distribuição e *clearance* populacionais foram as seguintes:

$$\text{Magnésio (mg/dL)} = \text{Cl} + (a + b \times \text{Cl}) \times e \quad (1)$$

$$\log(V) = \log(V_{\text{pop}}) + \text{beta } V\text{-Peso (kg)} \times \text{Peso (kg)} + \text{eta}V \quad (2)$$

$$\log(\text{Cl}) = \log(\text{Cl-pop}) + \text{beta Cl-Creatinina (mg/dL)} \times \text{Creatinina(mg/dL)} + \text{etaCl} \quad (3)$$

onde: Cl = *Clearance*; a e b: erros residuais; V = volume de distribuição; Vpop = volume de distribuição populacional; Cl pop = *Clearance* populacional

Com a substituição dos valores dos parâmetros populacionais do MgSO₄ estimados (Tabela 4) e com a substituição das equações 2 e 3 na equação 1, a equação farmacocinética obtida por meio do modelo foi a seguinte:

$$\text{Magnésio} = \text{magnésio basal} + (1.76 + 0.000552 \times \text{magnésio basal}) \times \exp(\text{CL/V} \times t) \quad (1)$$

$$\text{Cl} = \exp(0.3221 - 0.0814 \times \text{Creatinina (mg/dL)} + 0.0151) \quad (2)$$

$$\text{V} = \exp(2.5878 + 0.0752 \times \text{Peso (kg)} + 0.404) \quad (3)$$

5.2 ESTUDO 2

Durante o período de estudo, 851 pacientes foram admitidos na UTI e 607 gestantes foram consideradas elegíveis, destas 244 pacientes foram excluídas porque o tempo de internação foi inferior a 24 horas ou foram admitidas por causas não-obstétricas. Nenhuma paciente se recusou a participar do estudo. Apesar da gravidade, as gestantes de cuidados intensivos muitas vezes permaneceram orientadas e sem diminuição significativa da consciência.

A idade média foi de $27,0 \pm 7,5$ anos e a idade gestacional média foi $33,8 \pm 6,3$ semanas. O número médio de gestações anteriores foi de $2,4 \pm 1,8$ e 22% (132) relataram a ocorrência de um aborto anterior. A maioria (69,7%) informou que participou de consultas de pré-natal. O tempo de internação médio foi de $2,7 \pm 7,4$ dias e os principais diagnósticos de admissão foram PE/E (315, 51,9%) e hipertensão gestacional (17,8%, 108). Um total de 423 gestantes (69,7% das internações) foi diagnosticado com síndrome hipertensiva, das quais 344 (56,7%) receberam administração de sulfato de magnésio. O número médio de medicamentos prescritos por mulher grávida foi $8,9 \pm 4,5$ (tabela 6).

Todas as pacientes foram entrevistadas diariamente pelo farmacêutico clínico (TXC) sobre os sintomas sugestivos de RAM. Embora fossem mulheres com gravidez de risco elevado, as mesmas não tiveram a consciência alterada a um grau que afetariam sua habilidade de responder às entrevistas, exceto em um único caso severo na ventilação mecânica. Entre as 607 pacientes, houve 165 (27,2%) reações

adversas a medicamentos (RAMs) prováveis pelo algoritmo de Naranjo e não houve RAM classificada como definida, possível ou duvidosa.

Tabela 7 - Características da população do Estudo 2

Características (n = 607)	Valores	
Idade em anos (m, dp)	27.0	7.5
Peso em kg (m, dp)	77.8	16.0
Idade gestacional em semanas (m, dp)	33.8	6.3
Número de gestações (m, dp)	2.4	1.8
Aborto prévio (n, %)	132	21.7
Atendimento pré-natal (n, %)	423	69.7
Número de medicamentos (m, dp)	8.9	4.5
Tempo de hospitalização em dias (m, dp)	2.7	7.4
Modelo de predição de mortalidade	2.2	2.2
Diagnóstico na admissão (n, %)		
Pré-eclampsia e eclampsia	315	51.9
Hipertensão gestacional	108	17.8
Doença infecciosa	45	7.4
Trabalho de parto prematuro	27	4.4
Hemorragia obstétrica	25	4.1
Diabetes gestacional	23	3.8
Sepse materna	11	1.8
Outros	53	8.7

m:média; dp: desvio padrão

FONTE: Dados da pesquisa

A maioria das RAM estava relacionada com a administração de MgSO₄ (153 RAMs em 344 pacientes, 44,5%), seguido pela ocorrência de RAM por metildopa (4 RAMs em 151 pacientes, 2,6%). O MgSO₄ foi prescrito em mais da metade das gestantes avaliadas (344, 56,7%) e destes, 44,5% (95% CI 39,1-49,9%) mostrou RAM ao sulfato de magnésio. Outros medicamentos prescritos em uma elevada proporção

de mulheres grávidas como captopril (318 pacientes, 52,4%) e sulfato ferroso (199, 32,8%) tiveram uma baixa ocorrência de RAM, com apenas uma ocorrência com cada medicamento. A tabela 7 apresenta os medicamentos implicados em RAMs em gestantes de alto risco internadas na UTI.

Tabela 8 – Medicamentos associados à ocorrência de RAM em gestantes de alto risco.

Medicamentos	Número de prescritos	Percentual de todos os medicamentos prescritos (n=5402)	Pacientes em uso $\frac{n_1}{607} \times 100$	Número de RAM		RAM entre os prescritos $(\frac{n_2}{n_1} \times 100)$
	n ₁	%	%	n ₂	%	%
MgSO ₄	344	6.37	56.7	153	25.2	44.5
Metildopa	151	2.80	24.9	4	0.7	2.6
Azitromicina	22	0.41	3.6	1	0.2	4.5
Captopril	318	5.89	52.4	1	0.2	0.3
Cefalexina	19	0.35	3.1	1	0.2	5.3
Sulfato ferroso	199	3.68	32.8	1	0.2	0.5
Insulina	95	1.76	15.7	1	0.2	1.1
Meropeném	11	0.20	1.8	1	0.2	9.1
Óleo mineral	72	1.33	11.9	1	0.2	1.4
Vancomicina	7	0.13	1.2	1	0.2	14.3

FONTE: Dados da pesquisa

Entre as manifestações clínicas de RAM ao MgSO₄ (Tabela 8), as mais comuns foram sonolência (68,6%), definida como uma sensação anormal de sedação excessiva se relatada após sua administração, e diminuição do reflexo patelar (21,6%). Sonolência foi observada em todas as pacientes apresentando RAM com metildopa (4 casos). A ocorrência de diarreia foi relacionada a administração de

azitromicina, cefalexina, meropenem, sulfato ferroso e vancomicina, com um caso registrado para cada medicamento. A diminuição do reflexo patelar e a hipotensão relacionadas com a utilização do $MgSO_4$ foram classificadas como RAMs moderadas, bem como hipoglicemia pelo uso de insulina. As outras RAMs foram consideradas de gravidade leve. A concentração média de magnésio sérico em mulheres com RAM (sonolência e ausência de reflexo patelar) para $MgSO_4$ foi $3,7 \pm 0,6$ mg/dL.

Tabela 9 – Incidência cumulativa de RAMs em gestantes de alto risco de acordo com o provável medicamento (causa)

Medicamento e RAM	n	%	Severidade da RAM
Sulfato de magnésio			
Sonolência	105	68.6	Leve (n=105)
Diminuição do reflexo patelar	33	21.6	Moderada ¹ (n=33)
Hipotensão	15	9.8	Moderada ¹ (n=15)
Metildopa			
Sonolência	4	100.0	Leve (n=4)
Azitromicina			
Diarréia	1	100.0	Leve (n=1)
Captopril			
Hipotensão	1	100.0	Leve (n=1)
Cefalexina			
Diarreia	1	100.0	Leve (n=1)
Sulfato ferroso			
Diarreia	1	100.0	Leve (n=1)
Insulina			
Hipoglicemia	1	100.0	Moderada ² (n=1)
Meropeném			
Diarreia	1	100.0	Leve (n=1)
Óleo mineral			
Náusea	1	100.0	Leve (n=1)
Vancomicina			
Diarreia	1	100.0	Leve (n=1)

Leve: nenhuma intervenção é necessária; Moderada1: suspensão do tratamento; Moderada2: Ajuste de dose (Classificação: Algoritmo de Naranjo).

FONTE: Dados da pesquisa

As variáveis do paciente com associação estatisticamente significativa com a ocorrência de RAM em gestantes de alto risco em tratamento intensivo por análise univariada foram: menor temperatura corporal (OR 0,714, IC 95% 0,526-0,970), maior pressão arterial sistólica (OR 1,21, IC 95% 1,11-1,27) e pressão arterial diastólica (OR 1,26, IC 95% 1,14-1,37), maior nível de hemoglobina (OR 1,214, IC 95% 1,89-1,353) e menor contagem total de leucócitos (OR 0,999; IC 95% 0,998-0,999). No modelo logístico multivariado, apenas maior pressão arterial sistólica (ORA 1,21, IC 95% 1,11-1,38), maior pressão arterial diastólica (ORA 1,32, IC 95% 1,22-1,41), maior nível de hemoglobina (ORA 1,214, IC 95% 1,091-1,356) e menor temperatura corporal (ORA 0,718, IC 95% 0,532-0,978) associaram-se à ocorrência de RAM (tabela 9).

Tabela 10 – Análise da regressão logística uni e multivariada dos fatores associados com a ocorrência de RAM em gestantes de alto risco

Características	Análise univariada			Análise multivariada				
	Odds-ratio	IC 95%	p	Odds-ratio ajustado	IC 95%	p		
Idade em anos	0,977	0,953	0,999	0,05				
Peso em kg	0,987	0,970	1,004	0,13				
Idade gestacional em semanas	1,021	0,990	1,054	0,19				
Número de gestações	1,011	0,912	1,120	0,84				
Aborto prévio	0,951	0,619	1,460	0,82				
Consultas pré-natal	1,608	0,673	3,839	0,29				
Tempo de hospitalização em dias	1,026	0,990	1,064	0,16				
Diagnóstico								
Hipertensão gestacional	0,916	0,597	1,405	0,69				
Diabetes gestacional	0,939	0,510	1,727	0,84				
Infecção urinária	1,194	0,583	2,448	0,63				
Doença cardíaca	0,383	0,111	1,316	0,13				
Pressão arterial sistólica (mmHg)	1,019	1,011	1,027	<0,01	1,021	1,011	1,038	0,05
Pressão arterial diastólica (mmHg)	1,026	1,014	1,037	<0,01	1,032	1,022	1,041	0,05
Temperatura (°C)	0,714	0,526	0,970	0,03	0,718	0,532	0,978	0,03
Frequência cardíaca (min ⁻¹)	0,996	0,985	1,006	0,42				
Frequência respiratória (min ⁻¹)	0,985	0,948	1,022	0,41				
Parâmetros bioquímicos e hematológicos								
Ureia (mg / dL)	1,001	0,988	1,014	0,91				
Creatinina (mg / dL)	1,052	0,685	1,616	0,82				
Ácido úrico (mg / dL)	1,033	0,958	1,115	0,40				
AST (U / L)	1,001	0,999	1,001	0,11				
ALT (U / L)	1,001	0,999	1,002	0,20				
Bilirrubina total (mg / dL)	0,837	0,583	1,202	0,34				
Hemoglobina (mg / dL)	1,214	1,089	1,353	<0,01	1,214	1,091	1,356	0,03
Leucócitos /mm ³	0,999	0,998	0,999	<0,01				
Plaquetas /mm ³	0,999	0,998	1,000	0,52				

FONTE: Dados da pesquisa (AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase)

6 DISCUSSÃO

6.1 ESTUDO 1

O sulfato de magnésio é um medicamento utilizado na PE e eclampsia (BERHAN; BERHAN, 2015; CHUAN *et al.*, 2000; GATHIRAM; MOODLEY, 2016; SMITH *et al.*, 2013) e neuroproteção fetal (MPH *et al.*; 2016; USMAN *et al.*, 2017), porém sua concentração terapêutica não é bem estabelecida (MAGEE *et al.*, 2014). Por ser um medicamento de alta vigilância, a sobredose e/ou subdose de MgSO₄, envolve riscos maternos e fetais (BROOKFIELD *et al.*, 2015). Portanto, uma melhor compreensão de como a variação individual pode influenciar os parâmetros farmacocinéticos poderia permitir uma gestão mais segura desses pacientes.

Este estudo descreveu a farmacocinética de MgSO₄ administrado a pacientes com PE e mostrou que é significativamente influenciada pela creatinina e peso corpóreo. As pacientes deste estudo tinham valores base de magnésio compatíveis com seu período gestacional, de acordo com dados da literatura (BERHAN; BERHAN, 2015; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1999; LONG *et al.*, 2017).

O estudo relatou dados farmacocinéticos com o regime de Zuspan (dose de ataque de 4 g e taxa de infusão de 1 g/hora) (ZUSPAN, 1966). Após 2 horas de infusão, o magnésio atingiu concentrações de equilíbrio, resultando em valores séricos na faixa de 1 a 2 mmol/L (2,4 - 4,9 mg/dL), e após 18 horas os níveis de soro apresentaram ligeira diminuição. Um outro estudo observou maiores concentrações no estado de equilíbrio (7,2 mg/dL) na PE, mas a taxa de infusão de manutenção desse estudo foi de 2 g/h (BROOKFIELD *et al.*, 2015). Outros autores que utilizam regimes terapêuticos semelhantes ao nosso observaram valores mais próximos dos nossos dados: relatando um intervalo de 1 a 3 mmol/L (2,43 - 7,29 mg/dL) (CHUAN *et al.*, 2001) e relatando um intervalo de 1,64 a 1,70 mmol/L (4,00 - 4,13 mg/dL) (OKUSANYA *et al.*, 2016). Em relação aos valores de meia-vida observados, eles são compatíveis com os descritos por Chuan et al (2001) em gestantes que, aliás, se assemelham à meia-vida de MgSO₄ em mulheres não grávidas (LU; NIGHTINGALE, 2000).

Apesar das discrepâncias entre os diferentes estudos, todos têm uma característica em comum também identificada em nossos dados: a concentração de

magnésio no estado de equilíbrio de muitos pacientes foi acima ou abaixo dos valores de referência recomendados na literatura (2,5 a 3,5 mmol/l) (SIBAI; RAMANATHAN, 1992). OKUSANYA *et al.* (2016) relataram que a concentração terapêutica eficaz pode estar abaixo da escala terapêutica recomendada na literatura. Esses autores sugeriram que a dose de manutenção do regime de Zuspan poderia ser de particular interesse porque estava associada a uma concentração de magnésio no estado de equilíbrio inferior a 2 mmol/L (4,9 mg/dL). Isso também foi encontrado em nosso estudo, onde foi observada uma concentração média estável de magnésio de 1,31 mmol/L (3,18 mg/dL).

Uma faixa de concentração sérica de magnésio entre 2 - 3,5 mmol (4,9 - 8,5 mg/dL) está associada ao aumento da toxicidade (OKUSANYA *et al.*, 2016). Com níveis de 3,75 - 5 mmol/L (9 - 12 mg/dL) há perda do reflexo patelar, que é o primeiro sinal de toxicidade ao MgSO₄. Outras manifestações clínicas iniciais de toxicidade incluem: sensação de calor, rubor, visão dupla, náuseas, sonolência, fala arrastada e fraqueza muscular. Paralisia muscular e respiratória se desenvolve com níveis de 6 - 7 mmol/L (15 - 17 mg/dL) (LU; NIGHTINGALE, 2000; SIBAI; RAMANATHAN, 1992; SMITH *et al.*, 2013). Em nosso estudo observou-se que mesmo que a concentração constante do estado da maioria de pacientes fosse menos de 2 mmol/L havia uma resposta terapêutica. Além disso, 7% (8/109) dos pacientes apresentaram ausência de reflexo patelar como sinal de toxicidade e foram aqueles que atingiram níveis séricos de magnésio > 3,75 mmol/L.

O modelo que permitiu descrever adequadamente a concentração sérica de magnésio nesse estudo foi o modelo de 1 compartimento. Este achado é consistente com o estudo da Brookfield *et al.*, (2015). A escolha de um modelo de um ou dois compartimentos depende dos dados de origem e do esquema de amostragem, com um modelo de um compartimento usado para amostragem PK esparsa, que foi o caso deste estudo, e um modelo de dois compartimentos para amostragem de PK seriada (OKUSANYA *et al.*, 2016; DU *et al.*, 2018).

OKUSANYA *et al.* (2016) informaram que o volume de distribuição de magnésio variou entre (13,65 - 49,00 L), mas o clearance foi semelhante a outras populações (4,28 - 5,00 L/h). O valor do V foi compatível com o encontrado no estudo publicado pela Salinger *et al.* (2013) que foi de 15,6±8 L. O valor estimado do Cl na população deste estudo é ligeiramente inferior aos descritos na literatura, o que pode ser explicado pelos níveis mais elevados de creatinina sérica nas pacientes avaliadas.

Durante a gestação há um ganho de peso significativo devido ao aumento do volume de líquido e, conseqüentemente, do volume de distribuição (SALINGER *et al.*, 2013). Esta situação provoca hemodiluição do íon de magnésio em relação ao aumento do peso, fazendo com que as mulheres que pesam mais possam ter um nível de magnésio subterapêutico após receber a dose padrão de $MgSO_4$ (BROOKFIELD *et al.*, 2015). As diferenças no volume extravascular devido ao edema associado à pré-eclampsia também podem contribuir para a variabilidade do volume de distribuição (SALINGER *et al.*, 2013). Além disso, quanto maior o peso materno, maior o tempo para alcançar um estado estável em comparação com as mulheres de menor peso (BROOKFIELD *et al.*, 2015).

A adaptação materna à gravidez envolve mudanças dramáticas na hemodinâmica renal, incluindo um aumento de 40 a 65% na taxa de filtração glomerular durante a primeira metade da gravidez, que é mantida durante as fases posteriores da gravidez. O volume de distribuição geralmente aumenta durante a gravidez, especialmente em pacientes com PE que retêm mais fluido extracelular. Além disso, o clearance renal deve ser diminuído em mulheres com PE/E grave (BROOKFIELD *et al.*, 2015 ; SIBAI; RAMANATHAN, 1992) [8,21].

A correlação entre os dados observados versus as predições individuais e populacionais mostraram um modelo bem selecionado. Além do mais, os resíduos versus o tempo e os resíduos versus as concentrações preditas mostraram uma distribuição simétrica com média próxima a zero.

Nossos resultados confirmam que a variabilidade entre os indivíduos pode ser clinicamente relevante, como mostrado nas equações farmacocinéticas obtidas, que demonstram a influência do peso e da creatinina no volume de distribuição e *clearance*, respectivamente. Essas equações foram baseadas na análise univariada de diferentes covariáveis contínuas e categóricas. Na prática clínica, o peso e a creatinina sérica mostraram ser parâmetros importantes que devem ser considerados na individualização da terapia, uma recomendação igualmente sugerida por DU *et al.*, (2018) e SALINGER *et al.*, (2013) em seus estudos. Com base no modelo final de PK populacional, a dose de manutenção pode ser alcançada para individualizar a dosagem para as mulheres com base em suas características individuais, maximizando o benefício terapêutico e minimizando a toxicidade do medicamento, especialmente para mulheres com valores extremos de creatinina e peso. Esta equação da dose de manutenção é uma ferramenta útil para a prática clínica.

Este estudo ajuda a preencher uma lacuna de conhecimento porque apresenta dados sobre a farmacocinética de $MgSO_4$, cujos estudos são escassos no Brasil e no mundo. Este estudo também teve algumas limitações, como a necessidade de maior número de amostras em algumas pacientes a fim de otimizar o desenvolvimento do modelo de PK populacional, não consideração das concentrações endógenas basais de magnésio plasmático na análise farmacocinética populacional e a possibilidade de omissão na medição de covariáveis importantes que podem não ter sido incluídas no modelo farmacocinético populacional final.

6.2 ESTUDO 2

Nesse estudo são apresentados os resultados de um estudo longitudinal em 607 gestantes de alto risco, admitidas consecutivamente durante um período de 19 meses em uma UTI materna, com o objetivo de determinar a frequência e as características de RAMs, identificadas através de pesquisa ativa, entrevista direta com a paciente e com a equipe médica e registro em prontuários. As principais conclusões foram a alta incidência cumulativa de RAMs entre as mulheres grávidas sob cuidados intensivos, principalmente relacionados com $MgSO_4$. Entre as pacientes às quais foi administrado $MgSO_4$, quase metade (44,5%) apresentou sinais de toxicidade, com sonolência e ausência do reflexo patelar, como RAMs predominantes. Maior pressão arterial, baixa temperatura e concentração de hemoglobina elevada na admissão se associaram a um maior risco de RAM.

Vários estudos avaliaram a incidência cumulativa de RAMs em gestantes, com estimativas variando de 0,3% a 20% (DEMONES-MAINERARD; CANET; SEGARD, 2006; JOHANSEN *et al.*, 2016). Do nosso conhecimento, apenas um estudo fez uma avaliação prospectiva de RAM em gestantes de alto risco. Neste estudo, conduzido no Brasil, 294 gestantes de alto risco apresentaram uma incidência cumulativa de RAM de 8,8% (OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2017). No entanto, esta incidência pode ser largamente subestimada porque, na população estudada, o $MgSO_4$ foi administrado em apenas 3 pacientes (0,1%).

Entre os medicamentos implicados em RAM, o $MgSO_4$ é, sem dúvida, o medicamento mais implicado. Em gestação de alto risco, a principal indicação para $MgSO_4$ é a prevenção de convulsões secundárias a pré-eclampsia e eclampsia

(HART; SIBAI, 2013). Embora com um uso muito difundido em obstetrícia, com muitos relatos de benefícios maternos (BAIN; MIDDLETON; CROWTHER, 2013; BEGUM *et al.*, 2001; MAGPIE TRIAL, 2007; MOL *et al.*, 2016; OKUSANYA *et al.*, 2016; OMU *et al.*, 2008; SIBAI, 2004; SMITH *et al.*, 2013) e neuroproteção fetal (BELOOSESKY *et al.*, 2016; BROOKFIELD *et al.*, 2017; GANO *et al.*, 2016; USMAN *et al.*, 2017; VILCHEZ *et al.*, 2017), a concentração terapêutica sérica do MgSO₄ ainda não foi conclusivamente estabelecido (CHUAN *et al.*, 2001). A administração de MgSO₄ está associada a algumas reações adversas, tais como sonolência, fala arrastada, visão turva, perda do reflexo patelar, paralisia muscular, depressão respiratória e cardíaca, que podem comprometer a segurança da mãe e/ou feto (BAIN; MIDDLETON; CROWTHER, 2013; CHAIWORAPONGSA *et al.*, 2014; HART; SIBAI, 2013; SMITH *et al.*, 2013). Na UTI onde este estudo foi realizado, a administração de MgSO₄ é feita de acordo com o protocolo Zuspan (uma dose de 4 g de sulfato de magnésio por via intravenosa em 30 minutos, seguida de uma dose de manutenção com a infusão intravenosa de 1 g/h), um dos protocolos padrão mais conhecidos e utilizados na profilaxia e tratamento da PE (ZUSPAN, 1966).

Há grande inconsistência na literatura em relação à incidência de toxicidade de MgSO₄. Em uma revisão sistemática de 143 artigos sobre reações adversas ao MgSO₄, a maioria dos estudos foram séries de casos (108 artigos) e ensaios clínicos randomizados (21 artigos) (BAIN; MIDDLETON; CROWTHER, 2013). Em um ensaio clínico com 183 gestantes, a administração de MgSO₄ foi associada à sonolência (38,3%), hipotensão (53,0%) e redução do reflexo patelar (3,8%), enquanto nos estudos observacionais as incidências cumulativas de sonolência, hipotensão e arreflexia foram, respectivamente, 0,3 a 4,6% (3 estudos com um total de 515 pacientes), 30,6% (1 estudo com um total de 72 pacientes) e 0 a 18,1% (10 estudos com um total de 1789 pacientes). Por outro lado, em outra revisão sistemática abrangendo 24 estudos (9556 mulheres), Smith *et al.*(2013) concluíram que a incidência de RAMs graves foi baixa (menos de 5% em média) com o protocolo Zuspan. No entanto, na maioria dos artigos da revisão, a detecção de RAMs foi principalmente através de revisão de prontuários, sem busca ativa diária de RAMs durante a administração de sulfato de MgSO₄. Outros estudos envolvendo RAM em gravidez de alto risco estão relacionados principalmente à notificação do RAM após monitorização da terapia de MgSO₄ em mulheres grávidas com pré-eclampsia.

Uma maior ocorrência de RAM em nosso estudo pode ser atribuída à metodologia utilizada para sua detecção, com base na busca ativa para detecção de RAMs. Outro aspecto importante foi o uso do algoritmo de Naranjo, um método amplamente usado de atribuição de causalidade a RAMs, que não foi empregado em outros estudos. No entanto, o aspecto metodológico mais importante foi a identificação de RAMs por farmacêuticos clínicos qualificados, experientes em sua rotina na detecção de RAMs, interações medicamentosas e outros aspectos relacionados com um segurança uso de medicamentos. O papel do farmacêutico na gestão paciente crítico e na prevenção de eventos adversos é amplamente aceito pela equipe multiprofissional, além de redução da mortalidade e redução do tempo de internação hospitalar (JOHANSEN et al., 2016; LEAPE et al., 1999).

Algumas características clínicas detectadas na admissão na UTI foram associadas à ocorrência de RAM (maior pressão arterial sistólica e diastólica e maior concentração de hemoglobina). Estes fatores referem-se à gravidade clínica e ao uso de MgSO₄. Pacientes com eclampsia/pré-eclampsia grave têm pressão arterial elevada e hemoconcentração (AALI; KHAZAELI; GHASEMI, 2007; TEDOLDI; FREIRE, 2009), portanto, condições clínicas severas que exigem um maior tempo de administração de MgSO₄ para o controle dos sintomas e, conseqüentemente, aumento do risco de RAM devido a uma maior exposição. Outro achado de nosso estudo foi a maior ocorrência de RAM em pacientes com menor temperatura corporal na admissão, para o qual não pudemos fornecer uma explicação clara. Embora o MgSO₄ diminua a temperatura corporal por meio de menor atividade neural no hipotálamo e na junção neuromuscular (RODIS *et al.*, 1987), não há evidências que indiquem um risco maior de RAM em pacientes com temperatura mais baixa antes da administração.

Como poucos estudos abordam RAM em gestantes de alto risco em cuidados intensivos, os resultados deste estudo contribuem com dados muito necessários para um tema importante na medicina fetal-materna em uma população particularmente vulnerável. Quanto ao MgSO₄, considerando sua importância terapêutica na pré-eclampsia/eclampsia e para a neuroproteção fetal (WHO, 2011), os benefícios para a mãe e para o feto são superiores aos seus riscos, apesar de estarem associados a RAM significativas.

Em síntese, mulheres com gestação de alto risco admitidas em cuidados intensivos têm RAM em quase um quarto dos casos tratados, principalmente relacionados à administração de $MgSO_4$. Entre as pacientes que receberam apenas $MgSO_4$, as RAMs ocorrem em quase metade, com sonolência e diminuição do reflexo patelar sendo as mais comuns. A pressão arterial sistólica e diastólica mais elevada, a temperatura corporal mais baixa e a concentração elevada de hemoglobina na admissão associaram-se a um risco aumentado de RAM.

7 CONCLUSÕES

- O estudo demonstrou que a farmacocinética de gestantes com PE é significativamente impactada por níveis séricos de creatinina e peso materno. A variabilidade se deve a diferenças no peso materno, como um reflexo do volume de distribuição e para as diferenças na concentração de creatinina sérica, como uma reflexo da taxa de filtração glomerular;
- O perfil do regime de Zuspan indica que a concentração mínima efetiva de magnésio no soro para a profilaxia da eclampsia é menor do que o nível geralmente aceito;
- Estudos PK-PD são necessários para confirmar esse achado, considerando que uma menor concentração terapêutica, proporcionaria menor risco de toxicidade, porém poderia não atingir o efeito terapêutico desejado em algumas pacientes, refletindo em uma elevação das taxas de eclampsia. Então, levando em consideração alterações farmacocinéticas demonstradas por meio desse estudo, a obtenção do nível terapêutico ideal do sulfato de magnésio, esteja relacionada com a individualização da terapia;
- Gestantes sob terapia intensiva apresentam RAM em cerca de um quarto dos casos tratados, prioritariamente relacionada à administração do MgSO_4 . Entre as que receberam MgSO_4 apenas, a ocorrência de RAM é próxima à metade, destacando-se a sonolência e ausência do reflexo patelar. Maiores valores de pressão arterial, menor temperatura corporal e elevada concentração de hemoglobina na admissão são fatores associados ao maior risco de RAM.

REFERÊNCIAS

- MOL, B.W.J.; ROBERTS, C.T.; THANGARATINAM, S.; MAGEE, L.A.; GROOT, C.J.M DE.; HOFMEYR, G.J. Pre-eclampsia. **Lancet**. v.387, n.10022, p.999–1011, mar, 2016. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(15\)00070-7](https://doi:10.1016/S0140-6736(15)00070-7)
- EL-KHAYAT, W.; ATEF, A.; ABDELATY, S.; EL-SEMARY, A. A novel protocol for postpartum magnesium sulphate in severe pre-eclampsia: A randomized controlled pilot trial. **J Matern Neonatal Med**. v.29, n.1, p.154–8, dez, 2015. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.991915>
- KATTAH, A.G.; GAROVIC, V.D. The Management of Hypertension in Pregnancy. **Adv Chronic Kidney Dis**. v.20, n.3, p.229-39, mai, 2013. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd..2013.01.014>
- ROSSER, M.L.; KATZ, N.T. Preeclampsia : An Obstetrician ' s Perspective. **Adv Chronic Kidney Dis**. v.20, n.3, p.287-96, mai, 2013. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2013.02.005>
- CAVALLI R.C.; SANDRIM, V.C.; SANTOS, J.E.T.; Duarte, G. Predição de pré-eclâmpsia. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**. v.31, n.1, p.1-4, jan, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032009000100001>
- SMITH, J.M.; LOWE, R.F.; FULLERTON, J.; CURRIE, S.M.; HARRIS, L.; FELKER-KANTOR, E. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre- eclampsia and eclampsia management. **BMC pregnancy and childbirth**. v. 13, n.34, p. 1-11, fev, 2013. <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/13/34>
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia** Geneva,2011.
- DU, L.; WENNING, L.; MIGOYA, E.; XU, Y.; CARVALHO, B.; BROOKFIELD, K.; WITJES, H.; DE GREEF, R.; LUMBIGANON, P.; SANGKOMKAMHANG, U.; TITAPANT, V.; DULEY, L.; LONG, Q.; OLADAPO, O.T. Population Pharmacokinetic Modeling to Evaluate Standard Magnesium Sulfate Treatments and Alternative Dosing Regimens for Women With Preeclampsia. **J Clin Pharmacol**. v.59, n.3, p.374-385, nov, 2018. <http://doi.wiley.com/10.1002/jcph.1328>

LU, J.; PFISTER, M.; FERRARI, P.; CHEN, G.; SHEINER, L. Modelling of Magnesium Plasma Concentration and Blood Pressure in Preeclamptic Women. **Clin Pharmacokinet**. v.41, n.13, p.1105-13, nov, 2002.
<https://doi.org/10.2165/00003088-200241130-00007>

OKUSANYA, B.O.; OLADAPO, O.T.; LONG, Q.; LUMBIGANON, P.; CARROLI, G.; QURESHI Z, et al. Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulphate in women with pre- eclampsia and eclampsia. **BJOG**. v.123, n.3, p.356-66, nov, 2016. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13776>.

PASCOAL, A.C.F.; KATZ, L.; PINTO, M.H.; SANTOS, C.A.; BRAGA, L.C.O.; MAIA, S.B.; AMORIM, M.M.R. Serum magnesium levels during magnesium sulfate infusion at 1gram/hour versus 2grams/ hour as a maintenance dose to prevent eclampsia in women with severe preeclampsia. *Medicine*. v.98, n.32, jul, 2019.
<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016779>

HART, L.A.; SIBAI, B.M. Seizures in pregnancy : Epilepsy , eclampsia , and stroke. **Seminars in Perinatology**. v.37, n.4, p.207-224, ago, 2013.
<https://doi:10.1053/j.semperi.2013.04.001>

BROOKFIELD, K.; SU, F.; DROVER, D.; ADELUS, M.; LYELL, D.; CARVALHO, B. Pharmacokinetics of magnesium sulfate in pregnant women. **Am J Obstet Gynecol**. v.212, n.1, p.1-24, dez, 2015.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.221>

CHARLES B. Population pharmacokinetics : an overview. **Australian prescriber**. v.37, n.6, p.210-3, dez, 2014.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for industry population pharmacokinetics**. Rockville,1999.

CHUAN, F.S.; CHARLES, B.G.; BOYLE, R.K.; RASIAH, L. Population pharmacokinetics of magnesium in preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. v. 185, n.3, p. 593-9, fev, 2000.
<https://doi.org/10.1067/mob.2001.116726>

ABALOS, E.; CUESTA, C.; GROSSO, A.L.; CHOU, D.; SAY, L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** v. 170, n.1, p.1-7, set, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005>

ANANTH, C.V.; KEYES, K.M.; WAPNER, R.J. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. **BMJ.** v.347, p. f6564, nov, 2013. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f6564>

DULEY, L.; GÜLMEZOĞLU, A.M.; HENDERSON-SMART, D.J.; CHOU, D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst.* v.10, n.11, p. CD000025, nov, 2010. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000025.pub2>.

BERHAN, Y.; BERHAN A. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. **J Obstet Gynaecol Res.** v.41, n.6, p.831-42, abr, 2015. <https://doi.org/10.1111/jog.12697>

BARTSCH, E.; MEDCALF, K.E.; PARK, A.L.; RAY, RAY, J.G. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. **BMJ.** v.19, n.353, p.i1753, abr, 2016. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1753>.

ROBERGE, S.; BUJOLD, E.; NICOLAIDES, K.H. Aspirin for the Prevention of Preterm and Term Preeclampsia: Systematic Review and Meta-analysis. **Obstetrical and Gynecological Survey.** v.73, n.8, p.287-293, mar, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.561>

GATHIRAM, P.; MOODLEY, J. Pre-eclampsia : its pathogenesis and pathophysiology. **Cardiovascular Journal of Africa.** v.27, n.2, p. 71-8, mar-abr, 2016. doi: 10.5830/CVJA-2016-009

RYLANDER, R. Pregnancy Hypertension : An International Journal of Women ' s Cardiovascular Health Magnesium in pregnancy blood pressure and pre-eclampsia – A review. **Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal.** v.4, n.2, p.146-9, abr, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2014.01.002>

MAGPIE TRIAL FOLLOW-UP STUDY COLLABORATIVE GROUP. The Magpie trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. **BJOG.** v.114, n.3, p.300-9, dez, 2006. <https://doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01166.x>

MONTENEGRO.C.A.B.; REZENDE FILHO, J. **Obstetrícia Fundamental.** 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

LISONKOVA, S.; JOSEPH, K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. **Am J Obstet Gynecol.** v.209, n.6, p. 544e1-544e12, dez, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.019>

POON, L.C.; SHENNAN, A.; HYETT, J.A.; KAPUR, A.; HADAR, E.; DIVAKAR, H.; McAULIFFE, F.; COSTA, F.S.; VON DADELSZEN, P.; McLNTYRE, H.D.; KIHARA, A.B.; DI RENZO, G.C.; ROMERO, R.; D'ALTON, M.; BERGHELLA, V.; NICOLAIDES, K.H.; HOD, M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester. screening and prevention. **Int J Gynecol Obstet,** v. 145, n.1, p. 1 - 33, jun, 2019. <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12802>

HARMON, Q.E.; HUANG, L.; UMBACH, DM., KLUNGSOYR, K.; ENGEL, S.M.; MAGNUS, P.; SKJAERVEN, R.; ZHANG, J.; WILCOX, A.J. Risk of fetal death with preeclampsia. **Obstet Gynecol.** v.125, n., p.628-635, mar, 2015. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000696>

SIBAI, B.M. Maternal and uteroplacental hemodynamics for the classification and prediction of preeclampsia. **Hypertension.** v.52, p. 805-806, nov, 2008. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.119115>

NALJAYAN, M.V.; KARUMANCHI, S.A. New Developments in the Pathogenesis of Preeclampsia. **Advances in Chronic Kidney Disease.** v.20, n.3, p. 265-270, mai, 2013.

ACOG Practice Bulletin n°202. Gestational Hypertension and Preeclampsia. **Obstet Gynecol.** v.133, n. 1, p. e1-e25, jan, 2019. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018>

PAYNE, B.; MAGEE, L.A.; VON DADELSZEN, P. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**. v.25, n.4, p. 449-462, ago, 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.02.003>

VISINTIN, C.; MUGGLESTONE, M.A.; ALMERIE, M.Q.; NHERERA, L.M.; JAMES, D.; WALKINSHAW, S. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. **BMJ**. v.25, n.341, p. c2207, ago, 2010. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c2207>

MAGEE, L.A.; Pels, A.; Helewa, M.; Rey, E.; von Dadelszen, P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. **J Obstet Gynaecol Can**. v.36, n.5, p. 416-441, mai, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30533-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30533-8)

THE ECLAMPSIA TRIAL COLLABORATIVE GROUP. Wich anticonvulsivant for women with eclampsia? Evidence from the collaborative eclampsia trial. **The lancet**. v.345, n.8963, p.1455-1463, jun, 1995. <https://doi:10.5555/uri:pii:S0140673695910344>

LAZARD, E. M. A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. v.174, n.4, p.1390–1391. abr, 1996. doi:10.1016/s0002-9378(96)70690-7

SIBAI, B.M.; GRAHAM, J.M.; MCCUBBIN, J.H. A comparison of intravenous and intramuscular magnesium sulfate regimens in preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**. v.150, n.6, p.728-33, mês, 1984.

DULEY L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. **Semin Perinatol**. v.33, n.3, p. 130-7, jun, 2009. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7539.463>

ZUSPAN F. Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. **Clinical Obstetrics and gynecology**. 1966 https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Citation/1966/12000/Treatment_of_Severe_Preeclampsia_and_Eclampsia.10.aspx. Acess in 22 jul 2019.

LONG, Q.; OLADAPO, O.T.; LEATHERSICH, S.; VOGEL, J.P.; CARROLI, G.; LUMBIGANON P. Clinical practice patterns on the use of magnesium sulphate for treatment of pre-eclampsia and eclampsia: a multi-country survey. **BJOG**. v.124, n.12, p. 1883-90, nov, 2017. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14400>

HALLAK M. Effect of parenteral magnesium sulfate administration on excitatory amino acid receptors in the rat brain. **Magnes Res**. v.11, n.2, p. 117-31, jun,1998. DOI:10.1053/ob.1996.v175.a74408

COTTON, D.B.; HALLAK, M.; JANUSZ, C.; INTENKALF, S.M.; BERMAN, R.F. CENTRAL anticonvulsant effects of magnesium sulfate on N-methyl-D-aspartate-induced seizures. **Am J Obstet Gynecol**. v. 168, n.3Pt1, p. 974- 8, mar, 1993. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(12\)90855-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(12)90855-8)

BERDAI, M.A.; LABIB, S.; HARANDOU, M. Prolonged neuromuscular block in a preeclamptic patient induced by magnesium sulfate. **Pan Afr Med J**. v.25, n.5, p.1-3, set, 2016. doi: 10.11604/pamj.2016.25.5.6616.

USMAN, S.; DFSRH, M.; FOO, L.; BM, H.; TAY J. Use of magnesium sulfate in preterm deliveries for neuroprotection of the neonate. **The Obstetrician & Gynaecologist**. v. 19, n.1, p. 21-28, abr, 2017. <https://dx.doi.org/10.1111/tog.12328>

FREYER, A.M. Drug-prescribing challenges during pregnancy. **Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine**. v. 18, n.8, p. 180-186, jul, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2008.05.005>

EWP. Committee for Medicinal Products for Human Use (Chmp) Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses Draft Agreed By Efficacy Working Party Adoption By Chmp for Release for Consultation. 2006;(June 2007). Available from: <http://www.emea.europa.eu>

TEUSCHER, N.S. Introducing Population Pharmacokinetic Analysis Into Your Early Drug Development Efforts. **Phoenix NLME**.v.1, p.1-8, 2011.

MPH, K.F.B.; SU, F.; ELKOMY, M.H.; DROVER, D.R.; LYELL, D.J.; CARVALHO, B, . Pharmacokinetics and placental transfer of magnesium sulfate in pregnant women. **Am J Obstet Gynecol**. v.214, n.6, p.737.e1-737.e9, jun, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.060>

EASTERLING, T.R. Pharmacological management of hypertension in pregnancy. **Semin Perinatol**.v.38, n.8, p.487-95, mes, 2014.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2014.08.016>

LEARY, A.; BARTHE, L.; CLAVEL, T.; SANCHEZ, C.; OULMI-CASTEL, M.; PAILLARD, B.; Edmond, J.M.; Brunner, V. Pharmacokinetics of Ferrous Sulphate (Tardyferon®) after Single Oral Dose Administration in Women with Iron Deficiency Anaemia. **Drug Res**. v.66, n.1, p.51-6, abr, 2015. DOI: 10.1055/s-0035-1549934

PLOCK,N.; FACIUS, A.; LAHU, G.; WOOD, N.; FRIGO, T.; Deveney, A.; et al. Population Pharmacokinetic Meta-Analysis to Bridge Ferumoxytol Plasma Pharmacokinetics Across Populations. **Clin Pharmacokinet**. v.54, n.4, p.385-95, abr, 2015. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0203-9>

MANN, C. K.; YOE, J.H. Spectrophotometric Determination of Magnesium with Sodium 1-Azo-2-hydroxy-3-(2,4-dimethylcarboxanilido)-naphthalene-1'-(2-hydroxybenzene-5-sulfonate). **Anal. Chem**. v.28, n.2, p. 202-205, fev, 1956.
<https://doi.org/10.1021/ac60110a016>

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. **International monitoring of adverse reactions to drugs: adverse reaction terminology**. Uppsala, 1992.

NARANJO, C.A.; BUSTO, U.; SELLERS, M.D.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E.A.; JANECEK, E.; DOMECCQ, C.; GREENBLATT, D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther**. v.30, p.239-245, ago, 1981. <https://doi: 10.1038/clpt.1981.154>

SIBAI BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. **Am J Obstet Gynecol**. v.190, n.6, p.1520-6, jun, 2004.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.12.057>

SIBAI, B.M.; RAMANATHAN, J. The case for magnesium sulfate in preeclampsia-eclampsia. **International Journal Of Obstetric Anesthesia**. v. 1, n.3, p. 167-75, mai, 1992. [https://doi.org/10.1016/0959-289X\(92\)90024-X](https://doi.org/10.1016/0959-289X(92)90024-X)

SALINGER, D.H.; MUNDLE, S.; REGI, A.; BRACKEN, H.; WINIKOFF, B.; VICINI, P.; EASTERLING, T. Magnesium sulphate for prevention of eclampsia : are intramuscular and intravenous regimens equivalent ? A population pharmacokinetic study. **BJOG**. v.120 , n.7, p.894-900, mar, 2013. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12222>

DEMOTES-MAINEARD, J.; CANET, E.; SEGARD L. Modèles de partenariats Public-Privé en France et en Europe. **Thérapie**. v.61, n.4, p.313-23, jun, 2006. <https://doi.org/10.2515/therapie:2006058>

JOHANSEN, E.T.; HAUSTREIS, S.M.; MOWINCKEL, A.S.; YTREBØ, L.M. Effects of implementing a clinical pharmacist service in a mixed Norwegian ICU. **Eur J Hosp Pharm**. v.23, n.4, p.197-202, mes, 2016. <http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2015-000751>

DE OLIVEIRA-FILHO, A.D.; VIEIRA, A.E.S.; DA SILVA, R.C.; NEVES, S.J.F.; GAMA, T.A.B.; LIMA, R.V.; OLIVEIRA, W.R.; DIAS, J.M.G. Adverse drug reactions in high-risk pregnant women: A prospective study. **Saudi Pharm J**. v.25, n.7, p.1073-7, nov, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.01.005>

BAIN, E.S.; MIDDLETON, P.F.; CROWTHER, C.A. Maternal adverse effects of different antenatal magnesium sulphate regimens for improving maternal and infant outcomes: a systematic review. **BMC Pregnancy Childbirth**. v.13, n., p.195, mes, 2013. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-195>

BEGUM, R.; BEGUM, A.; JOHANSON, R.; ALI, M.N.; AKHTER, S. A low dose ('Dhaka') magnesium sulphate regime for eclampsia: Clinical findings and serum magnesium levels. **Acta Obstet Gynecol Scand**. v.80, n.11, p.998-1002, mai, 2001.[doi](https://doi.org/10.1111/1471-2393-13-195)

OMU, A.E.; AL-HARMI, J.; VEDI, H.L.; MLECHKOVA, L.; SAYED, A.F; AL-RAGUM, N.S. Magnesium sulphate therapy in women with pre-eclampsia and eclampsia in Kuwait. **Med Princ Pract**. v.17, n.3, p.227-32, mes, 2008. <https://doi.org/10.1159/000117797>

BELOOSESKY, R.; KHATIB, N.; GINSBERG, Y.; ANABOSY, S.; SHALOM-PAZ, E.; DAHIS, M.; ROSS, M.G.; WEINER, Z. Papers Maternal magnesium sulfate fetal neuroprotective effects to the fetus : inhibition of neuronal nitric oxide synthase and nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells activation in a rodent model. **Am J Obstet Gynecol**. v.215, n.3, p. e1-6, set, 2016. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.032

- BROOKFIELD, K.F.; ELKOMY M, SU F, DROVER DR, CARVALHO B. Optimization of Maternal Magnesium Sulfate Administration for Fetal Neuroprotection: Application of a Prospectively Constructed Pharmacokinetic Model to the BEAM Cohort. **J Clin Pharmacol**. v.57, n.11, p.1119-24, nov, 2017. doi: 10.1002/jcph.941
- GANO, D.; HO, M.R.; PATRIDGE, J.C.; GLASS, H.C.; XU, D.; BARKOVICH, A.J.; FERRIERO, D.M. Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate Is Associated with Reduced Cerebellar Hemorrhag inpreterms newborns . **J Pediatr**. v.178, p. 68-74, nov, 2016. <https://doi:10.1016/j.jpeds.2016.06.053>
- VILCHEZ, G.; DAI, J.; LAGOS, M.; SOKOL, R.J. Maternal side effects & fetal neuroprotection according to body mass index after magnesium sulfate in a multicenter randomized controlled trial. **J Matern Neonatal Med**. v.31, n.2, p.178-83, jan, 2018. doi: 10.1080/14767058.2017.1279143
- CHAIWORAPONGSA, T.; CHAEMSAITHONG, P.; KORZENIEWSKI, S.J.; YEO, L.; ROMERO R. Pre-eclampsia part 2: prediction, prevention and management. **Nat Rev Nephrol**. v.10, n.9, p.531-40, set, 2014. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2014.103>
- LEAPE, L.L.; CULLEN, D.J.; CLAPP, M.D.; BURDICK, E.; DEMONACO, H.J.; ERIKSON, J.I.; BATES, D.W. Pharmacist paticipation on physician ward rounds and adverse drug events in intensive care unit. **JAMA**. v.282, n.3, p. 267-70, jul, 1999. DOI:10.1001/jama.282.3.267
- AALI, B.S.; KHAZAELI, P.; GHASEMI, F. Ionized and total magnesium concentration in patients with severe preeclampsia-eclampsia undergoing magnesium sulfate therapy. **Japan Soc Obstet Gynecol**. v.33, n.2, p. 138-43, abr, 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2007.00508.x>
- TEDOLDI, C.L.; FREIRE, C.M.V.; BUB, T.F.; ZOUVI, J.P.; ÁVILA, W.S.; BORN, D. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez na Mulher Portadora de Cardiopatia. **Arq Bras Cardiol**. v.93, n.6 supl.1, p.e110–78, dez, 2009.
- RODIS, J.F.; VINTZILEOS, A.M.; CAMPBELL, W.A.; DEATON, J.L.; NOCHIMSON, D.J. Maternal hypothermia: An unusual complication of magnesium sulfate therapy. **Am J Obstet Gynecol**. v.156, n.2, p.435-6, fev, 1987. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(87\)90300-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(87)90300-0)

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE

MATERNIDADE ESCOLA JANUÁRIO CICCO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezada Paciente,

Você está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa intitulado “AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL DO SULFATO DE MAGNÉSIO NA PRÉ-ECLAMPSIA” - ESTUDO PARA DESENVOLVIMENTO DE MODELO PK” que estou desenvolvendo na Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC), porque tem uma situação denominada pré-eclâmpsia e tem indicação para terapêutica com sulfato de magnésio. Esse estudo tem por finalidade estudar como o sulfato de magnésio se distribui no organismo para esclarecer qual a melhor dose desse medicamento para cada paciente, a fim de diminuir os efeitos tóxicos para mãe e bebê.

A sua participação nessa pesquisa envolve, além da sua permissão, a coleta de cerca de 10 mililitros (a quantidade de uma colher de chá) de sangue de uma veia do braço, em 6 vezes (antes da administração do sulfato de magnésio, 2, 6, 12 e 18 horas após início da infusão e depois de 4 horas do final). Também serão coletados dados clínicos e dados dos prontuários na Unidade de Terapia Intensiva da MEJC. Após as coletas referidas acima para a realização de algumas dosagens laboratoriais (magnésio, cálcio ionizado, creatinina, proteínas totais e albumina) a sua participação no estudo se encerra. Para a realização desse estudo serão incluídas 100 pacientes. O risco para a saúde será mínimo, por causa da coleta de sangue que pode formar uma mancha roxa (hematoma) no local da picada da agulha e da dor da picada. Há também o risco de perda de privacidade. Para minimizar os riscos serão tomadas algumas medidas, tais como: a coleta sanguínea será realizada por pessoal treinado, além disso, será feita uma pressão no local da picada para evitar a formação de hematoma; para minimizar a perda de privacidade, apenas a equipe de pesquisa terá acesso aos dados, os prontuários serão inspecionados no local de trabalho, sendo registrados e identificados apenas por um código. **Todas as informações obtidas serão sigilosas e seu nome não será identificado em nenhum momento.** Os dados serão guardados em local seguro e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários.

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar e, se participar, poderá retirar-se a qualquer momento do estudo. Em ambos os casos, não haverá quaisquer penalidades ou perda dos benefícios a que você tem direito e seu tratamento médico na MEJC não será afetado de nenhum modo. Poderá pedir aconselhamento a outras pessoas para a ajudar a decidir a sua participação. Você não receberá qualquer pagamento por sua participação, com exceção, na ocorrência de algum dano. A pesquisadora responsável compromete-se a indenizar quaisquer danos resultantes diretamente da sua participação no estudo.

Por quaisquer motivos adequados, independentes de seu consentimento, os membros da equipe de pesquisa poderão encerrar sua participação no estudo. O motivo lhe será explicado e poderá ser devido a alguma alteração médica que poderá colocá-la em risco de outras complicações se continuasse a participação, ao cancelamento da pesquisa pela coordenação do estudo, caso o sujeito não cumpra as orientações ou por outras questões administrativas.

Você ficará com uma cópia deste Termo e toda a dúvida que você tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para TATIANA XAVIER DA COSTA, no endereço Av. Nilo Peçanha, nº 259 – Petrópolis, pelo telefone **3342-5225** ou por e-mail – **tatycx1000@gmail.com**. Dúvidas relacionadas à ética dessa pesquisa poderão ser questionadas ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUOL, no endereço Av. Nilo Peçanha, nº620 - Petrópolis, CEP: 59012-300 ou pelo telefone 3342-5003.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que compreendi os objetivos desta pesquisa, como ela será realizada, os riscos e benefícios envolvidos e concordo em participar voluntariamente da pesquisa “AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL DO SULFATO DE MAGNÉSIO NA PRÉ-ECLAMPSIA”

Participante da pesquisa:

<<nome>> _____

<<assinatura>> _____

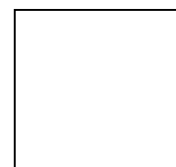
Pesquisador responsável: TATIANA XAVIER DA COSTA

<<nome>> _____

<<assinatura>> _____

Essa pesquisa será conduzida de acordo com a resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

DATA: ___/___/___



Impressão do dedo polegar

Caso não saiba assinar.

APÊNDICE B – ARTIGO PRINCIPAL

O artigo principal diz respeito ao tema principal do estudo sendo intitulado “Estudo prospectivo: Farmacocinética populacional do sulfato de magnésio na pre-eclampsia e fatores associados”, o qual foi submetido ao periódico “Clinical Pharmacokinetics” (Qualis A1) (APÊNDICE B). O artigo secundário intitulado “Incidence of Adverse Drug Reactions in High-Risk Pregnancy: A Prospective Cohort Study in Obstetric Intensive Care” foi aceito para publicação no periódico “European Journal of Clinical Pharmacology” (Qualis A3) (ANEXO A).

Population Pharmacokinetics of Magnesium Sulfate in preeclampsia and associated factors

Short title: Population Pharmacokinetics of Magnesium Sulfate in preeclampsia

Tatiana Xavier da Costa^{1,2*¶#a}, Francine Johansson Azeredo^{3&}, Marcela Abbott Galvão Ururahy^{4&}, Miguel Adelino da Silva Filho^{5&}, Rand Randall Martins^{6&}, Antonio Gouveia Oliveira^{6¶}.

1. Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brazil.
2. Maternity School Januário Cicco, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brazil.
3. Post Graduate Program in Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil.
4. Department of Clinical Analysis, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brazil
5. Health Department, Uninassau, Parnamirim, Brazil.
6. Department of Pharmacy, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brazil.

^{#a} Current Address: Faculdade de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Rio Grande do Norte, Brazil.

*Corresponding author

E-mail: tatyxc1000@gmail.com

¶These authors contributed equally to this work.

&These authors also contributed equally to this work

All authors contributed to the design and design of the study. The preparation of the material, the collection and analysis of the data were performed by Tatiana Xavier da Costa, Francine Johansson Azeredo, Marcela Abbott Galvão Ururahy, Miguel Adelino da Silva Filho, Rand Randall Martins and Antonio Gouveia Oliveira . The first draft of the manuscript was written by Tatiana Xavier da Costa and all the authors commented on the previous versions of the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

Funding: This study was financed in part by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nivel Superior – Brasil (CAPES) – Finance code 001.

The authors declare that there is no conflict of interest

Abstract

PURPOSE: To develop a population pharmacokinetic (PK) model of magnesium sulfate (MgSO₄) in preeclampsia (PE), and to determine key covariates having an effect in MgSO₄ pharmacokinetics. **METHODS:** Prospective cohort study conducted from June 2016 to February 2018 in patients with PE administered MgSO₄ as a 4g bolus followed by continuous infusion at a rate of 1g/hour. Serum magnesium concentrations were obtained before treatment administration and 2, 6, 12 and 18 hours after the initial dose. The Monolix software was used to estimate population pharmacokinetic parameters of MgSO₄ (clearance, volume of distribution, half-life) and to develop a pharmacokinetic model with baseline patient demographic, clinical and laboratory covariates. **RESULTS:** The study population consisted of 109 patients. The PK profile of magnesium sulfate was adequately described by a one-compartment pharmacokinetic model. The model estimate of the population clearance was 1.38 L/h, of the volume of distribution was 13.3 L and the baseline magnesium concentration was 0.77 mmol/L (1.87 mg/dL). The baseline body weight and serum creatinine statistically influenced MgSO₄ clearance and volume of distribution, respectively. The model was parameterized as clearance (CL) and volume of distribution (V). **CONCLUSION:** The pharmacokinetics of MgSO₄ in pregnant women with PE is significantly affected by creatinine and body weight. Pregnant women with PE and higher body weight have a higher volume of distribution and, consequently, a lower elimination rate of magnesium sulfate. Pregnant women with PE and higher serum creatinine value show lower clearance and, therefore, lower magnesium sulfate elimination rate.

Key points: Magnesium Sulfate, Population pharmacokinetics, Preeclampsia.

1 Introduction

Preeclampsia (PE) is a multifactorial disease belonging to the spectrum of hypertensive syndromes of pregnancy and is characterized by elevated blood pressure and proteinuria after 20 weeks of gestation [1-2]. Recent definitions also include organ dysfunction, such as kidney failure, hepatic failure, hematologic complications, uteroplacental dysfunction and fetal neurological growth restriction [1]. Eclampsia is the convulsive form of preeclampsia and affects 0.1% of all pregnant women [3]. In The United States, PE and eclampsia are among the four leading causes of maternal mortality, with a maternal death rate of 1:100,000 live births [4]. However, in Africa and Asia, PE is responsible for up to 9% of maternal deaths, and in Latin America and Caribe for near 25% of maternal deaths [5].

Magnesium sulfate (MgSO_4) is the drug of election to prevent seizures in PE. The World Health Organization considers that MgSO_4 is safe and cost-effective in the prophylaxis of seizure and in the treatment of severe pre-eclampsia and eclampsia [5-6]. Since the therapeutic serum magnesium concentration level is not yet well established, the administration rate of MgSO_4 is monitored by the regular surveillance of signs and symptoms of magnesium toxicity, which include loss of the patellar reflex, blurred vision, drowsiness, slurred speech, muscle paralysis, respiratory depression and cardiac arrest [7]. This is a rather crude method of controlling the dosage of MgSO_4 , a drug with narrow therapeutic margin, with doses too low increasing the risk of convulsions while doses too high can result in maternal/fetal toxicity. Therefore, pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) data are keys to establish optimized dosage regimes for this drug [8].

Population pharmacokinetic studies aim to develop a model that can identify sources of the variability of in drug concentration in the patient population. Population pharmacokinetics seeks to identify the measurable pathophysiologic factors that cause changes in the dose-concentration relationship and the extent of these changes so that, if such changes are associated with clinically significant shifts in the therapeutic index, dosage can be appropriately modified [9-10]. The effect estimates of patient characteristics on drug pharmacokinetics obtained with the model may be used in clinical practice to optimize pharmacotherapy [9], however, only a very small number of published reports have studied the population pharmacokinetics of MgSO_4 in PE [8,11]. Therefore, the aim of this study was to develop a population pharmacokinetic model of MgSO_4 in PE and to identify patients factors influencing the pharmacokinetics of this drug.

2 Patients and methods

2.1 Study design and population

This study was approved by the Ethics committee of the Onofre Lopes University Hospital with number 49959215.8.0000.5292. All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and with the 1964 Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all the individual participants included in the study

This was an observational, longitudinal, prospective study to evaluate the population pharmacokinetics of MgSO₄ in PE and associated factors, conducted between June 2016 and February 2018 at the maternal intensive care unit (ICU) of the Januário Cicco Maternity School, a 6-beds ICU with an average of 70 admissions per month. All women admitted to the ICU with PE confirmed by clinical and laboratory criteria, with indication for therapy with MgSO₄, without any exclusion criteria and who gave written informed consent were included in the study. Exclusion criteria were extreme and morbid obesity (body mass index > 40 kg/m²), decompensated diabetes mellitus with a serum glucose > 300 mg/dL), gemellar pregnancy, delivery scheduled for less than 18 hours after the end of magnesium sulfate infusion, and contraindication to the use of MgSO₄ (myasthenia gravis or other neuromuscular disorder, renal insufficiency, hypermagnesemia, hypocalcemia, hypokalemia, recent myocardial infarction, atrioventricular conduction defect).

2.2 Administration of magnesium sulfate

MgSO₄ was administered according to the Zuspan protocol (a loading dose of 4 g, equivalent to 16 mmol of MgSO₄, given intravenously in 30 minutes followed by a maintenance dose of MgSO₄ at an infusion rate of 1g per hour) [12]. Serum magnesium concentrations were obtained immediately before the loading dose and 2h, 6h, 12h and 18h thereafter. Demographic data (sex, age, weight, height) and clinical (serum creatinine, total protein and albumin concentration, comorbidities and concomitant medications) were obtained at baseline.

2.3 Bioanalytical Analysis

The method used for the dosage of MgSO₄ was colorimetric and based on the Mann and Yoe principle. The Mann and Yoe dye in alkaline pH and in presence of magnesium develops red coloration. The red color intensity of the complex is proportional to the concentration of magnesium. Magnesium is measured in absorbance of 500 nm.

2.4 Development of the population pharmacokinetic model (PopPK Analysis)

The pharmacokinetic parameters of magnesium sulfate were estimated using a population approach using Monolix Software® Suite 2018R1 (Lixoft®, Antony, France). Population pharmacokinetic analysis was based on the principles outlined by the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA)[10, 13].

Based on studies available in the literature [14], the different models, such as one- and two-compartment with first order elimination rate, were evaluated. Residual errors were also tested in order to choose the best model to fit the data. No endogenous magnesium baseline adjustment was made to the model.

The model used to determine the plasma concentration vs. time after testing various possibilities was the following:

$$Cp = \frac{k_0}{CL} \cdot (e^{k_e \cdot T} - 1) \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

Where Cp is the plasma concentration, k_0 is the infusion rate, CL is the Clearance, k_e is the elimination constant, t is the time in which Cp is estimated and T is the infusion time. k_e can also be determined as:

$$k_e = \frac{CL}{V}$$

Where K_e is the elimination constant, CL is the Clearance and the V is the volume of distribution.

The observed plasma concentration data were used to predict population parameters, and individual and interindividual variability (IV). For IV, the parameters of the i subjects (θ_i) were described using a log-normal distribution as follows.

$$\theta_i = \theta \exp(\eta_i)$$

Where θ is the typical population parameter and η_i is the individual random effect of an approximately normal distribution with mean zero and variance σ^2 to describe the parameter IV. As a covariate can explain some of the IV in one parameter, the set of individual parameters (Θ) is given according to the typical parameters of the population (θ), individual values of covariates (c_i) and random effects (η_i):

$$\Theta_i = g(\theta, c_i, \eta_i)$$

The final model was parameterized as Clearance (*CL*) and volume of distribution (*V*). The parameters were estimated with a stochastic approach. Different error models were analyzed to explain the variability of the residual error, including a constant, proportional and combined error model. The models were compared considering the likelihood values, represented by $-2 \times \log\text{-likelihood}$ ($-2LL$), the Akaike criteria (AIC), the selected model being the one presenting lower values of those statistics as well as graphic criteria for better model fit.

2.5 Analysis of covariates

The covariates were tested after the base model was established. First, an analysis of the data was performed to identify the covariates associated with magnesium concentration over time and the correlation between both continuous and categorical covariates and the PK parameters *CL* and *V* was computed. These generated plots of the random effect residues (η) versus the covariates. The covariates investigated in the selected base model were serum levels of albumin, total protein and creatinine, age, weight, presence of comorbidities and concomitant use of other drugs. The ones that showed statistically significant association ($p < 0.05$) with *CL* and/or *V* were added to the final model.

a. Model Performance and validation

The internal validity of the model was assessed with a bootstrap approach using the package *Rsmx* for RStudio software (version 1.1.442, Free Software Foundation, Boston, USA). The analysis data were sampled with replacement to generate 1000 replicates and estimates of the median parameter and 95% confidence intervals were obtained.

To evaluate model adjustment, the predictions using the developed model were compared to the observed data and model adjustment was evaluated by visual predictive check (VPC). This is a graph that displays the 5th, 50th and 95th percentiles of the observed data and the data predicted by the final model. The visual predictive check (500 repetitions) was performed based on the parameters of the final model POPPK, comparing the distribution of simulated POPPK data (median, confidence interval of 95%) against the observed data. The VPC of the final model was performed with the initialization parameters estimated. The VPCs were also stratified by subject, infusion duration and other relevant key covariates (e.g., *V*, clearance) to evaluate the predictive properties of the observed data model.

3 Results

3.1 Study population

The population pharmacokinetic model was obtained from 109 participants (Tab. 1), in whom three to four determinations of plasma concentration were obtained resulting in a total of 347 data points. The patients had a mean age of $25+8\pm 7.4$ years and all were in the third trimester of pregnancy. Baseline magnesium values were 1.9 ± 0.6 mg/dL before the beginning of the administration. Most patients had previous pregnancies (66%).

3.2 Development and evaluation of the population pharmacokinetic model (POP PK)

All participants were in steady-state since a loading dose was administered. The one-compartment structural model was chosen based on the analysis of the tested models (Table 2) and it is in agreement with some studies available in the literature [14]. One can verify that the developed model has the ability to predict the individual and population plasma concentrations for most patients evaluated. From the visual analysis, a reduced plasma concentration decay after the end of infusion is apparent (Figure 1). For the intra-individual variability, the combined residual error model showed the lowest AIC and $-2LL$ values, and was used as the base model. The estimated parameters of the final model are shown in table 3.

3.3 Evaluation of covariates

The results of the univariate analysis of the correlation of variables with PK parameters are shown in Table 4. There was a statistically significant association of serum creatinine with clearance ($P = 0.01$) and of body weight with volume of distribution ($P = 0.05$). The serum creatinine level is inversely associated to the clearance of $MgSO_4$ and, consequently, directly associated with the serum concentrations of magnesium. The body weight is directly associated to the volume of distribution and, therefore, associated with lower serum magnesium concentration. Serum levels of albumin and total protein, age and the presence of comorbidities were not significantly associated with PK parameters.

The observed plasma concentrations showed good correlation with the population and individual plasma concentrations predicted by the final model (Figure 2). Both Population and Individual Weighted Residuals (PWRES and IWRES, respectively) and normalized predicted errors (NPDE) showed normal distribution with near zero mean (Figure 2). In the VPC it can be seen that the 5th, 50th and 95th percentiles of the observed data were close to the percentiles of the simulated data, with few outliers (Figure 3).

The equations of magnesium sulfate concentration, distribution volume and population clearance were the following:

$$\text{Mg} = \text{basalMg} + (1.76 + 0.000552 \times \text{basalMg}) \times \exp(\text{CL}/\text{V} \times t)$$

$$\text{with CL} = \exp(0.3221 - 0.0814 \times \text{Creatinine}(\text{mg/dL}) + 0.0151)$$

$$\text{and V} = \exp(2.5878 + 0.0752 \times \text{Weight}(\text{kg}) + 0.404)$$

4 Discussion

Magnesium sulfate is a medicine used in the therapy of PE and eclampsia [10-13,15] and in fetal neuroprotection [16], but its therapeutic concentration is not well established [17]. Treatment protocols that do not consider individual variation may result in serum concentrations of magnesium above or below the reference range and increased maternal and fetal risks [8]. Therefore, a better understanding of how individual variation may influence the pharmacokinetic parameters could allow safer management of these patients.

This study described the pharmacokinetics of MgSO_4 administered to patients with PE and has shown that it is significantly influenced by creatinine and body weight. The patients in this study had baseline magnesium values compatible with their gestational period [10, 12, 18]. The study reported pharmacokinetic data with the Zuspan regimen (4-g loading dose and infusion rate of 1 g/hour). After 2 hours of infusion, magnesium reached steady-state concentrations resulting in serum values in the range of 1 to 2 mmol/L (2.43 – 4.9 mg/dL), and after 18 hours the serum levels showed a slight decrease. Observed higher steady state concentrations (7.2 mg/dL) in pre-eclampsia, but the maintenance infusion rate in their study was 2 g/hour [8]. Other authors using similar therapeutic regimens to ours have observed values closer to our data: Reported a range of 1 to 3 mmol/L (2.43 – 7.29 mg/dL) [11] and reported a range of 1.64 to 1.70 mmol/L (4.00 – 4.13 mg/dL) [19]. Regarding the observed half-life values, they are compatible with those described by Chuan et al [11] in pregnant women which, incidentally, resemble the half-life of MgSO_4 in non-pregnant women [20].

Despite the discrepancies between the different studies, all have a common characteristic also identified in our data: the concentration of magnesium in the steady state of many patients was above or below the reference values recommended in literature (2.5 to 3.5 mmol/l)(35). Reported that the effective therapeutic concentration might be below the therapeutic range recommended in the literature [21]. These authors suggested that the maintenance dose of the Zuspan regimen might be of particular interest because it was associated with a

magnesium steady state concentration lower than 2 mmol/L (4.9 mg/dL). This was also found in our study, where it was observed a mean steady state magnesium concentration of 1.31 mmol/L (3.18 mg/dL).

A serum concentration range of magnesium between 2 – 3.5 mmol (4.9 – 8.5 mg/dL) is associated with increased toxicity [14]. With levels of 3.75 – 5 mmol/L (9 – 12 mg/dL) there is loss of the patellar reflex, which is the first sign of MgSO₄ toxicity. Other initial clinical manifestations of toxicity include: sensation of warmth, flushing, double vision, nausea, drowsiness, slurred speech and muscular weakness. Muscular and respiratory paralysis develop with levels of 6 – 7 mmol/L (15 – 17 mg/dL) [21-22]. In our study we observed that even though the steady state concentration of most patients was less than 2 mmol/L there was a therapeutic response. In addition, 7% (8/114) of the patients presented absence of patellar reflex as a sign of toxicity and these were those that reached serum levels of magnesium > 3.75 mmol/L.

The model that allowed to adequately describing the serum concentration of magnesium was the one-compartment model. This finding is consistent with the study by Brookfield et al. [23]. The choice of a one- or two-compartment model is dependent on the source data and the sampling scheme, with a one-compartment model usually used for sparse PK sampling, which was the case of this study, and a two-compartment model for serial PK sampling [14, 24].

Reported that the volume of magnesium distribution ranged between (13.65 – 49.00 L) [14], but the clearance was similar to other populations (4.28 – 5.00 L/h). The value of V was compatible with that found in the study published by Salinger et al. which was 15.6±8 L [25]. The estimated CL value in the population of this study is slightly below those described in the literature, which may be explained by the higher levels of serum creatinine in the evaluated patients.

During pregnancy there is significant weight gain due to the increase in the volume of fluid and, consequently, of the volume of distribution [25]. This situation causes hemodilution of the magnesium ion in relation to the increase in weight, causing women who weigh more to have a subtherapeutic level of serum magnesium after receiving the standard dose of MgSO₄ [23]. The differences in extravascular volume due to edema associated with preeclampsia may also contribute to the variability of the volume of distribution [25]. Moreover, the greater the maternal weight, the greater the time to achieve steady state compared to women of lower weight [8].

Maternal adaptation to pregnancy involves dramatic changes in renal hemodynamics, including a 40 – 65% increase in glomerular filtration rate during the first half of pregnancy, which is maintained during the later stages of pregnancy. Volume of distribution is usually increased during pregnancy, especially in preeclamptic-

eclamptic patients who retain more extracellular fluid. In addition, renal clearance may be decreased in women with severe preeclampsia-eclampsia [8,21].

The correlation between observation data versus the population and individual predictions (Figure 1) showed adequate fit of the selected model. Moreover, residuals versus time (Fig. 2 B) and residuals versus predicted concentrations (Figure 2 C) showed a fairly symmetrical distribution around zero.

Our results confirm that the variability among individuals can be clinically relevant, as shown in the pharmacokinetic equations obtained, which demonstrate the influence of serum weight and creatinine on the volume of distribution and clearance, respectively. These equations were based on the univariate analysis of different continuous and categorical covariates. In clinical practice, weight and serum creatinine showed to be important parameters that should be considered in the individualization of therapy, a recommendation also suggested by [24-25] in their studies. Based on the final PK population model, the maintenance dose can be reached in order to individualize the dosage for women based on their baseline characteristics, maximizing the therapeutic benefit and minimizing the toxicity of the drug, especially for women with extreme values of creatinine and weight. This maintenance dose equation is a useful tool for clinical practice.

This study helps filling a knowledge gap because it presents data on the pharmacokinetics of $MgSO_4$, whose studies are scarce. This study also had some limitations such as presence of endogenous magnesium before the administration of magnesium sulfate, the need for larger number of samples in some patients in order to optimize the development of the POPPK model and the possibility of omission in the measurement of important covariates that were not included in the final population pharmacokinetic model.

.5 Conclusions

The study described the pharmacokinetics of magnesium administered to pregnant women with preeclampsia and demonstrates that pharmacokinetics is influenced by creatinine serum concentration and weight of the mother. The variability is due to differences in body weight, as a reflex of the volume of distribution and for the differences in serum creatinine concentration, as a reflex of the glomerular filtration rate. The profile of the Zuspan regimen indicates that the minimum effective magnesium concentration for the prophylaxis of eclampsia is lower than the generally accepted level. PK-PD studies are necessary to confirm this finding, considering that a lower therapeutic concentration would provide a lower risk of toxicity, but could not achieve the desired therapeutic effect in some patients, leading to an increase in eclampsia. Therefore, taking into account the

pharmacokinetic alterations demonstrated by this study, obtaining the ideal therapeutic level of magnesium sulfate is related to the individualization of therapy.

Acknowledgements

The authors would like to thank the clinical staff.

All the procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national Research Committee (include the Committee's name + reference number) and with the Declaration of Helsinki of 1964 and Subsequent changes or comparable ethical changes. Standards.

REFERENCES

1. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, Groot CJM De, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016; 387: 999–1011. doi:10.1016/S0140-6736(15)00070-7
2. El-Khayat W, Atef A, Abdelatty S, El-Semary A. A novel protocol for postpartum magnesium sulphate in severe pre-eclampsia: A randomized controlled pilot trial. *J Matern Neonatal Med*. 2016; 29(1):154–8. doi:10.3109/14767058.2014.991915
3. Kattah AG, Garovic VD. The Management of Hypertension in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013; 20(3):229–39. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.014
4. Rosser ML, Katz NT. Preeclampsia : An Obstetrician ’ s Perspective. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013; 20(3):287–96. doi: 10.1053/j.ackd.2013.02.005
5. Smith JM, Lowe RF, Fullerton J, Currie SM, Harris L, Felker-kantor E. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre- eclampsia and eclampsia management. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13: 1-11. doi:10.1186/1471-2393-13-34.
6. WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva, World Health Organization, 2011
7. Hart LA, Sibai BM, Ic ART, Info LE. Seizures in pregnancy : Epilepsy , eclampsia , and stroke. *Seminars in Perinatology*. 2013;37: 207–224. doi:10.1053/j.semperi.2013.04.001.
8. Brookfield K, Su F, Drover D, Adelus M, Lyell D, Carvalho B. Pharmacokinetics of magnesium sulfate in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212(1):S102. doi:10.1016/j.ajog.2014.10.221
9. Charles B. Population pharmacokinetics : an overview. *Aust prescr*. 2014; 37(6):210–3. doi: 10.18773/ausprescr.2014.078
10. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Population Pharmacokinetics. *Fed regist*. 1999; 64 (27): 6663-4.
11. Chuan FS, Charles BG, Boyle RK, Rasiah L. Population pharmacokinetics of magnesium in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 593–599. doi: 10.1067/mob.2001.116726.
12. Zuspan F. Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. *Clinicl Obstetrics and gynecology*. 1966; 9: 954-972.
13. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (Chmp) Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses. 2007; 1-11. Available from: <http://www.emea.europa.eu>
14. Okusanya BO, Oladapo OT, Long Q, Lumbiganon P, Carroli G, Qureshi Z, Duley L, Souza JP, Gulmezoglu AM. Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulfate in women with pre-eclampsia and eclampsia. *BJOG*. 2016; 123:356–366. doi:10.1111/1471-0528.13753
15. Usman S, Foo L, Tay J, Bennett PR, Lees C. Use of magnesium sulfate in preterm deliveries for neuroprotection of the neonate. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2017; 19:21–28. doi:10.1111/tog.12328
16. Freyer AM. Drug-prescribing challenges during pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2008; 18 (7): 180-186. doi: 10.1016/j.ogrm.2008.05.005
17. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Dadelszen P Von. Pregnancy Hypertension : An International Journal of Women ’ s Cardiovascular Health Diagnosis , evaluation , and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens An Int J Women’s Cardiovasc Heal*. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 2014; 4(2):105–45. doi:10.1016/j.preghy.2014.01.003
18. Long Q, Oladapo OT, Leathersich S, Vogel JP, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z, Gulmezoglu AM. Clinical practice patterns on the use of magnesium sulphate for treatment of pre-eclampsia and eclampsia: a multi-country survey. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2017; 124(12):1883–90. doi: 10.1111/1471-0528.14400

19. Okusanya BO, Oladapo OT, Long Q, Lumbiganon P, Carroli G, Qureshi Z, Duley L, Souza JP, Gulmezoglu AM. Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulfate in women with pre-eclampsia and eclampsia. *BJOG*. 2016; 123:356–366. doi:10.1111/1471-0528.13753
20. Lu JF, Nightingale CH. Magnesium Sulfate in Eclampsia and Pre-Eclampsia Pharmacokinetic Principles. *Clin Pharmacokinetic*. 2000; 38(4):305–14. doi:10.2165/00003088-200038040-00002
21. Sibai BM, Ramanathan J. The case for magnesium sulfate in preeclampsia-eclampsia. *Int J Obstet Anesth*. 1992; 167–75. doi: /10.1016/0959-289X(92)90024-X
22. Smith JM, Lowe RF, Fullerton J, Currie SM, Harris L, Felker-kantor E. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre- eclampsia and eclampsia management. *BMC pregnancy childbirth*. 2013; 5:13-34. doi: 10.1186/1471-2393-13-34
23. Brookfield KF, Su F, Elkomy MH, Drover DR, Lyell DJ, Carvalho B. Pharmacokinetics and placental transfer of magnesium sulfate in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(6):737.e1-737.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.060
24. Du L, Wenning L, Migoya E, Xu Y, Carvalho B, Brookfield K, Witjes H, Greef R, Lumbiganon P, Sangkomkarnhang U, Titapant V, Duley L, Long Q, Oladapo OT. Population Pharmacokinetic Modeling to Evaluate Standard Magnesium Sulfate Treatments and Alternative Dosing Regimens for Women With Preeclampsia. *J Clin Pharmacol*. 2018; 1-12. doi:10.1002/jcph.1328
25. Salinger DH, Mundle S, Regi A, Bracken H, Winikoff B, Vicini P, et al. Magnesium sulphate for prevention of eclampsia: are intramuscular and intravenous regimens equivalent? A population pharmacokinetic study. *BJOG*. 2013; 894–900. doi: 10.1111/1471-0528.12222

Table1 Characteristics of the study population (n = 109)

Parameters	Values	
Age in years (mean \pm sd)	25.8 \pm 7.4	
Body weight in kg (mean \pm sd)	79.2 \pm 14.7	
Baseline magnesium in mg/dL (mean \pm sd)	1.9 \pm 0.6	
Gestational age in weeks (mean \pm sd)	35.2 \pm 4.2	
Baseline creatinine in mg/dL (mean \pm sd)	0.7 \pm 0.3	
Number of pregnancies (n, %)		
One	48	44.4%
Two	24	22.2%
Three or more	36	33.4%

sd: standard deviation

Table 2 Statistical analysis of different models evaluated

Structural Model	-2LL	AIC	BIC
One compartment model with proportional error	1028.90	1042.90	1061.68
One compartment model with constant error	1040.58	1052.58	1068.68
One compartment model with combined error	928.23	942.23	961.00
Two compartment model with proportional error	2814.27	2828.27	2847.05
Two compartment model with constant error	2129.89	2139.89	2153.30
Two compartment model with combined error	1130.02	1140.02	1153.43

Table 3 Estimated magnesium sulfate population parameters

Fixed effect	Estimated	RSE	%	p value	Bootstrap
V_pop	13.3	0.112	8.43		13.3
Cl_pop	1.38	0.0239	17.4		1.4
beta_Cl_Creatinine_mg_dL	- 0.0814	0.0279	34.2	0.00349	
beta_V_Weigth_kg	+ 0.0752	0.0187	28	0.00878	
Random effect Standard deviation	CV				
omega_V	0.404	0.0777	19.3		0.403
omega_Cl	0.015	0.00882	38.5		0.015
Residual Error					
a	1.76	0.131	7.41		
b	0.000552	0.0000363	6.57		
-2 log-likelihood	861.73				
Akaike Information Criteria (AIC)	877.73				
Bayesian Information Criteria (BIC)	899.12				

V: Distribution Volume; Cl: Clearance; VII: Interindividual variability; RSE: Relative standard error [RSE=(Standard error /Estimated Value) x100]; CV: Coefficient of variation; CI 95%: Confidence interval.

Table 4 Covariate analysis with the best PopPK base model

Covariate	-2LL	AIC	p – value
Albumin on CL	915.873	935.948	0.33
Albumin on V	922.736	938.562	0.35
Total protein on CL	918.645	936.934	0.27
Total protein on V	917.374	937.487	0.22
Creatinine on CL	861.734	877.734	0.035
Creatinine on V	893.437	926.475	0.25
Age on CL	879.374	901.573	0.071
Age on V	894.571	913.846	0.13
Weight on CL	886.478	903.478	0.24
Weight on V	861.734	877.734	0.009
Comorbidities on CL	920.479	940.734	0.42
Comorbidities onV	912.873	937.493	0.39
Concomitant use of other drugs on CL	893.468	932.477	0.40
Concomitant use of other drugs on V	927.547	940.750	0.62

Figure 1 Correlation between observed plasma concentration and population plasma concentration (left) and with individual predicted values (right)

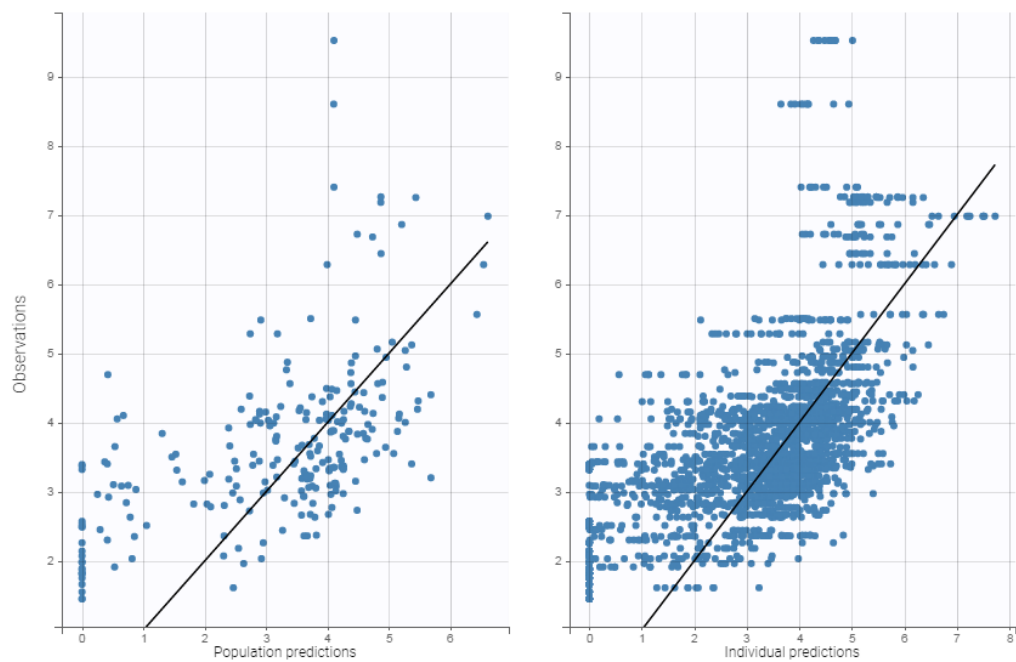
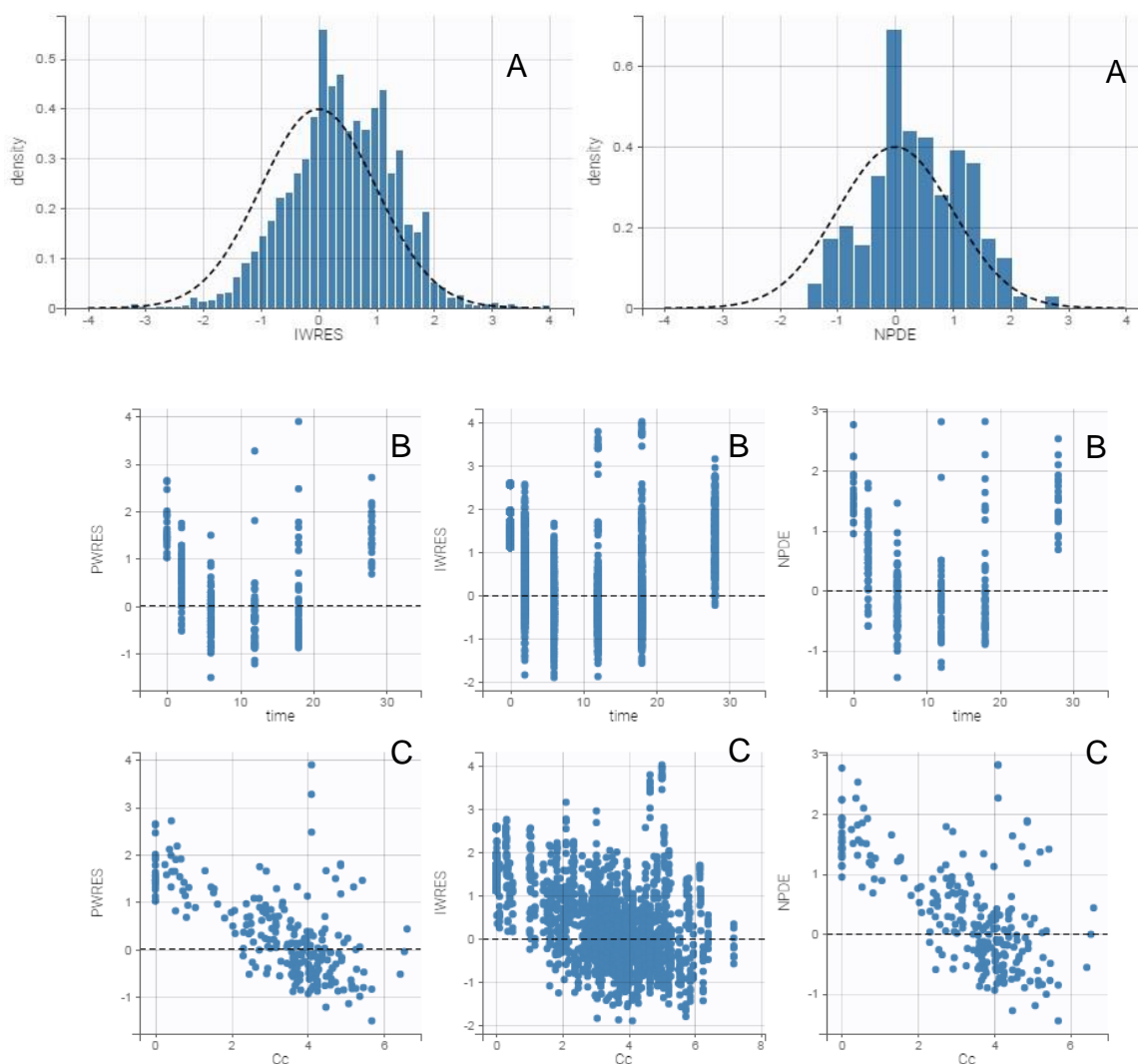
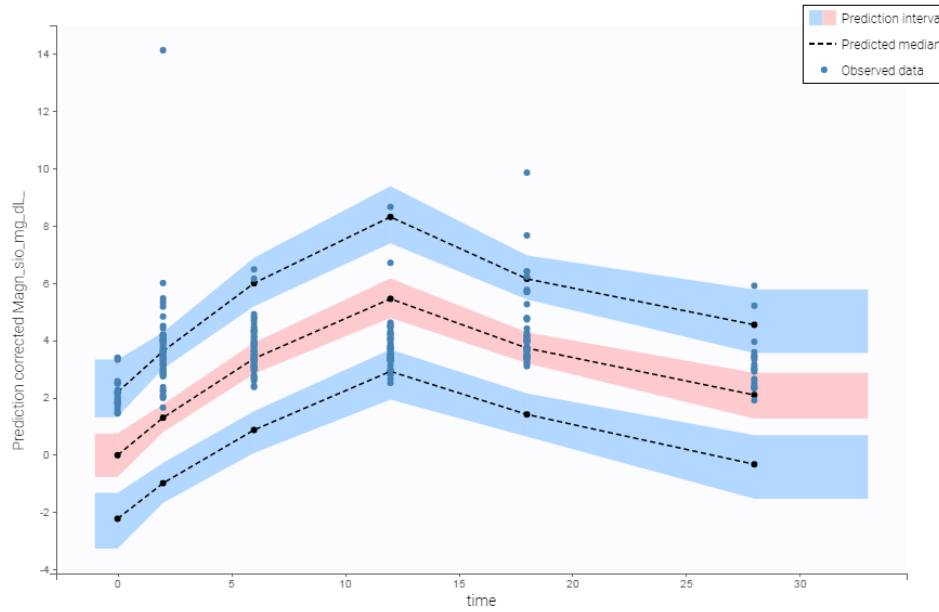


Figure 2 Distribution of Residuals



(A) Representation of the normal distribution of residuals. The dashed line represents the theoretical distribution defined in the developed model and the bars the distribution of the observed data (B) Homogeneous distribution of weighted residuals in relation to time (C) Homogeneous distribution of weighted residuals in relation to predicted plasma concentration. [PWRES: Weighted population residual; IWRES: Weighted individual residual; NPDE: Normalized predicted errors].

Figura 3 Predicted versus observed concentrations of MgSO4 over infusion time (VPC, visual predictive check)



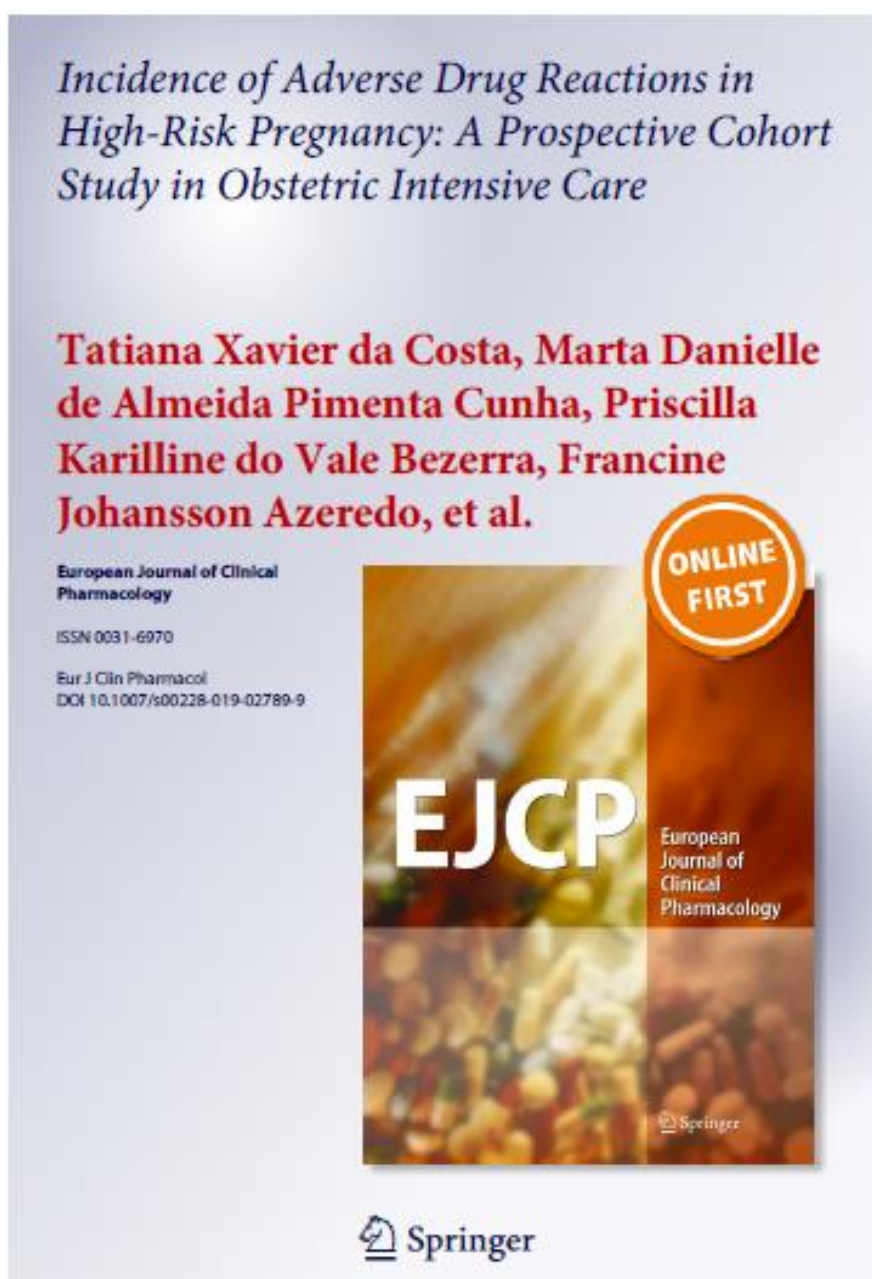
The dotted lines represent the 5th, 50th and 95th percentiles of the simulated data. The areas indicate the range of 90% predicted associated with the 5th, 50th and 95th percentiles of the simulated data. The blue circles correspond to the observed values and the black circles to the predicted values.

ANEXO A – ACEITE DO ARTIGO

Artigo publicado: Incidence of Adverse Drug Reactions in high-risk pregnancy: A Prospective Cohort Study in Obstetric Intensive Care

Revista: European Journal of Clinical Pharmacology

Impacto da revista: 2,774 (2018) – QUALIS A3



ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO PRINCIPAL

Clinical Pharmacokinetics	
Population Pharmacokinetics of Magnesium Sulfate in preeclampsia and associated factors	
--Manuscript Draft--	
Manuscript Number:	CPKA-D-19-00247
Full Title:	Population Pharmacokinetics of Magnesium Sulfate in preeclampsia and associated factors
Article Type:	Original Research Article
Funding Information:	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (001) PhD. Rand Randall Martins
Abstract:	<p>PURPOSE: To develop a population pharmacokinetic (PK) model of magnesium sulfate (MgSO₄) in preeclampsia (PE), and to determine key covariates having an effect in MgSO₄ pharmacokinetics. METHODS: Prospective cohort study conducted from June 2016 to February 2018 in patients with PE administered MgSO₄ as a 4g bolus followed by continuous infusion at a rate of 1g/hour. Serum magnesium concentrations were obtained before treatment administration and 2, 6, 12 and 18 hours after the initial dose. The Monolix software was used to estimate population pharmacokinetic parameters of MgSO₄ (clearance, volume of distribution, half-life) and to develop a pharmacokinetic model with baseline patient demographic, clinical and laboratory covariates. RESULTS: The study population consisted of 109 patients. The PK profile of magnesium sulfate was adequately described by a one-compartment pharmacokinetic model. The model estimate of the population clearance was 1.38 L/h, of the volume of distribution was 13.3 L and the baseline magnesium concentration was 0.77 mmol/L (1.87 mg/dL). The baseline body weight and serum creatinine statistically influenced MgSO₄ clearance and volume of distribution, respectively. The model was parameterized as clearance (CL) and volume of distribution (V). CONCLUSION: The pharmacokinetics of MgSO₄ in pregnant women with PE is significantly affected by creatinine and body weight. Pregnant women with PE and higher body weight have a higher volume of distribution and, consequently, a lower elimination rate of magnesium sulfate. Pregnant women with PE and higher serum creatinine value show lower clearance and, therefore, lower magnesium sulfate elimination rate.</p>
Corresponding Author:	Tatiana Xavier Costa, M.D Universidade Federal do Rio Grande do Norte Centro de Ciências da Saúde BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal do Rio Grande do Norte Centro de Ciências da Saúde
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Tatiana Xavier Costa, M.D
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Tatiana Xavier Costa, M.D Francine Johansson Azeredo Marcela Abbott Galvão Uruahy Miguel Adelino da Silva Filho Rand Randall Martins

ANEXO C – RELATÓRIO DE PESQUISA CNPQ

O projeto “Avaliação da farmacocinética populacional do sulfato de magnésio na pré-eclâmpsia” foi aprovado e financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) por meio do edital universal nº1/2016.

ANEXO D- CERTIFICADO DE TRABALHO APRESENTADO EM CONGRESSO



51st Brazilian Congress of
Pharmacology and
Experimental Therapeutics

Certificate

Matheus Antônio da Hora Borges

has participated in the 51st Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics,
from September 24-27, 2019 at Maceió Convention Center, attending the following activities:

- Participant
- Course participation - The Importance of Time Factor in Pharmacology: From Receptor to Therapeutic Effect
- Poster presentation - 11.009 Adverse Drug Reactions of Magnesium Sulfate in High-Risk Pregnancy and puerperium in Intensive Care. Borges MAH1, Costa T2, Cunha MD2, Bezerra PKV2, Azeredo F1, Martins R2, Oliveira A2 1UFBA, 2UFRN



André S. Pupo
Congress President



Ruth Cardoso Convention Center
September 24-27, 2019
Maceió, AL

ANEXO E- ALGORITMO DE NARANJO (INCLUIR)

Table I. *ADR probability scale*

To assess the adverse drug reaction, please answer the following questionnaire and give the pertinent score.

	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>Do not know</i>	<i>Score</i>
1. Are there previous <i>conclusive</i> reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a <i>specific</i> antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in <i>any</i> previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	
			Total score	

FONTE: NARANJO *et al.*, 1981