

## RESUMO EXPANDIDO

### TÍTULO: SUPLEMENTAÇÃO COM CITRATO DE MAGNÉSIO ORAL EM GESTANTES PARA PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPسيا: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

**Orientador:** João Guilherme Bezerra Alves.

**Co-orientador:** Carla Adriane Fonseca Leal de Araújo.

**Autora:** Larissa de Sousa Oliveira.

**Coautora:** Isabela Melo Buarque de Gusmão.

**INTRODUÇÃO:** As desordens hipertensivas na gestação são importante causa de morbimortalidade materna e neonatal e têm incidência global de aproximadamente 10% de todas as gestações. Atualmente no Brasil, entre as síndromes hipertensivas, a pré-eclâmpsia incide em 30% das gestações, constituindo a principal causa de morte obstétrica direta. A fisiopatologia dessas síndromes não está totalmente esclarecida, e a deficiência de alguns nutrientes tem sido investigada. Entre esses, destaca-se a associação entre a pré-eclâmpsia e a redução dos níveis sanguíneos de magnésio. Ensaio clínico randomizados têm observado o efeito da suplementação oral com magnésio sobre a pré-eclâmpsia na gestação, porém, os resultados não são conclusivos. Sendo assim, um ensaio clínico randomizado com um número maior de participantes poderá responder essa importante questão de pesquisa.

**Objetivo:** avaliar se a suplementação oral materna com o citrato de magnésio, antes da 20<sup>a</sup> semana de gestação até o parto, reduz a incidência de pré-eclâmpsia. **Material e método:** Estudo duplo-cego randomizado, realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), com mulheres admitidas no ambulatório antes da 21<sup>a</sup> semana gestacional, cujo parto foi realizado no IMIP. Em todas as gestantes estudadas foi realizada previamente a determinação dos níveis séricos do magnésio. As gestantes receberam 300 mg diários de citrato de magnésio ou placebo até o parto. O desfecho primário foi a ocorrência de pré-eclâmpsia; como desfecho secundário, considerou-se a hipertensão arterial sistêmica associada à proteinúria. **Resultados:** Foram avaliados 289 prontuários das gestantes, das quais 136 foram randomicamente alocadas para o uso da cápsula de citrato de magnésio e 153, como placebo. Os grupos foram homogêneos em relação às características sociodemográficas, comportamentais e biológicas. Com relação ao principal desfecho investigado, observou-se que 19,0% das gestantes apresentaram pré-eclâmpsia (PE), sendo 26 mulheres do grupo caso e 29 do grupo placebo ( $p = 0,972$ ). **Conclusão:** No presente estudo, não encontramos evidências de um efeito protetor da suplementação com citrato de magnésio em relação ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia.

**Palavras-chave:** gestação, pré-eclâmpsia, magnésio.



**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF.  
FERNANDO FIGUEIRA - IMIP**

**SUPLEMENTAÇÃO COM CITRATO DE MAGNÉSIO ORAL EM  
GESTANTES PARA PREVENÇÃO DE  
PRÉ-ECLÂMPsia: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

**SUPPLEMENTATION WITH ORAL MAGNESIUM CITRATE IN  
PREGNANT PREVENTION  
PRE-ECLAMPSIA: RANDOMIZED CLINICAL TEST**

**PIBIC**

LARISSA DE SOUSA OLIVEIRA

RECIFE – PE  
AGOSTO DE 2019



**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF.  
FERNANDO FIGUEIRA - IMIP**

**SUPLEMENTAÇÃO COM CITRATO DE MAGNÉSIO ORAL EM  
GESTANTES PARA PREVENÇÃO DE  
PRÉ-ECLÂMPSIA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Projeto apresentado como parte dos requisitos  
para seleção no Programa Institucional de Bolsas  
de Iniciação Científica (PIBIC), Edital PIBIC –  
CNPq / IMIP – 2018.

Autora: Larissa de Sousa Oliveira.

Orientador: João Guilherme Bezerra Alves.

Co-orientador: Carla Adriane Fonseca Leal de Araújo.

Linha de pesquisa: Avaliação das intervenções de saúde.

RECIFE – PE  
AGOSTO DE 2019

## **PESQUISADORES**

### **João Guilherme Bezerra Alves (Orientador)**

Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPE

Mestre em Pediatria pela UFPE

Docente da Faculdade Pernambucana de Saúde

Professor adjunto da Universidade de Pernambuco

Diretor de Ensino do IMIP

Coordenador do programa de pós-graduação do IMIP

Rua dos Coelho, 300, Boa Vista – Recife – PE; CEP: 50070-550

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

### **Carla Adriane Fonseca Leal de Araújo (Co-orientadora).**

Doutora em Saúde Materno Infantil pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Mestra em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPE

Coordenadora do Programa de extensão comunitária do IMIP

Telefone: (81) 992942065, email: carlaleal\_2@hotmail.com

### **Larissa de Sousa Oliveira (Autora).**

Acadêmica do 10º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Rua Alfredo Becker, 141, Cordeiro – Recife – PE.

Telefone: (81) 3446.921

Email: lari.05@hotmail.com

### **Isabela Melo Buarque de Gusmão (Coautora).**

Acadêmica do 10º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Rua Dr. José Maria, nº 980, apto. 1802, Rosarinho – Recife – PE.

Telefone: (81) 9-9673.4380

Email: isabelamelobg@hotmail.com

## RESUMO

**OBJETIVO:** avaliar se a suplementação oral materna com o citrato de magnésio, antes da 20ª semana de gestação até o parto, reduz a incidência de pré-eclâmpsia. **MATERIAL E MÉTODO:** Estudo duplo-cego randomizado, realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), com mulheres admitidas no ambulatório antes da 21ª semana gestacional, cujo parto foi realizado no IMIP. Em todas as gestantes estudadas foi realizada previamente a determinação dos níveis séricos do magnésio. As gestantes receberam 300 mg diários de citrato de magnésio ou placebo até o parto. O desfecho primário foi a ocorrência de pré-eclâmpsia; como desfecho secundário, considerou-se a hipertensão arterial sistêmica associada à proteinúria. **RESULTADOS:** Foram avaliados 289 prontuários das gestantes, das quais 136 foram randomicamente alocadas para o uso da cápsula de citrato de magnésio e 153, como placebo. Os grupos foram homogêneos em relação às características sociodemográficas, comportamentais e biológicas. Com relação ao principal desfecho investigado, observou-se que 19,0% das gestantes apresentaram pré-eclâmpsia (PE), sendo 26 mulheres do grupo caso e 29 do grupo placebo ( $p = 0,972$ ). **CONCLUSÃO:** No presente estudo, não encontramos evidências de um efeito protetor da suplementação com citrato de magnésio em relação ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia.

**Palavras-chave:** gestação, pré-eclâmpsia, magnésio.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To evaluate whether maternal oral supplementation with magnesium citrate before the 20th week of gestation until delivery reduces the incidence of preeclampsia. **MATERIAL AND METHOD:** Randomized double-blind study conducted at the Instituto de Medicinal Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), with women admitted to the outpatient clinic before the 21st gestational week, whose delivery was performed at IMIP. In all pregnant women studied, serum magnesium levels were previously determined. Pregnant women received 300 mg daily of magnesium citrate or placebo until delivery. The primary outcome was the occurrence of preeclampsia; as a secondary outcome, we considered systemic arterial hypertension associated with proteinuria. **RESULTS:** We evaluated 289 medical records of the pregnant women, of which 136 were randomly allocated to use the magnesium citrate capsule and 153 as placebo. The groups were homogeneous regarding sociodemographic, behavioral and biological characteristics. Regarding the main outcome investigated, it was observed that 19.0% of pregnant women had preeclampsia (PE), with 26 women in the case group and 29 in the placebo group ( $p = 0.972$ ). **CONCLUSION:** In the present study, we found no evidence of a protective effect of magnesium citrate supplementation in relation to the development of preeclampsia.

**Keywords:** pregnancy, preeclampsia, magnesium.

## INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas é um grupo de doenças classificado em quatro categorias: (1) hipertensão crônica, (2) pré-eclâmpsia/eclâmpsia, (3) pré-eclâmpsia superposta à hipertensão crônica e (4) hipertensão gestacional.<sup>1</sup> Esse grupo de doenças afeta aproximadamente 10% das gestações em todo o mundo, sendo a terceira causa de morte materna mundial. No Brasil, pode chegar a afetar 30% das gestações, representando a principal causa de mortalidade materna.<sup>2</sup>

A pré-eclâmpsia é definida, segundo o Ministério da Saúde, como uma hipertensão que ocorre após a 20ª semana gestacional associada à proteinúria com desaparecimento até 12 semanas pós-parto. Não havendo o quadro de proteinúria, o aumento da pressão acompanhado por cefaleia, distúrbios visuais, dor abdominal, plaquetopenia e aumento de enzimas hepáticas corroboram para a hipótese diagnóstica.<sup>3</sup>

Os critérios diagnósticos para a pré-eclâmpsia são: hipertensão ( $PA_{\text{sistólica}}$  acima de 140 mmHg e/ou  $PA_{\text{diastólica}}$  acima 90 mmHg) associado à proteinúria ( $\geq 300$  mg em urina de 24h e/ou pelo menos 1+ na fita reagente de urina e/ou relação albumina/creatinina urinária ( $RAC_{\text{ur}}$ )  $\geq 0,3$  em amostra isolada) ou a pelo menos um sinal/sintoma de iminência ou alteração laboratorial, sendo esses: trombocitopenia ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ), comprometimento da função hepática (concentração das enzimas AST e ALT duas vezes maiores que o valor normal), insuficiência renal (creatinina sérica  $> 1,1$  mg/dL ou sua duplicação, na ausência de outras doenças renais), edema pulmonar e sintomas cerebrais (cefaleia) ou visuais (escotoma).<sup>4</sup>

Recentemente, estudos mostraram que hipertensão crônica, pré-eclâmpsia, disfunção placentária e trabalho de parto prematuro foram associados à deficiência de magnésio, uma vez que este tem um efeito direto sobre o fluxo vascular placentário – o qual é responsável,

em parte, pela insuficiência placentária e pela restrição do crescimento intrauterino (RCIU).<sup>5</sup>

O magnésio é o quarto mineral mais abundante nos organismos, sendo o segundo cátion intracelular mais presente – depois do potássio – nos seres vivos.<sup>6</sup> A concentração sérica de magnésio é resultado de um balanço na ingestão/absorção desse íon, biodistribuição dentro do organismo e excreção renal e fecal. A homeostase desse cátion é regulada pelo intestino, ossos e rins. A absorção intestinal ocorre principalmente no intestino delgado distal e pode ser por transporte ativo transcelular ou transporte passivo paracelular, sendo esse último a forma predominante.<sup>6,7</sup>

Seres humanos precisam consumir magnésio regularmente a fim de evitar sua deficiência, porém a recomendação diária para ingestão é variável e torna-se difícil definir um valor exato para tal. Algumas literaturas sugerem uma ingesta mínima de 350mg para homens e 280-300mg para mulheres.<sup>6</sup>

O citrato de magnésio é amplamente utilizado na suplementação desse cátion por ser de baixo custo, facilmente absorvível e por raramente provocar efeito laxativo. Sua apresentação pode ser na forma de pó ou em cápsulas de dose padrão e possui alta solubilidade em água (cerca de 55%) e em todos os estados de secreção de ácido gástrico.<sup>7</sup> Por ter maior biodisponibilidade entre todos os suplementos desse sal, ser mais acessível e com maior facilidade de fabricação, um programa de seu uso na gravidez, em países de baixa e média renda, seria fácil de iniciar.<sup>5</sup>

No entanto, existe uma incerteza sobre os benefícios da suplementação desse cátion durante a gestação com quadro de pré-eclâmpsia. Uma revisão bibliográfica realizada pela Cochrane em 2014, analisando estudos de 1988 a 1992, demonstrou que não há evidências de alta qualidade que corroborem com os benefícios do uso desse íon.<sup>8</sup>

Estudos mais recentes, em contrapartida, verificaram que 300mg de citrato de magnésio previnem o aumento da pressão arterial diastólica durante as últimas semanas de

gestação.<sup>8,9</sup>

Diante disso, o presente estudo teve por objetivo analisar através de um ensaio clínico randomizado o efeito da suplementação oral com citrato de magnésio em gestantes na ocorrência de pré-eclâmpsia.

## MATERIAL E MÉTODO

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo cego. A população do estudo foi composta por gestantes atendidas no pré-natal do IMIP que iniciaram o acompanhamento antes da 21ª semana gestacional e o parto foi realizado no IMIP. Este estudo foi parte da pesquisa BRAzil MAGnesium (BRAMAG)<sup>5</sup> e registrado no ClinicalTrials.gov (Identificador NCT02032186).

As gestantes no ambulatório de pré-natal foram contatadas pelos pesquisadores no momento da primeira consulta no ambulatório. Era feita a aplicação da lista de checagem contendo os critérios de inclusão (idade entre 18 e 40 anos, idade gestacional até a 20ª semana, gestação única, residente no Recife ou RMR – Olinda, Jaboatão dos Guararapes, Camaragibe ou Paulista) e exclusão (doença neurológica ou mental e níveis séricos de magnésio elevados – acima de 2,6mg/dL). Toda gestante candidata à pesquisa recebeu explicações sobre o motivo do estudo e sua importância.

A randomização foi realizada na proporção de 1:1 usando uma tabela de números aleatórios. Os números foram gerados em computador pelo programa Random Allocation. Antes do início da intervenção, os níveis séricos de creatinina (Cr) e magnésio foram determinados em todas as gestantes admitidas, tendo em vista que seriam excluídas aquelas com níveis acima de 1,11 mg/dL e 2,6 mg/dL respectivamente.

A intervenção foi iniciada após os resultados das dosagens de creatinina e magnésio séricos, que eram obtidos no máximo 24 horas após a coleta. As gestantes eram orientadas a tomar uma cápsula de citrato de magnésio ou placebo por dia após o café da manhã, até o término da gestação. Adesão ao tratamento foi definida pelos pesquisadores quando houve cumprimento de 70% ou mais da prescrição. A adesão foi aferida por entrevista mensal e

contagem da diferença entre as cápsulas fornecidas e recebidas de volta na entrevista. Essa contagem era realizada no intervalo de duas entrevistas, a cada 60 dias.

As cápsulas de citrato de magnésio (300mg), pareadas com o placebo, foram produzidas pelo Departamento de Farmácia do IMIP e os responsáveis não tinham contato com a equipe da pesquisa.

As informações de interesse do presente estudo foram coletadas a partir do banco de dados inicial da pesquisa e preenchidas em um formulário próprio, identificando os prontuários das gestantes cujo parto foi realizado no IMIP.

Desses prontuários, com o intuito de investigar os desfechos pré-eclâmpsia e eclâmpsia foram coletadas as seguintes informações, a partir das seguintes variáveis: 1) Sociodemográficas: idade, anos de estudo e estado civil; 2) Comportamentais: tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas e de medicações; 3) Biológicas: IMC, magnésio sérico, PAS, PAS e PAM; 4) Obstétricas: IG no início da intervenção, quantidade de gestações, parto prematuro em gestações anteriores e IG no parto; 5) Categóricas: Pré-eclâmpsia, Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e proteinúria; 6) Laboratoriais e sintomatológicas relacionadas ao diagnóstico de PE: proteinúria 24h  $\geq 300\text{mg/dL}$ , Relação albumina/creatinina  $\geq 0,3$ , Labstix, Trombocitopenia  $< 100.000/\text{mm}^3$ , Sintomas (escotoma, cefaleia, epigastralgia).

Os critérios adotados para investigar o desfecho primário, pré-eclâmpsia foram: hipertensão ( $PA_{\text{sistólica}} \geq 140 \text{ mmHg}$  e/ou  $PA_{\text{diastólica}} \geq 90 \text{ mmHg}$ ) associado à proteinúria ( $\geq 300 \text{ mg}$  em urina de 24h e/ou pelo menos 1+ na fita reagente de urina e/ou relação albumina/creatinina urinária (RACur)  $\geq 0,3$  em amostra isolada) ou a pelo menos um sinal/sintoma de iminência ou alteração laboratorial, sendo esses: trombocitopenia ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ), comprometimento da função hepática (concentração das enzimas AST e ALT duas vezes maiores que o valor normal), insuficiência renal (creatinina sérica  $> 1,1 \text{ mg/dL}$  ou sua duplicação, na ausência de outras doenças renais), edema pulmonar e sintomas

cerebrais (cefaleia) ou visuais (escotoma). Para os desfechos secundários, considerou-se HAS:  $PA_{\text{sistólica}} \geq 140$  mmHg e/ou  $PA_{\text{diastólica}} \geq 90$  mmHg e proteinúria, proteína  $\geq 300$  mg em urina de 24h e/ou pelo menos 1+ na fita reagente de urina e/ou relação albumina/creatinina urinária (RACur)  $\geq 0,3$  em amostra isolada.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa Epi-Info versão 7.1.3.10 (CDC, Atlanta) e o STATA/SE 13.1. Com o objetivo de manter as características dos grupos obtidos no processo de randomização, a análise foi realizada com base na intenção de tratar. Essa estratégia preserva o benefício da randomização, permitindo a distribuição balanceada de fatores prognósticos nos grupos comparados e, conseqüentemente, o efeito observado foi devido ao tratamento designado<sup>13</sup>.

Para comparar variáveis contínuas foi utilizado o teste t de Student (distribuição normal) ou teste de Mann-Whitney (distribuição não normal). Para comparar as variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando indicado. Foi considerado como estatisticamente significativo um valor de  $p \leq 0,05$ .

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP sob o número 4033 – 14, CAAE 27026114.4.000.5201 e registrado no *Clinical Trials.gov* sob o número NCT 02032186. Para o presente estudo foi feita uma carta ao Comitê do IMIP solicitando a inclusão das estudantes e enviado uma notificação à Plataforma Brasil. (Vide anexos)

## RESULTADOS

Foram avaliados 289 prontuários das gestantes, das quais 136 foram randomicamente alocadas para o uso da cápsula de citrato de magnésio e 153, como placebo. Os grupos foram homogêneos em relação às características sociodemográficas, comportamentais e biológicas (Tabela 1). A idade média materna em ambos os grupos era de 27 anos e aproximadamente 42% (121/289) das mães eram primíparas. A maioria das gestantes relatava ser casada ou coabitar com o pai da criança, sendo essas 86,8% alocadas para o grupo intervenção e 78,4%, para o controle. Em ambos os grupos o número de anos de estudo foi aproximadamente 4,9.

Quanto aos dados biológicos, obesidade foi identificada em cerca de 30,8% (42/136) das gestantes no grupo intervenção e 25,5% (39/153) referentes ao grupo placebo. A pressão arterial média das gestantes na admissão foi cerca de 114 mmHg tanto no grupo controle quanto no placebo.

Com relação ao principal desfecho investigado, observou-se que 19,0% (55/289) das gestantes apresentaram pré-eclâmpsia (PE), sendo 26 mulheres do grupo caso e 29 do grupo placebo. (Tabela 2)

Quanto ao diagnóstico de proteinúria, 35 (19 casos e 16 controles) possuíam relação albumina/creatinina urinárias  $\geq$  a 0,3 e 35 (15 casos e 20 controles) apresentaram teste de fita reagente urinária positivo, enquanto apenas 1 apresentou proteinúria 24h  $\geq$  300 mg/dL. Isso se justifica pela pouca utilização da coleta de urina 24h como exame de rotina em nosso serviço. Acerca das alterações laboratoriais, não houve registros de disfunção hepática ou renal, e apenas uma apresentou trombocitopenia. Sobre os sintomas de iminência, 17 apresentaram alterações visuais; 25, cefaleia; e 8, epigastria, sendo 10, 11 e 3 pertencentes ao grupo intervenção, respectivamente. Não houve registros de edema pulmonar. Por conseguinte, não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre o grupo caso e o placebo.

## DISCUSSÃO

Entre os distúrbios hipertensivos que complicam a gravidez, a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia se destacam como principais causas de mortalidade e morbidade materna e perinatal<sup>14,15</sup>. Esse grupo de doenças afeta aproximadamente 10% das gestações em todo o mundo, sendo a terceira causa de morte materna mundial<sup>2</sup>. No presente estudo, 19,0% das gestantes analisadas desenvolveram pré-eclâmpsia. Esse valor, acima do relatado na literatura, provavelmente deve-se ao fato do local de estudo ser um centro de referência de gestação de alto risco. Segundo o ACOG<sup>16</sup> (*American College of Obstetricians and Gynecologists*), o aumento da frequência de pré-eclâmpsia está relacionado ao aumento da prevalência de hipertensão crônica e outras comorbidades médicas em mulheres acima dos 35 anos de idade.

Embora a fisiopatologia da pré-eclâmpsia ainda não seja clara, estudos demonstram que a deficiência dietética de magnésio desempenha um papel na regulação da pressão arterial e, portanto, no desenvolvimento da pré-eclâmpsia<sup>17</sup>.

Estudos em gestações de baixo risco realizados na Índia, Nigéria e Irã identificaram hipomagnesemia, respectivamente em 43,6%, 16,2% e 13% das gestantes, revelando um consumo de magnésio inadequado em países subdesenvolvidos.<sup>18,19,20</sup>

Na amostra do presente estudo, antes do início da intervenção, 167 gestantes (57,8%) foram classificadas com hipomagnesemia (Mg sérico  $\leq$  1,8mg/dL), sendo 78 (46,7%) alocadas para o uso do citrato e 89 (53,3%), placebo.

Não foi encontrada evidência de um efeito protetor da suplementação com magnésio em relação aos desfechos maternos: pré-eclâmpsia (PE) e hipertensão arterial.

Na análise da intervenção, a frequência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e pré-eclâmpsia (PE) foram semelhantes, sendo observadas em 19,1% no grupo suplemento e 19%

no placebo, não havendo diferença estatisticamente significativa para ambos desfechos. ECR realizado por Sibai *et al*, conduzido para investigar PE em uma população considerada de risco composta por 185 gestantes, identificou pré-eclâmpsia em 17,3% no grupo tratamento e 18,5% no placebo, porém as diferenças também não foram significativas<sup>21</sup>. Resultado semelhante foi encontrado em Zurique, Suíça. No estudo, 568 gestantes de baixo e alto risco foram alocadas para dois grupos, aspartato de magnésio ou placebo, e não se observou significância estatística quanto ao desfecho pré-eclâmpsia<sup>22</sup>.

Em contrapartida, D'Almeida *et al* investigaram a prevenção de pré-eclâmpsia em 150 gestantes, divididas em três grupos de 50 mulheres que receberam placebo, óxido de magnésio ou uma mistura de óleo de prímula e de peixe. A frequência de PE foi de 8%, e no grupo suplementado com Mg observou-se número significativamente menor de gestantes com hipertensão e pré-eclâmpsia<sup>23</sup>.

Corroborando com esses resultados, dois ECR realizados na Dinamarca e na Suécia observaram que a suplementação oral com magnésio promoveu redução significativa da pressão arterial materna<sup>24,25</sup>. O estudo dinamarquês avaliou a suplementação oral com cloridrato de magnésio *vs* placebo em 58 gestantes hipertensas<sup>24</sup>. Na Suécia, 61 gestantes saudáveis receberam 300 mg de citrato de magnésio ou placebo e os autores concluíram que o Mg reduziu o risco de aumento da pressão arterial diastólica durante as últimas semanas de gestação e provavelmente o risco de pré-eclâmpsia<sup>25</sup>.

Na análise dos desfechos maternos, nosso estudo apresentou algumas limitações. Por se tratar de desfechos secundários, o cálculo do tamanho amostral não foi realizado para esses objetivos. Em segundo lugar, foram selecionados 417 prontuários, no entanto até o momento da conclusão da pesquisa foram avaliados 289. Dos 125 prontuários restantes, alguns não tinham informações completas sobre HAS e PE e outros não foram localizados no momento da coleta.

Por outro lado, realizamos um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com uma amostra representativa de gestantes, com início antes da 21<sup>a</sup> semana até o parto. A intervenção foi planejada e realizada de modo cuidadoso. Acreditamos que tudo isso tenha dado mais confiabilidade a nossos achados.

## **CONCLUSÃO**

No presente estudo, não encontramos evidências de um efeito protetor da suplementação com citrato de magnésio em relação ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mammaro A, Carrara S, Cavaliere A, et al. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Prenat Med.* 2009;3(1):1–5.
2. Morais FM, Novaes JM, Clara M, et al. Uma revisão do perfil clínico-epidemiológico e das repercussões perinatais em portadoras de síndrome hipertensiva gestacional A review of the clinical and demographic characteristics and perinatal outcomes in women with gestational hypertension syndrome. 2013;(1):69–82.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Manual Técnico de Gestaçao de Alto Risco.* 5 ed. Brasília; 2010.
4. Roberts JM, Druzin M, August PA, et al. *ACOG Guidelines: Hypertension in pregnancy.*; 2012. doi:doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
5. Alves JGB, Adriane C, Leal F, Pontes IEA, Guimarães AC, Ray JG. The BRAZIL MAGnesium (BRAMAG) trial : a randomized clinical trial of oral magnesium supplementation in pregnancy for the prevention of preterm birth and perinatal and maternal morbidity. 2014:1–8.
6. Jahnhen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J.* 2012;5(Suppl 1):i3–i14.
7. Health O, Volpe SL. Magnesium in Disease Prevention. 2013.
8. Dalton LM, Deirdre MN, Gaydadzhieva GT, Mazurkiewicz OM, Leeson H, Wright CP. Magnesium in pregnancy. 2017;(September):549–557.
9. Makrides M, Dd C, Bain E, Ca C. Magnesium supplementation in pregnancy ( Review ). *Cochrane Libr.* 2014;(4).
10. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c332.
11. Atalah E, Castillo C, Castro R, Aldea A. [Proposal of a new standard for the nutritional assessment of pregnant women]. *Rev médica Chile.* 1997;125(12):1429–1436. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609018>.
12. Pathak P, Kapoor SK, Kapil U, Dwivedi SN. SHORT COMMUNICATION Serum magnesium level among pregnant women in a rural community of Haryana State , India.

2003;1504–1506. doi:10.1038/sj.ejcn.1601832

13. Abraha I, Cherubini A, Cozzolino F, et al. Deviation from intention to treat analysis in randomised trials and treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2015;350:h2445.

14. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *SeminPerinatol*. 2009;33(3):130–7.

15. Recomendações da OMS para a prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia-Organização Mundial da Saúde 2014.

16. Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 203. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2019;133:e26–50.

17. Arkwa EO, Antwi-Boasiako C, Djagbletey R, Owoo C, Obed S, Sottie D. Serum magnesium and calcium in preeclampsia: a comparative study at the Korle-Bu Teaching Hospital Ghana. *Integr Blood Press Control*. 2017;10:9–15.

18. Enaruna NO, Ande ABA, Okpere EE. Clinical significance of low serum magnesium in pregnant women attending the University of Benin Teaching Hospital. *Niger J Clin Pract*. 2013 Oct-Dec; 16(4):448-53.

19. Pathak P, Kapoor SK, Kapil U, Dwivedi SN, Serum magnesium level among pregnant women in a rural community of Haryana State, India. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Nov; 57(11): 1504-6.

20. Tabrizi MF, Pakdel FG. Serum Level of Minerals during Three Trimesters of Pregnancy in Iranian Women and Their Newborns: A longitudinal Study. *Ind J Clin Biochem* 2014 Apr-Jun; 29(2):174-80.

21. Sibai BM, Villar MA, Brazy E. Magnesium supplementation during pregnancy: a Double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Obstetr Gynecol* 1989; 161:115-9.

22. Spätling L, Spätling G. Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988 Feb;95(2):120-5.

23. D`Almeida A, Carter JP, Anatol A, Prost C. Effects of a combination of evening primrose oil (gamma linolenic acid) and fish oil

(eicosapentaenoic + docahexaenoic acid) versus magnesium, and versus placebo in preventing pre-eclampsia. *Women Health*. 1992;19(2-3):117-31.

24. Rudnicki M, Frolich A, Fischer-Rasmussen W, McNair P. The effect of magnesium on maternal blood pressure in pregnancy - induced hypertension—a randomised double-blind placebo controlled trial. *Acta Obstet Gynecol* 1991; 70:445–50.

25. Bullarbo M, Ödman N, Nestler A, et al. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288:1269-74.

## ANEXOS

**Tabela 1 – Características sociodemográficas, comportamentais, biológicas e obstétricas das gestantes que usaram citrato de magnésio e o grupo controle.**

Características	Grupo		p-valor
	Grupo Citrato de Magnésio (n = 136)	Grupo Controle (n = 153)	
<b>Sociodemográficas</b>			
<b>Idade (Média; DP)</b>	27,2 ± 5,4	27,7 ± 6,2	0,515 *
<b>Anos de Estudo (Média; DP)</b>	4,8 ± 1,0	4,9 ± 1,1	0,341 *
<b>Estado civil (n; %)</b>			
Solteira	18 (13,2)	33 (21,6)	0,111 †
Casada	78 (57,4)	72 (47,0)	
Coabita com o pai da criança	40 (29,4)	48 (31,4)	
<b>Comportamentais</b>			
<b>Tabagismo (n; %)</b>			
Sim	1 (0,7)	2 (1,3)	1,000 §
Não	135 (99,3)	151 (98,7)	
<b>Etilismo (n; %)</b>			
Sim	1 (0,7)	5 (3,3)	0,219 §
Não	135 (99,3)	148 (96,7)	
<b>Uso de droga ilícita (n; %)</b>			
Sim	2 (1,5)	3 (2,0)	1,000 §
Não	134 (98,5)	150 (98,0)	
<b>Uso de medicação (n; %)</b>			
Sim	108 (79,4)	115 (75,2)	0,390 †
Não	28 (20,6)	38 (24,8)	
<b>Biológicas</b>			
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) (Média; DP)</b>	26,8 ± 6,1	26,8 ± 5,4	0,628 *
<b>Magnésio sérico (mg/dL)</b>	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,1	0,425 *

<b>(Média; DP)</b>			
<b>PAS (Média; DP)</b>	146,4 ± 13,2	146,9 ± 20,0	0,916 **
<b>PAD (Média; DP)</b>	98,8 ± 10,1	98,6 ± 10,3	0,869 *
<b>PAM (Média; DP)</b>	114,6 ± 10,1	114,8 ± 12,5	0,950 **
<b>Obstétricas</b>			
<b>IG no início da intervenção (Semanas)</b>			
<b>(Média; DP)</b>	15,0 ± 3,3	15,6 ± 3,5	0,086 *
<b>Quantidade de Gestações (Média; DP)</b>	1,9 ± 1,1	2,1 ± 1,2	0,233 *
<b>Parto prematuro em gestações anteriores (n; %)</b>			
Sim	16 (11,8)	15 (9,8)	0,591 †
Não	120 (88,2)	138 (90,2)	
<b>IG no parto (Semanas)</b>	38,8 ± 1,9	38,6 ± 2,4	0,817 *
<b>(Média; DP)</b>			

DP = Desvio padrão; IMC = Índice de massa corporal; PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica; PAM = Pressão arterial média; IG = Idade gestacional.

(\* ) Teste de Mann-Whitney; (\*\*) Teste t Student; (†) Teste Qui-Quadrado; (§) Teste Exato de Fisher.

Na tabela 1 não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos Caso e Placebo.

**Tabela 2 - Características maternas após a intervenção com o citrato de magnésio.**

Variáveis	Grupo		p-valor
	Grupo Citrato de Magnésio (n = 136)	Grupo Controle (n = 153)	
<b>Pré-Eclâmpsia (n; %)</b>			
Sim	26 (19,1)	29 (19,0)	0,972 *
Não	110 (80,9)	124 (81,0)	
<b>Hipertensão (n; %)</b>			
Sim	26 (19,1)	29 (19,0)	0,972 *
Não	110 (80,9)	124 (81,0)	
<b>Proteinúria (n; %)</b>			
Sim	26 (19,1)	27 (17,6)	0,747 *
Não	110 (80,9)	126 (82,4)	

(\*) Teste Qui-Quadrado

Instituto de Medicina Integral  
Prof. Fernando Figueira  
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil  
Instituição Civil Filantrópica



## SOLICITAÇÃO

Ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP (CEP – IMIP).

Solicito a inclusão das estudantes: Larissa de Sousa Oliveira e Isabela Melo Buarque de Gusmão no projeto de pesquisa nº 4033-14 intitulado Suplementação de Magnésio durante a Gestação: Ensaio Clínico Randomizado, aprovado por este Comitê dia 17 de abril de 2014, declaração em anexo.

Informamos que a inclusão não altera o projeto original, as estudantes investigarão a presença de pré-eclâmpsia durante a gravidez. Essa pergunta também consta no formulário para a coleta de dados aprovado pelo Comitê.

Recife, 02 de maio de 2018.

UTILIDADE PÚBLICA MUNICIPAL - Lei. 9851 de 08/11/67  
UTILIDADE PÚBLICA ESTADUAL - Lei. 5013 de 14/05/64  
UTILIDADE PÚBLICA FEDERAL - Dec. 86238 de 30/07/81  
INSCRIÇÃO MUNICIPAL - 05.897-1  
INSCRIÇÃO ESTADUAL - Isento  
CNPJ: 10.988.301/0001-29

Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista  
Recife - PE - Brasil - CEP: 50.070-550  
PABX: (81) 2122.4100  
Fax: (81) 2122.4722 Cx. Postal 1393  
e-mail: [imip@imip.org.br](mailto:imip@imip.org.br)  
[www.imip.org.br](http://www.imip.org.br)

Instituto de Medicina Integral  
Prof. Fernando Figueira  
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil  
Instituição Civil Filantrópica



## DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa nº 4033 - 14 intitulado “Ensaio clínico randomizado com suplementação de magnésio durante a gravidez.” apresentado pelo (a) pesquisador (a) **João Guilherme Bezerra Alves** foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião ordinária de 16 de Abril de 2014

Recife, 17 de Abril de 2014

  
**Dr. José Eulálio Cabral Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética  
em Pesquisa em Seres Humanos do  
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

UTILIDADE PÚBLICA MUNICIPAL - Lei. 9851 de 08/11/67  
UTILIDADE PÚBLICA ESTADUAL - Lei. 5013 de 14/05/64  
UTILIDADE PÚBLICA FEDERAL - Dec. 86238 de 30/07/81  
INSCRIÇÃO MUNICIPAL: 05.897-1  
INSCRIÇÃO ESTADUAL - Isento  
CNPJ: 10.988.301/0001-29

Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista  
Recife - PE - Brasil - CEP: 50.070-550  
PABX: (81) 2122.4100  
Fax: (81) 2122.4722 Cx. Postal 1393  
e-mail: imip@imip.org.br  
www.imip.org.br