

# SUPLEMENTAÇÃO COM MAGNÉSIO DURANTE A GRAVIDEZ: HAVERÁ BENEFÍCIO?

## MAGNESIUM SUPPLEMENTATION DURING PREGNANCY: IS THERE A BENEFIT?

Autores:

Inês Ribeiro De Sousa<sup>1</sup>, Andreia Ramôa<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O consumo de magnésio em doses adequadas durante a gravidez parece estar associado à diminuição do risco de *outcomes* gestacionais adversos. No entanto, ainda é incerto se a suplementação oral com magnésio poderá ter benefícios na prevenção dos mesmos. O objetivo desta revisão é avaliar a evidência disponível quanto ao benefício ou não da suplementação com magnésio durante a gravidez.

**Métodos:** Pesquisa de meta-análises, revisões sistemáticas, estudos originais e normas de orientação clínica publicados entre 01/01/2011 e 31/08/2021, utilizando os termos MeSH “magnesium”, “dietary supplements” e “pregnancy” nas bases de dados *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines Finder* da *National Electronic Library for Health* do NHS Britânico, *Canadian Medical Association Practice Guidelines InfoBase*, *DARE*, *Bandolier*, *Evidence based medicine online*, *ACOG*, *RCOG*, *Cochrane* e *Pubmed*. Para atribuição dos níveis de evidência (NE) e forças de recomendação (FR) foi utilizada a escala SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*), da *American Academy of Family Physicians*.

**Resultados:** Foram analisados cinco estudos, selecionados de um total de 167 artigos encontrados: uma meta-análise (MA) e quatro estudos originais (EO). Em quatro dos estudos (três EO + uma MA) não foi demonstrada efetividade da suplementação oral com magnésio na prevenção de *outcomes* perinatais e/ou maternos adversos. Contrariamente, num dos estudos (EO) foi verificado benefício com esta suplementação. No entanto, mesmo neste caso, o efeito benéfico tornou-se mais evidente com a suplementação com altas doses de magnésio.

**Discussão:** Apesar de se tratar de uma temática controversa, com resultados inconsistentes nos vários estudos selecionados, não parece haver evidência da suplementação com magnésio na gravidez para a redução de *outcomes* adversos.

**Conclusão:** Atribui-se uma força de recomendação grau B, pelo que serão necessários estudos mais homogêneos e de melhor qualidade, para formular orientações sólidas sobre o benefício de suplementação com magnésio durante a gravidez.

**Palavras-chave:** magnésio; suplementos dietéticos; gravidez.

### ABSTRACT

**Introduction:** The consumption of magnesium in adequate doses during pregnancy seems to be associated with a decreased risk of adverse pregnancy outcomes. However, it is still not clear whether oral supplementation with magnesium will have benefits in preventing them. The aim of this review is to assess the available evidence regarding the benefit or not of magnesium supplementation during pregnancy.

**Methods:** Search of meta-analyses, systematic reviews, original studies and clinical guidelines published between 01/01/2011 to 31/08/2021, using the MeSH terms “magnesium”, “dietary supplements” and “pregnancy” in *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines Finder* da *National Electronic Library for Health* do NHS Britânico, *Canadian Medical Association Practice Guidelines InfoBase*, *DARE*, *Bandolier*, *Evidence based medicine online*, *ACOG*, *RCOG*, *Cochrane* and *Pubmed*. The *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)* scale of the *American of Family Physicians* was used to assign evidence levels and strength of recommendation grades.

**Results:** Five studies were analyzed, selected from a total of 167 found articles: one meta-analysis (MA) and four original studies (OS). In four of the studies (three OS + one MA) the effectiveness of oral magnesium supplementation in preventing adverse perinatal and/or maternal outcomes was not demonstrated. On the other hand, in one of the studies (OS) it was verified benefit with this supplementation. However, even in this case the beneficial effect became more evident with supplementation with high doses of magnesium.

**Discussion:** Despite being a controversial issue with inconsistent results in the various studies selected, there seems to be no evidence of magnesium supplementation during pregnancy for the reduction of adverse pregnancy outcomes.

**Conclusion:** A grade B strength of recommendation was assigned, therefore, more homogeneous and better quality studies are needed, in order to form solid guidelines on the benefit of magnesium supplementation during pregnancy.

**Keywords:** magnesium; dietary supplements; pregnancy.

1. Médica interna de Formação Especializada em Medicina Geral e Familiar, USF Viatodos, ACeS Cávado III – Barcelos/Esposende

2. Assistente de Medicina Geral e Familiar, USF Viatodos, ACeS Cávado III – Barcelos/Esposende

## INTRODUÇÃO

O magnésio (Mg) é o quarto mineral mais abundante no nosso organismo.<sup>1</sup> É um cofator enzimático responsável pela regulação de inúmeras reações bioquímicas, nomeadamente produção energética, síntese proteica e de ácidos nucleicos, manutenção dos potenciais elétricos nervosos e nas membranas musculares, modulação do tônus vasomotor, excitabilidade cardíaca, transdução de sinal, controlo glicémico, regulação da pressão arterial, regulação da temperatura corporal, entre outros.<sup>1,2</sup> O grande reservatório de magnésio é o osso ( $\approx 60\%$ ), sendo os outros 40% distribuídos pelos meios intra e extracelular. A sua excreção é sobretudo regulada pelo rim. O magnésio extracelular constitui cerca de 1 - 3% do magnésio total, com valores séricos normais a rondar os 0,76 - 1,15 mmol/L (1,85 - 2,8 mg/dL). Deste, 55 - 70% circula na sua forma ionizada, 20 - 30% ligado a proteínas plasmáticas e 5 - 15% em complexo com aniões (fosfato, bicarbonato, citrato ou sulfato).<sup>1</sup>

O défice de magnésio é prevalente em mulheres em idade fértil, quer em países desenvolvidos, quer em países em desenvolvimento.<sup>3</sup> Como causas de hipomagnesemia encontram-se: ingestão alimentar inadequada, défice de absorção intestinal, perdas gastrointestinais ou renais ou aumento das necessidades de magnésio, como se sucede durante a gravidez.<sup>2</sup> Num estudo de 2008 de Pinto E e colaboradores, desenvolvido em Portugal, foi demonstrado que o consumo pré-concepcional de magnésio, em mulheres em idade fértil, se encontra abaixo dos níveis recomendados.<sup>4</sup> O consumo médio deste micronutriente aumenta na gravidez, mas, dado o aumento das exigências, este consumo muitas vezes não é suficiente.<sup>2,4</sup>

O valor sérico de magnésio diminui durante a gravidez, de forma mais acentuada após as 18 semanas de gestação, sendo que este défice pode configurar um fator de risco quer para a mãe quer para o feto, podendo interferir com o crescimento e desenvolvimento fetal, com implicações que se podem estender até à idade adulta.<sup>2,3,5</sup> Nos estudos de Kanagal D, de 2014, e de He L, de 2016, verificaram-se níveis séricos de magnésio menores em gestantes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional, comparativamente à população de gestantes sem complicações. Estes achados apresentaram significado estatístico no estudo de He L ( $p < 0,05$ ), no entanto, o mesmo não se verificou no estudo de Kanagal D ( $p = 0,257$ ).<sup>6,7</sup> Esta relação já se teria verificado no estudo de 2010 de Jain S, onde se considerou a hipocalcemia e hipomagnesemia como possíveis fatores de

risco para pré-eclâmpsia ( $p < 0,05$ ),<sup>8</sup> enquanto que nos estudos de *Golmohammad* e *Yazdian*, de 2008, e de *Richard G*, de 2014, não se verificaram diferenças significativas nos níveis destes iões no sangue e no cabelo (método preciso e reconhecido para avaliação do estado nutricional) entre os grupos ( $p = 0,27$  e  $p = 0,5$ , respetivamente).<sup>9,10</sup> Conjuntamente, no estudo de *Goker U*, em 2015, verificaram-se níveis de magnésio sérico e ionizado inferiores entre mulheres com diabetes gestacional ( $p < 0,001$ ).<sup>11</sup>

O consumo de magnésio em doses adequadas durante a gravidez parece estar associado à diminuição do risco de pré-eclâmpsia, de parto pré-termo e de atraso no crescimento intrauterino.<sup>12</sup> No entanto, ainda não é claro se a suplementação oral com magnésio poderá ter benefícios na prevenção de *outcomes* gestacionais adversos. Posto isto, a realização desta revisão adveio desta controvérsia e tem como objetivo avaliar a evidência disponível quanto ao benefício ou não da suplementação com magnésio durante a gravidez.

## MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em setembro de 2021 de estudos originais (EO), meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS) e Normas de Orientação Clínica (NOC), utilizando os termos MeSH “magnesium”, “dietary supplements” e “pregnancy”, nas bases de dados *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines Finder da National Electronic Library for Health* do NHS Britânico, *Canadian Medical Association Practice Guidelines InfoBase*, *DARE*, *Bandolier*, *Evidence based Medicine online*, *ACOG*, *RCOG*, *Cochrane* e *Pubmed*. Foram selecionados artigos científicos publicados no período de 01/01/2011 a 31/08/2021, redigidos em português, inglês ou espanhol.

Como critérios de inclusão, seguindo a estratégia PICO, foram considerados para esta revisão: estudos realizados numa população de mulheres com idade  $\geq 18$  anos (P – população), cuja intervenção passava por suplementação oral com magnésio (I – intervenção), onde fosse comparado o efeito da suplementação com magnésio vs placebo/não-suplementação (C – comparação), na incidência de desfechos gestacionais adversos (doenças hipertensivas da gravidez – hipertensão gestacional (HTG), pré-eclâmpsia (PE), eclâmpsia (E); diabetes gestacional (DG); parto pré-termo (PPT); alterações do desenvolvimento fetal – pequeno para a idade gestacional (PIG), baixo peso ao nascimento (BPN), restrição de crescimento intra-uterino (RCIU); e mortalidade perinatal ou materna) (O – *outcomes*).

Como critérios de exclusão foram considerados: estudos cuja intervenção passava pela suplementação com formulações não orais de magnésio (intravenosas ou intramusculares) ou com multivitaminicos sem discriminação do efeito do magnésio isoladamente, idade materna < 18 anos, efeito da suplementação de magnésio para tratamento ou gestão de complicações já estabelecidas, avaliação de outros *outcomes*, artigos duplicados, artigos de opinião, revisões não sistemáticas e estudos em modelo animal.

Para atribuição dos níveis de evidência (NE) e forças de recomendação (FR) foi utilizada a escala SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*), da *American Academy of Family Physicians*.<sup>13</sup>

### RESULTADOS

Da pesquisa bibliográfica realizada, obtiveram-se 167 artigos científicos, dos quais foram selecionados cinco artigos para análise (quatro estudos originais e uma meta-análise) O processo de seleção dos artigos científicos está representado na Figura 1.

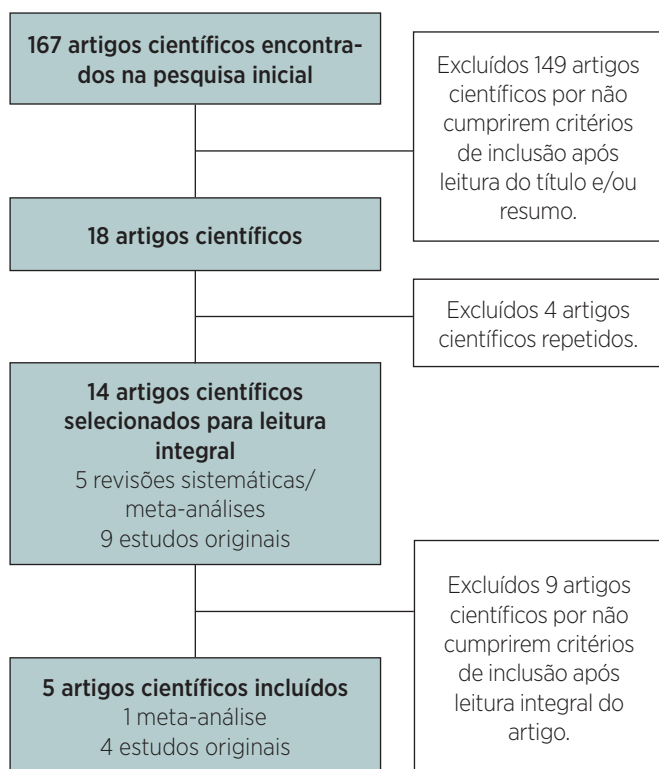


Figura 1. Processo de seleção dos artigos científicos incluídos.

A descrição resumida dos artigos científicos selecionados, bem como as suas principais conclusões, encontra-se resumida no Quadro I (estudos originais) e no Quadro II (meta-análise).

Quadro I. Descrição resumida dos estudos originais.

	População	Paridade e fatores de risco	IG no início da intervenção
Zarean E, 2017	180 gestantes: - Grupo A: 60 gestantes com Mg > 1,9 mg/dL (controlo)  +  - Grupo B: 60 gestantes < 1,9 mg/dL  +  - Grupo C: 60 gestantes < 1,9 mg/dL	Múltiparas sem fatores de risco	12 - 14 semanas
Bullarbo M, 2018	199 gestantes: - 99 gestantes grupo intervenção  +  - 100 gestantes grupo controlo	Primíparas sem fatores de risco	12 - 14 semanas
BRAMAG 2020	829 gestantes: - 407 gestantes grupo intervenção  +  - 422 gestantes grupo controlo	Primíparas com ≥ 1 fator de risco de PPT ou de outro desfecho adverso em gestação prévia (PPT, abortamento > 20 semanas, descolamento de placenta, PE ou E, RCIU*) ou na gestação atual (nuliparidade, HTA <sup>+</sup> crónica, DM <sup>†</sup> tipo 1 ou 2, idade materna > 35 anos, IMC prévio > 30 kg/m <sup>2</sup> , fumadora)	12 - 20 semanas
de Araújo, 2020	290 gestantes: - 143 grupo de intervenção  +  - 147 grupo controlo	Sem referência à paridade Gestantes de classe socioeconómica baixa Ø outros fatores de risco	12 - 20 semanas

Quadro I. continuação - Descrição resumida dos estudos originais.

	Tipologia de estudo	Intervenção	Resultados	NE
Zarean E, 2017	Ensaio clínico randomizado	<p><b>Grupo A:</b> toma única de um multivitamínico contendo magnésio até ao final da gestação</p> <p>vs</p> <p><b>Grupo B:</b> toma única de um multivitamínico contendo magnésio até ao final da gestação</p> <p>ou</p> <p><b>Grupo C:</b> 200 mg de Mg efer-vescente /dia durante 1 mês + multivitamínico contendo 100 mg de Mg/dia até ao fim da gestação</p>	<p><b>PE:</b> 13 grupo A vs 20 grupo B vs 7 grupo C (<i>p value</i> = 0,018)</p> <p><b>PIG:</b> 7 grupo A vs 16 grupo B vs 2 grupo C (<i>p value</i> = 0,000)</p> <p><b>BPN:</b> 10 grupo A vs 13 grupo B vs 1 grupo C (<i>p value</i> = 0,002)</p> <p><b>PPT:</b> 15 grupo A vs 16 grupo B vs 6 grupo C (<i>p value</i> = 0,044)</p> <p><b>DG:</b> 5 grupo A vs 13 grupo B vs 5 grupo C (<i>p value</i> = 0,003)</p> <p><b>Conclusão:</b> A suplementação com magnésio durante a gravidez poderá diminuir a probabilidade de ocorrência de complicações gestacionais.</p>	2
Bullarbo M, 2018	Ensaio clínico multicêntrico randomizado duplamente cego	<p>Citrato de magnésio oral 400 mg/dia até ao final da gestação</p> <p>vs</p> <p>Placebo</p>	<p><b>HTG:</b> 11 Mg vs 10 placebo (<i>p value</i> = 0,82)</p> <p><b>↑PAD ≥ 15 mmHg ou PAS ≥ 30 mmHg:</b> 26 Mg vs 26 placebo (<i>p value</i> = 0,80) [Excluídas mulheres a fazer suplementação extra com Mg.]</p> <p><b>HTG:</b> 20 Mg vs 15 placebo (<i>p value</i> = 0,24) [Considerando mulheres a fazer suplementação extra com Mg.]</p> <p><b>PPT:</b> 5 Mg vs 3 placebo (<i>p value</i> = 0,60)</p> <p><b>Conclusão:</b> Gestantes nulíparas, sem fatores de risco para HTG, e sem déficit de magnésio, não parecem beneficiar da suplementação com Mg durante a gravidez para prevenção do aumento da tensão arterial.</p>	2
BRAMAG 2020	Ensaio clínico multicêntrico randomizado duplamente cego	<p>Citrato de magnésio oral 300 mg 1x/dia até ao final da gestação</p> <p>vs</p> <p>Placebo</p>	<p><b>Outcomes perinatais: 75 Mg vs 76 placebo (OR 1,10 IC 95% 0,72-1,68)</b>  <b>PPT:</b> 38 Mg vs 38 placebo (OR 1,02 IC de 95% = 0,64-1,65)  <b>PIG:</b> 21 Mg vs 18 placebo (OR 1,37 IC 95% = 0,71-2,66)  <b>Mortalidade neonatal:</b> 4 Mg vs 10 placebo (OR 0,39 IC 95% 0,12-1,27)</p> <p><b>Outcomes maternos: 49 Mg vs 41 placebo (OR 1,29 IC 95% 0,83-2,00)</b>  <b>PE:</b> 24 Mg vs 20 placebo (OR 1,25 IC 95% 0,68-2,31)  <b>HTG severa:</b> 20 Mg vs 19 placebo (OR 1,18 IC 95% 0,62-2,26)</p> <p><b>Conclusão:</b> A suplementação com citrato de Mg não mostrou benefícios na redução dos <i>outcomes</i> gestacionais adversos, mesmo na presença de fatores de risco.</p>	2
de Araújo, 2020	Ensaio clínico randomizado duplamente cego	<p>Citrato de magnésio oral 300 mg/dia</p> <p>vs</p> <p>Placebo</p>	<p><b>PE:</b> 26 Mg vs 29 placebo (OR 0,90 com IC 95% 0,48-1,69; <i>p value</i> = 0,737)</p> <p><b>Conclusão:</b> Não foi provada a efetividade da suplementação com magnésio na prevenção da PE em mulheres de baixo risco e baixo nível socio-económico. Uma parte significativa da população em estudo tinha hipomagnesiemia mas a suplementação oral não mostrou reduzir a incidência de PE.</p>	2

Legenda: \*RCIU - restrição de crescimento intrauterino; † HTA - hipertensão arterial; ‡ DM - diabetes *mellitus*.

Quadro II. Descrição resumida da meta-análise.

	Estudos	Paridade e fatores de risco	Intervenção	Resultados	NE
Makrides M, 2014	10 ensaios clínicos randomizados ou quase-randomizados (n = 9090): Angola 1992 - (D'Almeida A, 1992) Austria 1997 - (Arikan G P. T., 1997) China 1997 - (Li S, 1997) Hungria 1979 - (Balazs M M. F., 1979) Hungria 1988 - (Kovacs L, 1988) Itália 1994 - (Zarcone R, 1994) Memphis 1989 - (Sibai BM, 1989) Mississippi 1992 - (Martin RW, 1992) África do Sul 2007 - (Harrison V, 2007) Zurique 1988 - (Spatling L, 1988)	Multíparas e primíparas (n = 6) ou primíparas (n = 3) Gestações de risco elevado ou normal	Suplementação com magnésio oral (várias doses e formulações)  vs  Placebo ou Controlo ativo (ácido aspártico) (n = 8)  ou  Ausência de tratamento (n = 2)	<i>Outcomes</i> primários: <b>PE:</b> RR 0,87 IC 95% 0,58-1,32, três estudos, 1042 gestantes <b>Mortalidade perinatal:</b> RR 1,10 IC 95% 0,72-1,67, cinco estudos, 5903 crianças <b>PIG:</b> RR 0,76 IC 95% 0,54-1,07, três estudos, 1291 crianças *Não foi observada heterogeneidade estatística para os <i>outcomes</i> primários (I <sup>2</sup> = 0%), excluindo o PIG onde o I <sup>2</sup> foi superior.  <i>Outcomes</i> secundários: <b>Nados mortos:</b> RR 0,73 IC 95% 0,43-1,25, quatro estudos, 5526 crianças <b>Abortamentos:</b> RR 0,85 IC 95% 0,49-1,49, seis estudos, 3704 gestantes <b>PPT:</b> RR 0,89 IC 95% 0,69-1,14, sete estudos, 5981 gestantes <b>Peso ao nascimento &lt; 2500g:</b> RR 0,95 IC 95% 0,83-1,09, cinco estudos, 5577 crianças  <b>Conclusão:</b> não há evidência de qualidade suficiente para concluir que a suplementação com magnésio durante a gestação seja benéfica para a redução de <i>outcomes</i> gestacionais adversos.	2

O estudo de Zarean E e colaboradores (NE 2), de 2017, teve como principal objetivo avaliar os efeitos da suplementação oral com magnésio nos *outcomes* gestacionais. Com este fim, foram reunidas 180 gestantes, as quais foram divididas em três grupos randomizados de 60 gestantes. As gestantes com níveis séricos de magnésio > 1,9 mg/dL foram consideradas como grupo controlo (grupo A), enquanto que as gestantes com níveis séricos de magnésio < 1,9 mg/dL foram aleatoriamente divididas nos grupos B e C. As gestantes dos grupos A e B foram suplementadas com toma única diária de um multivitamínico contendo magnésio até ao final da gestação; as gestantes do grupo C foram suplementadas com 200 mg de magnésio efervescente por dia durante um mês e com um multivitamínico contendo 100 mg de magnésio por dia até ao fim da gestação. Este estudo demonstrou que as gestantes do grupo C tiveram melhores *outcomes* que as gestantes dos outros grupos, com menor taxa de complicações gestacionais (achados com significado estatístico). Posto isto, os autores concluíram que a suplementação com magnésio durante a gravidez poderá diminuir a probabilidade de ocorrência de complicações gestacionais.<sup>14</sup>

O estudo de Bullarbo M e colaboradores (NE 2), de 2018, teve como principal objetivo avaliar o efeito da suplementação oral com magnésio, em gestantes saudáveis, nos valores tensionais durante

a gravidez. Foram reunidas 199 gestantes, as quais foram divididas em 99 gestantes no grupo de intervenção (suplementadas com citrato de magnésio oral 400 mg/dia) e 100 gestantes no grupo controlo (com administração de placebo). Não foram verificadas alterações significativas nos valores de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), nem no número de mulheres com diagnóstico de HTG ou PE, entre os dois grupos. Relativamente aos *outcomes* secundários, nomeadamente PPT, as diferenças também não foram estatisticamente significativas. Das 199 mulheres avaliadas, 35% do grupo suplementado e 37% do grupo placebo faziam suplementação extra com multivitamínicos. No entanto, quando excluídas, os resultados foram semelhantes. Com estes resultados, os autores concluíram que gestantes nulíparas, sem fatores de risco para HTG e sem défice de magnésio, não parecem beneficiar da suplementação com magnésio durante a gravidez para prevenção do aumento da pressão arterial.<sup>15</sup>

O estudo BRAMAG (NE 2), desenvolvido por de Araújo CAL e colaboradores e publicado em 2020, teve como principal objetivo comparar os efeitos da suplementação com citrato de magnésio oral na prevenção de *outcomes* perinatais e maternos adversos, em mulheres de risco. Foi avaliada uma população de 829 gestantes, as quais foram divididas num grupo de intervenção, composto por 407 gestantes

suplementadas com 300 mg/dia de citrato de magnésio oral, e um grupo controlo, composto por 422 gestantes a quem foi administrado placebo. De acordo com os resultados, neste estudo a suplementação com citrato de magnésio não mostrou benefícios na redução dos *outcomes* adversos, quando comparada com a administração de placebo. No entanto, cerca de 50% das gestantes tinha níveis reduzidos de magnésio previamente à gestação. No final do estudo, a taxa de PPT, nas mulheres suplementadas, foi inferior ao que se esperava (considerando os resultados habituais para aquela região), o que, segundo os autores, se poderá dever ao seguimento mais apertado das gestantes envolvidas no estudo e ao viés de seleção, ao estudar mulheres mais motivadas e empenhadas. Deste modo, os autores concluíram que a suplementação oral com magnésio durante a gravidez em gestantes de risco não parece reduzir as taxas de PPT e outros *outcomes* perinatais ou maternos adversos.<sup>16</sup>

No mesmo ano, o estudo de Araújo CAL e colaboradores (NE 2) teve como objetivo avaliar se a suplementação com magnésio oral tem efeito benéfico na redução da pré-eclâmpsia. Foram seguidas 290 gestantes, as quais foram divididas num grupo de intervenção, constituído por 143 gestantes suplementadas com citrato de magnésio oral 300 mg/dia, e num grupo controlo, constituído por 147 gestantes a quem foi administrado placebo. Não se verificaram diferenças significativas na incidência de PE entre os grupos, pelo que não se provou a efetividade da suplementação oral com magnésio na prevenção de pré-eclâmpsia em mulheres de baixo risco e baixo nível socioeconómico. No entanto, os autores apontam como limitação para este estudo a avaliação de uma população de baixo nível socioeconómico, em que cerca de metade das gestantes tinha défice de magnésio, pelo que os resultados poderão não ser generalizáveis.<sup>17</sup>

Relativamente à meta-análise de 2014 selecionada, e descrita de forma resumida no Quadro II, o autor Makrides M e colaboradores pretendia avaliar os efeitos da suplementação com magnésio durante a gravidez nos *outcomes* maternos, neonatais e pediátricos. Com este intuito, foram selecionados dez artigos originais randomizados ou quasi-randomizados, publicados entre 1979 e 2007, que avaliassem os efeitos da suplementação oral com magnésio durante a gravidez, em gestação de risco normal ou elevado.<sup>18-27</sup> Foram incluídos estudos em que a suplementação com magnésio foi realizada de forma oral, a qualquer altura da gestação, independentemente da dose e da composição do suplemento. Totalizou-se

uma população de 9090 gestantes e respetivas crianças (quatro dos estudos tinham uma amostra < 150 gestantes). Em seis dos estudos foram incluídas tanto múltiparas como primíparas e em três estudos apenas foram incluídas primíparas. Em oito dos estudos selecionados foi utilizado placebo ou controlo ativo (ácido aspártico) e em dois dos estudos não foi administrado qualquer tratamento, no grupo controlo. Nesta MA, a suplementação com magnésio oral não mostrou reduzir significativamente o risco de PE, mortalidade perinatal, PIG ou BPN, abortamento, PPT e nados mortos. No entanto, verificou-se um possível aumento do risco de morte neonatal antes da alta hospitalar nos recém-nascidos cujas mães foram suplementadas com magnésio (*RR* 2,21 *IC* 95% 1,02-4,75; *p* = 0,04), mas os autores pedem cautela na interpretação deste resultado, dado que a maioria dos casos de mortalidade se verificou num só estudo,<sup>26</sup> e que os autores desse estudo referem ter havido um maior número de anomalias congénitas e a morte de dois pares de gémeos no grupo suplementado que poderão justificar estes achados. A suplementação com magnésio, por outro lado, associou-se a *scores* de Apgar ao 5º minuto de vida mais elevados (menor percentagem de recém-nascidos com Apgar ao 5º minuto de vida < 7 – *RR* 0,34; *IC* 95% 0,15 - 0,80, quatro estudos, 1083 crianças) e menor taxa de encefalopatia hipóxico-isquémica ligeira pós-parto (*RR* 0,38; *IC* 95% 0,15 - 0,98). Além disso, gestantes suplementadas com magnésio pareceram ter menores taxas de hospitalização durante a gestação (*RR* 0,65; *IC* 95% 0,48 - 0,86; três estudos, 1158 gestantes). Nesta MA, apenas dois dos estudos selecionados foram considerados de elevada qualidade. Quando a análise se restringiu a estes dois estudos, nenhum dos dois mostrou diferenças significativas entre a incidência de mortalidade perinatal, PIG e PE entre os grupos de intervenção e controlo. Portanto, os autores consideraram que não há evidência de qualidade suficiente para concluir que a suplementação com magnésio durante a gestação seja benéfica para a redução de *outcomes* gestacionais adversos, comparativamente ao placebo.<sup>2</sup>

## DISCUSSÃO

Em quatro dos estudos (três EO e uma MA) não foi demonstrada efetividade da suplementação oral com magnésio na prevenção de *outcomes* perinatais e/ou maternos adversos. Estes resultados vão de encontro à premissa que conduziu à realização desta revisão, de que ainda não há orientações claras quanto ao benefício ou não da suplementação com magnésio durante a gravidez. Contrariamente, num dos estudos

(um EO) foi verificado benefício com esta suplementação. No estudo de Zarean E de 2017,<sup>14</sup> o facto de ter sido criado um grupo controlo com níveis normais de magnésio, aliado aos melhores resultados deste grupo comparativamente ao grupo B (grupo com défice de magnésio, suplementado apenas com multivitamínico contendo magnésio), levou-os à conclusão de que a hipomagnesemia poderá configurar um fator de risco para *outcomes* gestacionais adversos, e que a suplementação nestas circunstâncias (grupo C) poderá ter benefícios. Serão necessários mais estudos para avaliar o benefício da suplementação em gestantes com défice de magnésio vs gestantes com níveis séricos de magnésio dentro dos intervalos de referência. Por outro lado, apesar dos achados do estudo BRAMAG de 2020,<sup>16</sup> em que a suplementação com citrato de magnésio não mostrou benefícios na redução dos *outcomes* gestacionais adversos na presença de fatores de risco, dada a inconsistência das conclusões dos outros autores, também deverão ser realizados mais estudos para avaliar o benefício da suplementação em gestantes sem fatores de risco vs gestantes com fatores de risco para *outcomes* adversos.

A presente revisão apresenta alguns vieses, inerentes aos estudos que a constituem, que poderão afetar a sua validade interna e externa, com prejuízo para a generalização dos seus resultados. Entre estes encontra-se um viés de publicação, dado que estudos originais com amostras de menores dimensões e menor qualidade poderão não ser publicados. Por outro lado, verificou-se um viés de seleção da amostra em estudo, dada a heterogeneidade entre as gestantes avaliadas – amostras de gestantes com fatores de risco *versus* risco normal, múltiparas *versus* primíparas, amostras de baixo nível socioeconómico e com conseqüente maior risco de défice de magnésio, mulheres a fazer suplementação concomitante com multivitamínicos, entre outros. Além disso, gestantes que participem no estudo e permaneçam até ao final do seguimento serão provavelmente mulheres mais motivadas e com propensão para um seguimento médico mais apertado, pelo que isto poderá, por si só, contribuir para menores taxas de complicações gestacionais. No que diz respeito à intervenção, apesar de a globalidade dos estudos originais utilizarem suplementação oral com citrato de magnésio (associado a uma maior solubilidade em água, favorecendo a absorção intestinal e, conseqüentemente, uma maior biodisponibilidade, comparativamente a outras formulações) 16 em doses recomendadas para a gestação (220 - 400 mg/dia),<sup>16,28,29</sup> alguns dos

estudos incluídos na MA utilizavam outros sais, o que poderá interferir na efetividade da suplementação.

Como limitações deste estudo, podemos então apontar o facto de os estudos selecionados serem heterogéneos no que se refere às características basais das gestantes incluídas, bem como ao desenho da intervenção e qualidade dos mesmos. Globalmente, os estudos apresentam uma amostra pequena, alguns deles referentes a populações particulares e dificilmente generalizáveis para a população portuguesa.

## CONCLUSÃO

Após a análise da evidência disponível verifica-se que esta se trata de uma temática controversa, com resultados inconsistentes nos vários estudos selecionados, não parecendo haver evidência da suplementação empírica com magnésio durante a gestação para a redução de *outcomes* adversos (SORT B).

Posto isto, será necessário o desenvolvimento de estudos mais homogéneos e de melhor qualidade relativos a esta temática, por forma a formular orientações sólidas sobre o benefício de suplementação com magnésio durante a gravidez.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199-226.
- 2- Makrides M, Crosby DD, Shepherd E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD000937.
- 3- Dalton LM, Ní Fhloinn DM, Gaydazhieva GT, Mazurkiewicz OM, Leeson H, Wright CP. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev*. 2016;74(9):549-57.
- 4- Pinto E, Barros H, Santos Silva I. Dietary intake and nutritional adequacy prior to conception and during pregnancy: a follow-up study in the north of Portugal. *Public Health Nutr*. 2008;12(7):922-931.
- 5- Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy *outcome*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;164(2):127-32.
- 6- Kanagal DV, Rajesh A, Rao K, Devi UH, Shetty H, Kumari S, *et al*. Levels of Serum Calcium and Magnesium in Pre-eclamptic and Normal Pregnancy: A Study from Coastal India. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(7): OC01-4.
- 7- He L, Lang L, Li Y, Liu Q, Yao Y. Comparison of serum zinc, calcium, and magnesium concentrations in women with pregnancy-induced hypertension and healthy pregnant women: A meta-analysis. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(2):202-9.
- 8- Jain S, Sharma P, Kulshreshtha S, Mohan G, Singh S. The Role of Calcium, Magnesium and Zinc in Pre-eclampsia. *Biol Trace Elem Res*. 2010;133:162-70.
- 9- Golmohammad Iou S, Yazdian M, Pashapour N. Evaluation of Serum Calcium, Magnesium, Copper, and Zinc Levels in Women with Pre-eclampsia. *IJMS*. 2008; 33(4):231-4.
- 10- Richards DGD, Lindow SW, Carrara H, Knight R, Haswell SJ, Van der Spuy ZM. A comparison of maternal calcium and magnesium levels in pre-eclamptic and normotensive pregnancies: an observational case-control study. *BJOG*. 2014;121(3):327-36.
- 11- Goker Tasdemir U, Tasdemir N, Kilic S, Abali R, Celik C, Cavidan Gulerman H. Alterations of ionized and total magnesium levels in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Invest*. 2015;79(1):19-24.
- 12- Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável - Alimentação e Nutrição na Gravidez; 2021.
- 13- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, *et al*. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-56.
- 14- Zarean E, Tarjan A. Effect of Magnesium Supplement on Pregnancy

Outcomes: A Randomized Control Trial. *Adv Biomed Res.* 2017;6:109.

15- Bullarbo M, Mattson H, Broman AK, Odman N, Nielsen TF. Magnesium Supplementation and Blood Pressure in Pregnancy: A Double-Blind Randomized Multicenter Study. *J Pregnancy.* 2018;2018:4843159.

16- de Araújo CAL, Ray JG, Figueiroa JN, Alves JG. Brazil magnesium (BRAMAG) trial: a double-masked randomized clinical trial of oral magnesium supplementation in pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2020;20(1):234.

17- de Araújo CAL, de Sousa Oliveira L, de Gusmão IMB. Magnesium supplementation and preeclampsia in low-income pregnant women – a randomized double-blind clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):208.

18- D'Almeida A, Carter JP, Antol A, Prost C. Effects of a combination of evening primrose oil (gamma linolenic acid) and fish oil (eicosapentaenoic + docosahexaenoic acid) versus magnesium, and placebo in preventing pre-eclampsia. *Women and Health.* 1992;19:117-31.

19- Arikian G, Panzitt T, Gaucer F, Boritsh J, Trojovski A, Haeslusler MCH. Oral magnesium supplementation and the prevention of preterm labor. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1997;176:(1Pt2):S45.

20- Li S, Tian H. Oral low-dose magnesium gluconate preventing pregnancy induced hypertension. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1997;613-15.

21- Balazs M, Morvai F, Szekely Z, Miklos S, Varenka Z, Kuti V. Miscarriage and magnesium intake. *Revue Française d'Endocrinologie Clinique, Nutrition, et Métabolisme.* 1979;20(6):525-9.

22- Kovacs L, Molnar GB, Huhn E, Bodis L. Magnesium substitution during pregnancy. A prospective randomised, double blind, clinical trial. *Magyar Noorvosok Lapja.* 1988; 51:9-14.

23- Zarcone R, Cardone G, Bellini P. Role of magnesium in pregnancy. *Panminerva Medica.* 1994;36:168-70.

24- Sibai BM, Villar MA, Bary E. Magnesium supplementation during pregnancy: a double-blind randomized controlled clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1989;161:115-9.

25- Martin RW, Perry KG, Hess LW, Martin JN, Morrison JC. Oral magnesium and the prevention of preterm labor in a highrisk group of patients. *AJOG.* 1992;166:144-7.

26- Harrison V, Fawcus S, Jordaan E. Magnesium supplementation and perinatal hypoxia: Outcome of a parallel group randomised trial in pregnancy. *BJOG.* 2007;114: 994-1002.

27- Spatling L, Spatling G. Magnesium supplementation in pregnancy: A double-blind study. *BJOG.* 1988;95:120-5.

28- Adams JB, Sorenson JC, Pollard EL, Kirby JK, Audhya T. Evidence-Based Recommendations for an Optimal Prenatal Supplement for Women in the U.S., Part Two: Minerals. *Nutrients.* 2021;13(6):1849.

29- Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. National Academies Press. [consultado em setembro de 2021] Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538102/pdf/Bookshelf\\_NBK538102.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538102/pdf/Bookshelf_NBK538102.pdf)

#### CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não ter quaisquer conflitos de interesse.

#### CORRESPONDÊNCIA:

Inês Ribeiro de Sousa  
ines.ribeiro11@gmail.com

RECEBIDO: 10 de março de 2022 | ACEITE: 28 de agosto de 2022