

**Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP**

**Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – CNPq**



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

Artigo apresentado enquanto relatório final ao  
Programa de Iniciação Científica do IMIP  
referente ao processo seletivo do edital PIBIC  
IMIP/CNPq 2016/2017

**Alunas: Nicaela Maria Xavier Parahyba  
Manuela de Andrade Cavalcanti Pereira  
Maria Laura Amorim  
Orientador: João Guilherme Bezerra Alves  
Coorientador: Carla Adriane Fonseca Leal de Araújo**

Recife, agosto 2017

SUPLEMENTAÇÃO DE MAGNÉSIO EM GESTANTES PARA  
PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPSIA: ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO

Nicaela Maria Xavier Parahyba

RG: 8829974

CPF: 09970626493

Telefone: (81) 998242277

Endereço: Rua Prof. Manoel C. de Albuquerque, 65, Casa Amarela

Email: [nicapb@hotmail.com](mailto:nicapb@hotmail.com)

## AUTORES

João Guilherme Bezerra Alves<sup>1</sup>

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

Carla Adriane Fonseca Leal de Araújo<sup>2</sup>

Co-orientadora, telefone: (81) 992942065, email: [carlaleal\\_2@hotmail.com](mailto:carlaleal_2@hotmail.com)

Nicaela Maria Xavier Parahyba<sup>3</sup>

Aluna responsável pela pesquisa, (81)99824-2277, email: [nicapb@hotmail.com](mailto:nicapb@hotmail.com)

Manuela de Andrade Cavalcanti Pereira<sup>4</sup>

Aluna, telefone: (81)99633-5442, email: [manuacavalcanti@gmail.com](mailto:manuacavalcanti@gmail.com)

Maria Laura Amorim<sup>5</sup>

Aluna, telefone: (81) 99921-8730, email: [laurinhaamorim@hotmail.com](mailto:laurinhaamorim@hotmail.com)

- 1-     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
- 2-     Mestra em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPE  
       Coordenadora do Programa de extensão comunitária do IMIP
- 3- Aluna do 8º período do curso de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. Aluna Bolsista do PIBIC 2016/2017
- 4 – Aluna do 8º período do curso de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde
- 5- Aluna do 8º período do curso de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

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

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Atualmente no Brasil a pré-eclâmpsia constitui 37% das causas de mortes obstétricas diretas. Apesar da importância da pré-eclâmpsia para a saúde do binômio mãe-filho, a sua fisiopatologia não está totalmente esclarecida. Em gestantes com pré-eclâmpsia, os níveis de magnésio têm sido relatados como menores que os observados em mulheres normotensas. Sendo assim, um ensaio clínico randomizado com a suplementação oral de magnésio em grávidas poderá responder essa importante questão de pesquisa. **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 foi duplo-cego randomizado, foi realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) em gestantes de baixo risco, antes da 20ª semana gestacional. As participantes foram acompanhadas até o parto. Em todas as gestantes estudadas foi realizada previamente a determinação dos níveis séricos do magnésio. As gestantes com níveis de magnésio dentro dos valores normais (1,8 a 2,6 mg/dL) receberam de 300 mg diários de citrato de magnésio (ou placebo) até o parto. O diagnóstico de pré-eclâmpsia foi obtido através do registro no prontuário ou a informação materna. **RESULTADO:** Das 688 gestantes, 34 (4,9%) tiveram pré-eclâmpsia; 7,2% no grupo intervenção vs 4,4% no grupo controle ( $p=0.130$ ). Hipomagnesemia (níveis séricos de magnésio  $< 1,8$ ) foi observada em 27,5% no grupo intervenção e 29,7% no grupo controle ( $p>0.05$ ). A pressão arterial média foi de  $79,6 \pm 10,1$  mmHg no grupo intervenção e de  $78,9 \pm 9,9$  no controle ( $p>0.05$ ). **CONCLUSÃO:** Não foram observadas diferenças na incidência de pré-eclâmpsia entre gestantes suplementadas ou não com citrato de magnésio. Novos estudos são necessários para comprovarem esses achados.

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

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Currently, pre-eclampsia represents 37% of the causes of direct obstetric deaths in Brazil. Despite the importance of pre-eclampsia to the health of mother child, the pathophysiology is not fully understood. Patients with pre-eclampsia have shown low magnesium levels as compared to normotensive pregnant women. A randomized clinical trial with oral magnesium supplementation in pregnant women may answer this important research question. **OBJECTIVES:** To evaluate the incidence of pre-eclampsia in pregnant women with and without oral magnesium supplementation. **MATERIALS AND METHODS:** A double blind, randomized study was carried out at Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) following low-risk pregnant women from 20<sup>th</sup> gestational week until delivery. Some socio-demographic and obstetric variables were collected by a semi-structured questionnaire. Magnesium levels were previously detected in all pregnant women studied. Pregnant women with normal magnesium levels (1.6 to 2.6 mg / dL) received oral magnesium supplementation (300 mg daily) from admission to the study until to the birth. **RESULTS:** Of the 688 pregnant women were studied and 34 (4.9%) had pre-eclampsia; 7.2% vs t 4.4% (p=0.130). Hypomagnesemia was observed in 27.5% of the intervention group and 29.7% in the control group (p>0.05). Mean arterial pressure was  $79.6 \pm 10.1$  mmHg in the intervention group and  $78.9 \pm 9.9$  mmHg in the control group (p>0.05) **CONCLUSION:** Magnesium oral supplementation appeared not change pre-eclampsia incidence in low-risk pregnant women. Other studies are needed to prove these findings.

**Keywords:** Magnesium, preeclampsia, pregnancy

## **Introdução**

As desordens hipertensivas na gestação são importante causa de morbimortalidade materna e neonatal e têm incidência global que varia entre 5% a 14% de todas as gestações<sup>1</sup>.

A hipertensão na gravidez abrange um espectro de condições que incluem pré-eclâmpsia / eclampsia, hipertensão gestacional, hipertensão crônica e pré-eclâmpsia sobrepostas à hipertensão crônica<sup>2</sup> Entre essas condições, a pré eclampsia tem um importante efeito adverso na saúde materna e perinatal, especialmente em países de média e baixa renda. Nesses locais, é uma das principais causas de mortes maternas, perinatais, partos pré-termo e crianças com baixo peso ao nascer<sup>3</sup>.

A pré-eclâmpsia é uma doença multissistêmica que complica 3 a 8% das gestações em países ricos. No geral 10 a 15% das mortes maternas estão associadas diretamente à pré-eclâmpsia<sup>4</sup>. Alguns estudos epidemiológicos apoiam a hipótese de uma etiologia multifatorial que envolve características genéticas e imunológicas, visto que o risco é de duas a cinco vezes maior em mulheres cujas mães apresentaram esse distúrbio<sup>4,5</sup>.

Outros fatores de risco incluem: obesidade, hipertensão arterial crônica, diabetes, doença renal, idade acima de 35 anos, gravidez gemelar e nuliparidade<sup>5</sup>

A fisiopatologia envolve tanto aspectos maternos como fetais. Anormalidades no desenvolvimento vascular da placenta, em fase precoce da gestação, podem resultar em baixa perfusão placentária, hipóxia e isquemia, as quais liberam fatores antigênicos na circulação materna alterando a função endotelial e causando hipertensão e outras manifestações da doença.<sup>4,5</sup>

A pré-eclâmpsia também é acompanhada por uma resposta inflamatória exagerada, ativando assim a cascata de coagulação que formarão micro trombos que irão comprometer a perfusão sanguínea em vários órgãos<sup>4,5</sup>

Pré-eclâmpsia é definida pelo Ministério da Saúde no Brasil como hipertensão que ocorre após 20 semanas de gestação acompanhada de proteinúria, com desaparecimento até 12 semanas pós-parto. Na ausência de proteinúria, a suspeita se fortalece quando o aumento da pressão aparece acompanhado por cefaleia, distúrbios visuais, dor abdominal, plaquetopenia e aumento de enzimas hepáticas.<sup>6</sup>

Atualmente no Brasil, entre as síndromes hipertensivas, a pré-eclâmpsia constitui 37% das causas de mortes obstétricas diretas.<sup>7,8</sup>

Apesar da importância das repercussões dessa síndrome para a saúde do binômio mãe-filho e a associação com determinados fatores de risco, a fisiopatologia da pré-eclâmpsia não está totalmente esclarecida.<sup>8</sup>

Recentemente a deficiência de alguns nutrientes tem ganhado destaque na patogênese da pré-eclâmpsia. Entre a deficiência de macro nutrientes maternos, destaca-se estudos com cálcio e magnésio como possíveis associados à pré-eclâmpsia.<sup>9,10</sup>

O magnésio é um mineral essencial para os seres humanos.<sup>11</sup> É o quarto cátion mais presente no organismo e, após o potássio, o segundo cátion mais abundante do intracelular.<sup>11,12</sup> Participa como cofator para mais de 300 reações enzimáticas, mantendo potenciais elétricos neuromusculares, atua na regulação da temperatura corporal, na síntese de DNA/RNA e outras proteínas, no metabolismo energético e na formação dos ossos.<sup>12</sup> O magnésio está envolvido em muitos outros processos, incluindo a excitabilidade do músculo cardíaco, o transporte ativo de íons (cálcio e potássio) através

da membrana celular, a contração muscular, o controle do tônus vasomotor e a liberação de neurotransmissores.<sup>12</sup>

Apesar de o magnésio estar presente em grãos, legumes verdes e sementes, a sua ingestão insuficiente é comum, principalmente em populações com baixo poder aquisitivo. Adolescentes e mulheres são mais propensas à deficiência do magnésio.<sup>13,14</sup> A relação entre magnésio e gestação tem sido avaliada em diferentes estudos e, durante a prenhez, ocorre uma diminuição dos níveis séricos desse cátion em torno de 6 a 9%.<sup>15</sup> A deficiência de magnésio na gravidez tem sido associada com um maior risco para alguns desfechos perinatais adversos, entre eles, a pré-eclâmpsia. As variações dos níveis de magnésio durante a gestação e a possibilidade de seu uso como fator protetor contra a pré-eclâmpsia justificam os estudos sobre esse cátion. Dessa forma, esse estudo como parte da pesquisa Suplementação de Magnésio durante a Gravidez: Ensaio Clínico Randomizado tem como objetivo avaliar se a administração oral de 300 mg de citrato de magnésio previne a pré-eclâmpsia em gestantes.

### **Material e Método:**

Foi realizado um estudo duplo-cego e controlado vinculado ao ensaio clínico intitulado “Suplementação de Magnésio durante a Gravidez: Ensaio Clínico Randomizado” (NCT0203218) com gestantes atendidas no ambulatório pré-natal do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE, durante o período de julho à dezembro de 2016. Foram definidos como critérios de inclusão: idade gestacional até 20<sup>a</sup> semana, idade materna entre 18 a 40 anos, gestação única e residentes no Recife e Região Metropolitana; e como critério de exclusão doença neurológica ou mental.



Foi realizada previamente divulgação do estudo aos médicos e enfermeiros responsáveis pelo acompanhamento das gestantes no pré-natal. As possíveis candidatas ao estudo foram contatadas pelos pesquisadores na sala de espera do ambulatório de pré-natal, sendo aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Todas as participantes foram devidamente esclarecidas dos objetivos do estudo, e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Antes do início da intervenção, foi realizada coleta de sangue para determinação dos níveis séricos de magnésio e não se identificou hipermagnesemia (magnésio sérico > 2,6 mg/dL) nessas gestantes. As gestantes admitidas foram acompanhadas até o parto. As que não compareceram às consultas clínicas agendadas foram contatadas por telefone e/ou visitadas. As perdas após a randomização foram registradas com a razão da descontinuação do estudo.

Os dados sócio demográficos e da história obstétrica foram coletados através de formulário estruturado. Informações complementares foram obtidas no prontuário hospitalar do IMIP. Durante o acompanhamento pré-natal e no puerpério perguntou-se a gestante sobre ocorrência de pré-eclâmpsia. O processamento e análise dos dados foi realizado através do *software* EPI-INFO versão 3.5.3 (CDC Atlanta). Realizou-se a dupla entrada para verificar possíveis erros de digitação.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa de domínio público Openepi versão 3.0.1, com base em um estudo prévio de Sibai et al(23), a frequência do desfecho (pré-eclâmpsia) no grupo não exposto (placebo) foi de 20% e no exposto, 10%. Para um poder de 80%, o tamanho amostral foi de 430 mulheres (215 em cada grupo). No atual estudo, analisamos 688 gestantes, e chegamos a análise de pré-eclâmpsia em um subgrupo de 495 gestantes.

Cápsulas de citrato de Magnésio (300 mg), pareadas com o placebo, foram produzidas pelo Departamento de Farmácia do IMIP. Esta dose foi escolhida para atingir às necessidades nutricionais diárias do magnésio. A medicação foi colocada na embalagem “blister” e entregue a cada gestante uma caixa para o consumo correspondente a um mês. As medicações do estudo (ativo/placebo) foram fornecidas pela farmácia local pré-randomizadas pelo fabricante, além de numeradas sequencialmente para armazenamento e distribuição. As gestantes foram orientadas a tomar duas cápsulas por dia, até o término da gestação. Aderência ao tratamento foi definida quando 70% da prescrição fora obedecida.

O desfecho principal, pré-eclâmpsia, foi considerado como a ocorrência de hipertensão arterial após a 20ª semana gestacional, associada com proteinúria e com desaparecimento até a 12ª semana pós-parto. Esse diagnóstico foi obtido através do prontuário materno ou de informação da mãe, naqueles casos em que o parto não foi registrado no IMIP.

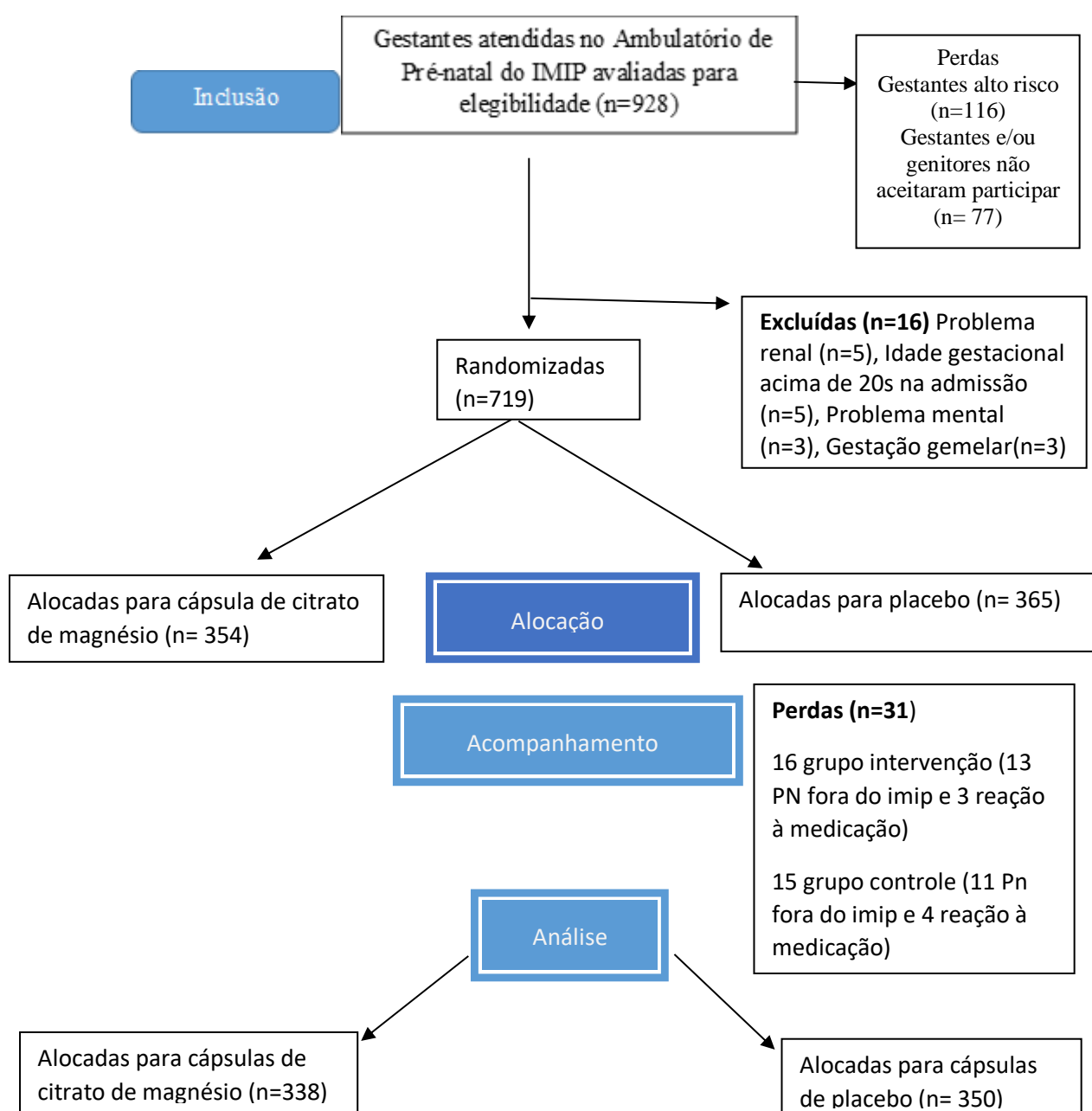
Para a análise dos dados foi realizada a distribuição de frequências absolutas e relativas. As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Para verificar a existência de possíveis associações entre variáveis categóricas e/ou qualitativas foi utilizado o teste Qui-Quadrado e Fisher quando indicado. Os testes foram considerados estatisticamente significantes quando  $p < 0,05$ .

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IMIP sob o número 4195-14.

## Resultados

Foram randomizadas de início 719 gestantes (354 no grupo intervenção e 365 grupo placebo), durante o acompanhamento ocorreram 31 perdas (16 grupo intervenção e 15 grupo controle), por motivos de pré-natal fora do IMIP ou alegação de reação ao medicamento. Por fim chegou-se a análise de 688 gestantes (338 no grupo intervenção e 350 no grupo controle). (Figura 1)

Fig1. – Esquemática do seguimento para chegada a amostra final de gestantes para o estudo.



Os grupos foram homogêneos em relação às características sociodemográficas, comportamentais e biológicas. A média de idade foi  $26,8 \pm 5,7$  no grupo placebo e  $26,7 \pm 5,4$  no grupo intervenção. A maioria das gestantes estudadas referiam residir em Recife, 59,8% do grupo intervenção e 53,1% do grupo controle ( $p=0,080$ ). Cerca de 80% referiam viver com seus companheiros, mais de 90% relataram escolaridade superior a 9 anos, assim como mais de 90% possuíam renda familiar *per capita* maior ou igual a um salário mínimo, nos dois grupos e não houve significância estatística.

Não houve diferença estatisticamente significativa com relação a fatores comportamentais como alcoolismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas ou medicações.

No que se refere aos dados biológicos, a maioria das gestantes se encontrava no IMC de peso normal no momento do estudo e com níveis séricos de magnésio  $\geq 1,8$ . A pressão arterial média apresentada pelas gestantes foi de  $79,5 \pm 10,1$  mmHg no grupo intervenção e de  $78,9 \pm 9,9$  mmHg no grupo controle ( $p=0,439$ ).

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

Características	Grupo Citrato de Magnésio (n=338)		Grupo Controle (n=350)		Valor de p
<i>Sociodemográficas</i>					
<b>Procedência (n/%)</b>					
Recife	202	59,8	186	53,1	0,080
Região Metropolitana	136	40,2	164	46,9	
<b>Idade (<math>\bar{X} \pm DP</math>)</b>	26,787	(5,389)	26,829	(5,686)	0,983
<b>Vive com Companheiro (n/%)</b>	266	78,7	273	78,0	0,824
<b>Escolaridade (n/%)</b>					

≤ 9 anos	27	8,0	32	9,1	0,589
> 9 anos	311	92,0	318	90,9	
<b>Trabalha (n/%)</b>	184	54,4	182	52,0	0,522
<b>Renda Familiar per capita (SM) † (n/%)</b>					
< 0,5 Salário mínimo	85	25,3	102	29,2	0,253
0,5 – 1 Salário mínimo	189	56,3	197	56,4	
> 1 Salário mínimo	62	18,5	50	14,3	
<b>Comportamentais</b>					
<b>Alcoolismo (n/%)</b>	8	2,4	10	2,9	0,813 (Fisher)
<b>Tabagismo (n/%)</b>	2	0,6	7	2	0,177 (Fisher)
<b>Uso de drogas ilícitas (n/%)</b>	3	0,9	4	1,1	1,000 (Fisher)
<b>Medicação (n/%)</b>					
Sim	258	76,3	256	73,1	0,336
<b>Biológicas</b>					
<b>IMC ‡ (n/%)</b>					
Baixo Peso	10	3,0	9	2,6	0,919
Peso Normal	150	44,4	149	42,7	
Sobrepeso	112	33,1	124	35,5	
Obesidade	66	19,5	67	19,2	
<b>Magnésio sérico (mg/dL) (n/%)</b>					
< 1,8	93	27,5	104	29,7	0,523
≥ 1,8	245	72,5	246	70,3	
<b>Pressão arterial média (mmHg) (X̄ ± DP)</b>	79,503	(10,099)	78,944	(9,918)	0,439
<b>Obstétricas</b>					

<b>Primípara (n%)</b>	175	51,8	160	45,7	0,112
<b>HAS em gestações anteriores § (n%)</b>	28	17,2	45	23,7	0,092
<b>Parto prematuro em gestações anteriores (n%)</b>	20	5,9	21	6,0	0,963
<b>Idade Gestacional no início da intervenção (Semanas) (<math>\bar{X} \pm DP</math>)</b>	15,153	(3,607)	15,662	(3,662)	0,067

\**p* = Teste qui-quadrado de associação ou teste exato de Fisher/ teste “t”

SM – Salário mínimo (2014-R\$ 724,00/2015-R\$ 788,00/2016-R\$ 880,00)

† 3 sem informação

‡ 1 sem informação

§ referente a 353 múltiparas

A tabela 2 resume as características maternas e os resultados após a intervenção. A frequência de pré-eclâmpsia foi 7,2% no grupo intervenção e 4,4% no grupo controle com *p*= 0,130. Também não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos no que se refere a ganho ponderal e a idade gestacional no parto.

**Tabela 2.** Características maternas após a intervenção.

<b>Características</b>	<b>Grupo Intervenção</b>		<b>Grupo Controle</b>		<b><i>p</i>*</b>
<i>Maternas</i>					
<b>Pré-eclâmpsia † (n%)</b>	22	7,2	14	4,4	0,130
<b>Idade Gestacional no parto (semanas) <math>\bar{x} \pm DP</math></b>	38,8	(2,0)	38,9	(2,0)	0,784
<b>Hipertensão Arterial (V3) (n/%)</b>	10	4,07	6	2,41	0,298

\**p* = Teste qui-quadrado de associação ou teste exato de Fisher/ teste “t” † 46 sem informação

## Discussão

No presente estudo, hipomagnesemia, níveis séricos abaixo de 1,8 mg/dL, no momento da inclusão no estudo, foi observado em cerca de 30% das gestantes de ambos os grupos, intervenção e placebo. A hipomagnesemia foi identificada como um dos fatores etiológicos na fisiopatologia da pré-eclâmpsia.<sup>18,19,20</sup> Ensaios clínicos têm sido realizados com o objetivo de verificar se a suplementação com magnésio pode contribuir para a redução de síndromes hipertensivas gestacionais.<sup>21,23</sup> Pesquisas que avaliaram os níveis séricos de magnésio em gestantes com pré-eclâmpsia, identificaram hipomagnesemia, quando comparado com os valores do magnésio sérico apresentados por mulheres normotensas.<sup>10,19,20</sup>

Yamamoto-Seto *et al*<sup>20</sup> demonstraram que 37,5% das gestantes com pré-eclâmpsia apresentavam níveis séricos de magnésio abaixo do normal.

O presente estudo objetivou avaliar se a suplementação de magnésio oral durante a gestação poderia contribuir para a redução da pré-eclâmpsia em gestantes de baixo risco.

A frequência de pré-eclâmpsia identificada na pesquisa foi de 5,8% semelhante a encontrada no estudo realizado por Sibai *et al*<sup>24</sup>.

Na análise da intervenção a frequência de pré-eclâmpsia foi menor no grupo placebo, contudo a diferença não foi estatisticamente significativa. Achados semelhantes foram encontrados no estudo de Baha *et al*.<sup>21</sup>

Diferente desse achados, Kovacs *et al*<sup>23</sup> analisaram 985 gestantes participantes de um ensaio clínico randomizado com suplementação oral de magnésio e observaram um número significativamente menor de pré-eclâmpsia no grupo que recebeu magnésio.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro, o diagnóstico de pré-eclâmpsia foi dado pela informação da gestante, pois muitas gestantes não tiveram o

parto no IMIP. A falta de acesso a esses prontuários pode ter gerado algum viés de informação. Em segundo, apesar de termos considerado um “compliance” com limite de 70% da ingestão das cápsulas de citrato de magnésio, não podemos garantir que o cumprimento da intervenção tenha ocorrido de forma integral.

Por outro lado, realizamos um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com uma amostra representativa de gestantes, acompanhada desde a 20ª 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

A suplementação com citrato de magnésio oral a partir da segunda metade da gravidez não parece conferir proteção para pré-eclâmpsia. Entretanto, novos estudos devem ser conduzidos para confirmar esses achados.



## Referências

1. Shim SM, Yun YU, Kim

YS. Folic acid alone or multivitamin containing folic acid intake during pregnancy and the risk of gestational hypertension and preeclampsia through meta-analyses. *Obstet Gynecol Sci.* 2016 Mar;59(2):110-115

2. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 May ; 20(3): 229–239. *The Management of*

*Hypertension in Pregnancy* Andrea G. Kattah, MD and Vesna D. Garovic, MD<sup>[1]</sup><sub>SEP</sub>

3. *PLoS One.* 2014 Mar 21;9(3):e91198. doi: 10.1371/journal.pone.0091198.

*eCollection 2014. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low-and middle-income countries:*

*a WHO secondary analysis.* Bilano VL<sup>1</sup>, Ota E<sup>2</sup>, Ganchimeg T<sup>2</sup>, Mori R<sup>2</sup>, Souza JP<sup>3</sup>.

4. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi J-M. *Pre-eclampsia:*

*pathophysiology, diagnosis, and management.* *Vascular Health and Risk Management.* 2011;7:467-474.

5. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. *Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies.* *The BMJ.* 2016;353

6. [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao\\_alto\\_risco.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf)

7. CAVALLI, Ricardo de Carvalho; SANDRIM, Valéria Cristina; SANTOS, José

Eduardo Tanus dos and DUARTE, Geraldo. *Predição de pré-eclâmpsia.* *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [online]. 2009, vol.31, n.1, pp.1-4. ISSN 1806-9339

8. Noronha NETO, Carlos; SOUZA, Alex Sandro Rolland de and AMORIM, Melania Maria Ramos. *Tratamento da pré-eclâmpsia baseado em evidências.* *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [online]. 2010, vol.32, n.9, pp.459-468. ISSN 0100-7203.

9. Idogun ES, Imarengiaye CO, Momoh SM. Extra cellular calcium and magnesium in preeclampsia and eclampsia. *Afr J Reprod Health* 2007; 11:89–94.
10. *Ann Med Health Sci Res.* 2016 Jan-Feb; 6(1): 33–37. doi: 10.4103/2141-9248.180269 *Comparison of Serum Calcium and Magnesium Between Preeclamptic and Normotensive Pregnant Nigerian Women in Abakaliki, Nigeria*
11. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999;83(2):302-20
12. Gallagher M. The nutrients and their metabolism. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. *Krause's food & nutrition therapy*. 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2008;110–3.
13. Nordic Council of Ministers. *Nordic Nutrition Recommendations*. *Scand J Nutr* 1996;40:161–5.
14. Lopez-Jaramillo P, Garcia RG, Lo ´pez M. Preventing pregnancy-induced hypertension: are there regional differences for this global problem? *J Hypertens* 2005; 23:1121–9
15. Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Olsen SF, Gillman MW. Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Ann Epidemiol* 2007;17:663–8.
16. *The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia* Lelia Duley, MD, 2009
17. *Recomendações da OMS para a prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia*-Organização Mundial da Saúde 2014
18. 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.

19. ZohrenTavana, Sara Hosseinmirzaei. *Comparison of Maternal Serum Magnesium Level in Pre-eclampsia and Normal Pregnant Women. Iran Red Cres Med j.* 2013 December, 15(12): e10394
20. Yamamoto-Seto G, Herrera-Añazco P, Aréstegui AH, Rivera JR, Vega JLL. *Estudio comparativo de los niveles séricos de magnésio iónico em mujeres no gestantes, gestantes normales y gestantes com pre eclampsia. Rev Soc Peru Med Interna* 2008; 21(1):7-11.
21. Baha M. Sibai, MD, Marco A. Villar., MD, and Eileen Bray, RNC. *Magnesium supplementation during pregnancy: a double-blind randomized controlled clinical trial. Memphis, Tennessee*
22. Makrides M, Crowther CA. *Magnesium supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD000937.
23. *Magnesium substitution in pregnancy. A prospective, randomized double-blind study,* Kovács L , Molnár BG , Huhn E , Bódis L
24. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. *Preeclampsia. Lancet.* 2005; 365: 785-99