EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL COM MAGNÉSIO NA MELHORIA DA DOR CRÓNICA – REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

EFFECTIVENESS OF ORAL SUPPLEMENTATION WITH MAGNESIUM IN IMPROVING CHRONIC PAIN – EVIDENCE-BASED REVIEW

Autores:
Joana Tavares Nogueira[1], Ana Braga Reis[1]

RESUMO

Introdução: Atendendo ao possível benefício da suplementação com magnésio na redução da dor crónica, e ao facto de o seu uso no tratamento da mesma ser já uma prática *off-label*, este trabalho tem por objetivo rever a evidência existente relativa à eficácia da suplementação com magnésio na melhoria da dor crónica, em doentes adultos, comparativamente com o uso de placebo ou de fármacos analgésicos isoladamente.
Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica entre abril e maio de 2023, utilizando os termos *MeSH "magnesium AND chronic pain"*. Como pergunta de investigação, seguindo a metodologia PICO, definiu-se a seguinte: população – adultos com dor crónica; intervenção – suplementação com magnésio por via oral, isoladamente ou em combinação com outros fármacos analgésicos; comparação – uso de placebo ou de outros fármacos analgésicos isoladamente; *outcome* – redução da intensidade da dor, avaliada através de escalas de dor ou questionários, redução de dose ou suspensão do uso de analgésicos. Para a atribuição dos níveis de evidência e forças de recomendação foi usada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT), da *American Academy of Family Physicians*.
Resultados: Obtiveram-se 370 artigos dos quais foram selecionados cinco para inclusão neste estudo: três revisões sistemáticas, um ensaio clínico aleatorizado controlado e uma série de casos, a partir dos quais foram traçadas as conclusões.
Discussão:O corpo de evidência existente sobre o tema é escasso e de qualidade limitada, não permitindo recomendar a generalização da suplementação com magnésio para melhoria da dor crónica.
Conclusão: Foi atribuída a força de recomendação B da escala SORT para a suplementação com magnésio na dor crónica. São necessários mais ensaios clínicos aleatorizados e controlados, de boa qualidade científica, para responder adequadamente a esta pergunta de investigação.

Palavras-chave: magnésio; dor crónica.

ABSTRACT

Introduction: Given the possible benefit of magnesium supplementation in reducing chronic pain, and the fact that its use is already an off-label practice, this work aims to review the existing evidence regarding the effectiveness of magnesium supplementation in improving chronic pain in adult patients, compared to the use of placebo or analgesic drugs alone.
Methods: A bibliographic search was carried out between April and May 2023, using the MeSH terms "magnesium AND chronic pain". As a research question, using the PICO methodology, the following was defined: population – adults with chronic pain; intervention – oral magnesium supplementation, alone or in combination with other analgesic drugs; comparison – use of placebo or other analgesic drugs alone; outcome – reduction in pain intensity, assessed through pain scales or questionnaires, dose reduction or suspension of the use of analgesics. To assign levels of evidence and strengths of recommendation, the Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) scale from the American Academy of Family Physicians was used.
Results: A total of 370 articles were obtained, of which five were selected for inclusion in this study: three systematic reviews, one randomised controlled clinical trial and one case series, from which the conclusions were drawn.
Discussion: The existing body of evidence on the topic is scarce and of limited quality, not allowing to recommend the generalization of magnesium supplementation to improve chronic pain.
Conclusion: Strength of recommendation B on the SORT scale was assigned for magnesium supplementation in chronic pain. More randomized and controlled clinical trials, of good scientific quality are needed to adequately answer this research question.

Keywords: magnesium; chronic pain.

1. Médica Interna de Formação Especializada em Medicina Geral e Familiar, USF Porta do Sol, ULS Matosinhos

INTRODUÇÃO

A dor crónica define-se como dor persistente ou recorrente, com uma duração superior a três meses.[1,2] Afeta um elevado número de pessoas, estimando-se que a sua prevalência a nível mundial seja de 1,5 biliões de pessoas e, em Portugal, seja superior a 30% da população.[3,4]

Associa-se a várias comorbilidades como depressão, perturbação do sono, doença cardiovascular, enxaqueca e diminuição da qualidade de vida em geral,5,6 condicionando uma elevada taxa de utilização dos recursos de saúde, e também um número substancial de dias de absentismo laboral.[5]

Na mais recente versão da Classificação Internacional de Doenças (CID-11), a dor crónica é dividida em sete grupos: dor crónica primária, dor crónica associada a neoplasia, dor crónica pós-traumática e/ou pós-cirúrgica, dor crónica neuropática, cefaleia crónica e dor orofacial, dor crónica visceral e dor crónica musculoesquelética.[1,2]

A fisiopatologia da dor é complexa, envolvendo a ativação de nocicetores, tradução de sinais nervosos, vias ascendentes de transmissão e modulação da dor, bem como vias descendentes inibitórias.[6,7]

Os recetores N-metil-D aspartato (NMDA), localizados tanto a nível central como a nível periférico do sistema nervoso, desempenham um papel fundamental na nociceção e na cronicidade da dor.[8]

A nível central, a ativação contínua destes recetores faz com que os neurónios da medula espinal se tornem mais responsivos a inputs, levando à sensibilização central, componente importante para a cronicidade da dor.[6,8,9] A nível periférico, a sua ativação contínua aumenta a excitabilidade dos nervos sensitivos e diminui o limiar de ativação do nocicetor, fenómeno designado por sensibilização periférica, e que também contribui para a cronicidade da dor.[6,9] Desta forma, os recetores NMDA são alvos atrativos no tratamento da dor crónica.

O magnésio, nas suas várias formulações, é frequentemente usado de forma *off-label* para o controlo da dor.[6,10] Sendo um bloqueador fisiológico do recetor NMDA, desempenha um papel importante no controlo da excitabilidade do mesmo. Ao atuar como um antagonista do referido recetor, o magnésio pode inibir a indução de sensibilização central e periférica, e cessar a potenciação da dor.[6,10]

A nível de cuidados de saúde primários, caso esteja demonstrado benefício no seu uso, a suplementação oral com magnésio pode ser uma arma terapêutica a considerar, quer de forma isolada quer em associação com outros fármacos analgésicos.

Assim, atendendo ao possível benefício da suplementação com magnésio na redução da dor crónica, e ao facto de o seu uso no tratamento da mesma ser já uma prática *off-label* corrente, este trabalho tem por objetivo rever a evidência publicada relativa à eficácia da suplementação oral com magnésio na melhoria da dor crónica em indivíduos adultos.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica entre 22 de abril e 12 de maio de 2023, utilizando os termos MeSH (*Medical Subject Headings*) "*magnesium AND chronic pain*". Foram selecionados artigos correspondentes a ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios experimentais não-randomizados (EENR), estudos de coorte (EC) e caso-controlo (ECC), estudos observacionais – séries de casos (EO), revisões sistemáticas (RS), meta-análises (MA), revisões baseadas na evidência (RBE) e *guidelines*, publicados nas bases de dados *Cochrane Library, PubMed/Medline, DARE Database, TRIP Database, Canadian Medical Association Practice Guidelines, Guidelines Finder – National Electronic Library for Health*, Normas Orientação Clínica Portuguesas e Índex de Revistas Médicas Portuguesas.

Como população do estudo definiu-se indivíduos com dor crónica, com idade igual ou superior a 18 anos. A variável estudada foi a suplementação com magnésio por via oral, de forma isolada ou em combinação com outros fármacos analgésicos, e o controlo foi o uso de placebo ou de outros fármacos analgésicos isoladamente. Como *outcome* do estudo definiu-se a redução da intensidade da dor, avaliada através de escalas de dor ou questionários, redução de dose ou suspensão do uso de analgésicos.

Foram excluídos artigos de opinião, artigos de revisão clássica, estudos já incluídos nas meta-análises ou revisões sistemáticas selecionadas, artigos repetidos, artigos com população em idade pediátrica e artigos cujo texto integral não estivesse disponível. Não foram definidos critérios de exclusão com base no idioma ou ano de publicação.

Para atribuir níveis de evidência (NE) e forças de recomendação foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT), da *American Academy of Family Physicians*.

RESULTADOS

Da pesquisa resultaram 370 artigos, dos quais cinco foram selecionados para inclusão neste estudo: três revisões sistemáticas (RS), um ensaio clínico aleatorizado controlado (ECAC) e uma série de casos (SC). Os restantes artigos foram excluídos por divergirem do objetivo do trabalho ou por apresentarem critérios de exclusão, após leitura do título e/ou *abstract*. O processo de seleção dos artigos encontra-se esquematizado na figura 1.

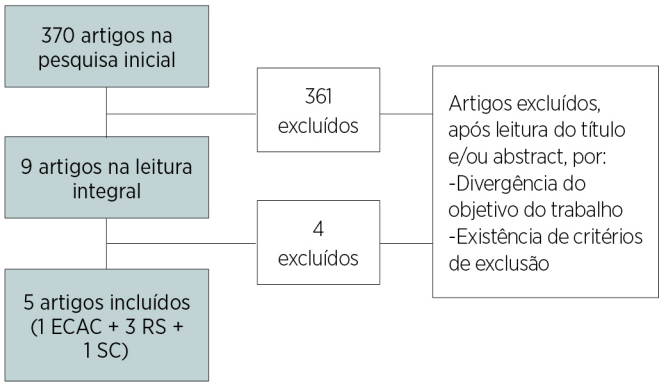

Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos.

Legenda: ECAC – ensaio clínico aleatorizado e controlado; RS – revisão sistemática; SC – série de casos.

A informação extraída de cada estudo encontra-se sintetizada de seguida (Quadros I a III).

Quadro I. Resultados dos artigos de revisão sistemática.

	Park et al (2020)[11]	*Morel et al* (2021)[6]	*Boulis et al* (2021)[12]
População/ Intervenção	Nove ECAC (*n* = 418 doentes) Suplementação com magnésio (de forma isolada) *vs* placebo.	88 estudos (80 ECAC e 8 RS) Suplementação com magnésio (de forma isolada ou em combinação) *vs* placebo ou outros fármacos analgésicos.	Três ECAC (*n* = 75 doentes) Suplementação com magnésio *vs* amitriptilina isolada *vs* magnésio + amitriptilina. Suplementação de magnésio em combinação com ácido málico.
Tipo de dor	Dor crónica (definida como duração ≥ três meses	Dor aguda ou crónica.	Dor crónica da fibromialgia.
***Outcomes* avaliados**	Intensidade ou alívio da dor (auto-reportada através de escalas de dor validadas).	Intensidade ou alívio da dor (avaliada através de escalas validadas).	Intensidade e limiar da dor, número de pontos dolorosos, escalas de dor e de impacto da doença.
Resultados	**Dor neuropática** (um ECAC, *n* = 45): sem benefício (*p* = 0,630). **Enxaqueca** (três ECAC, *n* = 190): - Dois não encontraram benefício na suplementação (*p* = 0,320 num dos ensaios; não reportado no outro); - Um demonstrou menor intensidade da dor após o tratamento (*p* = <0,001). Restantes cinco ECAC avaliaram suplementação com magnésio por via endovenosa (EV) ou intramuscular (IM).	**Enxaqueca** (sete ECAC, *n* = 442): - Três ECAC demonstraram uma diminuição da intensidade da dor (*p* < 0,00; *p* < 0,001; e *p* < 0,03, respetivamente); - Três demonstraram diminuição na frequência da enxaqueca (*p* < 0,05; *p* < 0,001; e *p* < 0,01, respetivamente); - Dois demonstraram uma diminuição na duração da mesma (*p* < 0,05; valor de *p* não reportado no restante). **Fibromialgia** (dois ECAC, *n* = 60): os dois ECAC demonstraram redução do número de pontos de dor (*p* = 0,032 num dos estudos; não reportado no outro). **Dor neuropática** (um ECAC, *n* = 45): sem benefício (*p* = 0,85). Restantes estudos avaliaram suplementação com magnésio EV.	Um ECAC (*n* = 40) demonstrou redução no número de pontos dolorosos (avaliado através do *Tender Point Index* (TPI)) e melhoria da pontuação na escala de impacto da doença (*p* < 0,05 em ambos). Um ECAC (*n* = 15) demonstrou melhoria significativa dos sintomas de mialgia e dos scores do TPI (*p* < 0,001). Um ECAC (*n* = 20) não encontrou benefício na suplementação (valor de *p* não reportado).
Conclusões	A evidência existente é insuficiente para recomendar ou contraindicar a suplementação oral com magnésio para melhoria da dor crónica.	A maioria dos estudos mostra um efeito modesto da suplementação oral com magnésio na melhoria da dor, contudo não permitem obter um corpo de evidência robusto que sustente esta hipótese.	Apesar de alguns dos estudos sugerirem benefício no uso de magnésio oral na dor crónica, a sua metodologia limita a robustez da evidência gerada, pelo que a eficácia desta intervenção se mantém incerta.
NE (SORT)	**1**	**2**	**2**

Legenda: ECAC – ensaio clínico aleatorizado e controlado; RS – revisão sistemática; vs – *versus*; EV – endovenosa; TPI – *Tender Point Index*; NE – nível de evidência; SORT – *Strength of Recommendation Taxonomy*.

Quadro II. Resultados do ensaio clínico aleatorizado controlado (ECAC).

Schrader et al (1999)[13]	
Tipo de estudo	ECAC, com dupla ocultação.
Objetivo do estudo	Avaliar a eficácia da suplementação oral com magnésio na melhoria da lombalgia crónica.
Amostra	n = 60 (doentes com lombalgia com duração superior a seis meses).
Intervenção	Suplementação com óxido de magnésio 800 mg/dia durante dois meses.
Comparador	Placebo.
Outcomes avaliados	Intensidade da dor e impacto na qualidade de vida.
Resultados	Não se observaram diferenças significativas na intensidade da dor (p = 0,525) e qualidade de vida (valor de p não referido) entre o grupo de tratamento e o grupo de controlo.
NE (SORT)	**2**

Legenda: ECAC – ensaio clínico aleatorizado controlado; NE – nível de evidência; SORT – *Strength of Recommendation Taxonomy*.

Quadro III. Resultados da série de casos.

Cohen (2002)[14]	
População/Intervenção	n = 13 doentes Suplementação com magnésio oral.
Tipo de dor	Dor crónica por eritromelalgia.
***Outcomes* avaliados**	Intensidade da dor e limitação funcional (avaliadas por escala quantitativa descrita pelo autor).
Resultados	- Oito pacientes (61,5%) reportaram melhorias: um em remissão; três com melhoria major; dois com melhoria moderada; dois com melhoria ligeira; - Quatro pacientes não reportaram qualquer melhoria; - Um reportou agravamento dos sintomas.
NE (SORT)	**3**

Legenda: ECAC – ensaio clínico aleatorizado controlado; NE – nível de evidência; SORT – *Strength of Recommendation Taxonomy*.

DISCUSSÃO

O artigo de revisão de *Park et al*[11] teve como objetivo rever a evidência atual relativa à eficácia e segurança da suplementação com magnésio na dor crónica. Incluiu nove estudos, todos ensaios clínicos aleatorizados controlados (ECAC) por placebo, embora apenas quatro avaliaram a suplementação por via oral (n = 235). Como *outcome* primário, os autores definiram a intensidade ou alívio da dor (avaliada através de escalas validadas, como a escala visual analógica da dor). Na sua pesquisa, os autores excluíram artigos de língua não-inglesa bem como artigos que não fossem ECAC por placebo.

Os autores concluíram que a evidência existente é insuficiente para recomendar ou contraindicar a suplementação com magnésio para melhoria da dor crónica, sendo escassos os artigos científicos de boa qualidade.

Trata-se de uma RS realizada de acordo com as recomendações especificadas nas *guidelines Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)[15], sendo descrita de forma exaustiva a metodologia utilizada, avaliado o risco de viés individual de cada artigo incluído, e o protocolo do estudo foi previamente publicado e registado na base de dados *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO). Contudo, como limitações desta RS, é importante salientar que os vários estudos incluídos apresentavam tamanhos amostrais reduzidos e heterogeneidade nas formulações e dosagens de magnésio administradas, bem como curto período de *follow-up* dos participantes. Ainda assim, a maioria dos estudos incluídos apresentou achados consistentes. Por estes motivos, a este trabalho atribuiu-se nível de evidência 1 na escala SORT.

A revisão de *Morel et al*[6] pretendeu avaliar a evidência existente relativa à eficácia da administração de magnésio na redução da intensidade da dor (aguda ou crónica) e na diminuição do consumo de analgésicos. Os autores incluíram 88 estudos, sendo que apenas nove (*n* = 681) avaliaram a suplementação com magnésio oral em doentes adultos com dor crónica. O outcome primário definido foi a intensidade da dor (avaliada através de escalas validadas) e o consumo de analgésicos. Foram excluídos artigos de língua não-inglesa bem como artigos que não fossem ECAC ou RS.

Os autores concluíram que a maioria dos estudos mostra um efeito modesto da suplementação com magnésio na melhoria da dor, contudo a evidência existente é controversa, não permitindo obter um corpo de evidência robusto que sustente esta hipótese.

Como limitações desta RS, são de referir: a metodologia usada para seleção e inclusão dos estudos não é descrita de forma clara ao longo do texto, e o viés individual de cada um não foi calculado. Também nesta RS, os estudos incluídos apresentam heterogeneidade relativamente ao tempo de *follow-up* dos participantes, e às dosagens e formulações de magnésio administradas. Por fim, os achados dos vários estudos não são consistentes. Por esse motivo, a este trabalho foi atribuído nível de evidência 2 na escala SORT.

Tanto na RS de *Park et al* como de *Morel et al*, a maioria dos estudos incluídos não controlou fatores confundidores, como o uso de diuréticos tiazídicos ou de ansa, os quais podem alterar os níveis séricos de magnésio.

O artigo de revisão de *Boulis et al*[12] teve como objetivo examinar a literatura e avaliar a possível relação entre o magnésio e a fibromialgia, determinando a utilidade da sua suplementação na patologia. Foram incluídos 18 estudos, todos eles ECAC, dos quais seis avaliaram o efeito do magnésio em vários parâmetros da fibromialgia, e desses, três avaliaram a administração por via oral (*n* = 75). Na sua pesquisa, os autores excluíram artigos de língua não-inglesa.

Os autores concluíram que a eficácia desta intervenção se mantém incerta. Apesar de alguns estudos intervencionais na literatura sugerirem benefício no uso de magnésio na dor crónica, na maioria dos estudos revistos o magnésio foi administrado em conjunto com outras formulações, e nenhum daqueles que incluíram apenas o uso de magnésio foi desenhado como um estudo controlado aleatorizado e cego.

Tal como em *Morel et al*, nesta RS a metodologia usada não é descrita de forma clara, e o viés individual de cada artigo selecionado não foi calculado. Adicionalmente, os artigos considerados pelos autores que avaliaram a suplementação por via oral apresentaram novamente heterogeneidade relativamente às dosagens e formulações de magnésio administradas, com achados inconsistentes no que toca aos vários estudos. Por esse motivo, a este trabalho foi atribuído nível de evidência 2 na escala SORT.

O ECAC de *Schrader et al*[13] consistiu num estudo aleatorizado, controlado por placebo e duplamente cego, com o objetivo principal de avaliar a eficácia da suplementação com magnésio na melhoria da lombalgia crónica.

A amostra avaliada consistiu em 60 doentes adultos com lombalgia com duração superior a seis meses, que se voluntariaram para participar no estudo. Como critérios de exclusão, os autores definiram: existência de patologia renal conhecida, realização de terapêutica com fármacos diuréticos ou tetraciclinas, e realização de suplementação com magnésio previamente ao estudo.

Os *outcomes* definidos foram a intensidade da dor (avaliada através de uma escala numérica de 10 pontos) e o impacto na qualidade de vida (avaliada através de uma escala de *Likert* de 10 pontos).

Ao grupo de tratamento foi administrado óxido de magnésio 800 mg/dia por via oral durante dois meses, enquanto ao grupo de controlo apenas foi administrado placebo (não estando, contudo, descrito que estes fossem similares).

Foi usado um processo de aleatorização simples. A alocação dos participantes a cada grupo foi realizada por pessoas externas aos investigadores, embora não seja descrito o método usado. Adicionalmente, não é referido ao longo do texto do artigo que os dois grupos fossem comparáveis em relação às principais variáveis. O *follow-up* não foi completo, tendo 17 participantes abandonado o estudo (10 no grupo de controlo e 7 no grupo de tratamento), estando os motivos descritos no artigo.

Não se observaram diferenças significativas na intensidade da dor e qualidade de vida entre o grupo de tratamento e o grupo de controlo. Os autores concluíram que os resultados do estudo não permitem apoiar a suplementação com óxido de magnésio para melhoria da lombalgia crónica. A este artigo atribuiu-se o nível 2 na escala SORT pois, ainda que seja um estudo controlado com placebo, com *endpoints* orientados para o doente, o nível de evidência fica comprometido por não estar descrito de forma clara o método de alocação dos participantes aos dois grupos, por não ser possível avaliar se o grupo de tratamento e o grupo de controlo eram comparáveis entre si, e por terem ocorrido perdas de seguimento significativas.

Uma série de casos, por *Cohen*[14], avaliou o efeito da suplementação com magnésio oral na dor crónica da eritromelalgia (*n* = 13). No primeiro caso descrito,

correspondente ao próprio autor, este procedeu à suplementação oral de diferentes formulações de magnésio, com aumento gradual da dose conforme tolerância, obtendo resolução completa da sintomatologia ao fim de um ano de suplementação. Segue-se a descrição de 12 outros casos, com resultados auto-reportados usando uma escala qualitativa (ligeiro = melhoria ligeira, mas significativa dos sintomas; moderado = melhoria considerável dos sintomas e alguma melhoria funcional; major = controlo *major* de alguns dos sintomas e melhoria funcional marcada; remissão = ausência de sintomas). Dos 13 pacientes, oito (61,5%) reportaram melhorias, enquanto quatro pacientes não reportaram qualquer melhoria e um reportou agravamento dos sintomas. Estes pacientes receberam suplementação com magnésio por via oral de diversas formas, contudo nenhuma das formulações usadas correspondeu à do primeiro caso descrito (autor).

O autor conclui que, apesar dos resultados positivos numa patologia com dor e outros sintomas de difícil controlo, esta série de casos apresenta limitações significativas, uma vez que os resultados descritos foram obtidos através de questionários informais e não presenciais, e não através de um estudo controlado. Além disso, os pacientes usaram várias formulações e diferentes doses de magnésio, com potencial de grande variação da absorção e níveis séricos entre pacientes e produtos. A este trabalho foi atribuído nível de evidência 3 na escala SORT.

CONCLUSÃO

Relativamente aos resultados obtidos em cada um dos estudos, as três RS incluídas são consensuais em referir que a evidência existente é insuficiente para recomendar ou contraindicar a suplementação com magnésio para melhoria da dor crónica, o ECAC incluído não encontrou benefício na suplementação com magnésio (ainda que apresente qualidade metodológica limitada) e a série de casos refere que apesar dos resultados positivos obtidos em alguns dos casos, apresenta limitações metodológicas significativas.

Assim, em relação à força de recomendação, dado que a evidência disponível é orientada para o doente, ainda que escassa e de qualidade limitada, foi atribuída a força de recomendação B da escala SORT para a suplementação com magnésio na dor crónica.

Uma das limitações da presente revisão prende-se com o facto de não existir consenso quanto à dose e formulação de magnésio a administrar, nem quanto à duração da suplementação, sendo estas variáveis entre os estudos analisados. Adicionalmente, existe uma grande heterogeneidade nos estudos selecionados, nomeadamente no que respeita à qualidade e ao desenho dos mesmos.

O corpo de evidência existente sobre o tema é de qualidade limitada, não permitindo recomendar a generalização da suplementação com magnésio para melhoria da dor crónica. São necessários mais ensaios clínicos aleatorizados e controlados, de boa qualidade científica, para responder adequadamente a esta pergunta de investigação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:
1- ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. [consultado em maio de 2023] Disponível em: https://is.gd/Ri76jr
2- Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain. 2015;156(6):1003–7.
3- Aronoff GM. What Do We Know About the Pathophysiology of Chronic Pain? Med Clin North Am. 2016;100(1):31–42.
4- Programa Nacional para a Prevenção e Controlo da Dor. Direção-Geral da Saúde [consultado em maio de 2023] Disponível em: https://www.aped-dor.org/documentos/DGS-Programa_Nacional_para_a_Preven%C3%A7%C3%A3o_e_Controlo_da_Dor_-_2017.pdf
5- Foley HE, Knight JC, Ploughman M, Asghari S, Audas R. Association of chronic pain with comorbidities and health care utilization: a retrospective cohort study using health administrative data. PAIN. 2021;162(11):2737.
6- Morel V, Pickering ME, Goubayon J, Djobo M, Macian N, Pickering G. Magnesium for Pain Treatment in 2021? State of the Art. Nutrients. 2021;13(5):1397.
7- Bentley N, Awad AJ, Patil PG. Chapter 43 - Physiology and Pathophysiology of Chronic Pain. Em: Krames ES, Peckham PH, Rezai AR, editores. Neuromodulation (Second Edition). Academic Press; 2018:565–73.
8- Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The Role of N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptors in Pain: A Review. Anesth Analg. 2003;97(4):1108.
9- Meymandi MS, Keyhanfar F, Sepehri GR, Heravi G, Yazdanpanah O. The Contribution of NMDA Receptors in Antinociceptive Effect of Pregabalin: Comparison of Two Models of Pain Assessment. Anesthesiol Pain Med. 2017;7(3):e14602.
10- Urits I, Jung JW, Amgalan A, Fortier L, Anya A, Wesp B, et al. Utilization of Magnesium for the Treatment of Chronic Pain. Anesthesiol Pain Med. 2021;11(1):e112348.
11- Park R, Ho AMH, Pickering G, Arendt-Nielsen L, Mohiuddin M, Gilron I. Efficacy and Safety of Magnesium for the Management of Chronic Pain in Adults: A Systematic Review. Anesth Analg.2020;131(3):764–75.
12- Boulis M, Boulis M, Clauw D. Magnesium and Fibromyalgia: A Literature Review. J Prim Care Community Health. 2021;12:21501327211038433.
13- Schrader, Jeffrey Lynn. A double-blind randomized placebo controlled trial of magnesium oxide for alleviation of chronic low back pain. Uniformed Services University of the Health Sciences, 1999.
14- Cohen JS. High-dose oral magnesium treatment of chronic, intractable erythromelalgia. Ann Pharmacother. 2002;36(2):255–60.
15- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.

CONFLITOS DE INTERESSE E FINANCIAMENTO:
As autoras declaram não existirem conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:
Ana Isabel Braga Reis
17aibreis@gmail.com

CONTRIBUIÇÃO AUTORAL:
JTN: Contribuição para a conceção e desenho do trabalho; Aquisição, análise e interpretação dos dados; Conceção do rascunho inicial e revisão deste; Aprovação da versão final; Garantia da precisão e fiabilidade do trabalho.
ABR: Contribuição para a conceção e desenho do trabalho; Aquisição, análise e interpretação dos dados; Conceção do rascunho inicial e revisão deste; Aprovação da versão final; Garantia da precisão e fiabilidade do trabalho.

RECEBIDO: 15 de setembro de 2023 | ACEITE: 6 de janeiro de 2024