

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

PAULA HELENA DE FARIA

**SUPLEMENTAÇÃO COM MAGNÉSIO NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE
DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

Belo Horizonte
2018

PAULA HELENA DE FARIA

**SUPLEMENTAÇÃO COM MAGNÉSIO NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE
DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos do curso de Especialização em Farmacologia.

Orientador: Prof. Stéfany Bruno de Assis Cau

Belo Horizonte

2018

A Deus, autor do meu destino. A minha família, em especial meu esposo, que com muito carinho e apoio, não mediu esforços para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Stêfany Bruno de Assis Cau, pela paciência e dedicação na orientação, que tornaram possível a conclusão desse trabalho. Aos colegas de turma pelo companheirismo. Aos primos Tamires e Felipe, pelo imenso incentivo e por cuidares de minha pequena filha Cecília nos períodos em que estava em aula. Por fim e não menos importante, a minha equipe de trabalho por tomar iniciativa de realizar minhas atividades na empresa enquanto me dedicava aos estudos.

RESUMO

O magnésio (Mg^{2+}) é cofator de mais de 300 reações enzimáticas. Encontra-se em maior quantidade armazenado nos ossos, apenas 1% circula no sangue. A hipomagnesemia é comum na população geral, 70% dos brasileiros têm deficiência desse mineral. Baixos níveis de magnésio sérico foram associados ao aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares de todas as causas. Buscamos na literatura os benefícios que a suplementação oral com Mg^{2+} pode trazer na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares. Na vasculatura, o Mg^{2+} atua como antagonista do cálcio interfere na prevenção e progressão de placas de ateroma, diminui calcificação vascular e atua na liberação de óxido nítrico (NO) e prostaglandinas, que desencadeiam relaxamento vascular. Também desempenha um papel importante na eletrofisiologia cardíaca por ser cofator essencial para bomba de sódio-potássio ATPase, promovendo a estabilidade das membranas e da excitabilidade de células cardíacas. O Mg^{2+} é importante para o metabolismo, pois atua sobre numerosas enzimas da via metabólica da glicose, participa do processo de secreção de insulina pelas células β -pancreáticas, auxilia no controle do perfil lipídico sendo cofator para enzimas que hidrolisam lipídeos e modula a síntese de colesterol. Todos estes efeitos celulares justificam os achados benéficos da suplementação com Mg^{2+} em estudos com pacientes com doenças cardiovasculares, metabólicas e suas complicações. Sobretudo, a suplementação oral com Mg^{2+} parece ser segura, devendo haver cautela em grupos especiais de pacientes, como aqueles com fibrilação atrial e insuficiência renal crônica.

Palavras-chave: Suplementação oral, magnésio, doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Magnesium (Mg^{2+}) is the cofactor in more than 300 enzymatic reactions. It is found in the largest amounts stored in the bones and only 1% circulates in the blood. Hypomagnesaemia is a common condition in the majority of the population, with 70% of Brazilians being deficient in this mineral. Low levels of Mg^{2+} serum were associated with increased mortality rates from all causes of cardiovascular disease. We have examined in collective research the benefits that oral Mg^{2+} supplementation can bring to the prevention and treatment of cardiovascular diseases. In the vasculature, Mg^{2+} acts as a calcium antagonist. It interferes with the prevention and progression of atheroma plaques, decreases vascular calcification and acts on the release of the NO and prostaglandins which trigger vascular relaxation. It also plays an important role in cardiac electrophysiology, because it is an essential cofactor to sodium-potassium ATPase pump, promotes membrane stability and excitability of cardiac cells. Mg^{2+} is important for the metabolism, as it acts on numerous enzymes of the glucose metabolic pathway, participates in the process of insulin secretion by β -pancreatic cells, assists in the control of the lipid profile as a cofactor for enzymes that hydrolyze lipids and modulate the synthesis of cholesterol. All these cellular effects justify the beneficial findings of Mg^{2+} supplementation in studies of patients with cardiovascular diseases, metabolic diseases and their complications. Moreover, oral Mg^{2+} supplementation appears to be safe. Nevertheless, caution should be exercised in special groups of patients, such as those with atrial fibrillation and chronic renal failure.

Key words: Oral supplementation, magnesium, cardiovascular diseases.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Pesquisa de satisfação quanto à suplementação com magnésio.	13
Figura 2: Número de publicações sobre suplementação com magnésio.	17
Figura 3. Disfunção magnésio endotelial promovida pela deficiência de magnésio. 24	
Figura 4. Magnésio e o controle do tônus vascular	26
Figura 5. Deficiência de magnésio decorrente de Diabetes.	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AV	Átrio Ventricular
BMP-2	Proteína Morfogênica Óssea
Ca ²⁺	Íon Cálcio
CaM	Complexo Cálcio Calmodulina
DCV	Doença Cardiovascular
DGLA	Ácido dihomo-gama-linoléico
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
FA	Fibrilação Atrial
GLA	Ácido Gama Linoleico
GLUT4	Proteína Transportadora de Glicose 4
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HA	Hipertensão Arterial
IC	Insuficiência Cardíaca
IRS 1-6	Substrato de Receptor de insulina 1-6
K ⁺	Íon Potássio
LA	Ácido Linoleico
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LPS	Lipopolissacarídeo
MCS	Morte Cardíaca Súbita
MLKC	Quinase de Cadeia Leve da Miosina
Mg	Miligrama
Mg ²⁺	Magnésio
Na ⁺	Íon Sódio
NMDA	N-metil-D-aspartato
NO	Óxido Nítrico
NF-κB	Fator de Transcrição Nuclear <i>kappa</i> B
PA	Pressão Arterial
PAI	Inibido da Ativação de Plasminogênio
PEV	Potencial Visual Evocado
PGE	Prostaglandina E
PGLA	Precursor de Prostaglandina

SM	Síndrome Metabólica
SNC	Sistema Nervoso Central
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 ASPECTOS COMERCIAIS DA SUPLEMENTAÇÃO COM Mg ²⁺	11
2 OBJETIVO	15
3 METODOLOGIA.....	16
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
4.1 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DO BENEFÍCIO CARDIOVASCULAR DA SUPLEMENTAÇÃO COM MAGNÉSIO	17
4.2 MAGNÉSIO E FUNÇÃO VASCULAR.....	21
4.3 MAGNÉSIO E FUNÇÃO CARDÍACA	27
4.4 MAGNÉSIO E PERFIL METABÓLICO	31
4.5 BENEFÍCIOS DO MAGNÉSIO SOBRE CO-MORBIDADES E LESÕES EM ÓRGÃOS-ALVO	36
4.6 SEGURANÇA DA SUPLEMENTAÇÃO COM MAGNÉSIO	39
5 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

O Mg^{2+} representa o segundo cátion intracelular mais abundante sendo essencial para diversos processos bioquímicos. É um metal alcalino-terroso necessário como cofator para mais de 300 reações enzimáticas importantes envolvendo quinases, metabolismo celular, síntese de proteínas e DNA, (DOUSDAMPANIS et al., 2014), modula o transporte transmembranar de cálcio, de sódio e de potássio, atua como cofator na ativação de ATPase (ALEXANDER et al., 2008). Além disso, participa da excitabilidade neuromuscular e da estabilização da membrana celular pela regulação de canais iônicos que são essenciais para a proliferação celular e apoptose. (YOLCU et al., 2016). O Mg^{2+} também está envolvido intrinsecamente na modulação e homeostase do cálcio (Ca^{+}) intracelular (BELIN; HE, 2007).

Podemos encontrar o Mg^{2+} em diversos alimentos, sendo, os cereais integrais, legumes, verduras de folhas verde escuras, nozes e chocolate as fontes dietéticas primárias. Outros alimentos como frutas, carnes, peixes e demais vegetais possuem níveis intermediários de Mg^{2+} (MIRMIRAN et al., 2012). As nozes brasileiras apresentam conteúdo relevante de Mg^{2+} , sendo a noz Amazônica, também conhecida como Castanha do Pará a mais rica em Mg^{2+} . (CARDOSO et al., 2017).

Menos de 1% da concentração total de Mg^{2+} do corpo circula no sangue. Grande parte do Mg^{2+} extravascular é armazenado nos ossos (>50%), que corresponde ao reservatório corporal. Quase 35% está localizado em tecidos com metabolismo elevado, como músculos, cérebro, coração, rins e fígado. Não existem testes eficazes para avaliar o estado total de Mg^{2+} no corpo, uma vez que concentrações séricas normais de Mg^{2+} possam ser observadas mesmo na deficiência intracelular (COSTELO et al., 2016).

De acordo com Musso et al. (2009), o conteúdo dietético diário recomendado de Mg^{2+} para adultos é de aproximadamente 420 mg para homens e 320 mg para mulheres. Hunt e Johnson (2006) sugerem que a quantidade ideal de Mg para o bom funcionamento do organismo seria 2,36 mg/kg ao dia. Os valores séricos normais de Mg^{2+} para qualquer idade é de 1,7 a 2,3 mg/dL.

Segundo Costello et al. (2016), aproximadamente metade da população dos

EUA consome uma quantidade de Mg^{2+} menor que a necessidade diária. O motivo para essa redução é a diminuição do consumo de alimentos ricos em Mg^{2+} e um maior consumo de *fast food*, além do processamento dos alimentos, que retira grande parte do conteúdo nutricional dos mesmos. Musso et al. (2009) relata três mecanismos fisiopatológicos que podem induzir a deficiência de Mg^{2+} : redução da absorção intestinal, aumento da perda urinária, pelo uso de diuréticos ou distúrbios renais, ou alteração intracelular, por síndrome da fome óssea, por exemplo, que se caracteriza por episódio prolongado de hipocalcemia, devido a rápida deposição de cálcio e Mg^{2+} do esqueleto.

Wolf (2017) relata que 15% da população geral sofre com hipomagnesemia, sendo essa mais comum do que a hipermagnesemia. A hipermagnesemia ocorre, na sua maioria, em mulheres após terapia de Mg^{2+} , tratamento comum de pré-eclampsia, ou em indivíduos com doença renal grave, podendo causar fraqueza muscular, fadiga e sonolência. Em contrapartida a hipomagnesemia leve e moderada normalmente não causa sintomas, quando ocorrem, são de maior relevância: espasmos musculares, arritmias e convulsões.

Campos et al. (2017) realizaram um estudo para estimar a prevalência de ingestão inadequada de micronutrientes entre adultos brasileiros. Foi avaliado o consumo alimentar em dois dias não consecutivos de 21.003 indivíduos entre 20 e 59 anos de idade. Dentre as maiores prevalências de inadequação alimentar, destaca-se a deficiência de Mg^{2+} , sendo maior que 70% em ambos os sexos e sem diferenciação entre áreas urbanas ou rurais. Os pesquisadores observaram que 90% da população brasileira consomem frutas e hortaliças abaixo do recomendado, o que pode justificar a deficiência de micronutrientes, como o Mg^{2+} . Além disso, o maior consumo de alimentos processados e industrializados também justifica essa deficiência. Associado à baixa ingestão de Mg^{2+} , o sódio é consumido em uma proporção acima do tolerável, o que sobrecarrega ainda mais o sistema cardiovascular.

Tendo em vista a grande prevalência de deficiência de Mg^{2+} na população de um modo geral, bem como as consequências negativas que a hipomagnesemia pode trazer, principalmente para o sistema cardiovascular, se destaca a importância de estudos sobre a suplementação desse mineral essencial.

1.1 ASPECTOS COMERCIAIS DA SUPLEMENTAÇÃO COM Mg^{2+}

A suplementação com Mg^{2+} , com destaque na forma do sal cloreto, tem sido popularizada nas mídias. Um dos principais divulgadores a favor da suplementação com Mg^{2+} nas mídias populares é o médico cardiologista e nutrólogo Dr. Lair Ribeiro. Em muitos de seus vídeos e entrevistas à programas de televisão o médico faz menção ao Mg^{2+} , principalmente no que tange aos seus benefícios cardiovasculares. Outro médico famoso por seus vídeos sobre alimentação saudável, Dr. Juliano Pimentel, também fez algumas menções sobre o Mg^{2+} em seu canal virtual.

Existem várias apresentações comerciais para suplementação com Mg^{2+} disponíveis no mercado brasileiro, conforme tabela 1.

Apresentação	Concentração (mg)
Aspartato de Magnésio	400 mg
Citrato de Magnésio	133 mg
Citrato de Magnésio	200 mg
Cloreto de Magnésio P.A. pó 33g	296 mg / 75 ml
Cloreto de Magnésio P.A. cápsulas	400 mg
Cloreto de Magnésio P.A. cápsulas	500 mg
Cloreto de Magnésio P.A. cápsulas	550 mg
Cloreto de Magnésio P.A. cápsulas	625 mg
Cloreto de Magnésio P.A. cápsulas	650 mg
Cloreto de Magnésio P.A. cápsulas	800 mg
Magnésio Dimalato cápsulas	260 mg
Magnésio Dimalato cápsulas	400 mg
Magnésio Dimalato cápsulas	550 mg
Magnésio Dimalato cápsulas	600 mg
Magnésio Dimalato cápsulas	700 mg
Magnésio L Treonato	300 mg
Magnésio L Treonato	500 mg
Magnésio L Treonato	1000 mg

Tabela 1. Apresentações comerciais para suplementação com Mg^{2+}

Podemos encontrar o Mg^{2+} na forma de sal, cloreto de Mg^{2+} , ou em outras apresentações que podem facilitar sua absorção. Dentre as apresentações de Mg^{2+} associado podemos citar o aspartato de Mg^{2+} , que consiste no mineral associado à um aminoácido; o citrato de Mg^{2+} , que é um derivado de cloreto de Mg^{2+} e ácido cítrico e possui um leve efeito laxante; treonato de Mg^{2+} , que possui características que o permite ultrapassar a barreira hematoencefálica com mais facilidade. Outra forma comercial muito utilizada principalmente para mialgia é o dimalato de Mg^{2+} , uma associação de duas moléculas de ácido málico, encontrada naturalmente em frutas como maçã e alguns tipos de uvas.

Contudo o mais utilizado é a forma de sal, cloreto de Mg^{2+} P.A. Sua maior popularização é devido a seu baixo custo, o que torna a suplementação mais acessível. O custo do cloreto de Mg^{2+} em pó com 33 g pode variar de R\$ 5,00 a R\$ 12,00, dependendo do fabricante, enquanto que o treonato de Mg^{2+} , por exemplo, pode variar de R\$ 50,00 a R\$ 290,00 conforme fabricante e dosagem.

Com o intuito de entender quem são e os motivos para as pessoas buscarem a suplementação com Mg^{2+} , realizamos uma pesquisa de satisfação quanto à suplementação com Mg^{2+} no período de 06/08/2017 a 30/10/2017. No formulário questionamos:

- Idade;
- Sexo;
- Motivo para utilização de cloreto de Mg^{2+} (dor nas pernas, articulações, controle da glicemia, controle da pressão arterial ou outros);
- O tempo de uso (poucos meses, menos de um ano ou mais de um ano);
- Quem indicou a suplementação (médico, farmacêutico ou outros);
- Se houve melhora (nenhuma, regular, boa ou ótima).

Nesse período, um total de 17 pessoas responderam o questionário. Desse total três indivíduos estavam na faixa etária entre 30-40 anos, três entre 41-50 anos, cinco entre 51-60 ano e seis acima de 61 anos, o que indica uma maior popularização entre os idosos. No que diz respeito ao motivo da utilização, oito utilizavam para dores (fibromialgia, dores nas pernas e musculares), três para dor ocasionada por câncer, dois por motivo de dores na coluna, dois para problemas estomacais, dois para depressão, dois relataram ótima eficácia para câimbras;

alguns participantes assinalaram mais de uma opção. Apenas um participante relatou o uso da suplementação para problemas circulatórios.

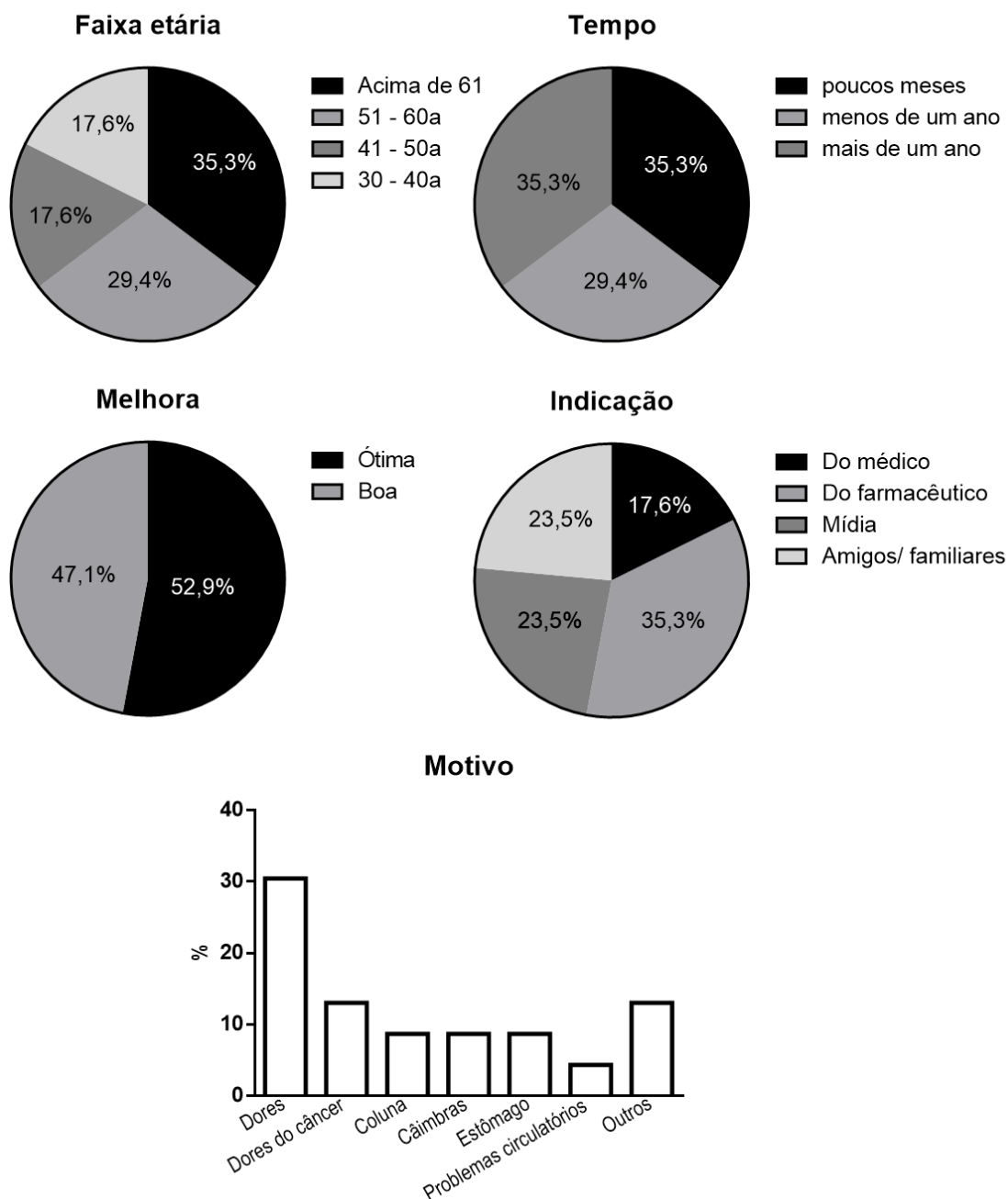


Figura 1. Pesquisa de satisfação quanto a suplementação com magnésio. Os usuários da drogaria foram convidados a responder anonimamente um questionário, no período entre 06/08/2017 a 30/10/2017.

Em relação ao tempo de suplementação, seis participantes responderam que utilizam a poucos meses, cinco a menos de um ano e seis a mais de um ano. Quando questionados sobre quem indicou, três alegaram ser o médico o profissional

responsável, seis o farmacêutico, quatro indicaram amigos/familiares e quatro mídia (internet e televisão). Em relação a melhora, oito dos participantes assinalaram “boa” e nove marcaram a opção “ótima”. Nenhum participante marcou opção “regular” e “nenhuma”, o que indica provável eficácia da suplementação.

Assim é notável a importância de embasar o senso comum ao que já é hábito sem informações científicas.

2 OBJETIVO

A deficiência de Mg^{2+} pode estar associada a eventos cardiovasculares, assim o objetivo dessa revisão é avaliar os benefícios da suplementação com cloreto de Mg^{2+} por via oral sobre as doenças cardiovasculares e suas complicações bem como os mecanismos de ação do Mg^{2+} .

3 METODOLOGIA

Este estudo constitui-se de uma revisão de literatura, realizada entre maio e dezembro de 2017, no qual realizou-se consultas por trabalhos científicos selecionados através de buscas realizadas no Portal de Periódicos CAPES/MEC, <http://www.periodicos.capes.gov.br/> e no banco de dados Pubmed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

As buscas foram realizadas utilizando os descritores: *magnesium supplementation e cardiovascular disease*. Foram selecionados artigos publicados nos últimos dez anos nos quais a suplementação com Mg^{2+} , via oral ou através alimentos, era abordada no tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares. Também foram incluídos trabalhos que demonstram os mecanismos de ação do Mg^{2+} . Foram excluídos trabalhos onde a suplementação do Mg^{2+} era feita por via endovenosa.

Em seguida, buscou-se compreender de que maneira o Mg^{2+} poderia interferir na prevenção e/ou tratamento de eventos cardiovasculares.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DO BENEFÍCIO CARDIOVASCULAR DA SUPLEMENTAÇÃO COM MAGNÉSIO

Os benefícios da suplementação com Mg^{2+} em relação a doenças cardiovasculares (DCV) são estudados há décadas, conforme demonstrado na figura 2. As publicações do potencial do Mg^{2+} sobre DCV crescem a partir de 1983. No início dos anos 2000 o interesse dos estudos sobre o Mg^{2+} e DCV diminuiu, entretanto, novos estudos impulsionaram a volta das pesquisas sobre o tema, principalmente a partir de 2011, o que justifica o motivo dessa revisão ser baseada nos trabalhos dos últimos 10 anos.

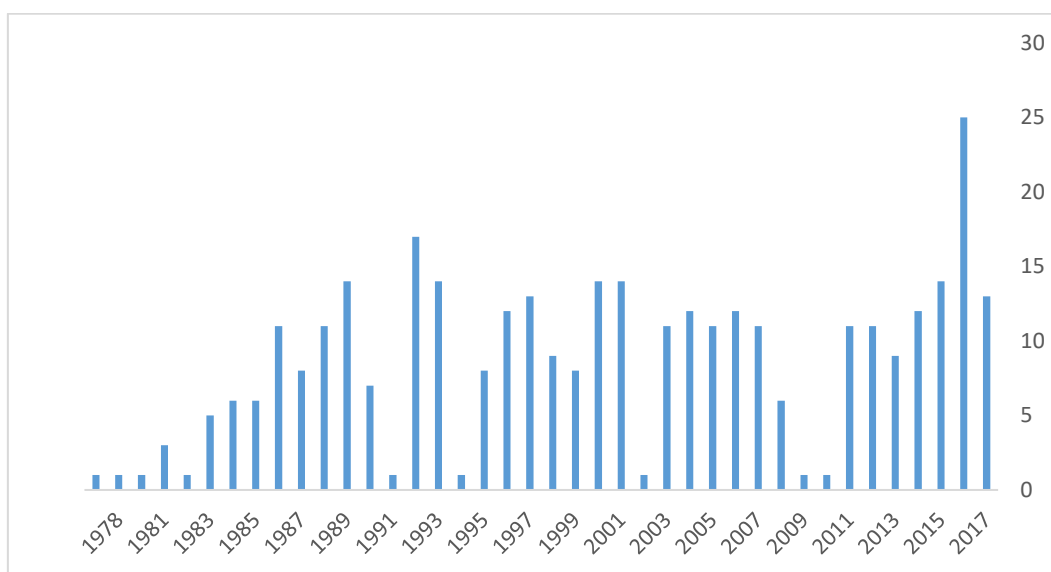


Figura 2: Número de publicações sobre suplementação com magnésio.

Número de publicações a respeito da suplementação com Mg^{2+} e doenças cardiovasculares ao longo dos anos. Gráfico gerado pelo PubMed em 07/09/2017, usando os descritores: *magnesium supplementation, cardiovascular disease*.

Reffelmann et al. (2011) realizaram um estudo epidemiológico em uma região restrita da Pomerânia Ocidental com 212.157 habitantes por um período de cinco anos. Os pesquisadores associaram níveis séricos baixos de Mg^{2+} à maior mortalidade por DCV. Estudo retrospectivo realizado por Peacock et al. (2010) avaliou fatores de risco e níveis de Mg^{2+} no soro. Entre 1987-1989, foram acompanhados 14.232 indivíduos na faixa etária de 45 e 64 anos. Os resultados sugerem que baixos níveis de Mg^{2+} sérico constituem um importante preditor para

MCS. Segundo Geiger e Wanner (2012) autópsias realizadas em pacientes que morreram de doença cardíaca isquêmica revelam níveis mais baixos de Mg^{2+} no miocárdio do que aqueles que morreram por motivos não cardíacos. O que sugere alguma associação inversa entre Mg^{2+} e morte cardíaca isquêmica.

O Mg^{2+} tem mostrado um papel importante na fisiopatologia da hipertensão arterial (HA). Cunha et al. (2017) avaliou os efeitos da suplementação de Mg^{2+} sobre a pressão arterial (PA) e a função vascular de mulheres hipertensas tratadas com diurético tiazídico. O desenvolvimento de hipomagnesemia em usuários dessa classe de diuréticos é comum pelo fato de haver um aumento da depleção de Mg^{2+} na urina. O grupo tratado por seis meses com Mg^{2+} apresentou redução significativa na PA sistólica, melhora da função endotelial e estabilização da placa aterosclerótica. Hatzistavri et al. (2009) realizou um estudo com 48 pacientes com HA leve. Metade dos indivíduos receberam suplementação com Mg^{2+} por um período de 12 semanas. O grupo suplementado teve uma redução leve da PA sistólica e diastólica média de 24 h em comparação ao grupo controle.

Em desacordo com os estudos acima, Khan et al. (2010) examinou a relação entre concentrações séricas de Mg^{2+} e HA, DCV e mortalidade em 3.531 adultos participantes do *Framingham Heart Study*. Os indivíduos foram acompanhados por oito anos para HA e 20 anos para outras DCV. Os pesquisadores concluíram que não houve associação entre Mg^{2+} sérico e o desenvolvimento de HA, DCV ou morte por outras causas. No entanto, deve-se ressaltar que o Mg^{2+} sérico, embora muito utilizado na clínica, não reflete sua homeostase, uma vez que se trata de um íon intracelular e que concentrações séricas normais de Mg^{2+} podem ser encontradas em indivíduos hipomagnesêmicos (Costelo et al, 2016).

Pacientes hipertensos parecem ter níveis de Mg^{2+} intracelulares diminuídos. Segundo Geiger e Wanner (2012), a concentração total de Mg^{2+} nos glóbulos vermelhos, medido pela espectroscopia de absorção atômica, foi significativamente reduzido em pacientes com HA essencial.

Dickinson et al. (2006) realizam uma metanálise de 545 estudos sobre os efeitos da suplementação de Mg^{2+} em pacientes com HA. Os autores concluíram que as evidências a favor da suplementação com Mg^{2+} e redução da PA são fracas, e relacionaram essa conclusão a baixa qualidade dos ensaios clínicos e heterogeneidade entre esses estudos.

Em contrapartida, uma metanálise realizada por Rosanoff 2010, que abrangeu 44 estudos em humanos sobre a terapia oral de Mg^{2+} na HA, mostrou que a suplementação com Mg^{2+} , mesmo que em baixas doses de 243 mg por dia, pode reduzir significativamente a PA, além de aumentar o efeito da redução da PA de medicamentos anti-hipertensivos. Além disso, Geiger; Wanner (2012) relatam que doses maiores de anti-hipertensivos são necessárias no tratamento de pacientes com deficiência de Mg^{2+} comparados a indivíduos normomagnesêmicos. Assim, antes de fazer recomendações terapêuticas para HA, são necessários mais ensaios a longo prazo e controlados por placebo.

A aterosclerose é considerada um fator de risco cardiovascular extremamente importante. Um reconhecido preditor para o aparecimento de placas de ateroma é a hiperlipidemia. Kishimoto et al., (2009) realizou um experimento para determinar os efeitos da suplementação de Mg^{2+} sobre os níveis séricos lipídicos pós-prandiais em 16 indivíduos saudáveis que receberam 30g de manteiga com ou sem 500mg de Mg^{2+} na composição. O Mg^{2+} reduziu significativamente a quantidade de quilomicrons, lipoproteína que reflete a absorção intestinal de lipídeos. O grupo que recebeu lipídeos e Mg^{2+} apresentou melhora da hiperlipidemia pós-prandial, um indicativo de que a suplementação com Mg^{2+} pode ser efetiva na prevenção de processos aterogênicos.

Chacko et al. (2009) em um estudo observacional, avaliou 3.713 mulheres pós-menopausa entre 50 e 79 anos e isentas de DCV, câncer e diabetes. Foram avaliados o consumo dietético de Mg^{2+} e concentrações plasmáticas de marcadores de inflamação. Foi observado que a alta ingestão de Mg^{2+} é inversamente associada às concentrações plasmáticas de biomarcadores da inflamação e disfunção endotelial. Além disso, a suplementação com Mg^{2+} também parece desempenhar um papel protetor na progressão de placas de ateroma em pacientes em diálise, que configura uma condição que potencializa o desenvolvimento da aterosclerose (TURGT et al., 2008).

Joris et al. (2016) em um estudo de intervenção, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, avaliaram por 24 semanas a velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral de 52 indivíduos com sobrepeso e ligeiramente obesos que receberam suplementação com Mg^{2+} (três x 117 mg ou 350mg) e o grupo placebo. A velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral é considerada um método padrão-

ouro para avaliar a rigidez arterial e mede a propagação de onda de pressão direta ao longo da aorta. Os pesquisadores relataram que a suplementação diária de 350 mg de Mg^{2+} por 24 semanas reduziu a rigidez arterial no grupo estudado, o que reforça a hipótese que o aumento da ingestão de Mg^{2+} afeta de forma positiva a saúde cardiovascular.

Doenças relacionadas ao sistema endócrino, como DM, têm sido associadas à deficiência de Mg^{2+} . O Mg^{2+} interfere na secreção de insulina modulando a abertura de um canal para cálcio na célula β pancreática. Sendo assim níveis intracelulares adequados de Mg^{2+} podem desempenhar um papel importante na secreção de insulina (VERMA; GARG, 2017).

Dasgupta, Saikia e Sarma (2012), realizaram um estudo transversal por um período de seis meses em uma população de 150 pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Observou-se que 11% dessa população apresentava hipomagnesemia e, além disso, havia maior dificuldade no controle glicêmico dos pacientes com hipomagnesemia em comparação com os pacientes com normomagnesemia.

Outro estudo realizado por Mooren et al. (2011) duplo-cego, randomizado e controlado por placebo em indivíduos com sensibilidade diminuída a insulina, receberam suplementação com Mg^{2+} (365 mg/dia) ou placebo por seis meses. Os resultados do estudo forneceram evidências significativas de melhora da resistência à insulina com a suplementação de Mg^{2+} .

Esses trabalhos recentes mostram os benefícios do Mg^{2+} na HA, DM, aterosclerose e perfil lipídico. A administração suplementar diária de Mg^{2+} parece desempenhar um papel importante na melhora de DCV e DM, entretanto ensaios maiores são necessários para estabelecer seu papel definitivo, bem como explicar os mecanismos de ação do Mg^{2+} .

4.2 MAGNÉSIO E FUNÇÃO VASCULAR

O sistema cardiovascular é constituído por uma rede de vasos, que conferem resistência e condutância ao fluxo sanguíneo. Os vasos sanguíneos são constituídos por três camadas, a camada mais interna, túnica íntima, é constituída pelo endotélio que circunda todo lúmen do vaso e sobre uma lâmina basal. Além de formar uma barreira passiva, o endotélio vascular possui funções como controle do tônus vascular, da coagulação, da fibrinólise local e interação com a adesão leucocitária. A camada intermediária, túnica média que é composta por tecido muscular liso, fibras de colágeno e lâmina elástica, essa camada é responsável pela estrutura e o controle do tônus vascular. Por fim, a camada mais externa, túnica adventícia, é composta por tecido conjuntivo, fibras de colágeno e fibras elásticas, além de pequenos vasos sanguíneos destinados à nutrição dos tecidos que constituem o próprio vaso (KOZUN et al., 2018). Alteração na homeostasia dos vasos predispõe às DCV, como HA, aterosclerose e suas complicações.

A deposição de lipoproteínas pró-inflamatórias nas paredes arteriais desencadeia a formação de placas ateroscleróticas que podem obstruir o fluxo sanguíneo, podendo desencadear a formação de trombos oclusivos (RESCHEN et al., 2016). Na camada íntima arterial, além das mudanças estruturais, deposição anormal de lipídeos e tecido fibroso no local da lesão, ocorre também a deposição de minerais. Essa deposição mineral vem sendo reconhecida como fator contribuinte para o desenvolvimento da aterosclerose. Nesse sentido Bobryshev et al. (2006) relatam que células do músculo liso podem liberar vesículas de matriz ligadas à membrana que tem a capacidade de nuclear hidroxapatita, que são cristais formados a partir de fosfato de cálcio. Essas vesículas podem servir como substrato calcificava e está associada aos depósitos minerais iniciais em placas de ateroma arteriais.

Perrotta e Perri (2017) em seu estudo fizeram exames histológicos em aortas ascendentes que foram obtidas de 12 pacientes não diabéticos que passaram por procedimento cirúrgico para retirada de aneurisma aórtico. Os resultados do estudo mostraram que as formações de apatita nas lesões ateroscleróticas, composta por fosfato de cálcio com flúor, ocorrem através da deposição de fosfato de cálcio amorfo que pode transformar, ao longo do tempo, em hidroxapatita cristalina, a qual

se projeta em direção ao lúmen das artérias, formando esférulas calcificadas. Também mostraram que a presença de depósitos de fosfato de cálcio amorfo maduro e estáveis nos tecidos afetados está ligada à incorporação de Mg^{2+} , detectado a partir de análise de raios-X de energia dispersiva. Essa incorporação de Mg^{2+} possivelmente atrasa a conversão do fosfato de cálcio para a fase cristalina. Em condições de baixas concentrações de Mg^{2+} esse processo é acelerado.

A calcificação arterial, comum na aterosclerose e em pacientes de hemodiálise, envolve a transformação de células musculares lisas para um fenótipo osteoblástico. Fatores que promovem a calcificação incluem anomalias do metabolismo mineral, tendo destaque hiperfostemia e hipercalcemia. Na configuração de deficiência de Mg^{2+} , esse fenômeno pode ser exagerado (MATSUI et al., 2009).

Segundo experimento realizado por Montezano et al. (2010), o Mg^{2+} pode impedir a calcificação vascular. Os pesquisadores induziram a calcificação em células musculares lisas vasculares de camundongos por meio de cultura com alto teor de fosfato e cálcio. Algumas dessas culturas foram enriquecidas com diferentes concentrações de Mg^{2+} . O Mg^{2+} impediu a calcificação e diminuiu a expressão da osteocalcina, proteína responsável pela mineralização e homeostase de Ca^{2+} , e a atividade da proteína morfogênica óssea (BMP-2), além de aumentar a expressão de inibidores da calcificação da osteopontina e regulação positiva da proteína Gla, as quais têm papel crucial no processo de calcificação. Segundo o estudo, o Mg^{2+} reage negativamente à calcificação vascular e à diferenciação osteogênica através do aumento da atividade da TRPM7, que compreende um canal iônico permeável ao Mg^{2+} e que implica na regulação dos osteoblastos. O Mg^{2+} , ainda, aumenta a expressão de proteínas anticalcificantes. Esses mecanismos correspondem aos alvos moleculares da ação protetora do Mg^{2+} perante a calcificação celular.

No sentido do estudo acima, Bai et al. (2015) induziram calcificação por glicerofosfato em células de músculo liso vascular da aorta de roedores. As amostras foram imersas em meios sem e com adição de cloreto de Mg^{2+} . A adição de Mg^{2+} diminuiu a deposição de cálcio induzida pelo glicerofosfato, reforçando a hipótese de que o Mg^{2+} é capaz de dificultar a formação de cristais de hidroxiapatita. Segundo Bressendorff et al. (2017), indivíduos com DRC têm maior predisposição a desenvolver DCV. Essa população tem uma maior predisposição à calcificação

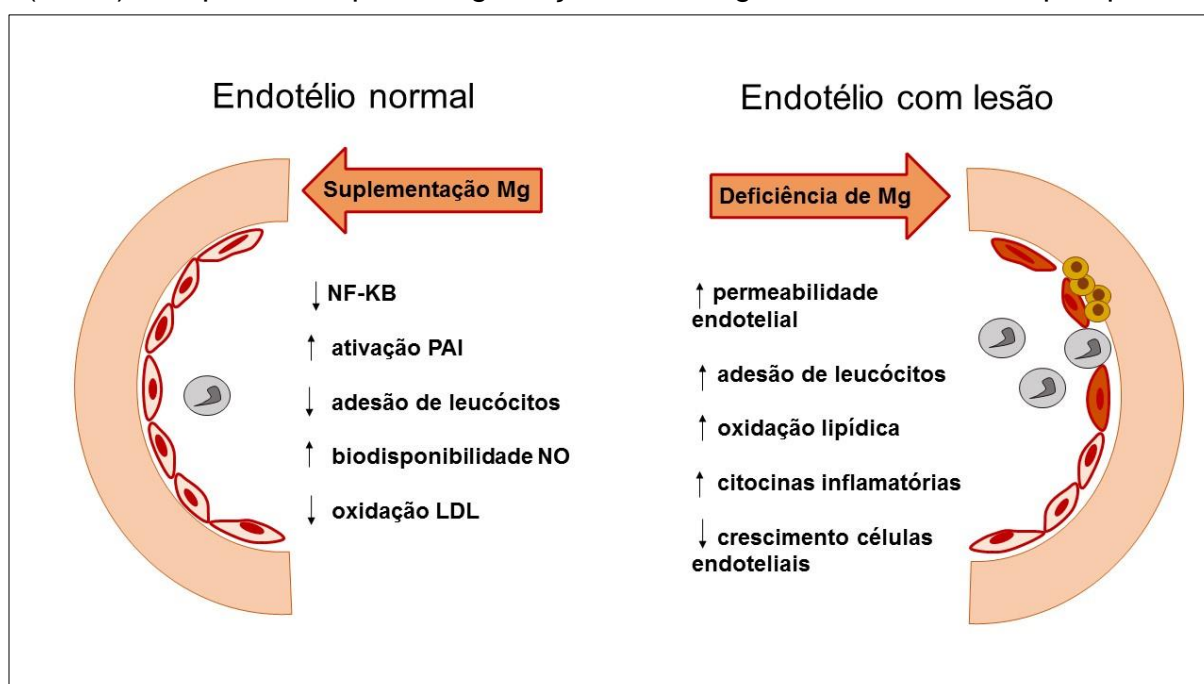
vascular por terem altas concentrações de fosfato sérico, que se liga ao cálcio. Esse complexo fosfato/cálcio quando excede o ponto de saturação induz células do músculo liso vascular à diferenciação em um fenótipo osteogênico e, por consequência, calcificação. É possível que a suplementação com Mg^{2+} possa reduzir a calcificação vascular por aglutinação do fosfato sérico.

Hashimoto et al. (2010) associou PA ambulatorial e níveis séricos de Mg^{2+} à risco de surgimento de placas de ateroma e calcificações em artérias carótidas na população japonesa. No total, 728 indivíduos com idade média de 67 anos passaram por exames para avaliar a concentração de Mg^{2+} sérico e ultrassonografia de alta resolução da artéria carótida, que é um exame válido para identificação de placa e quantificação da espessura da camada intima média, considerados marcadores para aterosclerose. Concentrações baixas de Mg^{2+} séricas foram associadas ao risco de espessamento das carótidas. Baixos níveis extracelulares de Mg^{2+} foram associados a aceleração dos processos ateroscleróticos por promoverem aumento de citocinas inflamatórias, oxidação lipídica e inibição do crescimento de células endoteliais.

Radicais livres como ânions superóxido e óxido nítrico (NO) se comportam a favor e contra lesões endoteliais, dependendo da concentração. Em concentrações fisiológicas, baixas, desempenham papel importante como mediadores reguladores de processos de sinalização. Em particular, o NO promove vasodilatação, ao passo que altas concentrações promovem danos a constituintes celulares (WIDLANSKY; GUTTERMAN, 2011). Com ênfase no endotélio vascular, os radicais livres excessivos ativam vias pró-inflamatórias e pró-trombóticas gerando disfunção endotelial (FÖRSTERMANN, 2008).

Ferrè, Mazur e Am Maier (2007) cultivaram, por cinco dias, células endoteliais de veia umbilical humana em meios com concentrações crescentes de Mg^{2+} . As células cultivadas no meio menos concentrado de Mg^{2+} apresentaram alterações morfológicas, essas foram vacuoladas e mostraram um aumento de tamanho. Além disso, na cultura com baixas concentrações de Mg^{2+} foram observadas maior síntese de interleucina-1 α (IL-1 α), uma citocina pró-inflamatória que atua na indução de moléculas de adesão e também na inibição da proliferação celular. Esses dados indicam que baixas concentrações de Mg^{2+} levam a um fenótipo senescente e maior probabilidade de formação de placas ateroscleróticas, principalmente pela ação da IL-1 α .

Existe uma correlação entre a aterogênese e estresse oxidativo associado à deficiência de Mg^{2+} . Esta condição facilita a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), ativando seu potencial aterogênico, além de promover inflamação através da ativação do fator nuclear *kappa* B (NF- κ B), que induz citocinas inflamatórias, moléculas de adesão e enzimas inflamatórias (MAIER, 2012). Nesse sentido, Ferrè et al. (2010), demonstraram que, em células endoteliais de veia umbilical humana, cultivadas em baixas concentrações (0,1 mM) de Mg^{2+} , além da ativação de NF- κ B e IL-1 α há um aumento do inibidor de ativação de plasminogênio 1(PAI-1), responsável pela degradação do coagulo de fibrina, o que piora o



prognóstico de um indivíduo no caso de ruptura da placa de ateroma, onde há formação de coágulo.

Figura 3. Disfunção endotelial induzida pela deficiência de magnésio

Baixas concentrações de Mg^{2+} ativam fatores de risco para aterosclerose, principalmente pela disfunção endotelial. Sob condições fisiológicas o endotélio representa uma barreira seletiva para células sanguíneas e mantém o equilíbrio entre vasodilatadores e vasoconstritores, bem como fatores trombóticos e antitrombóticos. As células endoteliais lesionadas aumentam a adesão de células aterogênicas, citocinas pró-inflamatórias e deposição de lipídeos. A suplementação com Mg^{2+} em humanos e em modelos experimentais tem demonstrado o resgate das funções endoteliais fisiológicas e paralisação dos processos aterogênico.

Sabe-se que o Mg^{2+} possui ações vasodilatadoras, sumarizadas na figura 4. Estudos clínicos demonstraram seu potencial vasodilatador em pacientes com DRC (LEE et al., 2016), HA (CUNHA et al., 2017) e até mesmo na circulação cerebral (MURATA et al., 2016). O Mg^{2+} diminui o cálcio intracelular na musculatura lisa

vascular ao inibir seu influxo por canais da membrana e ao bloquear sua liberação do retículo sarcoplasmático (LEE et al., 2016; CUNHA et al., 2017; MAIER, 2012).

O efeito da diminuição intracelular de cálcio é inativação da quinase da cadeia leve da miosina dependente da calmodulina, o que resulta em vasodilatação (MURATA et al., 2016). Ko et al. (2008) relatam que o Mg^{2+} ativa canais para K^+ resultando em hiperpolarização da membrana, iniciando relaxamento das células musculares lisas. Sharma et al. (2012) em seu estudo com células do músculo liso de artéria basilar de coelhos demonstraram que o Mg^{2+} suprime as correntes de cálcio nos canais do tipo L pelo canal para cálcio dependente de voltagem, que é alvo farmacológico dos bloqueadores de canais para cálcio. Esse estudo sugere que os canais de cálcio tipo L podem ser fundamentais no relaxamento da musculatura lisa vascular induzida por Mg^{2+} .

Além disso, o Mg^{2+} é cofator essencial para a enzima delta-6-desaturase, que catalisa a conversão de ácido linoleico (LA) em GLA (Figura 4). GLA, por sua vez, favorece a formação de ácido dihomo-gama-linoleico (DGLA), precursor da prostaglandina E_1 (PGE_1), que é um vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária. Por sua vez, deficiência de Mg^{2+} reduz a formação de PGE_1 pelas células endoteliais, causando vasoconstrição (HOUSTON, 2011).

Tavasoli et al. (2012) realizaram um estudo para compreender o papel do endotélio no relaxamento ao Mg^{2+} em roedores diabéticos. No leito arterial mesentérico perfundido, concentrações crescentes de Mg^{2+} (10^{-4} a 10^{-1} M) causaram relaxamento. No grupo onde a síntese de NO foi inibida, pela adição de L-NAME ou na presença de antagonista do receptor de adenosina A_{2A} (ZM 241385), a vasodilatação ao Mg^{2+} foi inibida total e parcialmente, respectivamente. Essa vasodilatação era inibida com a retirada do endotélio. Assim, o Mg^{2+} promove vasodilatação via produção de NO, que é em parte mediada pela adenosina e ativação de seus receptores nas células endoteliais.

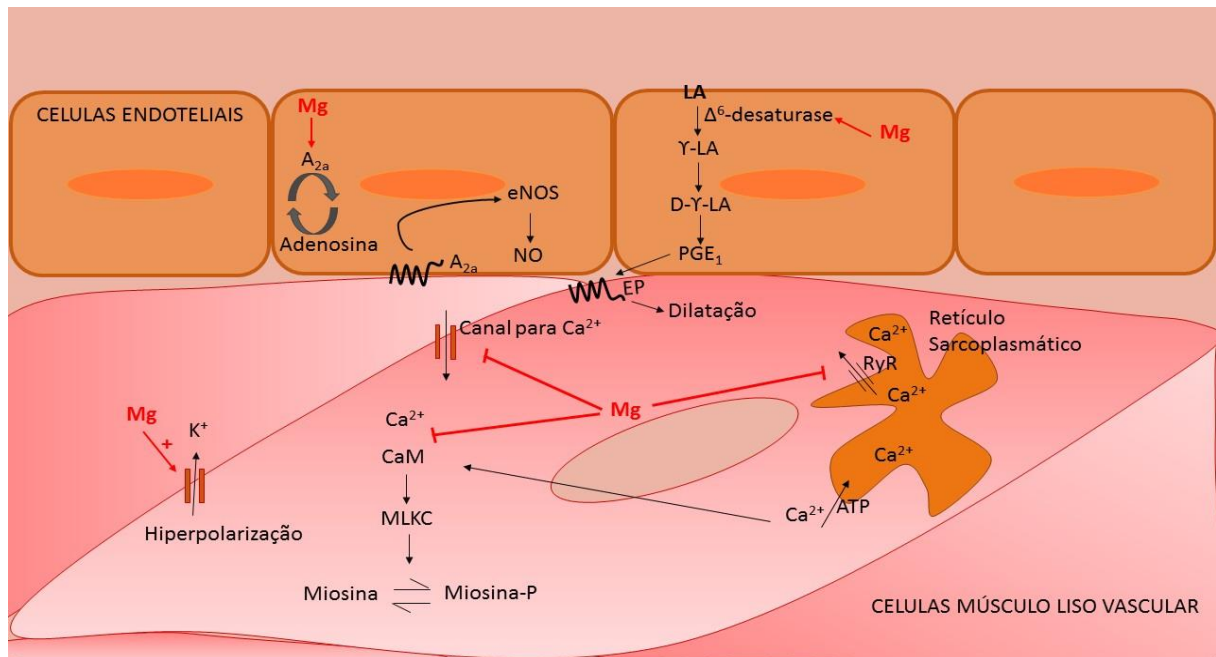


Figura 4. Magnésio e o controle do tônus vascular

Nas células do endotélio vascular, o Mg^{2+} estimula o relaxamento através do receptor A_{2a} de adenosina, o qual ativa a síntese de NO. O Mg^{2+} pode promover dilatação via produção de PGE_1 por células endoteliais, uma vez que é cofator para enzima delta-6-desaturase. Em células do músculo liso vascular, o Mg^{2+} bloqueia os canais para cálcio, impedindo a entrada de cálcio do meio extracelular, inibição da mobilização de cálcio do retículo sarcoplasmático e inativação do complexo cálcio calmodulina (CaM), o que leva à inativação da quinase de cadeia leve da miosina (MLKC). Além disso, o Mg^{2+} ativa canais para potássio, que promovem hiperpolarização da membrana e relaxamento do músculo liso vascular. Todas essas ações levam à vasodilatação.

Em resumo, o Mg^{2+} interfere nos processos de calcificação vascular, diminuindo deposição de cristais de cálcio na camada íntima arterial, diminui os riscos de progressão e formação da placa de ateroma através da menor expressão de citocinas pro-inflamatórias como $IL-1\alpha$, redução da oxidação e adesão de LDL, além de aumentar a ativação do PAI-1. Ainda promove vasodilatação pela hiperpolarização bloqueio de cálcio nas células de músculos liso vascular, aumento da liberação de NO e por ser cofator de enzimas que desencadeiam relaxamento vascular.

4.3 MAGNÉSIO E FUNÇÃO CARDÍACA

A morte súbita por causas cardíacas é responsável por mais de 50% das mortes por doença arterial coronariana, com estimativa que variam entre 184.000 a 462.000 vítimas por ano (GOLDBERGER et al., 2008). Segundo Chiuve et al., (2010) grande parte dos pacientes que sofrem morte cardíaca súbita (MCS) não possui alto risco com base em critérios pré-estabelecidos e não apresentaram doença cardíaca clinicamente diagnosticada.

Um estudo de coorte prospectivo multicêntrico denominado *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study* avaliou fatores de risco de MCS e níveis de Mg^{2+} no soro em um total de 14.232 indivíduos de 45 a 64 anos de idade (PEACOCK et al 2010). Os resultados do estudo indicam um risco de MCS significativamente reduzido no quartil onde os níveis séricos de Mg^{2+} eram mais altos. É provável que a redução da MCS esteja fortemente relacionada com a melhora e estabilização das placas de ateroma e os efeitos benéficos ao endotélio vascular pelo Mg^{2+} .

Os potenciais de ação das células do miocárdio são mediados por canais para Na^+ , K^+ e Ca^{2+} , que quando têm suas funções alteradas, podem levar quadros de arritmia cardíaca (BAKER et al., 2016). O Mg^{2+} desempenha um papel importante na eletrofisiologia cardíaca. É um cofator essencial para a bomba de Na^+K^+ ATPase, que regula as correntes iônicas através das membranas celulares, mantendo o potencial de repouso da membrana de células cardíacas, estabilizando as mesmas quanto à excitabilidade (GOLDBERGER et al., 2008; VERMA et al., 2010). O Mg^{2+} também pode prolongar o período refratário efetivo e alterar a função do canal para K^+ retificador interno (KHAN et al., 2012).

O Mg^{2+} também desempenha um papel fundamental na regulação fisiológica do Ca^{2+} . Concentrações altas de Mg^{2+} intra e extracelulares inibem canais para Ca^{2+} do tipo T e L. Essa propriedade de bloqueio de canais resulta em várias mudanças eletrocardiográficas, que desempenham papéis importantes no controle do ritmo cardíaco (BAKER et al., 2016). Além disso o Mg^{2+} é integrante do folheto interno da membrana celular, assim, se complexa aos fosfolipídios reduzindo a fluidez e permeabilidade da membrana. A deficiência de Mg^{2+} pode estar relacionada a um aumento da permeabilidade e fragilidade da membrana cardíaca (AHMED, 2012).

O potencial do Mg^{2+} para prevenir ou tratar arritmias tem sido reconhecido na

clínica médica há anos. Desde a década de 1930 já era utilizado para tratamento de arritmias causadas por intoxicação por digitálicos (UEBER 1935). Hoje o Mg^{2+} , por via endovenosa, é amplamente utilizado em casos agudos de arritmias cardíacas. Muitos trabalhos são publicados sobre seu efeito benéfico na prevenção de arritmias no pós-operatório de cirurgias de revascularização do miocárdio (DABROWSKI et al., 2008; MOHAMMADZADEH, TOWFIGHI E JAFARI, 2017), assim como em procedimentos de desvio cardiopulmonar em pediatria (LEE; GHIMIRE; KIM, 2013). Também se mostra eficaz no manejo agudo da fibrilação atrial em casos não pós-operatórios (ONALAN et al.; 2007).

Nielsen et al. (2007) estudaram as consequências da deficiência de Mg^{2+} no ritmo cardíaco em 14 mulheres saudáveis no período pós-menopausa. O experimento foi realizado em 136 dias, sendo que no primeiro momento as mulheres receberam uma dieta do tipo ocidental, com 101 mg de Mg^{2+} , por 78 dias. Posteriormente foram suplementadas e receberam 200 mg de Mg^{2+} durante 58 dias. No período de dieta pobre em Mg^{2+} , cinco dessas mulheres apresentaram alteração do ritmo cardíaco, quatro delas tiveram que entrar prematuramente no período de suplementação com Mg^{2+} . Três mulheres apresentaram fibrilação e *flutter* atrial, que correspondem a arritmias de ritmo rápido e irregular, as quais responderam rapidamente à suplementação com Mg^{2+} . Além disso, esse estudo demonstra que, possivelmente, uma ingestão dietética de aproximadamente 100 mg de Mg^{2+} diária é inadequada para adultos saudáveis e pode representar um risco a saúde cardiovascular.

Falco et al. (2012) realizaram um estudo randomizado duplo cego com 60 pacientes recrutados na Unidade de Arritmia do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina de São Paulo, no qual avaliaram o efeito benéfico da suplementação com Mg^{2+} sobre os complexos ventriculares e supraventriculares prematuros, através do exame de Holter de 24 horas realizado antes e após 30 dias da utilização de Mg^{2+} . A suplementação, equivalente a 260 mg por 30 dias, diminuiu a densidade dos complexos ventriculares e supraventriculares prematuros, assim como seus sintomas em comparação ao placebo. No grupo Mg^{2+} , 76,6% dos pacientes tiveram redução maior que 70%, 10% maior que 50% e 13,4% menor que 50% de melhora. No grupo placebo, 40% dos pacientes tiveram melhora de apenas 30% na frequência de extrassístoles. A melhora dos sintomas foi alcançada em

93,3% dos pacientes do grupo suplementado, comparado a 16,7% do grupo placebo.

Khan et al. (2012) acompanharam por até 20 anos uma população de 3.530 indivíduos livres de FA e DCV com idade média de 44 anos. Nesse período 228 participantes desenvolveram FA, desse total a incidência foi de 9,4/1.000 pessoas/ano no quartil de Mg^{2+} sérico baixo comparado a 6,3/1.000 pessoas/ano no quartil mais alto de Mg^{2+} sérico, demonstrando que concentrações baixas de Mg^{2+} no sangue se associam ao desenvolvimento de FA em indivíduos livres de DCV.

Ahmed (2012) demonstrou o possível efeito protetor do Mg^{2+} nos cardiomiócitos de camundongos. Os animais receberam injeção de lipopolissacarídeo (LPS), uma endotoxina de bactérias gram-negativas, em dose única, para induzir lesão cardíaca. Os camundongos foram separados em grupo controle, LPS não suplementado, LPS suplementado com Mg^{2+} 20 mg/kg e 40 mg/kg, por via oral, em um período de 7 dias antecedentes a administração de LPS. Os animais que receberam LPS mostraram um aumento de 3,5 vezes na atividade da creatina quinase-MB plasmática, o que indica dano às células cardíacas. Apenas o grupo que recebeu pré-tratamento com 40 mg/kg de Mg^{2+} teve os níveis de creatina quinase-MB normalizados. Foi realizado exame de microscopia ultraestrutural para visualizar os efeitos protetores do pré-tratamento com Mg^{2+} na estrutura mitocondrial, um forte alvo de dano mediado pelo estresse oxidativo. O dano foi evidente no grupo LPS e moderado no grupo 20mg/kg de Mg^{2+} sendo menos evidente no grupo 40 mg/kg de Mg^{2+} , evidenciando o papel protetor do Mg^{2+} ao cardiomiócito.

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento de insuficiência cardíaca (IC), as taxas de mortalidade ainda são muito altas. Em um intervalo de três anos após o diagnóstico, existe um percentual de 50% de óbitos, sendo 35% desses por MSC. Eventos de arritmias são comuns na IC, as possíveis causas para a prevalência do descontrole no ritmo cardíaco são isquemia cardíaca, prolongamento do intervalo QT e distúrbios de eletrólitos, incluindo do Mg^{2+} (ALON et al., 2006). Um dos fatores que contribuem para o esgotamento de Mg^{2+} nesta população é a excreção urinária exagerada por uso de diuréticos, além da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que estimula a secreção de aldosterona e

hormônio antidiurético, inibindo a reabsorção do Mg^{2+} tubular, resultando na excreção exagerada do mesmo (MUSSO et al., 2009).

Assim o Mg^{2+} é considerado um íon muito importante para manutenção da função cardíaca. A suplementação pode ser considerada, em casos de deficiência, para pacientes com histórico de arritmia cardíaca, porém não é recomendada para pacientes com FA.

4.4 MAGNÉSIO E PERFIL METABÓLICO

A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo, sendo considerada uma das principais doenças dos tempos modernos. Representa um conjunto de fatores de risco cardiovascular, uma vez que é uma condição fortemente associada deposição central de gordura, na região do abdômen e resistência à insulina. Os componentes geralmente incluídos nas definições desta síndrome são a obesidade, HA, dislipidemia e hiperglicemia (FORD et al., 2007). A primeira Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da SM de 2005 aponta que essa síndrome pode representar um aumento da mortalidade geral em 1,5 vezes e cardiovascular em cerca de 2,5 vezes.

Vários estudos evidenciam que a ingestão adequada de Mg^{2+} pode ser importante para manter a saúde cardiometabólica. Ford et al. (2007) realizou um estudo com a população dos EUA, (n= 7.669), utilizando dados da pesquisa nacional de exames de saúde e nutrição no período de 1988 a 1994. Seus resultados apontam uma associação inversa entre a ingestão dietética de Mg^{2+} e a prevalência da SM. Kim et al. (2010) investigaram por 20 anos 4.497 americanos de 18 a 30 anos para associar a ingestão de Mg^{2+} e resistência à insulina. A ingestão de Mg^{2+} foi inversamente associada a incidência de desequilíbrio metabólico e o aparecimento de diabetes em adultos jovens. A incidência foi 47% menor para os participantes que representam o grupo de maior ingestão de Mg^{2+} .

Para avaliar a influência da suplementação de Mg^{2+} no perfil metabólico de pacientes pré-diabéticos, obesos com DRC leve a moderada, Toprak et al. (2017) realizaram um estudo randomizado duplo cego com 128 pacientes hipomagnesêmicos. O grupo Mg^{2+} receberam 365mg de Mg^{2+} oral uma vez por dia por um período de três meses. A suplementação foi bem tolerada, apesar da insuficiência renal, e foi capaz de melhorar o perfil metabólico, principalmente a sensibilidade insulínica. O grupo Mg^{2+} teve uma melhora na resistência à insulina de 24,5%, 29,6% de melhora na glicemia de jejum e na hemoglobina glicada 6,6%, o que sugere o benefício da suplementação oral nesse grupo.

Larsson e Wolk (2007), realizaram uma metanálise sobre a ingestão de Mg^{2+} e o risco de desenvolvimento de DM tipo2. Seus achados apontam uma associação inversa estatisticamente significativa entre a ingestão de Mg^{2+} e o risco de DM2 e

indicam uma estimativa de redução de 15% do risco de DM2 para uma inclusão de 100 mg por dia na ingestão de Mg^{2+} . Em outra metanálise, Ju et al. (2014) encontrou uma estimativa de redução de 12% no risco SM, com o aumento de 150 mg da ingestão diária de Mg^{2+} . Outro estudo aponta a correlação e os benefícios da ingestão Mg^{2+} em relação aos parâmetros metabólicos em pacientes idosos e diabéticos (HUANG et al., 2012).

A homeostasia do Mg^{2+} é extremamente importante para o equilíbrio metabólico. Embora os mecanismos do metabolismo do Mg^{2+} ainda não sejam claros, sabe-se que a homeostase do Mg^{2+} é regulada pelo equilíbrio entre a absorção intestinal e a excreção renal. Como citado nos capítulos anteriores, existem evidências do potencial dos canais TRPM6 e TRPM7, canais catiônicos com potencial transitório, que podem desempenhar papel crucial na homeostase do Mg^{2+} . Conforme Song et al. (2009), TRPM6 é expresso principalmente em epitélios intestinais e ao longo do túbulo contorcido distal, enquanto o TRP7 é expresso em vários tecidos ou linhas celulares e pode ser parte do mecanismo de captação celular de Mg^{2+} . Mutações de perda de função em TRPM6 e TRPM7 foram identificadas em indivíduos hipomagnesêmicos.

Song et al. (2009) investigaram a associação entre variações genéticas comuns dos canais TRPM6 e TRPM7 e o risco de DM tipo 2 entre mulheres pós-menopáusicas. Seus resultados não apontaram associação significativa entre as variantes genéticas TRPM6 e TRPM7, individual ou em conjunto, e o risco de DM tipo 2 na população estudada. Entretanto, mulheres que eram portadoras homozigotas de alelos raros do canal TRPM6 e com baixa ingestão de Mg^{2+} , <250 mg/dia, apresentaram risco maior de desenvolver DM tipo 2. Porém a ingestão adequada de Mg^{2+} pode compensar parcialmente a deficiência de Mg^{2+} causada pelo defeito genético dos canais.

Posterior a esse estudo, Nair et al. (2012) analisaram a perda de atividade do canal TRPM6 em relação a tolerância à glicose no período gestacional. A ligação da insulina a seu receptor ativa uma cascata de sinalização que promove a mobilização dos canais TRPM6 das vesículas intracelulares para a membrana plasmática, aumentando sua quantidade, bem como o influxo de Mg^{2+} . No entanto, TRPM6 mutados geneticamente não são estimulados pela insulina. Mulheres grávidas que possuem essas variantes genéticas apresentam níveis mais elevados de

hemoglobina glicada, indicando uma piora na resistência à insulina. Isso porque o Mg^{2+} é um cofator essencial para múltiplas enzimas no metabolismo da glicose, logo mulheres nas quais o influxo de Mg^{2+} é menor podem ter tolerância maior a glicose e maior risco de desenvolver diabetes gestacional.

Existe a hipótese de que a absorção intestinal do Mg^{2+} ocorra, também, por transporte transcelular ativo e paracelular passivo. Altas concentrações de Mg^{2+} no trato intestinal podem superar os defeitos genéticos de absorção, enquanto a ingestão inadequada de Mg^{2+} pode afetar a função de TRPM6 na absorção intestinal e reabsorção tubular (SONG et al., 2009).

Drogas como inibidores da bomba de prótons podem prejudicar a absorção gastrointestinal de Mg^{2+} . Este efeito pode estar relacionado a diminuição induzida pelo fármaco no pH do lúmen intestinal que altera a afinidade dos canais TRPM6 e TRPM7 para o Mg^{2+} (PERAZELLA, 2013). Além disso, em condições de hiperglicemia, o Mg^{2+} sofre excreção renal por osmose (figura 5), fator que pode explicar a hipomagnesemia em diabéticos (NAIR et al., 2012).

Numerosas enzimas da via metabólica dependem de Mg^{2+} . Na secreção de insulina, por exemplo, o Mg^{2+} se liga à molécula de ATP e fecha canais para K^+ , resultando em despolarização da membrana celular e abertura dos canais para Ca^{2+} dependentes de voltagem levando ao influxo de Ca^{2+} . O aumento de cálcio livre intracelular estimula a secreção de insulina, pelas células β -pancreáticas (GÜNTHER, 2010; NAIR et al., 2012). O Mg^{2+} também pode afetar a atividade da quinase de fosforilase b, liberando glicose-1-fosfato a partir de glicogênio. Também pode afetar diretamente a atividade de proteína transportadora de glicose 4 (GLUT4) e ajudar a regular a translocação de glicose para a célula (GRÖBER; SCHMIDT; KISTERS, 2015).

A ligação da insulina aos seus receptores é independente de Mg^{2+} , resultado da autofosforilação do receptor e internalização desse complexo. Os receptores de insulina internalizados fosforilam o substrato de receptor de insulina 1-6 (IRS 1-6) e outras quinases na cascata de sinalização de insulina. São nessas reações que o Mg^{2+} é importante, atuando juntamente com ATP como substrato de quinases, transferindo o fosfato de ATP para a proteína (GRÖBER; SCHMIDT; KISTERS, 2015; JENSEN et al., 2007). Além disso a hipomagnesemia pode aumentar a secreção de algumas substâncias efetoras, por exemplo, IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TNF-

α , glicocorticóides, leptina, adiponectina, adipsina, grelina, resistina, visfatina, orexina, fator de crescimento de fibroblastos-21, ROS, aumentando assim a resistência à insulina (GÜNTHER, 2010).

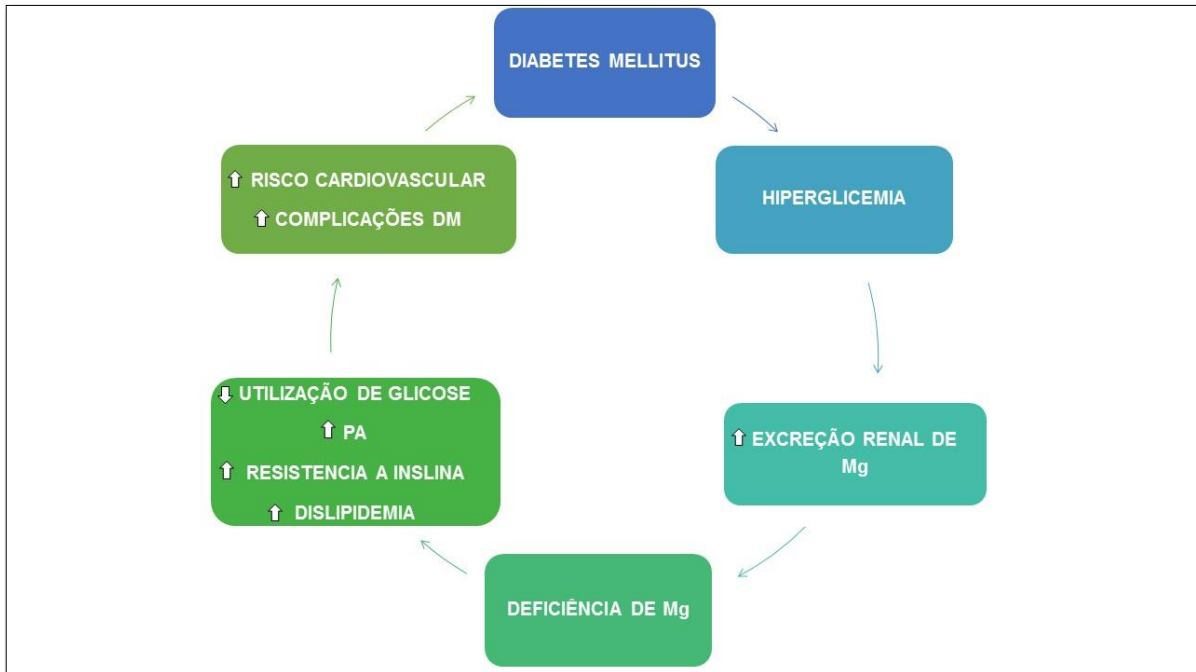


Figura 5. Deficiência de magnésio decorrente de Diabetes.

A hiperglicemia, conseqüente do DM, promove maior excreção renal de Mg^{2+} , por osmose. Em decorrência da hipomagnesemia, ocorre um aumento da resistência à insulina, por conseqüente a utilização da glicose diminui e desordens lipídicas e na PA também são comuns. Essas condições aumentam as complicações do DM e risco cardiovascular.

Outra condição comum na SM é a dislipidemia, que corresponde a um fator extremamente importante para o aparecimento de complicações no sistema cardiovascular. Mahalle, Naik e Kulkarni (2012) avaliaram a associação entre o Mg^{2+} sérico e fatores de risco cardiovasculares, entre eles dislipidemia. O colesterol total, triglicerídeos, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) foram significativamente maiores na condição de hipomagnesemia. Todos os parâmetros lipídicos tiveram correlação negativa com o nível sérico de Mg^{2+} , exceto lipoproteína de alta densidade (HDL). Mak et al. (2013) analisaram os efeitos benéficos da suplementação com Mg^{2+} em camundongos com hiperlipidemia induzida por ritonavir, droga usada para o tratamento de portadores de HIV e que está associada à hiperlipidemia como efeito adverso. Em um período de apenas oito dias, o ritonavir aumentou os níveis de triglicérides em 75% e colesterol 80%, O Mg^{2+} suprimiu quase completamente, 90%, a elevação do triglicérides e do colesterol em comparação ao controle.

O Mg^{2+} parece estar envolvido, pelo menos parcialmente, em modificações de várias enzimas intrinsicamente ligadas ao metabolismo lipídico incluindo lipoproteína lipase, HMG-CoA redutase e lecitina aciltransferase. A lipoproteína lipase é uma enzima, normalmente ligada a células do endotélio, que hidrolisa lipídeos de lipoproteínas. Por mecanismos ainda não elucidados, o Mg^{2+} reduz a atividade da lipoproteína lipase. Mg^{2+} é também um modulador essencial a curto prazo da HMG-CoA redutase, enzima que limita a taxa de síntese de colesterol, funcionando como uma “estatina fisiológica”. A lecitina aciltransferase está envolvida na absorção reversa do colesterol e facilitando a absorção de colesterol dos tecidos em HDL-colesterol, foi observado que a atividade dessa enzima é reduzida na deficiência de Mg^{2+} (BELIN; HE, 2007). Além disso, o Mg^{2+} pode desempenhar um papel fundamental na regulação do metabolismo dos carboidratos e lipídios e sua deficiência, em casos mais graves, pode promover a lipogênese (MAK et al., 2013).

Portanto, a suplementação com Mg^{2+} pode ser uma alternativa para atenuar problemas relacionados a SM, principalmente no que tange à hiperglicemia e resistência à insulina.

4.5 BENEFÍCIOS DO MAGNÉSIO SOBRE CO-MORBIDADES E LESOES EM ÓRGÃOS-ALVO

A HA é uma doença multifatorial e que pode promover alterações bioquímicas e fisiológicas em vários tecidos quando não controlada. As maiores complicações decorrentes da HA são lesões em órgãos-alvo, comumente são afetados cérebro, coração, vasos, olhos e rins (PUTNAM et al., 2018). Ozsoy et al. (2015) investigaram o efeito da suplementação com Mg^{2+} no potencial visual evocado (PEV) de ratos hipertensos induzidos por L-NAME. O PEV é um exame que testa a função das vias visuais da retina até o córtex occipital e detecta distúrbios na condução do nervo ótico. Foi sugerido que o grupo de animais que recebeu L-NAME e suplemento de Mg^{2+} , 0,8g/Kg ao dia durante 6 semanas, obteve uma melhora dos componentes de PEV. Os pesquisadores não conseguiram distinguir o quanto a melhora de PEV foi devido ao efeito direto do Mg^{2+} ou sobre os benefícios do Mg^{2+} na melhora da PA dos animais. Além disso, o Mg^{2+} atua como antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que previne lesões excitotóxicas induzidas por Ca^{2+} , que podem desencadear prejuízos na neurotransmissão.

O estresse oxidativo também é comum em diabéticos e causa complicações microvasculares que podem levar à retinopatia diabética (LONGO-MBENZA et al., 2014). Como foi visto anteriormente, a suplementação com Mg^{2+} pode ter um papel importante no controle do DM, bem como suas complicações.

Doenças crônicas podem ser desencadeadas por transtornos psicológicos. Estudos apontam que a depressão possui impacto negativo no controle da PA (OFFIDANI et al., 2017). Manifestações psiquiátricas são comuns entre pacientes diabéticos. A prevalência de depressão entre os diabéticos varia de 8,5% até 32,5%, enquanto a ansiedade é de até 30%. Além do fato do uso contínuo de medicamentos, sentimento de culpa e da dieta bastante restritiva, o estresse gerado pelo diagnóstico e tratamento da doença atua entre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e podem piorar a hiperglicemia, representando mais um fator de risco para esse grupo de pessoas (CHAUDHARY et al., 2017).

Níveis adequados de Mg^{2+} são importantes para o funcionamento normal do sistema nervoso central (SNC). Embora o maior consumo de Mg^{2+} , provavelmente, não proteja contra a ocorrência de transtornos depressivos, uma ingestão baixa

pode aumentar o risco da depressão (OFFIDANI et al., 2017). O Mg^{2+} atua como antagonista fisiológico do receptor NMDA evitando o influxo de cálcio através desse receptor. Baixos níveis de Mg^{2+} no hipocampo aumentam os níveis de cálcio e glutamato, podendo resultar em alterações das sinapses e levar ao desenvolvimento de transtornos de humor, como a depressão (MURCK, 2013). Também é possível que os efeitos anti-inflamatórios do Mg^{2+} contribuam para a sua atividade antidepressiva, uma vez que a inflamação sistêmica e a ativação imunológica estão presentes na depressão maior (SEREFKO et al., 2016).

Jia et al. (2016) demonstraram, em roedores adultos e velhos, que a suplementação a longo prazo com Mg^{2+} aumenta a proliferação de células do hipocampo, além de elevar a expressão e ativação de vias de sinalização relacionadas a auto renovação do SNC, resultando no aumento da aprendizagem e memória, podendo representar uma estratégia terapêutica para distúrbios cerebrais.

A DRC está associada a alta morbidade e mortalidade cardiovascular. Van Laecke et al. (2013), após acompanhar 1650 pacientes com DRC durante os anos de 2002 a 2011, encontraram um aumento de 61% no aumento da mortalidade em pacientes com Mg^{2+} sérico baixos. Kanbay et al. (2012) associaram baixos níveis de Mg^{2+} a maior taxa de eventos cardiovasculares em pacientes que sofrem de DRC. Outros estudos encontraram associação entre níveis elevados de Mg^{2+} sérico e maior sobrevivência entre pacientes submetidos a hemodiálise (SAKAGUCHI et al., 2014; MATIAS et al., 2014; SAKAGUCHI et al., 2014; KURITA et al., 2015). Além disso maiores concentrações séricas de Mg^{2+} podem estar associadas a menor progressão da DRC (VAN LAECKE et al., 2013; SAKAGUCHI et al., 2015).

Bressendorff et al. (2017) realizaram um estudo para avaliar a eficácia e a segurança de duas dosagens diferentes de Mg^{2+} liberação lenta, 360 mg uma ou duas vezes por dia, comparados com placebo, em indivíduos com DRC em estágio 3 e 4, por um período de oito semanas. Através de um teste baseado em nanopartícula que mede a propensão geral de calcificação no soro, os pesquisadores demonstraram que a propensão da calcificação pode ser atrasada pela suplementação oral de Mg^{2+} , sendo a dosagem de 360 mg duas vezes por dia considerada melhor e segura, apesar da DRC.

Com a DRC, alguns íons não são devidamente excretados e acabam se acumulando na circulação. Como visto nos capítulos anteriores, o fosfato acumulado

no soro pode se complexar com íons de cálcio e promover diferenciação das células endoteliais resultando em calcificação. Esse evento é importante para o aparecimento de DCV e o agravamento de DRC. Os rins são considerados alvos representativos da toxicidade do fosfato. O excesso de fosfato sérico pode causar lesões tubulares e intersticiais, promovendo avanço progressivo da doença renal (SAKAGUCHI; HAMANO; ISAKA, 2017). A importância da calcificação arterial em DRC é recorrente e de suma importância por aumentar a incidência de mortalidade cardiovascular, isso porque o aumento da rigidez arterial promove elevação considerável da PA e diminui a perfusão miocárdica durante a diástole (MASSY; DRUEKE, 2012).

Kumar et al. (2017) avaliaram o efeito do Mg^{2+} na proteção contra nefrotoxicidade induzida por cisplatina, um agente quimioterápico de amplo espectro utilizado para tratamento de tumores. Através de análises histológicas, marcadores bioquímicos de estresse oxidativo renal, inflamação e apoptose, os autores encontraram que o Mg^{2+} bloqueou lesões renais induzidas por cisplatina. Em contrapartida, a deficiência de Mg^{2+} agravou a lesão renal aguda mediada pela droga em questão.

O Mg^{2+} pode representar uma estratégia de diminuição de riscos cardiovasculares em DRC, bem como prevenir danos aos rins. Mesmo com a taxa de filtração comprometida, a suplementação demonstrou ser segura.

4.6 SEGURANÇA DA SUPLEMENTAÇÃO COM MAGNÉSIO

Os rins têm uma capacidade muito grande para a excreção de Mg^{2+} , e quando o limiar renal é excedido, a maior parte do Mg^{2+} filtrado em excesso é excretada na urina. Assim, a hipermagnesemia geralmente ocorre em insuficiência renal e configurações excessivas de ingestão de Mg^{2+} . A hipermagnesemia, também, pode ocorrer em pacientes em terapia de lítio ou que sofrem de hipotireoidismo (MUSSO, 2009).

Penquerc'h, Picot e Vigneau (2014) relatam que a insuficiência renal grave (depuração de creatinina <30 mL/min) é a única contraindicação relativa à terapia com Mg^{2+} , devido a eventos adversos graves em caso de sobredosagem. Segundo Musso (2009), na insuficiência renal crônica, os néfrons restantes se adaptam à diminuição da carga filtrada de Mg^{2+} , aumentando acentuadamente sua excreção fracionada. Assim, os níveis séricos de Mg^{2+} são geralmente bem mantidos, desde que a filtração glomerular esteja acima de 20 mL/min. Em caso de insuficiência renal e ausência de sintomas, a suplementação pode ser realizada de forma cuidadosa, na melhor das hipóteses sob acompanhamento clínico regular, com verificações regulares de Mg^{2+} para evitar superdosagem.

Os sintomas de toxicidade de Mg^{2+} geralmente começam após a sua concentração sérica exceder 4-6 mg/dL. Consistem principalmente em hipotensão, náuseas, vômitos, rubor facial, retenção urinária, depressão e letargia (MUSSO; 2009). Pode aparecer também distúrbios gastrointestinais como dor abdominal e diarreia (PENQUERC'H, PICOT e VIGNEAU; 2014). Em casos mais graves, pode haver progressão para paralisia muscular esquelética flácida, hiporreflexia, bradiarritmias, depressão respiratória e parada cardíaca (MUSSO; 2009).

Bressendorff et al. (2017) demonstraram segurança na administração de Mg^{2+} 30 mmol/dia, equivalente a 360 mg em duas tomadas, na forma de liberação controlada, em indivíduos com DRC estágio 3 e 4. Não houve relato de nenhum evento adverso. Entretanto, o estudo foi realizado por um curto período de tempo, apenas oito semanas.

Barragán-Rodríguez, Rodríguez-Morán e Guerrero-Romero (2008), concluíram que a suplementação oral de cloreto de Mg^{2+} equivalente a 450 mg por dia, durante 12 semanas, é segura em idosos e diabéticos tipo 2. Toprak et al.

(2017) rastrearam 128 pacientes, onde 57 desses receberam 365mg de Mg^{2+} elementar por um período de onze meses. O Mg^{2+} foi bem tolerado na população estudada, apenas três pacientes apresentaram leve dor epigástrica e diarreia.

Tarleton et al. (2017) forneceram para 126 adultos suplementação a base de cloreto de Mg^{2+} , 500 mg equivalente a 248 mg de Mg^{2+} elementar, por 12 semanas em um estudo para avaliar o papel da suplementação no tratamento da depressão. Os efeitos adversos não foram tão graves que pudessem levar à descontinuação da suplementação, exceto em um caso em que a náusea e a letargia levaram à retirada após duas semanas.

O procedimento em caso de hipermagnesemia leve em indivíduos com boa função renal pode exigir apenas a cessação do suprimento de Mg^{2+} . Em toxicidade grave, o antagonismo temporário dos seus efeitos pode ser conseguido através da administração de Ca^{2+} intravenoso. A excreção renal de Mg^{2+} pode ser aumentada usando diurese salina, furosemida ou diálise, dependendo da situação clínica (MUSSO, 2009).

Assim, a suplementação com Mg^{2+} apresenta poucos efeitos adversos e se mostra segura para diferentes grupos de pacientes, como diabéticos. Mais cautela deve ser tomada em pacientes com DRC, para os quais uma forma de liberação lenta se mostrou segura.

5 CONCLUSÃO

A suplementação com Mg^{2+} parece ser plausível como coadjuvante no tratamento e prevenção de DCV. O Mg^{2+} pode trazer benefícios para redução da PA, prevenção e estabilização de placas de ateroma, redução e prevenção da calcificação vascular, controle da glicemia. Além de benéfica, a suplementação se mostrou segura, com poucos efeitos adversos, sendo contraindicado apenas para pacientes com histórico de FA e usado com cautela em pacientes com DRC.

CONFLITO DE INTERESSE

Declaro não haver conflito de interesse. As informações desta revisão são de cunho puramente científico.

REFERÊNCIAS

AHMED, Lamiaa A.. Protective effects of magnesium supplementation on metabolic energy derangements in lipopolysaccharide-induced cardiotoxicity in mice. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 694, n. 1-3, p.75-81, nov. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.07.036>.

ALEXANDER, R. T. et al. Molecular Determinants of Magnesium Homeostasis: Insights from Human Disease. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [s.l.], v. 19, n. 8, p.1451-1458, 11 jun. 2008. American Society of Nephrology (ASN). <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2008010098>.

ALON, Irena et al. Intracellular magnesium in elderly patients with heart failure: Effects of diabetes and renal dysfunction. **Journal Of Trace Elements In Medicine And Biology**, [s.l.], v. 20, n. 4, p.221-226, dez. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2006.04.004>.

AKO, Eun et al. Physiological roles of K⁺ channels in vascular smooth muscle cells. **Journal Of Smooth Muscle Research**, [s.l.], v. 44, n. 2, p.65-81, 2008. Japan Society of Smooth Muscle Research. <http://dx.doi.org/10.1540/jsmr.44.65>.

BAI, Yaling et al. Magnesium prevents β -glycerophosphate-induced calcification in rat aortic vascular smooth muscle cells. **Biomedical Reports**, [s.l.], v. 3, n. 4, p.593-597, 27 maio 2015. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/br.2015.473>.

BAKER, William L. et al. Treating Arrhythmias with Adjunctive Magnesium: Identifying Future Research Directions. **European Society Of Cardiology**, Storrs, v. 2, n. 116, p.170-174, 15 set. 2016.

BARRAGÁN-RODRÍGUEZ, Lazaro; RODRÍGUEZ-MORÁN, Martha; GUERRERO-ROMERO, Fernando. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. **Magnesium Research**, Mexico, v. 4, n. 21, p.218-223, Dec. 2008. 10.1684 / mrh.2008.0149.

BELIN, Rashad J; HE, Ka. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. **Magnesium Research**, Chapel Hill, v. 2, n. 20, p.107-129, 2 June 2007. 10.1684/mrh.2007.0096.

BOBRY SHEV, Y. V. et al. Are calcifying matrix vesicles in atherosclerotic lesions of cellular origin? **Basic Research In Cardiology**, [s.l.], v. 102, n. 2, p.133-143, 1 dez. 2006. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00395-006-0637-9>.

BRESSENDORFF, Iain et al. Oral Magnesium Supplementation in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4: Efficacy, Safety, and Effect on Serum Calcification Propensity—A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial. **Kidney International Reports**, [s.l.], v. 2, n. 3, p.380-389, maio 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2016.12.008>.

BRESSENDORFF, Iain et al. The effect of magnesium supplementation on vascular calcification in chronic kidney disease—a randomised clinical trial (MAGICAL-CKD): essential study design and rationale. **Bmj Open**, [s.l.], v. 7, n. 6, p.16795-16799, jun. 2017. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016795>.

CAMPOS, Marina, et al. Consumo de macronutrientes e ingestão inadequada de micronutrientes em adultos. **Revista de Saúde Pública** [en línea] 2013, 47 (Febrero-Sin mes) : [Fecha de consulta: 26 de septiembre de 2017] Disponible en:<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=67240210004>> ISSN 0034-8910

CARDOSO, Bárbara R. et al. Brazil nuts: Nutritional composition, health benefits and safety aspects. **Food Research International**, [s.l.], v. 100, p.9-18, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2017.08.036>.

CHACKO, S. A. et al. Relations of Dietary Magnesium Intake to Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in an Ethnically Diverse Cohort of Postmenopausal Women. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 33, n. 2, p.304-310, 10 nov. 2009. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1402>.

CHAUDHARY, Rupesh et al. Comparative study of psychiatric manifestations among Type I and Type II diabetic patients. **Indian Journal Of Psychological Medicine**, [s.l.], v. 39, n. 3, p.342-350, 2017. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/ijpsym.ijpsym_35_17.

CHIUVE, S. E. et al. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. **American Journal Of Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 93, n. 2, p.253-260, 24 nov. 2010. American Society for Nutrition. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.110.002253>.

CUNHA, Ana Rosa et al. Oral magnesium supplementation improves endothelial function and attenuates subclinical atherosclerosis in thiazide-treated hypertensive women. **Journal Of Hypertension**, [s.l.], v. 35, n. 1, p.89-97, jan. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000001129>.

DABROWSKI, Wojciech et al. The efficiency of magnesium supplementation in patients undergoing cardiopulmonary bypass: changes in serum magnesium concentrations and atrial fibrillation episodes. **Magnesium Research**, Poland, v. 4, n. 21, p.205-217, Dec. 2008.

DASGUPTA, Arundhati; SAIKIA, Umakaimal; SARMA, Dipti. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. **Indian Journal Of Endocrinology And Metabolism**, [s.l.], v. 16, n. 6, p.1000-1102, 2012. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.103020>.

DICKINSON, Heather O et al. Magnesium supplementation for the management of primary hypertension in adults. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p.40-46, 19 jul. 2006. John Wiley & Sons, Ltd. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004640.pub2>.

DOUSDAMPANIS, Periklis; TRIGKA, Konstantina; FOURTOUNAS, Costas. Hypomagnesemia, chronic kidney disease and cardiovascular mortality: Pronounced association but unproven causation. **Hemodialysis International**, [s.l.], v. 18, n. 4, p.730-739, 18 mar. 2014. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/hdi.12159>.

FALCO, Cristina Nádja Muniz Lima de et al. Redução da densidade de extrassístoles e dos sintomas relacionados após administração de magnésio por via oral. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], v. 98, n. 6, p.480-487, jun. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2012005000043>.

FERRÈ, Silvia; MAZUR, Andrzej; AMMAIER, Jeanette. Low-magnesium induces senescent features in cultured human endothelial cells. **Magnesium Research**, Milano, v. 1, n. 20, p.66-71, 2007.

FERRÈ, Silvia et al. Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFκB. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Molecular Basis Of Disease**, [s.l.], v. 1802, n. 11, p.952-958, nov. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.06.016>.

FORD, Earl S. et al. Intake of Dietary Magnesium and the Prevalence of the Metabolic Syndrome among U.S. Adults*. **Obesity**, [s.l.], v. 15, n. 5, p.1139-1146, maio 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2007.628>.

FÖRSTERMANN, Ulrich. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. **Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine**, [s.l.], v. 5, n. 6, p.338-349, 6 maio 2008. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpcardio1211>.

GEIGER, H.; WANNER, C.. Magnesium in disease. **Clinical Kidney Journal**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.25-38, 1 fev. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ndtplus/sfr165>.

GOLDBERGER, J. J. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. **Circulation**, [s.l.], v. 118, n. 14, p.1497-1518, 25 ago. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.107.189375>.

GÜNTHER, Theodor. The biochemical function of Mg²⁺ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. **Magnesium Research**, [s.l.], v. 23, n. 1, p.5-18, mar. 2010. John Libbey Eurotext. <http://dx.doi.org/10.1684/mrh.2009.0195>

HASHIMOTO, T. et al. Serum Magnesium, Ambulatory Blood Pressure, and Carotid Artery Alteration: The Ohasama Study. **American Journal Of Hypertension**, [s.l.], v. 23, n. 12, p.1292-1298, 1 dez. 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2010.168>.

HATZISTAVRI, L. S. et al. Oral Magnesium Supplementation Reduces Ambulatory Blood Pressure in Patients With Mild Hypertension. **American Journal Of Hypertension**, [s.l.], v. 22, n. 10, p.1070-1075, 1 out. 2009. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2009.126>.

HOUSTON, Mark. The Role of Magnesium in Hypertension and Cardiovascular Disease. **The Journal Of Clinical Hypertension**, [s.l.], v. 13, n. 11, p.843-847, 26 set. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00538.x>.

HUANG, Jui-hua et al. Correlation of magnesium intake with metabolic parameters, depression and physical activity in elderly type 2 diabetes patients: a cross-sectional study. **Nutrition Journal**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.343-352, 13 jun. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-11-41>.

HUNT C.D., Johnson L.K. Magnesium requirements, new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of metabolic magnesium balance data. **The American Journal of Clinical Nutrition**. 2006.84 p.843-852.

JENSEN M, Hansen B, De Meyts P, Schäffer L, Urso B. Activation of the insulin receptor by insulin and a synthetic peptide leads to divergent metabolic and mitogenic signalling and responses. *J Biol Chem* 2007; 282: 35179-86.

JIA, Shanshan et al. Elevation of Brain Magnesium Potentiates Neural Stem Cell Proliferation in the Hippocampus of Young and Aged Mice. **Journal Of Cellular Physiology**, [s.l.], v. 231, n. 9, p.1903-1912, 2 fev. 2016. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.25306>.

JORIS, Peter J. et al. Effects of long-term magnesium supplementation on endothelial function and cardiometabolic risk markers: A randomized controlled trial in overweight/obese adults. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.106-108, 7 mar. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-00205-9>.

JORIS, Peter J et al. Long-term magnesium supplementation improves arterial stiffness in overweight and obese adults: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention trial. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, Printed In Usa, v. 103, n. 5, p.1260-1266, maio 2016 <http://intl-ajcn.nutrition.org.ez27.periodicos.capes.gov.br>.

JU, Sang-yhun et al. Dietary Magnesium Intake and Metabolic Syndrome in the Adult Population: Dose-Response Meta-Analysis and Meta-Regression. **Nutrients**, [s.l.], v. 6, n. 12, p.6005-6019, 22 dez. 2014. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu6126005>.

KANBAY, Mehmet et al. Relationship between Serum Magnesium Levels and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease Patients. **American Journal Of Nephrology**, [s.l.], v. 36, n. 3, p.228-237, 2012. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000341868>.

KHAN, A. M. et al. Low Serum Magnesium and the Development of Atrial Fibrillation in the Community: The Framingham Heart Study. **Circulation**, [s.l.], v. 127, n. 1,

p.33-38, 21 nov. 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.111.082511>.

KIM, D. J. et al. Magnesium Intake in Relation to Systemic Inflammation, Insulin Resistance, and the Incidence of Diabetes. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 33, n. 12, p.2604-2610, 31 ago. 2010. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0994>.

KISHIMOTO, Yoshimi et al. Effects of magnesium on postprandial serum lipid responses in healthy human subjects. **British Journal Of Nutrition**, [s.l.], v. 103, n. 04, p.469-472, 27 nov. 2009. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0007114509992716>.

KHAN, Abigail May et al. Lack of association between serum magnesium and the risks of hypertension and cardiovascular disease. **American Heart Journal**, [s.l.], v. 160, n. 4, p.715-720, out. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.036>.

KOZUn, Marta et al. The Impact of Development of Atherosclerosis on Delamination Resistance of the Thoracic Aortic Wall. **Journal Of The Mechanical Behavior Of Biomedical Materials**, [s.l.], p.140-152, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.01.009>.

KUMAR, Gopal et al. Magnesium improves cisplatin-mediated tumor killing while protecting against cisplatin-induced nephrotoxicity. **American Journal Of Physiology-renal Physiology**, [s.l.], v. 313, n. 2, p.339-350, ago. 2017. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00688.2016>.

KURITA, Noriaki et al. Contribution of dysregulated serum magnesium to mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a 3-year cohort study. **Clinical Kidney Journal**, [s.l.], v. 8, n. 6, p.744-752, 20 nov. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfv097>.

LARSSON, S. C.; WOLK, A.. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. **Journal Of Internal Medicine**, [s.l.], v. 262, n. 2, p.208-214, ago. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01840.x>.

LEE, Hee Young; GHIMIRE, Saurav; KIM, Eun Young. Magnesium Supplementation Reduces Postoperative Arrhythmias After Cardiopulmonary Bypass in Pediatrics: A Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. **Pediatr Cardiol**, New York, v. 6, n. 34, p.1396-1403, 27 fev. 2013.

LEE, Shina et al. The Relationship between Magnesium and Endothelial Function in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. **Yonsei Medical Journal**, [s.l.], v. 57, n. 6, p.1446-1458, 2016. Yonsei University College of Medicine (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2016.57.6.1446>.

LONGO-MBENZA, Benjamin et al. Retinopathy in non diabetics, diabetic retinopathy and oxidative stress: a new phenotype in Central Africa? **International Journal Of**

Ophthalmology, South Africa, v. 2, n. 7, p.293-301, 18 Não é um mês valido! 2014. 10.3980 / j.issn.2222-3959.2014.02.18.

LONDON GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. **Nephrol Dial Transplant**. 2003;18:1731–1740.

MAIER, Jeanette a. m.. Endothelial cells and magnesium: implications in atherosclerosis. **Clinical Science**, [s.l.], v. 122, n. 9, p.397-407, 1 maio 2012. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/cs20110506>.

MAK, I. Tong et al. Mg supplementation attenuates ritonavir-induced hyperlipidemia, oxidative stress, and cardiac dysfunction in rats. **American Journal Of Physiology-regulatory, Integrative And Comparative Physiology**, [s.l.], v. 305, n. 10, p.1102-1111, 15 nov. 2013. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00268.2013>.

MASSY, Z. A.; DRUEKE, T. B.. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. **Clinical Kidney Journal**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.52-61, 1 fev. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ndtplus/sfr167>.

MATIAS, Patrícia João et al. Lower Serum Magnesium Is Associated with Cardiovascular Risk Factors and Mortality in Haemodialysis Patients. **Blood Purification**, [s.l.], v. 38, n. 3-4, p.244-252, 2014. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000366124>.

MATSUI, Isao et al. Response to ‘Mineral complexes and vascular calcification’. **Kidney International**, [s.l.], v. 76, n. 8, p.915-916, out. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.278>.

MIRMIRAN, Parvin et al. Magnesium intake and prevalence of metabolic syndrome in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. **Public Health Nutrition**, [s.l.], v. 15, n. 04, p.693-701, 5 jan. 2012. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s1368980011002941>.

MOHAMMADZADEH, Alireza; TOWFIGHI, Farshad; JAFARI, Naser. Effect of magnesium on arrhythmia incidence in patients undergoing coronary artery bypass grafting. **Anz Journal Of Surgery**, [s.l.], p.140-152, 22 maio 2017. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/ans.14056>.

MONTEZANO, A. C. et al. Vascular Smooth Muscle Cell Differentiation to an Osteogenic Phenotype Involves TRPM7 Modulation by Magnesium. **Hypertension**, [s.l.], v. 56, n. 3, p.453-462, 9 ago. 2010. Ovid Technologies MAHALLE, Namita; NAIK, Sadanand S.; KULKARNI, Mohan V.. Is hypomagnesaemia a coronary risk factor among Indians with coronary artery disease? **Journal Of Cardiovascular Disease Research**, [s.l.], v. 3, n. 4, p.280-286, out. 2012. EManuscript Services. <http://dx.doi.org/10.4103/0975-3583.102698>. (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.110.152058>.

MOOREN, F. C. et al. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects - a double-blind, placebo-controlled, randomized trial.

Diabetes, Obesity And Metabolism, [s.l.], v. 13, n. 3, p.281-284, 24 jan. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01332.x>.

MURATA, Takahiro et al. Mechanisms of magnesium-induced vasodilation in cerebral penetrating arterioles. **Neuroscience Research**, [s.l.], v. 107, p.57-62, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2015.12.005>.

MURCK, Harald. Ketamine, magnesium and major depression – From pharmacology to pathophysiology and back. **Journal Of Psychiatric Research**, [s.l.], v. 47, n. 7, p.955-965, jul. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.02.015>.

MUSSO, Carlos G. et al. Magnesium metabolism in health and disease. **International Urology And Nephrology**, [s.l.], v. 41, n. 2, p.357-362, 10 mar. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-009-9548-7>.

NAIR, A. V. et al. Loss of insulin-induced activation of TRPM6 magnesium channels results in impaired glucose tolerance during pregnancy. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 109, n. 28, p.11324-11329, 25 jun. 2012. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1113811109>.

NIELSEN, Forrest H. et al. Dietary Magnesium Deficiency Induces Heart Rhythm Changes, Impairs Glucose Tolerance, and Decreases Serum Cholesterol in Post Menopausal Women. **Journal Of The American College Of Nutrition**, [s.l.], v. 26, n. 2, p.121-132, abr. 2007. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2007.10719593>.

OFFIDANI, Emanuela et al. Impact of Depression and Demoralization on Blood Pressure Control in African Americans with Hypertension: Findings from the TRIUMPH Trial. **Journal Of Racial And Ethnic Health Disparities**, [s.l.], p.292-304, 15 dez. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s40615-017-0439-9>.

ONALAN, Orhan et al. Meta-Analysis of Magnesium Therapy for the Acute Management of Rapid Atrial Fibrillation. **The American Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 99, n. 12, p.1726-1732, jun. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.01.057>.

OZSOY, Ozlem et al. The Effect of Magnesium on Visual Evoked Potentials in L-NAME-Induced Hypertensive Rats. **Biological Trace Element Research**, [s.l.], v. 172, n. 2, p.372-379, 23 dez. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-015-0599-6>.

PEACOCK, James M. et al. Serum magnesium and risk of sudden cardiac death in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **American Heart Journal**, [s.l.], v. 160, n. 3, p.464-470, set. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.012>.

PENQUERC'H, Marie; PICOT, Denis; VIGNEAU, Cécile. Le magnésium : un super cation méconnu ? Revue générale et enquête auprès des généralistes d'Ille-et-

Vilaine. **Néphrologie & Thérapeutique**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.25-34, fev. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nephro.2013.09.004>.

PERAZELLA, Mark A.. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. **Kidney International**, [s.l.], v. 83, n. 4, p.553-556, abr. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.462>.

PERROTTA, Ida; PERRI, Edoardo. Ultrastructural, Elemental and Mineralogical Analysis of Vascular Calcification in Atherosclerosis. **Microscopy And Microanalysis**, [s.l.], v. 23, n. 05, p.1030-1039, 6 set. 2017. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s1431927617012533>.

PUTNAM, Harry W. I. et al. Hypertension in a resource-limited setting: Is it associated with end organ damage in older adults in rural Tanzania?. **The Journal Of Clinical Hypertension**, [s.l.], p.128-135, 15 fev. 2018. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/jch.13187>.

PRZEWLOCKI, Tadeu , et. al. Polyvascular extracoronary atherosclerotic disease in patients with coronary artery disease. **Kardiologia Pol** 67, 978–984, ago. 2009 .

REFFELMANN, Thorsten et al. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. **Atherosclerosis**, [s.l.], v. 219, n. 1, p.280-284, nov. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.038>.

RESCHEN, Michael E. et al. Genetic and environmental risk factors for atherosclerosis regulate transcription of phosphatase and actin regulating gene PHACTR1. **Atherosclerosis**, [s.l.], v. 250, p.95-105, jul. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.025>.

ROSANOFF, Andrea. Magnesium supplements may enhance the effect of antihypertensive medications in stage 1 hypertensive subjects. **Magnesium Research**, [s.l.], v. 23, n. 1, p.27-40, mar. 2010. John Libbey Eurotext. <http://dx.doi.org/10.1684/mrh.2010.0198>.

SAKAGUCHI, Yusuke et al. Magnesium Modifies the Cardiovascular Mortality Risk Associated with Hyperphosphatemia in Patients Undergoing Hemodialysis: A Cohort Study. **Plos One**, [s.l.], v. 9, n. 12, p.116-273, 29 dez. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0116273>.

SAKAGUCHI, Yusuke et al. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. **Kidney International**, [s.l.], v. 85, n. 1, p.174-181, jan. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.327>.

SAKAGUCHI, Yusuke et al. Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. **Kidney International**, [s.l.], v. 88, n. 4, p.833-842, out. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.165>.

SAKAGUCHI, Yusuke; HAMANO, Takayuki; ISAKA, Yoshitaka. Effects of

Magnesium on the Phosphate Toxicity in Chronic Kidney Disease: Time for Intervention Studies. **Nutrients**, [s.l.], v. 9, n. 2, p.112-130, 6 fev. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9020112>.

SEREFKO, Anna et al. Magnesium and depression. **Magnesium Research**, Poland, v. 3, n. 29, p.112-119, Não é um mês valido! 2016. 10.1684/mrh.2016.0407.

SHARMA, Naveen et al. Magnesium sulfate suppresses L-type calcium currents on the basilar artery smooth muscle cells in rabbits. **Neurological Research**, [s.l.], v. 34, n. 3, p.291-296, abr. 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1179/1743132812y.0000000016>.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento de síndrome metabólica. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. 2005.

SONG, Yiqing et al. Common genetic variants of the ion channel transient receptor potential membrane melastatin 6 and 7 (TRPM6 and TRPM7), magnesium intake, and risk of type 2 diabetes in women. **Bmc Medical Genetics**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.196-208, 17 jan. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-10-4.7>

TARLETON, Emily K. et al. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. **Plos One**, [s.l.], v. 12, n. 6, p.180-177, 27 jun. 2017. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0180067>.

TAVASOLI, Roya Amiri et al. Mg²⁺-induced adenosine-receptor mediated relaxations in mesenteric vascular beds of diabetic rats. **General Physiology And Biophysics**, [s.l.], v. 31, n. 04, p.409-413, 2012. AEPress, s.r.o.. http://dx.doi.org/10.4149/gpb_2012_050.

TURGUT, Faruk et al. Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. **International Urology And Nephrology**, Springer Netherlands, v. 1075, n. 40, p.69-82, 21 June 2008. <https://doi.org/10.1007/s11255-008-9410-3>.

TOPRAK, Omer et al. Magnesium Replacement Improves the Metabolic Profile in Obese and Pre-Diabetic Patients with Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease: A 3-Month, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Kidney And Blood Pressure Research**, [s.l.], v. 42, n. 1, p.33-42, 2017. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000468530>.

VAN LAECKE, Steven et al. Hypomagnesemia and the Risk of Death and GFR Decline in Chronic Kidney Disease. **The American Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 126, n. 9, p.825-831, set. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.02.036>.

VERMA, H.; GARG, R.. Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Human Nutrition And Dietetics**, [s.l.], p.327-345, jan. 2017. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/jhn.12454>.

VERMA, Yashwant Singh et al. Role of magnesium in the prevention of postoperative arrhythmias in neonates and infants undergoing arterial switch operation. **Interactive Cardiovascular And Thoracic Surgery**, [s.l.], v. 11, n. 5, p.573-576, nov. 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1510/icvts.2010.239830>.

WIDLANSKY, Michael E.; GUTTERMAN, David D.. Regulation of Endothelial Function by Mitochondrial Reactive Oxygen Species. **Antioxidants & Redox Signaling**, [s.l.], v. 15, n. 6, p.1517-1530, 15 set. 2011. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2010.3642>.

WOLF, Matthias Tilmann Florian. Inherited and acquired disorders of magnesium homeostasis. **Current Opinion In Pediatrics**, [s.l.], v. 29, n. 2, p.187-198, abr. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mop.0000000000000450>.

YOLCU, M et al. The relationship between elevated magnesium levels and coronary artery ectasia. **Cardiovascular Journal Of Africa**, [s.l.], v. 27, n. 5, p.294-298, 28 out. 2016. Clinics Cardive Publishing. <http://dx.doi.org/10.5830/cvja-2016-023>.

ZAFAR, Mir Sadaqathassan et al. Significance of serum magnesium levels in critically ill-patients. **International Journal Of Applied And Basic Medical Research**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.34-35, 2014. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/2229-516x.125690>.

ZWILLINGER L. Ueber morre em Magnesiumwirkung auf das Herz. **Klinische Wochenschrift**. 1935; 14 : 1429-1433.