

2ª Parte: O Magnésio como agente terapêutico

PAPEL BIOQUÍMICO E FISIOLÓGICO DO MAGNÉSIO

O magnésio (Mg), identificado como co-factor de múltiplas reacções enzimáticas que envolvem a utilização da adenosina-trifosfato (ATP), é o quarto catião mais abundante no corpo humano e o segundo maior catião intracelular¹⁻³. É essencial para a manutenção da integridade da estrutura e função celulares e imprescindível para a transferência, armazenamento e utilização de energia intracelular. Como activador enzimático, por excelência, participa no metabolismo proteico, glucídico e lipídico, e na modulação da actividade de certas hormonas⁴⁻⁷.

O Mg actua essencialmente por duas vias: por activação enzimática directa, através da ligação a locais específicos nas enzimas que funcionam como complexos Mg - proteína, sendo um activador preferencial das adenosinas trifosfatases (ATPases); sendo parte integrante de substratos enzimáticos, como as ciclases, ex: adenilato ciclase, responsável pela formação da adenosina-3'-5'-monofosfato cíclica (AMPc)^{2,6,7}. Da intervenção bioquímica do Mg a nível enzimático resultam alterações fisiológicas importantes: influencia as propriedades das membranas, estando envolvido no transporte de iões, ex: potássio; modula a actividade dos canais do cálcio e a transmissão neuromuscular²; é assim fundamental para o estabelecimento e manutenção dos iões intracelulares. A bomba de protões (obtenção de ATP a nível mitocondrial), a bomba de sódio/potássio (modulação das concentrações celulares de sódio e potássio) e a bomba de cálcio (preservação das concentrações celulares de cálcio), são portanto, dependentes e reguladas pelas MgATPases^{6,8}. Assim, existe interacção fisiológica entre o Mg, o cálcio e o potássio, isto é, pode surgir hipomagnesémia com o aparecimento subsequente de hipocalcémia e hipocaliémia, pelo que o Mg é essencial para o metabolismo normal do cálcio e do potássio⁵⁻⁷. O Mg afecta o cálcio intracelular por inibição do fluxo de cálcio através das membranas do sarcolema, competição com o cálcio para os locais de ligação à actina e modulação do sistema adenilato ciclase - AMPc, interferindo na contracção muscular⁸. Por outro lado, o metabolismo do cálcio é controlado pela activi-

dade da hormona paratiróide, inibida pela deficiência de Mg, com reflexos a nível ósseo^{5,7} e anomalias no metabolismo do cálcio interferem com a reabsorção e transporte do Mg⁷.

A deficiência em Mg influencia o fluxo de sódio e potássio através das membranas celulares, por inibição da actividade da Na⁺-K⁺-ATPase, determinando modificações no potencial eléctrico e aumentando a permeabilidade da membrana, com perda de sódio e acumulação de potássio intracelulares. Destes mecanismos resultam fenómenos de excitabilidade ou irritabilidade neuromuscular, podendo surgir hiponatrémia e hipocaliémia. É pois vital reconhecer o papel do Mg na manutenção da homeostasia do potássio, já que cerca de 60% de doentes com insuficiência cardíaca congestiva têm uma hipocaliémia refractária, dependente da correcção prévia de Mg. Além disso, o défice em Mg contribui para um risco aumentado de arritmias cardíacas e de vasoconstricção coronária e sistémica, podendo ser responsável por morte súbita^{2,5}.

A influência do Mg na transmissão neuromuscular resulta da redução da excitabilidade eléctrica a nível do neurónio, do bloqueio da libertação de acetilcolina pelas terminações nervosas na junção neuromuscular e da inibição do efeito de um neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, o N-metil-D-aspartato^{7,9}.

O MAGNÉSIO COMO AGENTE TERAPÊUTICO

Em determinadas patologias justifica-se a terapêutica farmacológica com sais de magnésio, pela influência do Mg nas propriedades das membranas celulares e interferência na homeostasia do potássio e do cálcio. Uma hipomagnesémia pode agravar ou despoletar situações clínicas, exs: a toxicidade por digitálicos pode ser provocada pela presença concomitante de hipomagnesémia e hipocaliémia; na insuficiência cardíaca congestiva, nas arritmias ventriculares, por vezes relacionadas com diminuição do potássio e Mg séricos, podem determinar morte súbita.

Recentemente, o Mg tem vindo a ser utilizado em diversas patologias, para além daquelas em que se recorre ao seu papel electrofisiológico; são aqui apontadas as situações em que a evidência de benefício parece

mais consistente ou promissor.

Pré-Eclampsia e Eclampsia

A administração de Mg é aprovada pela Food and Drug Administration, na profilaxia e tratamento de convulsões que ocorrem durante a eclampsia^{4,5,26}. O Mg pode actuar como antagonista do cálcio, quer a nível dos canais de cálcio da membrana quer a nível intracelular ou por alteração das prostaglandinas. O Mg parece amplificar a libertação de uma prostaglandina vasodilatadora no endotélio, sendo esta acção dose/dependente^{5,11}. Além de controlar a convulsão, o Mg é um agente hipotensor moderado e que melhora a circulação sanguínea cerebral. O Mg é superior à fenitoína pois actua como anticonvulsivante por bloqueio dos canais do cálcio neuronais, através dos receptores N-metil-D-aspartato¹². Além disso, reverte a vasoconstricção arterial cerebral distal para as artérias médias cerebrais, o que não acontece com a fenitoína^{12,13}. Também é preferido ao diazepam devido às propriedades sedantes do último no feto. A administração correcta de sulfato de magnésio (vide 1ª Parte) não tem efeitos deletérios para o recém-nascido, nomeadamente a nível das concentrações séricas de cálcio e do desenvolvimento neurológico¹¹.

Doenças cardiovasculares

O uso de Mg como terapêutica adjuvante parece desempenhar um papel importante no controlo da angina de peito, determinadas formas de arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), enfarte agudo do miocárdio e hipertensão arterial⁴.

- **Angina de Peito:** Especula-se que o Mg alivia o vasospasmo, melhora a perfusão do miocárdio e diminui a libertação de catecolaminas. Além disso, produz efeitos antitrombóticos por antagonismo do cálcio, inibição dos factores de coagulação, redução da agregação plaquetária e promoção da fibrinólise⁴.

- **Arritmias cardíaca:** Englobam: taquicárdia ventricular, fibrilhação ventricular e auricular, taquicárdia paroxística supraventricular e *torsade de pointes*, e ainda distúrbios no ritmo cardíaco provocado pelos digitálicos^{4,5,14}. As acções electrofisiológicas do Mg devem-se essencialmente ao seu papel crucial na enzima $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase, cuja actividade contribui para o fluxo de sódio e potássio através da membrana celular, determinando o potencial necessário para a despolarização no tecido cardíaco^{4,5}. Tem também um efeito directo no transporte do cálcio através da membrana celular do miocárdio. As células do músculo liso da parede vascular têm um baixo conteúdo em cálcio, quando comparado com as células do músculo cardíaco, e por isso dependem muito do fluxo de cálcio para a contracção¹⁵. O cálcio forma com

plexos intracelulares com a calmodulina, que por sua vez favorecem a interacção da actina e da miosina, promovendo assim a contracção muscular¹⁵. A administração de Mg aumenta o potencial de membrana, prolonga o tempo de condução auriculo-ventricular, aumenta o período refractário nodal e prolonga o intervalo PR⁵. É considerada terapêutica de primeira linha no tratamento das *torsade de pointes*^{5,10,16}, forma polimórfica grave de taquicárdia ventricular, classicamente associada a prolongamento do intervalo QT e que pode ser induzida por fármacos antiarrítmicos (amiodarona) ou psicotrópos, ou por alterações electrolíticas que atrasam a repolarização¹⁶. A digoxina pode determinar hipomagnesémia por bloqueio da actividade da bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase no túbulo renal. A hipomagnesémia potencia o efeito dos digitálicos nesta bomba e estimula a depleção intracelular em potássio, com o aumento da fixação de digoxina pelo miocárdio e aumento de risco de arritmias^{4,6,14}. A administração de sulfato de Mg é eficaz na prevenção de arritmias por toxicidade pela digoxina, mesmo em doentes com concentrações séricas normais, porque as concentrações intracelulares podem estar diminuídas, em doentes com níveis tóxicos de digoxina^{10,14}. Ao fornecer Mg é restaurada a função da ATPase, diminui a fixação da digoxina pelo miocárdio, bloqueia-se o sistema nervoso simpático e influenciam-se os movimentos de potássio e cálcio através da membrana celular do miocárdio⁴.

- **Insuficiência Cardíaca Congestiva:** As arritmias da ICC podem ser atribuídas a hipomagnesémia. Estes doentes são mais vulneráveis ao desenvolvimento de hipomagnesémia já que estão sujeitos a terapêutica crónica com diuréticos da ansa e digoxina. Além disso, o reduzido débito cardíaco característico da ICC, origina um aumento da libertação de hormonas vasoconstrictoras e reguladoras do volume: catecolaminas, hormona anti-diurética e renina-angiotensina-aldosterona. As catecolaminas induzem lipólise com formação de ácidos gordos livres que complexam com o Mg, baixando as concentrações séricas de Mg. A estimulação da hormona anti-diurética e do sistema renina-angiotensina-aldosterona conduz a uma expansão do espaço extracelular, favorecendo a diminuição da reabsorção renal do Mg, provocando hipomagnesémia. É por isso conveniente, monitorizar os valores séricos de Mg e fazer uma suplementação oral em magnésio^{1,17}.

- **Enfarte agudo do miocárdio:** O Mg parece ter efeitos cardioprotectores⁴, incluindo vasodilatação das coronárias, redução da agregação plaquetária, estabilização das membranas celulares e protecção do miocárdio das

catecolaminas, induzidas pela necrose^{14,15,18,19}. Nestes doentes, as concentrações de Mg no sangue e miocárdio, são influenciadas pela lipólise após o enfarte, que provoca a precipitação intracelular de sabões insolúveis de ácidos gordos de Mg⁵. A fadiga crónica parece estar associada com redução dos níveis de Mg, com elevação dos valores de tromboxano B2, que presumivelmente são factores que predis põem para o espasmo arterial coronário e formação de trombos. A administração de Mg imediatamente antes, durante ou até 45 minutos após a oclusão da coronária pode reduzir a área de enfarte por limitar a reperfusão relacionada com a agressão do miocárdio^{42,43}. Os resultados obtidos em dois ensaios clínicos^{20,21} - Limit 2 e Isis 4 - randomizados, duplamente cegos e controlados, são aparentemente contraditórios. Contudo sugerem que a terapêutica precoce com Mg reduz a reperfusão originada pela isquémia, pelo que o atraso na administração de Mg até à obtenção de concentrações séricas em Mg adequadas, pode ter contribuído para o efeito nulo do Isis 4. Neste a perfusão de Mg teve início após a primeira hora da terapêutica fibrinolítica, enquanto que no Limit 2, as duas terapêuticas foram iniciadas simultaneamente. De momento, o magnésio não deve ser considerado como terapêutica essencial e padronizada no enfarte agudo do miocárdio. No entanto, pode ser uma terapêutica adjuvante ou alternativa para doentes com enfarte agudo do miocárdio sem indicação para terapêutica fibrinolítica, com redução da incidência de ICC e arritmias^{10,19}.

• **Hipertensão Arterial:** A sua acção nesta área é controversa⁶. O Mg tem uma acção vasodilatadora a nível periférico e das coronárias, por intermédio da competição com o cálcio nos canais de cálcio²². Diminui ainda, a resposta vasopressora da noradrenalina, estimula a libertação de prostaglandinas no endotélio, com consequente vasodilatação e redução da adesão e agregação plaquetária. Pode revelar-se como terapêutica adjuvante benéfica em doentes com hipertensão com renina elevada e tratados com diuréticos^{1,7,23,24}.

Diabetes mellitus

A hipomagnesémia é comum, atinge cerca de 25 - 38%, dos doentes que podem apresentar sintomas de fadiga, letargia, fraqueza, irritabilidade, náuseas e parestesias³. A hipomagnesémia é uma consequência da hiperglicémia, e é atribuída às perdas renais osmóticas da glicosúria, diminuição da absorção intestinal de Mg e à redistribuição do Mg do plasma para os eritrócitos promovido pela insulina³. Pode ainda aumentar a morbidade e a mortalidade cardiovascular, pois a cronicidade de baixas concentrações de Mg induz dislipidémias e um

aumento da peroxidação das lipoproteínas circulantes, ligadas ao agravamento da aterosclerose^{3,23}. Deve haver um reforço de Mg na dieta, porque a deficiência em Mg diminui a secreção de insulina, promove a resistência à insulina e está também associada a complicações microvasculares, como a retinopatia.

Asma

A perfusão do sulfato de magnésio endovenoso parece ser útil como terapêutica adjuvante em doentes asmáticos, nomeadamente em situações de moderada gravidade^{4,5,10,25}. O Mg promove um relaxamento do músculo liso dos brônquios, diminui a reactividade brônquica e provoca uma dilatação das vias respiratórias⁴. Os mecanismos de acção implicados parecem basear-se no facto do Mg inibir a fixação do cálcio pelas células a nível do músculo brônquico²⁷ ou reduzir a libertação de acetilcolina na junção neuromuscular^{26,27}. O excesso relativo de Mg pode diminuir a acção despolarizante da acetilcolina na placa neuromotora e deprimir a excitabilidade das fibras musculares. Os efeitos sedativos do Mg e acção inibitória da libertação de histamina pelos mastócitos, podem também ser benéficos^{26,27}.

Intoxicação pelo bário

Em circunstâncias excepcionais, pode haver absorção de bário no tubo digestivo, com toxicidade. Pode ser feita uma lavagem gástrica com uma solução de sulfato de Mg de concentração entre 2 - 5%, que precipita e remove o excesso de bário que ainda não tenha sido absorvido pelo tracto gastrointestinal. Se necessário, o Mg por via intravenosa contraria as contrações musculares induzidas pelo bário¹⁰.

Abstinência alcóolica

O consumo de álcool pode conduzir a elevação da pressão arterial por mecanismo desconhecido, mas está relacionado com uma acumulação de cálcio intracelular^{4,5,28}. Por outro lado, a enzima transcetolase hepática necessita de tiamina e Mg como co-factores¹. Durante o stress de abstinência alcóolica, a lipólise induzida pelas catecolaminas, liberta ácidos gordos que se ligam ao Mg sérico e celular¹. Resulta assim, uma redução do Mg corporal. Com a administração de Mg, observa-se uma melhoria dos tremores, com diminuição da excitabilidade das membranas celulares dos tecidos musculares e sistema nervoso¹ e eventual redução de hipertensão²⁸.

Alterações bipolares

A utilização de suplementação de Mg tem sido advogada em situações de depressão. A integridade do sistema nervoso depende do equilíbrio do Mg, e em doentes com depressão, o aumento do conteúdo em Mg nos eritrócitos parece ser devido a uma maior captação de

Mg, controlado por sistemas hormonais, incluindo as catecolaminas, (modificadas em doentes deprimidos), havendo assim uma hipomagnesémia relativa²⁹.

Profílatia da enxaqueca

Concentrações baixas de Mg facilitam o aparecimento de vasoconstricção e depressão cortical, dois factores que parecem estar envolvidos no início da enxaqueca³⁰. O Mg inibe as acções contrácteis de todo o tipo de substâncias vasoactivas, libertadas durante um episódio de enxaqueca³⁰; interfere na síntese, libertação e acção de diversos mediadores inflamatórios e exerce acções directas no tónus vascular cerebral³⁰. Embora o uso do Mg seja controverso, a suplementação oral com Mg parece determinar redução da frequência das enxaquecas e diminuição da duração do episódio, intensidade da dor e da medicação necessária³⁰.

CONCLUSÃO

O magnésio é um micronutriente essencial, com enorme relevância a nível de funções celulares e cujo potencial terapêutico em investigação engloba um vasto leque de situações clínicas.

BIBLIOGRAFIA

- SEELIG M: Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss: pathogenesis, prevalence and manifestations - magnesium and chloride loss in refractory potassium repletion. *Am J Cardiol* 1989; 63: 4G-21G.
- RUDE RK: Physiology of magnesium metabolism and the important role of magnesium in potassium deficiency. *Am J Cardiol* 1989; 63: 31G-4G.
- TOSIELLO L: Hypomagnesemia and diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1143-8.
- TSO EL, BARISH RA: Magnesium: clinical considerations. *J Emergency Med* 1992; 10: 735-45.
- MCLEAN RM: Magnesium and its therapeutic uses: a review. *Am J Med* 1994; 96: 63-76.
- WHANG R, HAMPTON EM, WHANG DD: Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. *Ann Pharmac* 1994; 28: 220-6.
- SHILS ME: Magnesium. In: Shills ME, Olson JA, Shike M, eds *Modern Nutrition in Health and Disease*. Malvern: Lea & Fabiger 1994: 164-84.
- FELICIANO L, MASS HJ: Intravenous magnesium sulphate and reperfused myocardium preservation of function and reduction of infarct size. *Magnesium Res* 1996; 9 (2): 109-18.
- GOLDMAN RS, FINKBEINER ST: Therapeutic use of magnesium sulfate in selected cases of cerebral ischemia and seizure. *N Engl J Med* 1988; 319: 1224-5.
- AHFS 97 Drug Information. MCEVOY GK, LITVAK K, WELSH OH, eds. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacist Inc. 1997.
- SPATLING L, DISCH G, CLASSEN H: Magnesium in pregnant women and the newborn. *Magnesium Res* 1989; 2: 271-80.
- LUCAS MJ, LEVENO KJ, CUNNINGHAM FG: A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995; 333: 201-5.
- REDMAN CW, ROBERTS JM: Management of pre-eclampsia. *Lancet* 1993; 341: 1451-4.
- RODEN DM: Magnesium treatment of ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1989; 63: 43G-6G.
- WEISS M, LASSERRE B: Should magnesium therapy be considered for the treatment of coronary heart disease? I. A critical appraisal of current facts and hypotheses. *Magnesium Res* 1994; 7: 135-44.
- TZIVONI D, KEREN A, COHEN AM et al: Magnesium therapy for torsade de pointes. *Am J Cardiol* 1984; 53: 528-30.
- GOTTLIEB SS: Importance of magnesium in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63: 39G-42G.
- SHEEHAN J: Importance of magnesium chloride repletion after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63: 35G-8G.
- SHECHTER M, HOD H, CHOURAQUI P et al: Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 321-3.
- WOODS KL, FLETCHER S, ROFFE C et al: Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester intravenous magnesium intervention trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1553-8.
- Isis-4 collaborative group: Isis-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
- RAYSSIGUIER Y, MBEGA JD, DURLACH V et al: Magnesium and blood pressure. I. Animal studies. *Magnesium Res* 1992; 5: 139-46.
- DURLACH J, DURLACH V, RAYSSIGUIER Y et al: Magnesium and blood pressure. II. Clinical studies. *Magnesium Res* 1992; 5: 147-53.
- WHELTON PK, KLAG MJ: Magnesium and blood pressure: review of the epidemiologic and clinical trial experience. *Am J Cardiol* 1989; 63: 26G-30G.
- BRITTON J, PAVORD I, RICHARDS K et al: Magnésio de la dieta, función pulmonar, estridor e hiperreactividad de las vías respiratorias en una muestra aleatoria de población adulta. *Lancet* (ed esp.) 1994; 25: 40-5.
- SKOBELOFF EM, SPIVEY WH, MCNAMARA RM et al: Intravenous magnesium sulphate for the treatment of acute asthma in the emergency department. *JAMA* 1989; 262: 1210-3.
- OKAYAMA H, AIKAWA T, OKAYAMA M et al: Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulphate in bronchial asthma. *JAMA* 1987; 257: 1076-8.
- HSIEH S, SANO H, SAITO K et al: Magnesium supplementation prevents the development of alcohol-induced hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 175-82.
- WIDMER J, RAFFIN Y, HENROTTE JG et al: Are plasma and erythrocyte magnesium, and other blood electrolytes, relevant in affective disorders? Summary of five years study. In: Halpern MJ, Durlach J, eds *Current Research in Magnesium*. London: John Libbey & Company Ltd 1996: 7-10.
- SORIANI S, ARNALDI C, DE CARLO L et al: Serum and red blood cell magnesium levels in juvenile migraine patients. *Headache* 1995; 35: 14-6.