

MAGNÉSIO: REVELÂNCIA NA FISIOLOGIA E CLÍNICA

1ª Parte: Homeostasia e Perturbações no Metabolismo do Magnésio

R. LOURENÇO, M. ERMELINDA CAMILO

Serviços Farmacêuticos. Serviço de Medicina II. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

Centro de Nutrição e Metabolismo. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa.

RESUMO

O magnésio é um electrólito essencial para o organismo, sendo o segundo maior catião intracelular. Tem funções importantes, como co-factor em diversos sistemas enzimáticos e está envolvido na transferência de fosfatos, contractibilidade muscular e transmissão neuronal. Nesta revisão, são focados aspectos relativos ao papel bioquímico e fisiológico, homeostasia, causas e manifestações clínicas da hipo e hipermagnesémia. Actualmente os sais de magnésio parecem ser eficazes como terapêutica adjuvante em determinadas patologias, nomeadamente na eclampsia, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, asma e outras.

SUMMARY

Magnesium: Physiology and clinical relevance

Magnesium is the second most abundant cation in intracellular fluid and is an essential electrolyte. It has several critically important roles in the body, namely as a cofactor in numerous enzyme systems, and is involved in phosphate transfer, muscle contractility and neuronal transmission. The physiologic role, homeostasis, causes and clinical manifestations of hypo and hypermagnesaemia and their therapy are briefly reviewed. Magnesium treatment is emerging as an important adjunct in the management of a few conditions: prevention and control of seizures in eclampsia, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, asthma and others.

HOMEOSTASIA DO MAGNÉSIO

No homem adulto saudável, o conteúdo total corporal de magnésio (Mg) varia entre 21-28g e está distribuído por todo o organismo¹⁻⁷. Catião predominantemente intracelular, o Mg encontra-se sob a forma de complexos com fosfatos, proteínas, adenosina-trifosfato (ATP), nucleótidos e fosfolípidos das membranas celulares⁶; cerca de 53% está localizado no osso, 27% no músculo,

19% nos tecidos moles e 0,5% no eritrócito²⁻⁸. Apenas 1% está localizado no espaço extracelular, quer associada à albumina (32%), complexado com fosfatos e/ou citratos (13%) ou na forma ionizada livre (55%), que constitui a fracção biologicamente activa^{1,3,9}.

O Mg circulante é mantido dentro de uma margem estreita, resultante do controlo homeostático e da reabsorção tubular renal mesmo durante períodos de restrição

dietética⁶. As concentrações séricas de referência são da ordem dos 0,65-1,06 mmol/l (1,3-2,1 mEq/l ou 1,6-2,6 mg/dl). O conteúdo em Mg no músculo estriado é o melhor indicador do conteúdo em Mg; não existe uma correlação entre o Mg sérico e o seu conteúdo muscular⁶. Podem existir deficiências em Mg mesmo com concentrações séricas normais ou elevadas; mas concentrações plasmáticas baixas, traduzem habitualmente deficiência em Mg^{1,3,6,10,11}.

A homeostasia do Mg é mantida através da absorção gastrointestinal e excreção renal⁴, e influenciada por um conjunto de factores^{2,6,7,12}: genéticos, nutricionais, fisiológicos, hormonais, metabólicos, farmacológicos e presença de determinadas patologias, Quadro I. O aporte

Quadro I - Factores que influenciam a homeostasia do Mg

Genéticos	Hormonais
Interferência na absorção, excreção renal e metabolismo do Mg	Hormona paratiróide/ / calcitonina
Nutricionais	Corticosteróides
Processo de cozinhar	Catecolaminas
Conteúdo em fibra	(stress, actividade física/mental e doença)
Composição da água	Farmacológicos
Proteínas, açúcares, gorduras em excesso	Diuréticos
Vitamina D, E, B ₁ , B ₆ , cálcio/fósforo inadequados	Aminoglicósidos
Dietas sem aporte em Mg	Anfotericina B
Fisiológicos	Cisplatino
Gravidez e aleitamento	Digitálicos
Adolescência	Patologias
Idosos	Síndromes de malabsorção
Períodos de convalescência	Obstrução
Metabólicos	Diarreias
Perturbações na homeostasia do sódio, potássio, cálcio, fósforo e do equilíbrio ácido-base	Fístulas
	Diabetes mellitus
	Disfunção tubular renal
	Glomerulonefrite
	Nefrite intersticial

dietético recomendado para adultos situa-se entre 300 - 360 mg por dia³, constituindo boas fontes alimentares os cereais, nozes, feijões, moluscos, proteínas animais e vegetais verdes^{3,4,12}. O Quadro II resume as recomendações actuais para necessidades basais diárias para indivíduos saudáveis².

O Mg proveniente da dieta é absorvido no jejuno e íleo através de processos activos e passivos^{1,2,5,6,13}. Apenas 1/3 do conteúdo dietético em Mg é absorvido; a percentagem de Mg absorvido depende do teor dietético,

Quadro II - Necessidades básicas diárias em Mg²

Idade	Aporte diário em mg
Até aos 6 meses	50
6 meses - 7 meses	70
1 ano - 3 anos	150
4 anos - 6 anos	200
7 anos - 10 anos	250
11 anos - 14 anos	350
15 anos - 18 anos	400
≥ 19 anos	350
mulheres ≥ 11 anos	300
Gravidez e aleitamento	450
Geriatrics	280-350

presença de outros componentes na dieta ou determinadas patologias, que possam inibir ou estimular a absorção^{4,6,10,12}. Nos factores que favorecem a absorção destacam-se: pH ácido no estômago, regime alimentar rico em proteínas, gorduras insaturadas, lactose e vitamina D^{6,7,12}. A absorção está inibida na presença de pH alcalino no estômago, gorduras saturadas, alimentos ricos em fibras, ácido fítico, excesso de fosfatos e de álcool^{6,7,12}. A absorção intestinal pode estar reduzida em síndromes de malabsorção por obstrução, redução da superfície de absorção (ressecção intestinal ou enterite de radiação), aceleração do trânsito intestinal: diarreia, abuso de laxantes, esteatorreia (por formação de complexos insolúveis entre o Mg e os ácidos gordos). A aspiração nasogástrica prolongada e a presença de fístulas podem contribuir para um aumento de perdas em Mg. O aumento da ingestão oral do cálcio parece não afectar a absorção ou retenção de Mg^{1,2,6,7,12}.

As concentrações séricas de Mg são ainda controladas pela excreção urinária²; o rim pode aumentar ou diminuir a excreção renal, em caso de excesso ou carência, respectivamente. Se coexiste uma patologia renal, pode haver desregulação do controlo homeostático³. Cerca de 75% do Mg, não ligado às proteínas, é filtrado a nível glomerular, sendo a maior parte reabsorvido no túbulo proximal (15 - 25%)^{1,6,14,15} e ansa de Henle (50 - 60%)^{14,15}. A reabsorção no túbulo proximal é feita por um sistema de transporte passivo que depende da reabsorção do sódio e fluído tubular^{14,15}. A ansa de Henle, principalmente na parte ascendente, é o principal local de controlo de excreção de Mg, através de um sistema de cotransporte sódio/potássio que cria um gradiente eléctrico transepitelial favorecendo a reabsorção de Mg^{1,15}. No túbulo distal existe escassa reabsorção, na ordem dos 5%¹⁵; é controversa a secreção de Mg a nível dos túbulos distais e colectores¹⁵. Cerca de 3 - 5% do filtrado é

excretado na urina¹⁵, sendo a velocidade de excreção directamente proporcional às concentrações séricas e à filtração glomerular. Um rim saudável tem a capacidade de reabsorver cerca de 95% do Mg filtrado⁴, sendo a reabsorção de Mg influenciada por diversos factores^{2,3,4,6}, Quadro III.

Quadro III - Factores que interferem no fluxo renal do Mg^{6,15}

Aumento da excreção

Nutricionais	Alcoolismo, aumento do aporte proteico e calórico.
Metabólicos	Hipermagnesiemia, hipercalcemia, hipernatremia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipercalcúria, acidose.
Hormonais	Hiperaldosteronismo, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, secreção inadequada da hormona anti-durética.
Fármacos	Diuréticos (furosemida, tiazidas), aminoglicosídeos, anfotericina B, ciclosporina, mineralocorticóides, pentamidina.
Patologias	Disfunção tubular renal, glomerulonefrite, nefrite intersticial, diabetes mellitus.

Diminuição da excreção

Metabólicos	Hipomagnesiemia, hipocalcemia, alcalose.
Hormonais	Hipotireoidismo, calcitonina, glucagon, insulina.
Fármacos	Diuréticos (amiloride, triantereno).

Os diuréticos são os principais fármacos responsáveis por perdas importantes de Mg^{1,10,16}. Deve-se considerar o tipo de diurético, incluindo o local e a duração da acção, bem como a dose e duração do tratamento¹⁵. Os diuréticos que actuam a nível da ansa de Henle (furosemida), são responsáveis por elevadas perdas urinárias em Mg^{10,12,15}. Os inibidores da anidrase carbónica (acetazolamida) que actuam no túbulo proximal, pouco afectam a excreção de Mg. As tiazidas (hidroclorotiazida), durante administração prolongada, podem ocasionar algumas perdas em Mg, resultante do efeito acessório que as tiazidas possuem no sistema renina-angiotensina-aldosterona e no metabolismo do cálcio, interferindo com a reabsorção do Mg^{5,10,15,17}. Os diuréticos denominados *poupadores de potássio*, exs: amiloride e triantereno, poupam também Mg, enquanto que a espironolactona tem pouco efeito a este nível¹⁵.

A saliva e o leite materno constituem outras formas de excreção de Mg. O conteúdo nas fezes varia com a ingestão na dieta de Mg e outros iões, particularmente fosfato^{2,6,7}.

PERTURBAÇÕES DA HOMEOSTASIA DO MAGNÉSIO

Hipomagnesiemia

A depleção pode ocorrer sem hipomagnesiemia e a hipomagnesiemia pode surgir sem depleção em Mg, porque as concentrações séricas de Mg não se correlacionam com as reservas corporais totais¹¹. É uma alteração electrolítica descuidada e não diagnosticada. Tem uma incidência elevada na prática clínica, principalmente em Unidades de Cuidados Intensivos, onde chega a atingir uma prevalência de 65%, com riscos reconhecidos de comorbidade, embora possa ser assintomática^{1,3,7}.

Existem grupos populacionais de risco para o aparecimento de hipomagnesiemia^{3,18}:

- **Alcoólicos:** A deficiência em Mg ocorre em cerca de 60-80%, sendo de etiologia multifactorial: aporte dietético inadequado, perdas de Mg por vómitos, diarreia, doença hepática e/ou pancreática. O etanol, só por si, aumenta a excreção renal de Mg pela diurese osmótica induzida pelas moléculas de etanol^{3,6,10,12,18}.
- **Atletas de competição:** Muitos usam diuréticos para atingirem o peso corporal ideal, o que contribui para a depleção de Mg e aparecimento de espasmos musculares¹⁰.
- **Diabetes mellitus insulino dependente:** A hiperglicémia é acompanhada de diurese osmótica e acidose que aumentam a excreção renal de Mg. Por outro lado, a insulina promove o anabolismo proteico acompanhado de passagem do Mg para o interior das células^{3,6,10,18}.
- **Geriatría:** Geralmente corresponde a um aporte insuficiente de Mg, necessitando apenas de suplementação oral em sais de magnésio. Contudo, pode coexistir uma patologia, que provoque desregulação nos mecanismos de homeostasia do Mg, por diminuição da absorção intestinal e/ou aumento da excreção de Mg^{2,12,18}.
- **Grávidas:** Na gravidez há incremento das necessidades, mas principalmente aumento das perdas urinárias em Mg, resultantes de baixa reabsorção renal, por aumento do fluído extracelular e da velocidade de filtração glomerular^{9,12,18}. Esta redução da reabsorção do Mg é acompanhada de aumento da reabsorção em sódio. Na grávida, concentrações baixas de Mg, estão correlacionadas com recém-nascidos de baixa idade gestacional, com pesos baixos à nascença e perímetro cefálico inferior à média, em particular se o aporte fôr reduzido antes da gravidez ou durante o primeiro trimestre^{9,19}.

• **Hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva:** Estes doentes são frequentemente medicados com diuréticos que provocam exsoliação de potássio e Mg. Além disso, têm períodos de anorexia ou restrição de alimentos ricos em Mg, e podem estar sujeitos a terapêutica com digitálicos relativamente aos quais o miocárdio, na presença de uma carência em Mg, tem uma sensibilidade aumentada, e portanto maior risco de arritmias graves^{7,12,20}.

• **Nutrição Parentérica Total:** Para permitir o anabolismo proteico são necessários pelo menos 1 mmol de Mg por cada grama de azoto fornecido².

Os sinais e sintomas de hipomagnesémia são inespecíficos e podem ser confundidos com outras alterações³. Geralmente, os doentes tornam-se sintomáticos com concentrações inferiores ou iguais 0,5 mmol/l. A sintomatologia correlaciona-se com o papel fisiológico do Mg a nível da estabilização eléctrica das membranas celulares e da redução da excitabilidade neuromuscular¹². As manifestações mais frequentes são^{2-4,6,7,12,13}:

- Hiperactividade neuromuscular: confusão, desorientação, tetania, apatia, fraqueza, espasmos musculares, tremores, reflexos tendinosos, com eventual progressão para convulsões e coma.
- Náuseas, vómitos, disfagia e anorexia.
- Perturbações do foro psiquiátrico, como depressão e psicoses.
- Aparecimento de arritmias cardíacas: taquicardia ventricular, *torsade de pointes*, fibrilhação ventricular. Hipotensão, vasospasmo, insuficiência cardíaca.
- Hipocalcémia, hipocaliémia e hipofosfatémia.

São inúmeras as potenciais causas de hipomagnesémia, mas decorrem de três mecanismos básicos: diminuição do aporte e/ou da absorção intestinal e reabsorção renal; aumento das perdas e redistribuição interna (exs: pancreatite aguda, cirrose, hipoalbuminémia, transfusão sanguínea)^{2-4,7}.

Na prevenção e tratamento é importante distinguir entre deficiência em Mg e depleção em Mg: a primeira corresponde a um aporte insuficiente, no indivíduo com bom estado nutricional, função glomerular normal, necessitando apenas de suplementação oral em sais de Mg; a segunda, associada a desregulação de mecanismos de controlo da homeostasia do Mg, exige uma abordagem terapêutica com sais de Mg por via parentérica²¹.

Assim, a abordagem terapêutica da hipomagnesémia envolve várias medidas^{2,3,6}:

- Determinação da causa.
- Prevenção ou minimização da sua gravidade através do controlo da doença de base e de alterações nutri-

cionais, metabólicas ou interações farmacológicas.

- Terapêutica farmacológica com sais de Mg. O tipo de sal, via de administração, dose exacta e duração do tratamento dependem do grau de deficiência ou depleção e da causa subjacente. No entanto, antes de se iniciar este tipo de terapêutica é imperioso avaliar a função renal. A administração de sais de Mg deve ser feita com especial precaução em doentes com terapêutica farmacológica que inclua: digitálicos, bloqueadores neuromusculares e depressores do sistema nervoso central^{6,8,22,23}.

Existem diversos sais de Mg, que são absorvidos de forma muito variável. O tipo de sal a usar depende do grau e tipo de hipomagnesémia, e ainda da via de administração seleccionada (oral ou parentérica). Para administração oral, nomeadamente para reposição de Mg recorre-se aos sais de cloreto, aspartato, lactato ou pirrolidona-carboxilato. A reposição com cloreto de Mg é ideal para doentes medicados com diuréticos, que também provocam depleção em cloretos (a alcalose hipoclorémica resultante interfere com a repleção de potássio a não ser que o cloreto seja corrigido), e para doentes com hipocloridria (idosos, gastrectomias totais ou subtotais, terapêutica com antagonistas H₂ ou inibidores da bomba de protões)^{1,11,12}.

A formulação parentérica mais comum é sob a forma de sulfato de magnésio, embora alguns autores prefiram o sal de cloreto, porque o sulfato tem capacidade de se ligar com o cálcio e agravar uma eventual hipocalcémia^{3,8}. A injeção IM é dolorosa, ineficaz e não oferece vantagens em relação à via IV; excepto para doentes cujo acesso vascular periférico não está disponível²². A perfusão IV rápida pode determinar efeitos adversos cardiovasculares e rubor cutâneo; soluções a 50% originam dor e esclerose das veias, devendo ser diluídas para uma concentração de 20% e o ritmo de administração não deve ultrapassar os 6 mmol/minuto^{22,23}. A dose seleccionada deve ser cuidadosamente ajustada às necessidades individuais e à resposta clínica⁸ (Quadro IV). A correcção com Mg deve ocorrer durante vários dias e a monitorização frequente das concentrações séricas de Mg é mandatória, mesmo em depleções graves, já que 50% da dose administrada é excretada na urina; a correcção de hipomagnesémia grave exige monitorização cardíaca^{8,22,23}. Em geral, se correctamente prescritos, os sais de Mg são bem tolerados e seguros^{2,3,6,7,13,18}, embora possam aparecer efeitos adversos (Quadro V), sendo a diarreia a complicação mais frequente na terapêutica oral com sais de Mg.

O uso de sais de Mg está contra-indicado na insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 15

Quadro IV - Suplementação parentérica com sulfato de magnésio* (adaptado de 8)**Função renal normal**• **Doentes assintomáticos**

- 1º) Perfusão IV de 6g de MgSO₄ durante 3 horas
- 2º) Perfusão IV de 5g de MgSO₄ durante as 6 horas seguintes
- 3º) Perfusão IV contínua de 5 g MgSO₄ em cada 12 horas, nos 5 dias seguintes

• **Doentes com arritmias cardíacas graves ou convulsões**

- 1º) Perfusão IV de 2g de MgSO₄ durante 1 a 2 minutos
- 2º) Perfusão IV de 5g de MgSO₄ durante as 6 horas seguintes
- 3º) Perfusão IV contínua de 5 g MgSO₄ em cada 12 horas, nos 5 dias seguintes

Insuficiência renal

- 1º) Perfusão IV de 2g de MgSO₄ durante 5 minutos e avaliação das concentrações séricas de Mg ao fim de 15 minutos
- 2º) Repetir 2g de MgSO₄ durante 5 minutos, se as concentrações séricas de Mg não aumentarem e houver persistência de arritmias graves

*Formulações de Sulfato de Mg disponíveis:

• MgSO₄, 7 H₂O 20% (ampolas de 10 ml):

10 ml ↔ 2g MgSO₄, 7H₂O ↔ 197,2 mg Mg²⁺ ↔ 8,1 mmol Mg²⁺ ↔ 16,2 mEq Mg²⁺

• MgSO₄, 7 H₂O 50% (ampolas de 10 ml):

10 ml ↔ 5g MgSO₄, 7H₂O ↔ 493 mg Mg²⁺ ↔ 20,3 mmol Mg²⁺ ↔ 40,6 mEq Mg²⁺

VEÍCULO DE DILUIÇÃO: cloreto de sódio 0,9% (soro fisiológico) - diluir em 500 ml de soro fisiológico a quantidade de sulfato de Mg necessária para períodos ≥ 3 horas.

Quadro V - Efeitos adversos da terapêutica com sais de Mg

Gastrointestinais	Diarreia, ileus
Metabólicas	Hipermagnesémia, hipocalcémia, hipofosfatémia, deficiência em tiamina, hipercalemiemia, hipotermia
Cardiovasculares	Vasodilatação, hipotensão, paragem cardíaca
Oculares	Diplopia, fotofobia, acuidade visual deficiente
Respiratórias	Edema pulmonar, depressão respiratória
Cutâneas	Rubor
Musculares	Miastenia
Sistema nervoso central	Tonturas, sudorese, reflexos diminuídos

ml)¹⁸. A sua administração também deve ser ponderada em situações de infecções urinárias com conteúdo urinário elevado de fosfatos, devido ao risco de precipitação de fosfato de amónio de Mg¹⁸. Porque o Mg atravessa bem a barreira placentária²², o uso de sulfato de Mg, em perfusão contínua, durante a gravidez pode provocar hipermagnesémia no feto: redução da frequência cardíaca fetal, depressão central e/ou bloqueio neuromuscular manifestado por diminuição da actividade dos músculos esqueléticos e dos movimentos respiratórios, pelo que é contra-indicada a sua administração IV nas

duas horas antes do parto²².

Hipermagnesémia

É pouco frequente na prática clínica, com uma prevalência de 4-9,3% nos doentes hospitalizados. À medida que as concentrações séricas de Mg aumentam, em particular para valores superiores a 1,2 mmol/l, pode surgir sintomatologia que inclui efeitos neuromusculares, cardiovasculares e endócrinos. A gravidade dos sinais e sintomas^{6,7,10,23} está correlacionada com a concentração sérica de Mg (Quadro VI). As manifestações

Quadro VI - Correlação entre concentração sérica e efeito fisiopatológico do Mg

Concentração sérica (mmol/l)	Efeito fisiopatológico
<0,5	Hipomagnesémia - tremores, disfagia, arritmias cardíacas
>1,5	Hipotensão, vasodilatação cutânea, náuseas e vômitos
>2	Alterações ECG (Q-T prolongado)
>2,25	Bradicardia, arritmias auriculares
>2,5	Alterações ECG (QRS, S-T prolongados) Sedação, hipotonia, diminuição dos reflexos tendinosos
>3,5	Sonolência
>5	Coma, paralisia muscular, depressão respiratória
>7	Bloqueio cardíaco
>7,5	Paragem cardíaca

neuromusculares resultam de bloqueio neuromuscular, com aparecimento de hipotonia, diminuição dos reflexos tendinosos, fraqueza muscular e consequente depressão respiratória. A depressão do SNC varia desde letargia e sedação, que pode progredir para coma. Concentrações muito elevadas afectam a condução cardíaca e pressão arterial, com risco de paragem cardíaca⁶.

A hipermagnesémia resulta de um aumento brusco no aporte de Mg ou da diminuição da capacidade de excreção pelo rim (velocidade de filtração glomerular inferior a 30 ml/min). A maior parte das causas é iatrogénica; a mais comum é a administração crónica de fármacos que têm na sua formulação Mg, como laxantes e antiácidos, em doentes com insuficiência renal. Outra causa é a administração de quantidades elevadas de sulfato de Mg na pré-eclampsia ou eclampsia com riscos adicionais para o feto. A nutrição parentérica também pode determinar concentrações aumentadas de Mg^{6,23}.

O tratamento está indicado para doentes sintomáticos com concentrações séricas de Mg entre os 2,5 - 4 mmol/l e para todos os doentes com concentrações séricas de Mg

superiores ou iguais a 4 mmol/l independentemente da sintomatologia. Deve-se identificar e controlar a causa da hipermagnesémia^{8,22,23}. O cálcio é o fármaco de eleição para corrigir as concentrações elevadas de Mg, pois antagoniza directamente os efeitos cardiovasculares e neuromusculares do Mg. Geralmente, recomenda-se a administração de 2,5 - 5 mmol (5-10 mEq) de cálcio, sob a forma de gluconato de cálcio a 10% (10-20 ml em perfusão; cada 10 ml de gluconato de cálcio a 10% diluídos em 100 ml de dextrose a 5%); não exceder os 0,35 - 0,9 mmol por minuto^{3,8,18,22,23}. Se os sinais e sintomas persistem ou quando as concentrações séricas de Mg são superiores a 4 mmol/l, mesmo na ausência de sintomas, recorrer à diálise peritoneal ou hemodiálise. A hemodiálise é o tratamento preferido em doentes com insuficiência renal^{8,13,22,23}. Em doentes com função renal normal e com hipermagnesémia ligeira, promove-se a excreção renal de Mg através da administração de soro fisiológico e furosemida^{8,13,22,23}.

BIBLIOGRAFIA

1. RUDE RK: Physiology of magnesium metabolism and the important role of magnesium in potassium deficiency. *Am J Cardiol* 1989; 63: 31G-4G.
2. BAUMGARTNER TG: Magnesium. In: Baumgartner TG, ed *Clinical Guide to Parenteral Nutrition*. USA: Fujisawa USA, Inc. 1991: 53-73.
3. TSO EL, BARISH RA: Magnesium: clinical considerations. *J Emergency Med* 1992; 10: 735-45.
4. WHANG R, HAMPTON EM, WHANG DD: Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. *Ann Pharmac* 1994; 28: 220-6.
5. CLASSEN HG: Magnesium and potassium deprivation and supplementation in animals and man: aspects in view of intestinal absorption. *Magnesium* 1984; 3: 257-64.
6. SHILS ME: Magnesium. In: Shills ME, Olson JA, Shike M, eds *Modern Nutrition in Health and Disease*. Malvern: Lea & Fabiger 1994: 164-84.
7. MCLEAN RM: Magnesium and its therapeutic uses: a review. *Am J Med* 1994; 96: 63-76.
8. MARINO PL: Magnesium: the hidden ion. In: Marino PL, ed *The ICU Book*. Philadelphia: Lea & Fabiger 1991: 489-98.
9. Spatling L, Disch G, Classen H: Magnesium in pregnant women and the newborn. *Magnesium Res* 1989; 2: 271-80.
10. LAULER DP: Introduction: Magnesium - Coming of age. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1G-3G.
11. HOLLIFIELD JW: Thiazide treatment of systemic hypertension effects on serum magnesium and ventricular ectopic activity. *Am J Cardiol* 1989; 63: 22G-5G.
12. 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.
13. KARBACH U, FELDMEIER H: New clinical and experimental aspects of intestinal magnesium transport. *Magnesium Res* 1991; 4 (1): 9-22.
14. TOSIELLO L: Hypomagnesemia and diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1143-8.
15. RYAN MP: Diuretics and potassium/magnesium depletion. *Am J Med* 1987; 82: suppl 3A: 38-47.
16. RASMUSSEN HS, CINTIN C, AURUP P et al: The effect of intravenous magnesium therapy on serum and urine levels of potassium, calcium, and sodium in patients with ischemic heart disease, with and without acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1801-5.
17. DAVIDOV ME, BECKER FE, HOLLIFIELD JW: Serum magnesium and potassium levels in hypertensive patients after a therapeutic switch from hydrochlorothiazide plus a potassium supplement to maxzide. *Am J Med* 1987; 82: suppl 3A: 48-53.
18. DURLACH J, DURLACH V, BAC M et al: Magnesium and therapeutics. *Magnesium Res* 1994; 7: 313-28.
19. DOYLE W, CRAWFORD MA, WYNN AH et al: Maternal magnesium intake and pregnancy outcome. *Magnesium Res* 1989; 2: 205-10.
20. ZEHENDER M, MEINERTZ T, FABER T et al: Magnesium, potassium, and arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (5): 1028-34.
21. Durlach J, Durlach V, Rayssiguier Y et al: Magnesium and blood pressure. II. Clinical studies. *Magnesium Res* 1992; 5: 147-53.
22. AHFS 97 Drug Information. MCEVOY GK, LITVAK K, WELSH OH, EDS. BETHESDA: American Society of Health-System Pharmacist Inc. 1997.
23. MARTINDALE; *The Extra Pharmacopoeia*. Reynolds JEF, ed. London; The Pharmaceutical Press 1989.

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 substractos 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 psicotropos, 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.