

Cardiologia

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XIX

Capítulo 8

EFEITOS DO MAGNÉSIO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR E A SUA IMPORTÂNCIA CLÍNICA

PAULA DOS SANTOS ATHAYDE¹

LIVIA SEIF EDDINE²

LIVIA SUZANO DE PAULA DOS SANTOS²

MICHELLE ROSSANA MARTINS HORTELAN³

ANNA KAROLINA NASCIMENTO COSTA³

EDUARDO HERTEL RIBEIRO^{4,5}

AURELIA FERNANDES ARAÚJO⁶

IVANITA STEFANON⁶

1. Discente - Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

2. Discente - Medicina da Faculdade Brasileira Multivix Vitória.

3. Docente - Faculdade Brasileira Multivix.

4. Discente - Medicina da Escola Superior de Ensino da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM).

5. Discente - Pós-doutorando da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

6. Docente - Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

Palavras-chave

Magnésio; Doenças Cardiovasculares; Hipertensão Arterial.

INTRODUÇÃO

O magnésio (Mg) é um elemento químico de extrema importância para as reações metabólicas e celulares, desempenhando papel fundamental como cofator em diversas reações enzimáticas. Sua homeostase é mantida por meio da interação entre órgãos como intestino, rins e ossos (DE BAAIJ *et al.*, 2015). Na forma ionizada (Mg^{2+}), o magnésio apresenta predominância intracelular, sendo o segundo cátion mais abundante após o potássio. Ele está localizado principalmente em compartimentos celulares específicos, como a mitocôndria, o núcleo e o retículo endoplasmático, onde exerce funções cruciais na estabilização de estruturas macromoleculares e na regulação do metabolismo energético. Acredita-se que o tropismo do magnésio por fosfolipídios, proteínas, ácidos nucleicos, cromatina e nucleotídeos explique a presença de concentrações tão altas de magnésio nessas organelas. Dessa maneira, ele desempenha o papel de atuar como importante cofator de diversos processos do metabolismo celular como a síntese proteica e geração de ATP, por exemplo. Desta forma, o magnésio é capaz de atuar em vários processos sistêmicos (ROMANI *et al.*, 1993).

A despeito de tais atuações, suas atribuições no sistema cardiovascular merecem destaque devido a seu papel na regulação do processo contrátil, na função endotelial e na coagulação. Diversas doenças cardiovasculares estão relacionadas à deficiência de magnésio, como a hipertensão arterial, arritmias e até mesmo determinados distúrbios da coagulação, o que demonstra sua importância na manutenção da homeostase cardiovascular. Atualmente, estudos científicos demonstram que a reposição de magnésio exógeno se comporta como um potente aliado no tratamento de tais doenças, porém, estudos mais concisos são necessários de

modo a estabelecer parâmetros para seu correto uso, visto que seu excesso está relacionado a sintomatologias, sobretudo no processo contrátil cardíaco, ao induzir bradicardia por sua atuação contrária ao cálcio. Para além da estratégia de reposição descrita acima, alguns estudos defendem que sua suplementação através de vias dietéticas pode ser uma via promissora para a diminuição do uso indevido de medicações (FIROZ & GRABER, 2001). Assim, a presente revisão visa analisar os efeitos do magnésio no sistema cardiovascular e correlacionar sua deficiência em doenças, além de fornecer estratégias terapêuticas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada em dezembro de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico, utilizando os descritores “*Magnesium*”, “*Cardiovascular disease*” e “*Hypertension*”. Para garantir a qualidade e a relevância científica dos dados analisados, foram adotados critérios de inclusão rigorosos, selecionando apenas artigos de revistas indexadas em bases reconhecidas, como PubMed, Scopus e Web of Science, publicados nos idiomas inglês e português. Além disso, foram incluídas apenas publicações revisadas por pares, com estudos que abordassem diretamente as temáticas propostas, como o papel do magnésio no sistema cardiovascular, sua relação com doenças cardiovasculares e possíveis abordagens terapêuticas. Para garantir a atualidade das evidências científicas, foram priorizados estudos publicados nos últimos dez anos, sendo incluídas meta-análises, revisões sistemáticas e estudos experimentais relevantes ao tema. Foram excluídos artigos incompletos, resumos de congressos e publicações que não passaram por re-

visão por pares. Além disso, não foram considerados estudos que não apresentassem resultados diretamente aplicáveis ao tema central da pesquisa, publicações duplicadas entre as bases consultadas (sendo considerada apenas a versão mais completa ou recente) e estudos com baixa relevância metodológica, como aqueles com amostras pequenas ou sem controle adequado.

Após a aplicação desses critérios, foram selecionados 23 artigos. Os artigos foram lidos integralmente e categorizados de acordo com os objetivos da revisão, priorizando sua contribuição para a compreensão do papel do magnésio no sistema cardiovascular, as consequências de sua deficiência e as estratégias terapêuticas relacionadas à suplementação desse mineral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Papel do magnésio na estrutura e na função vascular

O magnésio é um dos cátions mais abundantes no corpo humano, e está envolvido em diversas funções fisiológicas como regulação de canais de cálcio e receptores metabólicos, metabolismo energético, proteíno-quinases ativadas por mitógenos, além de outras sinalizações intracelulares.

A concentração sérica normal de Mg^{2+} varia entre 0,7 e 1,0 mM (1,7–2,4 mg/dL) (SOAR *et al.*, 2010; PHAM *et al.*, 2014), enquanto a hipomagnesemia é caracterizada por níveis séricos abaixo de 0,7 mM. Essa condição pode ser classificada como leve a moderada, quando os níveis estão entre 0,5–0,69 mM (1,20–1,88 mg/dL), ou grave, quando os níveis são inferiores a 0,5 mM. No ambiente intracelular, aproximadamente metade do magnésio total encontra-se ligado a nucleotídeos trifosfatos, especialmente ATP, formando o complexo MgATP. Cerca de 20% do magnésio intracelular está dis-

tribuído no citoplasma e nos lúmens de organelas. Em cardiomiócitos, a concentração intracelular de magnésio livre é rigidamente regulada e mantida entre 0,8 e 1,0 mM, refletindo sua importância na homeostase celular e nas funções cardíacas essenciais (WATANABE & KONISHI, 2001; TASHIRO *et al.*, 2013).

Os níveis fisiológicos de magnésio são regulados principalmente pelos canais TRPM6 (*Transient Receptor Potential Melastatin 6*) e TRPM7 (*Transient Receptor Potential Melastatin 7*), responsáveis pela entrada do íon magnésio e cálcio nas células, e por meio da proteína SLC41A1 (*Solute Carrier Family 41 Member 1*), responsável pela extrusão celular do magnésio (ROMANI, 2018).

O magnésio é conhecido por desempenhar um papel importante na modulação do tônus vascular e na resposta vascular, colaborando com a vasodilatação dependente do endotélio, induzida principalmente pela acetilcolina. Outros possíveis mecanismos de ação do magnésio na estrutura e função vascular são as suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e moduladoras do crescimento vascular, diminuindo as espécies reativas de oxigênio (LEE *et al.*, 2016; CUNHA *et al.*, 2012).

A disfunção endotelial é desencadeada por um desequilíbrio na produção endotelial de mediadores que regulam processos como o tônus vascular e a coagulação, podendo levar a uma piora no relaxamento, dependente do endotélio. Entre os diversos fatores que podem causar a disfunção endotelial, a perda da disponibilidade do óxido nítrico é uma delas.

Foi observado que o magnésio tem um papel importante na via clássica da liberação do óxido nítrico e é capaz de modificar o tônus vascular através da regulação das funções do endotélio. Estudos mostraram que o magnésio leva a um aumento de produção de óxido nítrico, promo-

vendo vasodilatação tanto dependente do endotélio quanto dependente de outras estruturas. Além disso, um estudo experimental avaliou a estrutura da artéria carótida em ratos e associou a deficiência do magnésio ao remodelamento vascular hipertrófico, além de observar sua atenuação ao suplementar o magnésio (CUNHA *et al.*, 2012).

Efeitos do magnésio na hipertensão arterial sistêmica

Os efeitos do magnésio, especificamente de sua deficiência, no desenvolvimento da hipertensão arterial, são resultado de um conjunto de fatores, dentre eles a função vascular e o estresse oxidativo. Primeiramente, é relevante entender que a pressão arterial decorre da associação entre duas variáveis: o débito cardíaco e a resistência vascular periférica.

Em específico, este último tópico ganha destaque, especialmente em vasos de resistência, ou seja, os capilares sanguíneos. Nesses locais, o magnésio atua como um antagonista do cálcio ao induzir a formação de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico, e servir como mecanismo regulatório de contração vascular nas células musculares lisas. Além disso, estudos afirmam que a deficiência de magnésio está associada à elevação dos níveis de LDL e triglicerídeos e, consequentemente, à diminuição do colesterol HDL, aumentando consideravelmente a probabilidade de desenvolver placas de ateroma nesses locais e potencializando o quadro hipertensivo já presente devido à estenose de fluxo vascular (CUNHA *et al.*, 2012).

O magnésio também está relacionado com o desenvolvimento de estados pró-trombóticos, ao ser um cofator necessário para a atuação do fator IX. Porém, em especial, o magnésio é um regulador da via dos eicosanóides, a qual apresenta como produtos principais as prostaglandi-

nas e o tromboxano, de modo que sua deficiência acaba por promover o desenvolvimento de estados pró-inflamatórios, nos quais tem-se o aumento do estresse oxidativo vascular. No endotélio, a deficiência do magnésio tem sido associada à ativação de NFkB, um fator de transcrição que induz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF-alfa, e moléculas de adesão, como monócitos. Em complemento, estudos afirmam que o estresse oxidativo, resultado de tal deficiência, acaba por aumentar a ativação de EDF-1, um coativador transcricional envolvido na homeostase lipídica, o que explica o desbalance nos níveis de LDL, HDL e triglicerídeos aqui já propalados (FRITZEN *et al.*, 2023).

Influência do magnésio no miocárdio

O magnésio é um regular integral do processo de contração. A contração muscular é um processo cálcio-dependente, e o magnésio compete pelos mesmos sítios enzimáticos como o receptor de rianodina do tipo 2 (RyR2), a troponina C e a miosina (GREISING *et al.*, 2012). Sendo assim, tal mineral ocupa todos os sítios disponíveis no miócito antes do processo de contração. Quando há estímulo ao processo por despolarização dos canais de cálcio externos por estímulo do sistema nervoso simpático, tem-se a entrada do cálcio pelo túbulo T, onde em sua porção basal encontram-se os receptores de rianodina. O cálcio desloca o magnésio nesses receptores e, ao adentrar no retículo sarcoplasmático, induz a liberação de cálcio intracelular. Assim, tem-se o início do processo contrátil, e os sítios, uma vez ocupados pelo magnésio, tornam-se agora ligados ao cálcio (DE BAAIJ *et al.*, 2015). Dessa forma, é lógico pensar que níveis elevados de magnésio estão relacionados à bradicardia, porém, estes são casos raros a âmbito dietético, sendo, na maioria das

vezes, decorrentes de administração indevida por via medicamentosa.

Além de seu papel na contração, o magnésio apresenta efeitos benéficos no miocárdio ao servir como fator de proteção para isquemias e arritmias. Esses efeitos se dão pelas suas propriedades vasodilatadoras que, por meio da produção de óxido nítrico, acabam por prevenir a elevação dos níveis de cálcio. Dessa maneira, tem-se a diminuição da contratilidade, e consequentemente da frequência cardíaca. O magnésio também é capaz de modular reações dependentes de ATP, agindo assim como um antioxidante. Atualmente, essas propriedades do magnésio ganharam relevância significativa na prática clínica, uma vez que podem ser usadas como profilaxia e tratamento de complicações pós-infarto agudo do miocárdio e até mesmo fibrilação atrial (MUBAGWA *et al.*, 2007).

A deficiência de magnésio é capaz de desencadear uma série de acometimentos no miocárdio. Estudos afirmam que baixos níveis de magnésio sérico estão relacionados a maior risco de fibrilação atrial, entretanto, mais pesquisas são necessárias para estabelecer corretamente essa relação. Além disso, a hipomagnesemia está relacionada ao prolongamento de intervalo QT, condição altamente associada a arritmias malignas e morte súbita, devido às alterações condutoras nos cardiomiócitos (KOLTE *et al.*, 2014). Isto, juntamente com a isquemia, aumenta as chances de parada cardiorrespiratória. Um estudo de coorte chinês relata que a ingestão de 100 mg de magnésio ao dia promove a redução em cerca de 20% do risco de parada cardíaca (FANG *et al.*, 2016). A respeito disso, é válido ressaltar que o magnésio é necessário para o correto metabolismo celular, uma vez que atua diretamente modulando reações dependentes do ATP, logo, sua deficiência implica na inabilidade dos cardiomiócitos e, assim como a hipermagnesemia, é capaz de reduzir o processo

contrátil. Dessa maneira, a hipomagnesemia é capaz de produzir este efeito através da atuação regulatória intracelular que desempenha nos cardiomiócitos (ISMAIL *et al.*, 2018).

Deficiência de magnésio no sistema cardiovascular

A deficiência de magnésio está associada ao desenvolvimento de diversas doenças cardiovasculares, por múltiplos mecanismos. No Brasil, as principais causas de morte são devido às doenças cardiovasculares, o que reforça a importância do tema.

Hipertensão arterial

Liu *et al.* (2020) sugerem que a hipomagnesemia está frequentemente associada a condições como insuficiência cardíaca, diabetes e hipertensão, ligando-a ao aumento do estresse oxidativo e inflamação vascular. De acordo com os seus estudos, a regulação de fatores inflamatórios como NFkB pelo magnésio é um dos mecanismos que podem explicar esses efeitos.

Com relação ao desenvolvimento da hipertensão arterial, sabe-se que a mudança do estilo de vida com alimentação rica em sódio é fator causal conhecido. Além disso, novas evidências sugerem uma relação inversa entre o nível de magnésio sérico e o desenvolvimento da hipertensão arterial, de forma que o consumo adequado de magnésio mantém a pressão arterial em valores adequados. Para Houston (2011), aumentar a ingestão de magnésio, potássio e cálcio, juntamente com uma ingestão reduzida de sódio, é medicamento anti-hipertensivo eficaz no tratamento da hipertensão e mais eficaz na redução da pressão arterial do que uma única ingestão de mineral.

Segundo a meta-análise de Wu *et al.* (2017), os níveis circulantes de magnésio estão inversamente associados à incidência de hipertensão.

Nesse contexto, estudos adicionais são necessários para fornecer evidências mais sólidas e identificar a faixa ideal de concentração circulante de magnésio com relação à prevenção primária desta doença.

Outros diagnósticos

A pré-eclâmpsia é uma doença da gravidez com risco de vida, única em humanos, e uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna e neonatal. Mulheres que sobrevivem à pré-eclâmpsia têm expectativa de vida reduzida, com riscos aumentados de derrame, doença cardiovascular e diabetes, enquanto bebês de uma gravidez pré-eclâmpsia têm riscos aumentados de parto prematuro, morte perinatal e deficiência do neurodesenvolvimento e doença cardiovascular e metabólica. Apesar de o mecanismo fisiopatológico da doença ainda não estar elucidado, é sabido que a hipomagnesemia está associada a essa condição, sendo prescrito sulfato de magnésio para prevenção e tratamento da eclâmpsia (DIMITRIADIS *et al.*, 2023).

A deficiência de magnésio também tem sido associada a um risco aumentado de fibrilação atrial, que é fator de risco para o AVC isquêmico. Além disso, a hipomagnesemia está associada ao prolongamento do intervalo QT e outras anormalidades de condução cardíaca, bem como ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca (WABO *et al.*, 2022). Uma meta-análise dose-resposta de estudos de coorte prospectivos descobriu que um aumento de 100 mg de magnésio na dieta por dia foi associado a uma redução de 22% no risco de insuficiência cardíaca (FANG *et al.*, 2016).

Suplementação de magnésio como terapêutica para doenças do sistema cardiovascular

Terapias dietéticas com o aumento da dose de magnésio têm sido sugeridas com o intuito de obter benefícios anti-hipertensivos e cardioprotetores. Atualmente, indica-se a ingestão do magnésio nas doses de 240 a 420 mg ao dia para adultos do sexo masculino, e aproximadamente 320 mg ao dia para adultos do sexo feminino.

A correção dos níveis de magnésio no organismo pode ser realizada de diferentes maneiras, incluindo ajustes na dieta habitual ou suplementação em cápsulas (CUNHA *et al.*, 2012; ROMANI, 2018). Alimentos ricos em magnésio, como verduras de folhas verde-escuras, grãos integrais, castanhas e leguminosas, podem ser incorporados à alimentação diária. No entanto, devido a fatores como processamento de alimentos, purificação da água e hábitos alimentares, a suplementação oral é frequentemente recomendada. Compostos de magnésio como óxido, sulfato, fosfato e bicarbonato são comumente utilizados para esse fim (ROMANI, 2018). Um estudo comparativo revelou que o sulfato de magnésio, administrado durante 24 semanas, apresentou resultados significativos na redução da rigidez arterial, avaliada pela velocidade da onda de pulso da artéria carótida à artéria femoral, especialmente em comparação ao citrato e ao óxido de magnésio. Os efeitos adversos observados incluíram flatulência, dor abdominal e diarreia, mas a excreção do composto foi considerada normal (SCHUTTEN *et al.*, 2022). Um outro estudo comparou a administração de diferentes compostos com o magnésio, como potássio e cálcio, e revelou que a suplementação com magnésio em doses inferiores a 300 mg ao dia durante 1 a 3 meses apresentou as maiores reduções na pressão arterial (BEHERS *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

O magnésio é de fundamental importância para o funcionamento adequado do organismo, influenciando diretamente na função vascular, na regulação da pressão arterial e na contração miocárdica. Como abordado, a deficiência desse íon está associada a diversas doenças, sobretudo cardiovasculares, incluindo arritmias, hipertensão e insuficiência cardíaca, que são a principal causa de morte em países em desenvolvimento, como o Brasil.

Os estudos indicam que a suplementação com concentrações adequadas de magnésio é

benéfica e segura, podendo ser utilizada tanto na prevenção quanto no tratamento de doenças cardiovasculares, por via medicamentosa ou via dietética. Alimentos ricos em magnésio, como vegetais verde-escuros, são uma alternativa para prevenção da saúde cardiovascular. Paralelo a isso, é sabido que a suplementação com magnésio pode auxiliar na redução da dependência dos medicamentos anti-hipertensivos. No entanto, o seu uso deve ser avaliado individualmente, visto que existem casos de contraindicação, como na insuficiência renal crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BEHERS, B.J. *et al.* Vitamins and minerals for blood Pressure reduction in the general, normotensive population: a systematic review and meta-analysis of six supplements. *Nutrients*, v. 15, 2023. doi: 10.3390/nu15194223.
- CUNHA, A.R. *et al.* Magnesium and vascular changes in hypertension. *International Journal of Hypertension*, 2012. doi: 10.1155/2012/754250.
- DE BAAIJ, J.H. *et al.* Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological Reviews*, v. 95, 2015. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
- DIMITRIADIS, E. *et al.* Pre-eclampsia. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 9, 2023. doi: 10.1038/s41572-023-00417-6.
- FANG, X. *et al.* Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Medicine*, v. 14, 2016. doi: 10.1186/s12916-016-0742-z.
- FIROZ, M. & GRABER, M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes Res*, v. 14, p. 257, 2001.
- FRITZEN, R. *et al.* Magnesium deficiency and cardiometabolic disease. *Nutrients*, v. 15, 2023. doi: 10.3390/nu15102355.
- GREISING, S.M. *et al.* Systems biology of skeletal muscle: fiber type as an organizing principle. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, v. 4, p. 457, 2012. doi: 10.1002/wsbm.1184.
- HOUSTON, M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Hypertension*, v. 13, p. 843, 2011. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00538.x.
- ISMAIL, A.A.A. *et al.* Chronic magnesium deficiency and human disease; time for reappraisal? *QJM*, v. 111, p. 759, 2018. doi: 10.1093/qjmed/hcx186.
- KOLTE, D. *et al.* Role of magnesium in cardiovascular diseases. *Cardiology in Review*, v. 22, p. 182, 2014. doi: 10.1097/CRD.0000000000000003.
- LEE, S. *et al.* The Relationship between magnesium and endothelial function in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Yonsei Medical Journal*, v. 57, p. 1446, 2016. doi: 10.3349/ymj.2016.57.6.1446.
- LIU, M. *et al.* Magnesium, oxidative stress, inflammation, and cardiovascular disease. *Antioxidants*, v. 9, 2020. doi: 10.3390/antiox9100907.
- MUBAGWA, K. *et al.* Regulation of cation channels in cardiac and smooth muscle cells by intracellular magnesium. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 458, p. 73, 2007. doi: 10.1016/j.abb.2006.10.014.
- PHAM, P.C. *et al.* Hypomagnesemia: a clinical perspective. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, v. 7, p. 219, 2014. doi: 10.2147/IJNRD.S42054.
- ROMANI, A. *et al.* Cell magnesium transport and homeostasis: role of intracellular compartments. *Mineral and Electrolyte Metabolism*, v. 19, p. 282, 1993.
- ROMANI, A.M.P. Beneficial role of Mg²⁺ in prevention and treatment of hypertension. *International Journal of Hypertension*, 2018. doi: 10.1155/2018/9013721.
- SCHUTTEN, J.C. *et al.* Effects of magnesium citrate, magnesium oxide, and magnesium sulfate supplementation on arterial stiffness: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention trial. *Journal of the American Heart Association*, v. 11, e021783, 2022. doi: 10.1161/JAHA.121.021783.
- SOAR, J. *et al.* Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation*, v. 81, p. 1400, 2010. doi: 10.1016/j.resuscitation.2010.08.015.
- TASHIRO, M. *et al.* Magnesium homeostasis in cardiac myocytes of Mg-deficient rats. *PLoS One*, v. 8, e73171, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0073171.
- WABO, T.M.C. *et al.* Association of dietary calcium, magnesium, sodium, and potassium intake and hypertension: a study on an 8-year dietary intake data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrition Research and Practice*, v. 16, p. 74, 2022. doi: 10.4162/nrp.2022.16.1.74.
- WATANABE, M. & KONISHI, M. Intracellular calibration of the fluorescent Mg²⁺ indicator fura-2 in rat ventricular myocytes. *Pflügers Archiv*, v. 442, p. 35, 2001. doi: 10.1007/s004240000499.
- WU, J. *et al.* Circulating magnesium levels and incidence of coronary heart diseases, hypertension, and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition Journal*, v. 16, 2017. doi: 10.1186/s12937-017-.