

**CRISTINA NÁDJA MUNIZ LIMA DE FALCO**

**Redução da densidade de extrassístoles e dos sintomas relacionados após administração de magnésio por via oral**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciência.

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos da Costa Darrieux

**São Paulo**

**2012**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Falco, Cristina Nádja Muniz Lima de

Redução da densidade de extrassístoles e dos sintomas relacionados após administração de magnésio por via oral / Cristina Nádja Muniz Lima de Falco. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Cardiologia.

Orientador: Francisco Carlos da Costa Darrieux

Descritores: 1.Arritmias cardíacas 2.Complexos prematuros 3.Extrassístoles 4.Magnésio 5.Canais iônicos 6.Questionários

USP/FM/DBD-327/12

*“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino.”*

*Leonardo da Vinci.*

**Dedicatória**

---

**“Louva-me desde o nascer ao pôr do sol”- Salmo 113:1-4**

*Dedico este trabalho a **Deus**, quem verdadeiramente conhece todos os corações.*

*Ao meu querido esposo, **Wilson**, companheiro de todas as horas.*

*Aos meus pais, **Paulo** (in memoriam) e **Conceição**, pelos valores morais e religiosos que foram transmitidos.*

*Às minhas filhas **Milena, Mariana e Malu** pelo carinho e apoio incondicional, razão da minha força e determinação, para conseguir realizar os meus sonhos.*

*Aos meus avôs, tios, irmãos e sogros pelo incentivo e a **Romildo**, um irmão que Deus me deu.*

*Aos meus verdadeiros amigos que tiveram uma palavra de estímulo no momento certo.*

*E a todos os pacientes que participaram deste projeto, pela ajuda e confiança, sem as quais tudo isto não seria possível.*

## **Agradecimientos**

---

*“Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha. É porque cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra. Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha e não nos deixa só, porque deixa um pouco de si e leva um pouquinho de nós. Essa é a mais bela responsabilidade da vida e a prova de que as pessoas não se encontram por acaso.”*

*Charles Chaplin*

***Prof. Dr. Francisco Darriéux***

*Principal responsável por este trabalho. Amigo e colega desde a época de Residência, a quem tenho grande admiração pelo caráter, dedicação e competência. Modelo de profissional, sempre me fazendo acreditar que seria possível e mostrando muito conhecimento para traçar cada etapa deste projeto. O meu eterno*  
*Muito Obrigada!*

***Prof. Dr. José Antônio F. Ramíres***

*Pelo incentivo contínuo ao curso de Pós-graduação, e especialmente pelo apoio no início deste trabalho, além dos preciosos ensinamentos no Curso de Didática.*

***Prof. Dr. Cesar Grupí***

*Pelo apoio na execução dos exames de Holter, sempre mostrando disponibilidade para discussão dos casos, dando orientações importantes durante toda a pesquisa e mostrando-me que seria possível persistir neste projeto.*

***Prof. Dr. Eduardo Argentino Sosa***

*Nosso Mestre, pelo aprendizado contínuo.*

***Prof. Dra. Denise T. Hachul e Prof. Dr. Maurício Scanavacca***

*Pelo estímulo e crédito durante o projeto.*

***Prof. Dr. Antônio Carlos Pereira Barreto***

*Um grande exemplo como pessoa, mestre e pesquisador.*

***Dra. Luciana Sacilotto***

*Grande companheira no projeto, sempre incentivando com um entusiasmo contagiante.*

***Prof. Dr. Antônio dos Santos Rocha***

*Professor querido (in memoriam), um dos grandes estimuladores de pesquisa e grande entusiasta do “Magnésio”.*

***Profa. Dra. Maria do Patrocínio Tenório***

*Querida orientadora na Residência de Clínica Médica, modelo de profissional médica e pessoa.*

## **Agradecimentos Especiais**

Às colegas: **Dra. Heli Vieira Brandão e Cátia Moura Galvão**, amigas desde o colegial e com um lugar especial no meu coração.

Ao meu querido irmão **Dr. Leonardo Muniz C. Lima**, que apesar da distância se faz sempre presente. À minha querida cunhada **Aline Lima** pelo carinho e amizade.

À minha grande amiga **Dra. Adélia Azzi Mello** exemplo de médica, mãe e mulher, por todo incentivo.

À minha irmã de coração **Dra. Ângela Ravanini**, e a sua filha, **Dra. Juliana Ravanini** pelo carinho e apoio em todos os momentos.

À minha querida vó **Vira** (in memoriam), por toda dedicação e amor.

Ao Sr. **Darcy Flor**, que desde a época da Residência foi meu fiel companheiro de viagens, acompanhou cada momento de luta como um verdadeiro pai.

*Às minhas queridas secretárias, companheiras de jornada por serem tão solidárias e prestativas às minhas solicitações:  
**Alessandra Manera, Cacilda Motta e Kérolem Inácio.***

*Às secretárias do grupo de Arritmia do InCor: **Roberta e Vanda**, pelo apoio incondicional.*

*Aos funcionários do Holter, **Carlos e Dedé**, pela ajuda na execução dos exames.*

*À equipe da pós-graduação, **Neusa Rodrigues Dini, Juliana Lattari e Eva Malheiros Guiss de Oliveira e Tatiane Lago dos Santos** pelo apoio em todos os momentos do curso, preciosas orientações e muita paciência.*

*A **Rogério Ruscitto**, que realizou todo o trabalho estatístico da Tese com grande competência e carinho.*

*A **Leide** (in memoriam) e **Ângela**, pelo convívio de tantos anos, pelo amor às nossas filhas, permitindo nossas ausências.*

*A cada **Professor (a)** que ministrou as nossas aulas de pós-graduação, pois realmente foram de imenso valor para o meu aperfeiçoamento, além de uma verdadeira lição de vida acadêmica.*

*Pessoas que foram muito importantes na minha caminhada e de alguma maneira contribuíram para minha formação, seja com profissional ou com uma palavra amiga:*

*Dr. Florentino Miranda (in memoriam)*

*Dr. José Abrhãõ Kallás, Dr. Geraldo Bonin*

*Dr. José Jayme Guerreiro Franco*

*José Geraldo B. Romanello*

*Dr. Raji Rezec Ajub*

*Prof. Dr. Paulo Sampaio Gutierrez,*

*Prof. Dr. Luiz Felipe P. Moreira,*

*Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Jr.*

*Prof. Dr. Bruno Caramelli, Prof. Dr. Flávio Tarasoutchi*

*Prof. Dr. Luiz A. Machado Cesar*

*Prof. Dr. Edimar A. Bocchi*

*Prof. Dr. Luiz Francisco Cardoso*

*Dr. Gilberto Decourt e Dra. Eliana Decourt*

*Dr. Manoel Henrique E. Helene, Dra. Geóvana Novaes*

*Dra. Almira Linhares, Profa. Marlete Cunha*

*Profa. Cleuza T. Mistro do Amaral*

*Giselia Barbosa e Dra. Daniela Tarasoutchi.*

## **Sumário**

---

	Pág.
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	
<b>LISTA DE SÍMBOLOS</b>	
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	
<b>LISTA DE TABELAS</b>	
<b>RESUMO</b>	
<b>SUMMARY</b>	
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 Extrassístoles.....	2
1.2 Sintomas.....	4
1.3 Magnésio.....	5
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>12</b>
3.1 Desenhos do Estudo e Participantes.....	13
3.2 Procedimentos.....	13
3.3 Holter.....	14
3.4 Avaliação.....	14
3.5 Análise e Estatística.....	15
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
4.1 Frequência de extrassístoles.....	20
4.2 Sintomas.....	23
4.3 Resultados Laboratoriais.....	25
4.4 Descontinuação do Estudo e Efeitos Adversos.....	28
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>6 LIMITAÇÕES.....</b>	<b>36</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>38</b>
<b>8 ANEXOS.....</b>	<b>40</b>
<b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>50</b>
<b>10 APÊNDICE-PUBLICAÇÃO.....</b>	<b>58</b>

**Listas**

---

## Abreviaturas

<b>CAPPesq</b>	Comissão de Ética em Pesquisa para Análise de Projeto de pesquisa
<b>cols.</b>	Colaboradores
<b>DES</b>	densidade das extrassístoles
<b>DP</b>	desvio padrão
<b>et al.</b>	e outros
<b>ES</b>	extrassístoles
<b>EV</b>	extrassístoles ventriculares
<b>ESSV</b>	extrassístoles supraventriculares
<b>InCor</b>	Instituto do Coração
<b>Mg</b>	Magnésio
<b>P</b>	placebo
<b>PCD</b>	premature complex density
<b>PMg</b>	Pidolato de Magnésio
<b>PsVC</b>	Premature supraventricular complexes
<b>PVC</b>	Premature ventricular complexes
<b>PVM</b>	Prolapso de Valva Mitral
<b>TRPM</b>	Transient Receptor Potential Melastation

## **Símbolos**

<b>=</b>	igual a
<b>&gt;</b>	maior que
<b>≥</b>	maior ou igual que
<b>±</b>	mais ou menos
<b>&lt;</b>	menor que
<b>≤</b>	menor ou igual que
<b>%</b>	percentagem
<b>X</b>	vezes

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1</b> Sistema de pontuação para avaliar a melhora dos sintomas antes e depois das drogas em ambos os grupos (placebo e pidolato de magnésio).....	15
<b>Figura 2</b> Distribuição dos pacientes de acordo com a porcentagem de melhora na densidade de extrassístoles após 30 dias no grupo placebo e pidolato de magnésio.....	22
<b>Figura 3</b> Box-plot da densidade de extrassístoles por tempo, antes e depois do tratamento, segundo cada grupo: pidolato de magnésio e placebo.....	23
<b>Figura 4</b> Porcentagem de pacientes que apresentaram melhora dos sintomas: Sim ou Não, de acordo com o grupo de tratamento.....	24
<b>Figura 5</b> Porcentagem de pacientes que apresentaram melhora do escore de sintomas. Menor que 02 pontos e maior que 02 pontos.....	25
<b>Figura 6</b> Níveis séricos de magnésio antes e no 15 <sup>o</sup> e 30 <sup>o</sup> dia de tratamento em placebo (linha preta) e no pidolato de magnésio (linha vermelha).....	27
<b>Figura 7</b> Níveis séricos de potássio antes e no 15 <sup>o</sup> e 30 <sup>o</sup> dia de tratamento em placebo (linha preta) e no pidolato de magnésio (linha vermelha).....	27

## Lista de Tabelas

	Pág.
<b>Tabela 1</b> Características basais dos pacientes estudados.....	18
<b>Tabela 2</b> Idade, Percentual de Melhora e Variação na Densidade de ES e ESSV após 30 dias.....	19
<b>Tabela 3</b> Variação das densidades de extrassístoles, Magnésio e Potássio basais.....	20
<b>Tabela 4</b> Evolução clínica após 30 dias.....	21
<b>Tabela 5</b> Variação na Densidade de ES, EV e ESSV pré e pós.....	22
<b>Tabela 6</b> Descrição do potássio e magnésio nos pacientes segundo grupos e momentos.....	26

**Resumo**

---

Falco, CNML. Redução da densidade de extrassístoles e dos sintomas relacionados após administração de magnésio por via oral. (Tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

**Introdução:** As extrassístoles ventriculares e supraventriculares (EV e ESSV) são frequentes e muitas vezes sintomáticas. O íon magnésio (Mg) desempenha um papel importante na fisiologia do potencial de ação transmembrana celular e do ritmo cardíaco. **Objetivo:** Avaliar se a administração do Pidolato de Magnésio (PMg) em pacientes com EV e ESSV é superior ao placebo (P) na melhora dos sintomas e densidade das extrassístoles (DES). **Métodos:** Estudo duplo-cego, randomizado, com 90 pacientes sintomáticos consecutivos, com mais de 240/EV ou ESSV ao Holter de 24 horas e selecionados para receber P ou PMg. Para avaliar a melhora da sintomatologia, foi feito um questionário categórico e específico de sintomas relacionado às extrassístoles. Foi considerada significativa uma redução de mais de 70% na DES por hora após o tratamento. A dose do PMg foi de 3,0g/dia por 30 dias, equivalente a 260mg do elemento Mg. Nenhum paciente tinha cardiopatia estrutural ou insuficiência renal. **Resultados:** Dos 90 pacientes estudados, 49 eram do sexo feminino (54,4%). A faixa etária variou de 16 a 70 anos. No grupo PMg, 77,8% dos pacientes tiveram redução maior que 70%, 6,7% deles entre 50% a 70% e, somente 13,3% dos pacientes com redução menor que 50% na DES. No grupo P, 44,4% dos pacientes tiveram melhora de apenas 30% na frequência de extrassístoles ( $p < 0,001$ ). A melhora dos sintomas foi alcançada em 91,1% dos pacientes do grupo PMg, comparada com somente 15,6% do grupo P ( $p < 0,001$ ). **Conclusão:** A suplementação de Mg por via oral reduziu a DES, resultando em melhora dos sintomas. Estudos clínicos e moleculares são necessários para avaliar o Mg intracelular e orientar quanto às necessidades diárias deste íon, evidenciar as prováveis deficiências e esclarecer melhor como prevenir e tratar pacientes com extrassístoles sintomáticas e sem cardiopatia estrutural.

Descritores:1. Arritmias cardíacas 2.Complexos prematuros 3.Extrassístoles  
4.Magnésio 5.Canais iônicos 6.Questionários

**Summary**

---

Falco, CNML. Successful improvement of frequency and symptoms of premature complexes after oral Magnesium administration (thesis). São Paulo: School of Medicine, University of São Paulo; 2012.

**Introduction:** Premature ventricular and supraventricular complexes (PVC and PsVC) are frequent and often symptomatic. The magnesium (Mg) ion plays a role in the physiology of cell membranes and cardiac rhythm. **Objective:** We evaluated whether the administration of Mg Pidolate (MgP) in patients with PVC and PsVC is superior to placebo (P) in improving symptoms and arrhythmia frequency. **Methods:** Randomized double-blind study with 90 consecutive symptomatic patients with more than 240 PVC or PsVC on 24-hour Holter monitoring who were selected to receive placebo or MgP. To evaluate symptom improvement, a categorical and a specific questionnaire for symptoms related to PVC and PsVC was made. Improvement in premature complex density (PCD) per hour was considered significant if percentage reduction was  $\geq 70\%$  after treatment. The dose of MgP was 3.0 g/day for 30 days, equivalent to 260mg of Mg element. None of the patients had structural heart disease or renal failure. **Results:** Of the 90 patients, 49 were female (54,4%). Ages ranged from 16 to 70 years old. In the MgP group, 77.8% of patients had a PCD reduction  $>70\%$ , 6,7% of them from 50% to 70%, and only 13.3%  $<50\%$ . In the P group, 44,4% showed slight improvement,  $<30\%$ , in the premature complexes frequency ( $p < 0.001$ ). Symptom improvement was achieved in 91.1% of patients in the MgP group, compared with only 15.6% in the P group ( $p < 0.001$ ). **Conclusions:** Oral Mg supplementation decreases PCD, resulting in symptom improvement. Clinical and molecular studies are needed to evaluate intracellular Mg and develop better targets for the daily needs of this ion, show probable deficiencies, and explain how to prevent and better treat patients with symptomatic premature ventricular, and supraventricular complexes and no apparent heart disease.

Descriptors: 1. Cardiac arrhythmias 2. Premature complexes 3. Extrasystoles  
4. Magnesium 5. Ion channels 6. Questionnaires

## **1 Introdução**

---

## 1.1. Extrassístoles

As extrassístoles (ES) são arritmias frequentes e muitas vezes sintomáticas. A prevalência das ES pode chegar até 50% da população geral, quando avaliadas por outros métodos complementares de rastreamento diagnóstico, tais como o teste ergométrico ou o ECG dinâmico de 24 horas (Holter)<sup>1</sup>, aumentando com a faixa etária<sup>2,3,4,5</sup>. A incidência desta arritmia pode variar de 31% em grupos de 20 a 39 anos, 68% de 40 a 59 anos e até 84% na faixa etária de 60 a 79 anos<sup>3</sup>. Os estudos demonstram que a maioria (aproximadamente 80%) dos pacientes apresenta menos de uma ES ventricular (EV) por hora, geralmente monomórfica e isolada<sup>2,3</sup>.

Com relação à gênese das extrassístoles, não existe consenso quanto a um único mecanismo. Os três mecanismos principais já foram descritos: automatismo anormal, atividade deflagrada e reentrada. O aumento do automatismo de um determinado grupo de células automáticas pode gerar a extrassístole por conseguir atingir precocemente o limiar de excitabilidade, por exagero de sua despolarização diastólica, em relação às células do marcapasso habitual. Contudo, este mecanismo não explica as extrassístoles ventriculares monomórficas, que apresentam dependência do ciclo básico. Baseado no conceito de reentrada, a ES poderia ocorrer em consequência a um bloqueio unidirecional transitório, à entrada do estímulo em determinada zona do miocárdio. Outra possível explicação se baseia nos princípios do fenômeno de Wedensky, que é a modificação da relação entre

os níveis de potencial diastólico máximo e de limiar de excitabilidade, induzida por um bloqueio à propagação do impulso elétrico no miocárdio. Esta última hipótese correlaciona-se com os atuais conceitos da eletrofisiologia cardíaca. O bloqueio, protegendo o grupo celular da excitação propagada, permitiria que essas células tivessem tempo necessário para atingir espontaneamente aquele limiar, por sua despolarização diastólica. Desta forma, estando as células vizinhas já repolarizadas, um novo estímulo, precoce, se propagaria a partir deste foco<sup>6</sup>.

As extrassístoles podem ocorrer em indivíduos normais, sem nenhuma evidência de doença cardíaca. GAVALLARDIN et al. descreveram<sup>7</sup>, em 1922, pela primeira vez, casos de pacientes com EV monomórficas e taquicardia ventricular não sustentada repetitiva, com a mesma morfologia das ES, sem cardiopatia estrutural demonstrável, que apresentaram uma evolução benigna. Em 1962, Hiss<sup>8</sup>, examinando 122.043 aviadores sadios, registrou a presença de EV em 952 deles, equivalendo a uma incidência de 0,78% na população normal. Jouven et al.<sup>9</sup>, analisaram 6.101 homens franceses assintomáticos e sem cardiopatia e verificaram, por meio de teste ergométrico, a presença de extrassístoles frequentes, inclusive bigeminismo, trigeminismo e salvas, em 138 deles(2,3%). Contudo, após um seguimento médio de 23 anos, verificaram que a complexidade das ES poderia estar relacionada com uma maior probabilidade de eventos cardíacos. Wajngarten et al<sup>4</sup>, selecionaram 26 homens, com vida ativa e idade entre 70 a 81 anos e constataram que 20 deles (76,9%), tinham ES; nenhum deles era sintomático ou apresentou doença cardíaca em 40±7,2 meses de seguimento.

## 1.2 Sintomas

Os sintomas relacionados à manifestação das extrassístoles podem ser muito incômodos ou mesmo incapacitantes. São percebidos como sensação de “falha”, palpitações, dispneia, tosse, tontura, dor precordial atípica e pré-síncope<sup>1,10</sup>, afetando a qualidade de vida dos pacientes. Podem ser, em alguns casos, muito intensos, deixando os pacientes inseguros, sendo comumente descritos como sintomas da síndrome do pânico. Estes sintomas são mais percebidos geralmente quando a DES é alta. Contudo, em alguns casos a sintomatologia é intensa, sem necessariamente haver uma alta densidade desta arritmia. O tratamento convencional com medicações antiarrítmicas ou mesmo o apoio psicológico podem ser eficazes em alguns casos, entretanto podem ser frustrantes em outras situações<sup>11</sup>. O tratamento com fármacos antiarrítmicos, em pacientes sem cardiopatia estrutural, pode ainda ter um potencial pró-arrítmico<sup>12</sup>. Nos pacientes assintomáticos e com coração estruturalmente normal, na maioria das vezes não é essencial qualquer intervenção. Logo, são necessárias novas abordagens de tratamento das extrassístoles, visando melhorar principalmente os sintomas.

### 1.3 Magnésio

As arritmias extrassistólicas têm relação direta com a excitabilidade das células cardíacas, sendo influenciadas pelo equilíbrio dos eletrólitos no fluido intracelular. De particular relevância é a interação entre o magnésio (Mg) e o cálcio (Ca) na regulação da permeabilidade dos nervos e das células musculares<sup>13,14,15</sup>, e na bomba ATPase – Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup><sup>14,15</sup>. Por agir na fisiologia das membranas celulares, o magnésio torna-se muito importante para a manutenção do ritmo cardíaco regular<sup>14,15</sup>.

O magnésio é um elemento químico que possui o símbolo Mg, número atômico 12 (12 prótons e 12 elétrons) e massa atômica de 24 u. Pertence à família dos metais alcalino-terrosos, e se localiza no grupo 2A da tabela periódica dos elementos<sup>16</sup>. Nas condições ambientais, é sólido e constitui o sexto elemento mais abundante na crosta terrestre (2,76%) e o terceiro no mar. Na superfície da terra, está presente na forma mineral e pode ser extraído de materiais rochosos como: dolomita, magnesita<sup>16</sup>, serpentina e olivina. No mar, encontra-se dissolvido na água dos oceanos. O Mg é um catalisador de reações orgânicas<sup>16</sup> e também pode ser usado para fabricação de fogos de artifícios, lâmpadas e ainda está presente nos flashes fotográficos. É encontrado de forma natural na pigmentação verde das plantas (clorofila) e é um elemento químico essencial para o homem<sup>17</sup>.

O magnésio é o segundo cátion mais abundante no meio intracelular<sup>14,15,17,18,19</sup>, depois do íon potássio, e o quarto mais abundante do corpo<sup>14,15,17,18</sup>. Desempenha papel de importância na atividade de coenzimas e reações que dependem de ATP<sup>14,15,17,20</sup>, na síntese de proteínas e DNA

e na regulação dos canais iônicos<sup>21</sup>. Quase metade do Mg corpóreo está intracelular e a outra metade no tecido ósseo<sup>19</sup>. Menos de 1% do Mg é encontrado no sangue<sup>15,19,22,23</sup> e aproximadamente 0,3% no soro<sup>22,23</sup>. A deficiência de magnésio refere-se à depleção dos estoques corpóreos totais, enquanto hipomagnesemia significa baixa concentração sérica de Mg (normal-1,9 a 2,5 mg/dl).

A homeostase deste íon depende de um balanço entre a quantidade que é absorvida no trato gastrointestinal, a troca tecidual (principalmente o tecido ósseo) e a que é excretada nos rins<sup>24</sup>. Pouco se conhece sobre os mecanismos moleculares que regulam o transporte transmembrana de Mg. Contudo, existem transportadores e trocadores deste íon, dentre eles os trocadores  $\text{Na}^+/\text{Mg}^{++}$  e o trocador  $\text{Mg}^{++}/\text{Ca}^{++}$ , que são dependentes de gradiente eletroquímico. Segundo Flatman<sup>21</sup>, há sítios de ligações que selecionam a troca de magnésio por cálcio dependente de ATP. Quanto aos transportadores, os mais estudados recentemente são os canais do tipo TRPM (Transient Receptor Potential Melastation), em especial os TRPM6, importante regulador da homeostase do Mg, que é um transporte transcelular. A ausência ou mau funcionamento destes canais (TRPM6) resultam em severa hipomagnesemia<sup>24</sup>. A paracelina 1 (claudina 16), que é um transportador paracelular, uma tight-junction da família das claudinas. Mutações nas paracelinas estão associadas a uma doença hereditária conhecida como FHHNC (hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis), caracterizada por uma perda excessiva de Mg e Ca, levando a um estágio final da doença renal<sup>24</sup>.

A absorção de magnésio ocorre por duas vias distintas no intestino:

a ativa transcelular (pelos canais) e a passiva paracelular, sob condições fisiológicas, sendo esta última a mais utilizada<sup>24</sup>. Já a nível renal, 80% do Mg filtrado é reabsorvido passivamente no túbulo proximal e no ramo grosso ascendente da alça de Henle pela paracelina 1 e a menor parte, de 5 a 10%, é reabsorvido no túbulo contorcido distal por uma via transcelular ativa, pelo canal TRPM6<sup>24</sup>. Aproximadamente 6% do Mg total filtrado é excretado<sup>17,19</sup>, entretanto, na presença de hipomagnesemia, este valor pode ser reduzido para 0,5 a 1%, para conservar o estoque deste íon<sup>24</sup>. A maioria da reserva corporal do Mg (>50%) está no esqueleto como parte da estrutura hidroxiapatita cristalina<sup>24,25,26</sup> e cerca de 30% nos músculos<sup>14</sup>. O estoque total de Mg tem pobre correlação com os níveis séricos, ou seja, o nível sérico pode estar normal na presença de baixos estoques intracelulares<sup>17,19,27,28</sup>. Deste modo, as deficiências intracelulares muitas vezes não são diagnosticadas<sup>14</sup>.

O modo de vida caracterizado pelo estresse, dieta pobre em micronutrientes, treinamentos físicos intensos, privação de sono e uso de alguns medicamentos (diuréticos, aminoglicosídeos, ciclosporina, teofilina), favorecem a deficiência de Mg. Altas concentrações de catecolaminas causam a saída do magnésio das células e podem ser um dos fatores que contribuem para hipomagnesemia, especialmente em cirurgias cardíacas e na insuficiência cardíaca congestiva<sup>14</sup>. Este íon é encontrado principalmente em sementes, cereais, frutas secas e nas leguminosas; contudo, o processamento desses alimentos diminui a sua concentração. Na população geral, esta deficiência de Mg provavelmente ocorre devido à ingestão de

quantidades menores<sup>17,29</sup> que a necessidade para manter valores intracelulares adequados e, na população idosa, por diminuição do apetite<sup>17</sup>.

O alcoolismo é uma causa comum de hipomagnesemia, com uma incidência de até 30%<sup>14,30</sup> e os mecanismos que contribuem para a depleção de magnésio são: desnutrição, má absorção devido á esteatorreia (pancreatite crônica) ou hepatopatia, perda por vômito ou diarreia, deficiência de vitamina D, depleção de fosfato e hiperaldosteronismo secundário à doença hepática e disfunção renal tubular<sup>14,31</sup>. Os pacientes diabéticos, tipo I e II, também têm uma maior deficiência deste íon (25 a 39%)<sup>32</sup>, devido a maior excreção por diurese osmótica e, adicionalmente, por um defeito tubular específico<sup>14,33</sup>.

A hipermagnesemia é mais dificilmente encontrada e ocorre devido à ingestão, em excesso, de sais de magnésio ou de drogas contendo este íon, principalmente quando a função renal está deprimida. Quanto aos sinais e sintomas da hipermagnesemia, os mais comuns são: confusão, letargia, depressão respiratória, ausência de reflexos tendinosos, fraqueza muscular, hipotensão, bradicardia, náuseas e vômitos<sup>14, 15</sup>.

A ingestão de magnésio nos Estados Unidos tem sofrido declínio durante os últimos cem anos<sup>17</sup>, provavelmente pelo aumento do consumo de alimentos processados (industrializados)<sup>17,27,34</sup>, podendo ser este um fator no diagnóstico da deficiência do Mg. A deficiência de magnésio está associada às doenças cardiovasculares, inclusive as arritmias<sup>17</sup>. Tentar esclarecer o papel da deficiência do magnésio na progressão de diversas doenças, assim como o benefício da suplementação deste íon na prevenção e tratamento dessas enfermidades, tem sido um desafio na literatura<sup>17</sup>. Um

destes desafios se refere ao tratamento de pacientes com extrassístoles na ausência de cardiopatia estrutural, sem a necessidade de fármacos antiarrítmicos convencionais, que podem ser deletérios ou mal tolerados em alguns casos.

## **2 Objetivos**

---

O objetivo desta pesquisa foi avaliar se a administração do Pidolato de Magnésio (PMg) em pacientes com coração estruturalmente normal e extrassístoles ventriculares (EV) e/ou extrassístoles supraventriculares (ESSV) é superior ao uso de placebo na melhora dos sintomas e redução da densidade das arritmias; bem como se a melhora dos sintomas está relacionada à redução significativa na densidade destas arritmias.

### **3 Material e Métodos**

---

### **3.1 Delineamento do Estudo e Participantes**

Os pacientes foram selecionados pela Unidade de Arritmia do Instituto do Coração (InCor), da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Clínica Core Vita-SP. Foram incluídos pacientes sintomáticos e com mais de 240 EV ou ESSV por dia ao Holter de 24 horas (ou mais que 10/h). Os critérios de exclusão foram: pacientes com insuficiência renal, cardiopatia estrutural, demonstrável ao ecocardiograma, (exceto prolapso de valva mitral - PVM- sem regurgitação), ou uso de drogas concomitantes. O trabalho foi aprovado pelos comitês de ética dos centros participantes sob o número CAPPesq. N° 0613/10.

### **3.2 Procedimentos**

Todos os pacientes foram avaliados por ecocardiograma transtorácico e não apresentaram doença cardíaca estrutural, assim como a dosagem dos eletrólitos (magnésio, sódio, cálcio e potássio) e a função renal também eram normais. A estimativa da taxa de filtração glomerular foi calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault<sup>35</sup>. Após assinatura do termo de consentimento, todos os pacientes foram randomizados para receber placebo (P) ou Pírolato de Magnésio (PMg), de forma duplo-cega.

A dose de PMg foi de 3,0g/dia por 30 dias, o equivalente a 260mg do elemento Mg. As dosagens séricas do magnésio, sódio, cálcio e potássio foram feitas antes, no 15° e no 30° dia após a randomização.

### **3.3 Holter**

O Holter de 24 horas (03 canais) foi realizado antes e após 30 dias de uso das medicações. A contagem das extrassístoles foi realizada de acordo com o protocolo da Instituição. Para a definição de densidade de extrassístoles (DES), foi realizada a divisão do número total de extrassístoles atriais e ventriculares contadas no Holter pelo número de horas da gravação.

### **3.4 Avaliação**

As visitas de seguimento foram feitas na randomização, após 15 e 30 dias. Para avaliar a melhora da sintomatologia, foi feito um questionário específico de sintomas relacionados às extrassístoles com as seguintes questões: 1-Falhas ou “trancos” no tórax; 2-Tosse com palpitações; 3-Tontura; 4-Dispneia; 5-Sudorese e/ou dor no peito. De acordo com a frequência dos sintomas, foi realizada uma pontuação que resultou em um escore (fig.1). Para esse escore, só foi considerado melhora, caso o paciente apresentasse redução de pelo menos duas categorias, como por

exemplo: estava no escore IV antes do tratamento e migrou para o escore II ou I após o tratamento. Além disto, foi feita uma classificação categórica com questionamento aos pacientes a fim de saber se houve melhora dos sintomas, sendo as respostas apenas “sim” ou “não”.

Pergunta	Pontos
Falhas ou “trancos” no tórax	
Tosse com palpitações	
Tontura	
Dispneia	
Sudorese e/ou dor no peito	
Total	

**Pontos**  
**A - Ausente (nenhuma vez) - 0 ponto**  
**B - Pouco frequentes (1 a 5 vezes/dia) - 1 ponto**  
**C - Frequentes (6 a 20 vezes/dia) - 2 pontos**  
**D - Muito frequentes ( $\geq 21$  vezes/dia) - 3 pontos**

**Escore de “Qualidade de Vida”**  
**Classificação de acordo com a frequência de sintomas**  
**I - Assintomático - 0 pontos**  
**II - Pouco Sintomático - 01 a 05 pontos**  
**III - Moderadamente Sintomático - 06 a 11 pontos**  
**IV - Bastante Sintomático - mais de 12 pontos**

**Figura 1.** Sistema de pontuação para avaliar a melhora dos sintomas antes e depois das drogas em ambos os grupos (placebo e pidolato de magnésio).

### 3.5 Análise Estatística

Para atender aos objetivos do estudo, as variações percentuais de DES/hora foram calculadas, sendo que foi considerado critério de sucesso, após o tratamento, os percentuais de redução maiores ou iguais a 70% ao Holter de 24 horas. Foram descritos os percentuais de variação da densidade de extrassístoles/hora com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo) segundo grupos, e comparados os valores entre os grupos, com uso de teste Mann-Whitney<sup>36</sup>. A melhora na DES, nos sintomas e a melhora relatada foram descritas segundo grupos

com uso de frequências absolutas e relativas. A existência de associação entre os grupos e a melhora de cada critério foi feita por meio de testes exatos de Fisher<sup>36</sup>. O valor de  $p$  de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Os valores de magnésio e potássio foram descritos pré-medicação, 15 e 31 dias em uso da medicação, por grupos. Foram comparados os valores entre grupos e momentos, com uso de análises de variâncias com medidas repetidas e dois fatores<sup>37</sup>.

Um poder estatístico de 80% foi escolhido para detectar a redução de 60% dos sintomas com o grupo PMg e 30% no grupo P, com intervalo de confiança de 95%.



Noventa pacientes foram estudados no período entre outubro de 2010 e janeiro de 2012. Ambos os grupos eram similares nas características basais. A idade média foi de 48,11 anos no grupo PMg e 48,18 anos no grupo placebo (Tabelas 1 e 2). Dos pacientes estudados, 49 pacientes eram do sexo feminino (54,4%) e dezoito eram portadores de PVM, todos sem refluxo valvar, sendo dez do grupo PMg e oito do placebo (Tabela 1). A descrição dos percentuais de variação da densidade de extrassístoles/hora (EV e ESV) basais está nas tabelas 1 e 3. A média das extrassístoles em 24 horas em ambos os grupos foi maior que 4.955 ES/dia.

**Tabela 1.** Características basais dos pacientes estudados

<b>Características</b>	<b>PMg</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>Sexo Feminino ,n (%)</b>	25 (55,6%)	24 (53,3%)	0,832
<b>Idade, (±DP) #</b>	48,11 ± 17,22	48,18 ± 13,02	0,984
<b>Prolapso de Mitral</b>	10 (22,2 %)	8 (17, 8%)	0,598
<b>Densidade de ES *</b>	120,88	158,42	0,696
<b>Densidade de EV</b>	78,46	109,75	0,495
<b>Densidade de ESSV</b>	3,5	7,33	0,611
<b>Magnésio mg/dl #</b>	2,05 ±0,13	2,11±0,0,32	0,454
<b>Potássio mEq/L #</b>	4,19±0,32	4,27±0,35	0,303

\*Densidade de ES/EV/ESSV: extrassístoles por hora (mediana). # média;desvio-padrão.

**Tabela 2.** Idade, Percentual de Melhora e Variação na Densidade de ES e ESSV após 30 dias

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	P
Idade	Placebo	48,18	13,02	49,0	19,0	70,0	45	0,984*
	PMg	48,11	17,22	50,0	16,0	79,0	45	
Percentual de melhora na densidade de EV	Placebo	- 44,89	155,77	0,87	- 831,71	78,35	36	<0,001
	PMg	50,72	215,23	95,70	-1250,00	100,00	39	
Percentual de melhora na densidade de ESSV	Placebo	-190,97	661,77	- 4,89	-2840,00	75,00	20	0,001
	PMg	-117,17	623,48	61,66	-3025,00	100,00	34	
Percentual de melhora densidade ES	Placebo	-44,14	140,70	-2,73	-794,69	19,13	45	<0,001
	PMg	77,94	27,58	86,76	-7,73	100,00	45	
Variação na densidade de EV	Placebo	- 408,61	1824,92	25,5	-7502	2008	36	<0,001
	PMg	5091,77	8750,16	1279	- 123	38556	39	
Variação na densidade de ESSV	Placebo	- 764,90	1932,91	- 6	- 8699	170	21	<0,001
	PMg	1376,58	2681,43	52	- 242	10801	38	

\* Resultado do teste t-Student  
Resultado do teste Mann-Whitney

**Tabela 3.** Variação das Densidades de Extrassístoles, Magnésio e Potássio basais

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	P
Densidade pré/hora*	Placebo	246,28	256,88	158,42	12,08	1022,25	45	0,696
	PMg	318,96	406,36	120,88	21,08	1616,00	45	
EV pré*	Placebo	206,94	254,21	109,75	8,08	1022,25	37	0,495
	PMg	237,36	375,35	78,46	0,08	1616,83	40	
ESSV pré*	Placebo	163,14	238,81	7,33	0,00	665,21	21	0,611
	PMg	97,65	203,25	3,5	0,00	834,13	40	
Potássio pré	Placebo	4,27	0,35	4,2	4	5	45	0,303
	PMg	4,19	0,32	4,1	4	5	45	
Magnésio pré	Placebo	2,11	0,32	2	2	4	45	0,454
	PMg	2,05	0,13	2	2	2	45	

\* Densidade de ES/EV/ESSV: extrassístoles por hora

#### 4.1 Frequência de Extrassístoles

No grupo PMg, 77,8% dos pacientes tiveram redução maior que 70%; 6,7% deles entre 50% a 70% e, somente 13,3% dos pacientes com redução menor que 50% na DES. No grupo P, 44,4% dos pacientes tiveram melhora de apenas 30% na frequência de extrassístoles e nenhum deles teve melhora maior que 70%. No grupo placebo, 55,6% dos pacientes apresentaram piora na DES, enquanto no grupo PMg apenas 1 paciente (2,2%) apresentou piora da mesma (Tabela 4/Figura 2). Os pacientes que utilizaram PMg apresentaram uma redução em mediana de 86,76% na DES, ao passo que o grupo que recebeu placebo teve um aumento mediano de 2,73% na DES ( $p < 0,001$ ) (Tabela 4/Figura 3). Esta diferença foi também consistente tanto para EV quanto para ESSV ( $p < 0,001$ ), (Tabelas 2, 4 e 5).

Apenas seis pacientes (13,3%) apresentaram uma pequena melhora na DES (<50%) no grupo PMg, contudo três destes pacientes (6,6%) apresentaram melhora nos sintomas, apesar da melhora não significativa na densidade de extrassístoles.

**Tabela 4.** Evolução clínica após 30 dias

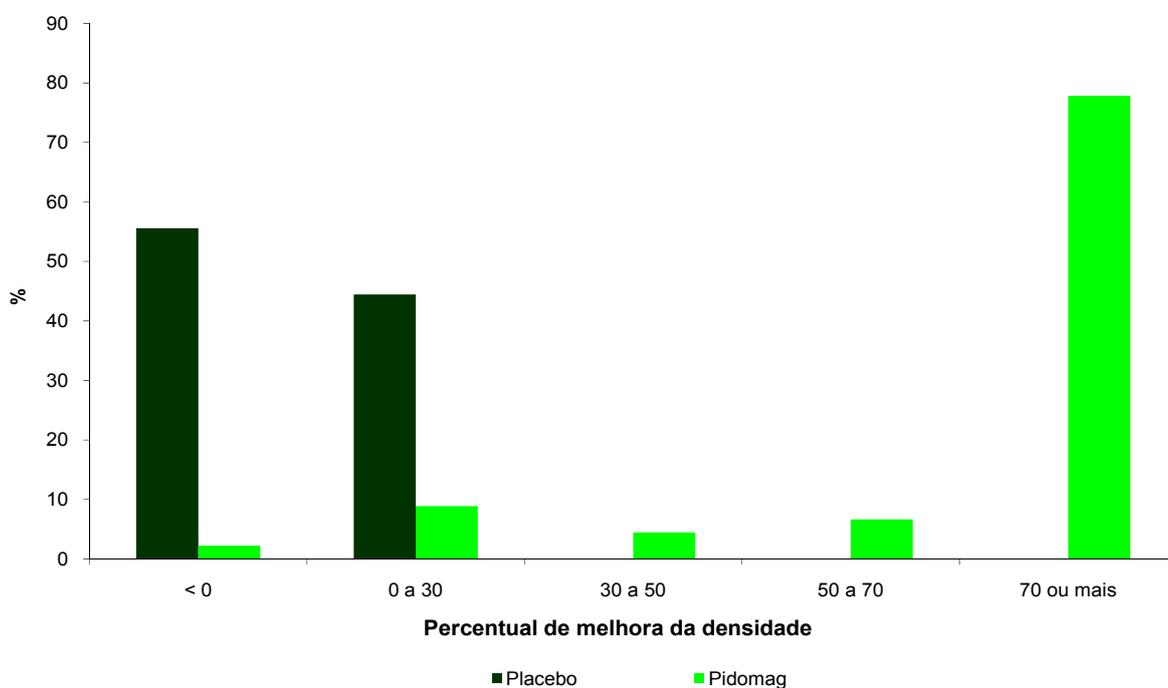
Variável	PMg	Placebo	P
<b>Melhora da DES, n (%)</b>			< 0,001
< 0%	1 (2,2%)	25 (55,6%)	
0 a 30%	4 (8,9%)	20 (44,4%)	
30 a 50%	2 (4,4%)	0 (0,0%)	
50 a 70%	3 (6,7%)	0 (0,0%)	
70% ou mais	35 (77,8%)	0 (0,0%)	
<b>Melhora dos sintomas, n (%)</b>			< 0,001
Não	4 (8,9%)	39 (86,7%)	
Sim	41 (91,1%)	6 (13,3%)	
<b>Melhora do escore, n (%)</b>			< 0,001
Menos que dois pontos	4 (8,9%)	38 (84,4%)	
Dois pontos ou mais	41 (91,1%)	7 (15,6%)	
Redução da DES, %*	86,76	-2,73	<0,001
Redução na densidade EV	95,70	0,87	<0,001
Redução na densidade ESSV	61,66	-4,89	<0,001
Magnésio, mg/dl**	2,09±0,10	2,09±0,11	<0,508
Potássio, mEq/L	4,17±0,25	4,28±0,31	<0,130

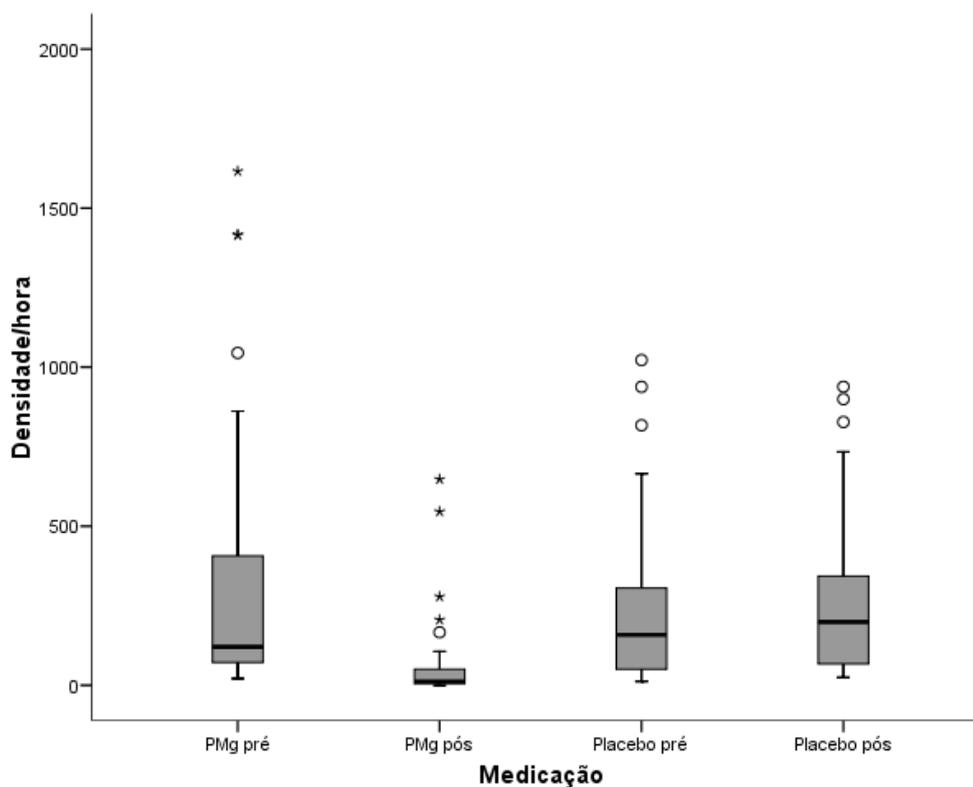
\*Densidade de ES/EV/ESV: extrassístoles por hora-Mediana

\*\*Valores de Mg e K-Média

**Tabela 5.** Variação na Densidade de ES, EV e ESSV pré e pós .

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N
Densidade ES pré/hora	Placebo	246,28	256,88	158,42	12,08	1022,25	45
	PMg	318,96	406,36	120,88	21,08	1616,00	45
Densidade ES pós/hora	Placebo	275,00	255,87	199,29	24,83	938,58	45
	PMg	61,24	130,23	12,17	0,00	647,83	45
Densidade EV pré/dia	Placebo	4966,65	6100,92	2634,00	194	24534	37
	PMg	5696,55	9008,39	1883,00	2	38804	40
Densidade EV pós/dia	Placebo	5443,56	5683,81	4211,00	42	22526	36
	PMg	606,65	1174,33	164,50	0	6677	40
Densidade ESSV pré/dia	Placebo	3915,29	5731,41	176,00	0	15965	21
	PMg	2343,58	4877,95	84,00	0	20019	40
Densidade ESSV pós/dia	Placebo	4591,09	6683,73	785,00	1	19861	22
	PMg	960,82	3230,35	51,00	0	15548	39

**Figura 2.** Distribuição dos pacientes de acordo com a porcentagem de melhora na densidade de extrassístoles após 30 dias no grupo placebo e pídomag.

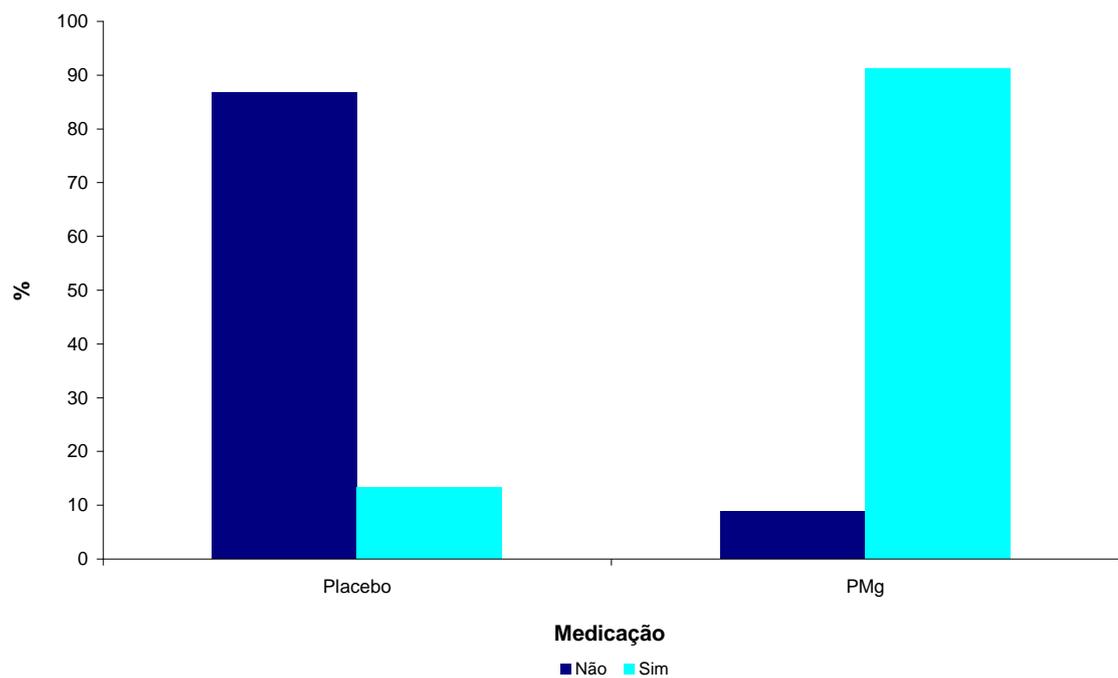


**Figura 3.** Box-plot da densidade de extrassístoles por tempo, antes e depois do tratamento, segundo cada grupo: pidolato de magnésio e placebo.

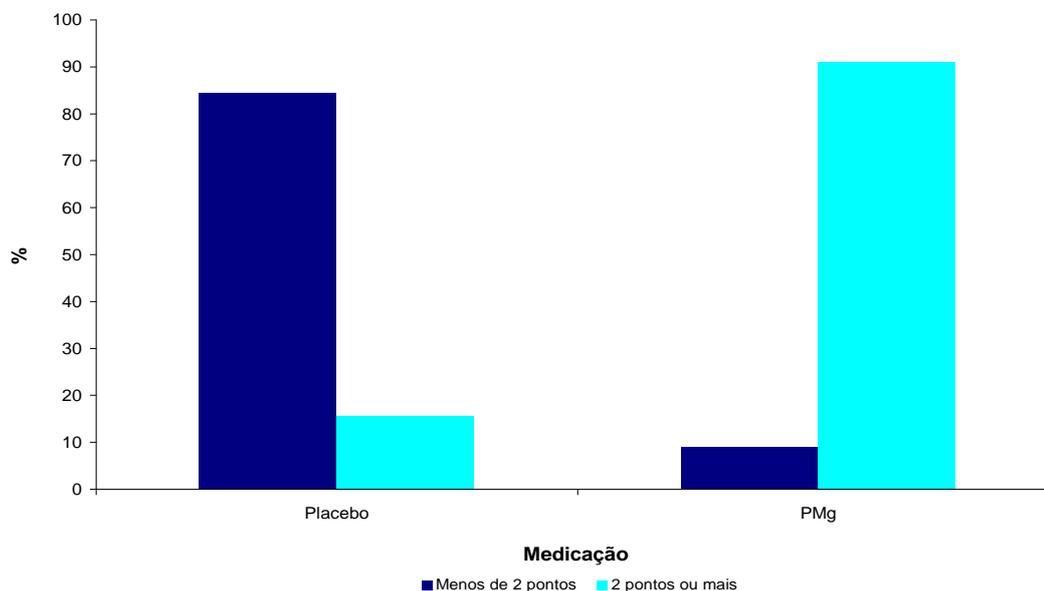
## 4.2 Sintomas

Dos 45 pacientes que utilizaram placebo, apenas 07 (15,6%) apresentaram melhora dos sintomas (pelo critério de escore), enquanto no grupo PMg a melhora foi de 91,1% ( $p < 0,001$ ) (Tab. 4). Quanto à variável categórica, houve melhora dos sintomas em 41 (91,1%) pacientes no grupo PMg, em contraste com apenas 06 (13,3%) no grupo placebo ( $p < 0,001$ ) (Tab. 4). As Figuras 4 e 5 demonstram a superioridade dos percentuais de

melhora dos sintomas nos pacientes que utilizaram PMg em comparação aos que utilizaram placebo.



**Figura 4.** Porcentagem de pacientes que apresentaram melhora dos sintomas: Sim ou Não, de acordo com o grupo de tratamento.



**Figura 5.** Porcentagem de pacientes que apresentaram melhora do escore de sintomas. Menor que 02 pontos e maior que 02 pontos.

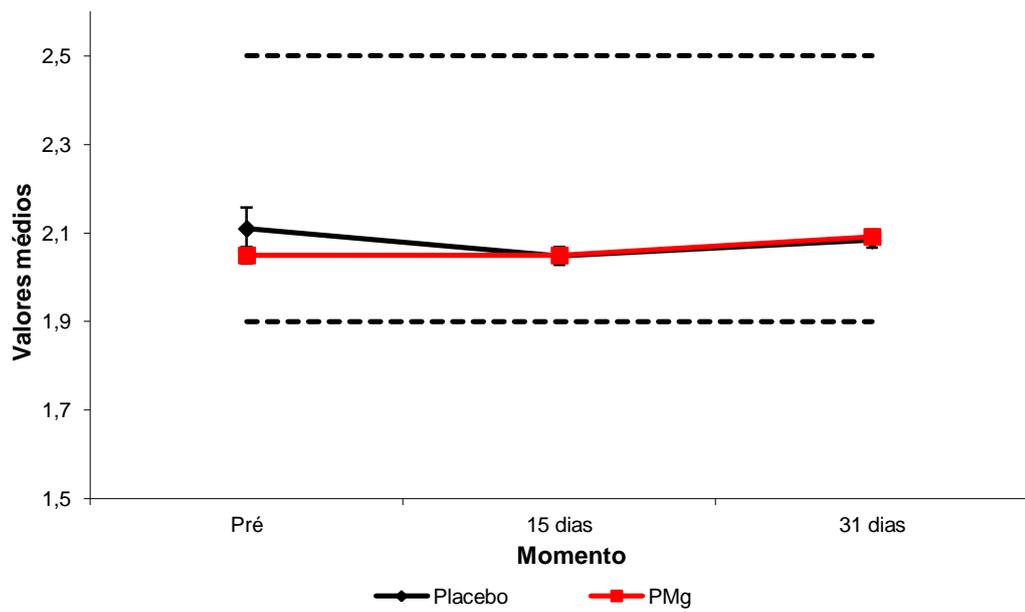
### 4.3 Resultados Laboratoriais

Não ocorreram alterações significativas nas dosagens séricas de magnésio, potássio, sódio e cálcio durante o estudo em ambos os grupos. Não houve diferença estatística nas análises séricas do magnésio entre os grupos ( $p=0,508$ ) e nem entre os momentos ( $p=0,173$ ), assim como o potássio sérico não apresentou diferença estatística entre os grupos ou momentos ( $p=0,130$  e  $p=0,975$  respectivamente). A tabela 3 mostra as dosagens basais de Mg e K. As tabelas 4 e 6 e as figuras 6 e 7 ilustram as variações nas dosagens séricas do Mg e K após 30 dias. Nenhum dos

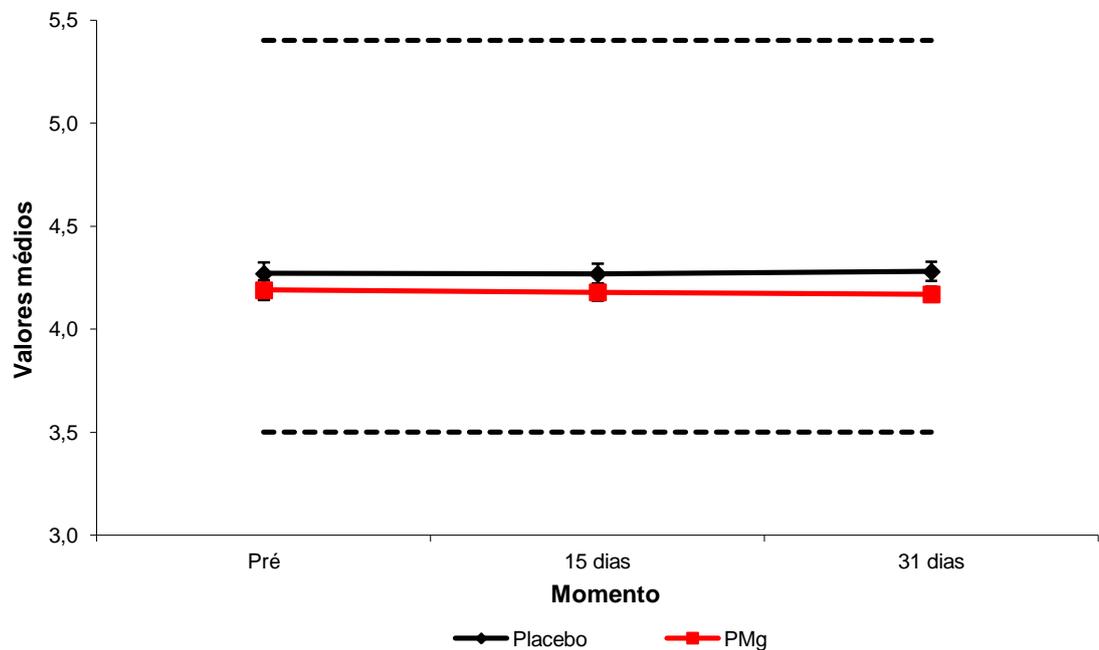
pacientes apresentou valores de potássio menores que 3,5 mEq/l ou maiores que 5,0 mEq/l, ou valores de magnésio menores que 1,9mg/dl ou maiores que 2,5 mg/dl (Tab. 6). Nenhum paciente apresentou sinais ou sintomas sugestivos de hipermagnesemia.

**Tabela 6.** Descrição do potássio e magnésio nos pacientes segundo grupos e momentos

Variável	Medicação	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N
Potássio pré	Placebo	4,27	0,35	4,2	4,0	5,0	45
	PMg	4,19	0,32	4,1	4,0	5,0	45
Potássio 15 dias	Placebo	4,27	0,32	4,2	3,8	5,0	45
	PMg	4,18	0,27	4,1	3,8	4,9	45
Potássio 31 dias	Placebo	4,28	0,31	4,2	4,0	5,0	45
	PMg	4,17	0,25	4,1	4,0	5,0	45
Magnésio pré	Placebo	2,11	0,32	2,0	2,0	4,0	45
	PMg	2,05	0,13	2,0	2,0	2,0	45
Magnésio 15 dias	Placebo	2,05	0,14	2,0	1,9	2,4	45
	PMg	2,05	0,12	2,0	1,9	2,3	45
Magnésio 31 dias	Placebo	2,08	0,11	2,0	1,9	2,3	45
	PMg	2,09	0,10	2,1	2,0	2,3	45



**Figura 6.** Níveis séricos de magnésio antes e no 15<sup>o</sup> e 30<sup>o</sup> dia de tratamento em placebo (linha preta) e no pidolato de magnésio (linha vermelha).



**Figura 7.** Níveis séricos de potássio antes e no 15<sup>o</sup> e 30<sup>o</sup> dia de tratamento em placebo (linha preta) e no pidolato de magnésio (linha vermelha).

#### **4.4 Descontinuação do Estudo e Efeitos adversos**

Somente um único paciente do grupo PMg teve que descontinuar o protocolo após 10 dias, devido à diarreia, que foi prontamente resolvida dentro de 24 horas.

## **5 Discussão**

---

Os resultados deste trabalho evidenciaram que a suplementação de magnésio, por via oral, não só diminuiu a densidade de extrassístoles, mas principalmente resultou na melhora da sintomatologia em relação ao grupo placebo. No grupo placebo somente 15,6% dos pacientes tiveram melhora dos sintomas comparado a 91,1% dos pacientes que utilizaram PMg. Embora a maioria dos pacientes apresentasse melhora na DES e sintomas, alguns melhoraram os sintomas sem queda significativa na DES. A piora da DES em alguns pacientes do grupo placebo pode talvez ser explicada pela grande variabilidade espontânea que envolve as arritmias idiopáticas. Contudo, é importante salientar que ambos os grupos estiveram sujeitos a esta variabilidade e, mesmo assim, houve redução significativa da DES no grupo magnésio em relação ao grupo placebo.

O mecanismo pelo qual a administração de magnésio reduz a incidência de extrassístoles, não é inteiramente conhecido. O magnésio é considerado um importante regulador da função das células cardíacas<sup>17</sup>. Algumas condições estão associadas com a deficiência de magnésio como: síndrome metabólica<sup>38,39</sup>, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, pré-eclâmpsia e arritmias, sendo que alguns estudos clínicos mostram que a suplementação foi benéfica no controle destas patologias<sup>17</sup>. Um desses estudos demonstrou que a dose de 365 mg/dia por 08 semanas reduz os níveis pressóricos<sup>40</sup>. A depleção de Mg pode ter efeitos pró-arrítmicos<sup>17</sup>.

O Mg está estreitamente ligado à manutenção do balanço celular iônico em associação com o sódio, potássio e cálcio, sendo necessário para o funcionamento da bomba ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  <sup>14,15,17</sup>. A deficiência do Mg causa aumento de  $\text{Na}^+$  intracelular permitindo a perda do  $\text{K}^+$  das células <sup>15,17</sup>. O Mg afeta a homeostase de cálcio, pois muitos canais de cálcio são dependentes do magnésio e a deficiência deste íon aumenta significativamente o Ca intracelular <sup>15,17,41</sup>, além do Mg ser necessário para liberação e ação do paratormônio <sup>15,17</sup>. Este hormônio, por sua vez também parece estar envolvido na troca  $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ . Estas alterações, nas cargas iônicas, criam oscilações no potencial transmembrana, aumentando a instabilidade elétrica no miocárdio atrial e ventricular, influenciando na gênese das arritmias <sup>17,27</sup>.

O magnésio reduz os batimentos cardíacos irregulares e a sua deficiência deve ser sempre considerada como um fator em potencial para as arritmias cardíacas <sup>42</sup>. A hipomagnesemia pode causar alterações eletrocardiográficas, dentre elas o prolongamento dos intervalos QT e PR <sup>42</sup>. Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que baixas concentrações de potássio e magnésio aumentam o risco de indução, facilitação ou agravamento de taquiarritmias ventriculares <sup>27,43,44,45</sup>. Zehender et al, demonstraram que o aumento na ingestão diária de potássio e magnésio em pacientes com arritmias ventriculares frequentes, pode resultar em um moderado, mas significativo efeito antiarrítmico, apesar da frequência de taquiarritmias repetitivas e dos sintomas não terem sido modificados <sup>45</sup>. Entretanto, estes resultados diferem dos nossos, provavelmente pelo fato da população ser diferente, pois a maioria dos pacientes eram portadores de

outras comorbidades cardíacas e, alguns deles, estavam em uso de outras medicações. Todos os pacientes da nossa casuística não eram portadores de cardiopatia estrutural e não faziam uso de outras medicações.

Em pacientes sob cuidados intensivos, o Mg (endovenoso) é usado quando as arritmias não respondem às medicações convencionais, como no torsades de pointes<sup>28</sup> e, inclusive, nas arritmias secundárias à intoxicação digitalica<sup>46</sup>. A deficiência de Mg provocada pela terapia diurética na insuficiência cardíaca está associada com maior incidência de arritmia, dentre elas as extrassístoles<sup>14,17,47</sup>. A administração de Mg endovenoso diminui a frequência de arritmias ventriculares em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>47,48</sup>. Segundo Kleivay et al<sup>49</sup>, a ingestão diária recomendada é de 320 mg/dia, sendo que as pessoas que usam diuréticos, que são predispostas à perda de Mg ou que apresentem extrassístoles, podem necessitar de maior aporte diário deste íon<sup>49</sup>.

Mais recentemente, Martynov e cols.<sup>50</sup> seguiram 31 pacientes com PVM por quinze anos, fazendo uso regular de preparações de magnésio por três meses, duas vezes ao ano e evidenciaram redução: da frequência cardíaca média e máxima, do número de episódios de taquicardia, da duração do intervalo QTc e da incidência de taquicardia supraventricular paroxística e de extrassístoles ventriculares. Além disso, houve melhora na qualidade de vida e no tônus simpático. Del Gobbo e cols.<sup>51</sup> avaliando adultos obesos, com diabetes tipo 2, evidenciaram que baixa dosagens séricas de magnésio estavam associadas com alta prevalência de extrassístoles ventriculares. Entretanto, nenhum trabalho tinha sido publicado até então com o intuito de demonstrar o benefício da

suplementação oral de magnésio em pacientes sem cardiopatia estrutural e tendo o placebo como comparador. Nosso estudo é o primeiro a demonstrar de modo inequívoco estes reais benefícios da reposição oral de magnésio nesta população específica.

Sobre a possibilidade de sobrecarga de magnésio oral, é importante observar que todos os pacientes do grupo PMg tiveram todas as dosagens séricas deste íon normais durante os 30 dias do estudo, sem maiores efeitos adversos ou necessidade de suspensão (exceção de um único paciente por diarreia). Isto nos leva a investigar a possibilidade do magnésio sérico, que corresponde a apenas 0,3% do Mg total do corpo, estar com níveis intracelulares baixos. Uma interessante linha de investigação seria a dosagem sérica do magnésio intracelular, com métodos de boa acurácia e minimamente invasivos<sup>52</sup>, visando melhor entender muitas doenças, incluindo as arritmias cardíacas.

A dosagem do magnésio nos eritrócitos (hemólise) pode ser facilmente realizada; contudo, parece não ter correlação com o magnésio corpóreo total<sup>14,53</sup>. O teor do magnésio nas células mononucleares pode ter maior correlação com o magnésio presente nas células esqueléticas e musculares; entretanto, este método é tecnicamente mais difícil e a variação intraindividual é alta, aproximadamente de 12 a 22%<sup>14,54</sup>. Alguns trabalhos preconizam a utilização de marcadores fluorescentes específicos para magnésio (Mg-Fluo-4/AM e KMG-20/AM)<sup>55</sup> e uso de sondas fluorescentes Mag-Furan-2 e Mag-Indo-1<sup>23</sup>, visando a dosagem deste cátion em vários tipos de células: como plaquetas, hemácias, linfócitos<sup>23</sup> e cultura de cardiomiócitos (estudos em ratos)<sup>55</sup>.

O tecido ósseo é o maior compartimento de magnésio do corpo; contudo, não pode ser usado para medição convencional, pela necessidade de metodologia invasiva e ainda devido às variações de concentrações<sup>23</sup>. O músculo contém aproximadamente 30% do magnésio corpóreo total, podendo ser este o tecido apropriado para avaliação da reserva do magnésio. Estudos em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca demonstraram que o valor do magnésio no músculo esquelético tem maior correlação com o magnésio no miocárdio do que as dosagens nos linfócitos ou no soro<sup>14,56</sup>. Entretanto, este é um procedimento caro e invasivo<sup>14,23</sup>.

Silver e cols. demonstraram correlação significativa dos valores de magnésio nas biópsias de músculo cardíaco, feitas em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, com os valores do esfregaço das células sublinguais<sup>52</sup>. Apesar de ser um método simples e não invasivo, a contaminação da saliva por alimentos ingeridos, água ou mesmo microorganismos, podem alterar os resultados. Assim, mais estudos serão necessários para avaliar se essas células podem realmente fornecer informações precisas do valor do magnésio<sup>23</sup>. O teste de sobrecarga é uma opção para a dosagem de magnésio, entretanto os pacientes com alterações renais ou intestinais devem ser excluídos, quando a dose é administrada por via oral<sup>23</sup>.

A ressonância magnética também é uma prova não invasiva para análise do Mg ionizado nos tecidos<sup>23</sup>. Mais recentemente foram identificados os canais TRPM (Transient Receptor Potential Melastation) e o seu papel na hipomagnesemia. A deficiência crônica do magnésio pode eventualmente ser explicada por alterações nestes transportadores das membranas

específicas<sup>23, 57,58</sup>. As investigações neste campo da biologia molecular irão provavelmente permitir dosar, de forma rápida e precisa, o valor real do magnésio corpóreo<sup>23</sup>.

O equilíbrio do magnésio entre diversos compartimentos do corpo ocorre lentamente, de forma que a sua concentração em um tecido não corresponde ao mesmo valor em outro<sup>23</sup>. Menos que 1% do magnésio total do corpo está presente no sangue<sup>15,17</sup> e, aproximadamente 0,3% no soro<sup>22,23</sup>; de modo que os seus níveis séricos não refletem o estoque corpóreo total<sup>59,60</sup>. Esta pode ser uma explicação da melhora da arritmia com a reposição do Mg em relação ao grupo placebo, mesmo sem alterações nos níveis séricos deste íon.

Embora a melhora dos sintomas possa estar associada à redução na densidade das extrassístoles, em alguns casos este declínio não foi significativo e, mesmo assim, os sintomas também melhoraram. Isto pode ser parcialmente explicado por efeito placebo, assim como pela ação do magnésio nas células nervosas.

Pelo baixo custo, efetividade e segurança, o aumento da ingestão diária do magnésio deve ser sempre considerado em pacientes com extrassístoles e coração normal. Para isto, uma orientação nutricional, observando o valor deste íon nos alimentos após o processamento químico (refinação), também pode ser uma alternativa prática para o tratamento desta arritmia no seguimento em longo prazo. Entretanto, esta informação pode ser avaliada em outro estudo. É importante também fazer o controle sérico do magnésio durante o tratamento e avaliar a função renal.

## **6 Limitações**

---

Não foi feito um seguimento a longo prazo, não sendo possível estabelecer o tempo de recorrência dos sintomas após reposição por via oral do magnésio. Não foi dosado o magnésio intracelular, porém as dosagens convencionais do magnésio extracelular mostraram que esta reposição foi segura e eficaz. Os objetivos de redução na densidade de extrassístoles e sintomas foram alcançados. Não houve validação do escore de sintomas específicos para extrassístoles, o que ainda não existe na literatura. Entretanto, foi feito também um escore categórico simples, com boa associação entre redução na densidade de extrassístoles e melhora dos sintomas. Além disso, este estudo não visou prevenir eventos arrítmicos ameaçadores à vida; não devendo, portanto, ser usado como justificativa para tratar pacientes com este objetivo, especialmente cardiopatas.

## **7 Conclusão**

---

A simples administração de magnésio por via oral, nesta população estudada (coração estruturalmente normal), foi capaz de reduzir a densidade de extrassístoles e de, principalmente, melhorar a sintomatologia. Estudos clínicos e moleculares são necessários para avaliar o magnésio intracelular e orientar quanto às necessidades diárias deste íon, evidenciar as prováveis deficiências e esclarecer melhor como prevenir e tratar pacientes com extrassístoles sintomáticas e sem cardiopatia estrutural.



**Medicação: 1 – Magnésio****Melhora dos Sintomas: 1 – Sim e 0 – Não**

Paciente	Medicação	Densidade pré/hora	Densidade pós/hora	Percentual de melhora densidade	Melhora dos sintomas
1	1	1.044,79	647,83	37,99423808	1
2	1	861,92	278,83	67,65012994	0
3	1	839,67	546	34,97445425	1
4	1	749,04	14,88	98,01345723	1
5	1	687	28,62	95,83406114	1
6	1	555,48	79,33	85,71865774	1
7	1	406,42	43,83	89,21558978	1
8	1	349,13	166,42	52,33294188	1
9	1	270,71	206	23,9038085	1
10	1	258,41	6,25	97,58136295	1
11	1	181,7	10,05	94,46890479	1
12	1	165,01	28	83,03133143	1
13	1	164,96	12,17	92,62245393	1
14	1	131,58	2,63	98,00121599	1
15	1	120,88	22,25	81,59331568	1
16	1	90,04	4,71	94,76899156	1
17	1	84,54	67,79	19,81310622	1
18	1	80,75	27,67	65,73374613	1
19	1	79,46	7,5	90,5612887	1
20	1	77,63	16,04	79,33788484	1
21	1	73,96	9,79	86,7631152	1
22	1	68,88	50,29	26,98896632	0
23	1	61,33	12,08	80,30327735	1
24	1	61,33	10,33	83,1566933	1
25	1	46,92	6,25	86,67945439	1
26	1	45,54	2,29	94,97145367	1
27	1	43,33	1,17	97,29979229	1
28	1	35,79	7,17	79,96647108	1
29	1	34,88	0,13	99,62729358	1
30	1	21,08	1,08	94,87666034	1
31	1	286,88	44,54	84,47434467	1
32	1	171,29	3,25	98,10263296	1
33	1	66,21	71,33	-7,73297085	0
34	1	53,58	0,54	98,99216125	1
35	1	89,54	17,91	79,99776636	1
36	1	1415,38	71,25	94,96601619	1
37	1	131,96	0	100	1
38	1	526,79	0,21	99,96013592	1
39	1	73,25	67,58	7,740614334	0
40	1	94,16	3,33	96,46346644	1
41	1	71,79	6,62	90,77865998	1
42	1	529,2	106,4	79,89417989	1
43	1	1616	10,3	99,36262376	1
44	1	119	35,1	70,50420168	1
45	1	1416	0	100	1

**Medicação: 1 – Magnésio**

**Melhora do Escore: 1 – Sim e 0 – Não**

**Sexo: 1-Feminino e 2- Masculino**

Paciente	ESCORE Pré	ESCORE Pós	Melhora Score	Idade	Sexo	Ev pré	ESSVpré	Ev pós	ESSV pós
1	4	1	1	16	1	5689	19386		15548
2	4	3	0	56	1	20677	9	6677	15
3	3	1	1	70	1	133	20019	0	13104
4	3	1	1	59	2	17926	51	285	72
5	3	1	1	50	2	6497		687	
6	4	1	1	49	1	13331		1904	
7	4	1	1	30	1	2	9752	0	1052
8	4	2	1	51	1	10	8369	0	3994
9	4	1	1	35	1	23	6474	0	182
10	4	1	1	26	2	6202	2	150	0
11	3	1	1	51	1	67	4154	0	237
12	3	1	1	18	2		3963	672	
13	4	1	1	37	1	3959		280	12
14	3	1	1	65	2	3104		63	
15	4	2	1	48	2	2530	371	532	2
16	4	1	1	17	1		2161		113
17	4	2	1	48	1	2028	1	1616	11
18	4	1	1	49	2	1898	40	664	0
19	4	2	1	25	1	1868	39	179	1
20	3	1	1	56	2	1450	412	334	51
21	4	2	1	70	1		1775		235
22	3	3	0	62	1	2	1651	27	1180
23	3	1	1	43	2	1454	18	280	10
24	3	1	1	28	2	1472		248	
25	3	1	1	31	1		1126		511
26	3	1	1	61	1		1093		55
27	3	1	1	68	2	830	210	10	18
28	3	1	1	79	2	661	198	104	68
29	4	1	1	34	2	825	12	0	3
30	3	1	1	62	1	464	42	0	26
31	3	1	1	42	2	6876	9	1054	15
32	4	1	1	63	2	4033	78	64	14
33	2	2	0	71	1	1570	19	1693	19
34	3	1	1	51	1	1265	21	2	11
35	4	1	1	68	1	1386	763	107	323
36	4	1	1	67	1	33961	8	1460	250
37	3	1	1	17	1	3167	0	0	0
38	4	1	1	19	2	1848	10803	3	2
39	2	2	0	48	2	1758	0	1622	0
40	3	1	1	60	2	2170	90	15	65
41	3	1	1	70	2	1113	610	34	125
42	4	1	1	40	1	12701	0	2479	75
43	3	1	1	51	2	38804	0	248	0
44	4	1	1	58	1	2864	4	770	73
45	4	1	1	46	1	21244	10	3	

**Medicação: 1 – Magnésio**

Paciente	Potássio pré	Potássio 15	Potássio 31	Magnésio pré	Magnésio 15 dias	Magnésio 31 dias
1	4	4,1	4	2	2,1	2,1
2	3,9	3,9	4	2,1	2,1	2
3	5	4,9	4,9	2,3	2,2	2,3
4	4,2	4,3	4,1	1,9	2	2
5	4,3	4,4	4,3	2	2	2,1
6	4,2	3,9	4,1	2	1,9	2
7	4	4,1	4	2,2	2,2	2,1
8	4,2	4,2	4	1,9	2	2
9	3,9	4	4	2	1,9	2,1
10	4	4	3,9	2,2	2	2,2
11	3,9	3,9	4	2	1,9	2
12	4	4,1	3,9	2,2	2,3	2,2
13	4,1	4,1	4,2	1,9	2	2
14	5	4,9	4,9	2,1	2	2,1
15	4,8	4,9	4,7	2,3	2,3	2,1
16	4	3,9	4	1,9	2	2
17	4	3,9	4	1,9	2	2
18	4,1	4,1	4,1	2,2	2,1	2,2
19	4	4,2	4	2,2	2,1	2,3
20	3,9	3,8	4,1	1,9	2	2
21	3,9	4,2	4	2,2	1,9	2,1
22	4	4,2	4	2	2,1	2,1
23	3,9	3,9	4,1	2,1	2	2,2
24	4	4,1	4,1	1,9	2	2
25	4,8	4,5	4,6	2,2	2,3	2,3
26	4,2	4,1	4,2	2	2,1	2
27	4,2	4	4,2	2,1	2,1	2,1
28	4	4,1	4,1	2	2,2	2
29	3,9	4,1	4,2	1,9	2	2
30	4,5	4,5	4,4	1,9	1,9	2
31	4,2	4,2	4,3	2	1,9	2,1
32	4,1	4	4	1,9	2	2,1
33	3,9	4	3,9	2,1	2	2,1
34	4	4,1	4,1	2,2	2,1	2,2
35	4,2	4	4,1	2,1	2	2
36	4,7	4,6	4,5	2,1	1,9	2,1
37	4,2	4,1	4,1	2	2,1	2
38	4	4,2	4	2,3	2,3	2,2
39	3,9	4	4	2,1	2,3	2,3
40	4,3	4,2	4,3	2	2,1	2
41	4,9	4	4	1,9	1,9	2
42	4,5	4,5	4,5	1,9	2	2,2
43	4,6	4,5	4,6	1,9	2,15	2,1
44	4,2	4,4	4,2	2,1	1,89	2,2
45	3,9	4	3,9	2	1,8	1,95

**Medicação:** 0 – Placebo

**Melhora dos Sintomas:** 1 – Sim e 0 – Não

Paciente	Medicação	Densidade pré/hora	Densidade pós/hora	Percentual de melhora densidade	Melhora dos sintomas
1	0	1022,25	938,58	8,18488628	0
2	0	817,42	734,08	10,19549314	0
3	0	627,08	667,08	-6,378771449	0
4	0	584,58	631,25	-7,983509528	0
5	0	422,92	508,33	-20,19530881	0
6	0	304,63	299,25	1,76607688	1
7	0	257,58	288,96	-12,18262287	0
8	0	250,96	243	3,17182021	1
9	0	225	308,33	-37,03555556	0
10	0	202,08	216,67	-7,219912906	0
11	0	165,13	194,96	-18,0645552	0
12	0	158,42	163,54	-3,231915162	0
13	0	127,42	136,13	-6,835661592	0
14	0	126,25	125,08	0,926732673	0
15	0	109,75	339,08	-208,9567198	0
16	0	104,5	113,33	-8,449760766	0
17	0	96,67	110	-13,78917968	0
18	0	83,37	76,38	8,384310903	0
19	0	75,5	74,54	1,271523179	0
20	0	74,5	67,42	9,503355705	0
21	0	57,54	46,83	18,61313869	0
22	0	40,92	37,04	9,481915934	0
23	0	39,54	37,42	5,361659079	1
24	0	39,38	352,33	-794,6927374	0
25	0	37,92	42,92	-13,18565401	0
26	0	37,42	44,67	-19,37466595	0
27	0	36,33	29,38	19,13019543	1
28	0	32,5	34,58	-6,4	0
29	0	24,17	24,83	-2,73065784	0
30	0	12,08	54,25	-349,089404	0
31	0	530,7	586,5	-10,51441492	0
32	0	938,2	899,6	4,114261352	0
33	0	539,37	487,6	9,598234978	0
34	0	40,75	189,96	-366,1595092	0
35	0	96,12	219,12	-127,9650437	0
36	0	465,08	827,54	-77,93497893	0
37	0	38,75	34,16	11,84516129	0
38	0	665,21	668,33	-0,469024819	1
39	0	50,75	56,04	-10,42364532	0
40	0	221,58	204,71	7,613503024	1
41	0	200,91	199,29	0,806331193	0
42	0	264,75	254,91	3,716713881	0
43	0	372,29	342,96	7,878266942	0
44	0	158,91	154,91	2,517148071	0
45	0	305,54	309,08	-1,158604438	0

**Medicação:** 0 – Placebo

**Melhora do Escore:** 1 – Sim e 0 – Não

**Sexo:** 1-Feminino e 2- Masculino

Paciente	ESCORE Pré	ESCORE Pós	Melhora Score	Idade	Sexo	Ev pré	ESSVpré	Ev pós	ESSV pós
1	3	3	0	70	1	24534		22526	
2	3	3	0	49	1	19618		17618	
3	4	4	0	45	2		15050		16010
4	4	4	0	38	1		14030		15150
5	4	4	0	62	2		10150		12200
6	4	1	1	28	2	7311		7182	
7	4	4	0	19	1		6182		6935
8	4	2	1	57	1	5000	1023	4850	982
9	3	4	0	31	2		5400		7400
10	4	4	0	56	1	4850		5200	
11	2	3	0	52	2	3787	176	4497	182
12	3	3	0	48	1	3802		3925	
13	3	3	0	52	2	3058		3267	
14	3	3	0	27	1	3030		3002	
15	2	3	0	38	2	2634		8138	
16	3	3	0	64	2		2508		2720
17	3	3	0	49	1	2320		2640	
18	2	2	0	61	1	1999	2	1830	3
19	3	3	0	48	2	1812		1789	
20	3	2	0	55	1		1788		1618
21	3	4	0	70	2	194	1187	42	1082
22	2	2	0	62	1	982		889	
23	3	1	1	61	2	949		898	
24	3	3	0	57	1	902	43	8404	52
25	3	1	1	38	1	910		1003	
26	2	2	0	31	2	898		1072	
27	3	1	1	52	1	872		705	
28	2	2	0	41	2	780		830	
29	2	2	0	39	1	580		596	
30	2	3	0	56	2	270	20	714	588
31	3	3	0	23	1	12734	4	14075	1
32	4	4	0	65	1	22502	15	21429	162
33	3	4	0	25	1	12945	0	11702	2
34	3	3	0	57	1	978		4559	
35	4	4	0	34	2	2294	13	5249	10
36	4	4	0	64	1		11162		19861
37	4	4	0	57	1	928	2	818	2
38	4	2	1	44	2		15965		16040
39	4	3	0	38	2	1218		1345	
40	4	2	1	43	2	5318		4913	
41	4	4	0	52	2	4822		4783	
42	4	4	0	48	2	6348	6	6112	3
43	4	3	0	51	2	8932	3	8230	1
44	4	4	0	49	1	3814		3718	
45	4	3	0	62	1	7333		7418	

## Medicação: 0 – Placebo

Paciente	Potássio pré	Potássio 15	Potássio 31	Magnésio pré	Magnésio 15 dias	Magnésio 31 dias
1	4,2	4,1	4	2	2,1	2
2	5	5	4,9	1,9	2	1,9
3	3,9	4	4,1	2	2	2,1
4	3,8	4,1	4,1	2,1	1,9	2
5	4,2	4,2	4	2,2	2,3	2,3
6	5	4,9	4,9	2	2,1	2
7	4,8	4,8	4,8	2,3	2,1	2,2
8	5	5	4,9	2	1,9	2
9	3,8	3,8	4	2	2,1	2,2
10	4,2	4,2	4,1	2,3	2,3	2,2
11	3,9	4	4,2	2,2	2,2	2,2
12	4,5	4,4	4,5	2,1	1,9	2,3
13	3,9	4,5	4,5	2	2,2	2,2
14	4,4	4,5	4,4	2	1,9	2,1
15	4,2	4,1	4	2,3	2,4	2,3
16	4,1	4	4	1,9	2	2
17	3,9	4	4,1	2,1	1,9	2
18	4	4,2	4	2,2	2	2,1
19	4,4	4,3	4,2	1,9	2	2
20	4,2	4,1	4	2	2	2,1
21	3,9	3,8	4	2,1	2	2
22	4,2	3,9	4,1	2,2	2,2	2,3
23	4,6	4,4	4,6	2,3	1,9	2
24	4,5	4,5	4,2	1,9	2	2,1
25	4,2	4,2	4,1	2	2,4	2
26	4	4	4,3	2,3	2	2
27	4	4,1	4,2	1,9	1,9	2
28	4	3,9	4,1	2,1	2	2
29	3,9	4	4,2	1,9	2	2
30	4,2	4,2	4,3	2,1	2	2
31	4,2	4,2	4,2	1,89	1,9	2,2
32	4,5	4,4	4,5	1,9	1,86	2
33	3,9	4	4	2	2,1	2,2
34	4,4	4,4	4,5	1,9	1,9	2
35	4,5	4,3	4,4	2,2	2	2,1
36	4	3,9	4	2	2	1,9
37	4,9	4,8	4,9	2,3	2,3	2,3
38	5	4,9	5	2,2	1,9	2,1
39	4,5	4,4	4,5	2	2,1	2
40	3,9	4	4	2	2,1	2
41	4,1	4,1	4,1	1,9	2	2,1
42	4,6	4,6	4,5	2	2,1	2
43	4	4,1	4	2,2	2,1	2,2
44	4,1	4,1	4	2,1	2,1	2
45	4,5	4,6	4,5	2	2	2,1

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO.....CIDADE.....

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO:.....CIDADE: .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

**DADOS SOBRE A PESQUISA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Relação entre densidade de Extra-sístoles, sintomas e a administração de Magnésio por via oral.

PESQUISADOR : Dr. Francisco Darrieux

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº60.587

PESQUISADOR : Dra Cristina Nádja Muniz L. De Falco

CARGO/FUNÇÃO:Médica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº58.595

UNIDADE DO HCFMUSP:Unidade Clínica de Arritmia e Marcapasso

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 30 dias.....

---

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP**

Você está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa. O objetivo deste estudo visa melhorar os sintomas de "palpitações" devido a uma arritmia conhecida como "Extrassístole". São batimentos "extras" do coração, na maioria das vezes relatados como "falhas" ou "socos", que geralmente são benignos (sem risco), principalmente em pessoas com coração estruturalmente normal (sem doença cardíaca). Porém, este tipo de arritmia incomoda e "preocupa" as pessoas, afetando muitas vezes a qualidade de vida. Será usada uma medicação já encontrada em alguns polivitamínicos e mesmo em alguns alimentos que você ingere, como cereais e frutas secas. Geralmente não causa efeitos colaterais, em alguns casos pode haver diarreia. Durante o projeto você fará; exames de sangue (amostra de sangue igual ao da dosagem do colesterol), por punção periférica da veia do ante-braço; e Ecocardiograma (que é um tipo de ultrassonografia do coração); e também outro exame chamado Holter de 24 horas, que consiste em um aparelho que grava os batimentos cardíacos durante todo o dia; ou seja, eletrocardiograma de 24 horas. A duração do seguimento será durante trinta dias e agendaremos consultas de retornos para não afetar o seu dia-a-dia. Não haverá benefícios financeiros para o participante e a sua participação será totalmente voluntária e gratuita. Trata-se de um estudo experimental, testando a hipótese da melhora das extrassístoles com a administração de Pidolato de Magnésio, via oral. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício e assim, através dos conhecimentos adquiridos, ajudar outras pessoas com o mesmo problema seu. Os possíveis benefícios deste tratamento é que você poderá ter melhora dos seus sintomas e supressão das arritmias que lhe incomoda. Você ainda poderá solicitar o seu desligamento deste projeto a qualquer etapa do estudo, e terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Francisco Darrieux, que pode ser encontrado no Incor. Telefone: (11) 30695312 ou a Dra Cristina Nádja Muniz L. De Falco, na Clínica Core Vita (Av. Brasília, 341\_ Vila Áurea – Mogi Mirim). Telefones: (19) 38044413 – (19)97407696. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos,225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16,17,18 ou 20, FAX 30696442 ramal26 – E-mail: [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br). É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento, bem como deixar de

participar do estudo, sem qualquer prejuízo á continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Você terá direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Os dados e os materiais coletados somente poderão ser usados para esta pesquisa. Eu discuti com o Dr. Francisco C. C. Darrieux e ou Dra. Cristina Nádja Muniz Lima De Falco sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo, ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

-----  
Assinatura do paciente/representante legal

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

-----  
Assinatura da testemunha

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----  
Assinatura do responsável pelo estudo

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## **9 Referências Bibliográficas**

1. Barret PA, Peter CT, Swan HJ, Singh BN, Mandel WJ. The frequency and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in clinically normal individuals. *Prog Cardiovasc Dis.* 1981; 23:299-319.
2. DePaula RS, Antelmi I, Vincenzi MA, André CD, Artes R, Grupi CJ, *et al.* Cardiac arrhythmias and atrioventricular block in a cohort of asymptomatic individuals without heart disease. *Cardiology.* 2007; 108:111-6.
3. Rasmussen V, Jensen G, Schnohr P, Hansen JF. Premature ventricular beats in healthy adult subjects 20 to 79 years of age. *Eur Heart J.* 1985; 6:335-41.
4. Wajngarten M, Grupi C, Bellotti GM, Da Luz PL, Azul LG, Pileggi F. Frequency and significance of cardiac rhythm disturbances in healthy elderly individuals. *J Electrocardiol.* 1990; 23:171-6.
5. Hiss RG, Averill KH, Lamb LE. Electrocardiographic findings in 67,375 asymptomatic subjects.III. Ventricular rhythms. *Am Cardiol.* 1960; 6:96-107.
6. Moffa PJ, Sanches PC. Eletrocardiograma. Normal e patológico. 2001; Ed. Roca, 7ª edição, São Paulo.
7. Gallavardin L. Extrasystole ventriculaire a paraxysmes tachycardiques prolongés. *Arch. Mal. Couer.* 1922; 15:298-312.
8. Hiss RG, Lamb LE. Electrocardiographic findings in 122.043 individuals. *Circulation.* 1962; 25:947.

---

\*Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.* Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

9. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Cousson D, Ducimetière P. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N Engl J Med.* 2000; 343:826-33.
10. Darrieux FCC, Scanavacca MI, Hachul DT, Melo SL, D'Ávila AB, Grupi CJ et al. Ablação com Radiofrequência de Extra-sístoles da Via de Saída do Ventrículo Direito. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88:265-72.
11. Maia IG, Seixas TN, Costa AM, Peres AK, Magalhaes JA, SA R, Alves PA. Eficácia do sotalol na taquicardia ventricular idiopática com origem no trato de saída de ventrículo direito. *Arq Bras. Cardiol.* 1994; 63:59-63.
12. Zipes DP. Proarrhythmic events. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61:70A-6A.
13. Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being. *J Int Med Res.* 2007; 35:1-19.
14. Swaminathan R. Magnesium Metabolism and Disorders. *Clin Biochem Rev.* 2003; 24:47-66.
15. Wu J, Carter A. Magnesium: the forgotten electrolyte. *Australian Prescriber.* 2007; 30:102-105.
16. Akhmetov NS. General and Inorganic Chemistry. 1983. Mir Publishers, 2nd Edition, Moscow.
17. Gums JG. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Health Syst Pharm.* 2004; 1;61:1569-76.
18. Gums JG, Stier-Carson D, Hedrix GH, Weart GH, De Oca GM. Effect of magnesium and potassium on cardiac function: the role of spironolactone. *J Pharm Technol.* 1990;6:10-4.

19. Elin RJ. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. *Am J Clin Pathol.* 1994; 102:616-22.
20. Ebel H, Gunther TJ. Magnesium metabolism:a review. *Clin Chem Clin Biochen.* 1980; 257-270.
21. Flatman PW: Magnesium transport across cell membranes. *J Membr Biol.* 1984; 80: 1-14.
22. Elin RJ. Laboratory tests for the assessment of magnesium status in humans. *Magnes Trace Elem.* 1991; 92, 172-181.
23. Arnaud MJ. Update on the assessment of magnesium status; *Br J of Nutr.* 2008; 99( Suppl.3):S24–S36.
24. Alexander RT, Hoenderop JG, Bindels RJ. Molecular Determinants of Magnesium Homeostasis: Insights from Human Disease. *J. Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1451-1458.
25. Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: Animal and human observations. *J Nutr Biochem.* 2004; 15: 710-716.
26. Wallach S. Effects of magnesium on skeletal metabolism. *Magnes Trace Elem.* 1990; 9:1-14.
27. Arsenian MA. Magnesium and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 1993; 35:271-310.
28. Purvis JR, Movahed A. Magnesium disorders and cardiovascular diseases. *Clin Cardiol.* 1992; 15:556-68.
29. Marier JR. Magnesium content of the food supply in the modern-day world. *Magnesium* 1986; 5:1-8.

30. Vamvakas S, Teschner M, Bahner U, Heidland A. Alcohol abuse: potencial role in electrolyte disturbances and kidney diseases. *Clin Nephrol.* 1998; 49:205-213.
31. Rivlin RS. Magnesium deficiency and alcohol intake: mechanisms, clinical significance and possible relation to cancer development (a review). *J Am Coll Nutr.* 1994; 13:416-423.
32. de Valk VH. Magnesium in diabetes mellitus. *Neth J Med.* 1999; 54:139-146.
33. Garland HO. New experimental data on the relationship between diabetes mellitus and magnesium. *Magnes Res.* 1992; 5:193-202.
34. Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S et al. Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension.* 1998; 32:260-5.
35. Helou R. Should we continue to use the Cockcroft-Gault formula? *Nephron Clin Pract.* 2010; 116:c172-85;
36. Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential medical statistics. 2006. 2nd ed. Massachusetts, USA. Blackwell Science.
37. Neter J, Kuntner MH., Nachtsheim CJ., Wasserman W. Applied Linear Statistical Models. 1996. 4th ed. Illinois, USA. Richard D. Irwing.
38. Belin RJ, He K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnes Res.* 2007; 20:107–129.

39. He K, Liu K, Daviglius ML, Morris SJ, Loria CM, Van Horn L, et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation*. 2006; 113:1675-1682.
40. Wirell MP, Wester PO, Stegmayr BG. Nutritional dose of magnesium in hypertensive patients on beta blockers lowers systolic blood pressure: a double-blind, cross-over study. *J Intern Med*. 1994; 236:189-95.
41. Dacey MJ. Hypomagnesemic disorders. *Crit Care Clin*. 2001; 17:155-73.
42. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med*. 2005; 20:3-17.
43. Tsuij H, Venditti FJ, Evans JC, Larson MG, Levy M. The associations of levels of serum potassium and magnesium with premature complexes (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1994; 74:232-5.
44. Gettes L. Electrolyte abnormalities as triggers for lethal ventricular arrhythmias. In: Akhtar M, M. Myerburg RJ, Ruskin JN, editors, Sudden Cardiac Death. Philadelphia: Williams & Wilkins. 1994; 327-40.
45. Zehender M, Meinertz T, Faber T, Caspary A, Jeron A, Bremm K, et al. For the MAGICA Investigators, Antiarrhythmic Effects of Increasing the Daily Intake of Magnesium and Potassium in Patients With Frequent Ventricular Arrhythmias. *JACC*. 1997; 29:1028-34.
46. Iseri LT, Allen BJ, Brodsky MA. Terapia de magnesio en arritmias cardiacas en medicina de cuidados críticos. *Revista de Cuidados Intensivos em Medicina*. 2005; 20: 3-17.
47. Ceremuzyński L, Gebalska J, Wolk R, Makowska E. Hypomagnesemia in heart failure with ventricular arrhythmias. Beneficial effects of magnesium supplementation. *J Intern Med*, 2000; 24:78-86.

48. Sueta CA, Clarke SW, Dunlap SH, Jensen L, Blauwet MB, Koch G, Patterson JH, Adams KF Jr. Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Circulation*, 1994; 89(2):660-6.
49. Klevay LM, Milne DB. Low dietary magnesium increases supraventricular ectopy. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75(3):550-4.
50. Martynov AI, Akatova EV. Fifteen years experience of the use of magnesium preparations in patients with mitral valve prolapse. *Kardiologija*. 2011; 51(6):60-5.
51. Del Gobbo LC, Song Y, Poirier P, Dewailly E, Elin RJ, Egeland GM. Low serum magnesium concentrations are associated with a high prevalence of premature ventricular complexes in obese adults with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11(1):23.
52. Silver BB. Development of Cellular Magnesium Nano-Analysis in Treatment of Clinical Magnesium Deficiency. *J Am Coll Nutr*. 2004; 23:732-737.
53. Elin RG, Hosseini JM, Gill JR, Jr. Erythrocyte and mononuclear blood cell magnesium concentrations are normal in hypomagnesemic patients with chronic renal magnesium wasting. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 463-466.
54. Martin BJ, Lyon TD, Walker W, Fell GS. Mononuclear blood cell magnesium in older subjects: evaluation of its use in clinical practice. *Ann Biochem*. 1993; 30:23-27.
55. Kawahara K, Sato R, Iwabuchi S, Matsuyama D. Rhythmic fluctuations in the concentration of intracellular  $Mg^{2+}$  in association with spontaneous rhythmic contraction in cultured cardiac myocytes: *Chronobio Int*. 2008; 25:868–881.

56. Moller Jensen B, Klaaborg KE, Alstrup P, Arendrup H, Klitgaard NA, Pederson KE. Magnesium content of the human heart. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991; 25:155-158.
57. Chubanov V, Waldegger S, Mederos y Schnitzler M, Vitzthum H, Sassen MC, Seyberth HW, et al. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *PNAS.* 2004; 101:2894–2899.
58. Voets T, Nilius B, Hoefs S, van der Kemp AWCM, Droogmans G, Bindels RJM, et al. TRPM6 forms the  $Mg^{2+}$  influx channel involved in intestinal and renal  $Mg^{2+}$  absorption. *J Biol Chem.* 2004; 279:19-25.
59. Franz KB. A functional biological marker is needed for diagnosing magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr.* 2004; 23:738-741.
60. Moe SM. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45:213-8.

## **10 Apêndice-Publicação**

---

## Capa da Revista



www.cardiol.br

# Arquivos Brasileiros de CARDIOLOGIA

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA  
ISSN-0066-782X Volume 98, Nº 6, Junho 2012

## ARTIGO EM DESTAQUE

### Redução da Densidade de Extrassístoles e dos Sintomas Relacionados após Administração de Magnésio por Via Oral

Artigo Original

Falco CNML, Grupi C, Sosa E, Scanavacca M, Hachul D, Lara S, Sacilotto L, Pisani CF, Ramires JAF, Darrieux F e cols. - São Paulo, SP, Mogi Mirim, SP

Página 480

## SUMÁRIO

### Artigo Especial

Políticas de Conflito de Interesses e Exigências para Divulgação em Revistas Científicas de Cardiologia Nacionais da Sociedade Europeia de Cardiologia

### Artigos Originais

Redução da Densidade de Extrassístoles e dos Sintomas Relacionados após Administração de Magnésio por Via Oral

Análise de Causalidade da Relação entre Sangramento e Letalidade de Síndromes Coronarianas Agudas

O Espessamento da Íntima-Média Associa-se Independentemente Ao Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

Estudo das Alterações Ecocardiográficas nos Primeiros Seis Meses após o Transplante Renal

Ablação com RF de Arritmia na Infância. Registro Observacional em 125 Crianças

Análise da Tendência da Mortalidade por Acidente Vascular Cerebral no Brasil no Século XXI

Oclusão do Apêndice Atrial Esquerdo com o Amplatzer Cardiac Plug em Pacientes com Fibrilação Atrial

Efeito do Levosimendan em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Sistólica Severa e Agravamento da Função Renal

Colapsibilidade da Veia Cava Inferior e Sinais e Sintomas de Insuficiência Cardíaca. Novos Insights e Possíveis Associações

Distância do Domicílio ao Local de Exercício Físico não Influenciou a Aderência de 796 Participantes

### Artigo de Revisão

Escore de Cálcio e Angiotomografia Coronariana na Estratificação do Risco Cardiovascular

### Carta ao Editor

Comparação entre Métodos de Avaliação da Modulação Vagal Autonômica

Resveratrol Provoca Efeitos Antiaterogênicos em um Modelo Animal de Aterosclerose

### Páginas Eletrônicas

#### Correlação Anatomoclínica

Caso 02 - Para índice: Homem, 50 anos, com Passado de Alcoolismo, Internado para Tratamento de Insuficiência Cardíaca Descompensada

#### Relato de Caso

Assistência Circulatória em Choque Cardiogênico Pós-Infarto Agudo do Miocárdio

Implante de Eletrodo em Veia Ázigos: uma Opção Terapêutica para Limiar de Desfibrilação Elevado

#### Ponto de Vista

A Inclusão do Escore de Risco na Tomada de Decisão em Cardiopatia Valvar

## CONTENTS

Full English text available from [www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br)

## Artigo Publicado



## Artigo Original

## Redução da Densidade de Extrassístoles e dos Sintomas Relacionados após Administração de Magnésio por Via Oral

*Successful Improvement of Frequency and Symptoms of Premature Complexes after Oral Magnesium Administration*

Cristina Nádja Muniz Lima De Falco<sup>1,2</sup>, Cesar Grupi<sup>1</sup>, Eduardo Sosa<sup>1</sup>, Maurício Scanavacca<sup>1</sup>, Denise Hachul<sup>1</sup>, Sissy Lara<sup>1</sup>, Luciana Sacilotto<sup>1</sup>, Cristiano F. Pisani<sup>1</sup>, José A. F. Ramires<sup>1</sup>, Francisco Darrieux<sup>1</sup>

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>1</sup>, São Paulo; Clínica Médica Core Vita<sup>2</sup>, Mogi Mirim, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** As extrassístoles ventriculares e supraventriculares (EV e ESSV) são frequentes e muitas vezes sintomáticas. O íon magnésio (Mg) desempenha um papel importante na fisiologia do potencial de ação transmembrana celular e do ritmo cardíaco.

**Objetivo:** Avaliar se a administração do pidolato de magnésio (PMg) em pacientes com EV e ESSV tem desempenho superior ao uso do placebo (P) na melhora dos sintomas e densidade das extrassístoles (DES).

**Métodos:** Estudo duplo-cego, randomizado, com 60 pacientes sintomáticos consecutivos, com mais de 240/EV ou ESSV ao Holter de 24 horas e selecionados para receber P ou PMg. Para avaliar a melhora da sintomatologia, foi feito um questionário categórico e específico de sintomas relacionados às extrassístoles. Após o tratamento, foi considerada significativa uma redução de mais de 70% na DES por hora. A dose do PMg foi de 3,0 g/dia por 30 dias, equivalente a 260 mg do elemento Mg. Nenhum paciente tinha cardiopatia estrutural ou insuficiência renal.

**Resultados:** Dos 60 pacientes estudados, 33 eram do sexo feminino (55%). A faixa etária variou de 16 a 70 anos. No grupo PMg, 76,6% dos pacientes tiveram redução maior que 70%, 10% deles maior que 50% e somente 13,4% tiveram redução menor que 50% na DES. No grupo P, 40% dos pacientes tiveram melhora de apenas 30% na frequência de extrassístoles ( $p < 0,001$ ). A melhora dos sintomas foi alcançada em 93,3% dos pacientes do grupo PMg, comparada com somente 16,7% do grupo P ( $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** A suplementação de Mg via oral reduziu a DES, resultando em melhora dos sintomas. (Arq Bras Cardiol 2012;98(6):480-487)

**Palavras-Chave:** Arritmias cardíacas; complexos ventriculares prematuros; magnésio; canais iônicos.

### Abstract

**Background:** Premature ventricular and supraventricular complexes (PVC and PsVC) are frequent and often symptomatic. The magnesium (Mg) ion plays a role in the physiology of cell membranes and cardiac rhythm.

**Objective:** We evaluated whether the administration of Mg Pidolate (MgP) in patients with PVC and PsVC is superior to placebo (P) in improving symptoms and arrhythmia frequency.

**Methods:** Randomized double-blind study with 60 consecutive symptomatic patients with more than 240 PVC or PsVC on 24-hour Holter monitoring who were selected to receive placebo or MgP. To evaluate symptom improvement, a categorical and a specific questionnaire for symptoms related to PVC and PsVC was made. Improvement in premature complex density (PCD) per hour was considered significant if percentage reduction was  $\geq 70\%$  after treatment. The dose of MgP was 3.0 g/day for 30 days, equivalent to 260mg of Mg element. None of the patients had structural heart disease or renal failure.

**Results:** Of the 60 patients, 33 were female (55%). Ages ranged from 16 to 70 years old. In the MgP group, 76.6% of patients had a PCD reduction  $>70\%$ , 10% of them  $>50\%$  and only 13.4%  $<50\%$ . In the P group, 40% showed slight improvement,  $<30\%$ , in the premature complexes frequency ( $p < 0.001$ ). Symptom improvement was achieved in 93.3% of patients in the MgP group, compared with only 16.7% in the P group ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Oral Mg supplementation decreases PCD, resulting in symptom improvement. (Arq Bras Cardiol 2012;98(6):480-487)

**Keywords:** Arrhythmias; cardiac; ventricular premature complexes; magnesium; ion channels.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Cristina Nádja Muniz Lima De Falco •  
Rua Cesar Henrique Costa, 76, Santa Cruz. CEP 13806-401, Mogi Mirim, SP - Brasil  
E-mail: cnmfalco@cardiol.br, cristinanadjadefalco@usp.br  
Artigo aceito em 17/01/12; revisado em 17/01/12; aceito em 05/03/12.

Falco e cols.  
Redução de extrassístoles após administração oral de magnésio

## Artigo Original

### Introdução

As extrassístoles (ES) são arritmias frequentes e muitas vezes sintomáticas. A prevalência das ES pode chegar até 50% da população geral<sup>1</sup>, aumentando com a faixa etária<sup>2,3</sup>. Os estudos demonstram que a maioria dos pacientes apresenta menos de uma ES ventricular/hora, geralmente monomórfica e isolada<sup>2,3</sup>.

Os sintomas relacionados à manifestação das extrassístoles podem ser muito incômodos ou mesmo incapacitantes. Estes são percebidos como sensação de “falha”, palpitações, dispneia, tosse, tontura, dor precordial atípica e pré-síncope<sup>1,6</sup>, afetando a qualidade de vida dos pacientes. Geralmente, tais sintomas são notadas quando a densidade de extrassístoles é alta. As arritmias extrassistólicas têm relação direta com a excitabilidade das células cardíacas, sendo influenciadas pelo equilíbrio dos eletrólitos no fluido intracelular. A interação entre o magnésio (Mg) e o cálcio (Ca) na regulação da permeabilidade dos nervos e das células musculares<sup>7-9</sup>, e na bomba ATPase – Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup><sup>8,9</sup> tem particular relevância. O magnésio torna-se muito importante para a manutenção do ritmo cardíaco regular<sup>8,9</sup> por agir na fisiologia das membranas celulares.

O magnésio é o segundo cátion mais abundante no meio intracelular<sup>8,9</sup>, desempenhando papel de importância na atividade de coenzimas e reações que dependem de ATP<sup>9,10</sup>. Menos que um por cento do Mg é encontrado no sangue<sup>9</sup> e aproximadamente 0,3% no soro<sup>11,12</sup>. Sendo assim, as deficiências intracelulares muitas vezes não são diagnosticadas<sup>8</sup>.

A maneira de vida caracterizada pelo estresse, dieta pobre em micronutrientes, treinamentos físicos intensos, privação de sono e uso de alguns medicamentos (diuréticos, aminoglicosídeos e ciclosporina) favorecem a deficiência de Mg. Este íon é encontrado principalmente em sementes, frutas secas e nas leguminosas. Na população geral, tal deficiência de Mg provavelmente ocorre devido à ingestão de quantidades menores<sup>13,14</sup> que a necessidade para manter valores intracelulares adequados e, na população idosa, por diminuição do apetite<sup>14</sup>.

O objetivo deste trabalho é avaliar se a administração do pidolato de magnésio em pacientes com extrassístoles ventriculares (EV) e/ou extrassístoles supraventriculares (ESSV) é superior ao uso de placebo na melhora dos sintomas e redução da densidade das arritmias, bem como se esta melhora está relacionada à redução significativa na densidade de tais arritmias.

### Métodos

#### Desenho do estudo e participantes

Os pacientes foram selecionados pelo grupo de arritmia do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Clínica Core Vita-SP. Foram incluídos pacientes sintomáticos e com mais de 240 EV ou ESSV por dia, ao Holter de 24 horas (ou mais que 10/h). Os critérios de exclusão foram: pacientes com insuficiência renal, cardiopatia estrutural, exceto prolapso de valva mitral (PVM) sem regurgitação, ou uso de drogas concomitantes. O trabalho foi aprovado pelos comitês de ética dos centros participantes sob o número CAPPesq. N° 0613/10.

#### Procedimentos

Após assinatura do termo de consentimento, todos os pacientes foram randomizados para receber placebo (P) ou pidolato de magnésio (PMg), de forma duplo-cega. Todos os pacientes foram avaliados por ecocardiograma transtorácico e não apresentaram doença cardíaca estrutural, assim como a dosagem dos eletrólitos (magnésio, sódio, cálcio e potássio) e a função renal também eram normais.

A dose de PMg foi de 3,0 g/dia por 30 dias, o equivalente a 260 mg do elemento Mg. As dosagens séricas do magnésio, sódio, cálcio e potássio foram feitas antes, no 15° e no 30° dia após a randomização.

#### Holter

O Holter de 24 horas (3 canais) foi realizado antes e após 30 dias do uso das medicações. A contagem das extrassístoles foi realizada seguindo protocolo da instituição e, para a definição de densidade de extrassístoles (DES), empregou-se a divisão do número total de extrassístoles atriais e ventriculares contadas no Holter pelo número de horas da gravação.

#### Avaliação

As visitas de seguimento foram feitas na randomização, após 15 e 30 dias. Para avaliar a melhora da sintomatologia, foi feito um questionário específico de sintomas relacionados às extrassístoles com as seguintes questões: 1- Falhas ou “trancos” no tórax; 2- Tosse com palpitações; 3- Tontura; 4- Dispneia; 5- Sudorese e/ou dor no peito. De acordo com a frequência dos sintomas, uma pontuação que resultou em um escore foi realizada (Figura 1). Para esse escore, só foi considerado melhora

Pergunta	Pontos
Falhas ou “trancos” no tórax	
Tosse com palpitações	
Tontura	
Dispneia	
Sudorese e/ou dor no peito	
Total	

**Pontos**  
**A - Ausente (nenhuma vez) - 0 ponto**  
**B - Pouco frequentes (1 a 5 vezes/dia) - 1 ponto**  
**C - Frequentes (6 a 20 vezes/dia) - 2 pontos**  
**D - Muito frequentes (≥ 21 vezes/dia) - 3 pontos**

**Escore de “Qualidade de Vida”**  
**Classificação de acordo com a frequência de sintomas**  
**I - Assintomático - 0 ponto**  
**II - Pouco Sintomático - 01 a 05 pontos**  
**III - Moderadamente Sintomático - 06 a 11 pontos**  
**IV - Bastante Sintomático - mais de 12 pontos**

Fig. 1 - Mostra o sistema de pontuação para avaliar a melhora dos sintomas antes e depois das drogas em ambos os grupos (placebo e pidolato de magnésio).

caso o paciente apresentasse redução de pelo menos duas categorias, por exemplo: estava no escore IV antes do tratamento e migrou para o escore II ou I após o tratamento. Além disto, foi feita uma classificação categórica com questionamento aos pacientes a fim de saber se houve melhora dos sintomas, sendo as respostas apenas “sim” ou “não”.

#### Análise estatística

Para atender aos objetivos do estudo, as variações percentuais de DES/hora foram calculadas, sendo que foi considerado critério de sucesso, após o tratamento, os percentuais de redução maiores ou iguais a 70% ao Holter de 24 horas. Foram descritos os percentuais de variação da densidade de extrassístoles/hora com uso de medidas resumo (média, desvio-padrão, mediana, mínimo, máximo) por grupos, sendo comparados os valores entre os grupos com uso de teste de Mann-Whitney<sup>15</sup>. A melhora na DES, nos sintomas e a melhora relatada foram descritas segundo grupos com uso de frequências absolutas e relativas. A existência de associação entre os grupos e a melhora de cada critério foi feita por meio de testes exatos de Fisher<sup>15</sup>. O valor de p de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Os valores de magnésio e potássio foram descritos pré-medicação,<sup>15</sup> e 31 dias em uso da medicação, por grupos. Foram comparados os valores entre grupos e momentos com uso de análises de variâncias com medidas repetidas e dois fatores<sup>16</sup>.

Um poder estatístico de 80% foi escolhido para detectar a redução de 60% dos sintomas com PMg e 30% com P, com intervalo de confiança de 95%.

#### Resultados

Sessenta pacientes foram estudados no período entre outubro de 2010 a agosto de 2011. Ambos os grupos eram similares nas características basais. A idade média foi de 46,47 anos (PMg) e 48,53 anos (P), e 55% eram mulheres (Tabela 1). A descrição da faixa etária e os percentuais de variação da densidade de extrassístole/hora (EV e ESV) estão descritos na Tabela 1. A média das extrassístoles em 24 horas, em ambos os grupos, foi maior que 4.955 ES/dia. Dos pacientes estudados, doze eram portadores de PVM, todos sem refluxo, sendo cinco do grupo P e sete do grupo PMg.

Tabela 1 - Características basais dos pacientes estudados

Características	PMg	Placebo	p
Sexo Feminino, n(%)	17 (56,7%)	16 (53,3%)	0,795
Idade, (±DP) #	46,47 ± 17,42	48,53 ± 13,18	0,606
Prolapso mitral	07 (23, 3%)	5 (16, 7%)	0,519
Densidade de ES *	256,41 ± 294,56	206,46 ± 249,89	0,496
Densidade de EV	129,31 ± 219,13	90,90 ± 157,72	0,639
Densidade de ESSV	126,83 ± 225,82	115,55 ± 242,03	0,066
Magnésio mg/dl	2,05 ± 0,13	2,08 ± 0,14	0,439
Potássio mEq/L	4,20 ± 0,36	4,23 ± 0,36	0,690

\*Densidade de ES/EV/ESSV - Extrassístoles por hora; # - Desvio-padrão.

#### Frequência de extrassístoles

No grupo PMg, 76,6% dos pacientes tiveram redução maior que 70%, 10% deles maior que 50% e somente 13,4% dos pacientes apresentaram redução menor que 50% na DES. No grupo P, 40% dos pacientes tiveram melhora de apenas 30% na frequência de extrassístoles e nenhum deles teve melhora maior que 70% (Tabela 2/Figura 2). Os pacientes que utilizaram PMg apresentaram uma redução média de 77,13% ± 24,57% na DES, ao passo que o grupo que recebeu placebo teve um aumento médio de 47,99% ± 158,93% na DES (p < 0,001) (Tabela 2/Figura 3). Tal diferença foi também consistente tanto para EV quanto para ESSV (p < 0,001) (Tabela 2). Poucos pacientes (13,4%) apresentaram uma pequena melhora na DES (< 50%) no grupo PMg, contudo, todos deste grupo apresentaram melhora nos sintomas.

#### Sintomas

Dos pacientes que utilizaram placebo, apenas 16,7% apresentaram melhora dos sintomas (pelo critério de escore), enquanto no grupo PMg a melhora foi de 93,3% (p < 0,001) (Tabela 2). Quanto à variável categórica, houve melhora dos sintomas em 93,3% dos pacientes no grupo PMg, em contraste com apenas 13,3% no grupo placebo (p < 0,001) (Tabela 2). As Figuras 4 e 5 demonstram a superioridade dos percentuais de melhora dos sintomas nos pacientes que utilizaram PMg em comparação aos que utilizaram placebo.

#### Resultados laboratoriais

Não ocorreram alterações significativas nas dosagens séricas de magnésio, potássio, sódio e cálcio durante o estudo em ambos os grupos. As análises séricas do magnésio não diferiram estatisticamente entre os grupos (p = 0,743) e nem entre os momentos (p = 0,154), assim como o potássio sérico não apresentou diferença estatística entre os grupos ou momentos (p = 0,415 e p = 0,804, respectivamente). A Tabela 2 e a Figura 6 ilustram as variações nas dosagens séricas do magnésio.

#### Descontinuação do estudo e efeitos adversos

Somente um único paciente do grupo PMg teve que descontinuar o protocolo, após 10 dias, devido à diarreia, que foi prontamente resolvida dentro de 24 horas.

Falco e cols.  
Redução de extrasístoles após administração oral de magnésio

**Artigo Original**

Tabela 2 - Evolução clínica após 30 dias

Variável	PMg	Placebo	p
Melhora da DES, n (%)			< 0,001
< 0%	0 (0,0%)	18 (60%)	
0 a 30%	2 (6,7%)	12 (40%)	
30 a 50%	2 (6,7%)	0 (0,0%)	
50 a 70%	3 (10,0%)	0 (0,0%)	
70% ou mais	23 (76,6%)	0 (0,0%)	
Melhora dos sintomas, n (%)			< 0,001
Não	2 (6,7%)	26 (86,7%)	
Sim	28 (93,3%)	4 (13,3%)	
Melhora do escore, n (%)			< 0,001
Menos que dois pontos	2 (6,7%)	25 (83,3%)	
Dois pontos ou mais	28 (93,3%)	5 (16,7%)	
Redução da DES, % (DP)	77,13 ± 24,57	-47,99 ± 158,93	< 0,001
Redução na densidade EV*	31,83 ± 280,62	-40,78 ± 187,34	< 0,001
Redução na densidade ESSV	22,64 ± 223,05	-212,78 ± 732,13	< 0,001
Magnésio, mg/dl	2,09 ± 0,10	2,09 ± 0,12	< 0,743
Potássio, mEq/L	4,17 ± 0,27	4,26 ± 0,29	< 0,415

\*Densidade de ES/EV/ESV: extrasístoles por hora.

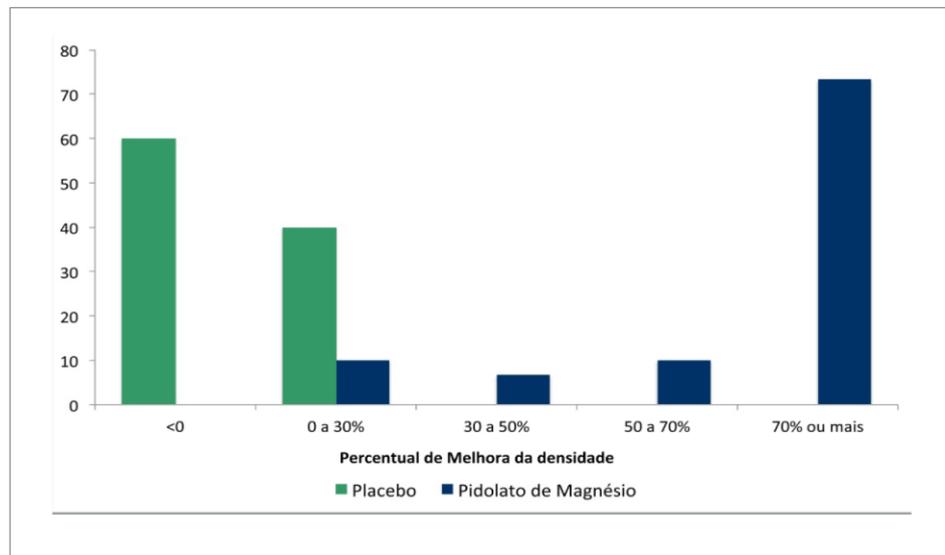


Fig. 2 - Distribuição dos pacientes de acordo com a porcentagem de melhora na densidade de extrasístoles após 30 dias no grupo placebo (verde) e pidolato de magnésio (azul).

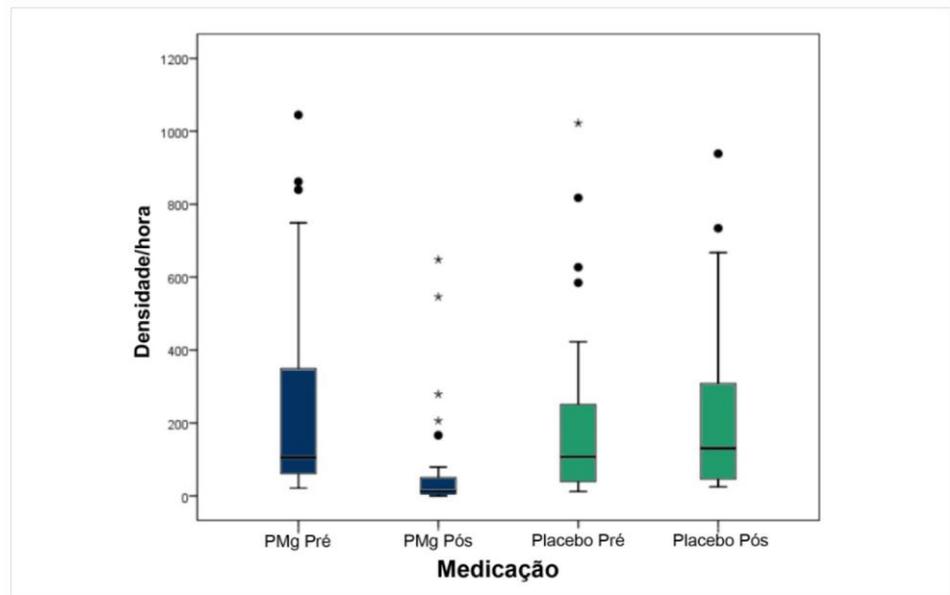


Fig. 3 - Box-plot da densidade de extrassístoles por tempo, antes e depois tratamento, segundo cada grupo: pidolato de magnésio (azul) e placebo (verde).

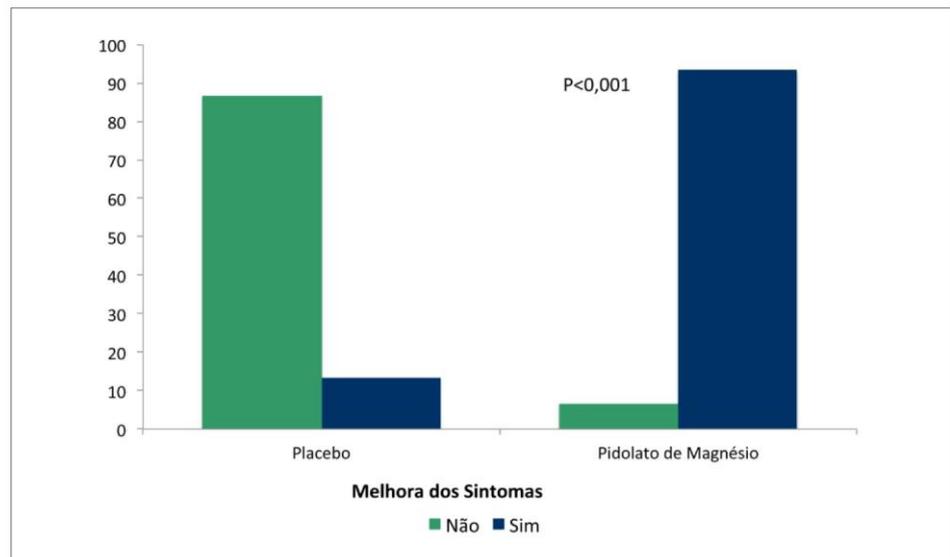


Fig. 4 - Porcentagem de pacientes que apresentaram melhora dos sintomas: Sim (azul) ou Não (verde), de acordo com o grupo de tratamento.

Falco e cols.  
Redução de extrassístoles após administração oral de magnésio

Artigo Original

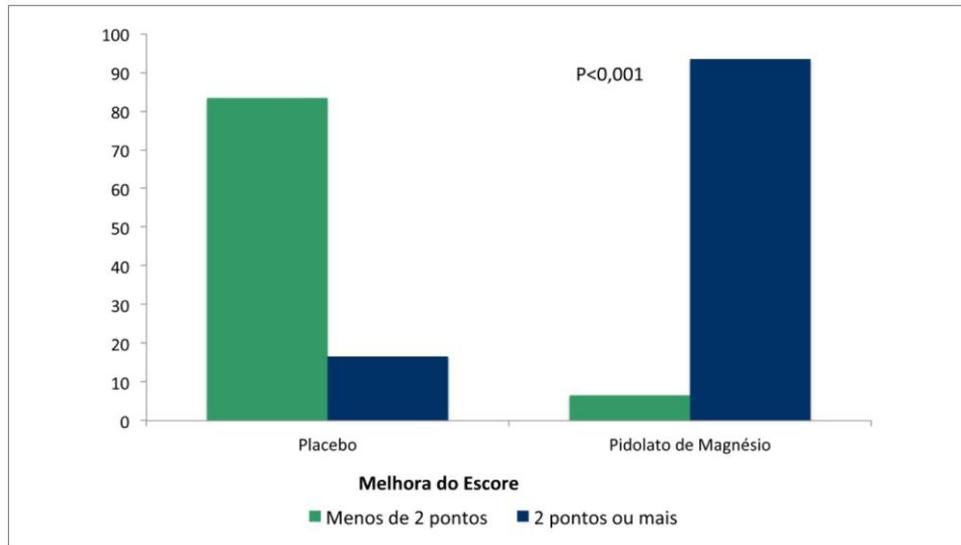


Fig. 5 - Porcentagem de pacientes que apresentaram melhora do escore de sintomas. Menor que 02 pontos (verde) e maior que 02 pontos (azul).

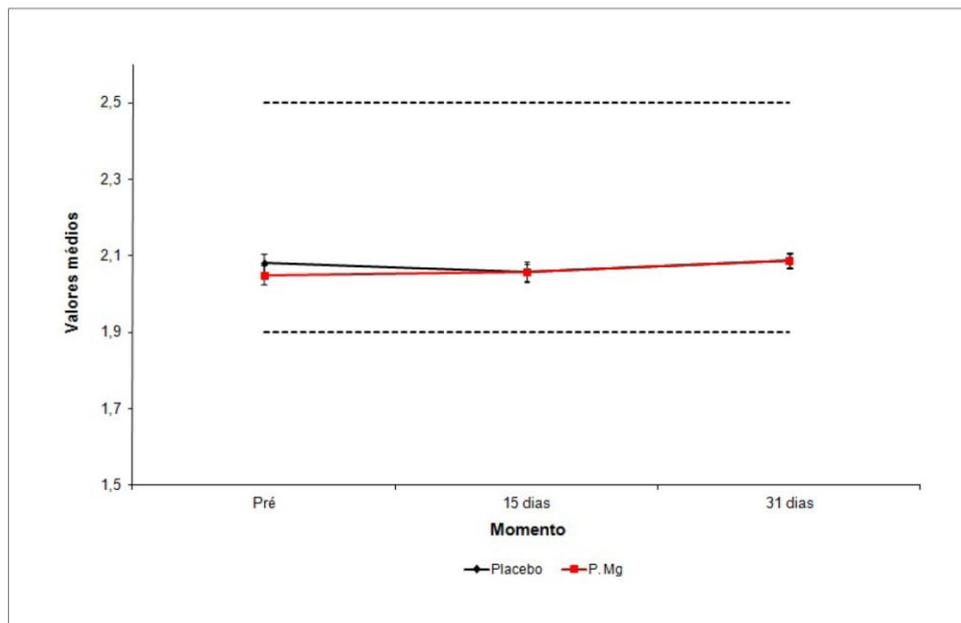


Fig. 6 - Níveis séricos de magnésio antes e no 15º e 30º dia de tratamento em placebo (linha preta) e no pírolato de magnésio (linha vermelha).

## Discussão

Os resultados deste trabalho evidenciaram que a suplementação de magnésio, por via oral, não só diminuiu a densidade de extrassístoles, mas, principalmente, resultou na melhora da sintomatologia em relação ao grupo placebo. No grupo placebo, somente 16,7% dos pacientes tiveram melhora dos sintomas. Nos pacientes que utilizaram PMg, esse percentual foi de 93,3%. Embora a grande maioria dos pacientes apresentasse melhora na DES e nos sintomas, alguns melhoraram os sintomas sem queda significativa na DES. A piora da DES em alguns pacientes do grupo placebo talvez possa ser explicada pela grande variabilidade espontânea que envolve as arritmias idiopáticas. Contudo, é importante salientar que ambos os grupos estiveram sujeitos a essa variabilidade e, mesmo assim, houve redução estatisticamente significativa da DES no grupo magnésio em relação ao grupo placebo.

O mecanismo pelo qual a administração de magnésio reduz a incidência de extrassístoles não é inteiramente conhecido. O magnésio é considerado um importante regulador da função das células cardíacas. A depleção de Mg pode ter efeitos pró-arrítmicos<sup>14</sup>. Zehender e cols.<sup>17</sup> demonstraram que o aumento na ingestão diária de potássio e magnésio em pacientes com arritmias ventriculares frequentes pode resultar em um moderado, mas significativo efeito antiarrítmico, apesar da frequência de taquiarritmias repetitivas e dos sintomas não terem sido modificadas<sup>17</sup>. Entretanto, esses resultados diferem dos nossos, provavelmente pelo fato da população ser diferente: a maioria dos pacientes ser portador de outras comorbidades cardíacas e alguns deles estarem em uso de outras medicações. Todos os pacientes da nossa casuística não eram portadores de cardiopatia estrutural e não faziam uso de outras medicações.

Sobre a possibilidade de sobrecarga de magnésio oral, é importante observar que todos os pacientes do grupo PMg tiveram todas as dosagens séricas deste íon normais durante os 30 dias do estudo, sem maiores efeitos adversos ou necessidade de suspensão (com a exceção de um único paciente, por diarreia). Tal fato nos leva a investigar a possibilidade do Mg sérico, que corresponde a apenas 0,3% do Mg total do corpo, estar com níveis intracelulares baixos. Uma interessante linha de investigação seria a dosagem sérica do Mg intracelular, com métodos de boa acurácia e minimamente invasivos<sup>18</sup>, visando melhor entender muitas doenças, incluindo as arritmias cardíacas.

Alguns trabalhos utilizam marcadores fluorescentes específicos para magnésio (Mg-Fluo-4/AM e KMG-20/AM)<sup>19</sup>, visando a dosagem deste cátion em vários tipos de células, como plaquetas, hemácias, linfócitos<sup>12</sup>, cultura de cardiomiócitos (estudos em ratos)<sup>19</sup> e esfregaço de células epiteliais sublinguais<sup>18</sup>. Silver e cols.<sup>18</sup> demonstraram correlação significativa dos valores de Mg nas biópsias de músculo cardíaco feitas em cirurgia de revascularização com os valores do esfregaço das células sublinguais. Também a ressonância magnética é uma prova não invasiva para análise do Mg ionizado nos tecidos. Mais recentemente, foram identificados os canais TRPM (*Transient Receptor Potential Melastation*) e seu papel na hipomagnesemia. A

deficiência crônica no Mg pode eventualmente ser explicada por alterações nesses transportadores das membranas específicas<sup>12,20,21</sup>.

O Mg está estreitamente ligado à manutenção do balanço celular iônico em associação com o sódio, potássio e cálcio, sendo necessário para o funcionamento da bomba ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup><sup>8,9,14</sup>. A deficiência do Mg causa aumento de Na<sup>+</sup> intracelular, permitindo a perda do K<sup>+</sup> das células<sup>9</sup>. O Mg afeta a homeostase de cálcio, pois muitos canais de cálcio são dependentes do magnésio, além do Mg ser necessário para liberação e ação do parato-hormônio<sup>9</sup>.

Algumas condições estão associadas à deficiência de magnésio, tais como: síndrome metabólica<sup>22,23</sup>, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, pré-eclâmpsia e arritmias, sendo que alguns estudos clínicos mostram que a suplementação foi benéfica no controle destas patologias<sup>14</sup>. Um desses estudos mostrou que a dose de 365 mg/dia por oito semanas reduz os níveis pressóricos<sup>24</sup>. O magnésio reduz os batimentos cardíacos irregulares e a deficiência de Mg deve ser sempre considerada como um fator em potencial para as arritmias cardíacas<sup>25</sup>. Em pacientes sob cuidados intensivos, o Mg é usado quando as arritmias não respondem às medicações convencionais, inclusive nas secundárias à intoxicação digitalica<sup>26</sup>. A deficiência de Mg provocada pela terapia diurética na insuficiência cardíaca está associada à maior incidência de arritmia, dentre elas, as extrassístoles<sup>8,14</sup>.

O equilíbrio do Mg entre diversos compartimentos do corpo ocorre lentamente, de forma que o valor da concentração do Mg em um tecido não corresponde ao mesmo valor em outro<sup>12</sup>. Menos que 1% do Mg total do corpo está presente no sangue<sup>9</sup> e, aproximadamente, cerca de 0,3% no soro<sup>11,12</sup>, de modo que os níveis séricos não refletem o estoque corpóreo total<sup>27,28</sup>. Essa pode ser uma explicação da melhora da arritmia com a reposição do Mg em relação ao grupo placebo, mesmo sem alterações nos níveis séricos deste íon.

Embora a melhora dos sintomas possa estar associada à redução na DES, em alguns casos, este declínio não foi significativo e os sintomas também melhoraram. Isto pode ser parcialmente explicado por efeito placebo, assim como pela ação do magnésio nas células nervosas. Uma orientação nutricional rica em magnésio também pode ser uma alternativa prática para o tratamento dessa arritmia. Essa informação pode ser avaliada em outro estudo. É importante também fazer o controle sérico do Mg durante o tratamento e avaliar a função renal.

## Limitações

Não foi feito um seguimento em longo prazo, não sendo possível estabelecer o tempo de recorrência dos sintomas após reposição por via oral do Mg. Não foi dosado o magnésio intracelular, porém as dosagens convencionais do magnésio extracelular mostraram que tal reposição foi segura e eficaz. Os objetivos de redução na DES e sintomas foram alcançados. Não houve validação do escore de sintomas específico para ES, que ainda não existe na literatura. Entretanto, foi feito também um escore categórico simples, com boa associação entre redução na DES e melhora dos sintomas. Além disso, este estudo não visou prevenir eventos arrítmicos ameaçadores à vida, não devendo ser usado como justificativa para tratar pacientes com este objetivo, especialmente cardiopatas.

Falco e cols.  
Redução de extrassístoles após administração oral de magnésio

## Artigo Original

### Conclusão

A simples administração, por via oral, de magnésio na população estudada (coração estruturalmente normal) foi capaz de reduzir a densidade de extrassístoles e de, principalmente, melhorar a sintomatologia. Estudos clínicos e moleculares são necessários para avaliar o Mg intracelular e orientar melhor quanto às necessidades diárias deste íon, evidenciar as prováveis deficiências e esclarecer melhor como prevenir e tratar pacientes com extrassístoles sintomáticas e sem cardiopatia estrutural.

### Agradecimentos

Pelo apoio técnico, os autores gostariam de agradecer aos colaboradores externos das Sras. Alessandra Manera, Cacilda Motta, Kérolem Inácio e ao Prof. Dr. Paulo Sampaio Gutierrez,

pelas valiosas orientações. Também agradecemos ao Laboratório Baldacci pelo fornecimento gratuito da medicação pídolato de magnésio e placebo.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Cristina Nádja Muniz Lima De Falco pela Faculdade de Medicina - Instituto do Coração - Universidade de São Paulo.

### Referências

- Barret PA, Peter CT, Swan HJ, Singh BN, Mandel WJ. The frequency and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in clinically normal individuals. *Prog Cardiovasc Dis.* 1981;23(4):299-319.
- DePaula RS, Antelmi I, Vincenzi MA, André CD, Artes R, Grupi CJ, et al. Cardiac arrhythmias and atrioventricular block in a cohort of asymptomatic individuals without heart disease. *Cardiology.* 2007;108(2):111-6.
- Rasmussen V, Jensen C, Schnohr P, Hansen JF. Premature ventricular beats in healthy adult subjects 20 to 79 years of age. *Eur Heart J.* 1985;6(4):335-41.
- Wajngarten M, Grupi C, Bellotti GM, Da Luz PL, Azul LG, Pileggi F. Frequency and significance of cardiac rhythm disturbances in healthy elderly individuals. *J Electrocardiol.* 1990;23(2):171-6.
- Hiss RC, Averill KH, Lamb LE. Electrocardiographic findings in 67,375 asymptomatic subjects. III. Ventricular rhythms. *Am J Cardiol.* 1960;6:96-107.
- Darrieux FC, Scanavacca MI, Hachul DT, Melo SL, D'Ávila AB, Gruppi CJ, et al. Ablação com radiofrequência de extra-sístoles da via de saída do ventrículo direito. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(3):265-72.
- Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being. *J Int Med Res.* 2007;35(3):277-89.
- Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev.* 2003;24(2):47-66.
- Wu J, Carter A. Magnesium: the forgotten electrolyte. *Aust Prescr.* 2007;30:102-5.
- Ebel H, Gunther TJ. Magnesium metabolism: a review. *Clin Chem Clin Biochem.* 1980;18(5):257-70.
- Elin RJ. Laboratory tests for the assessment of magnesium status in humans. *Magn Trace Elem.* 1991-1992;10(2-4):172-81.
- Arnaud MJ. Update on the assessment of magnesium status. *Br J Nutr.* 2008;99(Suppl.3):S24-36.
- Marier JR. Magnesium content of the food supply in the modern-day world. *Magnesium.* 1986;5(1):1-8.
- Gums JG. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(15):1569-76.
- Kirkwood BR, Sterne JA. *Essential medical statistics.* 2<sup>nd</sup> ed. Massachusetts, USA: Wiley Blackwell; 2003.
- Neter J, Kuntner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied linear statistical models.* 4th ed. Illinois:McGraw Hill/Irving; 1996.
- Zehender M, Meinertz T, Faber T, Caspary A, Jeron A, Bremm K, et al. Antiarrhythmic effects of increasing the daily intake of magnesium and potassium in patients with frequent ventricular arrhythmias. Magnesium in Cardiac Arrhythmias (MAGICA) Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(5):1028-34.
- Silver BB. Development of cellular magnesium nano-analysis in treatment of clinical magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr.* 2004;23(6):7325-75.
- Kawahara K, Sato R, Iwabuchi S, Matsuyama D. Rhythmic fluctuations in the concentration of intracellular Mg<sup>2+</sup> in association with spontaneous rhythmic contraction in cultured cardiac myocytes. *Chronobiol Int.* 2008;25(6):868-81.
- Chubanov V, Waldegger S, Mederos y Schnitzler M, Vitzthum H, Sassen MC, Seyberth HW, et al. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(9):2894-9.
- Voets T, Nilius B, Hoets S, van der Kemp AW, Droogmans G, Bindels RJ, et al. TRPM6 forms the Mg<sup>2+</sup> influx channel involved in intestinal and renal Mg<sup>2+</sup> absorption. *J Biol Chem.* 2004;279(1):19-25.
- Belin RJ, He K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magn Res.* 2007;20(2):107-29.
- He K, Liu K, Daviglus ML, Morris SJ, Loria CM, Van Horn L, et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation.* 2006;113(13):1675-82.
- Wirell MP, Wester PO, Stegmayr BG. Nutritional dose of magnesium in hypertensive patients on beta blockers lowers systolic blood pressure: a double-blind, cross-over study. *J Intern Med.* 1994;236(2):189-95.
- Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med.* 2005;20(1):3-17.
- Iseri LT, Allen BJ, Brodsky MA. Terapia de magnésio em arritmias cardíacas em medicina de cuidados críticos. *Revista de Cuidados Intensivo em Medicina.* 2005;20(1):3-17.
- Franz KB. A functional biological marker is needed for diagnosing magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr.* 2004;23(6):7385-415.
- Moe SM. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(1):213-8.

## Citações do Pubmed

NCBI Resources How To My NCBI Sign In

PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed  Search

RSS Save search Advanced Help

Show additional filters

Text availability  
Abstract available  
Free full text available  
Full text available

Publication dates  
5 years  
10 years  
Custom range...

Species  
Humans  
Other Animals

Article types  
Clinical Trial  
Randomized Controlled Trial  
Review  
Systematic Reviews  
more ...

Languages  
English

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

Send to: Filters: Manage Filters

Results: 1 to 20 of 74 << First < Prev Page 1 of 4 Next > Last >>

- [Successful improvement of frequency and symptoms of premature complexes after oral magnesium administration.](#)  
 Falco CN, Grupi C, Sosa E, Scanavacca M, Hachul D, Lara S, Sacilotto L, Pisani CF, Ramires JA, Darrieux F.  
 Arq Bras Cardiol. 2012 Jun;98(6):480-487. Epub 2012 May 15. English, Portuguese.  
 PMID: 22584491 [PubMed - as supplied by publisher] **Free Article**  
[Related citations](#)
- [Low serum magnesium concentrations are associated with a high prevalence of premature ventricular complexes in obese adults with type 2 diabetes.](#)  
 Del Gobbo LC, Song Y, Poirier P, Dewailly E, Elin RJ, Egeland GM.  
 Cardiovasc Diabetol. 2012 Mar 9;11:23.  
 PMID: 22405520 [PubMed - in process] **Free PMC Article**  
[Related citations](#)
- [Temporary ventricular overdrive pacing for electrical storm after coronary artery bypass grafting.](#)  
 Yoshida T, Naito Y, Nishimura K.  
 Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Nov;59(11):756-9. Epub 2011 Nov 15.  
 PMID: 22083695 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related citations](#)

**Titles with your search terms**

The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventric [Am J Cardiol. 1994] [See more...](#)

**3 free full-text articles in PubMed Central**

Low serum magnesium concentrations are associated with a high [Cardiovasc Diabetol. 2012]  
**Magnesium deficiency may be an important determinant of ventric** [Br J Clin Pharmacol. 1991]  
 Electrocardiographic findings and frequency of arrhythmias in Bartter's syndro [Br Heart J. 1989] [See all \(3\)...](#)

**Find related data**

Database: Select