



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Bianca Cristina Antunes Alves Marques

**Efeitos da suplementação de magnésio sobre os fatores de risco
cardiovasculares em pacientes hipertensos não controlados**

Rio de Janeiro

2020

Bianca Cristina Antunes Alves Marques

**Efeitos da suplementação de magnésio sobre os fatores de risco cardiovasculares em
pacientes hipertensos não controlados**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do
Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

M357 Marques, Bianca Cristina Antunes Alves.

Efeitos da suplementação do magnésio sobre os fatores de risco cardiovascular em pacientes hipertensos não controlados / Bianca Cristina Antunes Alves Marques. – 2020.

100 f.

Orientador: Mario Fritsch Toros Neves

Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Hipertensão – Teses. 2. Pressão arterial – Teses. 3. Sistema cardiovascular – Doenças – Teses. 4. Rigidez Vascular. 5. Inflamação. 6. Magnésio. I. Neves, Mario Fritsch Toros. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.12-008.331.1

Bibliotecária: Angela da Silva Velho CRB7/4780

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Bianca Cristina Antunes Alves Marques

**Efeitos da suplementação de magnésio sobre os fatores de risco cardiovasculares em
pacientes hipertensos não controlados**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do
Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 14 de dezembro de 2020.

Banca Examinadora: _____

Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves (Orientador)

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Márcia Regina Simas Torres

Instituto de Nutrição – UERJ

Prof. Dr. Wille Oigman

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Ana Rosa da Cunha Machado

Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Gil Fernando da Costa Mendes de Salles

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2020

DEDICATÓRIA

A minha família, meu alicerce, meu porto seguro, minha alegria.

AGRADECIMENTOS

Sonho realizado!

Olhar para trás me faz sentir que valeu a pena. Abri mão de momentos preciosos com minha família e amigos, mas a construção profissional e pessoal foi enriquecedora.

Associar família, amigos, casas, cachorros, empregos e estudo não foi tarefa fácil. O desejo de sempre fazer tudo certo com o máximo de cuidado, me deixou cansada em muitos momentos e com certeza, nem sempre fiz o meu melhor. Mas até isso, foi aprendizado de vida.

Agradecer é fundamental neste momento. Pessoas tão maravilhosas que me rodeiam e me querem tão bem. Só gratidão!

Primeiramente, à Deus, iluminando meus caminhos e me dando saúde, força e perseverança para prosseguir.

Alessandro, meu marido. Sem você eu não conseguiria! Você é luz em minha vida, me guia, me apoia, me ajuda, me ama e me faz feliz.

Gabriel e Maria Clara, filhos amados. Obrigada pela ajuda e compreensão. Vocês são pessoas iluminadas, que eu aprendo muito. Espero ser um exemplo para vocês de um caminho de amor, ética, solidariedade e sabedoria.

José Antônio e Adelaide, pais amados. Obrigada pelas orações e pelo amor incondicional. Sei que sempre estarão ao meu lado.

Mário Fritsch, meu orientador. Pessoa impar que só tenho a agradecer. Profissional extremamente competente que me ensinou muito. Mas acima de tudo, é uma pessoa maravilhosa, com um coração gigante que acolhe a todos com muito carinho e dedicação. Fico honrada em fazer parte da equipe do CHAMA.

Wille Oigman, professor querido e meu orientador do mestrado. Um exemplo de profissionalismo e ética, sempre com questionamentos valiosos que nos faz refletir e aprender. Você é um grande pai no CHAMA.

Márcia Simas, nutricionista, professora e pesquisadora, exemplo de educadora e fonte de inspiração para toda nutricionista. Você foi muito importante para mim nesta conquista, me ajudou com muitos ensinamentos e atitudes. Enorme gratidão, admiração e carinho.

Ana Rosa, Michelle Rabello, Samanta Mattos, Jenifer d'El Rei, Lívia Nogueira, Michelle Trindade, Marcela Casanova, Viviane Prangiel, Juliana Duarte, Cláudia Mansano, Tainah de Paula, Ronaldo Gismondi, Wellington Bruno, Tarik, Walter, todo o grupo CHAMA.

Profissionais competentes e qualificados. Todos foram fundamentais nesta minha conquista, com ideias, sugestões, auxílio, ajuda, críticas, ensinamentos e muita amizade.

Josefa do Nascimento, funcionária dedicada, trabalhadora, honesta e amiga. Obrigada pela ajuda do dia a dia, de cuidar de minha casa e da minha família.

Instituto Nacional de Câncer (INCa), instituição que abracei e tenho muito orgulho de trabalhar. Agradeço pela liberação e por poder contar com profissionais extremamente competentes que me ajudaram como pesquisadora.

Paula Rezende, Vanessa Marinho, Mariana Ramalho, Izabel Cardoso, amigas do Inca, agradeço pela amizade, momentos de alegria e aprendizados em nossas resenhas e em nossos encontros.

Cláudia, Diana, Gabriela, Renan, Lourdes, Débora e Paula, equipe da Clínica Médica e do Clinex, obrigada pela coleta de exames, marcação de consulta e tarefas administrativas.

Marcela Guedes. Sempre prestativa e muito competente, além de uma pessoa maravilhosa. Obrigada pela ajuda na análise alimentar.

Fernanda Braga, farmacêutica da OFFICILAB, que forneceu todo o magnésio e o placebo. Obrigada pela parceria em tornar esse trabalho possível.

Jeane Nogueira, bióloga e pesquisadora do Laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação (HLA), fez toda a análise da superóxido dismutase. Profissional competente e muito prestativa comigo, muito obrigada pela ajuda.

Josefa, responsável do laboratório Richet, onde foram realizados os exames de PCR-us, de renina e de aldosterona. Muito obrigada pela parceria e disponibilidade.

Por fim, agradeço aos pacientes pela ajuda, disponibilidade de tempo e responsabilidade de executar todas as orientações fornecidas para a realização do projeto de pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação Carlos Chagas Filho de Apoio à Pesquisa no Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ - E-26/203.007/2015) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - 307114/2017-1).

Sonhar é acordar-se para dentro.

Mário Quintana

RESUMO

MARQUES, Bianca Cristina Antunes Alves. **Efeitos da suplementação do magnésio sobre os fatores de risco cardiovascular em pacientes hipertensos não controlados.** 2020. 100 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Estudos têm mostrado a importância do magnésio (Mg) nos fatores de risco cardiovascular (RCV), atuando tanto na prevenção quanto no tratamento nas doenças cardiovasculares, especialmente na hipertensão arterial. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da suplementação de Mg sobre os fatores de RCV em pacientes hipertensos não controlados. Estudo prospectivo duplo cego com pacientes hipertensos, de ambos os sexos, com idade entre 40 e 65 anos submetidos inicialmente à avaliação clínica e nutricional, medida oscilométrica da pressão arterial (PA), monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), avaliação bioquímica e urina de 24h, determinação da velocidade da onda de pulso (VOP, Complior Analysis), parâmetros hemodinâmicos centrais (SphygmoCor), retinografia e reatividade microvascular (*Laser Speckle Contrast Image-Pericam*). Foram randomizados para receberem suplementação de 500 mg de Mg quelado ou placebo por oito semanas. Ao final deste período, os exames foram repetidos. As análises estatísticas foram realizadas pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) ® versão 18.0. Os resultados foram apresentados em percentuais ou média \pm desvio padrão. Foram analisados 50 pacientes, sendo 26 pacientes no grupo placebo e 24 pacientes no grupo Mg. O grupo Mg apresentou melhora significativa VOP (Mg $9,6\pm 1,7$ vs $8,6\pm 2,2$ m/s; placebo $9,7\pm 1,6$ vs $9,8\pm 1,9$ m/s, $p=0,049$); no delta de variação entre os grupos do colesterol total (col-T) (Mg $-23,9\pm 58,4$; placebo $1,5\pm 24,1$, $p=0,046$); na relação neutrófilo/linfócito (Mg $-0,77\pm 0,86$; placebo $0,49\pm 0,90$, $p=0,027$); na circunferência da cintura em mulheres (Mg $-1,5\pm 2,3$; placebo $0,2\pm 1,9$, $p=0,039$) e na relação cintura quadril (Mg $-0,01\pm 0,02$; placebo $0,01\pm 0,02$, $p=0,009$), especialmente nas mulheres. O grupo Mg apresentou maior excreção de Mg na urina 24h tanto entre os grupos nos valores finais quanto no delta de variação (Mg $36,6\pm 60,0$; placebo $-1,9\pm 48,8$, $p=0,024$). Níveis de Mg urinário correlacionaram com a taxa de filtração glomerular ($r = 0,48$; $p = 0,026$) e com a creatinina sérica ($r = -0,61$; $p = 0,003$). Além de, correlacionar com a VOP CF-N ($r = -0,54$; $p = 0,006$) e com a PA média 24h ($r = -0,55$; $p = 0,005$). Níveis de Mg sérico correlacionaram com parâmetro de função endotelial avaliado pela variação da área sobre a curva (ASC) ($r = 0,47$; $p = 0,018$) e com a relação neutrófilo/linfócito ($r = -0,56$; $p = 0,004$). Toda a correlação foi apenas no grupo Mg. Na análise de regressão linear, o Mg urinário mostrou associação independente e significativa com a VOP ($\beta=-15,93$; $p=0,002$) e com a PA média 24h ($\beta=-1,43$; $p=0,005$) após ajuste para idade e índice de massa corporal. Em conclusão, os resultados do presente estudo sugerem que em hipertensos não controlados, a suplementação de 500 mg/dia de Mg quelado melhora parâmetros de rigidez arterial, de inflamação, de obesidade abdominal e col-T, fatores importantes de RCV.

Palavras-chave: Magnésio. Risco cardiovascular. Hipertensão. Rigidez arterial. Inflamação.

ABSTRACT

MARQUES, Bianca Cristina Antunes Alves. **Effects of magnesium supplementation on cardiovascular risk factors in uncontrolled hypertensive.** 2020. 100 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Studies have shown the importance of magnesium (Mg) in cardiovascular risk factors (CVR), acting both in the prevention and treatment of cardiovascular diseases, especially in arterial hypertension. The aim of the study was to evaluate the effects of Mg supplementation on CVR factors in uncontrolled hypertensive patients. Prospective study double blind with hypertensive patients, of both sexes, aged between 40 and 65 years old, initially submitted to clinical and nutritional evaluation, oscillometric measurement of blood pressure (BP), ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), biochemical evaluation and 24-hour urine , determination of pulse wave velocity (PWV, Complior Analysis), central hemodynamic parameters (SphygmoCor), retinography and microvascular reactivity (Laser Speckle Contrast Image-Pericam). They were randomized to receive supplementation of 500 mg of chelated Mg or placebo for eight weeks. At the end of this period, the exams were repeated. Statistical analyzes were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) ® version 18.0. The results were presented in percentages or mean \pm standard deviation. Fifty patients were analyzed, 26 patients in the placebo group and 24 patients in the Mg group. The Mg group showed a significant improvement in PWV (Mg 9.6 ± 1.7 vs 8.6 ± 2.2 m / s; placebo 9.7 ± 1.6 vs 9.8 ± 1.9 m / s, $p = 0.049$); in the delta of variation between the total cholesterol groups (Mg -23.9 ± 58.4 ; placebo 1.5 ± 24.1 , $p = 0.046$); in the neutrophil / lymphocyte ratio (Mg -0.77 ± 0.86 ; placebo 0.49 ± 0.90 , $p = 0.027$); in waist circumference in women (Mg -1.5 ± 2.3 ; placebo 0.2 ± 1.9 , $p = 0.039$) and in waist-hip ratio (Mg -0.01 ± 0.02 ; placebo 0.01 ± 0.02 , $p = 0.009$), especially in women. The Mg group showed a greater excretion of Mg in urine 24h both between the groups in the final values and in the variation delta (Mg 36.6 ± 60.0 ; placebo -1.9 ± 48.8 , $p = 0.024$). Urinary Mg levels correlated with the glomerular filtration rate ($r = 0.48$; $p = 0.026$) and with serum creatinine ($r = -0.61$; $p = 0.003$). In addition, correlate with the PWV ($r = -0.54$; $p = 0.006$) and with the mean BP 24h ($r = -0.55$; $p = 0.005$). Serum Mg levels correlated with endothelial function parameter assessed by varying the area on the curve (AUC) ($r = 0.47$; $p = 0.018$) and with the neutrophil / lymphocyte ratio ($r = -0.56$; $p = 0.004$). The entire correlation was only in the Mg group. In the linear regression analysis, urinary Mg showed an independent and significant association with PWV ($\beta = -15.93$; $p = 0.002$) and with mean BP 24h ($\beta = -1.43$; $p = 0.005$) after adjusting for age and body mass index. In conclusion, the results of the present study suggest that in uncontrolled hypertensive patients, supplementation of 500 mg / day of chelated Mg improves parameters of arterial stiffness, inflammation, abdominal obesity and total cholesterol, important factors for CVR.

Keywords: Magnesium. Cardiovascular risk. Hypertension. Arterial stiffness. Inflammation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Homeostase do magnésio.....	26
Figura 2 –	Fluxograma do desenho do estudo.....	39
Figura 3 –	Representação do período basal pelo sistema de laser com contraste de imagem e marcação do período de um minuto para avaliação da área sob a curva basal.....	48
Figura 4 –	Representação do período de HRPO pelo sistema de laser com contraste de imagem com marcação do pico de hiperemia (em vermelho) e do período de um minuto para a avaliação da área sob a curva na HRPO (em azul)	49
Figura 5 –	Imagem da onda de pulso aórtica (à direita) derivada a partir da onda de pulso radial (à esquerda) através do sistema SphygmoCor.....	50
Figura 6 –	Representação da onda de pulso aórtica.....	50
Figura 7 –	Ondas de pulso carotídeo (superior) e femoral (intermediário) obtidas pelo COMPLIOR-SP para medida da velocidade da onda de pulso central.....	51
Figura 8 –	Fotografia das áreas do fundo do olho.....	52
Figura 9 –	Correlação dos níveis de Mg urinário com parâmetros de função renal, rigidez arterial e pressão arterial no grupo Mg.....	61
Figura 10 –	Correlação dos níveis de Mg sérico com parâmetros de função endotelial e relação neutrófilo/linfócito no grupo Mg.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Classificação da PA de acordo com a medida casual no consultório (> 18 anos)	20
Tabela 2 –	Critério de hipertensão baseado na MAPA.....	21
Tabela 3 –	Classificação do estado nutricional de adulto, segundo IMC.....	41
Tabela 4 –	Classificação do estado nutricional de idoso, segundo IMC.....	42
Tabela 5 –	CC e risco de complicações metabólicas associado à obesidade.....	42
Tabela 6 –	Classificação de adequação diária dos nutrientes.....	44
Tabela 7 –	Comparação das características clínicas e demográficas nos grupos.....	55
Tabela 8 –	Comparação dos parâmetros nutricionais nos grupos.....	56
Tabela 9 –	Característica do consumo alimentar habitual pelo QFA nos grupos....	57
Tabela 10 –	Comparação dos parâmetros bioquímicos nos grupos.....	58
Tabela 11 –	Comparação da PA casual e médias obtidas pela MAPA nos grupos....	59
Tabela 12 –	Comparação dos testes vasculares e parâmetros hemodinâmicos centrais nos grupos.....	60
Tabela 13 –	Regressão linear da variável dependente Mg urinário com a VOP-CF-N e com a PAM 24h, após ajuste para idade e IMC.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Ângulo de fase
Aix	Índice de incremento
AP	Aumento de pressão
ASC	Área sob a curva
ATP ases	Enzimas da adenosina trifosfato
AVE	Acidente vascular encefálico
BIA	Bioimpedância elétrica
Ca	Cálcio
CC	Circunferência de cintura
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CHAMA	Clínica de Hipertensão e Doenças Metabólicas Associadas
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration
CQ	Circunferência de quadril
Col-T	Colesterol total
Cr	Creatinina
CVC	Condutância vascular cutânea
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DC	Débito cardíaco
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DMF	Dilatação mediada por fluxo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRI	Dietary Reference Intakes
EARC	Equivalente arteriolar da retina central
ECLIA	Eletroquimioluminescência
ECR	Ensaio clínico randomizado
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
EMI	Espessamento médio-intimal
EVRC	Equivalente venular da retina central
FC	Frequência cardíaca

HA	Hipertensão arterial
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance</i>
HRPO	Hiperemia reativa pós-oclusiva
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICSL	Imagem de contraste speckle a laser
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
K	Potássio
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LS	Limite superior
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
Mg	Magnésio
Na	Sódio
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR-us	Proteína C-reativa ultrasensível
PDao	Pressão diastólica aórtica
PP	Pressão de pulso
PPao	Pressão de pulso aórtica
PSao	Pressão sistólica aórtica
QFCA	Questionário de frequência do consumo alimentar
RCQ	Razão cintura-quadril
RCV	Risco cardiovascular
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
RNA	Ácido ribonucleico
RNL	Relação neutrófilo linfócito
RVP	Resistência vascular periférica

SNS	Sistema nervoso simpático
SOD	Superóxido dismutase
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TG	Triglicérideo
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UAP	Unidades arbitrárias de perfusão
VIGITEL	Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa
VOP	Velocidade de onda de pulso
VOP-CF	Velocidade da onda de pulso carótida-femoral
VOP-CF-N	Velocidade da onda de pulso carótida-femoral normalizada

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	16
1	REVISÃO DA LITERATURA	18
1.1	Hipertensão arterial	18
1.2	Magnésio	24
1.2.1	<u>Função</u>	24
1.2.2	<u>Metabolismo</u>	26
1.2.3	<u>Fonte</u>	29
1.2.4	<u>Recomendação</u>	30
1.2.5	<u>Deficiência e toxicidade</u>	31
1.2.6	<u>Papel nas doenças cardiovasculares</u>	32
1.3	Justificativa	34
2	OBJETIVOS	35
2.1	Geral	35
2.2	Específicos	35
3	METODOLOGIA	36
3.1	Casuística	36
3.1.1	<u>Critérios de inclusão</u>	36
3.1.2	<u>Critérios de exclusão</u>	36
3.1.3	<u>Cálculo amostral</u>	37
3.2	Questões éticas	37
3.3	Desenho do estudo	38
3.4	Suplementação de magnésio	39
3.5	Procedimentos	40
3.5.1	<u>Avaliação das características demográficas, clínicas e estilo de vida</u>	40
3.5.2	<u>Avaliação Nutricional</u>	40
3.5.2.1	Antropometria.....	40
3.5.2.2	Bioimpedância elétrica.....	42
3.5.2.3	Análise do padrão de consumo alimentar.....	43
3.5.3	<u>Avaliação laboratorial</u>	44
3.5.4	<u>Pressão arterial casual</u>	46

3.5.5	<u>Monitorização ambulatorial da pressão arterial.....</u>	46
3.5.6	<u>Risco cardiovascular e idades vascular pelo Escore de Risco de Framingham.....</u>	47
3.5.7	<u>Exames vasculares.....</u>	47
3.5.7.1	Hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO)	47
3.5.7.2	Parâmetros hemodinâmicos centrais.....	49
3.5.7.3	Velocidade de onda de pulso.....	51
3.5.7.4	Retinografia.....	52
3.6	Análises estatísticas	53
4	RESULTADOS	54
5	DISCUSSÃO	63
	CONCLUSÕES	70
	REFERÊNCIAS	71
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	83
	APÊNDICE B – Orientações para o exame de urina de 24h.....	85
	APÊNDICE C – Orientações para realização da MAPA e diário entregue aos pacientes.....	86
	ANEXO A – Carta de Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa.....	88
	ANEXO B - Questionário do Consumo Alimentar.....	92
	ANEXO C - Escore de Risco de Framingham para DCV em 10 anos e cálculo da idade vascular para mulheres.....	95
	ANEXO D - Escore de Risco de Framingham para DCV em 10 anos e cálculo da idade vascular para homens.....	97
	ANEXO E - 1 ^o artigo científico publicado	99
	ANEXO F - 2 ^o artigo científico publicado.....	100

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a causa mais comum de morte em todo o mundo, sendo responsáveis por 31% delas. Afetam cerca de 17,9 milhões de vidas a cada ano e permaneceram como as principais causas de morte em todo o mundo nos últimos 15 anos (WHO, 2017). Além disso, as DCV representam uma enorme carga financeira e contribuem para uma proporção substancial dos gastos com saúde e perda de produtividade em todo o mundo (BLOOM et al., 2011).

A hipertensão arterial (HA) é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento das DCV, tem alta prevalência e é uma das principais causas de morte prematura em todo o mundo atingindo mais de um bilhão de pessoas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). A mortalidade por acidente vascular encefálico (AVE) aumenta exponencialmente com o nível da pressão arterial (PA). Basicamente, a PA acima do limite normal em 20 mm Hg para a PA sistólica (PAS) ou 10 mm Hg para a PA diastólica (PAD) está associada a uma duplicação do risco de AVE e ataque cardíaco em todas as faixas etárias. Estudos epidemiológicos têm demonstrado sua importância como cofator na aterosclerose dos vasos cerebrais, coronários e periféricos, bem como na insuficiência cardíaca e renal crônica. Apesar do grande avanço na percepção, diagnóstico e tratamento da HA, o controle da PA é inadequado em menos da metade dos pacientes hipertensos (<140/90 mm Hg) (LEWINGTON et al., 2002; WARD et al., 2012; WERMELT; SCHUNKERT, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Os principais fatores de risco para DCV incluem dietas não saudáveis, sedentarismo, consumo de tabaco, idade, sexo, fatores genéticos, excesso de peso ou obesidade, diabetes *mellitus* (DM) e HA como um dos principais fatores de risco cardiovascular (RCV) (MILLS; STEFANESCU; HE, 2020; UNGER et al., 2020; WILLIAMS et al., 2018).

O tratamento não medicamentoso da HA envolve medidas nutricionais, controle ponderal, prática de atividades físicas, cessação do tabagismo, controle de estresse, entre outros. As modificações no estilo de vida devem ser indicadas a todos os pacientes hipertensos (BARROSO et al., 2020). Os padrões alimentares indicados para prevenção e controle da HA recomendam maior consumo de frutas, legumes e verduras, fibras alimentares e/ou laticínios e oleaginosas, alimentos ricos em magnésio (Mg) (ARNETT et al., 2019; BARROSO et al., 2020; MILLEN et al., 2016; PIEPOLI et al., 2016).

O Mg desempenha um papel chave na regulação da fisiologia cardiovascular. Estudos experimentais indicam que o Mg é essencial para a manutenção da fisiologia e metabolismo celular normais, atuando como cofator de inúmeras enzimas, regulando canais iônicos e geração de energia. No coração, o Mg desempenha um papel fundamental na modulação da excitação neuronal, condução intracardíaca e contração miocárdica, regulando uma série de transportadores de íons, incluindo canais de potássio (K) e cálcio (Ca). O Mg também tem um papel na regulação do tônus vascular, aterogênese e trombose, calcificação vascular e proliferação e migração de células endoteliais e do músculo liso vascular. Estudos observacionais têm mostrado que o Mg apresenta efeito benéfico nas DCV e nas doenças inflamatórias. A deficiência de Mg ou mesmo baixas concentrações séricas têm sido associadas com disfunção endotelial, rigidez arterial, calcificações vasculares, trombose, aterosclerose e HA. (TANGVORAPHONKCHAI; DAVENPORT, 2018). Entretanto, estudos clínicos randomizados ainda apresentam resultados inconsistentes.

Há necessidade de novos ensaios clínicos avaliando os efeitos da suplementação do Mg nos fatores de RCV especialmente em pacientes hipertensos não controlados, visto que não há na literatura; além de, orientar e melhorar as medidas de prevenção e tratamento desta doença mundialmente relevante.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Hipertensão arterial

A PA pode ser definida como a força que o sangue exerce sob a parede do vaso e é determinada pelo produto do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP). A regulação da PA é uma das funções fisiológicas mais complexas do organismo, dependendo das ações integradas dos sistemas cardiovasculares, renal, neural e endócrino. O DC é influenciado pela contratilidade e o relaxamento do miocárdio, pelo volume sanguíneo circulante, pelo retorno venoso e pela frequência cardíaca (FC). Já a RVP é determinada por vários mecanismos vasoconstrictores e vasodilatadores como o sistema nervoso simpático (SNS), o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e a modulação endotelial (HALL, 2016).

A HA é uma doença crônica não transmissível definida por níveis pressóricos, em que os benefícios do tratamento (não medicamentoso e/ou medicamentoso) superam os riscos. Trata-se de uma condição multifatorial, que depende de fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e sociais, caracterizada por elevação persistente da PA, ou seja, PAS maior ou igual a 140 mmHg e/ou PAD maior ou igual a 90 mmHg, medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva (BARROSO et al., 2020).

A prevalência da HA foi estimada em 1,13 bilhão de pessoas em todo o mundo (WILLIAMS et al., 2018), a maioria (dois terços) vivendo em países de baixa e média renda (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). As mudanças na prevalência da HA não foram uniformes em todo o mundo. Nas últimas duas décadas, países de alta renda experimentaram uma redução modesta na prevalência da HA, enquanto os países de baixa e média renda experimentaram aumentos significativos (MILLS et al., 2016; MILLS; STEFANESCU; HE, 2020). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2015, mostram que 1 em cada 4 homens e 1 em cada 5 mulheres tinham HA e menos de 1 em 5 pessoas com HA têm o problema sob controle (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). A prevalência geral da HA em adultos é de cerca de 30 a 45% (WILLIAMS et al., 2018), com uma prevalência padronizada para a idade global de 24 e 20% em homens e mulheres, respectivamente, em 2015 (ZHOU et al., 2017). A HA se torna progressivamente mais comum com o avançar da idade, com uma

prevalência maior que 60% em pessoas com idade acima de 60 anos. Estima-se que o número de pessoas com HA aumentará de 15 a 20% até 2025, chegando a cerca de 1,5 bilhão devido ao envelhecimento da população e ao aumento da exposição a fatores de risco de estilo de vida, incluindo dietas não saudáveis, falta de atividade física e obesidade (WILLIAMS et al., 2018). Uma das metas globais para doenças não transmissíveis é reduzir a prevalência da HA em 25% até 2025 (linha de base 2010) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

No Brasil, os dados de prevalência tendem a variar de acordo com a metodologia e a casuística utilizadas. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, 21,4% dos adultos brasileiros autorrelataram HA. Considerando as medidas de PA aferidas e o uso de medicação anti-hipertensiva, o percentual de adultos com PA maior ou igual que 140 por 90 mmHg chegou a 32,3%. Detectou-se que a prevalência de HA foi maior entre homens, além de, como esperado, aumentar com a idade por todos os critérios, chegando a 71,7% para os indivíduos acima de 70 anos (BARROSO et al., 2020). A HA foi menor entre aqueles com maior escolaridade, com 14,8% entre aqueles com 12 anos ou mais de estudo. As mulheres ainda continuam com maior prevalência de diagnóstico médico de HA quando comparado aos homens, tendo registrado 26,4% contra 21,7% para eles. Em 2017, as capitais com maior prevalência entre as mulheres foram Rio de Janeiro (34,7%) e Recife (30,0), e entre os homens, foram Maceió (26,3%) e Natal (26,2%). Para ambos os sexos, o Rio de Janeiro se manteve pelo segundo ano consecutivo como a capital brasileira com o maior percentual de hipertensos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A HA é o principal fator de risco modificável com associação independente, linear e continua para DCV (AVE hemorrágico, AVE isquêmico, infarto do miocárdio (IAM), morte súbita, insuficiência cardíaca e doença arterial periférica), doença renal crônica e morte prematura (BARROSO et al., 2020; WILLIAMS et al., 2018). PA elevada foi o principal contribuinte global para morte prematura em 2015, sendo responsável por quase 10 milhões de mortes. O maior número de mortes relacionado à HA por ano é devido a doença cardíaca isquêmica (4,9 milhões), AVE hemorrágico (2,0 milhões) e AVE isquêmico (1,5 milhão). A HA é o principal fator de risco evitável para DCV e mortalidade por todas as causas em todo o mundo (ROTH et al., 2018; STANAWAY et al., 2018). Dados preliminares brasileiros do Sistema de Informações sobre Mortalidade, do Ministério da Saúde, mostram que, em 2017, o Brasil registrou 141.878 mortes devido a HA ou a causas atribuíveis a ela. Esse número revela uma realidade preocupante: todos os dias quase 390 pessoas se tornam vítimas fatais da doença, o que significa 16,2 óbitos a cada hora. Grande parte dessas mortes é evitável e 37% dessas mortes são precoces, ou seja, em pessoas com menos de 70 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

O diagnóstico da HA inclui a medição da PA no consultório e/ou fora dele, utilizando-se técnica adequada e equipamentos validados, história médica (pessoal e familiar), exame físico e investigação clínica e laboratorial (BARROSO et al., 2020). Os valores de referência para a classificação da PA estão na tabela 1.

Tabela 1. Classificação da PA de acordo com a medida casual no consultório (> 18 anos)

Classificação	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA ótima	< 120	e	< 80
PA normal	120-129	e/ou	80-84
Pré-hipertensão	130 -139	e/ou	85 – 89
Hipertensão estágio 1	140 – 159	e/ou	90 – 99
Hipertensão estágio 2	160 - 179	e/ou	100 – 109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	e/ou	≥ 110

Legenda: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

Nota: A classificação é definida de acordo com a PA no consultório e pelo nível mais elevado de PA, sistólica ou diastólica.

Fonte: (BARROSO et al., 2020)

A PA fora do consultório pode ser obtida através da monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24h (MAPA) e da monitorização residencial da pressão arterial, com protocolo específico. São medidas mais reproduzíveis do que medições no consultório, mais intimamente associadas a danos aos órgãos alvo e a eventos cardiovasculares; além de identificar a hipertensão do jaleco branco e fenômenos de hipertensão mascarada (UNGER et al., 2020). A medição da PA fora do consultório é frequentemente necessária para o diagnóstico preciso de HA e para decisões no tratamento (KARIO et al., 2019; WHELTON et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018).

A MAPA é o método que permite o registro indireto e intermitente da PA durante 24 horas, ou mais, enquanto o paciente realiza suas atividades habituais na vigília e durante o sono. Deve fazer parte do fluxograma para identificação das quatro categorias possíveis de comportamento da PA: normotensão, hipertensão arterial, hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada (NOBRE et al., 2018) sendo considerada um importante marcador de prognóstico, especialmente a PA noturna reconhecida como um forte preditor de risco (WILLIAMS et al., 2018). Os valores de referência estão na tabela 2.

Tabela 2. Critério de hipertensão baseado na monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24h (MAPA)

Parâmetros	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA 24 h	≥ 130	e/ou	≥ 80
PA vigília	≥ 135	e/ou	≥ 85
PA sono	≥ 120	e/ou	≥ 70

Legenda: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PA, pressão arterial.
Fonte: (NOBRE et al., 2018).

Medida da PA aórtica (PA central) pode ser feita de forma invasiva e não invasiva. Técnicas não invasivas permitem que a PA central seja derivada de medições de PA periférica usando algoritmos validados (PICONE et al., 2017). Alguns estudos e meta-análises mostraram que em pacientes hipertensos, a PA central prediz eventos cardiovasculares e que há um efeito diferenciado dos medicamentos anti-hipertensivos na região central em comparação com a PA braquial (WILLIAMS et al., 2018). Estudos avaliaram o valor prognóstico da PA central e sua ligação com a pressão braquial. Estudos clínicos destacaram que a PA central sistólica e de pulso estão mais intimamente relacionadas à hipertrofia da artéria carótida, oclusão coronariana, disfunção renal, extensão da aterosclerose, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica e fração de ejeção reduzida do que suas contrapartes braquiais (ROMAN et al., 2007; ROMAN; DEVEREUX, 2014; SAFAR et al., 2002).

A pressão de pulso (PP) é a diferença entre os valores de PAS e PAD e seu aumento tem efeitos adversos no prognóstico (DOMANSKI et al., 2002). É considerada um fator de RCV em pessoas idosas com valores ≥ 60 mmHg (WILLIAMS et al., 2018).

Os principais fatores de RCV incluem idade, herança genética, sexo, hábitos alimentares inadequados, sedentarismo, fumo, glicemia elevada e/ou DM, dislipidemia, obesidade e em destaque a HA, que é o principal fator de risco modificável para DCV (BARROSO et al., 2020; WILLIAMS et al., 2018).

A HA costuma evoluir com alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos-alvo, como coração, cérebro, rins e vasos (BARROSO et al., 2020; UNGER et al., 2020). Alterações estruturais e/ou funcionais cursam com disfunção endotelial, enrijecimento das grandes artérias e formação de placas ateroscleróticas, dentre outras (DELLA CORTE et al., 2016).

A disfunção endotelial é definida como um estado patológico sistêmico insidioso e reversível do endotélio, derivado de uma biodisponibilidade reduzida de óxido nítrico (NO) e vasodilatação prejudicada associada a um estado pró-inflamatório e protrombótico (SCIOLI et al., 2020). A técnica mais amplamente usada para avaliar a função endotelial é a vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF). A técnica mede a capacidade das artérias de responder com a liberação de NO endotelial durante a hiperemia reativa (mediada por fluxo) após uma oclusão da artéria braquial com um manguito de PA (FLAMMER et al., 2012). Outra técnica utilizada para avaliação da função endotelial pela hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO) induzida pela vasodilatação é através da imagem de contraste speckle a laser (ICSL). Técnica não invasiva das alterações de perfusão microvascular cutânea endotélio dependente (CORDOVIL et al., 2012; ZÖTTERMAN et al., 2017).

A rigidez arterial é consequência da diminuição da distensibilidade arterial causada principalmente por alterações estruturais das artérias que consistem na degradação da elastina e aumento do colágeno rígido. Na prática clínica, a rigidez arterial pode ser medida de forma não invasiva usando vários parâmetros que investigam a rigidez arterial regional, local ou sistêmica. O parâmetro mais amplamente usado para avaliar a rigidez arterial regional é a velocidade da onda de pulso (VOP), que aumenta com o enrijecimento progressivo da parede arterial. A VOP pode ser medida como a razão entre a distância percorrida pela onda e o tempo de viagem, em vários locais da árvore arterial. A VOP aórtica é um forte preditor de eventos cardiovasculares futuros e mortalidade por todas as causas. A VOP carótida-femoral (VOP-CF) é o padrão ouro para medir a rigidez das grandes artérias, considerando que $VOP > 10$ m/s reflete enrijecimento arterial (MATTACE-RASO et al., 2010; VAN BORTEL et al., 2012; VLACHOPOULOS; AZNAOURIDIS; STEFANADIS, 2010). Índices hemodinâmicos centrais, como o índice de incremento (“*augmentation index*”, Aix) também reflete rigidez vascular e quanto mais elevado, maior o risco de problemas cardiovasculares (NELSON et al., 2010).

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica das artérias de grande e médio calibre, caracterizada por acúmulo subendotelial e subsequente modificação oxidativa de lipoproteínas, células imunes e matriz extracelular (MINELLI; MINELLI; MONTINARI, 2020). Pode ser detectada e quantificada através de técnicas de imagem não invasivas, como ultrassom de alta resolução, que mede o espessamento médio-intimal (EMI) na artéria carótida comum (UNGER et al., 2020). O EMI da artéria carótida é um preditor de eventos cardiovasculares futuros (VAN DEN OORD et al., 2013).

A abordagem terapêutica da HA inclui medidas não medicamentosas com mudanças no estilo de vida e o uso de fármacos anti-hipertensivos, a fim de reduzir a PA, proteger órgãos-alvo, prevenir desfechos cardiovasculares e renais (BARROSO et al., 2020). O tratamento combinado da HA e dos fatores de RCV adicionais reduz a taxa de DCV além do controle da PA (UNGER et al., 2020). As modificações do estilo de vida recomendadas que mostraram reduzir a PA são adoção de uma dieta saudável, redução de sal, alto consumo de vegetais e frutas, redução de peso e manutenção de um peso corporal e circunferência da cintura (CC) ideais, consumo moderado de álcool, parar de fumar, redução do estresse e prática de atividade física regular (WILLIAMS et al., 2018).

O tratamento da HA com medidas nutricionais depende da adoção de um plano alimentar saudável e sustentável. O foco em apenas um único nutriente ou alimento tem perdido espaço para a análise do padrão alimentar total, que permite avaliar o sinergismo entre os nutrientes/alimentos. Três padrões alimentares têm se destacado na redução da PA, a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), a dieta do Mediterrâneo e as dietas vegetarianas (ARNETT et al., 2019; Barroso et al., 2020; MILLEN et al., 2016; PIEPOLI et al., 2016).

A dieta DASH enfatiza o consumo de frutas, hortaliças e laticínios com baixo teor de gordura; inclui a ingestão de cereais integrais, frango, peixe e frutas oleaginosas; preconiza a redução da ingestão de carne vermelha, doces e bebidas com açúcar. É uma dieta rica em K, Ca, Mg e fibras, e contém quantidades reduzidas de colesterol, gordura total e saturada (APPEL et al., 1997; SACKS et al., 2001). A dieta do Mediterrâneo também é rica em frutas, hortaliças e cereais integrais, porém possui quantidades generosas de azeite de oliva (fonte de gorduras monoinsaturadas) e inclui o consumo de peixes e oleaginosas, além da ingestão moderada de vinho (MARTINEZ-GONZALEZ; BES-RASTROLLO, 2014; NORDMANN et al., 2011). As dietas vegetarianas preconizam o consumo de alimentos de origem vegetal, em especial frutas, hortaliças, grãos e leguminosas; excluem ou raramente incluem carnes; e algumas incluem laticínios, ovos e peixes (YOKOYAMA et al., 2014). Alguns alimentos e nutrientes têm sido recomendados, como vegetais ricos em nitratos (folhas e beterraba); alimentos ricos em Mg, Ca e K (abacate, nozes, sementes, legumes e tofu); chá de hibisco, suco de romã, alho e cacau e moderação no consumo de café, chá verde e preto (CICERO et al., 2019; XIE et al., 2018).

1.2 Magnésio

1.2.1 Função

O Mg é classificado como um elemento alcalino-terroso, número atômico 12, considerado um íon essencial para a saúde. É o segundo mais abundante cátion bivalente intracelular e o quarto cátion mais abundante no corpo humano depois do Na, K e Ca, envolvido em diversos e importantes processos metabólicos e bioquímicos da célula (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015).

Apresenta grande atividade enzimática. Atualmente, listam mais de 300 enzimas para as quais o Mg serve como cofator e outras 200 nas quais o Mg pode atuar como ativador. O Mg é um fator importante na síntese e nos mecanismos de reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA) dentro da célula, além disso, necessário para a estrutura e atividade adequadas das polimerases de DNA e ácido ribonucleico (RNA). Outras enzimas que requerem Mg são topoisomerasas, helicases, exo-nucleases, proteínas cinases, quinases, ciclases e grandes grupos das enzimas da adenosina trifosfato (ATPases), o que significa que o Mg é um componente essencial da replicação do DNA, transcrição do RNA, síntese de aminoácidos, formação de proteínas e produtor de energia. Altos níveis de Mg podem aumentar produção de ATP intracelular (GRÖBER; SCHMIDT; KISTERS, 2015). O Mg também participa no metabolismo da glicose e na homeostase da insulina, regula muitas enzimas envolvidas na glicólise, o que pode explicar seu papel no DM tipo 2 (RODRÍGUEZ-MORÁN et al., 2011). O Mg desempenha um papel em praticamente todos os processos da célula.

O papel do Mg no controle do ciclo celular, síntese de proteínas e resposta ao fator de crescimento foi bem estudado. A proliferação celular é amplamente dependente da síntese de proteínas, mais do que a síntese de DNA ou RNA, que é altamente dependente das concentrações intracelulares de Mg. Assim, o aumento do teor de Mg, amplifica a síntese proteica e a proliferação celular (RUBIN, 2007).

O Mg também apresenta um papel muito importante nos ossos, pois induz a proliferação de osteoblastos auxiliando o processo de formação óssea (HE et al., 2016). Além disso, a deficiência de Mg aumenta a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL) -1 e substância P (RUDE et al., 2004). Esses efeitos podem ser aumentados ainda mais pelos níveis reduzidos de hormônio da paratireóide e 1,25-

diidroxicolecalciferol que são frequentemente associados à hipomagneseemia (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015).

Estudos experimentais indicam que o Mg desempenha um papel importante na função cardíaca, influenciando o metabolismo miocárdico, a homeostase do Ca, o tônus vascular, a resistência vascular periférica e o DC. O Mg exerce seus efeitos de três maneiras: 1) regula a atividade dos canais iônicos nas células cardíacas, afetando as propriedades elétricas do miocárdio; 2) regula a contratilidade miocárdica, influenciando a mobilidade intracelular de Ca; e 3) tem um efeito anti-inflamatório e vasodilatador (TANGVORAPHONKCHAI; DAVENPORT, 2018). Em ensaios clínicos randomizados, a ação do Mg como agente anti-inflamatório e vasodilatador precisa ser melhor entendida.

Na função excitação-contração cardíaca, o Mg atua como um bloqueador fisiológico dos canais de Ca nas células, uma vez que pode competir com o Ca pelos locais de ligação em proteínas e transportadores de Ca (GRANT, 2009). Pequenas alterações na disponibilidade de Mg dentro da célula podem, portanto, causar desequilíbrio ou toxicidade por Ca. O Mg também ativa a bomba Na-K ATPase que controla o equilíbrio desses minerais contribuindo para a homeostase dos eletrólitos nas células. Além disso, o Mg está relacionado ao transporte de íons de Ca e K através de membranas celulares. Esse processo é essencial para a condução de impulsos nervosos, controle do ritmo cardíaco e contração muscular (MICHAILOVA; BELIK; MCCULLOCH, 2004; TANGVORAPHONKCHAI; DAVENPORT, 2018).

Estudos experimentais têm mostrado que o Mg apresenta efeito vasodilatador por aumentar a atividade das óxido nítrico sintases produzindo NO, um potente vasodilatador (MAIER et al., 2004; TERAGAWA et al., 2002). Elevados níveis de Mg na célula suprimem a síntese de endotelina 1, contribuindo também para a vasodilatação. O Mg é considerado também como um agente anti-inflamatório que reduz a expressão e liberação da substância P e outras moléculas pró-inflamatórias. A deficiência de Mg promove o estresse oxidativo principalmente nas células endoteliais, resultando em aumento das espécies reativas de oxigênio e citotoxicidade. Em condições de estresse oxidativo induzido por baixo Mg, o endotélio desenvolve um estado de inflamação permanente, marcado pelo aumento da atividade do fator nuclear kappa B (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015). O Mg também influencia a imunidade regulando a proliferação e desenvolvimento de linfócitos e previne a coagulação sanguínea, reduzindo a agregação plaquetária (GRÖBER; SCHMIDT; KISTERS, 2015; LIU et al., 2017).

1.2.2 Metabolismo

A homeostase do Mg no organismo depende das ações colaborativas do intestino, responsáveis pela captação de Mg dos alimentos, do osso, que armazena o Mg em sua forma de hidróxi-apatita e dos rins, regulando a excreção urinária de Mg (GRÖBER; SCHMIDT; KISTERS, 2015) (Figura 1).

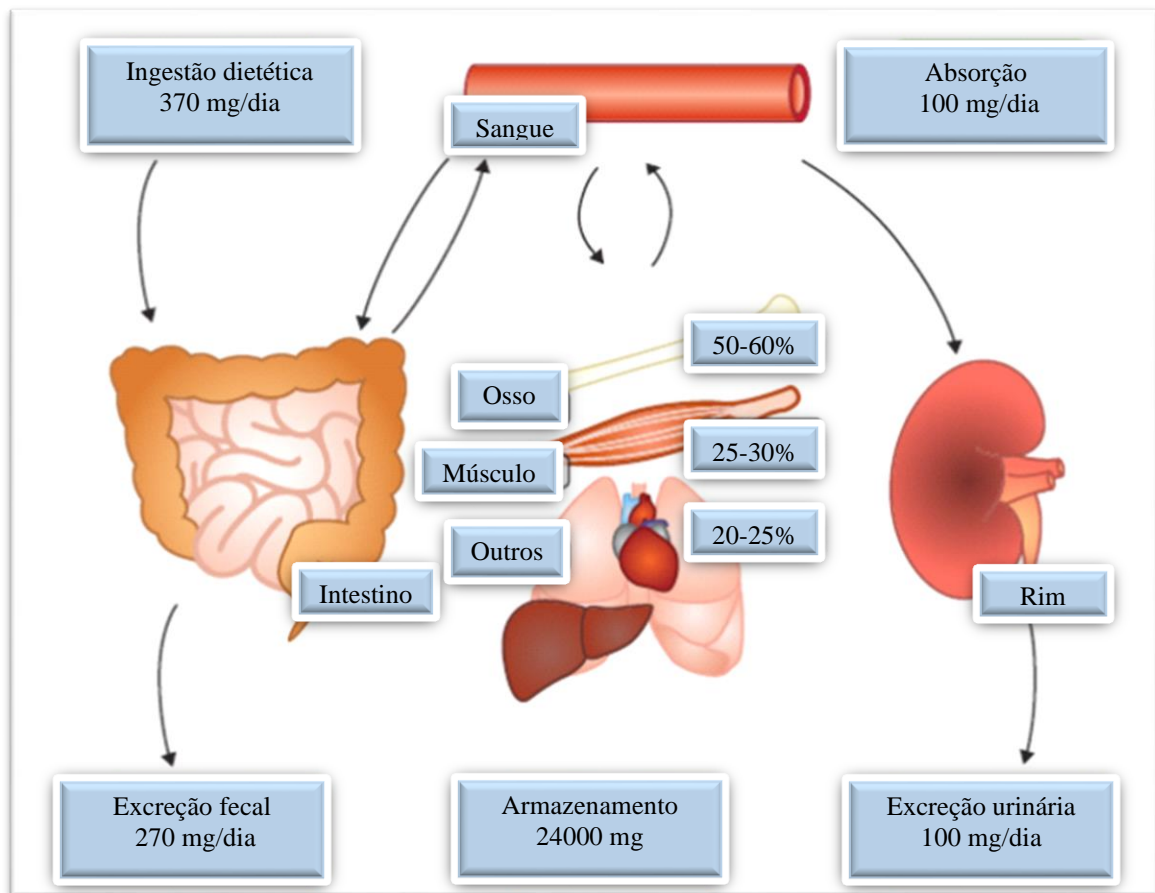


Figura 1 – Homeostase do magnésio (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015).

A absorção do Mg ocorre através da difusão simples ou via carreador em toda a extensão do intestino delgado, sendo a maior parte na porção jejuno-íleo. Apesar disso, o intestino parece ter um papel limitado na regulação do equilíbrio de Mg e depende principalmente da ingestão, da quantidade de água e do trânsito intestinal. Se a ingestão de Mg for baixa, sugere-se que até 80% do Mg na dieta pode ser absorvido. Numa ingestão diária de 370 mg de Mg, cerca de 30 a 50% são absorvidos no intestino, resultando em uma absorção de 100 mg/dia. (QUAMME,

2008; SCHWEIGEL; MARTENS, 2000). Entretanto essa absorção pode ser prejudicada na presença de lipídeos, fósforo, fitatos e oxalato. Dietas pobres em proteína também retardam a absorção deste mineral (COZZOLINO, 2012; MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, 2010; WAITZBERG, 2017).

O conteúdo corporal total de Mg em adultos é de aproximadamente 24 g, sendo 99% intracelular, armazenado predominantemente em ossos (50-60%), músculos (cerca de 27%) e tecidos moles (20-25%) e apenas 1% no espaço extracelular. As concentrações séricas de Mg estão intimamente relacionadas ao metabolismo ósseo; a superfície óssea é trocada continuamente com o sangue. No sangue, 60% do Mg existe na forma ionizada, livre e fisiologicamente ativa, que é importante para suas funções fisiológicas; 30% é ligado à albumina e 10% existe complexado com ânions séricos como citrato, fosfato e outros íons. A concentração normal de Mg sérico total está na faixa de 0,7–1,1 mmol/L, 1,4–2,2 mEq/L ou 1,7–2,6 mg/dL (BLAINE; CHONCHOL; LEVI, 2015; DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015).

Aproximadamente 2.400 mg de Mg são filtrados pelos glomérulos diariamente. O néfron recupera 95-99% disso; os 100 mg restantes são eliminados pela urina. Cerca de 10 a 25% de Mg é reabsorvido pelo segmento de túbulo proximal do néfron. Um pré-requisito para a reabsorção de Mg é o transporte de Na suficiente para conduzir o transporte de água. Os efeitos hormonais na reabsorção de Na no túbulo proximal também afetam a reabsorção de Mg nesse segmento. No entanto, distúrbios da reabsorção tubular proximal de Mg geralmente não resultam em sintomas clínicos, uma vez que segmentos mais distais compensarão a captação reduzida de Mg no túbulo proximal. Enquanto a maioria dos eletrólitos é transportada majoritariamente no túbulo proximal, o membro ascendente espesso da alça de Henle é o local principal para a reabsorção de Mg (50 a 70%). O túbulo contorcido distal determina a concentração final de Mg na urina, uma vez que não ocorre reabsorção de Mg além desse segmento. A ação de hormônios da tireóide, a acidose, a aldosterona e a depleção de fosfato e K aumentam a excreção do Mg. Hipercalcemia e consumo excessivo de bebidas alcoólicas diminuem a reabsorção de Mg. Por outro lado, a calcitonina, o glucagon, e o hormônio da paratireoide aumentam a reabsorção do filtrado glomerular (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2012; GRÖBER; SCHMIDT; KISTERS, 2015).

Não foi identificado nenhum sistema homeostático para regulação do Mg sérico. A manutenção da homeostase de Mg depende mais da absorção, excreção intestinal e renal e fluxo de cátion transmembrana do que da regulação hormonal. Em especial, a homeostase é mantida pela regulação da excreção urinária. Normalmente, a suplementação aumenta a excreção

urinária e as concentrações séricas permanecem normais (VAN DER WIJST; BINDELS; HOENDEROP, 2014).

O *status* de Mg no organismo pode ser avaliado em vários compartimentos biológicos, sendo que sua concentração é determinada mais frequentemente em soro/plasma, também em urina, células sanguíneas (eritrócitos, monócitos e linfócitos) e, mais raramente, em músculo e osso, pela maior dificuldade de amostragem (ÁLVAREZ et al., 2008; NORONHA; MATUSCHAK, 2009). Níveis de Mg sérico, abaixo do limite inferior normal, podem estar relacionados com depleção do mineral, indicando ingestão inadequada ou perdas. Entretanto, em indivíduos com valor sérico dentro dos valores de referência tem sido verificada concentração de Mg eritrocitário, ósseo ou muscular abaixo do limite de normalidade, indicando que o Mg sérico é um teste clínico não confiável para avaliar o status de Mg exceto com deficiência grave rara. Os níveis séricos de Mg representam 1% do corpo teor de Mg e, portanto, é um mau preditor do status de Mg no corpo. A determinação combinada da concentração sérica de Mg, excreção de Mg urinária de 24 horas, Mg intracelular e ingestão dietética de Mg é atualmente o mais indicado para obter uma avaliação mais completa do estado do Mg no organismo (COSTELLO; NIELSEN, 2017).

A biodisponibilidade *in vivo* de Mg não foi relacionada ao conteúdo de Mg dos suplementos, mas sim à solubilidade e bioacessibilidade *in vitro*. Suplementos de Mg estão disponíveis em uma variedade de formulações que podem ser facilmente encontrados contendo uma das duas fontes distintas de Mg elementar, sais inorgânicos ou orgânicos de Mg. Os sais inorgânicos (por exemplo, óxido de Mg) fornecem uma alta carga de Mg elementar, mas exibem uma biodisponibilidade limitada como resultado de sua baixa solubilidade. As fontes orgânicas de Mg, por outro lado, oferecem altos níveis de solubilidade, mas fornecem níveis limitados de Mg elementar (por exemplo, citrato de Mg). Demonstrando consistentemente que sais orgânicos de Mg têm uma maior biodisponibilidade do que os sais inorgânicos (BLANCQUAERT; VERVAET; DERAIVE, 2019; RYLANDER, 2014). Minerais quelados também apresentam maior biodisponibilidade, por estarem ligados a um aminoácido possuem maior capacidade de serem absorvidos pelo organismo (SANTOS et al., 2018).

1.2.3 Fonte

O Mg está amplamente distribuído em alimentos vegetais e animais, porém em concentrações diferentes. Fontes alimentares do Mg são (MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. ; RAYMOND, 2010; THE NATIONAL ACADEMICS OF SCIENCES, ENGINEERING, 2020):

- a) folhosos verde-escuros principalmente acelga e espinafre;
- b) legumes principalmente alcachofra (flor), beterraba, quiabo e batata assada com casca (tubérculo);
- c) oleaginosas principalmente amêndoas, avelã, castanha-do-brasil, amendoim, nozes, pistache, castanha de caju assada, noz-macadâmia e noz-pecã;
- d) sementes principalmente abóbora, gergelim, girassol.
- e) cereais e grãos integrais principalmente aveia, quinoa, arroz, lentilha, ervilha, feijões e soja;
- f) leite e derivados principalmente leite integral e iogurte;
- g) cacau em pó / chocolate;
- h) tofu;
- i) frutas principalmente abacate, ameixa e banana.

A água também contém Mg, em concentrações que podem variar de 1 a 16 $\mu\text{g/g}$ (COZZOLINO, 2012).

Muitas ervas, especiarias e algas marinhas possuem Mg, como a alga ágar, coentro, semente de aipo, sálvia, mostarda desidratada, manjericão, semente de erva-doce, semente de cominho, estragão e manjerona (MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. ; RAYMOND, 2010).

Fatores que interferem na perda de Mg no alimento são o refinamento dos cereais, o processamento e a fervura de certos vegetais, como vegetais de folhas verdes, que levam à perda de 80% a 90% do teor de Mg (COZZOLINO, 2012; TARLETON, 2018). Outros fatores importantes que interferem no conteúdo de Mg no alimento são os métodos de cultivo que não deixam o solo restaurar e uso de fertilizantes à base de fosfato que resulta na produção de complexos de fosfato de Mg insolúveis em meio aquoso (WORKINGER; DOYLE; BORTZ, 2018).

1.2.4 Recomendação

A recomendação de ingestão alimentar de Mg para mulheres é de 320mg/dia e para os homens é de 420mg/dia (FOOD AND NUTRITION BOARD, 2011; NIH, 2020). Estima-se que 45% dos americanos são deficientes em Mg e 60% dos adultos não atingem a ingestão média (COSTELLO et al., 2016; DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS 2015-2020, 2015; U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE, 2012). O Mg foi listado como um nutriente deficiente nas Diretrizes Dietéticas de 2015-2020 para os americanos (DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS 2015-2020, 2015). Dados brasileiros, da última pesquisa de orçamentos familiares (POF 2017-2018) sobre análise do consumo alimentar pessoal no Brasil, o Mg se destaca com os maiores percentuais de inadequação, principalmente entre os adultos e idosos, com percentual de inadequação acima de 60%, em ambos os sexos, com destaque para a prevalência de inadequação nos homens idosos que, em 2017-2018, foi de 80,5%. Os valores de referência da ingestão do Mg para adultos (31-59 anos) e idosos (> 60 anos) foram 350 mg para homens e 265 mg para mulheres (IBGE INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA; RENDIMENTO, 2020), valor inferior as recomendações de Mg pelas Dietary Reference Intakes (DRIs) (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020).

Recomenda-se na HA a ingestão de Mg através de fontes alimentares, não sendo indicado o uso de suplementos de Mg como método de redução da PA (APPEL, 2017). No entanto, a dieta DASH que é recomendada para hipertensão e a Sociedade Internacional de Hipertensão recomendam dieta rica em Mg (APPEL et al., 1997).

O limite superior (LS) tolerável de ingestão para o Mg é de 350 mg/dia para ambos os sexos. O LS para Mg representa a ingestão apenas de um agente farmacológico e não inclui a ingestão de alimentos e água (FOOD AND NUTRITION BOARD, 2011; NIH, 2020).

1.2.5 Deficiência e toxicidade

A hipomagnesemia é definida pelos níveis séricos de Mg < 1,7 mg/dL) (SPÄTLING et al., 2000). Está frequentemente associada a anormalidades eletrolíticas, como hipocalemia e hipocalcemia. As condições que podem levar à hipomagnesemia incluem má alimentação com ingestão reduzida de alimentos fontes de Mg, desnutrição proteico-calórica, alcoolismo, DM mal controlado, má absorção (doença de Crohn, colite ulcerativa, doença celíaca, síndrome do intestino curto), causas endócrinas (aldosteronismo, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo), doença renal (insuficiência renal crônica, hemodiálise) e uso de medicamentos tais como antibióticos, agentes quimioterápicos (cisplatina), diuréticos (furosemida, tiazídico) e inibidores da bomba de prótons (GRÖBER, 2019).

Sintomas inespecíficos de deficiência de Mg incluem depressão, cansaço, espasmos musculares e fraqueza e, portanto, o diagnóstico pode levar anos. Somente a depleção grave de Mg (< 0,97 mg/dL) pode levar a arritmias cardíacas, tetania e convulsões (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015).

Não há evidências de efeitos adversos do consumo de Mg que ocorre naturalmente nos alimentos. Os efeitos adversos dos suplementos contendo Mg podem incluir diarreia osmótica (WAITZBERG, 2017).

Níveis séricos de Mg acima de 2,67 mg/dL são geralmente considerados hipermagnesêmico. A hipermagnesemia pode ser observada clinicamente em pacientes que sofrem de náusea, vômito, letargia, dores de cabeça e / ou rubor. Quando os níveis de Mg aumentam acima de 7,29 mg/dL, pode até causar defeitos cardíacos graves que são caracterizados por braquicardia, hipotensão e intervalos prolongados de P-R, QRS e onda T elevada no eletrocardiograma. A hipermagnesemia extrema pode, portanto, resultar em coma e morte por parada cardíaca. No entanto, a hipermagnesemia é rara e até agora nenhuma causa genética para isso foi identificada. Pacientes hipermagnesêmicos são frequentemente tratados por infusão de sais de Ca para antagonizar a função cardíaca efeitos do Mg (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015; RUDE, 2008).

Apenas alguns casos de hipermagnesemia induzidos por drogas foram relatados, e a maioria deles é consequência direta da administração do próprio Mg ou contendo Mg medicamentos. O uso de Mg como laxante e como enema pode também resultar em hipermagnesemia. A administração de Mg deve ser evitada em pacientes com redução da

função renal e o Mg sérico deve ser monitorado de perto durante o tratamento (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015).

1.2.6 Papel nas doenças cardiovasculares

O papel do Mg nas DCV tem sido discutido há anos através de diversos estudos. Estudos observacionais vêm mostrando a associação entre Mg e DVC (LI et al., 2020; ROONEY et al., 2020; ROSIQUE-ESTEBAN et al., 2018; ZHAO et al., 2019). Um estudo de revisão de 2018 mostrou que a ingestão elevada de Mg está associada a um menor risco dos fatores de RCV importantes (principalmente síndrome metabólica, DM e HA), AVE e DCV total. Níveis mais elevados de Mg circulante estão associados a menor risco de DCV, principalmente doença isquêmica do coração e doença arterial coronariana (ROSIQUE-ESTEBAN et al., 2018). Em 2019, uma meta-análise de dose-resposta para avaliar a associação quantitativa entre Mg sérico / dietético e DCV, incluindo DAC com 18 estudos de coorte prospectivos com 544.581 participantes e duração do acompanhamento de 1-28 anos, concluiu que o aumento do Mg na dieta ou do nível de Mg sérico está linear e inversamente associado ao risco de DCV total e eventos coronarianos (ZHAO et al., 2019). Um estudo recente com 153.569 mulheres na pós-menopausa, fornece evidências de uma potencial associação inversa entre Mg na dieta e DAC fatal (LI et al., 2020). E uma meta-análise de estudos observacionais atualizada com 14.446 participantes acompanhados em média por 27 anos, mostra que baixo Mg circulante foi associado a maior risco de DAC (ROONEY et al., 2020).

Estudos observacionais têm mostrado que o Mg apresenta efeito benéfico nas DCV e nas doenças inflamatórias. A deficiência de Mg ou mesmo baixas concentrações séricas têm sido associadas com disfunção endotelial, rigidez arterial, calcificações vasculares, trombose, aterosclerose e HA (TANGVORAPHONKCHAI; DAVENPORT, 2018). Entretanto, estudos clínicos randomizados ainda apresentam resultados inconsistentes.

Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) foram realizadas para avaliar o efeito do Mg na PA. Todas sugerem que a suplementação de Mg reduz significativamente a PAS e PAD tanto em pacientes hipertensos como em normotensos (DICKINSON et al., 2006; JEE et al., 2002; KASS; WEEKES; CARPENTER, 2012; ROSANOFF; PLESSET, 2013; ZHANG et al., 2016). Uma revisão sistemática de estudos de coorte prospectivos encontrou uma associação inversa entre a ingestão dietética de Mg e o risco

de HA comparando o grupo de maior com menor ingestão. A associação da concentração de Mg sérico com o risco de HA foi marginalmente significativa (HAN et al., 2017). Diversos mecanismos de atuação do Mg podem interferir na PA, como modulação do tônus vascular, a contratibilidade e a reatividade; além de atuação em processos de vasodilatação, de estresse oxidativo, inflamação, aterosclerose, de função endotelial e de rigidez arterial (KOSTOV; HALACHEVA, 2018).

A deficiência do Mg já foi relacionada com disfunção endotelial (TANGVORAPHONKCHAI; DAVENPORT, 2018). Um estudo demonstrou que níveis mais elevados de Mg sérico podem estar associados a melhor função endotelial em pacientes com doença renal em hemodiálise (LEE et al., 2016). Em mulheres aparentemente saudáveis livres de DCV, câncer e DM, a ingestão de Mg pela dieta foi inversamente associada às concentrações plasmáticas de PCR-us, E-selectina e molécula de adesão intercelular-1 (SONG et al., 2007). Outro estudo mostrou que a ingestão de Mg foi inversamente associada com PCR-us, IL-6, TNF- α e molécula de adesão celular-vascular-1 (CHACKO et al., 2010). Todos, importantes marcadores de inflamação sistêmica e disfunção endotelial. Já revisões sistemáticas de ensaios clínicos avaliando o efeito a suplementação de Mg na função endotelial, temos poucas até o momento e com muita heterogeneidade entre os estudos analisados (DAROOGHEGI MOFRAD et al., 2018; MARQUES et al., 2020). Ambas mostraram que a suplementação de Mg melhorou a função endotelial pela DMF. No entanto, a revisão realizada por Marques et al, mostra essa melhora apenas em indivíduos não saudáveis, com mais de 50 anos ou naqueles com índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 kg / m².

Há estudos relacionando o Mg com a rigidez arterial (AFSAR; ELSURER, 2014; CUNHA et al., 2017; JORIS et al., 2016; MARQUES et al., 2020; VAN LAECKE et al., 2011; YORIFUJI et al., 2018), mostrando associação entre o Mg sérico aos índices de rigidez arterial, sendo um preditor independente de rigidez arterial (AFSAR; ELSURER, 2014; VAN LAECKE et al., 2011; YORIFUJI et al., 2018). Estudo de revisão sistemática (MARQUES et al., 2020) há apenas um e devido ao número reduzido de ensaios clínicos (CUNHA et al., 2017; JORIS et al., 2016) e heterogeneidade entre eles, ainda é incerto o efeito da suplementação de Mg sobre a rigidez arterial.

O Mg tem sido relacionado com diversos fatores que envolvem a aterosclerose. Estudos experimentais demonstram os efeitos do Mg na ativação plaquetária, tônus vascular, inflamação, proliferação e migração endotelial, todas as quais potencialmente contribuir para a aterogênese (TANGVORAPHONKCHAI; DAVENPORT, 2018). Já em ensaios clínicos, os efeitos precisam ser melhores determinados. Em uma revisão sistemática com poucos ECR, a

suplementação de Mg não teve efeito sobre a EMI da artéria carótida (DAROOGHEGI MOFRAD et al., 2018). Em estudo observacional, o baixo Mg sérico foi intimamente e independentemente associado ao risco de alteração da artéria carótida pela EMI na população japonesa em geral (HASHIMOTO et al., 2010). Na dislipidemia, a papel do Mg ainda é controverso. Resultado de uma revisão sistemática em 2017 indicaram que a suplementação de Mg não mostrou efeitos significativos no perfil lipídico de indivíduos diabéticos ou não diabéticos (SIMENTAL-MENDÍA et al., 2017). Estudos observacionais mostram mais essa relação do Mg sérico com melhor perfil lipídico. Concentrações mais baixas de Mg estão associadas à redução da lipoproteína de alta densidade (HDL-col), aumento do colesterol total (col-T), da lipoproteína de baixa densidade (LDL-col) e dos triglicerídeos (TG) (BARBAGALLO et al., 2003; BARRAGÁN et al., 2020; RASHEED; ELAHI; AJAZ, 2012). Hipomagnesemia também está independentemente associada a calcificação da artéria coronária por tomografia computadorizada (LEE et al., 2015; POSADAS-SÁNCHEZ et al., 2016). A deficiência de Mg também está relacionada com maior processo inflamatório, aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias (GUERRERO-ROMERO; BERMUDEZ-PEÑA; RODRÍGUEZ-MORÁN, 2011; NIRANJAN et al., 2014). Uma revisão sistemática em 2018 mostrou que a suplementação de Mg reduziu a proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us), marcador importante de inflamação no organismo (MAZIDI; REZAIE; BANACH, 2018).

1.3 Justificativa

Os efeitos do Mg sobre o sistema cardiovascular têm sido estudados ao longo de anos. Apesar de estudos experimentais e observacionais sugerirem efeitos benéficos do Mg sobre a PA, a função endotelial, o controle glicêmico, a atividade anti-inflamatória e a rigidez arterial, ensaios clínicos randomizados são escassos e apresentam resultados inconsistentes, o que pode ser atribuído a heterogeneidade nos desenhos dos estudos e falta de metodologias adequadas para avaliar essas variáveis. Há necessidades de ECR avaliando os efeitos do Mg sobre os fatores de RCV em populações com elevado risco de DCV, como os indivíduos com HA não controlada, utilizando suplementação adequada de Mg, em relação a biodisponibilidade, dosagem e tempo de intervenção. Permanecem muitas incertezas referente a utilização do Mg na saúde vascular.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos da suplementação de Mg sobre os fatores de RCV em pacientes hipertensos não controlados com, pelo menos, duas classes anti-hipertensivas.

2.2 Objetivos específicos

a) analisar os efeitos da suplementação do Mg nos seguintes parâmetros:

- função endotelial e rigidez arterial;
- PA sistólica e diastólica;
- parâmetros hemodinâmicos centrais;
- RCV e idade vascular;
- composição corporal;
- perfil metabólico e marcadores inflamatórios.

b) correlacionar níveis do Mg sérico e urinário com os parâmetros clínicos, metabólicos e vasculares.

3 METODOLOGIA

3.1 Casuística

Para realização deste estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, foram selecionadas pacientes provenientes do Ambulatório de Clínica Médica e da Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA) no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e da Policlínica Piquet Carneiro da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Os pacientes foram admitidos no estudo quando atendidos todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão listados adiante.

3.1.1 Critérios de inclusão

- a) paciente ambulatorial com idade entre 40 e 65 anos;
- b) ambos os sexos, com mulheres pós-menopausa;
- c) paciente com $IMC \leq 35 \text{ Kg/m}^2$;
- d) hipertenso com $PAS \geq 140 \text{ mmHg}$ e/ou $PAD \geq 90 \text{ mmHg}$;
- e) em tratamento farmacológico, com pelo menos, duas classes anti-hipertensivas sendo uma delas um diurético, com uso estável nas últimas 4 semanas;
- f) paciente com consumo alimentar habitual mantido por pelo menos quatro semanas;
- g) assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

3.1.2 Critérios de exclusão

- a) tabagismo;
- b) DM e/ou uso de insulina ou hipoglicemiantes orais;
- c) terapia de reposição hormonal;

- d) HA com PA > 160/100 mmHg;
- e) uso de betabloqueador ou estatina;
- f) uso de suplementos nutricionais;
- g) evidências de hipertensão secundária;
- h) alterações da função tireoidiana clinicamente evidentes;
- i) doenças renais com taxa de filtração glomerular estimada menor que 60 ml/min/m²;
- j) doenças hepáticas agudas ou crônicas, ou elevação de transaminases hepáticas acima de três vezes do valor de referência;
- k) história de câncer nos últimos 5 anos;
- l) DAC clinicamente evidente com história prévia de IAM e/ou revascularização miocárdica, sinais clínicos de insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca ou doença valvar clinicamente significativa;
- m) AVE prévio;
- n) pacientes com qualquer doença grave, condição ou terapia que, na opinião do investigador, possa prejudicar os resultados, interferir com os objetivos do estudo ou colocar em risco a segurança dos pacientes.

3.1.3 Cálculo amostral

O tamanho da amostra foi calculado com base no estudo de Joris et al (JORIS et al., 2016), no qual foi observada redução significativa na VOP após suplementação com Mg. Portanto, considerando um intervalo de confiança de 95% e poder de 80% para detectar redução significativamente maior na VOP no grupo Mg em comparação com o grupo placebo, é necessário um mínimo de 23 participantes em cada grupo.

3.2 **Questões éticas**

Todos os pacientes selecionados foram convidados a participar voluntariamente do estudo e foram informados sobre todos os exames e procedimentos. Os pacientes incluídos assinaram o TCLE após leitura e compreensão do mesmo. O presente estudo foi submetido à Plataforma

Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE, com o nº do parecer 1.983.771 em 27/03/2017 (ANEXO A) e encontrando-se dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) com a identificação RBR-5jv4qs.

3.3 Desenho do estudo

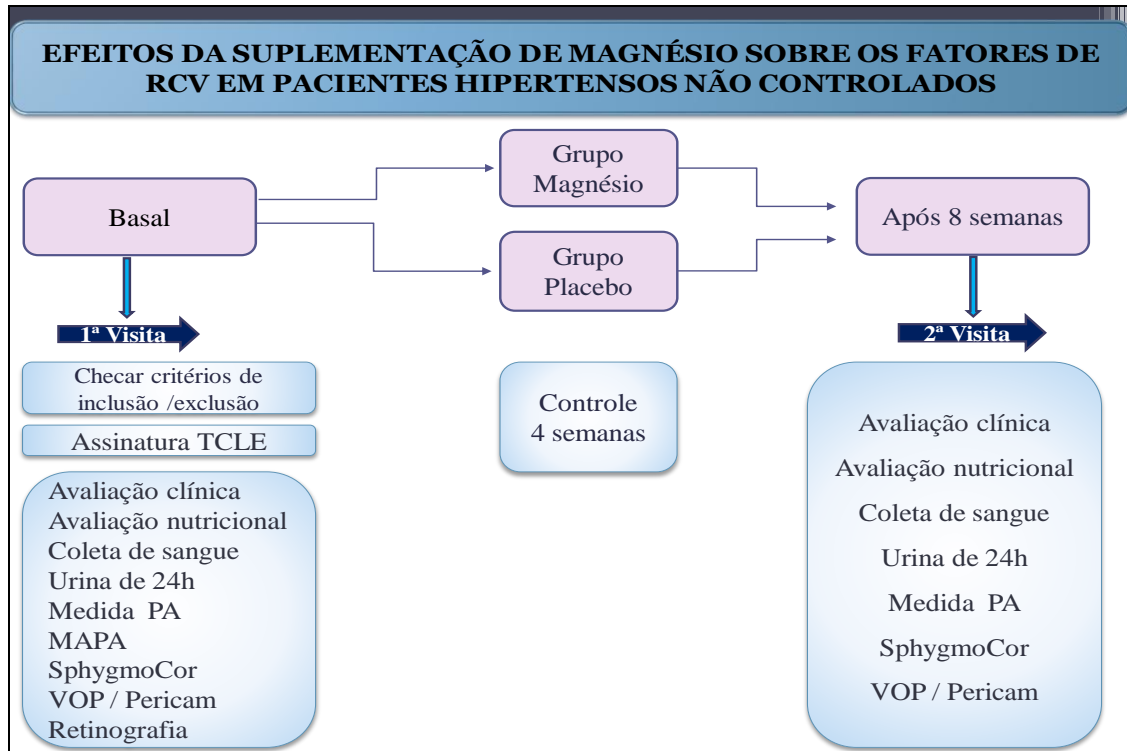
Os pacientes atendidos no CHAMA e na Policlínica foram convidados a participar do projeto. Após checagem dos critérios de inclusão e exclusão e assinado o TCLE, eles foram submetidos inicialmente à avaliação clínica, nutricional, coleta de sangue, urina de 24h, medida da PA casual, MAPA e realização de exames que avaliam função endotelial e rigidez vascular.

Após essa avaliação inicial, os pacientes foram randomizados através de um sistema de randomização pelo site www.randomization.com em dois grupos:

- Grupo A
- Grupo B

Após quatro semanas de suplementação, houve contato telefônico para controle. Ambos os grupos, foram acompanhados por oito semanas e ao final deste período, foram realizados novamente exames de avaliação clínica, nutricional, coleta de sangue, urina de 24h, medida da PA casual e realização de exames que avaliam função endotelial e rigidez vascular (Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma do desenho do estudo



Legenda: TCLE, Termo de consentimento livre esclarecido; PA, Pressão arterial; MAPA, Monitorização ambulatorial da pressão arterial; VOP, Velocidade da onda de pulso.

Fonte: A autora, 2020.

3.4 Suplementação do magnésio

A suplementação de Mg no estudo foi realizada sob a forma de quelado de Mg, na dose de 500 mg de elemento Mg por dia. Cada cápsula contém 250 mg do elemento Mg. O placebo é constituído de substância sem ação terapêutica (talco farmacêutico e dióxido de silício).

Os pacientes foram orientados a ingerir as cápsulas em dois momentos do dia, uma cápsula de manhã e uma cápsula à noite durante o período de oito semanas.

Desde o primeiro dia de acompanhamento, os pacientes já recebiam as cápsulas com suplemento (Mg ou placebo) para todo o período do estudo. Todas as cápsulas foram preparadas e doadas pela farmácia de manipulação Officilab situada na cidade do Rio de Janeiro.

Para cegamento do estudo, os grupos foram randomizados em grupo A e grupo B. A abertura do envelope que revelava o código da suplementação foi realizada ao final do estudo.

3.5 Procedimentos

3.5.1 Avaliação das características demográficas, clínicas e estilo de vida

Os dados da história clínica foram coletados por meio de informações colhidas na anamnese como diagnóstico, idade, outras doenças associadas, menopausa, história familiar de HA, DM, IAM e AVE, tabagismo, ingestão de bebida alcoólica, prática de atividade física e uso de medicamentos. No histórico familiar, foram considerados parentes de primeiro grau. Foram considerados não-tabagistas os pacientes que nunca fumaram ou aqueles que interromperam o ato de fumar há mais de cinco anos. Pacientes que ingeriam qualquer tipo de bebida alcoólica foram considerados etilistas. Quanto à prática de atividade física, foram realizadas perguntas quanto ao tipo e a frequência da sua realização, tomando-se como parâmetro de classificação para sedentarismo a não realização de qualquer tipo de exercício físico regular. Os pacientes foram orientados a não modificar sua atividade física durante a realização do estudo. As medicações anti-hipertensivas em uso foram classificadas pela classe medicamentosa em diurético, inibidor do sistema renina aldosterona, bloqueador dos canais de cálcio, simpaticolíticos e antagonista da aldosterona de acordo com a última Diretriz Brasileira de Hipertensão (BARROSO et al., 2020).

3.5.2 Avaliação nutricional

A avaliação do estado nutricional foi obtida a partir de métodos diretos (antropometria) e pela bioimpedância elétrica (BIA).

3.5.2.1 Antropometria

Pela avaliação antropométrica foram obtidas as medidas de peso corporal, estatura, circunferência da cintura (CC) e do quadril (CQ).

Segundo as técnicas preconizadas pela OMS, o peso corporal foi aferido em balança eletrônica da marca Filizola® com capacidade máxima de 180 Kg, calibrada, com o paciente em pé, posicionado no centro da plataforma da balança, vestindo roupas leves e descalços. Na mesma balança, foi aferida a estatura, a partir do estadiômetro, com o paciente descalço, em posição ereta com os braços estendidos ao longo do corpo e calcanhares juntos (WHO, 1995). O IMC é obtido dividindo-se o peso corporal (em Kg) pelo quadrado da altura (em metro). Os pontos de corte adotados para a classificação nutricional de adulto são baseados nos critérios propostos pela OMS, como mostra a tabela 3.

Tabela 3. Classificação do estado nutricional de adulto, segundo índice de massa corporal (IMC)

IMC (Kg/m²)	Classificação
< 16	Magreza grau III
16 a 16,9	Magreza grau II
17 a 18,4	Magreza grau I
18,5 a 24,9	Eutrofia
25 a 29,9	Sobrepeso
30 a 34,9	Obesidade grau I
35 a 39,9	Obesidade grau II
≥ 40	Obesidade grau III

Legenda: IMC, Índice de massa corporal.
Fonte: (WHO, 1995, 2000).

Os pontos de corte adotados para a classificação nutricional de idoso são baseados nos critérios propostos pela Organização Pan-Americana da Saúde como mostra a tabela 4.

Tabela 4. Classificação do estado nutricional de idoso, segundo Índice de Massa Corporal (IMC)

IMC (Kg/m²)	Classificação
< 23	Baixo peso
> 23 a < 28	Eutrofia
≥ 28 a < 30	Sobrepeso
≥ 30	Obesidade

Legenda: IMC, Índice de massa corporal.

Fonte: (PELÁEZ et al., 2001).

A CC e a CQ foram obtidas com auxílio de fita métrica graduada, flexível e inextensível. A CC foi determinada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca segundo recomendações da OMS. Os pontos de corte adotados estão na tabela 5. A avaliação da CQ foi realizada no maior diâmetro da região glútea. A partir destas medidas foi calculada a razão cintura-quadril (RCQ) (WHO, 2000).

Tabela 5. Circunferência da cintura (CC) e risco de complicações metabólicas associado à obesidade

Gênero	Baixo risco	Maior risco	Alto risco
Mulher	≤ 79,9 cm	80 – 87,9 cm	≥ 88 cm
Homem	≤ 93,9 cm	94 – 101,9 cm	≥ 102 cm

Fonte: (LAU et al., 2007; WHO, 2000).

3.5.2.2 Bioimpedância elétrica

A BIA é um método não invasivo utilizado para avaliação da composição corporal. O aparelho tetrapolar Biodynamics modelo 310e (Biodynamics Corp., Seattle, WA, USA) foi utilizado para avaliação seguindo as seguintes recomendações prévias (LUKASKI et al., 1986):

- Não comer ou beber antes de quatro horas do teste.
- Não ingerir bebidas alcoólicas 48 h antes do teste.

- Não realizar atividades físicas intensas 24 h antes do teste.
- Não fazer uso de medicamentos diuréticos sete dias antes do teste.
- Urinar pelo menos 30 min antes da medida.

Por questões éticas, o uso de medicamento diurético não foi interrompido.

O procedimento foi realizado com o paciente deitado em repouso por pelo menos cinco minutos, em decúbito dorsal sobre uma superfície isolante (colchonete) em uma sala com temperatura ambiente (22°C), após a retirada de qualquer material metálico unido ao corpo. Como padronização, as medidas de BIA foram executadas no hemitórax direito com a colocação de quatro eletrodos. Os eletrodos distais foram afixados na base da segunda ou terceira articulação metacarpo-falângica e metatarso-falângica há pelo menos cinco centímetros de distância dos eletrodos proximais colocados na superfície dorsal da articulação do punho, coincidindo o processo estilóide do rádio e da ulna, e do tornozelo de modo que a borda do eletrodo se alinhe aos maléolos medial e lateral. Foram considerados valores de risco para doenças associadas à obesidade % de gordura $\geq 25\%$ e $\geq 32\%$ em homens e mulheres, respectivamente (HEYWARD, 1996).

O ângulo de fase (AF) foi calculado a partir dos valores de resistência e reactância fornecidos pela BIA, pela fórmula: $AF = \arctan(\text{reactância} / \text{resistência}) \times 180^\circ / \pi$. Resistência é a oposição oferecida ao corpo pela alternância do fluxo da corrente elétrica, sendo inversamente relacionada ao conteúdo de água e de eletrólitos no tecido. Reactância é relacionada com as propriedades de capacitância da membrana celular e pode variar dependendo de sua integridade, função e composição (BARBOSA-SILVA et al., 2005). Os valores de referência foram baseados segundo ASPEN 2006 e seguiram os critérios de idade, sexo e IMC (ANJA et al., 2006).

3.5.2.3 Análise do padrão de consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada no momento basal do estudo através de questionário de frequência do consumo alimentar (QFCA) (ANEXO B). Os pacientes foram orientados a não modificar sua ingestão alimentar durante a realização do estudo.

O QFCA apresenta 73 itens e porções usuais; foi desenvolvido e validado para a população brasileira com base em alimentos de consumo habitual (SICHERI; EVERHART,

1998). A análise do questionário foi realizada utilizando o *software* SAS® e a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, UNICAMP, 2011. Os valores de referência utilizados foram baseados na ingestão dietética de referência (DRI, Dietary Reference Intake) (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020). Segue tabela de classificação de adequação diária dos nutrientes utilizada (Tabela 6):

Tabela 6. Classificação de adequação diária de ingestão dos nutrientes

Variáveis	Baixa	Adequada	Alta
Colesterol (mg)	-	< 200	> 200
Fibra (g)	< 20	20 – 30	> 30
Sódio (g)	-	< 2,3	> 2,3
Potássio (g)	< 4,7	4,7	-
Cálcio (mg)	< 1200	1200	> 2500
Magnésio (mg)	Homem < 420	Homem 420	-
	Mulher < 320	Mulher 320	-

Fonte: (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020)

3.5.3 Avaliação laboratorial

As amostras de sangue venoso foram coletadas em uma sala refrigerada na CHAMA, estando os pacientes em jejum de 12h. Um tubo com uma amostra em frasco de bioquímica foi centrifugado 45 minutos após a coleta do sangue, a 3000 rotações por minuto (rpm), durante 15 min para a separação do soro. Uma alíquota pipetada foi levada ao Laboratório do CLINEX/HUPE tendo sido armazenada em freezer a -80°C, por período máximo de 30 dias, para posterior dosagem PCR-us no laboratório Richet. As análises foram realizadas de acordo com o laboratório central e de endocrinologia do HUPE e do laboratório Richet. Foram também avaliados os seguintes parâmetros:

- a) exames bioquímicos: a glicose foi dosada pelo método enzimático hexoquinase. A hemoglobina glicada pelo método de cromatografia líquida de alta performance. A creatinina (Cr), o ácido úrico, o Na, o K, o Ca e o Mg plasmáticos foram dosados pelo método enzimático colorimétrico;

- b) hemograma completo. A relação neutrófilo/linfócito (RNL) foi avaliada através dos valores obtidos no hemograma;
- c) insulina plasmática foi determinada por método de imunoenensaio por eletroquimioluminescência (ECLIA), utilizando o kit comercial (Roche Diagnostics, In, USA). O índice de resistência à insulina foi obtido utilizando-se o cálculo do HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance*), no qual a resistência é determinada pelo produto da insulinemia de jejum ($\mu\text{U/mL}$) e da glicemia de jejum (mmol/L) dividido por 22,5 (MATTHEWS et al., 1985);
- d) no lipidograma foram obtidos os valores de col-T, TG e HDL-col (*high density lipoprotein*) pelo método colorimétrico enzimático, sendo este último considerado adequado quando $> 40\text{mg/dl}$ para homens e $> 50\text{ mg/dl}$ para mulheres. A estimativa do LDL-col foi calculada pela fórmula de Friedewald: $\text{LDL-col} = \text{col-T} - \text{HDL-col} - (\text{TG}/5)$ (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972);
- e) renina foi mensurada através do plasma pelo método de quimioluminescência (LIAISON XL) e aldosterona através do soro pelo método de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). A partir destes valores, foi verificado a relação aldosterona/renina para avaliar aldosteronismo primário e secundário (HALL, 2002);
- f) a avaliação da função renal foi realizada através da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) utilizando a equação Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) de 2009 com base na Cr sérica (LEVEY et al., 2009);
- g) a concentração sérica da PCR-us foi realizada por método de turbidimetria (Látex de alta sensibilidade), utilizando o kit C-reactive protein ELISA (Helica Biosystems Inc, Fullerton, CA, USA), cujo valor de referência para avaliação de RCV foi $> 0,30\text{ mg/dl}$ e de atividade inflamatória foi $> 1,0\text{ mg/dl}$;
- h) A atividade da superóxido dismutase sérica (SOD) foi determinada usando o kit Cayman Chemical SOD Assay (Ann Arbor, Michigan, EUA);
- i) Todas as amostras de urina de 24 horas foram refrigeradas a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou menos dentro de 24 horas após a coleta. As amostras foram transportadas para o laboratório central para análise de Na, K, Mg e proteína total urinária. Os pacientes receberam orientação oral e por escrito sobre a realização do exame (APÊNDICE B).

3.5.4 Pressão arterial casual

As medidas da PAS e PAD foram obtidas com aparelho digital calibrado (modelo HEM-705CP, OMRON Healthcare Inc., Illinois), colocado cerca de dois centímetros acima da dobra cubital. As aferições foram realizadas na sala de atendimento estando o paciente em posição sentada e após cinco minutos de repouso. Após realizadas três aferições com intervalo de um minuto, foi calculada a média para determinação da inclusão do paciente no estudo. A variação entre as medidas da PA foi homogênea, mas caso alguma das medidas apresentasse uma diferença maior do que 7 mmHg uma nova medida era feita e considerada para a análise. A PP foi determinada a partir da diferença entre a PAS e PAD. A PA média (PAM) foi determinada pela equação: $PAM = PAD + PP/3$.

3.5.5 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA)

A MAPA foi realizada com o uso do aparelho SpaceLabs modelo 6097 (SpaceLabs Inc., Redmond, WA, EUA), validado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e pela Sociedade Britânica de Hipertensão, para obter registros da PA pelo método oscilométrico, sendo uma medida a cada 20 min no período diurno e a cada 30 min no período noturno, possibilitando o cálculo da média da PA em vigília, média da PA em sono, média da PA em 24 h, cargas pressóricas em 24 h e avaliação do descenso noturno. O descenso considerado normal ocorre quando há redução da PA durante o sono, em relação à vigília, entre 10 e 20% (classificação dipper); ausência de descenso ou elevação da PA quando ≤ 0 , atenuado quando > 0 e $< 10\%$ ou acentuado se $> 20\%$ (classificação não-dipper) (NOBRE et al., 2018).

Os pacientes foram orientados verbalmente e por escrito sobre a realização do exame, além de receberem um diário a ser preenchido e entregue na retirada do aparelho da MAPA (APÊNDICE C). O exame foi considerado satisfatório quando houve, no mínimo, 80% das leituras pressóricas válidas, um mínimo de 16 medidas na vigília e 8 no sono, e nenhum período superior a 2 h sem aferição da PA (O'BRIEN et al., 2003).

3.5.6 Risco cardiovascular e idade vascular pelo Escore de Risco de Framingham

O cálculo de idade vascular foi o mesmo utilizado no trabalho de D'Agostino et al (D'AGOSTINO et al., 2008) que avaliou o risco de DCV baseado no *Framingham Heart Study*. Esta avaliação considera o risco de desenvolver, em um período de 10 anos, doença coronária fatal ou não fatal, AVE isquêmico ou hemorrágico, isquemia cerebral transitória, doença arterial periférica ou insuficiência cardíaca. A população envolvida nesta avaliação são indivíduos de ambos os sexos, entre 30 e 74 anos, sem DCV prévia. Os preditores considerados são sexo, idade, PAS (em tratamento ou sem tratamento), col-T, HDL-col, presença ou não de DM, status de fumante ou não-fumante. De acordo com o número de pontos, em tabelas diferentes para homens e mulheres, é obtido o percentual de risco de DCV em 10 anos e, com uma outra tabela de associação, a idade vascular (ANEXOS C e D).

3.5.7 Exames Vasculares

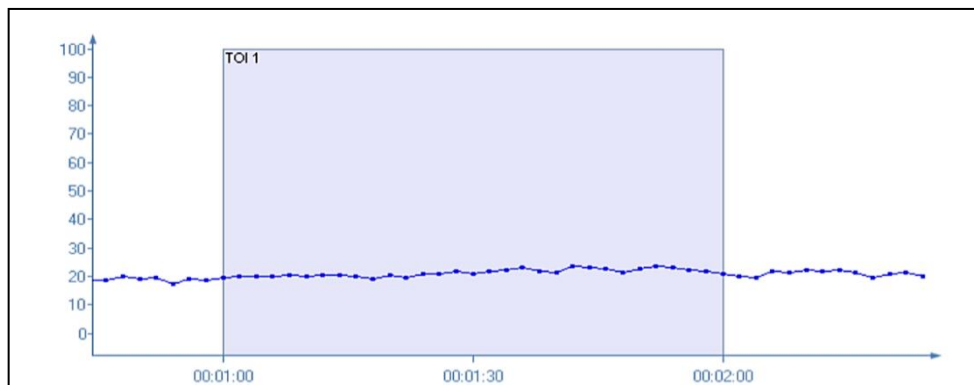
3.5.7.1 Hiperemia Reativa Pós-oclusão (HRPO)

A reatividade microvascular foi avaliada utilizando o sistema de laser com contraste de ICSL com um comprimento de onda do laser 785 nm (Sistema PSI Pericam, Perimed, Suécia), em combinação com HRPO para avaliação fisiológica, não invasiva das alterações de perfusão microvascular cutâneas endotélio dependente expressas em unidades arbitrárias de perfusão (UAP). A taxa de aquisição de imagem foi de uma imagem / segundo e a distância entre a cabeça do laser e a superfície da pele foi fixada em 20 cm.

O exame foi realizado no período da manhã, e o paciente foi submetido a um período de aclimação por cerca de 10 minutos em uma sala com temperatura em torno de $22^{\circ}\text{C} \pm 1$. O laser foi localizado a uma distância de aproximadamente três centímetros na superfície ventral do antebraço esquerdo sem pelo, com pele íntegra, sem áreas de hiperpigmentação e veias visíveis. Foi selecionado um local da pele (regiões circulares de interesse – ROI) com medição acima de 250 mm^3 de diâmetro determinado aleatoriamente.

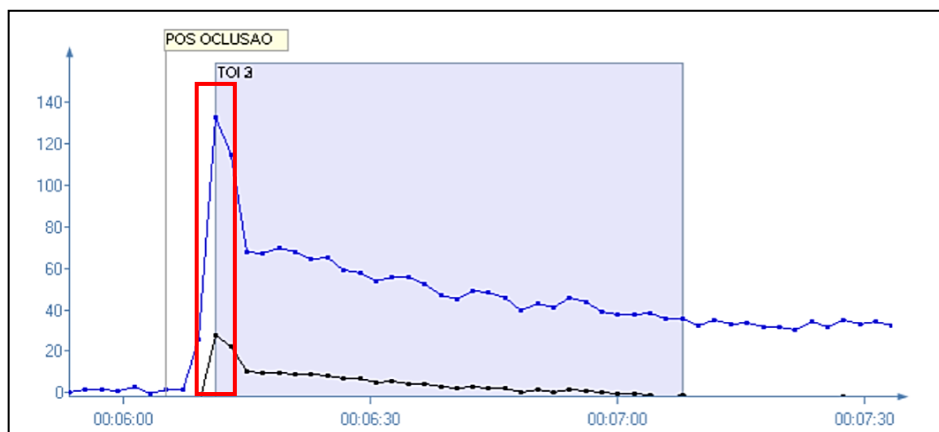
Utilizou-se um esfigmomanômetro sobre a artéria braquial para aplicar uma pressão de 50 mmHg acima da PAS por três minutos. Após rápida descompressão, as alterações do fluxo foram gravadas para avaliar a HRPO. O fluxo é então registrado durante os 3 min de oclusão e 3 min após o período de hiperemia reativa (Figuras 3 e 4). O software do fabricante (PIMSoft, Perimed) foi utilizado para analisar as imagens. Através das análises obteve-se resultados da média do período basal, área sob a curva (ASC) do período basal, marcando-se um minuto deste período, média do pico de HRPO e a área sob a curva do período após a oclusão, marcando-se um minuto deste período. A condutância vascular cutânea (CVC) foi obtida pela fórmula: $CVC = \text{perfusão basal (ou HRPO)} / \text{PAM periférica}$.

Figura 3 - Representação do período basal pelo sistema de laser com contraste de imagem e marcação do período de um minuto para avaliação da área sob a curva basal



Fonte: A autora, 2020.

Figura 4 - Representação do período de HRPO pelo sistema de laser com contraste de imagem, com marcação do pico de hiperemia (em vermelho) e do período de um minuto para avaliação da área sob a curva na HRPO (em azul)



Fonte: A autora, 2020.

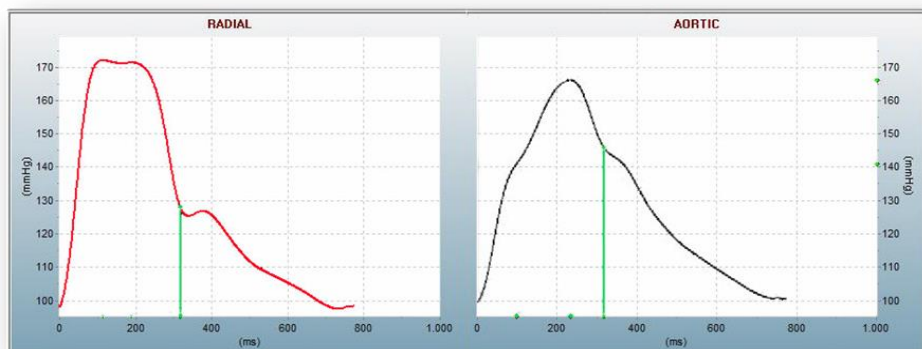
3.5.7.2 Parâmetros Hemodinâmicos Centrais

A hemodinâmica central foi avaliada com o paciente em decúbito dorsal por período mínimo de 5 minutos. A análise da onda de pulso da artéria radial foi feita utilizando um dispositivo de tonometria disponível comercialmente (SphygmoCor; AtCor Medical, Sydney, Austrália). Formas de onda de pressão periférica foram registradas a partir da artéria radial no punho por tonometria de aplanação usando um micromanômetro (Millar Instruments, Houston, TX, EUA). Depois de 10 formas de onda sequenciais terem sido adquiridas, uma função de transferência generalizada validada (GALLAGHER; ADJI; O'ROURKE, 2004) foi usada para gerar as correspondentes pressões aórticas centrais e formas de onda de pressão (Figuras 5 e 6).

Pressão sistólica aórtica (PSao), pressão diastólica aórtica (PDao), PP aórtica (PPao), aumento de pressão (AP) e o Aix foram derivados da análise da forma de onda de pulso. A PPao foi calculada como a diferença entre a PAS e PAD. O AP é a diferença entre a segunda e a primeira pressão de pico sistólico, e o Aix é definido como a razão entre a AP e a PPao, sendo expressa em porcentagem [$Aix = (AP/PP) \times 100$] e reflete também rigidez vascular (Figura 6). Além disso, dado que o Aix é influenciado pela FC, um índice de aumento normalizado para uma FC de 75 batimentos / min (índice de aumento em 75 – Aix75) foi derivado. Além destes dados foi calculada a amplificação da PP por meio da fórmula: $(PP \text{ periférica} - PPao) / PPao$.

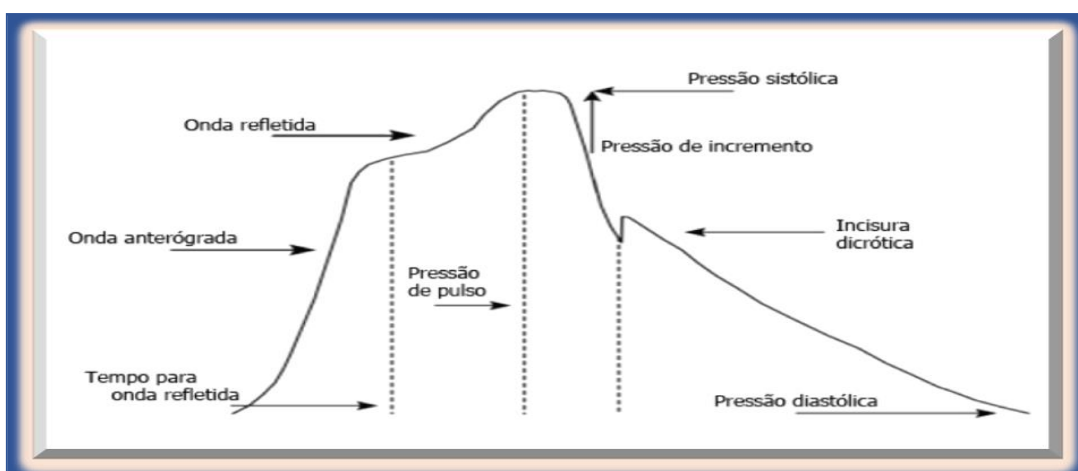
Dados de alta qualidade, definidos como aqueles com índice de qualidade maior que 90%, foram derivadas de um algoritmo que incluiu a média da altura do pulso, variação da altura do pulso, variação diastólica e a taxa máxima de subida da onda periférica.

Figura 5 - Imagem da onda de pulso aórtica (à direita) derivada a partir da onda de pulso radial (à esquerda) através do sistema SphygmoCor



Fonte: A autora, 2020.

Figura 6 - Representação da onda de pulso aórtica



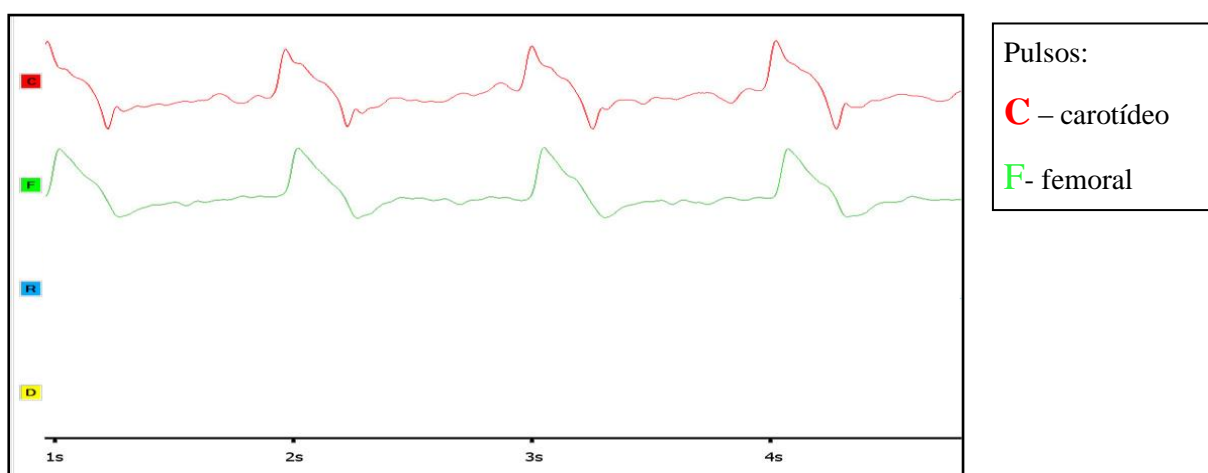
Fonte: A autora, 2020

3.5.7.3 Velocidade da Onda de Pulso

Um aumento da VOP reflete o enrijecimento arterial resultante de mudanças estruturais e funcionais do sistema vascular (PAUCA; O'ROURKE; KON, 2001). As ondas de pulso de todos os pacientes foram obtidas transcutanamente pelo aparelho COMPLIOR-SP (Alam Medical, France), por meio de transdutores colocados sobre a carótida direita e ao mesmo tempo sobre a artéria femoral direita. A distância entre os pulsos carotídeo e o femoral foi medida diretamente com o auxílio de uma fita métrica inextensível, sendo este valor multiplicado por 0,8 para fins de cálculo da VOP. A relação entre a distância para o pulso femoral e o intervalo de tempo entre o pulso carotídeo e o pulso femoral determinou a VOP-CF que equivale à VOP central (Figura 7). Duas medidas foram realizadas e quando a diferença foi superior a 20%, uma terceira medida foi realizada. A média das duas medidas foi considerada a VOP para análise.

Sabe-se que VOP central é influenciada pela PA do paciente, por esta razão, esta medida deve ser corrigida calculando a VOP Normalizada (VOP-CF-N), através da seguinte fórmula: $VOP-CF-N = (VOP-CF / PAM) \times 100$ (SCUTERI et al., 2005). Foi considerado o ponto de corte utilizado na literatura científica de $VOP-CF \geq 10$ m/s como indicativo de rigidez arterial (VAN BORTEL et al., 2012).

Figura 7 - Ondas de pulso carotídeo (superior) e femoral (intermediário) obtidas pelo COMPLIOR-SP para medida da velocidade da onda de pulso central

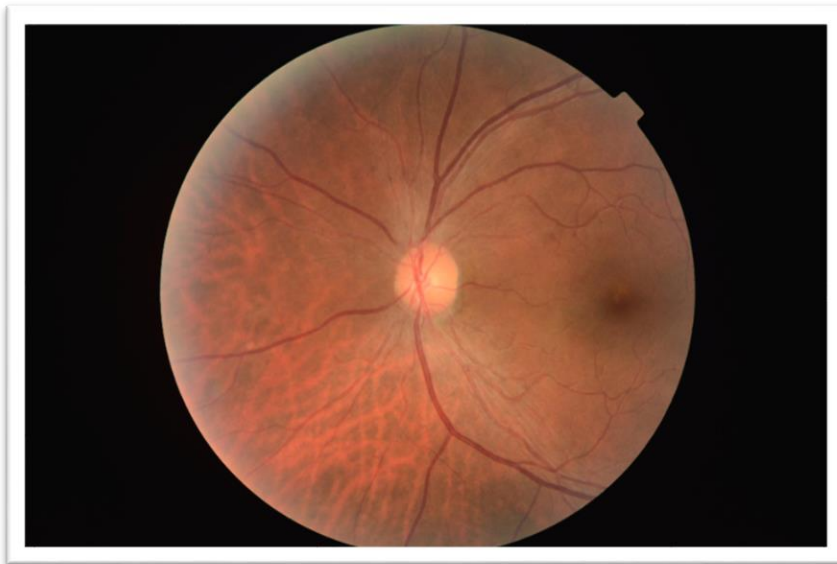


Fonte: A autora, 2020.

3.5.7.4 Retinografia

Retinografia é um exame de imagem que fotografa as áreas do fundo do olho, como a retina, a coróide, o nervo óptico e os vasos sanguíneos. As imagens foram tiradas por uma câmera de retinografia não midriática Topcon TRC NW8 (Topcon Corporation, Tóquio, Japão). Em um quarto escuro, o paciente sentou-se na câmera e apoiou o queixo no suporte da câmera. Após um período de descanso para acomodação pupilar com pouca luz, o foco automático e o processo de fotografia foram acionados. Duas imagens foram tiradas de cada olho, com uma definição de 12,3 MP e armazenadas em um arquivo TIFF. A imagem de melhor qualidade foi utilizada para a análise como mostra a figura 8. A imagem foi processada pelo software VAMPIRE, que identifica automaticamente o disco óptico e seu diâmetro. Para o cálculo do equivalente arteriolar da retina central (EARC) e do equivalente venular da retina central (EVRC), foram selecionados os seis pares mais representativos de arteríola e vênula. A relação A / V foi definida pela relação $EARC / EVRC$.

Figura 8 – Fotografia das áreas do fundo do olho



Fonte: A autora, 2020.

3.5.8 Análise estatística

Os resultados foram expressos em média \pm desvio-padrão. As variáveis categóricas foram apresentadas como números absolutos e percentuais e comparadas pelo teste do Qui-quadrado. O teste *t* de *Student* para amostras independentes foi utilizado para comparação das variáveis contínuas entre os grupos. O coeficiente de *Pearson* foi obtido em cada teste de correlação entre as variáveis contínuas. A regressão linear foi realizada considerando o Mg urinário como variável dependente. Foi considerado um intervalo de confiança de 95%, sendo estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18 para *Windows* (SPSS, Chicago, IL).

4 RESULTADOS

Foram avaliados 55 pacientes, tendo 5 perdas, um por apresentar redução nos níveis pressóricos sendo necessário retirar medicação, dois por não apresentarem adesão satisfatória à suplementação e dois por impedimento de realização dos exames finais. Os resultados apresentados a seguir foram obtidos com uma amostra total de 50 pacientes, sendo divididos em grupo placebo (n = 26) e grupo Mg (n = 24). Nenhum paciente relatou efeito adverso após a ingestão das cápsulas, houve relato de melhora nas dores da perna por uma paciente e outra relatou melhora da função intestinal.

A tabela 7 mostra as características clínicas e demográficas dos grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos, mostrando homogeneidade. Observa-se que, em ambos os grupos, a amostra é composta por adultos, com predomínio de mulheres, idade vascular maior que a idade biológica e elevado risco de DCV em 10 anos baseado no *Framingham Heart Study*. Apresentam em sua maioria, consumo alcoólico e sedentarismo; além de, história familiar de HA. Todos os pacientes utilizaram duas medicações associadas, sendo uma delas um diurético.

Tabela 7. Comparação das características clínicas e demográficas nos grupos

Variáveis	Grupo Placebo (n=26)	Grupo Magnésio (n=24)	Valor de P *
Idade (anos)	58,9 ± 7,6	57,3 ± 7,3	0,470
Idade vascular (anos)	76,5 ± 9,2	75,7 ± 11,9	0,784
Risco cardiovascular (%)	21,0 ± 13,1	17,9 ± 10,2	0,365
Sexo, n (%)	12 (46%) (M) 14 (54%) (F)	10 (42%) (M) 14 (58%) (F)	0,749
Estilo de vida, n (%)			
Consumo alcoólico	14 (54%)	12 (50%)	0,786
Atividade física	7 (27%)	5 (21%)	0,614
História familiar, n (%)			
Hipertensão	22 (85%)	19 (79%)	0,616
Diabetes <i>mellitus</i>	9 (35%)	8 (33%)	0,924
Infarto agudo do miocárdio	5 (19%)	2 (8%)	0,267
Acidente vascular cerebral	8 (31%)	7 (29%)	0,902
Número de drogas anti-hipertensivas, n (%)			0,388
Duas	14 (54%)	12 (50%)	
Três	10 (38,5%)	7 (29%)	
Quatro	2 (7,5%)	5 (21%)	
Classes anti-hipertensivas, n (%)			
Diurético	26 (100%)	24 (100%)	-----
Inibidor do SRA	26 (100%)	23 (96%)	0,293
Bloqueador dos canais de cálcio	7 (27%)	12 (50%)	0,093
Simpaticolítico	1 (4%)	2 (8%)	0,504
Antagonista da aldosterona	6 (23%)	4 (17%)	0,571

Legenda: SRA, Sistema renina angiotensina.

Notas: Variáveis contínuas expressas em média ± desvio-padrão. Variáveis categóricas expressas em valores absolutos e proporções: n (%). * Teste *t* independente para análise intergrupos.

Fonte: A autora, 2020.

Entre as variáveis do consumo alimentar não houve diferença estatística entre os grupos (Tabela 8). Foi observada uma ingestão elevada de colesterol; além de, baixo consumo alimentar de K, Ca e Mg em ambos os grupos.

Tabela 8. Característica do consumo alimentar habitual pelo QFA nos grupos

Variáveis	Grupo Placebo (n=26)	Grupo Mg (n=24)	Valor de p	Grupo Placebo (n=26)			Grupo Mg (n=24)		
				Baixa	Adeq	Alta	Baixa	Adeq	Alta
Energia (kcal/dia)	2003 ± 711	2065 ± 1001	0,809	-	-	-	-	-	-
Proteína (g/dia)	101 ± 45	109 ± 43	0,562	-	-	-	-	-	-
Proteína (% VET)	20 ± 3	22 ± 4	0,08	-	-	-	-	-	-
Carboidrato (g/dia)	268 ± 96	252 ± 127	0,628	-	-	-	-	-	-
Carboidrato (% VET)	54 ± 7	49 ± 7	0,200	-	-	-	-	-	-
Lipídio (g/dia)	58 ± 24	68 ± 40	0,280	-	-	-	-	-	-
Lipídio (% VET)	26 ± 5	29 ± 5	0,054	-	-	-	-	-	-
Colesterol (mg/dia)	422 ± 236	492 ± 249	0,326	-	12,5%	87,5%	-	9%	91%
Fibra (g/dia)	29 ± 12	26 ± 13	0,435	21%	79%	-	39%	61%	-
Sódio (mg/dia)	1582 ± 791	1656 ± 1607	0,841	-	87,5%	12,5%	-	83%	17%
Potássio (mg/dia)	3333 ± 1591	3292 ± 1252	0,923	83%	17%	-	91%	9%	-
Cálcio (mg/dia)	632 ± 297	746 ± 571	0,393	96%	4%	0%	83%	13%	4%
Magnésio (mg/dia)	279 ± 110	275 ± 96	0,888	67%	33%	-	65%	35%	-

Legenda: Mg; Magnésio; Adeq, Adequado; VET, valor energético total.

Notas: Variáveis contínuas expressas em média ± desvio-padrão. Variáveis categóricas expressas em proporções (%). * Teste *t* independente para análise intergrupos.

Fonte: A autora, 2020.

Na avaliação dos parâmetros nutricionais (Tabela 9), o grupo suplementado com Mg em comparação com o placebo apresentou redução significativamente maior no delta de variação da CC e da RCQ nas mulheres. Nos outros parâmetros de avaliação da composição corporal não houve diferença significativa entre os grupos. Observa-se que ambos os grupos apresentam, tanto no início quanto ao final do estudo, valores médios de IMC, CC, RCQ e gordura corporal (%) indicativos de excesso de adiposidade corporal total e central.

Tabela 9. Comparação dos parâmetros nutricionais nos grupos

Variáveis	Grupo Placebo (n=26)			Grupo Magnésio (n=24)			Valor de P *	Valor de P **
	Basal	Final	Δ (Pós-Pré)	Basal	Final	Δ (Pós-Pré)		
Antropometria								
IMC (kg/m ²)	29,6 ± 5,0	29,6 ± 5,0	-0,0 ± 0,5	28,3 ± 3,7	28,2 ± 3,5	-0,0 ± 0,6	0,283	0,656
CC (cm)	96 ± 12	96 ± 11	0,1 ± 2,4	95 ± 10	94 ± 11	-0,8 ± 2,2	0,480	0,148
Homens	100 ± 13	100 ± 12	0,0 ± 3,0	100 ± 8	100 ± 8	0,1 ± 1,8	0,871	0,929
Mulheres	93 ± 9	93 ± 10	0,2 ± 1,9	90 ± 10	89 ± 10	-1,5 ± 2,3	0,319	0,039
RCQ	0,89 ± 0,08	0,90 ± 0,08	0,00 ± 0,02	0,88 ± 0,06	0,88 ± 0,67	-0,00 ± 0,01	0,366	0,036
Homens	0,94 ± 0,05	0,94 ± 0,49	-0,00 ± 0,02	0,92 ± 0,05	0,92 ± 0,05	-0,00 ± 0,01	0,403	0,941
Mulheres	0,84 ± 0,07	0,86 ± 0,09	0,01 ± 0,02	0,85 ± 0,04	0,84 ± 0,05	-0,01 ± 0,02	0,622	0,009
BIA								
Gordura corporal (%)	34,1 ± 10,5	32,6 ± 6,7	-1,4 ± 6,2	32,1 ± 9,3	29,8 ± 11,8	-2,2 ± 7,1	0,301	0,677
Homens	27,2 ± 6,5	27,3 ± 5,5	0,0 ± 3,4	27,4 ± 7,1	25,2 ± 4,9	-1,4 ± 3,7	0,373	0,333
Mulheres	39,9 ± 9,8	37,2 ± 3,5	-2,7 ± 7,7	35,5 ± 9,4	32,7 ± 14,0	-2,7 ± 8,7	0,264	0,994
Ângulo de fase (°)	7,4 ± 1,2	7,2 ± 0,9	-0,2 ± 1,3	7,4 ± 1,0	7,1 ± 0,9	-0,1 ± 0,8	0,874	0,763
Homens	7,7 ± 0,8	7,7 ± 0,9	-0,0 ± 0,6	7,9 ± 0,9	7,9 ± 0,4	-0,1 ± 0,9	0,642	0,532
Mulheres	7,3 ± 1,5	6,7 ± 0,6	-0,5 ± 1,6	7,0 ± 0,9	6,6 ± 0,8	-0,1 ± 0,7	0,753	0,475

Legenda: IMC, Índice de massa corporal; CC, Circunferência da cintura; RCQ, Razão cintura-quadril.

Notas: Variáveis contínuas expressas em média ± desvio-padrão. Δ : diferença entre os valores finais e basais das variáveis entre os grupos. * Teste *t* independente para análise intergrupos no momento final. ** Teste *t* independente para análise da diferença intergrupos.

Fonte: A autora, 2020.

A tabela 10 mostra os dados bioquímicos. Houve uma redução significativa nos níveis de col-T e na RNL no grupo Mg. Não houve diferença significativa nos demais parâmetros. Ambos os grupos não apresentavam hipomagneseemia. Os dados da urina de 24 h mostram que o grupo Mg apresentou maior excreção de Mg.

Tabela 10. Comparação dos parâmetros bioquímicos nos grupos

Variáveis	Grupo Placebo (n=26)			Grupo Magnésio (n=24)			Valor de P *	Valor de P **
	Basal	Final	Δ (Pós-Pré)	Basal	Final	Δ (Pós-Pré)		
Sérico / Plasma								
Glicose (mg/dL)	92 ± 13	94 ± 17	2,3 ± 10,2	94 ± 9	93 ± 11	-1,0 ± 9,2	0,805	0,228
HbA1c (%)	5,86 ± 0,57	5,79 ± 0,65	-0,04±0,29	5,79 ± 0,43	5,77 ± 0,42	-0,01±0,25	0,928	0,704
Insulina (mcU/mL)	13,0 ± 7,0	13,0 ± 7,1	0,0 ± 6,4	15,3 ± 8,5	14,4 ± 4,7	-0,8 ± 7,3	0,421	0,653
HOMA-IR	2,9 ± 1,5	3,0 ± 1,8	0,1 ± 1,6	3,5 ± 2,0	3,2 ± 1,4	-0,3 ± 1,9	0,718	0,346
Cr (mg/dL)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	-0,0 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	-0,1 ± 0,1	0,796	0,875
TFGe (ml/min/1.73m ²)	86 ± 17	87 ± 16	0,6 ± 9,2	82 ± 17	83 ± 19	0,9 ± 12,3	0,484	0,902
Relação AR	8,68 ± 12,60	-	-	6,54 ± 9,36	-	-	0,502	-
Ácido úrico (mg/dL)	6,15 ± 1,56	6,23 ± 1,63	0,05 ± 0,90	6,10 ± 1,44	6,19 ± 1,29	0,09 ± 1,13	0,922	0,624
Na (mEq/L)	139 ± 2	139 ± 3	-0,6 ± 2,8	140 ± 3	139 ± 2	-1,3 ± 3,1	0,751	0,396
K (mEq/L)	4,3 ± 0,4	4,1 ± 0,3	-0,1 ± 0,3	4,3 ± 0,3	4,1 ± 0,4	-0,1 ± 0,5	0,963	0,970
Mg (mg/dL)	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2	0,02 ± 0,20	2,1 ± 0,1	2,2 ± 0,2	0,07 ± 0,23	0,200	0,491
Col total (mg/dL)	211 ± 26	212 ± 31	1,5 ± 24,1	213 ± 34	198 ± 33	-23,9±58,4	0,122	0,046
HDL-c (mg/dL)	51 ± 21	53 ± 20	1,2 ± 7,2	49 ± 12	46 ± 9	-2,1 ± 4,8	0,146	0,067
LDL-c (mg/dL)	132 ± 40	127 ± 27	-5,5 ± 41,5	133 ± 34	122 ± 29	-9,8 ± 27,2	0,557	0,674
TG (mg/dL)	157 ± 80	139 ± 59	-18,1±63,7	156 ± 67	150 ± 75	-4,3 ± 54,3	0,577	0,419
Relação NL	1,61 ± 0,69	2,13 ± 0,98	0,49 ± 0,90	1,90 ± 0,76	1,82 ± 0,63	-0,77±0,86	0,215	0,027
PCR-us (mg/dL)	1,11 ± 2,93	0,72 ± 1,27	-0,40±3,16	0,44 ± 0,51	0,40 ± 0,56	-0,04±0,67	0,268	0,587
SOD (U/ml)	0,022±0,007	0,021±0,011	-0,000±0,010	0,021±0,008	0,024±0,010	0,003±0,009	0,442	0,156
Urina de 24h								
Proteína total (mg/24h)	131 ± 98	158 ± 269	28,9 ± 248,1	172 ± 223	164 ± 203	-19,2±126,8	0,937	0,461
Na (mEq/24h)	236 ± 92	220 ± 85	-7,8 ± 104,7	191 ± 69	200 ± 79	9,4 ± 84,6	0,437	0,564
K (mEq/24h)	54 ± 18	54 ± 18	0,4 ± 20,0	52 ± 22	56 ± 22	3,5 ± 28,2	0,747	0,694
Mg (mg/24h)	79 ± 30	86 ± 54	-1,9 ± 48,8	98 ± 52	129 ± 58	36,6 ± 60,0	0,013	0,024

Legenda: HbA1c, Hemoglobina glicada; HOMA-IR, *Homeostatic Model Assessment - Insuline Resistance*; Cr, Creatinina; TFGe, Taxa de filtração glomerular estimada; AR, Aldosterona-renina; Na, Sódio; K, Potássio; Mg, Magnésio; Col, Colesterol; HDL-c, *High Density Lipoprotein*-colesterol; LDL-c, *Low Density Lipoprotein*-colesterol; TG, Triglicerídeo; NL, Neutrófilo/linfócito; PCR-us, Proteína C-reativa ultrassensível; SOD, Superóxido dismutase.

Notas: Variáveis contínuas expressas em média ± desvio-padrão. Δ : diferença entre os valores finais e basais das variáveis entre os grupos. * Teste *t* independente para análise intergrupos no momento final. ** Teste *t* independente para análise da diferença intergrupos.

Fonte: A autora, 2020.

Na avaliação dos parâmetros pressóricos (Tabela 11), ambos os grupos apresentaram elevados níveis pressóricos tanto nos valores de pressão casual quanto na MAPA, além de, elevada carga pressórica e elevado percentual de pacientes não-dippers. Não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 11. Comparação da PA casual e médias obtidas pela MAPA nos grupos

Variáveis	Grupo Placebo (n=26)			Grupo Magnésio (n=24)			Valor de P *	Valor de P **
	Basal	Final	Δ (Pós-Pré)	Basal	Final	Δ (Pós-Pré)		
PA Casual								
PAS (mmHg)	142 ± 9	134 ± 15	-7 ± 12	144 ± 14	139 ± 20	-4 ± 14	0,262	0,422
PAD (mmHg)	87 ± 7	81 ± 10	-5 ± 8	86 ± 10	84 ± 13	-2 ± 10	0,479	0,315
PP (mmHg)	55 ± 10	52 ± 10	-2 ± 7	57 ± 11	55 ± 11	-1 ± 9	0,261	0,851
PAM (mmHg)	106 ± 6	99 ± 11	-6 ± 8	106 ± 10	102 ± 14	-3 ± 11	0,352	0,330
FC (bpm)	73 ± 13	70 ± 12	-2 ± 9	70 ± 11	68 ± 12	-1 ± 8	0,558	0,610
MAPA 24h								
PAS-24h (mmHg)	131 ± 12	-	-	130 ± 15	-	-	0,706	-
PAD-24h (mmHg)	82 ± 9	-	-	81 ± 12	-	-	0,640	-
PP-24h (mmHg)	49 ± 6	-	-	48 ± 7	-	-	0,922	-
PAM-24h (mmHg)	99 ± 9	-	-	94 ± 21	-	-	0,268	-
FC-24h (bpm)	76 ± 8	-	-	73 ± 9	-	-	0,329	-
CP sistólica (%)	51 ± 30	-	-	44 ± 30	-	-	0,471	-
CP diastólica (%)	52 ± 29	-	-	45 ± 31	-	-	0,405	-
Descenso sistólico (%)	5 ± 5	-	-	5 ± 7	-	-	0,766	-
Descenso diastólico (%)	8 ± 7	-	-	8 ± 8	-	-	0,913	-
Não-dipper n (%)	20 (77%)	-	-	18 (75%)	-	-	0,874	-

Legenda: PA, Pressão arterial; MAPA, Monitorização ambulatorial da pressão arterial; PAS, Pressão arterial sistólica; PAD, Pressão arterial diastólica; PP, Pressão de pulso; PAM, Pressão arterial média; FC, Frequência cardíaca; CP, Carga pressórica. Notas: Variáveis contínuas expressas em média ± desvio-padrão. Variáveis categóricas expressas em valores absolutos e proporções: n (%). Δ : diferença entre os valores finais e basais das variáveis entre os grupos. * Teste *t* independente para análise intergrupos no momento basal para a MAPA e no momento final para a PA casual. ** Teste *t* independente para análise da diferença intergrupos.

Fonte: A autora, 2020.

Nos testes vasculares de função endotelial, nos parâmetros hemodinâmicos centrais e na retinografia não houve diferença significativa entre os grupos. Na avaliação de rigidez arterial, observou-se que o grupo suplementado com Mg apresentou melhora significativa na VOP-CF-N (Tabela 12).

Tabela 12. Comparação dos testes vasculares e parâmetros hemodinâmicos centrais nos grupos.

Variáveis	Grupo Placebo (n=26)			Grupo Magnésio (n=24)			Valor de P *	Valor de P **
	Basal	Final	Δ (Pós-Pré)	Basal	Final	Δ (Pós-Pré)		
Pericam (LSIC)								
Perfusão basal (UAP)	26,3 ± 9,1	27,9 ± 10,2	1,6 ± 9,9	30,7 ± 9,6	32,1 ± 9,1	1,3 ± 12,0	0,099	0,936
Perfusão HRPO (UAP)	82 ± 23	86 ± 24	3 ± 23	87 ± 20	89 ± 22	1,4 ± 20,2	0,665	0,704
ASC basal (UAP/s)	1699 ± 557	1723 ± 638	24 ± 641	1890 ± 610	2070 ± 814	180 ± 957	0,098	0,498
ASC HRPO (UAP/s)	3052 ± 947	2914 ± 820	-137 ± 948	3250 ± 771	3399 ± 1043	149 ± 1043	0,073	0,313
Δ ASC (UAP/s)	1353 ± 710	1191 ± 434	-161 ± 625	1360 ± 544	1329 ± 99	-30 ± 659	0,404	0,474
Variação da ASC (%)	89 ± 56	129 ± 291	40 ± 279	79,3 ± 38	71 ± 38	-8 ± 42	0,655	0,404
CVC basal (UAP/mmHg)	0,24 ± 0,09	0,28 ± 0,10	0,03 ± 0,09	0,29 ± 0,09	0,32 ± 0,10	0,02 ± 0,13	0,098	0,807
CVC HRPO (UAP/mmHg)	0,78 ± 0,23	0,88 ± 0,26	0,10 ± 0,27	0,83 ± 0,19	0,89 ± 0,27	0,05 ± 0,22	0,918	0,514
Complior								
VOP-CF (m/s)	10,3 ± 1,6	9,6 ± 1,7	-0,5 ± 1,2	10,1 ± 1,9	9,1 ± 1,7	-0,8 ± 2,0	0,312	0,434
VOP-CF-N (m/s)	9,7 ± 1,6	9,8 ± 1,9	0,1 ± 1,2	9,6 ± 1,7	8,6 ± 2,2	-0,9 ± 2,7	0,049	0,079
PAS aórtica (mmHg)	139 ± 14	130 ± 21	-7 ± 18	141 ± 21	140 ± 32	1 ± 22	0,243	0,168
PP aórtica (mmHg)	49 ± 13	45 ± 15	-3 ± 14	53 ± 17	55 ± 29	3 ± 23	0,153	0,231
AP (mmHg)	11 ± 8	9 ± 8	-2,0 ± 6,7	12 ± 10	11 ± 10	0,2 ± 8,1	0,315	0,332
Aix (%)	20 ± 17	16 ± 15	-2 ± 12	19 ± 13	14 ± 21	-7 ± 20	0,749	0,369
SphygmoCor								
PAS aórtica (mmHg)	139 ± 12	132 ± 18	-6 ± 16	142 ± 26	136 ± 26	-6 ± 27	0,572	0,983
PP aórtica (mmHg)	48 ± 10	46 ± 15	-2 ± 13	50 ± 14	48 ± 16	-2 ± 12	0,681	0,967
AP (mmHg)	15 ± 7	16 ± 9	0,2 ± 7,9	18 ± 11	15 ± 9	-2,2 ± 10,3	0,869	0,331
Aix (%)	31 ± 8	32 ± 8	0,9 ± 7,4	31 ± 13	30 ± 12	0,4 ± 7,9	0,515	0,811
Aix@HR75 (%)	26 ± 8	27 ± 8	0,6 ± 5,4	25 ± 11	24 ± 10	-0,5 ± 6,4	0,400	0,476
Retinografia								
EARC (μ M)	110 ± 4	-	-	110 ± 4	-	-	0,842	-
EVRC (μ M)	123 ± 19	-	-	121 ± 17	-	-	0,689	-
RAV	0,73 ± 0,06	-	-	0,74 ± 0,07	-	-	0,790	-

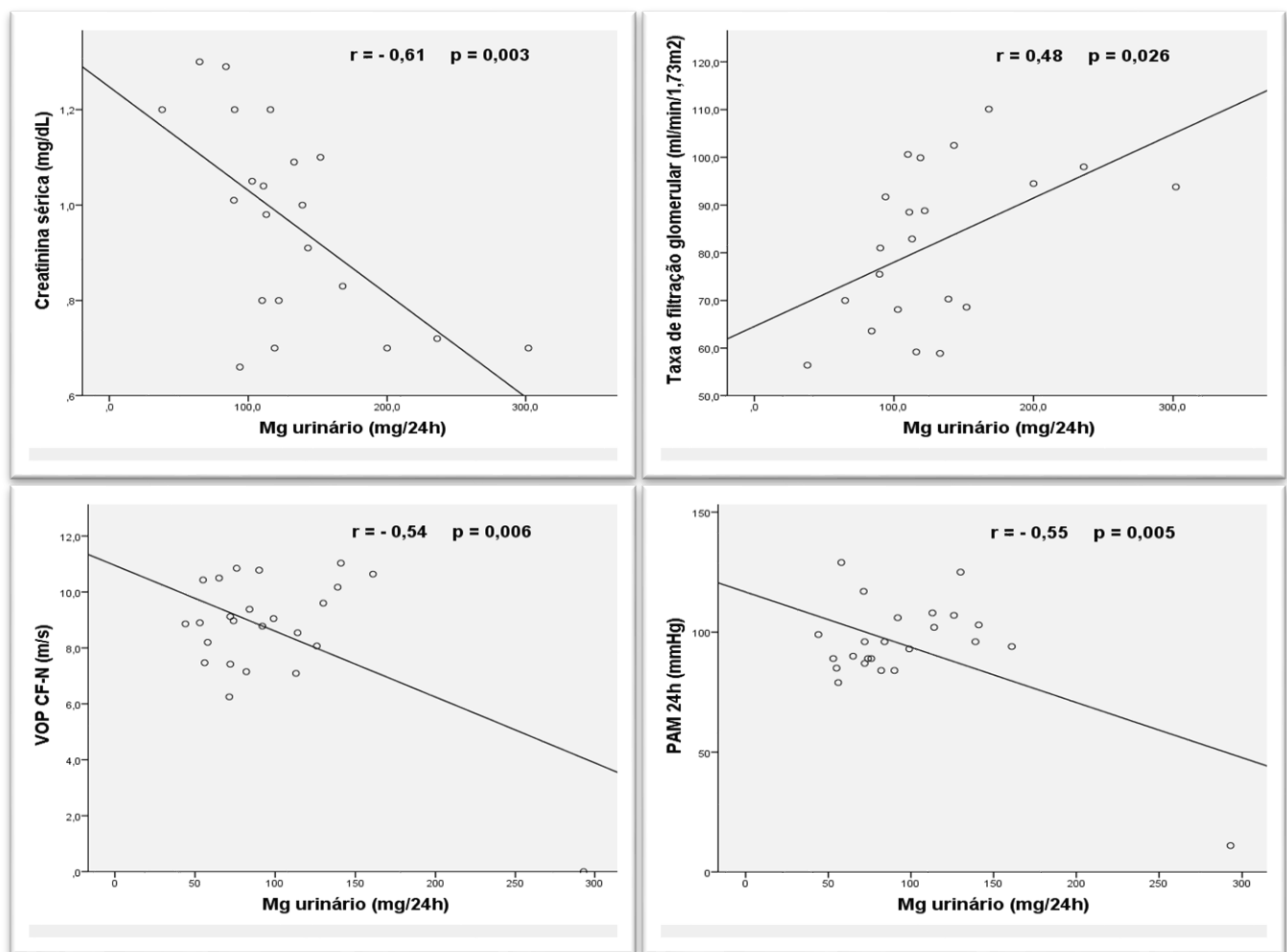
Legenda: LSIC, Laser speckle de imagem contrastada; UAP, unidade arbitrária de perfusão; CVC, Condutância vascular cutânea; ASC, Área sobre a curva; HRPO, Hiperemia reativa pós-oclusiva; VOP-CF-N, Velocidade da onda de pulso carótida-femoral-normalizada; PAS, Pressão arterial sistólica; PP, Pressão de pulso; AP, Aumento de pressão; Aix, Índice de incremento; EARC, Equivalente arteriolar da retina central; EVRC; Equivalente venular da retina central; RAV; Razão arteríola/vênula.

Notas: Variáveis contínuas expressas em média ± desvio-padrão. Δ : diferença entre os valores finais e basais das variáveis entre os grupos. * Teste *t* independente para análise intergrupos no momento basal para a retinografia e no momento final para os demais parâmetros. ** Teste *t* independente para análise da diferença intergrupos.

Fonte: A autora, 2020.

Os níveis de Mg urinário apresentaram correlação positiva com a TFG ($r = 0,48$; $p = 0,026$) e negativa com a Cr sérica ($r = -0,61$; $p = 0,003$), importantes parâmetros de avaliação da função renal. Além de, correlação negativa com a VOP CF-N ($r = -0,54$; $p = 0,006$) e com a PAM 24h ($r = -0,55$; $p = 0,005$). Todas as correlações foram no grupo Mg (Figura 9).

Figura 9 - Correlação dos níveis de Mg urinário com parâmetros de função renal, rigidez arterial e pressão arterial no grupo Mg

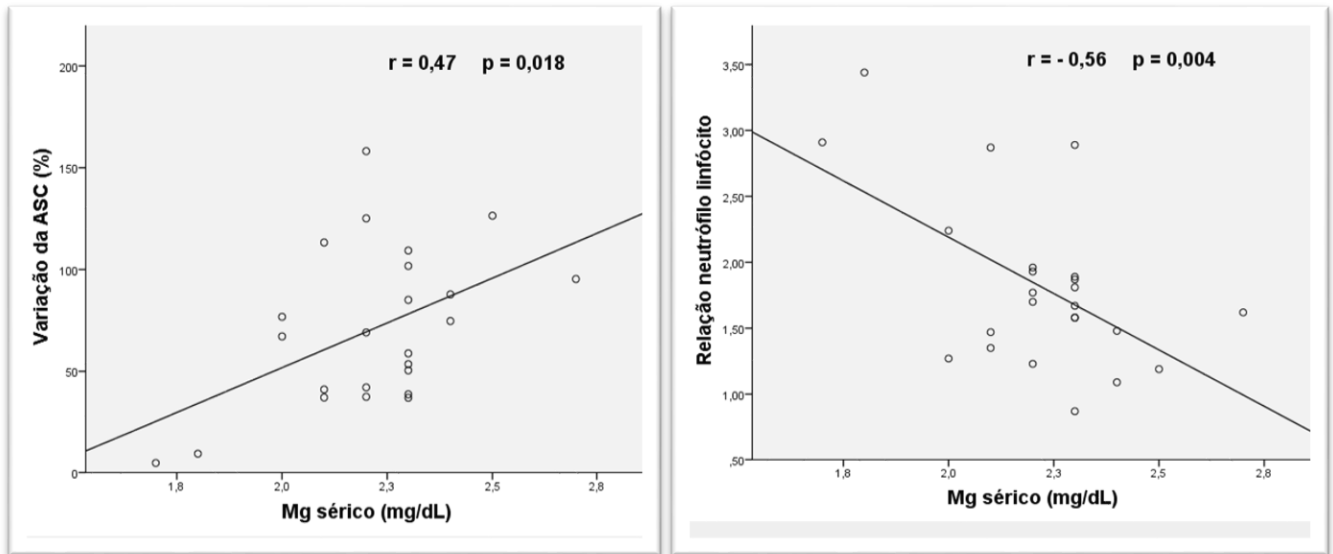


Legenda: Mg, Magnésio; VOP-CF-N, Velocidade da onda de pulso carótida-femoral-normalizada; PAM, Pressão arterial média.

Fonte: A autora, 2020.

Os níveis de Mg sérico apresentaram uma correlação positiva com parâmetro de função endotelial avaliado pela variação da ASC ($r = 0,47$; $p = 0,018$) e negativa com a relação neutrófilo/linfócito ($r = -0,56$; $p = 0,004$) no grupo Mg (Figura 10).

Figura 10 - Correlação dos níveis de Mg sérico com parâmetros de função endotelial e relação neutrófilo/linfócito no grupo Mg



Legenda: Mg, Magnésio; ASC, Área sobre a curva.
Fonte: A autora, 2020.

Na regressão linear, foi observada associação independente e significativa entre o Mg urinário e a VOP-CF-N e a PAM 24h após ajuste para idade e IMC (Tabela 13).

Tabela 13 – Regressão linear da variável dependente Mg urinário com a VOP-CF-N e com a PAM 24h, após ajuste para idade e IMC

Variável dependente	Variáveis independentes	Coefficiente não padronizado B	IC 95%	Coefficiente padronizado Beta	Valor de P
Mg urinário (mg/24h)	VOP-CF-N (m/s)	-15,93	-25,25 -6,61	-0,69	0,002
	PAM 24h (mmHg)	-1,43	-2,37 -0,49	-0,60	0,005

Legenda: Mg, Magnésio; VOP-CF-N, Velocidade da onda de pulso carótida-femoral-normalizada; PAM, Pressão arterial média.

Fonte: A autora, 2020.

5 DISCUSSÃO

Este ensaio clínico randomizado mostrou que a suplementação de Mg melhorou parâmetros de rigidez arterial, de aterosclerose, de inflamação e de obesidade abdominal em pacientes hipertensos não controlados, em uso de duas medicações ou mais para o controle pressórico, o que ainda não foi observado na literatura.

A população do estudo apresentou em sua maioria história familiar de HA, sedentarismo, consumo de álcool, sobrepeso com excesso de gordura abdominal e elevado percentual de gordura, além de serem pacientes hipertensos não controlados. Cabe ressaltar, que todos fatores importantes de RCV (MILLS; STEFANESCU; HE, 2020; UNGER et al., 2020; WILLIAMS et al., 2018) foram semelhantes no grupo Mg e no placebo no momento basal.

Um fator importante de RCV é a rigidez arterial. Neste trabalho, a suplementação oral de Mg melhorou significativamente a VOP-CF-N, o que não ocorreu no grupo placebo. Ainda há poucos estudos na literatura relacionando o Mg com a rigidez arterial (AFSAR; ELSURER, 2014; CUNHA et al., 2017; JORIS et al., 2016; MARQUES et al., 2020; VAN LAECKE et al., 2011; YORIFUJI et al., 2018).

Estudos observacionais têm mostrado que o Mg sérico está associado inversamente aos índices de rigidez arterial, sendo um preditor independente de rigidez arterial (AFSAR; ELSURER, 2014; VAN LAECKE et al., 2011; YORIFUJI et al., 2018) em populações distintas. Um estudo observacional transversal avaliou a rigidez vascular em transplantados renais com média de 72 meses após o transplante através da VOP-CF pelo sistema SphygmoCor. Valores mais baixos de Mg sérico foram independentemente associado com VOP, além de idade, PCR-us, FC, DM e PA média. Concluiu-se que o Mg sérico é um preditor independente de rigidez arterial em transplantados renais, especialmente em pacientes > 55 anos (VAN LAECKE et al., 2011). Afsar e Elsurer, mostraram que em pacientes hipertensos, os níveis séricos de Mg foram associados com Aix e com a PP, mas não com resistências periféricas totais, VOP, DC e PA ambulatorial. Na análise de regressão, os níveis de Mg foram independentemente e inversamente associados com Aix (AFSAR; ELSURER, 2014), considerado um preditor de rigidez arterial e um fator de RCV (NELSON et al., 2010). Outro estudo observacional com pacientes em hemodiálise, avaliaram os níveis séricos de Mg e a VOP tornozelo braquial. Como resultado, o nível sérico de Mg foi significativamente correlacionado positivamente com o cálcio e a albumina e negativamente com a idade, o TNF- α e a VOP tornozelo braquial. Além

disso, o nível sérico de Mg, bem como a PAS e a idade foram selecionados como preditores significativos da VOP tornozelo braquial. Assim, o estudo concluiu que baixo nível de Mg sérico em pacientes em hemodiálise de manutenção foi associado ao índice de rigidez vascular (YORIFUJI et al., 2018).

Ensaio clínico são escassos (CUNHA et al., 2017; JORIS et al., 2016). Nosso grupo de pesquisa, realizou uma revisão sistemática de ECR e controlados para avaliar o efeito da suplementação oral de Mg sobre a rigidez arterial pela VOP-CF. Não foi observado efeito significativo (diferença média - 0,54, IC 95% - 1,45, 0,36, $p = 0,24$) e a heterogeneidade foi alta ($I^2 = 99\%$, $p < 0,001$) (MARQUES et al., 2020). Joris et al, em 2016, suplementou com 350 mg de Mg por seis meses 52 pacientes adultos com sobrepeso e obesidade. Observou-se que a suplementação oral de Mg reduziu a rigidez arterial, estimada pela VOP-CF (JORIS et al., 2016). Já em 2017, Cunha et al, suplementaram com 600 mg de Mg também por seis meses 35 mulheres hipertensas tratadas com diurético tiazídico. Já neste estudo, a suplementação de Mg não melhorou a VOP-CF (CUNHA et al., 2017). O número reduzido de ECR e a heterogeneidade entre eles foram as principais limitações da revisão sistemática (MARQUES et al., 2020). Nosso estudo suplementou com 500 mg de Mg por dois meses pacientes hipertensos não controlados e mostrou redução significativa na VOP-CF, corroborando com a literatura.

Um dos mecanismos propostos para explicar o papel do Mg na rigidez arterial sugere que a deficiência de Mg provoca estresse oxidativo e inflamação nas paredes dos vasos sanguíneos. Conseqüentemente, com o tempo, leva a uma disfunção endotelial e rigidez arterial (BARBAGALLO; BELVEDERE; DOMINGUEZ, 2009; HARVEY et al., 2016). Outro mecanismo proposto envolve o fato do Mg regular a renovação do colágeno e da elastina na parede vascular, ajuda a proteger as fibras elásticas da deposição de cálcio e mantém a elasticidade dos vasos (KOSTOV; HALACHEVA, 2018).

O presente estudo observou uma correlação negativa do Mg urinário com a VOP-CF-N, associando maior consumo de Mg a menor rigidez arterial. Não há estudos relacionando o Mg urinário com rigidez arterial. O que temos na literatura são estudos associando o Mg sérico com rigidez arterial, que nem sempre pode ser um bom teste clínico para avaliar o Mg no organismo, exceto na deficiência severa (COSTELLO; NIELSEN, 2017).

A dislipidemia é um fator de risco para aterosclerose, que tem sido a principal causa de morbidade e mortalidade entre as complicações cardiovasculares (GISTERÅ; HANSSON, 2017; HURTUBISE et al., 2016; RAFIEIAN-KOPAEI et al., 2014) (RAFIEIAN-KOPAEI et al., 2014). Nosso estudo mostrou efeito positivo da suplementação de Mg na redução do col-T,

o que não ocorreu com outros parâmetros do lipidograma. Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2017 não observou efeitos benéficos da suplementação de Mg no perfil lipídico em indivíduos diabéticos ou não diabéticos (SIMENTAL-MENDÍA et al., 2017). Em estudo recente com pacientes hipomagnesêmicos apresentando nefropatia diabética, a suplementação oral de Mg por 12 semanas também não mostrou alterações significativas no col-T, TG, HDL-col, LDL-col e relação col-T / HDL-col. No entanto, foi observada melhora nos níveis de TG e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-col) (SADEGHIAN et al., 2020).

Estudos observacionais têm observado associações do Mg sérico com melhor perfil lipídico. Concentrações mais baixas de Mg estão associadas com valores mais baixos da HDL-col, aumento da LDL-col e dos TG (BARBAGALLO et al., 2003). Outro estudo mostrou que o Mg sérico em pacientes diabéticos foi correlacionado positivamente com o HDL-col (RASHEED; ELAHI; AJAZ, 2012). Em um estudo recente, analisando a associação entre as concentrações plasmáticas de Mg e os fatores de RCV em indivíduos de uma população mediterrânea, houve associação entre as concentrações plasmáticas de Mg e de col-T e LDL-col, fazendo uma relação direta entre hipomagnesemia com hipercolesterolemia (BARRAGÁN et al., 2020).

O baixo nível de Mg sérico também está associado a calcificação da artéria coronária avaliada por tomografia computadorizada em uma população coreana com baixo risco de DCV (LEE et al., 2015). Em uma amostra de indivíduos livres de DCV sintomática, o baixo Mg sérico foi independentemente associado a maior prevalência de calcificação da artéria coronária, um marcador de aterosclerose e um preditor de morbimortalidade cardiovascular (POSADAS-SÁNCHEZ et al., 2016).

Até o momento, os estudos sugerem efeitos benéficos do Mg sobre os lipídios séricos. Dados experimentais sugerem que pode atenuar o desenvolvimento da aterosclerose mesmo sem grandes alterações nos níveis de lipoproteínas, especialmente em indivíduos com deficiência de Mg. Um potencial mecanismo que pode explicar o efeito antiaterogênico do Mg seria que baixos níveis de Mg aumentam a “permeabilidade” do revestimento dos vasos sanguíneos, permitindo que mais LDL-col entre na parede do vaso, levando a um aumento da placa aterosclerótica (MAIER, 2012). Já o mecanismo do efeito hipolipemiante do Mg é mal compreendido. Em teoria, o Mg poderia ligar-se a ácidos graxos e ácidos biliares no intestino, reduzir a absorção de gordura saturada e aumentar a excreção de colesterol como ácidos biliares do fígado (VASKONEN, 2003).

O papel do Mg na obesidade ainda precisa ser melhor estudado. Estudos anteriores relataram resultados inconsistentes em relação aos efeitos da suplementação de Mg nas medidas de obesidade, como peso corporal, IMC, CC, percentual de gordura corporal e RCQ, dentre outras.

Uma revisão sistemática atual com 32 ECR, incluindo diferentes dosagens de Mg (48–450 mg/d) e duração (6–24 semanas), a suplementação de Mg resultou em uma grande redução no IMC que foi impulsionado principalmente pelo efeito entre aqueles com deficiência de Mg, distúrbios relacionados à resistência à insulina e obesidade no início do estudo. Nenhuma mudança significativa foi observada no peso corporal, CC, porcentagem de gordura corporal e RCQ quando comparados aos controles. No entanto, a mudança no peso corporal e na CC foi significativa em subgrupos de participantes com distúrbios relacionados à resistência à insulina, HA, obesidade, deficiência de Mg no início do estudo e mulheres (ASKARI et al., 2020). Outra meta-análise recente mostrou que a suplementação de Mg não afetou o peso corporal, o IMC e a CC entre pacientes com DM tipo 2. Como apenas pessoas diabéticas foram incluídas nesta meta-análise, outras populações precisam ser avaliadas (ASBAGHI et al., 2020).

Nosso estudo mostrou que os pacientes suplementados com Mg apresentaram redução na CC e na RCQ especialmente em mulheres. Outros parâmetros antropométricos analisados não apresentaram diferença significativa. Um achado semelhante foi relatado na revisão sistemática de Askari et al. A análise de subgrupo mostrou um efeito significativo da suplementação de Mg na CC naqueles com Mg sérico baixo e obesidade no início do estudo (ASKARI et al., 2020). Em concordância com esse achado, o estudo de Castellanos-Gutierrez et al. observou uma associação inversa entre a ingestão dietética de Mg e a CC apenas nos mexicanos que tinham excesso de peso (CASTELLANOS-GUTIÉRREZ et al., 2018). Outro achado importante nesta revisão foi que na análise de subgrupo também mostrou que a suplementação de Mg pode reduzir o peso corporal nas mulheres. Há evidências de que as mulheres tendem a ter concentrações de Mg no sangue mais baixas do que os homens devido às diferenças na composição corporal, como a massa muscular, que tem alto teor de Mg no corpo (RYSCHON et al., 1996).

O mecanismo exato da relação entre HA e obesidade é desconhecido, mas existem várias vias biológicas prováveis. O SRAA está superativado em indivíduos obesos, provocando maior retenção de Na. O tecido adiposo visceral acumulado produz e secreta várias adipocitocinas, como leptina, TNF- α , IL-6, angiotensinogênio e ácidos graxos não esterificados, que favorecem o desenvolvimento de HA. Outro mecanismo parece ser a ativação do SNS mediada pela leptina no obeso. A leptina altera adversamente a curva de pressão-natriurese renal, levando à retenção

relativa de Na (SAMADIAN; DALILI; JAMALIAN, 2016). Já o mecanismo relacionando obesidade e o Mg pode ser devido ao Mg atenuar o desenvolvimento de resistência à insulina e DM tipo II (comuns na obesidade) por estar envolvido no metabolismo energético na forma de ATP-Mg influenciando a secreção de insulina (GUERRERO-ROMERO; RODRÍGUEZ-MORÁN, 2011; MOOREN, 2015) e melhorando a função das células β -pancreáticas. Teoricamente, outra explicação para o efeito anti-obesidade do Mg pode ser semelhante ao Ca, pois também pode formar sabonetes com ácidos graxos no intestino e, assim, reduzir o conteúdo de energia digestível da dieta (VASKONEN, 2003). E outro mecanismo relacionando Mg e obesidade é que a deficiência de Mg está relacionada com maior processo inflamatório, aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias (GUERRERO-ROMERO; BERMUDEZ-PEÑA; RODRÍGUEZ-MORÁN, 2011; NIRANJAN et al., 2014).

Associando a outro achado em nosso estudo, o grupo Mg apresentou uma redução significativa na RNL, que tem sido sugerido como um novo indicador de inflamação e preditor de desfechos clínicos em DCV (BORALKAR et al., 2020; TAN et al., 2015). Além disso, o Mg sérico foi correlacionado negativamente com a RNL apenas no grupo Mg. Ou seja, pacientes com níveis séricos mais elevados de Mg apresentaram menor inflamação pela RNL.

Diversas revisões sistemáticas de ECR foram realizadas para avaliar o efeito do Mg na PA até o momento. Três revisões com hipertensos e normotensos, relacionando redução da PAS e PAD com a dose de Mg (JEE et al., 2002; KASS; WEEKES; CARPENTER, 2012; ZHANG et al., 2016), outra revisão com pacientes hipertensos em uso de medicação anti-hipertensiva (DICKINSON et al., 2006) e uma em 2017 com indivíduos com resistência à insulina, pré-diabetes ou outras doenças crônicas não transmissíveis (DIBABA et al., 2017). Todas sugerem que a suplementação de Mg reduz significativamente a PAS (variando de 2,00 a 4,30 mmHg) e PAD (variando de 1,78 a 2,30 mmHg). Com exceção a revisão do grupo Cochrane de Hipertensão que relatou que a suplementação de Mg apresentou efeito na redução de PAS e não da PAD, mas relatam heterogeneidade entre os estudos (DICKINSON et al., 2006). E a revisão de Rosanoff et al, que envolveu pacientes hipertensos em medicação anti-hipertensiva com uma PAS inicial média > 155 mmHg e demonstrou uma mudança média de -18,7 mmHg na PAS e de -10,9 mmHg na PAD (ROSANOFF; PLESSET, 2013). Sugerindo que em pacientes hipertensos com PA mais elevada, a suplementação de Mg poderia apresentar maior redução na PA. Nosso estudo mostrou uma redução na PAS e PAD, mas não significativa. No entanto, nossos pacientes eram hipertensos não controlados com PAS < 160 e PAD < 100 e usavam duas ou mais medicações anti-hipertensivas para o controle da PA.

Revisão sistemática de estudos de coorte prospectivos encontraram uma associação inversa entre a ingestão dietética de Mg e o risco de hipertensão comparando o grupo de maior com menor ingestão. Um incremento de 100 mg / dia na ingestão de Mg foi associado a uma redução de 5% no risco de HA. A associação da concentração de Mg sérico com o risco de HA foi marginalmente significativa (HAN et al., 2017). Nosso estudo mostrou uma correlação negativa entre os níveis de Mg urinário com a PAM de 24h apenas no grupo Mg, associando maior quantidade de Mg no organismo com menores valores de PAM de 24h.

Mecanismos explicando o papel do Mg na regulação da PA podem estar relacionados com sua ação na modulação do tônus vascular, na contratibilidade e a reatividade. Todo mecanismo que o Mg atua na vasoconstrição, na função endotelial, no processo de estresse oxidativo, inflamação, rigidez arterial e aterosclerose podem afetar a PA (KOSTOV; HALACHEVA, 2018). Além de, atuar como um bloqueador natural dos canais de Ca, o Mg compete com o Na pelos locais de ligação nas células da musculatura lisa vascular, liga-se ao K de maneira cooperativa, diminui o Ca e o Na intracelular e reduz a PA (SAMADIAN; DALILI; JAMALIAN, 2016).

Avaliando o efeito a suplementação de Mg na função endotelial, temos duas revisões sistemáticas até o momento. Mofrad em 2018 mostrou que a suplementação de Mg melhorou função endotelial pela DMF. A dose de Mg, a duração do tratamento, o estado de saúde e o tamanho da amostra foram as fontes potenciais de heterogeneidade conforme relatado pelo autor (DAROOGHEGI MOFRAD et al., 2018). Recentemente, nosso grupo de trabalho, realizou outra revisão sistemática sobre esse efeito. A suplementação oral de Mg não teve efeito significativo sobre a DMF. No entanto, em análises de subgrupos, o Mg oral melhorou significativamente a DMF em estudos com mais de 6 meses, em indivíduos não saudáveis, em indivíduos com mais de 50 anos ou naqueles com $IMC \geq 25$ kg / m². O número reduzido de ECR e a heterogeneidade entre eles foram as principais limitações (MARQUES et al., 2020). Nosso trabalho atual, não mostrou efeito da suplementação do Mg sobre a função endotelial avaliada pela HRPO através da LSCI. No entanto, mostrou uma correlação negativa entre o Mg sérico e o delta de variação da ASC. Podendo indicar que maiores níveis de Mg sérico poderiam provocar melhor vasodilatação (CHACKO et al., 2010; DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015; MAIER et al., 2004; MAZIDI; REZAI; BANACH, 2018; TERAGAWA et al., 2002).

Um achado em nosso estudo, que também é um fator importante de RCV, é a relação entre Mg e função renal. Níveis mais elevados de Mg urinário correlacionaram com menores valores de Cr sérica e maiores valores da TFGe, associando o Mg urinário com melhor função renal. Comparando com outros estudos, uma coorte retrospectiva mostrou que baixas

concentrações de Mg sérico foram associadas ao desenvolvimento de insuficiência renal e aumento dos níveis de Cr sérica e foram um forte preditor de doença renal em estágio final (SAKAGUCHI et al., 2012). Outro estudo relatou que baixos níveis de Mg sérico estão associados com mais rápido declínio da função renal pela Cr sérica em pacientes com DM tipo 2 (PHAM et al., 2005). Em um ensaio clínico recente, a suplementação oral de Mg por 12 semanas melhorou ligeiramente a microalbuminúria em 80 pacientes hipomagnesêmicos com nefropatia diabética (SADEGHIAN et al., 2020).

Para avaliar a homeostase do Mg no organismo, nosso estudo dosou Mg sérico, Mg urinário 24h e avaliou a ingestão alimentar do Mg pelo QFCA. Apesar da maioria dos pacientes apresentar baixa ingestão alimentar de Mg em ambos os grupos, nenhum apresentou hipomagnesemia. O Mg sérico no grupo Mg apresentou leve aumento, mas não significativo, mostrando como relatos anteriores, ser um mau preditor da homeostase do Mg no corpo (COSTELLO; NIELSEN, 2017). Já o Mg urinário mostrou aumento significativo apenas no grupo Mg, comprovando boa adesão à suplementação neste grupo apenas.

O estudo apresenta algumas limitações. O Mg intracelular poderia ter sido dosado para melhor avaliação da homeostase do Mg no organismo. Apesar de termos encontrado resultados importantes, se o período de suplementação fosse maior, poderia ter encontrado outros achados. A avaliação da ingestão alimentar do Mg deveria ter sido realizada também no final do estudo, a fim de observar mudanças no comportamento alimentar.

CONCLUSÃO

Neste grupo de hipertensos não controlados, em uso de duas medicações ou mais para o controle pressórico, a suplementação de 500 mg Mg quelado por dois meses apresentou melhora em parâmetros de rigidez arterial, de inflamação, de obesidade abdominal e col-T, fatores importantes de RCV. Houve associação de níveis mais elevados de Mg urinário com melhor função renal, com menor rigidez arterial e com valores mais baixos da PAM 24h; além de, associação de níveis mais elevados de Mg sérico com melhor função endotelial e menor inflamação.

Reforça-se que mesmo numa população em tratamento farmacológico com múltiplas drogas, a suplementação de Mg foi capaz de trazer benefícios na estrutura e função vascular.

REFERÊNCIAS

- 1) AFSAR, B.; ELSURER, R. The relationship between magnesium and ambulatory blood pressure, augmentation index, pulse wave velocity, total peripheral resistance, and cardiac output in essential hypertensive patients. **J Am Soc Hypertens**, v. 8, n. 1, p. 28–35, 2014.
- 2) ÁLVAREZ, S. I. et al. Estimation of precision and inaccuracy for serum magnesium determination on the basis of interlaboratory comparison data Accreditation ISO 15189. **Magnes Res**, v. 21, n. 1, p. 51–7, 2008.
- 3) ANJA, B. W. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: Population reference values by age, sex, and body mass index. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 30, n. 4, p. 309–16, 2006.
- 4) APPEL, L. J. et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. **N Engl J Med**, v. 336, n. 16, p. 1117–24, 1997.
- 5) APPEL, L. J. The Effects of Dietary Factors on Blood Pressure. **Cardiol Clin**, v. 35, p. 197–212, 2017.
- 6) ARNETT, D. K. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **J Am Coll Cardiol**, v. 74, n. 10, p. e177–232, 2019.
- 7) ASBAGHI, O. et al. The Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure and Obesity Measure Among Type 2 Diabetes Patient: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Biol Trace Elem Res**, 2020.
- 8) ASKARI, M. et al. The effects of magnesium supplementation on obesity measures in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. **Crit Rev Food Sci Nutr**, v. 11, p. 1–17, 2020.
- 9) BARBAGALLO, M. et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. **Mol Aspects Med**, v. 24, n. 1–3, p. 39–52, 2003.
- 10) BARBAGALLO, M.; BELVEDERE, M.; DOMINGUEZ, L. J. Magnesium homeostasis and aging. **Magnes Res**, v. 22, n. 4, p. 235–46, 2009.
- 11) BARBOSA-SILVA, M. C. G. et al. Bioelectrical impedance analysis: Population reference values for phase angle by age and sex. **Am J Clin Nutr**, v. 82, n. 1, p. 49–52, 2005.
- 12) BARRAGÁN, R. et al. Influence of demographic and lifestyle variables on plasma magnesium concentrations and their associations with cardiovascular risk factors in a mediterranean population. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 1018, 2020.

- 13) BARROSO WKS, RODRIGUES CS, BORTOLOTTO LA, GOMES MM, , BRANDÃO AA, FEITOSA ADM, ET AL. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq Bras Cardiol**, v. [online].a, 2020.
- 14) BLAINE, J.; CHONCHOL, M.; LEVI, M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 10, n. 7, p. 1257–72, 2015.
- 15) BLANCQUAERT, L.; VERVAET, C.; DERAIVE, W. Predicting and testing bioavailability of magnesium supplements. **Nutrients**, v. 11, p. 1663, 2019.
- 16) BLOOM, D. E. et al. Methodological Appendix: The Global Economic Burden of Non-Communicable Diseases. **World Economic Forum**, 2011.
- 17) BORALKAR, K. A. et al. Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Its Trajectory in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. **Am J Cardiol**, v. 125, n. 2, p. 229–235, 2020.
- 18) CASTELLANOS-GUTIÉRREZ, A. et al. Higher dietary magnesium intake is associated with lower body mass index, waist circumference and serum glucose in Mexican adults. **Nutr J**, v. 17, n. 1, p. 114, 2018.
- 19) CHACKO, S. A. et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. **Diabetes Care**, v. 33, n. 2, p. 304–10, 2010.
- 20) CICERO, A. F. G. et al. Nutrients and Nutraceuticals for the Management of High Normal Blood Pressure: An Evidence-Based Consensus Document. **High Blood Press Cardiovasc Prev**, v. 26, p. 9–25, 2019.
- 21) CORDOVIL, I. et al. Evaluation of systemic microvascular endothelial function using laser speckle contrast imaging. **Microvasc Res**, v. 83, p. 376–379, 2012.
- 22) COSTELLO, R. B. et al. Perspective: The case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: The time has come. **Adv Nutr**, v. 7, p. 977–993, 2016.
- 23) COSTELLO, R. B.; NIELSEN, F. Interpreting magnesium status to enhance clinical care: Key indicators. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 20, n. 6, p. 504–511, 2017.
- 24) COZZOLINO, S. M. F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. 4a. ed. São Paulo: [s.n.].
- 25) CUNHA, A. R. et al. Oral magnesium supplementation improves endothelial function and attenuates subclinical atherosclerosis in thiazide-treated hypertensive women. **J Hypertens**, v. 35, n. 1, p. 89–97, 2017.
- 26) D'AGOSTINO, R. B. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. **Circulation**, v. 117, n. 6, p. 743–53, 2008.
- 27) DAROOGHEGI MOFRAD, M. et al. Effect of magnesium supplementation on

- endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Atherosclerosis**, v. 273, p. 98–105, 2018.
- 28) DE BAAIJ, J. H. F.; HOENDEROP, J. G. J.; BINDELS, R. J. M. Regulation of magnesium balance: Lessons learned from human genetic disease. **Clin Kidney J**, v. 5, n. 1, p. 15–24, 2012.
- 29) DE BAAIJ, J. H. F.; HOENDEROP, J. G. J.; BINDELS, R. J. M. Magnesium in man: Implications for health and disease. **Physiol Rev**, v. 95, n. 1, p. 1–46, 2015.
- 30) DELLA CORTE, V. et al. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness as Therapeutic Targets in Cardiovascular Medicine. **Curr Pharm Des**, v. 22, n. 30, p. 4658–4668, 2016.
- 31) DIBABA, D. T. et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure in individuals with insulin resistance, prediabetes, or noncommunicable chronic diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Am J Clin Nutr**, v. 106, n. 3, p. 921–929, 2017.
- 32) DICKINSON, H. O. et al. Magnesium supplementation for the management of primary hypertension in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 19, n. 3, p. CD004640, 2006.
- 33) DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS 2015-2020. **U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020.** Disponível em: <<http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>>. Acesso em: 7 mar. 2017.
- 34) DOMANSKI, M. et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: Follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). **JAMA**, v. 287, p. 2677–2683, 2002.
- 35) FLAMMER, A. J. et al. The assessment of endothelial function: From research into clinical practice. **Circulation**, v. 126, n. 6, p. 753–767, 2012.
- 36) FOOD AND NUTRITION BOARD, I. Dietary Reference Intakes (DRIs): Estimated Average Requirements. **National Academies**, p. 2011–2011, 2011.
- 37) FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499–502, 1972.
- 38) GALLAGHER, D.; ADJI, A.; O'ROURKE, M. F. Validation of the transfer function technique for generating central from peripheral upper limb pressure waveform. **Am J Hypertens**, v. 17, n. 11, p. 1059–1067, 2004.
- 39) GISTERÅ, A.; HANSSON, G. K. The immunology of atherosclerosis. **Nat Rev Nephrol**, v. 13, n. 6, p. 368–380, 2017.
- 40) GRANT, A. O. Cardiac ion channels. **Circ Arrhythmia Electrophysiol**, v. 2, p. 185–

- 194, 2009.
- 41) GRÖBER, U. Magnesium and Drugs. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 9, p. 2094, 2019.
 - 42) GRÖBER, U.; SCHMIDT, J.; KISTERS, K. Magnesium in prevention and therapy. **Nutrients**, v. 7, n. 9, p. 8199–8226, 2015.
 - 43) GUERRERO-ROMERO, F.; BERMUDEZ-PEÑA, C.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M. Severe hypomagnesemia and low-grade inflammation in metabolic syndrome. **Magnes Res Res**, v. 24, n. 2, p. 45–53, 2011.
 - 44) GUERRERO-ROMERO, F.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M. Magnesium improves the beta-cell function to compensate variation of insulin sensitivity: Double-blind, randomized clinical trial. **Eur J Clin Invest**, v. 41, n. 4, p. 405–10, 2011.
 - 45) HALL, J. **Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica Ed.13**. [s.l.: s.n.].
 - 46) HALL, W. D. Resistant hypertension, secondary hypertension, and hypertensive crises. **Cardiol Clin**, v. 20, n. 2, p. 281–9, 2002.
 - 47) HAN, H. et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. **Nutr J**, v. 16, n. 1, p. 26, 2017.
 - 48) HARVEY, A. et al. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. **Can J Cardiol**, v. 32, n. 5, p. 659–68, 2016.
 - 49) HASHIMOTO, T. et al. Serum magnesium, ambulatory blood pressure, and carotid artery alteration: The ohasama study. **Am J Hypertens**, v. 23, n. 12, p. 1292–1298, 2010.
 - 50) HE, L. Y. et al. Effect of magnesium ion on human osteoblast activity. **Braz J Med Biol Res**, v. 49, n. 7, p. e5257, 2016.
 - 51) HEYWARD, V. H. Evaluation of body composition. Current issues. **Sports Med**, v. 22, n. 3, p. 146–56, 1996.
 - 52) HURTUBISE, J. et al. The different facets of dyslipidemia and hypertension in atherosclerosis. **Curr Atheroscler Rep**, v. 18, n. 12, p. 82, 2016.
 - 53) IBGE INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA; RENDIMENTO, C. DE T. E. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018 POF: Avaliação Nutricional da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos no Brasil**. [s.l.: s.n.].
 - 54) JEE, S. H. A. et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized clinical trials. **Am J Hypertens**, v. 15, p. 691–6, 2002.
 - 55) JORIS, P. J. et al. Long-term magnesium supplementation improves arterial stiffness in overweight and obese adults: Results of a randomized, double-blind, placebo-

- controlled intervention trial. **Am J Clin Nutr**, v. 103, p. 1260–6, 2016.
- 56) KARIO, K. et al. Expert panel consensus recommendations for ambulatory blood pressure monitoring in Asia: The HOPE Asia Network. **J Clin Hypertens**, v. 21, p. 1250–1283, 2019.
- 57) KASS, L.; WEEKES, J.; CARPENTER, L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: A meta-analysis. **Eur J Clin Nutr**, v. 66, p. 411–8, 2012.
- 58) KOSTOV, K.; HALACHEVA, L. Role of magnesium deficiency in promoting atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffening as risk factors for hypertension. **Int J Mol Sci**, v. 19, n. 6, p. 1724, 2018.
- 59) LAU, D. C. W. et al. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. **CMAJ**, v. 176, n. 8, p. S1–S13, 2007.
- 60) LEE, S. et al. The relationship between magnesium and endothelial function in end-stage renal disease patients on hemodialysis. **Yonsei Med J J**, v. 57, n. 6, p. 1446–53, 2016.
- 61) LEE, S. Y. et al. Low serum magnesium is associated with coronary artery calcification in a Korean population at low risk for cardiovascular disease. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 25, n. 11, p. 1056–1061, 2015.
- 62) LEVEY, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, v. 150, n. 9, p. 604–12, 2009.
- 63) LEWINGTON, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, v. 360, n. 9349, p. 1903–13, 2002.
- 64) LI, J. et al. Association of Dietary Magnesium Intake with Fatal Coronary Heart Disease and Sudden Cardiac Death. **J Women's Health**, v. 29, n. 1, p. 7–12, 2020.
- 65) LIU, L. et al. Biodegradability and platelets adhesion assessment of magnesium-based alloys using a microfluidic system. **PLoS ONE**, v. 12, n. 8, p. e0182914, 2017.
- 66) LUKASKI, H. C. et al. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. **J Appl Physiol**, v. 60, n. 4, p. 1327–32, 1986.
- 67) MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. ; RAYMOND, J. L. **Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 12a. ed. Rio de Janeiro: [s.n.].
- 68) MAIER, J. A. M. et al. High concentrations of magnesium modulate vascular endothelial cell behaviour in vitro. **Biochim Biophys Acta**, v. 1689, n. 1, p. 6–12, 2004.
- 69) MAIER, J. A. M. Endothelial cells and magnesium: Implications in atherosclerosis. **Clin Sci**, v. 122, n. 9, p. 397–407, 2012.

- 70) MARQUES, B. C. A. A. et al. Effects of Oral Magnesium Supplementation on Vascular Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **High Blood Press Cardiovasc Prev**, v. 27, n. 1, p. 19–28, 2020.
- 71) MARTINEZ-GONZALEZ, M. A.; BES-RASTROLLO, M. Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. **Curr Opin Lipidol**, v. 25, n. 1, p. 20–6, 2014.
- 72) MATTACE-RASO, F. U. S. et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: ‘Establishing normal and reference values.’ **Eur Heart J**, v. 31, p. 2338–2350, 2010.
- 73) MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–9, 1985.
- 74) MAZIDI, M.; REZAIE, P.; BANACH, M. Effect of magnesium supplements on serum C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis. **Arch Med Sci**, v. 14, n. 4, p. 707–716, 2018.
- 75) MICHAILOVA, A. P.; BELIK, M. E.; MCCULLOCH, A. D. Effects of magnesium on cardiac excitation-contraction coupling. **J Am Coll Nutr**, v. 23, p. 514S–517S, 2004.
- 76) MILLEN, B. E. et al. The 2015 dietary guidelines advisory committee scientific report: Development and major conclusions. **Adv Nutr**, v. 7, n. 1, p. 202–204, 2016.
- 77) MILLS, K. T. et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. **Circulation**, v. 134, n. 6, p. 441–450, 2016.
- 78) MILLS, K. T.; STEFANESCU, A.; HE, J. The global epidemiology of hypertension. **Nat Rev Nephrol**, v. 16, n. 4, p. 223–237, 1 Apr. 2020.
- 79) MINELLI, S.; MINELLI, P.; MONTINARI, M. R. Reflections on atherosclerosis: Lesson from the past and future research directions. **J Multidiscip Healthc**, v. 13, p. 621–633, 2020.
- 80) MINISTÉRIO DA SAÚDE. **No Title**. Disponível em: <www.saude.gov.br>. Acesso em: 18 aug. 2020.
- 81) MOOREN, F. C. Magnesium and disturbances in carbohydrate metabolism. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 17, n. 9, p. 813– 23., 2015.
- 82) MUÑOZ-CASTAÑEDA, J. R. et al. Magnesium replacement to protect cardiovascular and kidney damage? Lack of prospective clinical trials. **Int J Mol Sci**, v. 19, n. 3, p. 664, 2018.
- 83) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Nutrient Recommendations: DRIs**. Disponível em:

- <https://ods.od.nih.gov/HealthInformation/Dietary_Reference_Intakes.aspx>. Acesso em: 20 oct. 2020.
- 84) NELSON, M. R. et al. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: Clinical revival of the pulse pressure waveform? **Mayo Clin Proc**, v. 85, n. 5, p. 460–472, 2010.
 - 85) NIH. **Magnesium — Health Professional Fact Sheet**. Disponível em: <<http://ods.od.nih.gov/factsheets/folate>>. Acesso em: 23 jul. 2020.
 - 86) NIRANJAN, G. et al. Association of inflammatory sialoproteins, lipid peroxides and serum magnesium levels with cardiometabolic risk factors in obese children of South Indian population. **Int J Biomed Sci**, v. 10, n. 2, p. 118–23, 2014.
 - 87) NOBRE, F. et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 110, n. 5, p. 1–29, 2018.
 - 88) NORDMANN, A. J. et al. Meta-analysis comparing mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. **Am J Med**, v. 124, p. 841–851, 2011.
 - 89) NORONHA, J. L.; MATUSCHAK, G. M. Magnesium in critical illness: Metabolism, assessment, and treatment. **Applied Physiology in Intensive Care Medicine (Second Edition)**, p. 201–213, 2009.
 - 90) O'BRIEN, E. et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. **J Hypertens**, v. 21, n. 5, p. 821–48, 2003.
 - 91) PAUCA, A. L.; O'ROURKE, M. F.; KON, N. D. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. **Hypertension**, v. 38, n. 4, p. 932–7, 2001.
 - 92) PELÁEZ, M. et al. **Encuesta Multicéntrica SALUD BIENESTAR Y ENVEJECIMIENTO (SABE) EN AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE Informe PreliminarXXXVI REUNIÓN DEL COMITÉ ASESOR DE INVESTIGACIONES EN SALUD**. **Anais...**Organización Panamericana de la Salud, 2001
 - 93) PHAM, P. C. T. et al. Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. **Clin Nephrol**, v. 63, n. 6, p. 429–436, 2005.
 - 94) PICONE, D. S. et al. Accuracy of Cuff-Measured Blood Pressure: Systematic Reviews and Meta-Analyses. **J Am Coll Cardiol**, v. 70, p. 572–586, 2017.
 - 95) PIEPOLI, M. F. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. **Eur Heart J**, v. 37, n. 29, p. 2315–2381, 2016.
 - 96) POSADAS-SÁNCHEZ, R. et al. Serum magnesium is inversely associated with coronary artery calcification in the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study.

- Nutr J**, v. 15, p. 22, 2016.
- 97) QUAMME, G. A. Recent developments in intestinal magnesium absorption. **Curr Opin Gastroenterol**, v. 24, p. 230–235, 2008.
 - 98) RAFIEIAN-KOPAELI, M. et al. Atherosclerosis: Process, indicators, risk factors and new hopes. **Int J Prev Med**, v. 5, n. 8, p. 927–46, 2014.
 - 99) RASHEED, H.; ELAHI, S.; AJAZ, H. Serum magnesium and atherogenic lipid fractions in type II diabetic patients of Lahore, Pakistan. **Biol Trace Elem Res**, v. 148, p. 165–169, 2012.
 - 100) RODRÍGUEZ-MORÁN, M. et al. The role of magnesium in type 2 diabetes: A brief based-clinical review. **Magnes Res**, v. 24, n. 4, p. 156–62, 2011.
 - 101) ROMAN, M. J. et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: The strong heart study. **Hypertension**, v. 50, n. 1, p. 197–203, 2007.
 - 102) ROMAN, M. J.; DEVEREUX, R. B. Association of central and peripheral blood pressures with intermediate cardiovascular phenotypes. **Hypertension**, v. 63, n. 6, p. 1148–53, 2014.
 - 103) ROONEY, M. R. et al. Serum magnesium and the incidence of coronary artery disease over a median 27 years of follow-up in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and a meta-analysis. **Am J Clin Nutr**, v. 111, n. 1, p. 52–60, 2020.
 - 104) ROSANOFF, A.; PLESSET, M. R. Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP > 155mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: A targeted meta-analysis. **Magnes Res Res**, v. 26, n. 3, p. 93–9, 2013.
 - 105) ROSIQUE-ESTEBAN, N. et al. Dietary magnesium and cardiovascular disease: A review with emphasis in epidemiological studies. **Nutrients**, v. 10, n. 2, p. 168, 2018.
 - 106) ROTH, G. A. et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, p. 1736–1788, 2018.
 - 107) RUBIN, H. The logic of the Membrane, Magnesium, Mitosis (MMM) model for the regulation of animal cell proliferation. **Arch Biochem Biophys**, v. 458, p. 16–23, 2007.
 - 108) RUDE, R. K. et al. Bone Loss Induced by Dietary Magnesium Reduction to 10% of the Nutrient Requirement in Rats Is Associated with Increased Release of Substance P and Tumor Necrosis Factor- α . **J Nutr**, v. 134, p. 79–85, 2004.
 - 109) RUDE, R. K. Magnesium Depletion and Hypermagnesemia. In: **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism - Seventh Edition**. [s.l.: s.n.]. p. 325–28.

- 110) RYLANDER, R. Bioavailability of magnesium salts - A review. **J Pharm Nutr Sci**, v. 4, p. 57–59, 2014.
- 111) RYSCHON, T. W. et al. Relationship between skeletal muscle intracellular ionized magnesium and measurements of blood magnesium. **J Lab Clin Med**, v. 127, n. 2, p. 207–13, 1996.
- 112) SACKS, F. M. et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (dash) diet. **N Engl J Med**, v. 344, n. 1, p. 3–10, 2001.
- 113) SADEGHIAN, M. et al. Oral Magnesium Supplementation Improved Lipid Profile but Increased Insulin Resistance in Patients with Diabetic Nephropathy: a Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. **Biol Trace Elem Res**, v. 193, n. 1, p. 23–35, 2020.
- 114) SAFAR, M. E. et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. **Hypertension**, v. 39, n. 3, p. 735–8, 2002.
- 115) SAKAGUCHI, Y. et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: A novel predictor of end-stage renal disease. **Diabetes Care**, v. 35, n. 7, p. 1591–1597, 2012.
- 116) SAMADIAN, F.; DALILI, N.; JAMALIAN, A. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. **Iran J Kidney Dis**, v. 10, n. 5, p. 237- 263., 2016.
- 117) SANTOS, S. et al. Biodisponibilidad de minerales que lados y no que lados: una revisión sistemática. **Rev Chil Nutr**, v. 45, n. 4, p. 381–392, 2018.
- 118) SCHWEIGEL, M.; MARTENS, H. Magnesium transport in the gastrointestinal tract. **Front Biosci**, v. 5, p. 666–677, 2000.
- 119) SCIOLI, M. G. et al. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets. **J Clin Med**, v. 9, n. 6, p. 1995, 2020.
- 120) SCUTERI, A. et al. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: A pilot study. **Journal of Hypertension**, v. 23, n. 6, p. 1211–6, 2005.
- 121) SICHIERI, R.; EVERHART, J. E. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. **Nutr Res**, v. 18, n. 10, p. 1649–1659, 1998.
- 122) SIMENTAL-MENDÍA, L. E. et al. Effect of magnesium supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 73, n. 5, p. 525–536, 2017.
- 123) SONG, Y. et al. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. **Am J Clin Nutr**, v. 85, n. 4, p. 1068–74, 2007.
- 124) SPÄTLING, L. et al. Diagnosing magnesium deficiency. Current recommendations of the Society for Magnesium Research. **Fortschr Med Orig**, v. 118, n. 2, p. 49–53,

2000.

- 125) STANAWAY, J. D. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1923–1994, 2018.
- 126) TAN, T. P. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: A systematic review. **ANZ J Surg**, v. 85, n. 6, p. 414–9, 2015.
- 127) TANGVORAPHONKCHAI, K.; DAVENPORT, A. Magnesium and Cardiovascular Disease. **Adv in Chronic Kidney Dis**, v. 25, n. 3, p. 251–260, 2018.
- 128) TARLETON, E. K. Factors influencing magnesium consumption among adults in the United States. **Nutr Rev**, v. 76, n. 7, p. 526–538, 2018.
- 129) TERAGAWA, H. et al. Mechanisms responsible for vasodilation upon magnesium infusion in vivo: clinical evidence. **Magnes Res**, v. 15, n. 3–4, p. 241–6, 2002.
- 130) THE NATIONAL ACADEMICS OF SCIENCES, ENGINEERING, AND M. **No Title**. Disponível em: <<http://national-academies.org>>. Acesso em: 28 feb. 2020.
- 131) U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE, A. R. S. What we eat in America, NHANES, 2009-2010. **US department of agriculture, agricultural reserach service**, 2012.
- 132) UNGER, T. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 75, n. 6, p. 1334–1357, 2020.
- 133) VAN BORTEL, L. M. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. **J Hypertens**, v. 30, n. 3, p. 445–8, 2012.
- 134) VAN DEN OORD, S. C. H. et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: Systematic review and meta-analysis. **Atherosclerosis**, v. 228, n. 1, p. 1–11, 2013.
- 135) VAN DER WIJST, J.; BINDELS, R. J. M.; HOENDEROP, J. G. J. Mg²⁺ homeostasis: The balancing act of TRPM6. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 23, n. 4, p. 361–9, 2014.
- 136) VAN LAECKE, S. et al. The relation between hypomagnesaemia and vascular stiffness in renal transplant recipients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 26, n. 7, p. 2362–9, 2011.
- 137) VASKONEN, T. Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. **J Nutr Biochem**, v. 14, n. 9, p. 492–506, 2003.
- 138) VLACHOPOULOS, C.; AZNAOURIDIS, K.; STEFANADIS, C. Prediction of

- Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Am Coll Cardiol**, v. 55, n. 13, p. 1318–27, 2010.
- 139) WAITZBERG, D. L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 5a. ed. Rio de Janeiro: [s.n.].
- 140) WARD, A. M. et al. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. **J Hypertens**, v. 30, p. 449–456, 2012.
- 141) WERMELT, J. A.; SCHUNKERT, H. Management of arterial hypertension. **Herz**, v. 42, n. 5, p. 515–526, 2017.
- 142) WHELTON, P. K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical pr. **Hypertension**, v. 71, p. 1269–1324, 2018.
- 143) WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. **World Health Organization technical report series**, v. 854, p. 1–452, 1995.
- 144) WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. **World Health Organ Tech Rep Ser**, v. 894, n. i–xii, p. 1–253, 2000.
- 145) WHO. Cardiovascular diseases (CVDs)- World Health Organization. **available from [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))**, 2017.
- 146) WILLIAMS, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **European Heart Journal**, v. 39, n. 33, p. 3021–3104, 2018.
- 147) WORKINGER, J. L.; DOYLE, R. P.; BORTZ, J. Challenges in the diagnosis of magnesium status. **Nutrients**, v. 10, n. 9, p. 1202, 2018.
- 148) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **No Title**. Disponível em: <<https://www.who.int/home/health-topics/hypertension>>. Acesso em: 25 sep. 2020.
- 149) XIE, C. et al. Coffee consumption and risk of hypertension: A systematic review and dose-response meta-Analysis of cohort studies. **J Hum Hypertens**, v. 32, p. 83–93, 2018.
- 150) YOKOYAMA, Y. et al. Vegetarian diets and blood pressure a meta-analysis. **JAMA Intern Med**, v. 174, n. 4, p. 577–87, 2014.
- 151) YORIFUJI, M. et al. Factors associated with serum magnesium and vascular stiffness in maintenance hemodialysis patients. **Hemodial Int**, v. 22, n. 3, p. 342–350, 2018.
- 152) ZHANG, X. et al. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A

Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. **Hypertension**, v. 68, n. 2, p. 324–33, 2016.

- 153) ZHAO, L. et al. Quantitative Association between Serum/Dietary Magnesium and Cardiovascular Disease/Coronary Heart Disease Risk: A Dose-Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 74, n. 6, p. 516–527, 2019.
- 154) ZHOU, B. et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. **The Lancet**, v. 389, n. 10064, p. 37–55, 2017.
- 155) ZÖTTERMAN, J. et al. Methodological concerns with laser speckle contrast imaging in clinical evaluation of microcirculation. **PLoS ONE**, v. 12, n. 3, p. e0174703, 2017.

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

PROJETO DE PESQUISA: Efeitos da suplementação de magnésio sobre a função vascular e controle pressórico em pacientes hipertensos

Projeto de Doutorado e Pós-Doutorado da Pós-Graduação em Ciências Médicas

Investigadores Principais: Bianca Cristina Antunes Alves Marques e Ana Rosa Cunha Machado

Orientador: Prof. Mário Fritsch Toros Neves

Instituição: Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ) e Policlínica Piquet Carneiro (PPC)

O(A) Sr(a). está sendo convidado(a) para participar de uma pesquisa. Antes de decidir participar, é importante que entenda por que a pesquisa está sendo feita, quais são os passos do estudo e os possíveis benefícios, riscos e desconfortos que pode lhe causar. Leia com calma as informações abaixo e esclareça suas dúvidas.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS: A hipertensão arterial resistente representa um fator de risco independente para doença cardiovascular. O magnésio tem sido alvo de estudos sobre a patogênese da hipertensão arterial por haver significativa correlação entre seus níveis séricos, incidência de doenças cardiovasculares e efeitos vasculares. Sendo assim, o objetivo deste estudo é avaliar os efeitos da suplementação de magnésio sobre a função endotelial e controle pressórico em pacientes com hipertensão resistente.

CUSTOS, NÃO REMUNERAÇÃO E COMPENSAÇÃO: Sua participação neste estudo não terá nenhum custo adicional para você. Somente serão coletados dados a partir de seus registros médicos. Sua participação neste estudo não será remunerada.

RISCOS E BENEFÍCIOS: Como todos os exames que você realizará não são invasivos, não há riscos relacionados à coleta de informações para este estudo. Exceção, exame de sangue. Os seus cuidados médicos não serão alterados por sua participação.

CONFIDENCIALIDADE: As normas brasileiras garantem o sigilo dos seus dados. Todas as informações de pesquisa obtidas durante este estudo, proveniente de registros médicos e dados pessoais, são confidenciais. Sua identidade pessoal, quer dizer, seu nome, endereço e outros dados, permanecerão sob sigilo no Hospital.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: Sua participação é totalmente voluntária; você não é obrigado (a) a participar. Seu tratamento e relacionamento com o médico não serão afetados

pela decisão de participar ou não deste estudo. Caso decida participar, receberá este termo de consentimento para assinar em duas vias. Uma ficará com você e outra com o pesquisador. Você ainda tem liberdade para deixar o estudo a qualquer momento sem precisar se explicar por que decidiu sair. Caso você recuse participar deste estudo, você não será penalizado de nenhuma forma e sua decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual você tem direito.

OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES: Os Investigadores principais deste estudo são Bianca Cristina Antunes Alves Marques e Ana Rosa Cunha Machado, que podem ser encontradas na **Av. 28 de Setembro, 77 – sala 329 e pelo telefone (21) 2868-5927**. Se você tiver dúvidas em relação aos seus direitos como participante da pesquisa entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto na Av. 28 de Setembro, 77 – Térreo e no telefone (21) 2868-6775**.

1) Eu li, ou leram para mim o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo e duração deste estudo. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.

2) Concordo em participar desse estudo.

3) Entendo que minha participação no estudo é voluntária e que posso me recusar a participar ou posso sair do estudo a qualquer momento. Caso eu recuse participar deste estudo, não serei penalizado de nenhuma forma e minha decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual tenho direito.

Nome do Paciente: _____

Assinatura: _____ **Data:**

Nome do pesquisador: _____

Assinatura:

APÊNDICE B – Orientações para o exame de urina de 24h

PROJETO MAGNÉSIO - Orientações para o exame de urina de 24h:

Este exame nada mais é do que uma coleta de urina que dura 24 horas.

Instruções para colher a urina de 24 horas:

- 1) A análise terá que ser feita durante 24 horas, portanto, o primeiro passo é escolher qual o intervalo mais confortável para que você colha a urina. O ideal é sempre escolher a hora em que você normalmente acorda. Vamos usar o horário de 7 horas da manhã como exemplo para o resto das instruções.
- 2) Imaginemos que você irá começar a coletar a urina hoje. Ao acordar às 7h, você deve esvaziar a bexiga, urinando normalmente no vaso sanitário. Portanto, **a primeira urina do dia deve ser desprezada**. O exame começa na hora em que se esvazia a bexiga pela primeira vez no dia. Após urinar, anote a hora exata, pois a coleta deve terminar nesta mesma hora do dia seguinte. Mas se o exame começa às 7 da manhã, por que então desprezar a urina desta hora? Porque a urina que estava dentro da sua bexiga às 7h não foi produzida às 7h, mas sim durante toda a madrugada, desde a última vez que você urinou. Portanto, esvaziando-se a bexiga, colheremos apenas a urina produzida a partir das 7h da manhã.
- 3) Depois de esvaziar a bexiga, toda e qualquer urina deve ser guardada no mesmo recipiente (se você urina muito, pode-se usar mais de um recipiente). Não importa o volume, qualquer gota conta. Se for evacuar, não pode urinar no vaso. Se estiver tomando banho, não pode urinar no banho. Se for sair à rua, leve o recipiente junto ou não urine até voltar para casa. O recipiente com a urina deve ser armazenado refrigerado, dentro da geladeira (preferencialmente). Se houver qualquer perda na urina, o ideal é abortar a coleta, desprezando o que já foi colhido, e reiniciá-la no dia seguinte. Uma pequena quantidade de urina perdida já é suficiente para causar erros no resultado final.
- 4) Você deve colher toda urina até às 7h do dia seguinte, incluindo esta última. Lembre-se, o exame começa quando você esvazia a bexiga às 7h, e termina quando a esvazia de novo, também às 7h. A coleta da última urina pode ter uma tolerância de 10 minutos para mais ou para menos (entre 6:50h e 7:10h)
- 5) Uma vez terminada a coleta de 24h, mantê-la refrigerada. Quanto mais cedo a urina for entregue melhor.

APÊNDICE C – Orientações para realização da MAPA e diário entregue aos pacientes

PROJETO MAGNÉSIO

Orientações para realização da M.A.P.A.

M.A.P.A. = Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial

Você fará a MAPA por um período de **24 horas**, ou seja, sua pressão arterial será medida automaticamente (pelo aparelho colocado em seu braço), várias vezes, durante 24 horas (contadas a partir do momento em que você colocar a MAPA).

Mantenha suas **atividades normais**, pois o objetivo do exame é avaliar o comportamento da sua pressão durante sua rotina diária.

Seguem outras orientações importantes:

- Tomar banho antes da colocação do aparelho, pois não será permitido banho durante o período do exame;
- Venha vestindo blusa ou camisa leve, de mangas largas, preferencialmente com botões à frente, que possam facilmente abrir a sua vestimenta;
- Venha portando um cinto para colocar o monitor de pressão;
- Comparecer ao HUPE no setor da Clínica Médica 1h antes de colocar e retirar o aparelho;
- Manter o braço imóvel e relaxado ao longo do corpo durante as medidas;
- Não se deitar em cima do braço que está com o aparelho instalado;
- O manguito (caninho de borracha) não pode ser desconectado do aparelho;
- Não retire o manguito do braço em nenhuma hipótese;
- Cuide do aparelho evitando poeira, fogo, gelo e água;
- O aparelho será retirado após 24h da colocação pelo mesmo profissional que o colocou no setor da Clínica Médica.

Diário

Nome: _____ Matrícula: _____ Data: _____
 Fase do projeto: _____ Horário instalação aparelho: _____ Horário que tomou a medicação: _____

Hora que almoçou	Hora que cochilou (durante o dia)	Hora que jantou	Hora que foi dormir
Hora:	Hora:	Hora:	Hora:
Como foi sua noite de sono? <input type="checkbox"/> Boa <input type="checkbox"/> Ruim <input type="checkbox"/> Não dormiu			
Tomou café durante essas 24 horas? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim (detalhar hora) _____			
Fez alguma atividade física? (Exemplo: caminhada, faxina, hidroginástica) <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim (detalhar abaixo)			
Atividade	Hora inicial	Hora final	
Tomou algum remédio? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim (detalhar abaixo)			
Nome do remédio	Dose/quantidade	Hora inicial	
Sentiu-se mal durante as 24h de utilização do aparelho da MAPA? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim (detalhar abaixo)			
Sintomas	Hora inicial	Hora final	
Hora que acordou (no dia seguinte):			

ANEXO A – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DO MAGNÉSIO SOBRE A FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES HIPERTENSOS.

Pesquisador: Bianca Cristina Antunes Alves Marques

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 62903716.1.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.983.771

Apresentação do Projeto:

Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Serão selecionadas pacientes provenientes do Ambulatório de Clínica Médica e da Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA) no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e da Policlínica Piquet Carneiro da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Os pacientes serão convidados a participar do projeto. Após checagem dos critérios de inclusão e exclusão e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), eles serão submetidos inicialmente à avaliação clínica, nutricional, exame de BIA, coleta de sangue, urina de 24h, medida da pressão arterial casual, MAPA e realização de exames que avaliam função endotelial e rigidez vascular. Após essa avaliação inicial, os pacientes serão randomizados em dois grupos: • Grupo Magnésio • Grupo Placebo Ambos os grupos, serão acompanhados por dois meses e ao final deste período, serão realizados novamente exames de avaliação clínica, nutricional, BIA, coleta de sangue, urina de 24h, medida da PA casual e realização de exames que avaliam função endotelial e rigidez vascular.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

. Avaliar os efeitos da suplementação de magnésio sobre a função endotelial e controle pressórico

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.983.771

em pacientes com hipertensão resistente.

Objetivo Secundário:

- . Avaliar a adesão à recomendação de sódio referente ao tratamento dietoterápico da HAR;
- . Analisar os efeitos da suplementação do magnésio nos seguintes parâmetros:
 - Função endotelial e rigidez arterial;
 - Pressão arterial sistólica e diastólica;
 - Parâmetros hemodinâmicos centrais;
 - Risco cardiovascular;
 - Composição corporal;
 - Perfil metabólico e marcadores inflamatórios;
 - Alterações vasculares na retinografia;
- . Correlacionar todos os parâmetros avaliados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

- . Com exceção do exame de sangue, os outros exames não são invasivos e não trazem risco ao paciente.

Benefícios:

- . Todos os pacientes serão acompanhados por médicos e nutricionistas. A suplementação do magnésio não traz riscos. Ao contrário, pode trazer benefícios vasculares e pressóricos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo controlado. Serão selecionados pacientes com hipertensão resistente, de ambos os gêneros, com idade entre 40 e 65 anos. Os pacientes selecionados serão submetidos inicialmente à avaliação clínica, laboratorial e vascular. Serão randomizados para receberem suplementação de magnésio quelato (500 mg) ou placebo por oito semanas. Ao final deste período, todos os exames serão repetidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos eminentes aos participantes envolvidos de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser realizado da fora como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.983.771

acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA", clicar na opção da ramificação (pequeno triângulo no entroncamento do organograma) de pastas, chamada – "Apreciação", e depois na Pasta chamada "Pareceres", o Parecer estará nesse local.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_820116.pdf	04/12/2016 10:43:53		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_ciencia_unidade_e_vinculo_pesquisador_principal_preenchida.doc	04/12/2016 10:43:24	Bianca Cristina Antunes Alves Marques	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_Bianca_Marques_final.pdf	04/11/2016 07:36:07	Bianca Cristina Antunes Alves Marques	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_Magnesio.docx	04/11/2016 07:35:42	Bianca Cristina Antunes Alves Marques	Aceito
Folha de Rosto	Folharostoassinada.pdf	04/11/2016 07:24:43	Bianca Cristina Antunes Alves Marques	Aceito

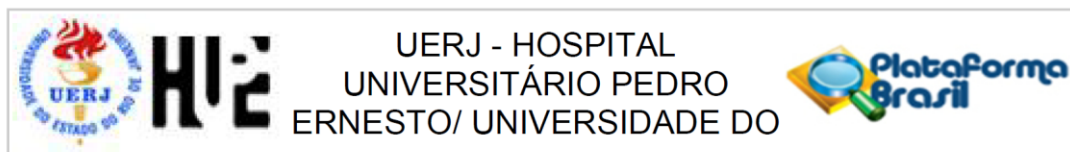
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.983.771

RIO DE JANEIRO, 27 de Março de 2017

Assinado por:
DENIZAR VIANNA ARAÚJO
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQÜÊNCIA							
	1 colher	2 colheres	3 colheres	mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	nunca ou quase nunca
Chocolate em Pó ou Nescau	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chocolate Barra (30g) ou Bombom	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pudim ou Doce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Refrigerantes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Café	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Suco da Fruta ou da Polpa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vinho	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cerveja (copo)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Outras Bebidas Alcoólicas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carnes ou Peixes conservados em sal: bacalhau, carne seca, etc.				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alimentos enlatados: ervilha, azeitona, palmito, etc.				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frios como mortadela, salame, presuntada				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Churrasco				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

01. Utiliza com maior frequência:

Manteiga Margarina Ambas Não utiliza

02. Se utiliza margarina, ela é light?

Não Sim Não Sei Não utiliza

03. Utiliza com maior frequência:

Leite desnatado Leite semidesnatado Leite integral Não utiliza

04. Utiliza com maior frequência, Queijo, Requeijão ou Iogurte:

Diet / Light Normal Ambos Não utiliza

05. Utiliza com maior frequência Refrigerante:

Diet / Light Normal Ambos Não utiliza

06. Com que frequência coloca sal no prato de comida?

Nunca Prova e coloca, se necessário Quase sempre

07. Com que frequência retira pele do frango ou gordura da carne?

Nunca Algumas vezes Na maioria das vezes Sempre

08. Utiliza adoçante em café, chá, sucos, etc?

Nunca Algumas vezes Na maioria das vezes Sempre

RCV para mulheres

Pontos	Risco, %
≤ -2	< 1
-1	1,0
0	1,2
1	1,5
2	1,7
3	2,0
4	2,4
5	2,8
6	3,3
7	3,9
8	4,5
9	5,3
10	6,3
11	7,3
12	8,6
13	10,0
14	11,7
15	13,7
16	15,9
17	18,5
18	21,5
19	24,8
20	28,5
21+	>30

Idade vascular para mulheres

Pontos	Idade vascular, anos
< 1	<30
1	31
2	34
3	36
4	39
5	42
6	45
7	48
8	51
9	55
10	59
11	64
12	68
13	73
14	79
15+	>80

RCV para homens

Pontos	Risco, %
≤ -3 ou -	< 1
- 2	1,1
-1	1,4
0	1,6
1	1,9
2	2,3
3	2,8
4	3,3
5	3,9
6	4,7
7	5,6
8	6,7
9	7,9
10	9,4
11	11,2
12	13,2
13	15,6
14	18,4
15	21,6
16	25,3
17	29,4
18+	>30

Idade vascular para homens

Pontos	Idade vascular, anos
< 0	<30
0	30
1	32
2	34
3	36
4	38
5	40
6	42
7	45
8	48
19	51
10	54
11	57
12	60
13	64
14	68
15	72
16	76
≥ 17	>80

ANEXO E – 1^o artigo científico publicado

High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention
<https://doi.org/10.1007/s40292-019-00355-z>

REVIEW ARTICLE



Effects of Oral Magnesium Supplementation on Vascular Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Bianca Cristina Antunes Alves Marques^{1,2} · Márcia Regina Simas Torres Klein³ · Michelle Rabello da Cunha¹ · Samanta de Souza Mattos¹ · Lívia de Paula Nogueira¹ · Talnah de Paula¹ · Flávia Miranda Corrêa⁴ · Wille Otgman¹ · Marlo Fritsch Neves¹

Received: 28 August 2019 / Accepted: 4 December 2019
 © Italian Society of Hypertension 2019

Abstract

Introduction The effects of magnesium (Mg) supplementation on vascular function have been evaluated in some randomized controlled trials (RCT) but their results are conflicting.

Aim A systematic review and meta-analysis were conducted to summarize the effects of oral Mg supplementation on vascular function in RCT.

Methods The databases MEDLINE (PubMed), Embase, Web of Science and Cochrane Library were accessed from inception to May 27, 2019. Intergroup differences (treatment vs. control group) related to changes in flow-mediated dilation (FMD) and pulse wave velocity (PWV), expressed as mean and standard deviation, were used to evaluate the effect of Mg supplementation on these outcomes. The results of the meta-analysis were expressed using a random-effects model. The heterogeneity between studies was evaluated using the I^2 statistic.

Results The oral supplementation of Mg had no significant effect on FMD (mean difference 2.13; 95% CI – 0.56, 4.82; $p=0.12$) and PWV (mean difference – 0.54, 95% CI – 1.45, 0.36, $p=0.24$). Heterogeneity for both outcomes (FMD and PWV) was high ($I^2=99\%$, $p<0.001$). However, in subgroup analyses, oral Mg significantly improved FMD in studies longer than 6 months, in unhealthy subjects, in individuals older than 50 years, or in those with body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m². The reduced number of RCT and the heterogeneity among them were the main limitations.

Conclusions This meta-analysis suggest that oral Mg supplementation may improve endothelial function when conducted at least for 6 months and in unhealthy, overweight or older individuals. Registration number: PROSPERO CRD42019111462.

Keywords Magnesium · Vascular function · Endothelial function · Arterial stiffness · Systematic review · Meta-analysis

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s40292-019-00355-z>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Mario Fritsch Neves
mariofneves@gmail.com

¹ Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil

² Department of Nutrition and Dietetics, National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

³ Department of Applied Nutrition, Nutrition Institute, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil

⁴ Early Detection Division, National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

1 Introduction

Vascular function is regulated by many cell components, including vascular smooth muscle cells, endothelial cells, and adventitial tissues with inflammatory cells, autonomic nervous system, and vasa vasorum [1]. Changes in vascular function such as endothelial dysfunction and arterial stiffness are key early features in the development of cardiovascular disease (CVD). Several noninvasive methods to assess vascular function have been developed, and two of them may be highlighted: flow-mediated dilation (FMD) to evaluate endothelial function and pulse wave velocity (PWV) measurement to assess arterial stiffness [2]. Impaired vascular function evaluated by both methods has been associated with

ANEXO F – 2^o artigo científico publicado

Received: 15 May 2019 | Revised: 16 July 2019 | Accepted: 26 July 2019

DOI: 10.1111/jch.13660



ORIGINAL PAPER

WILEY

Association of urinary sodium/potassium ratio with structural and functional vascular changes in non-diabetic hypertensive patients

Michelle R. Cunha MSc | Ana R. Cunha PhD | Bianca C. A. A. Marques Msc |
Samanta S. Mattos Msc | Jenifer D'El-Rei PhD | Natalia M. França MD |
Wille Oigman MD, PhD | Mario F. Neves MD, PhD, FESC

Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Correspondence

Mario F. Neves, Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro, Ave. Vinte e Oito de Setembro, 77 room 329, Vila Isabel, PC: 20551-030, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
Email: mariofneves@gmail.com

Funding information

This work was supported by grants from the Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support at the State of Rio de Janeiro (FAPERJ) and from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

Abstract

Studies aiming to associate the sodium/potassium (Na/K) ratio with hypertension use 24-hour urinary excretion as a daily marker of ingestion. The objective of this study was to evaluate the association between urinary Na/K ratio and structural and functional vascular alterations in non-diabetic hypertensive patients. In hypertensive patients ($n = 72$), aged between 40 and 70 years, both sexes (61% women), in use of hydrochlorothiazide, we measured blood pressure, 24-hour urine sample collection, assessment of carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV, Complior), central hemodynamic parameters (SphygmoCor), and post-occlusive reactive hyperemia (PORH). The participants were divided according to the tertile of 24-hour urinary Na/K ratio. Each group contained 24 patients. Systolic blood pressure was higher in T2 (133 ± 9 vs 140 ± 9 mmHg, $P = .029$). C-reactive protein (CRP) presented higher values in T3 as compared to T1 [$0.20(0.10-0.34)$ vs $1.19(0.96-1.42)$ mg/dL, $P < .001$]. Higher values in T3 were also observed for aortic systolic pressure (aoSP) [$119(114-130)$ vs $135(125-147)$ mmHg, $P = .002$] and cf-PWV (9.2 ± 1.6 vs 11.1 ± 1.5 m/s, $P < .001$). The urinary Na/K ratio presented significant correlations with proteinuria ($r = .27$, $P = .023$), CRP ($r = .77$, $P < .001$), cf-PWV ($r = .41$, $P < .001$), and post-occlusive reactive hyperemia on cutaneous vascular conductance (PORH CVC) ($r = -.23$, $P = .047$). By multivariate linear regression, it was detected an independent and significant association of cf-PWV with urinary Na/K ratio ($R^2 = 0.17$, $P < .001$) and PORH CVC with CRP ($R^2 = 0.30$, $P = .010$). Our data indicated that increased urinary Na/K ratio in non-diabetic hypertensive patients was associated with higher degree of inflammation, raised peripheral and central pressure levels, and changes suggestive of endothelial dysfunction and arterial stiffness.

1 | INTRODUCTION

Systemic arterial hypertension has been associated with insulin resistance and cardiovascular disease (CVD) events such as sudden death, stroke, acute myocardial infarction, heart failure, peripheral

arterial disease, and chronic kidney disease.¹ High incidence and mortality due to CVD and hypertension all over the world can be explained in part by the change in dietary habits with the adoption of the western diet with increased consumption of refined and ultra-processed foods, providing high amounts of sodium and reduced