




## UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE O PAPEL DO MAGNÉSIO NA REGULAÇÃO IMUNOLÓGICA, INFLAMAÇÃO, DOENÇAS INFECCIOSAS E CÂNCER

Sumail Ashiq<sup>1</sup>, Shubneesh Kumar<sup>2</sup>, Afzal Hussain<sup>3</sup>, Neeraj Mishra<sup>4</sup>, Ashish Garg<sup>5</sup>, B. H. Jaswant Gowda<sup>6</sup>, Arshad Farid<sup>7</sup>, Gaurav Gupta<sup>8</sup>, Kamal Dua<sup>9,10</sup> & Farzad Taghizadeh-Hesri<sup>11,12\*</sup> 

### RESUMO

**Antecedentes** O magnésio (Mg) ganhou muita importância recentemente devido à sua gama única de funções biológicas. É um dos micronutrientes mais significativos nos sistemas biológicos. Esta revisão tem como objetivo delinear as ações imunorreguladoras do Mg e seu papel crucial na regulação da inflamação e da resposta imune a agentes infecciosos e malignidades. **Métodos** Realizamos uma revisão da literatura no MEDLINE, PubMed, EMBASE, Web of Science para determinar o impacto do Mg na regulação imunológica em três cenários de inflamação, infecção e câncer. Examinamos minuciosamente todos os resumos e artigos em texto completo e selecionamos os mais relevantes para inclusão nesta revisão. **Resultados** O Mg tem sido associado a respostas imunológicas, tanto inespecíficas quanto específicas. Ele desempenha um papel pivô em diversas respostas imunes, participando de múltiplos mecanismos. Facilita a ligação da substância P aos linfoblastos, promove as respostas do ajudante T, das células B e dos macrófagos às linfocinas e facilita a citólise dependente de anticorpos e a adesão das células imunes. Além disso, o Mg serve como cofator para a síntese de C'3 convertase e imunoglobulina. Além disso, possui um efeito anticancerígeno significativo. A deficiência crônica de Mg leva ao aumento da inflamação basal associada ao estresse oxidativo, relacionado a várias morbidades associadas à idade. Observou-se que uma deficiência de Mg em roedores afeta negativamente a imunidade mediada por células e a síntese de IgG. Essa deficiência pode levar a várias complicações, como linfoma, histaminose, hipereosinofilia, níveis aumentados de IgE e atrofia do timo. As consequências imunológicas da deficiência de Mg em humanos podem ser influenciadas pela regulação genética dos níveis de Mg nas células sanguíneas. O Mg também pode mediar a progressão do ciclo celular. Houve um interesse renovado na fisiologia e eficácia terapêutica do Mg. No entanto, os mecanismos aprofundados, seu significado clínico e sua importância em malignidades e distúrbios inflamatórios ainda precisam ser esclarecidos. **Conclusões** O Mg é essencial para a função imunológica ideal e para regular a inflamação. A deficiência de Mg pode levar a disfunção imunológica temporária ou de longo prazo. Uma dieta balanceada geralmente fornece Mg suficiente, mas a suplementação pode ser necessária em alguns casos. A suplementação excessiva pode ter impactos negativos na função imunológica e deve ser evitada. Esta revisão fornece uma atualização sobre a importância do Mg em uma resposta imune contra células cancerígenas e agentes infecciosos e como ele regula a inflamação, o estresse oxidativo, a progressão celular, a diferenciação e a apoptose.

**Palavras-chave:** Magnésio. Câncer. Imunomodulador. Doenças Infecciosas.

## 1. INTRODUÇÃO

O magnésio (Mg) é o segundo cátion mais abundante dentro das células do corpo, depois do potássio, e o quarto elemento mais abundante no corpo humano ( $\text{Ca}^{2+} > \text{K}^{+} > \text{Na}^{+} > \text{Mg}^{2+}$ ). Ao nascer, o corpo humano possui um teor inicial de Mg de 760 mg, que posteriormente sofre um aumento para aproximadamente 5 g na idade de 4 a 5 meses. A quantidade total de  $\text{Mg}^{2+}$  no organismo apresenta variação que varia de 20 a 28 g.

A maior parte do  $\text{Mg}^{2+}$  no corpo humano, excedendo 99% da quantidade total, é encontrada no compartimento intracelular. Seu principal local de armazenamento é o sistema esquelético / ossos, representando aproximadamente 50-65% do  $\text{Mg}^{2+}$  total do corpo. Em conjunto com o cálcio e o fósforo, o  $\text{Mg}^{2+}$  contribui para a composição estrutural do esqueleto. Além disso, o  $\text{Mg}^{2+}$  é distribuído entre o tecido muscular, tecidos moles e órgãos, constituindo aproximadamente 34–39% do  $\text{Mg}^{2+}$  total do corpo.

Por outro lado, uma pequena fração de  $\text{Mg}^{2+}$ , menos de 1–2%, está presente na corrente sanguínea e nos fluidos extracelulares [1]. O Mg serve como um cofator crucial em uma ampla gama de processos biológicos, abrangendo mais de 600 atividades. Isso inclui a regulação da "progressão, diferenciação e apoptose do ciclo celular".

Além disso, desempenha um papel estrutural nos ácidos nucleicos por meio de sua capacidade de formar complexos com compostos carregados negativamente como fosfatos [2]. O Mg desempenha um papel em vários processos bioquímicos, incluindo fosforilação oxidativa, geração de energia, síntese de proteínas e ácidos nucleicos e glicólise [3, 4]. Este íon fundamental também afeta a excitabilidade dos neurônios, a redução da função muscular e a manutenção de batimentos cardíacos regulares por meio de seu transporte ativo de outros íons através das membranas celulares [5].

De acordo com um estudo recente conduzido por pesquisadores da Universidade de Basel, descobriu-se que as células T imunes, que desempenham um papel crucial no combate às células cancerígenas e agentes infecciosos, necessitam de uma quantidade adequada de Mg para detectar, ativar uma resposta e eliminar patógenos [6]. Certas populações, como atletas e idosos, podem apresentar um sistema imunológico comprometido em circunstâncias específicas, particularmente na presença de deficiência de Mg [7, 8].

A identificação da quantidade de íons presentes no microambiente tem sido reconhecida como um fator crucial na modulação das respostas imunes. Sabe-se que o Mg tem um impacto significativo na resposta imunológica nos sistemas imunológicos inato e adaptativo [9]. A produção de imunoglobulina é facilitada por um cofator crucial [10]. O Mg também é essencial para a síntese e distribuição da vitamina D, que desempenha um papel importante no papel crucial na resposta imune contra patógenos virais [11].

A regulação e o transporte de Mg livre dentro do citosol das células imunes são facilitados pela família de transportadores de solutos, que inclui o transportador de Mg 1 (MAGT1) [12]. A narrativa em torno da interação entre Mg e o sistema imunológico surgiu durante a segunda metade do século XX [13].

À luz das profundas consequências da pandemia de coronavírus em curso, especificamente COVID-19, o impacto mundial substancial do câncer e o papel significativo do Mg na melhoria da saúde imunológica contra patógenos e cânceres, houve um ressurgimento do interesse em investigar a importância de manter a homeostase ideal do Mg com o objetivo de melhorar a saúde imunológica. O Mg desempenha um papel fundamental no sistema imunológico por meio de sua regulação da resposta de fase aguda e da função dos macrófagos.

Numerosos estudos forneceram evidências, indicando que a administração de suplementos de Mg pode efetivamente diminuir a produção de citocinas nos monócitos após terem sido estimulados por receptores toll-like (TLRs). Essa redução na produção de citocinas é alcançada elevando os níveis de I $\kappa$ B $\alpha$ , o que subsequentemente resulta na inibição do fator nuclear kappa-intensificador da translocação de células B ativadas (NF- $\kappa$ B).

Em uma célula de mamífero, várias enzimas dependem do Mg<sup>2+</sup> como um cofator necessário. Além disso, Mg<sup>2+</sup> joga um papel crítico na preservação da estrutura ativa de macromoléculas como "DNA, RNA e ATP". Também está envolvido na regulação de segundos mensageiros derivados de lipídios e fosfoinosítídeos, compensando desequilíbrios de carga e modulando vários transportadores e canais iônicos. Além disso, a presença de Mg<sup>2+</sup> desempenha um papel crucial na regulação dos níveis de "Ca<sup>2+</sup> livre intracelular e pH intracelular". Esses fatores são

determinantes significativos em vários processos celulares, como "contração, secreção, motilidade e proliferação celular".

Pesquisas realizadas sobre a relação entre proliferação celular e  $Mg^{2+}$  revelaram que uma deficiência de  $Mg^{2+}$  dificulta o avanço do ciclo celular, potencialmente servindo como um fator fundamental na "regulação da tradução de proteínas e proliferação celular". O papel do  $Mg^{2+}$  no desenvolvimento ou agravamento de várias patologias, como "asma, diabetes mellitus, hiperlipidemia, aterosclerose e hipertensão", tem sido bem documentado em estudos clínicos.

Verificou-se que a inadequação do  $Mg^{2+}$  está ligada a várias condições de saúde, incluindo "epilepsia, enxaquecas, disfunção muscular e perda óssea". Observou-se que um proporção de indivíduos gravemente enfermos, até 60%, experimentando um certo nível de deficiência de  $Mg^{2+}$ . Essa deficiência geralmente é resultado de perdas renais, que podem ser atribuídas ao uso de medicamentos. Consequentemente, esses pacientes correm um risco elevado de sofrer consequências graves e potencialmente fatais.

No contexto do sistema imunológico, as observações iniciais indicaram uma clara associação entre uma deficiência de íons de magnésio ( $Mg^{2+}$ ) e uma escalada na inflamação sistêmica. Isso foi determinado pela presença de níveis elevados de "fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  e outras citocinas pró-inflamatórias" na corrente sanguínea, bem como diminuição das concentrações de citocinas anti-inflamatórias.

Descobriu-se que uma deficiência de  $Mg^{2+}$  resulta em várias reações fisiológicas ao estresse que são pertinentes à resposta imune. Essas reações incluem disfunção endotelial e o desenvolvimento de uma síndrome inflamatória, que são acompanhadas por

a ativação de leucócitos e macrófagos. Além disso, há um aumento nos níveis de "citocinas pró-inflamatórias, proteínas de fase aguda e radicais livres". Além disso, a deficiência de Mg parece afetar a função dos mastócitos e sua capacidade de secretar histamina. Este estudo de revisão foi, portanto, conduzido para explorar as atualizações sobre a importância do Mg na melhoria do sistema imunológico contra patógenos, especialmente câncer e agentes infecciosos.

## **2. MÉTODOS**

Para encontrar estudos elegíveis para esta revisão, realizamos uma pesquisa computadorizada nas bases de dados MEDLINE, PubMed, EMBASE e Web of Science para todas as publicações disponíveis até dezembro de 2022. Nossa pesquisa usou

palavras-chave como "magnésio", "doença infecciosa", "câncer", "[inflamação](#)", "regulação imunológica" e seus termos equivalentes. Além disso, revisamos as listas de referências de artigos e revisões relevantes para identificar quaisquer estudos não indexados nessas bases de dados. Examinamos cuidadosamente todos os resumos e artigos em texto completo e selecionamos os relevantes para triagem e inclusão nesta revisão. Nossa pesquisa foi limitada à literatura em inglês.

## **2.1 Texto Principal**

### **2.1.1 Magnésio: Fontes, Absorção e Metabolismo**

O Mg é um componente dietético vital para sustentar as funções fisiológicas dos organismos vivos, necessitando de consumo regular para atender à ingestão recomendada e mitigar o risco de deficiência. Portanto, é crucial não apenas determinar as origens potenciais do Mg, mas também avaliar sua biodisponibilidade e os fatores que podem afetar sua absorção e excreção. O Mg está presente em uma variedade de fontes de alimento, embora sua concentração esteja sujeita a diversos fatores, como solo e composição da água, práticas de fertilização, técnicas de preservação, bem como refino, processamento e procedimentos culinários.

Normalmente, as fontes de Mg consideradas benéficas incluem "sementes, legumes, nozes (como amêndoas, castanhas de caju, castanha do Brasil e amendoim), pão integral e cereais (como arroz integral e painço), frutas selecionadas e cacau". No entanto, é comum observar que solos com características ácidas, leves e arenosas tendem a apresentar deficiência no teor de Mg. Além disso, descobriu-se que a implementação de práticas agrícolas envolvendo a aplicação de fertilizantes com altas concentrações de potássio e amônio contribui para o esgotamento de Mg nos alimentos [\[14\]](#).

De acordo com a hipótese, os vegetais de folhas verdes são frequentemente considerados uma fonte dietética significativa de Mg devido à presença de Mg ligado à clorofila. Vegetais de folhas verdes, como alface e espinafre, normalmente contêm Mg ligado à clorofila na faixa de 2,5 a 10,5% do conteúdo total de Mg. Em contraste, outros vegetais verdes, leguminosas e frutas comumente consumidos contêm menos de 1% de Mg ligado à clorofila [\[15\]](#).

O corpo humano adulto médio normalmente abriga aproximadamente 1.000 milimoles (mmol) de Mg, o que corresponde a uma faixa de massa de 22 a 26 g. Aproximadamente 60% do conteúdo total de Mg é encontrado no sistema esquelético, com 30% dessa fração sendo trocável. Essa porção trocável serve como reservatório,

desempenhando um papel crucial na manutenção da estabilidade da concentração de Mg no soro. Aproximadamente 20% da quantidade total está localizada dentro do músculo esquelético, enquanto outros 19% são distribuídos entre vários tecidos moles. A fração restante, menos de 1%, está presente no fluido extracelular.

A concentração de Mg intracelular é tipicamente rigidamente regulada, com desvios mínimos observados, exceto em circunstâncias excepcionais, como hipóxia ou deficiência prolongada de Mg. Existe um conhecimento limitado sobre os mecanismos implicados na regulação do Mg intracelular [16].

A dose diária recomendada (RDA) atual para-Mg em adultos é de 4,5 mg por kg de peso corporal por dia, o que representa uma diminuição em relação à faixa de recomendação anterior de 6 a 10 mg por kg de peso corporal por dia. As necessidades nutricionais diárias são elevadas durante a gravidez, lactação e após uma doença debilitante. Pesquisas dietéticas recentes indicam que a ingestão alimentar média em vários países ocidentais fica abaixo da dose diária recomendada (RDA) [17].

A ingestão de Mg depende da concentração de Mg presente na água potável, bem como da composição dos alimentos. "Vegetais de folhas verdes, como aqueles abundantes em clorofila contendo Mg, bem como cereais, grãos, nozes e legumes, são fontes de Mg. Chocolates, vegetais, frutas, carnes e peixes" exibem níveis moderados de teor de Mg, enquanto os produtos lácteos demonstram um teor relativamente baixo de Mg.

O consumo de água pode servir como um meio significativo de obtenção de Mg, particularmente no caso de "água dura" que pode conter níveis de Mg de até 30 mg/L. Normalmente, o consumo de Mg exibe uma correlação direta com a ingestão de energia, a menos que uma proporção significativa da energia seja derivada de açúcares refinados ou álcool.

O teor de Mg dos alimentos pode ser significativamente reduzido em aproximadamente 85% como resultado do processo de refino ou processamento. Além disso, o processo de cozimento, particularmente o ato de ferver alimentos ricos em Mg, leva a uma redução substancial no teor de Mg. A correlação potencial entre os métodos de processamento e cozimento empregados na preparação de alimentos e a alta incidência observada de consumo inadequado de Mg em várias populações pode ser elucidada [18].

O consumo médio de Mg de um adulto típico é de aproximadamente 12 milimoles/dia. Além disso, estima-se que 2 milimoles/dia de Mg são excretados no trato

intestinal através da secreção de bile, sucos pancreáticos e sucos internos. Aproximadamente 30% dos 6 mmol presentes neste pool são absorvidos, resultando em uma taxa de absorção líquida de 4 mmol / dia. A absorção fracionada de Mg nas refeições exibe uma relação inversa com a ingestão, com um valor de 65% observado em baixa ingestão e um valor de 11% observado em alta ingestão. A maior parte da absorção ocorre no íleo e no cólon.

Nos padrões típicos de consumo, o processo de absorção é predominantemente passivo. Um componente saturável da absorção de Mg pode ser observado durante períodos de baixa ingestão de Mg. Pesquisas existentes indicam que o hormônio da paratireoide (PTH) pode desempenhar um papel significativo na regulação da absorção de Mg. Os fitatos presentes na ingestão alimentar têm a capacidade de formar complexos com o Mg, dificultando sua absorção. No entanto, as quantidades de Mg encontradas em uma dieta típica não têm impacto na absorção desse mineral. Fatores dietéticos adicionais que foram hipotetizados para impactar a absorção de Mg incluem oxalato, fosfato, proteínas, potássio e zinco [19].

O rim assume uma função significativa na regulação dos níveis de Mg no corpo e na preservação da concentração ideal de Mg na corrente sanguínea. Em condições típicas, onde aproximadamente 80% do Mg plasmático total é capaz de ser filtrado, ocorre uma filtração diária de 84 mmol de Mg. Dessa quantidade, aproximadamente 95% é reabsorvida, resultando em uma quantidade residual de aproximadamente 3 a 5 mmol que é excretada na urina. Aproximadamente 15-20% do Mg que foi submetido à filtração é recuperado nos segmentos tubulares proximais, enquanto 65-75% é reabsorvido no ramo ascendente espesso de Henle (TALH), com a porção restante sendo reabsorvida nos segmentos distais [20].

O transporte de Mg no túbulo proximal parece ser predominantemente um processo passivo unidirecional, que depende da reabsorção de sódio e água, bem como da concentração de Mg na região luminal. O transporte de Mg no ramo ascendente espesso da alça de Henle (TALH) está diretamente correlacionado com a reabsorção de cloreto de sódio e a presença de uma tensão luminal positiva dentro do segmento. No contexto da Alça Ativa Tubular de Henle (TALH), observou-se que cerca de 25% do cloreto de sódio que sofre filtração é reabsorvido. Essa reabsorção ocorre por meio de dois mecanismos: transporte transcelular ativo, especificamente o transporte de cloreto de sódio-potássio, e difusão paracelular passiva.

Esse fenômeno resulta no estabelecimento de um potencial positivo luminal benéfico no ramo ascendente espesso da alça de Henle (TALH), que serve como local primário para a reabsorção de Mg. A reabsorção de Mg está inversamente correlacionada com a taxa de fluxo de fluido no lúmen tubular. O processo de reabsorção que ocorre no túbulo contorcido distal é caracterizado por mecanismos ativos e transcelulares [21].

### **2.1.2 A Importância do Magnésio no Sistema Imunológico**

Estudos anteriores descobriram que uma dieta pobre em Mg pode aumentar a chance de infecções virais e estimular o rápido desenvolvimento de células cancerígenas metastáticas [22]. Pesquisas recentes associaram a deficiência de Mg à inflamação induzida por COVID-19 e ao estresse oxidativo [23].

Extensas pesquisas durante as últimas duas décadas revelaram o mecanismo pelo qual o estresse oxidativo contínuo pode levar à inflamação crônica, que por sua vez pode mediar a maioria das doenças crônicas, incluindo câncer, diabetes, doenças cardiovasculares, neurológicas e pulmonares. O estresse oxidativo pode ativar uma variedade de fatores de transcrição, incluindo NF- $\kappa$ B, AP-1, p53, HIF-1 $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ ,  $\beta$ -catenina / Wnt e Nrf2. A ativação desses fatores de transcrição pode levar à expressão de mais de 500 genes diferentes, incluindo aqueles para fatores de crescimento, citocinas inflamatórias, quimiocinas, moléculas reguladoras do ciclo celular e moléculas anti-inflamatórias.

Dessa forma, o estresse oxidativo ativa vias inflamatórias que levam à transformação de uma célula normal em uma célula tumoral, sobrevivência de células tumorais, proliferação, quimiorresistência, radiorresistência, invasão, angiogênese e sobrevivência de células-tronco. No geral, pode-se sugerir que o estresse oxidativo, a inflamação crônica e o câncer estão intimamente ligados [24].

O mecanismo do Mg no sistema imunológico tem sido um mistério até hoje. Recentemente, Lötscher e colegas conduziram pesquisas pré-clínicas e clínicas para determinar o papel do Mg na regulação da função imunológica. Eles descobriram que o Mg é necessário para o funcionamento adequado da função da proteína de superfície celular em linfócitos T CD8<sup>+</sup> denominado (LFA-1) (antígeno associado à função linfocitária) [6].



O LFA-1 está associado à regulação da função leucocitária e inclui diretamente informações sobre as constituições do microambiente como um fator determinante da função de sinalização de fora para dentro, a iniciação das células T na sinapse e o bloqueio das células imunes estão envolvidos no transporte de células T dos vasos sanguíneos para os tecidos nas imediações. Isso está associado ao LFA-1, uma proteína receptora transmembrana chamada integrina que promove a associação entre a célula e sua matriz extracelular.

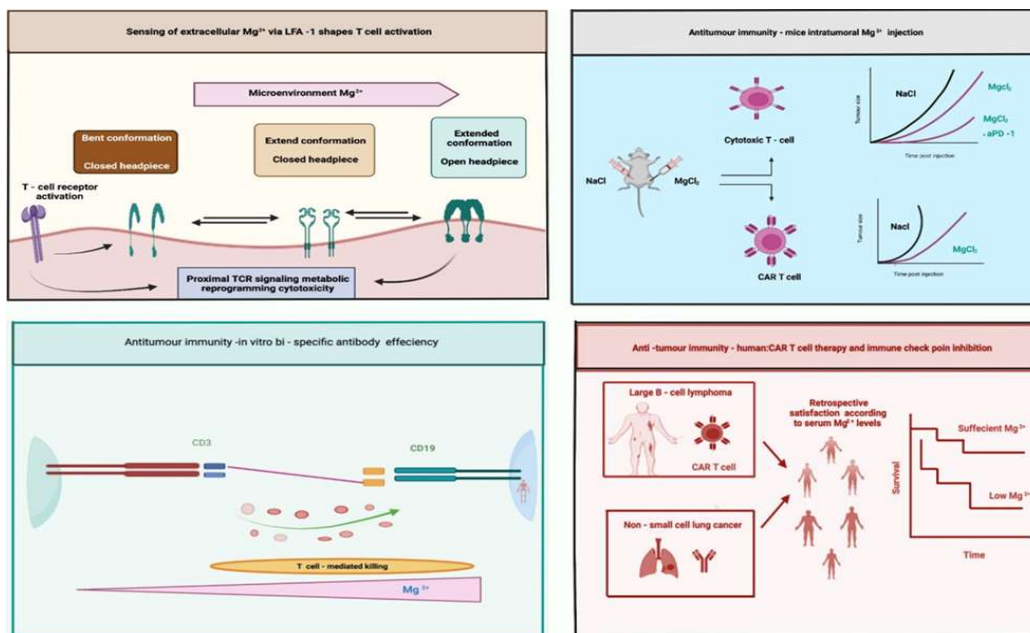
Para células-alvo, o LFA-1 serve como um local de encaixe nas estratégias de iniciação de células T [25]. Na fase clínica, Lötscher et al. descobriram que baixos níveis séricos de Mg estavam associados a condições de doença mais avançadas e menor sobrevida inclusiva em células T receptoras de antígeno quimérico (CAR) e pacientes tratados com anticorpos de checkpoint imunológico.

Em indivíduos tratados com células T CAR ou anticorpos de checkpoint imunológico, a diminuição dos níveis séricos de Mg foi associada à aceleração do início da doença e à menor sobrevida global. Como resultado, o LFA-1 usa informações sobre o microambiente como um indicador direto da rota de sinalização de fora para dentro [6]. Esta revisão estabelece uma forte relação entre sensoriamento nutricional e co-estimulação, apontando para o eixo de Mg com LFA-1 como uma potencial rede biológica terapêutica. Em outras palavras, a resposta efetora das células T CD8<sup>+</sup> é catalisado por Mg. A detecção de Mg através da proteína co-estimuladora LFA-1 está se tornando cada vez mais importante na interação da resposta ao câncer e infecções (Fig. 1).

Na imunoterapia de câncer, onde linfócitos T citotóxicos são empregados para destruir células cancerígenas, a resposta de Mg é crucial para a resposta das células T. A capacidade dos linfócitos T para citotoxicidade dirigida por antígeno tem sido amplamente aceita para envolver o sistema imunológico no gerenciamento do câncer.

As descobertas atuais revelam a biologia molecular e celular das células T que se liga a novas abordagens nesse mecanismo, incluindo inibição de checkpoint, tratamento celular adotivo e vacinologia do câncer. A natureza da expressão gênica de células com baixo e alto teor de Mg resultou na modificação de vários genes, alguns regulando a progressão celular. Wolf et al. demonstraram esse efeito em células HC11 epiteliais mamárias. Eles mostraram que uma dieta pobre em Mg pode levar à parada G<sub>0</sub> / G<sub>1</sub> e à superexpressão da glutathione S-transferase [26].

O Mg é necessário para os processos básicos de homeostase celular e corporal do sistema imunológico. Regula o desenvolvimento, o equilíbrio e a ativação das respostas imunes nos sistemas imunológicos inato e adquiridos. A deficiência de magnésio, que é comum na velhice, está fortemente ligada à inflamação por meio de uma variedade de mecanismos [27].



**Fig. 1** Nas células T CD8+, o LFA-1 se liga ao magnésio extracelular, melhorando as respostas imunológicas aos patógenos (por exemplo, células tumorais)

Os efeitos pró-inflamatórios da deficiência de Mg são mediados principalmente pelo receptor N-metil-d-aspartato (NMDA) e NF- $\kappa$ B, que pode resultar em estresse oxidativo em casos graves [28].

O reconhecimento da imunodeficiência de déficit de Mg associada ao X (XMEN), uma condição genética associada à contenção viral crônica grave de Epstein-Barr (EBV) e neoplasia induzida por EBV, valida o papel crucial do Mg na regulação do sistema imunológico [29, 30].

A ativação adequada do progresso do trifosfato de inositol (IP3), PLC-g1 e fosforilação da proteína quinase, incluindo a mobilização de cálcio por meio da introdução de cálcio modulado por armazenamento, requer o fluxo de Mg dependente de MAGT1. Nas células T e nas células B, a deficiência de MAGT1 reduziu o Mg livre citosólico e impediu a absorção de Mg. A suplementação de Mg demonstrou melhorar a broncodilatação, incluindo a função dos pulmões em pacientes com asma [31].

Mg é um cofator importante para a síntese de imunoglobulina (Ig), C3 convertase, adesão de células imunes; citólise baseada em anticorpos, ligação de linfócitos IgM, resposta de macrófagos a linfocinas e adesão de células T helper-B [32].

Todos os experimentos foram conduzidos em sujeitos experimentais com dieta deficiente em Mg e, como resultado, os polimorfonucleares dos animais na quantidade e na resposta celular, bem como o número de neutrófilos, foram alterados, resultando em melhora da fagocitose [27]. Foi demonstrado que uma quantidade insuficiente de Mg em indivíduos experimentais elevou a inflamação, amplificou as funções de estresse imunológico e reduziu as reações imunes específicas [9]. (Figura 2).

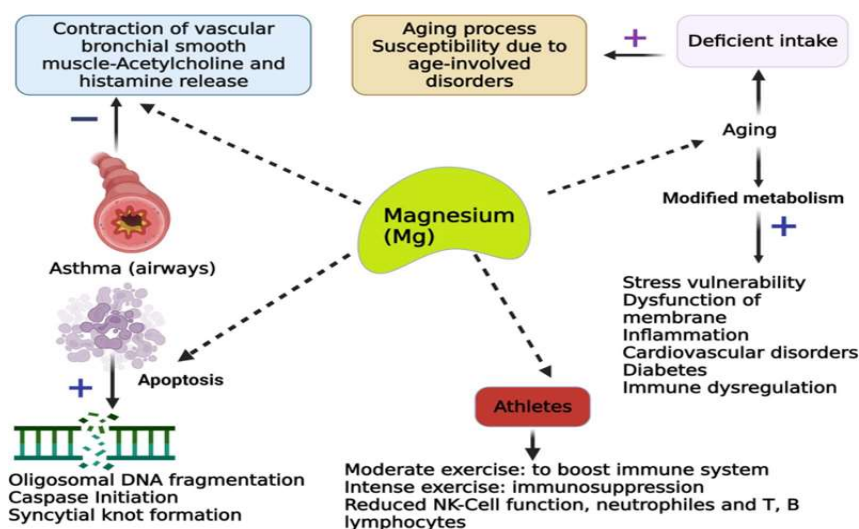


Fig. 2 Associação entre Mg com algumas características ligadas ao sistema imunológico humano

## 2.2 Inflamação

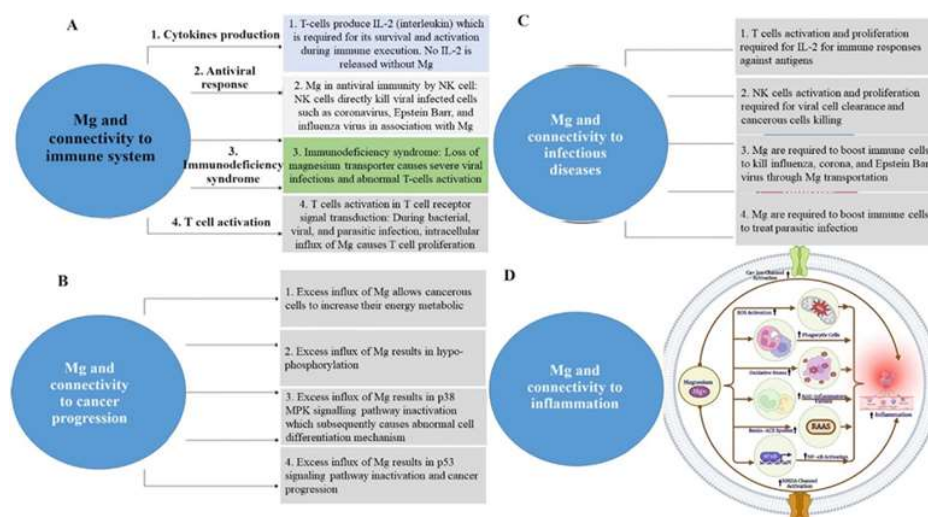
Estudos realizados in vitro descobriram que a inflamação crônica relacionada à deficiência de Mg pode estar ligada à produção e liberação de interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF), bem como à ativação da fagocitose, abertura dos canais de cálcio, ativação do receptor NMDA, sinalização NF- $\kappa$ B e estimulação do óxido nítrico com marcadores inflamatórios [33].

O Mg é um mineral essencial que está envolvido em vários processos fisiológicos, incluindo funções vasculares e inflamatórias. Estudos têm demonstrado que a deficiência de Mg pode promover a aglomeração plaquetária, o que pode afetar as funções microvasculares e também limitar o crescimento e a migração das células

endoteliais. Além disso, pesquisas sugerem que a estimulação do eixo IL-33 / ST2, uma via chave na inflamação, pode levar à diminuição dos níveis de Mg em tecidos gravemente inflamados, destacando a importância do Mg na via inflamatória [34].

A disfunção endotelial, que tem sido associada a níveis inadequados de Mg, também pode desencadear a liberação de mediadores inflamatórios [35]. O MgSO<sub>4</sub>, também conhecido como sulfato de magnésio, demonstrou ter efeitos anti-inflamatórios, prevenindo a superprodução de mediadores inflamatórios, como o NF-κB, por meio da ativação da fosoinositídeo 3-quinase. Este composto também foi encontrado para bloquear canais iônicos do tipo L em macrófagos inativos em camundongos [36].

Em humanos, estudos associaram baixos níveis séricos de Mg e ingestão dietética inadequada de Mg com inflamação sistêmica [37]. Menos consumo de Mg está positivamente associado a níveis mais altos de inflamação sistêmica e síndrome metabólica em indivíduos que consomem Mg insuficiente [38, 39]. (Figura 3).



**Fig. 3** Papel do magnésio em várias consequências fisiológicas e patológicas. O Mg está associado à resposta imune (A), progressão do câncer (B), doenças infecciosas (C) e inflamação (D). A inflamação é induzida pela depleção de magnésio por meio de vários mecanismos de sinalização [40, 103]. NMDA indica N-metil-D-aspartato; SRAA, o sistema renina-angiotensina-aldosterona

### 2.3 Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo elevado e as barreiras de defesa antioxidante prejudicadas têm sido associados à deficiência de Mg. A deficiência de Mg está associada ao aumento da geração de radicais livres de oxigênio em vários tecidos. O dano tecidual é causado pela formação de radicais livres devido ao aumento da geração de ânion superóxido pelas células inflamatórias [40]. As enzimas antioxidantes promovem a geração de peróxidos de oxigênio e reduzem as concentrações de antioxidantes celulares e teciduais [41, 42].

A deficiência de Mg é observada em vários modelos animais para melhorar a peroxidação lipídica mecanismos enquanto reduz os níveis hepáticos de glutathione, vitamina min-E e superóxido dismutase, o que leva ainda mais a um aumento do estresse oxidativo [43].

O Mg mostra atividades antioxidantes que eliminam os radicais livres de oxigênio, potencialmente ativando antioxidantes mitocondriais. Baixas concentrações séricas de Mg foram relatadas como influenciando as células TRPM7 e SLC41A transportadoras de Mg. Camundongos diabéticos com deficiência de Mg apresentaram estresse oxidativo mitocondrial elevado, o que causa disfunção diastólica cardíaca que pode ser evitada pela suplementação de Mg. Esses dados sugerem o papel do Mg como antioxidante mitocondrial [44].

A deficiência de Mg em vários estudos experimentais relatou funções mitocondriais alteradas, como alteração da respiração, aumento da geração de ROS mitocondriais e bloqueio do sistema de defesa antioxidante (por exemplo, superóxido dismutase, vitamina E, catalase, glutathione) [45]. O cálcio é induzido pelo uniportador de cálcio mitocondrial [46], a sinalização pró-sobrevivência é reduzida [47], estimulando a ativação do canal mitocondrial de potássio que é sensível ao ATP ao canal aniônico na membrana interna [48].

De acordo com um estudo, a suplementação de Mg melhora a função mitocondrial por meio de vários mecanismos, como inibição de ROS mitocondrial, modulação da permeabilidade e abertura dos poros de transição mitocondrial [49].

"Inflamação" refere-se à inflamação crônica de baixo grau que se refere ao envelhecimento, que está associada a vários tecidos e órgãos (microbiota intestinal) e é avaliada por um equilíbrio complexo entre respostas pró e anti-inflamatórias. A principal fonte de estímulos inflamatórios envolve componentes endogênicos, mal colocados ou modulados resultantes de células e organelas prejudicadas ou mortas decoradas por receptores do sistema imunológico inato. A disfunção mitocondrial associada à idade está ligada à inflamação (fonte de estresse oxidativo) e "auto-lixo" (mtDNA, cardiolipina ou peptídeos formílicos) que podem ser detectados por macrófagos [50] (Figura 4).





## **2.4 Magnésio com Câncer: Ênfase em modelos Animais**

Vários estudos realizados em modelos animais mostraram que o Mg pode ter um efeito protetor contra certos tipos de câncer nos estágios iniciais da carcinogênese química [51, 52]. Por exemplo, foi relatado que inibe cânceres de pulmão relacionados ao chumbo (Pb) e níquel (Ni) em camundongos e inibe a carcinogênese induzida por níquel em rins de ratos [53].

O Mg também demonstrou proteger ratos de fibro-sarcomas causados por 3-metil-colantreno e reduzir a expressão de c-myc e a atividade da ornitina descarboxilase na membrana mucosa intestinal [54, 55]. Como resultado, sugere-se que o Mg poderia ser usado como um agente quimioterápico útil para o tratamento.

Um estudo descobriu que o Mg na dieta retardou o desenvolvimento do tumor em ratos machos jovens com carcinossarcomas Walker 256 / M1, inibindo a síntese de glutathione, que requer Mg como cofator [56]. Dieta que inclui Mg pode inibir o crescimento de certos tipos de células cancerígenas, incluindo carcinoma de pulmão de Lewis, adenocarcinoma mamário e câncer de cólon [57].

Sabe-se que a inflamação está ligada ao desenvolvimento do câncer e, nos estágios iniciais do câncer, os mediadores inflamatórios podem promover invasão e metástase [58]. A deficiência de Mg pode levar à ativação do TNF, bem como da IL-1 e da IL-6 [59], o que pode aumentar o potencial de disseminação das células cancerígenas [60]. Isso sugere que o Mg é necessário para o bom funcionamento do produto do gene NM23-H1, que suprime a metástase. Níveis inadequados de Mg, ou hipomagnesemia, podem contribuir para sintomas de câncer mais avançados e aumento da metástase [61, 62].

## **2.5 Baixo Teor de Magnésio com Câncer: Estudos em Humanos**

O magnésio é um mineral essencial que desempenha um papel crucial em vários processos biológicos no corpo humano, incluindo a síntese de DNA, a síntese de proteínas e o metabolismo energético. A deficiência de Mg tem sido associada a vários problemas de saúde, incluindo câncer. Em pacientes com câncer, a deficiência de Mg pode afetar os resultados do tratamento e a qualidade de vida geral.

Pesquisas sugerem que baixos níveis de Mg podem contribuir para um risco aumentado de desenvolver certos tipos de câncer, como câncer colorretal, câncer de pâncreas e câncer de mama. O Mg também desempenha um papel vital na regulação da inflamação no corpo.

A inflamação é um contribuinte significativo para o desenvolvimento do câncer e pode piorar os sintomas relacionados ao câncer. Portanto, a deficiência de Mg pode exacerbar a inflamação, potencialmente levando a complicações mais graves relacionadas ao câncer.

Vários estudos epidemiológicos encontraram uma associação potencial entre a ingestão de Mg na dieta e vários tipos de câncer. Por exemplo, uma grande quantidade de Mg na água potável pode fornecer proteção contra câncer de fígado e esôfago [63, 64]. Além disso, uma meta-análise recente mostrou que existe uma relação linear entre maior ingestão dietética de Mg e redução da mortalidade por câncer, com uma diminuição de 5% na mortalidade por câncer observada para cada aumento de 100 mg / d na ingestão de Mg [65].

Além disso, alguns estudos descobriram que a deficiência de Mg pode estar ligada a um risco aumentado de câncer de cólon [66, 67], enquanto outros observaram uma associação inversa significativa entre Mg dietético e câncer de cólon em homens, mas não em mulheres [68]. Curiosamente, a menor ingestão de Mg na dieta pode estar associada ao aumento da produção de compostos N-nitrosos, que são cancerígenos, em pacientes com câncer de cólon [69]. Descobriu-se que uma variante genética do TRPM7 está associada a pólipos adenomatosos e hiperplásicos que podem levar ao câncer de cólon, destacando uma ligação potencial entre Mg e neoplasia de cólon.

A captação e a homeostase de Mg são reguladas por um canal iônico onipresente. Embora o papel do Mg no câncer de pulmão ainda seja uma questão de debate, é necessário para manter a estabilidade genômica [70]. No entanto, faltam dados sobre a relação entre a ingestão de Mg na dieta e o câncer de pulmão. Mahabir et al. concluíram que a baixa ingestão de Mg na dieta estava associada a uma menor capacidade de reparo do DNA e a um risco aumentado de desenvolver câncer de pulmão. A passagem discute uma possível ligação entre a ingestão dietética de Mg e o risco de câncer de pulmão, bem como o papel da inflamação no desenvolvimento do câncer em pessoas com deficiência de Mg [71]. Os resultados sugerem que ter uma dieta rica em Mg pode diminuir o risco de câncer de pulmão. No entanto, quando a ingestão de baixo Mg e a curva de relação dose-resposta abaixo do ideal estão presentes juntas, a razão de chances de câncer de pulmão aumenta para 2.36, independentemente do sexo. O risco parece ser maior entre populações mais velhas, fumantes inveterados, bebedores e



pessoas com histórico familiar de câncer, aqueles com câncer de pulmão de pequenas células e aqueles com doença em estágio avançado [71].

Esses resultados precisam ser confirmados em estudos prospectivos. Além disso, as pessoas com tumores sólidos geralmente apresentam baixas concentrações séricas de Mg, mesmo após o tratamento e independentemente do estágio do câncer [72]. A redução da absorção de Mg pode levar ao aumento da inflamação, o que é significativo no desenvolvimento do câncer em indivíduos com deficiência de Mg [73].

## **2.6 Interações do Magnésio com Agentes Anticancerígenos**

### **2.6.1 Ácido Ascórbico**

O ácido L-ascórbico (AA), também denominado vitamina C, é um ácido graxo poli-insaturado com propriedades antioxidantes e pró-oxidantes. O impacto do AA nas células cancerígenas é baseado no *efeito hormético*, caracterizado por estímulo de baixa dose e inibição de alta dose. Em outras palavras, o AA só é eficaz contra células cancerígenas em maiores quantidades devido às suas propriedades pró-oxidantes. A absorção celular de AA é determinada pela família de transportadores de vitamina C dependente de sódio-2 (SVCT2). A baixa expressão de SVCT2 em células tumorais é tumoricida em altas doses de AA, mas tem um efeito proliferativo em baixas doses de AA.

Em contraste, as células tumorais com alta expressão de SVCT2 exibem resultados anticancerígenos, mesmo em baixas concentrações de AA [74]. Cho et al. demonstraram que os íons Mg podem aumentar a expressão de SVCT 2, o que aumenta seu valor de Vmax. Os dados da análise molecular confirmaram a expressão aumentada de marcadores de proliferação de câncer na resposta à dose hormética [75]. Essas descobertas abordaram que o Mg pode aumentar os efeitos anticancerígenos do AA.

### **2.6.2 Ácido Valpróico**

A proliferação de células cancerígenas da bexiga demonstrou ser reduzida após terapia elevada com MgCl<sub>2</sub> ou MgSO<sub>4</sub>. Li et al. demonstraram que o MgCl<sub>2</sub> pode ativar a parada do ciclo celular G0 / G1, autofagia, apoptose e retículo endoplasmático de células cancerígenas da bexiga, mas não seu potencial migratório. Além disso, uma fração de células CD44 ou CD133 positivas não diferiram significativamente entre as células tratadas com MgCl<sub>2</sub> e as células controle.

Em seguida, Li et al. adicionaram ácido valpróico (VPA) para aumentar o efeito terapêutico do Mg. *In vivo*, a fusão de MgCl<sub>2</sub> e VPA inibiu a proliferação, migração, e tumorigenicidade, como esperado.

Além disso, a sinalização Wnt (que regula a homeostase das células progenitoras, controlando assim a hematopoiese) foi inibida, enquanto a sinalização ERK foi aumentada com o tratamento combinado em células tratadas [76]. Este estudo demonstrou que Mg e VPA têm efeitos sinérgicos nas células cancerígenas da bexiga.

### **2.6.3 Cloreto de Magnésio (MgCl<sub>2</sub>)**

Os efeitos do MgCl<sub>2</sub> na migração celular, apoptose, expressão de marcadores EMT (transição epitelial para mesenquimal), incluindo expressão de V-H + -ATPase, miosina II (NMII) e o fator de transcrição NF-kB foram estudados. Santos et al. descobriram que o MgCl<sub>2</sub> causa apoptose e retarda significativamente a migração em células cancerígenas com potenciais metastáticos variados.

MgCl<sub>2</sub> inibe a invasão e metástase diminuindo V-H mais ATPase com mio-expressão do pecado II, suprimindo a expressão da vimentina e aumentando a expressão de E-caderina, implicando função para MgCl<sub>2</sub> na reversão de EMT. Além disso, o MgCl<sub>2</sub> inibe a expressão de NF-kB enquanto promove a condensação da cromatina. O MgCl<sub>2</sub> parece ter uma profilaxia propícia com aspectos corretivos no câncer endócrino com base nesses estudos [77].

### **2.6.4 Doenças Infecciosas na Velhice**

As infecções são uma das principais fontes de doença e mortalidade em idosos, resultando em modificação de órgãos, redução funcional, polimorbidade, debilidade, aflição, incluindo intervenções médicas associadas, devido a várias alterações fisiológicas com piora progressiva dos mecanismos homeostáticos [78], bem como mudanças na resposta imunológica relacionada à idade [79].

De acordo com evidências de hospitalizações por doenças infecciosas nos EUA, a partir de dados de internação nacional entre 1998 e 2006, a taxa de mortalidade por contaminação aguda foi mais de cinquenta vezes maior em pessoas com mais de 65 anos do que em pessoas em seus 30 e 50 anos [80]. À medida que as pessoas envelhecem, seus sistemas imunológicos perdem sua capacidade natural de combater infecções, aumentando o risco de infecção, neoplasias e autoimunes doenças, bem como sua capacidade de curar feridas na pele [81]. A carga de doença está ligada à deterioração funcional e a uma diminuição da competência do sistema imunológico em

vez da idade cronológica. Idosos com condições crônicas são mais receptivos à contaminação comum e estão envolvidos em reações de imunização mais baixas em comparação com aqueles sem problemas crônicos (por exemplo, insuficiência cardíaca, DPOC, diabetes).

**Tabela 1** Relevância da deficiência de Mg em várias anormalidades patológicas, conforme investigado em modelo animal e ensaios clínicos.

---

**Tabela 1** Relevância da deficiência de Mg em várias anormalidades patológicas, conforme investigado em modelo animal e ensaios clínicos

Biomarcadores	Resultados	Ref.
↑IL-1a, IL-6, NO, e VCAM	A deficiência de Mg promoveu inflamação e angiogênese. O baixo teor de Mg provocou aumento dos níveis de IL-1a, IL-6, NO e VCAM	[82]
↑MCP-1, MT, RANTES	Diminuição do nível de Mg nos eritrócitos de pacientes ateroscleróticos. Diminuição do potencial de citotoxicidade das células NK	[83]
Fosfatase alcalina	A redução do Mg na dieta em 50% resultou na redução do conteúdo mineral ósseo e o volume do fêmur distal	[84]
Relação elastina/colágeno	A deficiência de Mg a longo prazo na dieta resulta em risco cardiovascular em ratos	[85]
IL-6 plasmática, fibrinogênio, e lisofosfatidilcolina eritrocítica	A deficiência de Mg a longo prazo na dieta de ratos idosos está relacionada à pressão alta, inflamação e sofrimento oxidativo	[85, 86]
PCR, IL-6, TNF-α R2, VCAM-1 solúvel	Conectividade do Mg na dieta com biomarcadores inflamatórios e disfunção endotelial em mulheres na pós-menopausa em um estudo de coorte	[87]
IL-8, NF-kB	Interação potencial de NF-kB e PPARγ em células endoteliais humanas	[88]
IL-1, IL-6 e TNF-alfa	A deficiência de Mg na dieta foi induzida em roedores para executar respostas evidenciadas com altos níveis de ILs em circulação	
ROS, ↑ 8-hidroxi-desoxiguanina e ↑ IL-1 e IL-6	O baixo teor de Mg foi relacionado ao envelhecimento, desconforto oxidativo, aterosclerose e outros distúrbios vasculares.	
Marcadores não reportado	O sulfato de magnésio reduziu a asma em pacientes que não respondem à medicina convencional e aos medicamentos esteróides. Da mesma forma, 68% das hospitalizações infantis foram reduzidas pelo sulfato de Mg	
Marcadores não reportado	A administração intravenosa de sulfato de Mg reduziu a inflamação asmática aguda quando não respondeu ao tratamento de primeira linha	
IL-6, ↑ alfa2-macroglobulina e alfa1-glicoproteína ácida e ↑ fibrinogênio	Respostas inflamatórias em resposta à deficiência aguda de Mg em ratos	
↓ IL-6, PCR, e NF-kB	Clinicamente, o Mg foi recomendado em pacientes infectados por covid-19. Nível sérico de Mg Não houve correlação positiva entre a definição de Mg, ciency e doenças miocárdicas infectadas por covid-19.	

PCR, proteína C reativa; IL, interleucina; MCP-1, Mg, magnésio; monócito proteína quimioatraente-1; NF-kB, intensificador de cadeia leve do fator nuclear kappa de células B ativadas; NO, óxido nítrico; RANTES, regulado na ativação, célula T normal expressa e secretada; ROS, espécies reativas de oxigênio; TNF, fator de necrose tumoral; VCAM, molécula de adesão de células vasculares

A Tabela [1](#) Descreve vários marcadores de inflamação e o papel do Mg [\[82–90\]](#). O Mg é um mineral anti-inflamatório com funções inatas do sistema imunológico e o relaxamento do músculo liso brônquico no COVID-19 pede mais pesquisas. Nouri-Majd et al. (2022) realizaram um estudo transversal com 250 pacientes com COVID-19 entre 18 e 65 anos.

Para quantificar o consumo de Mg diário, foi utilizado um questionário de frequência alimentar (QFA) on-line validado de 168 itens. A gravidade do COVID-19 foi determinada usando as Diretrizes de Tratamento do COVID-19 e os sintomas foram avaliados usando um questionário comum. Os participantes tinham uma idade média de 44,1 e 46% deles tinham COVID-19 grave.

Os níveis séricos de biomarcadores inflamatórios, como a PCR, foram menores nos pacientes no tercil mais alto de consumo de Mg na dieta do que naqueles no tercil mais baixo. Eles descobriram que uma diminuição do risco de COVID-19 grave estava ligada a um maior consumo de Mg na dieta. A evidência importante de como o Mg pode diminuir os sintomas e a inflamação do COVID-19 é seu papel na redução dos sintomas de asma (inflamação pulmonar), que foi descrito anteriormente [\[91, 92\]](#).

É concebível que o Mg possa diminuir os sintomas do COVID-19 diminuindo a inflamação pulmonar [\[93, 94\]](#). Além disso, a IL-6, uma citocina pró-inflamatória e um alvo potencial para tratamentos COVID-19, tem sido associada à deficiência de Mg [\[95\]](#). De acordo com pesquisas recentes, o Mg pode ajudar a prevenir os sintomas do COVID-19. Em um estudo de coorte retrospectivo, amostras de sangue de 306 pacientes com COVID-19 que foram internados no Hospital Tongji em Wuhan, China, foram examinadas quanto à presença de metais perigosos e importantes [\[96\]](#).

De acordo com as descobertas do estudo, aqueles com sintomas mais graves de COVID-19 apresentaram níveis mais baixos de Mg. O objetivo de uma pesquisa de coorte retrospectiva em 629 pacientes hospitalizados com COVID-19 foi determinar se os níveis séricos de Mg e o dano cardíaco e o prognóstico da doença estavam relacionados [\[97\]](#). Determinar a significância de baixos níveis de Mg em pacientes com COVID-19 foi o objetivo de outra investigação de coorte retrospectiva [\[98\]](#).

Oitenta e três pacientes que estavam recebendo cuidados médicos no Distrito Hospital de Guanggu, no Terceiro Hospital de Wuhan, foram examinados. Os níveis

séricos de Mg dos pacientes foram examinados e os pacientes foram divididos em vários grupos de acordo com a gravidade de suas doenças (moderada, grave, crítica). Em sua análise de mais de 300 pacientes, Zeng et al. descobriram que, embora todos os valores estavam dentro da faixa padrão, os casos graves tinham níveis significativamente mais baixos de Mg do que os casos leves e moderados [96].

Ao longo da história clínica, desde o início do quadro, essa discrepância foi frequentemente observada. Baixos níveis de Mg também foram identificados como um fator de risco de mortalidade em pacientes com COVID-19. Os níveis de Mg foram muito mais baixos nas 63 pessoas falecidas do que nos 396 sobreviventes, de acordo com um estudo retrospectivo sobre um total de 459 casos verificados [99].

Pacientes com sintomas graves de COVID-19 podem precisar ficar em hospitais com unidades de terapia intensiva (UTI). É interessante notar que até 60% dos pacientes gravemente enfermos na UTI foram documentados como tendo algum grau de deficiência de Mg, predispondo esses pacientes a efeitos catastróficos, talvez fatais, devido à hipocalcemia e hipocalcemia resultantes [100]. Infelizmente, atualmente não há dados diretos disponíveis sobre a significância do Mg no COVID-19, provavelmente porque o Mg não é frequentemente testado em bancos de dados e estudos significativos [101].

O magnésio é um mineral essencial que desempenha um papel crucial no corpo humano. Uma de suas funções importantes é sua interação com o metabolismo da vitamina D, pois o Mg serve como cofator para a síntese de vitamina D. Uma deficiência de Mg pode levar a uma diminuição na formação de vitamina D a partir de seus precursores. Enquanto a maioria das pesquisas sobre a conexão entre o status de Mg e a função imunológica é baseada em experimentos com animais [93]. Esses estudos mostraram consistentemente que a deficiência de Mg pode interromper a resposta inflamatória e aumentar o risco de infecções. Portanto, manter níveis adequados de Mg no corpo é essencial para a função imunológica ideal e a saúde geral [102].

### 3. CONCLUSÕES

Vários estudos publicados relataram que dietas com baixo teor de Mg têm sido associadas a efeitos adversos na resposta imune, estresse oxidativo e marcadores inflamatórios em modelos animais. Apesar das limitações atuais nas evidências disponíveis, a maioria dos dados publicados indica que o Mg possui propriedades quimiopreventivas. Isso sugere que o aumento da ingestão de Mg poderia servir como uma estratégia econômica e economicamente viável para a regulação imunológica e prevenção do câncer. As correlações existentes entre Mg e tumores no campo da oncologia clínica justificam uma investigação mais aprofundada para melhorar nossa compreensão do papel do Mg no desenvolvimento do tumor.

Esta revisão pode potencialmente lançar luz sobre os benefícios potenciais da otimização da homeostase do Mg como uma abordagem terapêutica no tratamento do câncer. O Mg é um mineral crucial que desempenha um papel vital na manutenção do funcionamento ideal do sistema imunológico, como amplamente evidenciado na literatura científica. O papel do Mg em vários processos fisiológicos tem sido extensivamente explorado, incluindo seu impacto na inflamação, apoptose, expressão gênica de timócitos, bem como efeitos histológicos e citológicos em modelos animais. Além disso, as investigações também examinaram a associação entre Mg e asma, o sistema imunológico em atletas, processos de envelhecimento e apoptose em humanos.

Embora as deficiências minerais sejam pouco frequentes, certas populações são mais suscetíveis à ingestão inadequada de minerais e devem priorizar o consumo de uma dieta bem balanceada para garantir suprimento suficiente. A suplementação pode ser necessária para tratar uma deficiência de Mg em certos casos excepcionais. No entanto, é crucial reconhecer que uma superabundância de suplementos minerais pode ter impactos prejudiciais no sistema imunológico. Portanto, é imperativo que qualquer tipo de suplemento de nutrientes esteja sujeito à aprovação médica e cumpra as dosagens prescritas.

No entanto, ainda existem várias investigações que exigem a implementação de metodologias experimentais mais abrangentes e multifacetadas. Investigações adicionais são necessárias para elucidar o envolvimento preciso do Mg em vários processos biológicos distintos que estão direta ou indiretamente associados ao sistema imunológico, pois seu papel nesses processos permanece ambíguo.

## **ABREVIATURAS**

AA	L-ascórbico ácido
ATP	Adenosina Trifosfato
Células T CAR	Células T receptoras de antígeno quimérico
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
COVID-19	Doença do coronavírus 2019
EBV	Epstein-Barr vírus
EMT	Transição epitelial para mesenquimal
ERK	Quinase regulada por sinal extracelular
QFA	Questionário de frequência alimentar
HIF-1	Fator 1 induzível por hipóxia
UTI	Unidade de terapia intensiva
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
I $\kappa$ B $\alpha$	Inibidor do kappa B alfa
IP3	Inositol Trifosfato
KATP	Canal K sensível a ATP
LFA-1	Antígeno 1 associado à função linfocitária
MAGT1	Transportador de Mg 1
MCU	Uniportador de cálcio mitocondrial
Mg	Magnésio
MgCl <sub>2</sub>	Magnésio cloreto
MgSO <sub>4</sub>	Magnésio sulfato
MRS2	Splicing de RNA mitocondrial 2
mtDNA	DNA mitocondrial
NF- $\kappa$ B	Intensificador de cadeia leve de fator kappa nuclear de células B ativadas
Anúncios	N-metil-d-aspartato
PLCG1	Fosfolipase C gama 1
PTP	Poros de transição de permeabilidade
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SVCT2	Família de transportadores de vitamina C dependentes de sódio-2
TLR	Receptor do tipo Toll
TNF	Fator de necrose tumoral
TRPM7	Subfamília de canais catiônicos potenciais receptores transitórios M mem- ber 7
VDAC	Canal de ânion dependente de tensão
VPA	Ácido valpróico
XMEN	Imunodeficiência com déficit de Mg associada ao cromossomo X

 *Agradecimentos*



Os autores são gratos às nossas Instituições-mãe por apoiarem este trabalho.

#### **Contribuições dos autores**

Todos os autores contribuíram para a concepção e delineamento do estudo. Conceituados SA e NM; a curadoria dos dados foi realizada por AH e GG; os recursos foram organizados KM e JW; Redação - rascunho original de SA, SK, NM e AG; O FTH ajudou na revisão final do rascunho, design de software. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

#### **Financiamento**

Nenhum financiamento foi obtido na preparação deste manuscrito.

#### **Disponibilidade de Dados e Materiais**

NA.

#### **Declarações**

- **Aprovação ética e consentimento para participar**

Não aplicável.

- **Consentimento para Publicação**

Não aplicável.

#### **Interesses Conflitantes**

Os autores declaram não haver interesses conflitantes.

#### **Detalhes do autor**

<sup>1</sup>Departamento de Farmácia, Escola de Farmácia Pandaveswar, Pandaveswar, 713378 de Bengala Ocidental, Índia. <sup>2</sup>Departamento de Farmácia, Escola de Farmácia, Instituto de Tecnologia Bharat (BIT), Meerut 250103, UP, Índia. <sup>3</sup>Departamento de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade King Saud, 11451 Riade, Arábia Saudita. <sup>4</sup>Departamento de Farmácia, Amity Institute de Farmácia, Amity University Madhya Pradesh (AUMP), Gwalior, MP 474005, Índia. <sup>5</sup>Departamento de Farmácia, Instituto de Ciência e Tecnologia Guru Ramdas Khalsa (Farmácia), Jabalpur, Madhya Pradesh, Índia. <sup>6</sup>Departamento de Farmácia, Yenepoya Pharmacy College & Research Centre, Yenepoya (Considerada Universidade), Mangalore 575018, Índia. <sup>7</sup>Centro Gomal de Bioquímica e Biotecnologia, Universidade de Gomal, D.I. Khan, KPK, Paquistão. <sup>8</sup>Escola de Farmácia, Universidade Suresh Gyan Vihar, Mahal Road, Jagatpura, Jaipur, Índia. <sup>9</sup>Disciplina de Farmácia, Escola de Pós-Graduação em Saúde, Universidade de Tecnologia de Sydney, Ultimo, NSW 2007, Austrália. <sup>10</sup>Faculdade de Saúde, Centro Australiano de Pesquisa em Medicina Complementar e Integrativa, Universidade de Tecnologia de Sydney, Ultimo, Austrália. <sup>11</sup>Centro e Departamento de Pesquisa em Otorrinolaringologia e Cabeça e Pescoço, Instituto de Saúde Five Senses, Escola de Medicina, Universidade de Ciências Médicas do Irã, Teerã, Irã. <sup>12</sup>Departamento de Oncologia Clínica, Universidade de Ciências Médicas do Irã, Teerã, Irã.

Recebido: 3 Maio 2023 Aceito: 24 Julho 2023

Publicado: 27 Julho 2023

#### 4. REFERÊNCIAS

01. AHMED F, Mohammed A. **Magnésio: o eletrólito esquecido - uma revisão sobre hipomagnesemia.** Med Sci (Basileia). 2019; 7(4).
02. CASPI R, Billington R, Ferrer L, Foerster H, Fulcher CA, Keseler IM, et al. **O banco de dados MetaCyc de vias metabólicas e enzimas e a coleção BioCyc de bancos de dados de vias / genoma.** Ácidos nucléicos Res. 2016; 44(D1):D 471–80.
03. BARBAGALLO M, Gupta RK, Dominguez LJ, Resnick LM. **Alterações iônicas celulares com a idade: relação com hipertensão e diabetes.** J Am Geriatr Soc. 2000; 48(9):1111–6.
04. SARIS NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. **Magnesium. Uma atualização sobre aspectos fisiológicos, clínicos e analíticos.** Clin Chim Acta. 2000; 294(1–2):1–26.
05. SORIANO-PÉREZ L, Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Pedraza-Chaverri J. **Magnésio e diabetes mellitus tipo 2: mecanismos clínicos e moleculares.** Ciência da Saúde Rev. 2022; 4: 100043.
06. LÖTSCHER J, Martí ILAA, Kirchhammer N, Cribioli E, Giordano Attianese GMP, Trefny MP, et al. **A detecção de magnésio via LFA-1 regula a função efetora das células T CD8 (+).** Célula. 2022; 185(4):585-602.e29.
07. BARBAGALLO M, Veronese N, Dominguez LJ. **Magnésio no envelhecimento, saúde e doenças.** Nutrientes. 2021; 13(2).
08. POLLOCK N, Chakraverty R, Taylor I, Killer SC. **Uma análise de 8 anos do status de magnésio em atletas internacionais de atletismo de elite.** J Am Coll Nutr. 2020; 39(5):443–9.
09. MAIER JA, Castiglioni S, Locatelli L, Zocchi M, Mazur A. **Magnésio e inflamação: avanços e perspectivas.** Semin Cell Dev Biol. 2021; 115:37–44.
10. LIMA FdS, Fock RA. **Uma revisão da ação do magnésio em vários processos envolvidos na modulação da hematopoiese.** Int J Mol Sci. 2020; 21(19):7084.
11. TAM M, Gómez S, González-Gross M, Marcos A. **Possíveis papéis do magnésio no sistema imunológico.** Eur J Clin Nutr. 2003; 57(10):1193–7.
12. DOMINGUEZ LJ, Veronese N, Guerrero-Romero F, Barbagallo M. **Magnesium em doenças infecciosas em idosos.** Nutrientes. 2021; 13(1).
13. MCCOY JH, Kenney MA. **Resposta imune deprimida no rato deficiente em magnésio.** J Nutr. 1975; 105(6):791–7.

14. ROMANI AM. **Homeostase celular do magnésio.** Arch Biochem Biophys. 2011; 512(1):1–23.
15. BOHN T, Walczyk T, Leisibach S, Hurrell R. **Magnésio ligado à clorofila em vegetais e frutas comumente consumidos: relevância para a nutrição do magnésio.** J Ciência dos Alimentos 2006; 69: S347–50.
16. SWAMINATHAN R. **Metabolismo do magnésio e seus distúrbios.** Clin Bioquímica Rev. 2003; 24:47–66.
17. SARIS NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. **Magnesium.** Uma atualização sobre aspectos fisiológicos, clínicos e analíticos. Clin Chim Acta. 2000; 294:1–26.
18. FAWCETT WJ, Haxby EJ, Masculino DA. **Magnésio: fisiologia e farmacologia.** Ir. J. Anaesth. 1999; 83:302–20.
19. KAYNE LH, Lee DB. **Absorção intestinal de magnésio.** Miner Electrolyte Metab. 1993; 19:210
20. YU AS. **Conceitos em evolução no transporte epitelial de magnésio.** Curr Opin Nephrol Hypertens. 2001; 10:649–53.
21. DAI LJ, Ritchie G, Kerstan D, Kang HS, Cole DE, Quamme GA. **Fisiol Rev.** 2001; Isaías 81:51–84.
22. Mueller KL. **Magnésio para o resgate.** Sinal Sci. 2013; 6(284):EC165-EC.
23. DINICOLANTONIO JJ, O'Keefe JH. **Deficiência de magnésio e vitamina D como causa potencial de disfunção imunológica, tempestade de citocinas e coagulação intravascular disseminada em pacientes com covid-19.** Mo Med. 2021; 118(1):68–73.
24. REUTER S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. **Estresse oxidativo, inflamação e câncer: como eles estão ligados?** Radical Livre Biol Med. 2010; 49(11):1603–16.
25. FEKADU J, Modlich U, Bader P, Bakhtiar S. **Compreendendo o papel do LFA-1 na deficiência de adesão leucocitária tipo I (LAD I): avançando para a inflamação?** Int J Mol Sci. 2022; 23(7):3578.
26. WOLF FI, Trapani V, Simonacci M, Boninsegna A, Mazur A, Maier JA. **A deficiência de magnésio afeta a proliferação de células epiteliais mamárias: envolvimento do estresse oxidativo.** Câncer Nutr. 2009; 61(1):131–6.
27. NIELSEN FH. **Deficiência de magnésio e aumento da inflamação: perspectivas atuais.** J Inflamm Res. 2018; 11:25–34.

28. LI FY, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, Davis JC, Matthews HF, Douek DC, et al. **Papel do segundo mensageiro para Mg<sup>2+</sup> revelado pela imunodeficiência de células T humanas.** *Natureza*. 2011; 475(7357):471–6.
29. CHAIGNE-DELALANDE B, Li FY, O'Connor GM, Lukacs MJ, Jiang P, Zheng L, et al. **Mg<sup>2+</sup> regula as funções citotóxicas das células T NK e CD8 em infecção crônica por EBV através do NKG2D.** *Ciência*. 2013; 341(6142):186–91.
30. JONES L, Goodacre S. **Sulfato de magnésio no tratamento da asma aguda: avaliação da prática atual em departamentos de emergência para adultos.** *Emerg Med J*. 2009; 26(11):783–5.
31. SCHMITZ C, Perraud A-L. Capítulo 26 - **Magnésio e a resposta imune**. In: Collins JF, editor. Aspectos moleculares, genéticos e nutricionais dos principais minerais e oligoelementos. Boston: Imprensa Acadêmica; 2017. pág. 319–31.
32. CARUSO A, Vollmer J, Machacek M, Kortvely E. **Modelando a ativação da via alternativa do complemento e seus efeitos na hemólise na saúde e na doença.** *PLoS Comput Biol*. 2020; 16(10): e1008139.
33. STANKOVIC MS, Janjetovic K, Velimirovic M, Milenkovic M, Stojkovic T, Puskas N, et al. **Efeitos da via IL-33/ST2 na inflamação aguda sobre danos teciduais, parâmetros antioxidantes, concentração de magnésio e perfil de citocinas.** *Exp Mol Pathol*. 2016; 101(1):31–7.
34. MAIER JA, Malpuech-Brugère C, Zimowska W, Rayssiguier Y, Mazur A. **O baixo teor de magnésio promove a disfunção das células endoteliais: implicações para aterosclerose, inflamação e trombose.** *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1689(1):13–21.
35. SU NY, Peng TC, Tsai PS, Huang CJ. **A via fosfoinositídeo 3-quinase / Akt está envolvida na mediação dos efeitos anti-inflamatórios do sulfato de magnésio.** *J Surg Res*. 2013; 185(2):726–32.
36. KING de, Mainous AG 3º, Geesey ME, Woolson RF. **Magnésio dietético e níveis de proteína C reativa.** *J sou Coll Nutr*. 2005;24(3):166–71.
37. MAZIDI M, Rezaie P, Banach M. **Efeito dos suplementos de magnésio na proteína C reativa sérica: uma revisão sistemática e meta-análise.** *Arch Med Sci*. 2018; 14(4):707–16.
38. JU SY, Choi WS, Ock SM, Kim CM, Kim DH. **Ingestão dietética de magnésio e síndrome metabólica na população adulta: meta-análise dose-resposta e meta-regressão.** *Nutrientes*. 2014; 6(12):6005–19.

39. KONSTARI S, Sares-Jäske L, Heliövaara M, Rissanen H, Knekt P, Arokoski J, et al. **Ingestão dietética de magnésio, proteína C-reativa sérica de alta sensibilidade e o risco de osteoartrite incidente do joelho levando à hospitalização** - um estudo de coorte de 4.953 finlandeses. PLoS UM. 2019; 14(3): e0214064.
40. **Magnésio, estresse oxidativo, inflamação e doença cardiovascular.** Antioxidantes. 2020; 9(10):907.
41. CALVIELLO G, Ricci P, Lauro L, Palozza P, Cittadini A. **A deficiência de Mg induz alterações no conteúdo mineral e estresse oxidativo em ratos.** Biochem Mol Biol Int. 1994; 32(5):903–11.
42. WEGLIICKI WB, Mak IT, Kramer JH, Dickens BF, Cassidy MM, Stafford RE, et al. **Papel dos radicais livres e da substância P na deficiência de magnésio.** Cardiovasc Res. 1996; 31(5):677–82.
43. KOLISEK M, Launay P, Beck A, Sponder G, Serafini N, Brenkus M, et al. **SLC41A1 é um novo portador de Mg<sup>2+</sup> em mamíferos.** J Biol Chem. 2008; 283(23):16235–47.
44. LIU M, Jeong EM, Liu H, Xie A, So EY, Shi G, et al. **A suplementação de magnésio melhora a função diastólica mitocondrial e cardíaca diabética.** Insight da JCI. 2019; 4(1).
45. **Requisitos minerais para a função mitocondrial: uma conexão com o equilíbrio redox e diferenciação celular.** Radical Livre Biol Med. 2022; 182:182–91.
46. BLOMEYER CA, Bazil JN, Stowe DF, Dash RK, Camara AK. **Mg (2+) regula diferencialmente dois modos de captação mitocondrial de Ca(2+) em mitocôndrias cardíacas isoladas: implicações para o sequestro de Ca(2+) mitocondrialção.** J Bioenerg Biomembr. 2016; 48(3):175–88.
47. BEDNARCZYK P, Dołowy K, Szewczyk A. **Matrix Mg<sup>2+</sup> regula o canal de potássio dependente de ATP mitocondrial do coração.** FEBS Lett. 2005; 579(7):1625–32.
48. PILCHOVA I, Klacanova K, Tatarkova Z, Kaplan P, Racay P. **O envolvimento do Mg (2+) na regulação das funções celulares e mitocondriais.** Oxid Med Cell Longev. 2017; 2017:6797460.
49. TANNOU T, Koeberle S, Manckoundia P, Aubry R. **Imunodeficiência multifatorial em pacientes idosos frágeis: fatores contribuintes e manejo.** Med mal infectar. 2019; 49(3):167–72.

50. FRANCESCHI C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvioli S. **Inflammaging e "Garb-aging"**. *Tendências Endocrinol Metab.* 2017; 28(3):199–212.
51. ATTAFI IM, Bakheet SA, Ahmad SF, Belali OM, Alanazi FE, Aljarboa SA, et al. **O nitrato de chumbo induz inflamação e apoptose em pulmões de ratos através da ativação das vias de sinalização NF- $\kappa$ B e AhR.** *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022; 29(43):64959–70.
52. Poirier LA, Theiss JC, Arnold LJ, Shimkin MB. **Inibição por acetatos de magnésio e cálcio de tumores pulmonares induzidos por acetato de chumbo e acetato de níquel em camundongos da linhagem A.** *Câncer Res.* 1984; 44(4):1520–2.
53. KASPRZAK KS, Diwan BA, Arroz JM. **O ferro acelera enquanto o magnésio inibe a carcinogênese induzida por níquel no rim de rato.** *Toxicologia.* 1994; 90(1–2):129–40.
54. MORI H, Tanaka T, Sugie S, Yoshimi N, Kawamori T, Hirose Y, et al. **Químio prevenção por agentes naturais e sintéticos na carcinogênese oral, hepática e do intestino grosso.** *J Cell Biochem Suppl.* 1997; Mateus 27:35–41.
55. PATIROĞLU T, Şahin G, Konaş O, Üzümlü K, Saraymen R. **Efeito protetor da suplementação de magnésio no fibrossarcoma experimental induzido por 3-metil colantreno e alterações na distribuição tecidual de magnésio durante a carcinogênese em ratos.** *Biol Trace Elem Res.* 1997; 56(2):179–85.
56. MILLS BJ, Lindeman RD, Lang CA. **A deficiência de magnésio inibe a biossíntese da glutatona sanguínea e o crescimento do tumor no rato.** *Proc Soc Exp Biol Med.* 1986; 181(3):326–32.
57. NASULEWICZ A, Wietrzyk J, Wolf FI, Dzimira S, Madej J, Maier JA, et al. **A deficiência de magnésio inibe o crescimento do tumor primário, mas favorece a metástase em camundongos.** *Biochim Biophys Acta.* 2004; 1739(1):26–32.
58. COLOTTA F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. **Inflamação relacionada ao câncer, a sétima marca registrada do câncer: ligações com a instabilidade genética.** *Carcinogênese.* 2009; 30(7):1073–81.
59. MAZUR A, Maier JA, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y. **Magnésio e a resposta inflamatória: potenciais implicações fisiopatológicas.** *Arch Biochem Biophys.* 2007; 458(1):48–56.
60. ROYUELA M, Rodríguez-Berriguete G, Fraile B, Paniagua R. **Via de transdução TNF- $\alpha$  / IL-1 / NF- $\kappa$ B no câncer de próstata humano.** *Histol Histopathol.* 2008; 23(10):1279–90.

61. BOISSAN M, Wendum D, Arnaud-Dabernat S, Munier A, Debray M, Lascu I, et al. **Aumento da metástase pulmonar em camundongos transgênicos NM23-Null / SV40 com carcinoma hepatocelular.** J Natl Cancer Inst. 2005; 97(11):836–45.
62. MA W, Chen J, Xue X, Wang Z, Liu H, Wang T, et al. **Alteração no perfil de expressão gênica e comportamento biológico na linha celular de câncer de pulmão humano NL9980 por silenciamento do gene nm23-H1.** Biochem Biophys Res Commun. 2008; 371(3):425–30.
63. LIAO YH, Chen PS, Chiu HF, Yang CY. **O magnésio na água potável modifica a associação entre a ingestão de nitrato e o risco de morte por câncer de esôfago.** J Toxicol Environ Health A. 2013; 76(3):192–200.
64. ZHONG G-C, Peng Y, Wang K, Wan L, Wu Y-Q-L, Hao F-B, et al. **Ingestão de magnésio e incidência e mortalidade primária de câncer de fígado no estudo de rastreamento de câncer de próstata, pulmão, colorretal e ovário.** Int J Câncer. 2020; 147(6):1577–86.
65. BAGHERI A, Naghshi S, Sadeghi O, Larijani B, Esmailzadeh A. **Ingestão total, dietética e suplementar de magnésio e risco de mortalidade por todas as causas, cardiovascular e câncer: uma revisão sistemática e meta-análise dose-resposta de estudos de coorte prospectivos.** Adv Nutr. 2021; 12(4):1196–210.
66. LARSSON SC, Bergkvist L, Wolk A. **Ingestão de magnésio em relação ao risco de câncer colorretal em mulheres.** JAMA. 2005; 293(1):86–9.
67. WARK PA, Lau R, Norat T, Kampman E. **Ingestão de magnésio e risco de tumor colorretal: um estudo de caso-controle e meta-análise.** Am J Clin Nutr. 2012; 96(3):622–31.
68. MA E, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Takachi R, et al. **A alta ingestão dietética de magnésio pode diminuir o risco de câncer colorretal em homens japoneses.** J Nutr. 2010; 140(4):779–85.
69. CHIU HF, Tsai SS, Wu TN, Yang CY. **Câncer de cólon e conteúdo de nitratos e magnésio na água potável.** Magnes Res. 2010; 23(2):81–9.
70. DAI Q, Shrubsole MJ, Ness RM, Schlundt D, Cai Q, Smalley WE, et al. **A relação da ingestão de magnésio e cálcio e um polimorfismo genético no transportador de magnésio com o risco de neoplasia colorretal.** Am J Clin Nutr. 2007; 86(3):743–51.
71. MAHABIR S, Wei Q, Barrera SL, Dong YQ, Etzel CJ, Spitz MR, et al. **Magnésio dietético e capacidade de reparo de DNA como fatores de risco para câncer de pulmão.** Carcinogênese. 2008; 29(5):949–56.

72. LEIDI M, Wolf F, Maier JA. **Magnésio e câncer: mais perguntas do que respostas.** Magnésio no sistema nervoso central. 2011;217.
73. NIELSEN FH. **Magnésio, inflamação e obesidade em doenças crônicas.** Nutr Rev. 2010; 68(6):333–40.
74. LINOWIECKA K, Foksinski M, Brożyna AA. **Transportadores de vitamina C e suas implicações na carcinogênese.** Nutrientes. 2020; 12(12).
75. CHO S, Chae JS, Shin H, Shin Y, Kim Y, Kil EJ, et al. **Efeito anticancerígeno aprimorado da adição de magnésio à terapia com vitamina C: inibição da resposta hormética pela ativação de SVCT-2.** Transl Oncol. 2020; 13(2):401–9.
76. LI T, Yu Y, Shi H, Cao Y, Liu X, Hao Z, et al. **O magnésio em combinação com o ácido valpróico suprimiu a proliferação e migração de células cancerígenas da bexiga humana.** Oncol frontal. 2020; 10: 589112.
77. SANTOS JM, Hussain F. **O cloreto de magnésio aumenta a apoptose e diminui a migração de células cancerígenas da próstata.** Funct Foods Health Dis. 2018; 8(1):62–78.
78. SADIGHI Akha AA. **Envelhecimento e sistema imunológico: uma visão geral.** J Métodos Imunol. 2018; 463:21–6.
79. KENNEDY JL, Haberling DL, Huang CC, Lessa FC, Lucero DE, Daskalakis DC, et al. **Hospitalizações por doenças infecciosas: Estados Unidos, 2001 a 2014.** Peito. 2019; 156(2):255–68.
80. AGARWAL S, Busse PJ. **Imunossenescência inata e adaptativa.** Ann Alergia Asma Imunol. 2010; 104(3):183–90.
81. CASTLE SC, Uyemura K, Fulop T, Makinodan T. **Resistência do hospedeiro e respostas imunes em idade avançada.** Clin Geriatr Med. 2007; 23(3):463–79.
82. BERNARDINI D, Nasulewic A, Mazur A, Maier JA. **Magnésio e células endoteliais microvasculares: um papel na inflamação e angiogênese.** Frente Biosci. 2005; 10:1177–82.
83. GIACCONI R, Muti E, Malavolta M, Cipriano C, Costarelli L, Bernardini G, et al. **O polimorfismo +838 C/G MT2A, metais e a resposta inflamatória/imune na estenose da artéria carótida em idosos.** Mol Med. 2007; 13(7–8):388–95.
84. RUDE RK, Gruber HE, Norton HJ, Wei LY, Frausto A, Kilburn J. **A redução do magnésio dietético em apenas 50% no rato interrompe o metabolismo ósseo e mineral.** Osteoporos Int. 2006; 17(7):1022–32.



85. ADRIAN M, Chanut E, Laurant P, Gaume V, Berthelot A. **Uma dieta moderada e deficiente em magnésio a longo prazo agrava os riscos cardiovasculares associados ao envelhecimento e aumenta a mortalidade em ratos.** J Hypertens. 2008; 26(1):44–52.
86. BLACHE D, Devaux S, Joubert O, Loreau N, Schneider M, Durand P, et al. **A dieta moderada com deficiência de magnésio a longo prazo mostra relações entre pressão arterial, inflamação e defesa contra o estresse oxidativo em ratos idosos.** Radic Biol Livre Med. 2006; 41(2):277–84.
87. CHACKO SA, Song Y, Nathan L, Tinker L, de Boer IH, Tylavsky F, et al. **Relações da ingestão dietética de magnésio com biomarcadores de inflamação e disfunção endotelial em uma coorte etnicamente diversa de mulheres pós-menopausa. Cuidados com o diabetes.** 2010; 33(2):304–10.
88. CASTIGLIONI S, Cazzaniga A, Maier JA. **Interação potencial entre NFκB e PPARγ em células endoteliais microvasculares dérmicas humanas cultivadas em baixo teor de magnésio.** Magnes Res. 2014; 27(2):86–93.
89. WEGLICKI WB, Phillips TM, Freedman AM, Cassidy MM, Dickens BF. **A deficiência de magnésio eleva os níveis circulantes de citocinas inflamatórias e endotelina.** Mol Cell Biochem. 1992; 110(2):169–73.
90. WOLF FI, Trapani V, Simonacci M, Ferré S, Maier JA. **Deficiência de magnésio e disfunção endotelial: o estresse oxidativo está envolvido?** Magnes Res. 2008; 21(1):58–64.
91. ROWE BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. **Tratamento intravenoso com sulfato de magnésio para asma aguda no pronto-socorro: uma revisão sistemática da literatura.** Ann Emerg Med. 2000; 36(3):181–90.
92. KEW KM, Kirtchuk L, Michell CI. **Sulfato de magnésio intravenoso para o tratamento de adultos com asma aguda no pronto-socorro.** Sistema de banco de dados Cochrane Rev. 2014; 5: Cd010909.
93. MALPUECH-BRUGÈRE C, Nowacki W, Daveau M, Gueux E, Linard C, Rock E, et al. **Resposta inflamatória após deficiência aguda de magnésio no rato.** Biochim Biophys Acta. 2000; 1501(2–3):91–8.
94. DIBABA DT, Xun P, He K. **A ingestão dietética de magnésio está inversamente associada aos níveis séricos de proteína C reativa: meta-análise e revisão sistemática.** Eur J Clin Nutr. 2014; 68(4):510–6.

95. WALLACE TC. **Combate ao COVID-19 e construção de resistência imunológica: um papel potencial para a nutrição de magnésio?** J Am Coll Nutr. 2020; 39(8):685–93.
96. ZENG HL, Yang Q, Yuan P, Wang X, Cheng L. **Associações de metais/metaloídes essenciais e tóxicos no sangue total com gravidade da doença e mortalidade em pacientes com COVID-19.** Faseb J. 2021; 35(3): e21392.
97. GUNAY S, Caliskan S, Sigirli D. **Relação da magneemia com danos miocárdicos e mortalidade em pacientes com COVID-19.** Magnes Res. 2021; 34(3):93–102.
98. ZHU L, Bao X, Bi J, Lin Y, Shan C, Fan X, et al. **Magnésio sérico em pacientes com síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 de Wuhan.** China Magnes Res. 2021; 34(3):103–13.
99. ALAMDARI NM, Afaghi S, Rahimi FS, Tarki FE, Tavana S, Zali A, et al. **Fatores de risco de mortalidade entre pacientes hospitalizados com COVID-19 em um grande centro de referência no Irã.** Tohoku J Exp Med. 2020; 252(1):73–84.
100. HANSEN BA, Bruserud Ø. **Hipomagneemia em pacientes críticos.** J Terapia Intensiva. 2018; 6(1):21.
101. IOTTI S, Wolf F, Mazur A, Maier JA. **A pandemia COVID-19: existe um papel para o magnésio? Hipóteses e perspectivas.** Magnes Res. 2020; 33(2):21–7.
102. ZITTERMANN A. **Déficit de magnésio - causa negligenciada do baixo nível de vitamina D?** BMC Med. 2013; 11(1):229.
103. GUPTA AA, Shekatkar M, Raj AT, Kheur S. **Papel potencial do magnésio na iniciação e progressão do câncer.** Pathol Oncol Res. 2020; 26:2001–2.
104. ZITTERMANN A. **Déficit de magnésio - causa negligenciada do baixo nível de vitamina D?** BMC Med. 2013; 11(1):229.

 **Nota do editor**

*A Springer Nature permanece neutra em relação a reivindicações jurisdicionais em mapas publicados e afiliações institucionais.*

\*Correspondência:  
Farzad Taghizadeh-Hesary  
Farzad189@gmail.com; [taghizadeh\\_hesary.f@iums.ac.ir](mailto:taghizadeh_hesary.f@iums.ac.ir)  
A lista completa de informações do autor está disponível no final do artigo



© O(s) autor(es) 2023, publicação corrigida 2023. **Acesso aberto** Este artigo está licenciado sob uma Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê o devido crédito ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um link para a licença Creative Commons e indique se as alterações foram feitas. As imagens ou outro material de terceiros neste artigo estão incluídos na licença Creative Commons do artigo, salvo indicação em contrário em uma linha de crédito para o material. Se o material não estiver incluído na licença Creative Commons do artigo e o uso pretendido não for permitido por regulamentação legal ou exceder o uso permitido, você precisará obter permissão diretamente do detentor dos direitos autorais. Para ver uma cópia desta licença, visite <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. A isenção de Dedicção ao Domínio Público Creative Commons (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica-se aos dados disponibilizados neste artigo, salvo indicação em contrário em uma linha de crédito aos dados.

❖ *Estudo 01*