



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO MULTIDISCIPLINAR UFRJ – MACAÉ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



RAQUEL DE LÉO OLIVEIRA DAFLON

**POTENCIAL DO MAGNÉSIO COMO COADJUVANTE TERAPÊUTICO NO
TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE TRANSTORNOS MENTAIS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA.**

MACAÉ – RJ
2022

RAQUEL DE LEO OLIVEIRA DAFLON

**POTENCIAL DO MAGNÉSIO COMO COADJUVANTE TERAPÊUTICO NO
TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE TRANSTORNOS MENTAIS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Farmácia da Universidade Federal
do Rio de Janeiro – Centro Multidisciplinar
UFRJ - Macaé como requisito para obtenção
do título de farmacêutico

Orientadora: Prof. Juliana Tomaz Pacheco
Latini

MACAÉ - RJ

2022

CIP - Catalogação na Publicação

D124

Daflon, Raquel de Léo Oliveira

Potencial do magnésio como coadjuvante terapêutico no tratamento e prevenção de transtorno mentais: uma revisão sistemática / Raquel de Léo Oliveira - Macaé, 2022.

71 f.

Orientador(a): Juliana Tomaz Pacheco Latini .

Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Farmacêuticas, Bacharel em Farmácia, 2022.

1. Magnésio. 2. Suplementação. 3. Transtornos mentais. I. Latini, Juliana Tomaz Pacheco, orient. II. Título.

CDD 615

RAQUEL DE LÉO OLIVEIRA DAFLON

**POTENCIAL DO MAGNÉSIO COMO COADJUVANTE TERAPÊUTICO NO
TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE TRANSTORNOS MENTAIS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA.**

Trabalho de conclusão de curso (TCC) defendido e aprovado como requisito para
obtenção do título de farmacêutico.

Macaé, 25 de maio de 2022

Comissão avaliadora:

Prof. Dra. Juliana Tomaz Pacheco Latini (Presidente da banca)

Centro Multidisciplinar UFRJ – Macaé

<http://lattes.cnpq.br/4232978216805700>

Prof. Dra. Jéssica Chaves Rivas

Centro Multidisciplinar UFRJ – Macaé

<http://lattes.cnpq.br/7294077003342952>

Prof. Dra. Isabela Villarinho de Paula Lobo

Instituto de Biodiversidade e Sustentabilidade - NUPEM

<http://lattes.cnpq.br/9158363161804047>

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, à Deus pelo dom da vida, toda proteção, tantas graças, bênçãos e realizações.

À minha mãe, familiares, amigos, e em especial meu namorado, Ian Gomes, por todo amor, incentivo e aprendizado.

À minha orientadora, Juliana Latini, pela ajuda, orientação, dedicação e ensinamentos.

Por fim, e mais importante, agradeço e dedico esse trabalho em memória do meu padrasto, Abel Ferreira, por ter me proporcionado toda base necessária para chegar até aqui e por sempre ter cuidado de mim como um verdadeiro pai. E agora, do céu, por ser o meu anjo da guarda. Minha gratidão, por ti, será eterna, Bebel!

“Deixa Deus com seu mundo.”
(Abel Ferreira)

RESUMO

Introdução: O magnésio (Mg^{2+}) é considerado um mineral essencial por estar envolvido em muitas funções do corpo humano. Uma baixa ingestão do mesmo pode estar relacionada a diversos transtornos mentais, que frequentemente afetam uma parcela significativa da população mundial. Com a pandemia da COVID-19, os transtornos mentais foram demasiadamente relatados na literatura, porque além da saúde física, a saúde mental também foi bastante afetada. Como consequência, houve um aumento significativo no uso de medicamentos controlados, o que é bastante preocupante, uma vez que são medicamentos com potencial para efeitos adversos significativos. **Justificativa:** Perante isto, torna-se desejável novas possibilidades terapêuticas associadas a suplementação do Mg^{2+} para o tratamento desses transtornos. **Objetivo:** Logo, tem-se por objetivo verificar, através de uma revisão sistemática na literatura, se o Mg^{2+} possui potencial como coadjuvante terapêutico para o tratamento e prevenção de transtornos mentais, a fim de elucidar possíveis dúvidas e atribuir aos profissionais especializados, subsídios para fazer a orientação sobre a suplementação do mesmo. **Metodologia:** Foi feito um levantamento bibliográfico nas bases de dados periódicos CAPES e PubMed, utilizou-se como palavras-chave: magnesium supplementation AND (mental diseases OR mental disorders OR psychiatric disorders OR psychosis OR psychotic disorders OR depression OR bipolar disorder OR major depressive disorder OR anxiety disorder OR autism). Os artigos foram selecionados no intervalo de 2011 a 2022, excluindo-se artigos duplicados, de revisão, que utilizaram animais, e que não investigaram os efeitos do Mg^{2+} nos transtornos mentais. Os assuntos foram dispostos em tópicos para composição do referencial teórico e foram construídos quadros referentes aos artigos para discussão dos resultados. **Resultados e discussão:** Foi encontrado um total de 813 artigos. Considerando os critérios de exclusão, foram selecionados 25. 7 artigos mostraram uma associação significativa entre a baixa ingestão do Mg^{2+} e a depressão. 4 artigos relataram uma melhora nos sintomas depressivos após suplementação com Mg^{2+} . 1 observou efeito sinérgico do Mg^{2+} junto com um antidepressivo 1 artigo indicou alterações nas concentrações de Mg^{2+} no hipocampo de vítimas de suicídio relacionados a depressão. 2 artigos relacionaram a deficiência de Mg^{2+} no desenvolvimento de comportamento ansioso. 2 artigos relataram melhora na ansiedade após suplementação com Mg^{2+} . 2 artigos relacionaram os níveis de Mg^{2+} com a cognição em pacientes com Alzheimer. 3 artigos mostraram a eficácia da suplementação do Mg^{2+} no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) enquanto 1 mostrou níveis de Mg^{2+} baixos em pacientes com TDAH. 1 artigo mostrou benefícios na suplementação do Mg^{2+} no Transtorno do espectro autista (TEA) enquanto 1 mencionou níveis baixos de Mg^{2+} capilar no cabelo de crianças autistas. **Conclusão:** Estudos relataram o potencial do Mg^{2+} frente à depressão, ansiedade, TDAH, TEA e Alzheimer podendo ser um potencial coadjuvante no tratamento e prevenção desses transtornos, porém são necessários mais estudos para avaliar a eficácia da suplementação isoladamente ou em conjunto com outros medicamentos, a fim de estabelecer seu uso correto.

Palavras-chave: magnésio, suplementação, transtornos mentais.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Principais fontes de alimentos do Mg^{2+} , contendo o grupo (1) alto teor, grupo (2) médio teor e grupo (3) baixo teor.....	14
Figura 2 – Processo metodológico da revisão bibliográfica sistemática abordada no trabalho.	19
Figura 3 – (a) Etapas da transmissão sináptica química. (b) Etapas envolvidas na geração de potencial de ação pós-sináptico.	21
Figura 4 – Interação do glutamato com seus receptores.....	22
Figura 5 – Bloqueio do Mg^{2+} no NMDAR.	23
Figura 6 – Mecanismos do efeito antidepressivo do Mg^{2+}	26
Figura 7 – Alterações patológicas em cérebros com Alzheimer em comparação com cérebros normais.....	27
Figura 8 – (A) Sítios de clivagem das proteases na APP. (B) Clivagem da APP por α -secretase e β -secretase.	30
Figura 9 – Efeito protetor do Mg^{2+} na doença de Alzheimer.....	31
Figura 10 – Relação do número de estudos encontrados com os sinais e sintomas de adoecimento mental relatados em uma revisão da literatura.	33
Figura 11 – Evolução mensal do consumo de ansiolíticos de 2016 a 2020.	36
Figura 13 – Resumo da busca e seleção de dados.....	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais funções do Mg^{2+} no corpo humano.	13
Quadro 2 – Estudos que abordam o potencial do Mg^{2+} na depressão.	40
Quadro 3 – Estudos que abordam o potencial do Mg^{2+} na ansiedade.....	48
Quadro 4 – Estudos que abordam o potencial do Mg^{2+} no Alzheimer.....	51
Quadro 5 – Estudos que abordam o potencial do Mg^{2+} no TDAH.	53
Quadro 6 – Estudos que abordam o potencial do Mg^{2+} no TEA.	56

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Porcentagem de artigos selecionados de cada transtorno mental.39

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A β	Beta-amiloide
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AMPA	Receptor ácido-amino3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4-propiónico
APP	Proteína precursora de amiloide
ATP	Adenosina trifosfato
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
Ca ²⁺	Cálcio
CTF α	Fragmento C-terminal α
CTF β	Fragmento C-terminal β
DALY	Disability Adjusted Life Years
ERK1/2	Proteína quinase regulada por sinal extracelular 1 e 2
GABA _A	Ácido gama-aminobutírico A
GSK-3 β	Glicogênio sintase quinase 3-beta
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
IFN- γ	Interferon gama
IL-1 β	Interleucina 1-beta
KAR	Receptor de cainato
K ⁺	Potássio
LCR	Líquido cefalorraquidiano
Mg ²⁺	Magnésio

MgCl ₂	Cloreto de magnésio
MgT	Magnésio-L-treonato
NMDAR	Receptor N-metil D-Aspartato
PCR	Proteína C reativa
sAPP α	APP- α solúvel
sAPP β	APP- β solúvel
SNC	Sistema Nervoso Central
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade
TEA	Transtorno do espectro autista
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	JUSTIFICATIVA	17
3	OBJETIVOS	17
	3.1 OBJETIVO GERAL.....	17
	3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
4	METODOLOGIA	18
5	REFERENCIAL TEÓRICO	20
	5.1 NEUROTRANSMISSÃO E O PAPEL DO Mg ²⁺ NO ENCÉFALO	20
	5.2 RELAÇÃO DO Mg ²⁺ COM OS TRANSTORNOS MENTAIS.	24
	5.2.1 Transtornos de depressão e ansiedade	24
	5.2.2 Alzheimer	27
	5.2.3 TDAH e TEA	31
	5.3 COVID-19 E O IMPACTO NOS TRANSTORNOS MENTAIS	32
	5.4 AUMENTO NO USO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA TRATAR OS TRANSTORNOS MENTAIS NA PANDEMIA.....	35
	5.5 PRINCIPAIS FORMAS DE SUPLEMENTAÇÃO DO Mg ²⁺	37
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
	6.1 BUSCA E SELEÇÃO DE DADOS.....	38
	6.2 Mg ²⁺ NA DEPRESSÃO E ANSIEDADE.....	39
	6.3 Mg ²⁺ NO ALZHEIMER	51
	6.4 Mg ²⁺ NO TDAH E TEA	52
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

1 INTRODUÇÃO

Os eletrólitos têm papel fundamental na manutenção da homeostase do corpo humano (NATOCHIN, 2018). Dentre eles, o magnésio (Mg^{2+}), subsequente ao potássio (K^+), é o segundo íon mineral mais abundante, que está envolvido em praticamente todos os principais processos metabólicos, sendo cofator em diversas reações enzimáticas, como síntese de DNA, proteínas e metabolismo energético (COSTELLO, WALLACE e ROSANOFF, 2016). Além disso, ele é um bloqueador dos canais de cálcio (Ca^{2+}) e tem participação importante na estabilidade das membranas excitáveis, na regulação do ritmo cardíaco, na transmissão neuronal e na função neuromuscular, sendo, portanto, essencial à existência da vida (PICKERING, MAZUR, *et al.*, 2020) O quadro 1 resume as principais funções do Mg^{2+} no corpo humano.

Quadro 1 – Principais funções do Mg^{2+} no corpo humano.

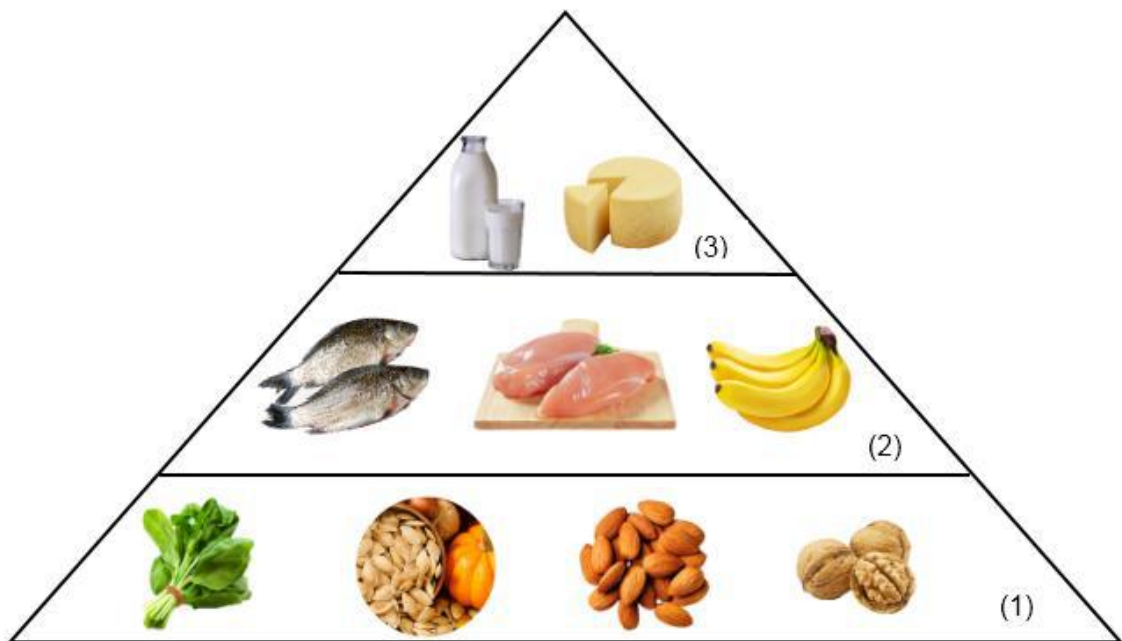
Funções do Mg^{2+}
Cofator em reações enzimáticas – Está envolvido em mais de 300 reações metabólicas essenciais como, por exemplo, as reações dependentes de adenosina trifosfato (ATP).
Produção de energia – Decomposição e utilização energética de carboidratos, proteínas e gorduras no metabolismo intermediário, por exemplo, fosforilação da cadeia respiratória, glicólise.
Ativação enzimática – Por exemplo, ATP sintase mitocondrial, Na^+/K^+ ATPase, hexoquinase, creatina quinase, adenilato ciclase, fosfofrutoquinase.
Antagonista de Ca^{2+} – Controle do influxo de Ca^{2+} na membrana celular: contração/relaxamento muscular, liberação de neurotransmissores, manutenção e estabilização da fisiologia da membrana.
Sistema cardiovascular – Regulação do movimento do K^+ nas células miocárdicas, proteção contra o estresse, vasodilatação das artérias coronárias e periféricas, redução da agregação plaquetária.
Função de membrana – Fluxo de eletrólitos transmembrana, transporte ativo de K^+ e Ca^{2+} através das membranas celulares, regulação da adesão celular e migração celular.

Fonte: Adaptado de (GROBER, SCHMIDT e KISTERS, 2015).

O Mg^{2+} pode ser adquirido através da ingestão de uma gama de alimentos vegetais, animais e bebidas, contudo em diferentes teores (MIRMIRAN, BIDAR, *et al.*, 2012). Enquanto que laticínios e bebidas apresentam baixas quantidades, peixes, carnes e frutas têm níveis intermediários, já as folhas verdes, como o espinafre, sementes de abóbora, cereais integrais, nozes e amêndoas apresentam maiores

quantidades, sendo considerados as principais fontes (figura 1) (NATIONAL, 2013). Todavia, cerca de 50% desse mineral é perdido durante o processo de cozimento, e até 80% durante o refinamento de grãos (CHOI e WEAVER, 2017). Devido a isso, somado ao aumento da ingestão de alimentos processados e fast-food, que são carentes desse mineral, a ingestão do Mg^{2+} está caindo cada vez mais (CROSBY, ELIN, *et al.*, 2013), ficando abaixo da dose diária recomendada, que varia de 310 a 420 mg/dia, a depender da idade e sexo (NATIONAL, 2019).

Figura 1 – Principais fontes de alimentos do Mg^{2+} , contendo o grupo (1) alto teor, grupo (2) médio teor e grupo (3) baixo teor.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Além disso, alimentos ricos em oxalatos, fosfatos e fitatos diminuem a absorção do Mg^{2+} , assim como elevados níveis de proteínas, álcool, cafeína, sódio (Na^{2+}) e Ca^{2+} aumentam sua excreção renal (SEVERO, MORAIS, *et al.*, 2015). O uso de certos medicamentos, como inibidores da bomba de prótons, diuréticos, derivados de platina, antimicrobianos e até estresse crônico, também contribuem para um balanço negativo desse íon (WOLF, 2017). Desse modo, todos esses fatores que diminuem sua biodisponibilidade, contribuem para a hipomagnesia.

A hipomagnesia é caracterizada pela concentração plasmática do Mg^{2+} , abaixo de 1,6 mg/dL ou 0,66 mmol, contudo os sinais e sintomas mais significativos aparecem quando os níveis séricos chegam abaixo de 1,2 mg/dL ou 0,5 mmol (PHAM, PHAM, *et al.*, 2014). Como o Mg^{2+} é importante para diversos processos do corpo humano e

células de órgãos como coração, músculos e encéfalo, que requerem intensa atividade metabólica, uma baixa concentração desse íon, logo compromete o funcionamento desses órgãos. Isso fica evidente através dos sinais e sintomas como fadiga, tremores, câibras, formigamento nas mãos, fraqueza, palpitações cardíacas, batimento irregular, inquietação, irritabilidade, atenção e concentração prejudicados, hiperatividade mental e física e ansiedade (BLASZCZYK e CHODAK, 2013).

Com prevalência de até 15% na população geral, a hipomagnesia é bastante comum, podendo chegar em até 65% em pacientes internados com terapia intensiva. Por outro lado, a hipermagnesia, caracterizada pelo aumento da ingestão e absorção intestinal do Mg^{2+} , é mais incomum de acontecer, contudo quando ocorre os sinais e sintomas associados são: hipotensão, náuseas, vômitos, alterações eletrocardiográficas e comprometimento neurológico. Em níveis muito elevados de intoxicação podem ocorrer paralisia respiratória, bloqueio cardíaco completo, coma e choque (BLAINE, CHONCHOL e LEVI, 2015).

Como mencionado anteriormente, o Mg^{2+} é requerido para órgãos essenciais do corpo humano, como o encéfalo. Devido a isso, baixas concentrações do mesmo, podem estar relacionadas a diversos transtornos mentais. Foi relatado em um estudo, por exemplo, que camundongos com deficiência de Mg^{2+} exibiram comportamento relacionado à ansiedade (SARTORI, WHITTLE, *et al.*, 2012). POCHWAT *et al.* (2014) relataram ainda, atividade antidepressiva do Mg^{2+} em modelo de estresse crônico leve de depressão em ratos (POCHWAT, SZEWCZYK, *et al.*, 2014).

No geral, os transtornos mentais afetam uma parcela significativa da população mundial. Em 2016, cerca de mais de um bilhão de pessoas foram afetadas por esses transtornos, o que representa cerca de 16% da população geral. Ainda nesse ano devido a esses transtornos mentais, foram perdidos aproximadamente, 162,5 milhões de DALYs (REHM e SHIELD, 2019), um dos indicadores de carga global de doenças, do inglês, disability-adjusted life years, que quer dizer anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, que mede simultaneamente, o efeito da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos indivíduos, sendo 1 DALY equivalente a 1 ano de vida sadia perdido (WHO, 2019). Esse valor corresponde a 6,8% de todos os DALYs nesse ano. De modo geral, em torno de dois terços dos DALYs de transtornos mentais são provocados por transtornos depressivos, de ansiedade e uso de drogas e álcool. Sendo respectivamente, as taxas gerais

ajustadas por idade de 598, 375, 276 e 220 DALYs por 100 mil habitantes (REHM e SHIELD, 2019).

A partir do final do ano de 2019 devido a pandemia da COVID-19, que surgiu com a disseminação do vírus SARS-CoV-2, esses transtornos mentais foram demasiadamente relatados na literatura. Isso porque apesar de ser uma doença infecciosa com complicações na saúde física, o bem-estar e a saúde mental também foram bastante afetados, uma vez que, o medo e a angústia com a falta de vacina ou tratamento eficaz, a segurança pessoal, de amigos e familiares e implicações socioeconômicas, como o desemprego, foram palco de um cenário assustador para população mundial (HOSSAIN, TASNIM, *et al.*, 2020). Além disso, em virtude do isolamento social devido a quarentena, quadros como depressão, pânico, estresse pós-traumático, baixa autoestima e transtornos de humor, sono e de ansiedade, são altamente prevalentes (HOSSAIN, SULTANA e PUROHIT, 2020). Como efeito da ansiedade, por exemplo, as pessoas tendem a consumir mais alimentos com alto teor de energia, geralmente ricos em açúcar e gordura, esse hábito pode contribuir para o ganho de peso, que está associado ao risco de desenvolver obesidade, altamente relacionada à inflamação crônica, sendo fator de risco para doenças cardiovasculares, que aumentam as complicações mais sérias da COVID-19 (MATTIOLI, SCIOMER, *et al.*, 2020). De acordo com isso, infere-se que esses fatores podem ter vários impactos na saúde física, e principalmente mental, da população mundial (HOSSAIN, SULTANA e PUROHIT, 2020).

Como consequência desse cenário, houve um aumento significativo no uso de medicamentos antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos e opioides, o que é bastante preocupante, uma vez que são medicamentos com potencial para efeitos adversos significantes (CAMPITELLI, BRONSKILL, *et al.*, 2021). Diante disso, pode ser que o Mg^{2+} tenha um importante papel nesse cenário, uma vez que é considerado um mineral natural presente no corpo humano e nos alimentos, e que possivelmente tem potencial para ser usado como coadjuvante terapêutico no tratamento e prevenção desses transtornos mentais.

2 JUSTIFICATIVA

Considerando que os transtornos mentais têm um impacto considerável na população mundial, e que foram intensificados com a pandemia da COVID-19 com consequente aumento significativo no uso de medicamentos controlados, que possuem potencial para efeitos adversos significantes, torna-se desejável novas possibilidades terapêuticas para trata-los. Logo, tendo em vista que a deficiência do Mg^{2+} pode estar relacionada com os transtornos mentais, se faz necessário estudos sobre a suplementação desse mineral, como possível coadjuvante terapêutico no tratamento e prevenção desses transtornos. Espera-se com esse estudo encontrar uma associação entre a baixa ingestão do Mg^{2+} e a incidência de transtornos mentais.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar, através de uma revisão sistemática na literatura, se o Mg^{2+} possui potencial como coadjuvante terapêutico no tratamento e prevenção de transtornos mentais, a fim de elucidar possíveis dúvidas e atribuir aos profissionais especializados, subsídios para fazer a orientação sobre a suplementação do mesmo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para que o objetivo geral seja alcançado, são requeridos alguns objetivos específicos, que são:

- Compreender as principais funções do Mg^{2+} no encéfalo.
- Verificar a relação do Mg^{2+} com os transtornos mentais.
- Descrever os principais transtornos mentais que afetam a população mundial.
- Observar se a pandemia da COVID-19 influenciou nos transtornos mentais.
- Elucidar se houve um aumento, com a pandemia da COVID-19, no uso de medicamentos utilizados para tratar os transtornos mentais.
- Verificar as principais formas de suplementação do Mg^{2+} .
- Discutir sobre o potencial do Mg^{2+} como coadjuvante terapêutico no tratamento e prevenção dos transtornos mentais.

4 METODOLOGIA

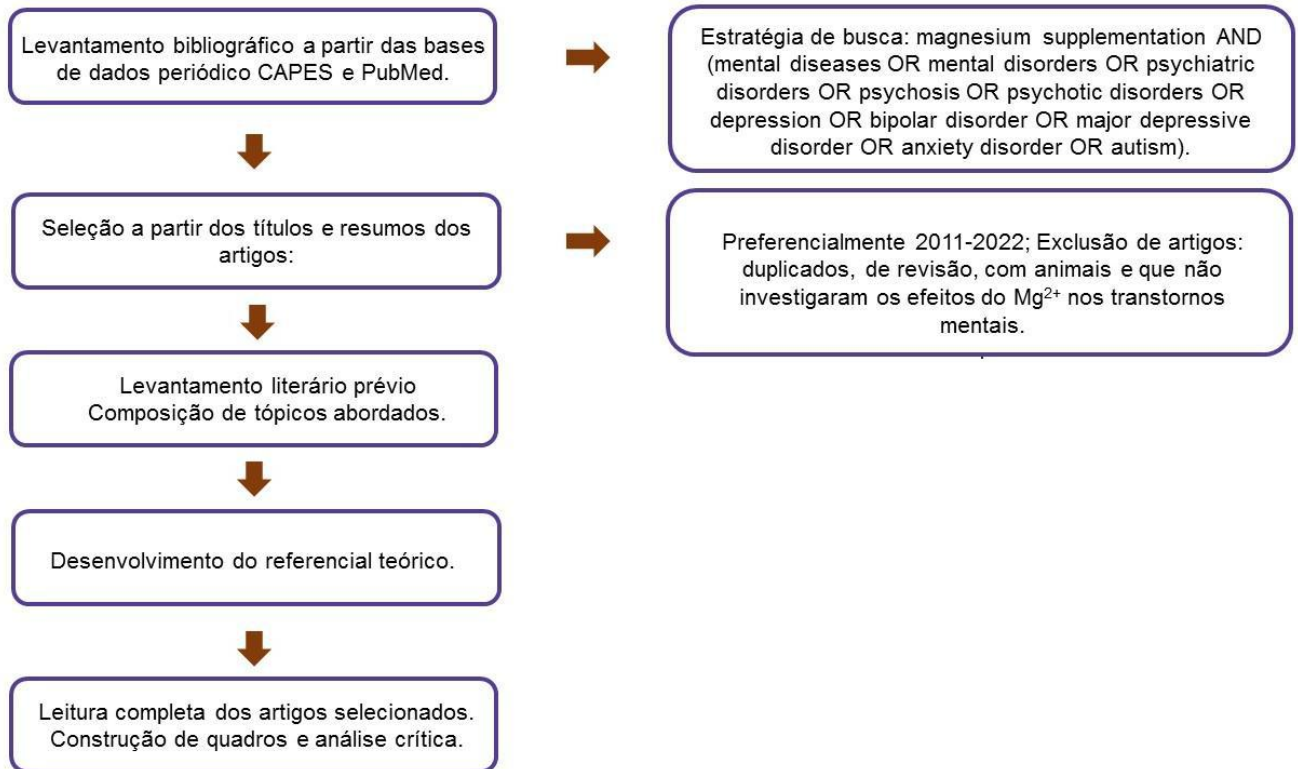
Como recurso metodológico, foi utilizado neste estudo, a revisão bibliográfica sistemática, que consiste em uma síntese de estudos que possui objetivos e métodos evidenciados e uma metodologia clara e reproduzível (BOTELHO, 2011). Com o intuito de responder uma problemática primordial, no caso: O Mg^{2+} tem potencial para coadjuvante terapêutico no tratamento e prevenção de transtornos mentais? Para tal, foi feito um levantamento bibliográfico a partir das bases de dados periódicos CAPES e PubMed, de julho de 2021 a maio de 2022. A busca foi conduzida em inglês, utilizando operadores booleano AND e OR com as palavras chaves: magnesium supplementation AND (mental diseases OR mental disorders OR psychiatric disorders OR psychosis OR psychotic disorders OR depression OR bipolar disorder OR major depressive disorder OR anxiety disorder OR autism).

Como critério de escolha, os artigos foram pré-selecionados, inicialmente, de acordo com o ano de publicação, preferencialmente, no intervalo de 2011 a 2022, assegurando obter dados mais recentes e atualizados. Em seguida, foi feita a seleção a partir da leitura dos títulos e resumos dos artigos. Estudos duplicados, de revisão, que utilizaram animais, e que não investigaram os efeitos do Mg^{2+} nos transtornos mentais foram descartados. Os artigos foram anexados no gerenciador de referências, Mendeley, que permitiu fazer a organização dos documentos, anotações e marcações de trechos importantes.

Após um levantamento literário prévio, alguns assuntos pertinentes foram dispostos em tópicos para composição do referencial teórico, e a partir dos artigos selecionados, para elaboração dos resultados, foram construídos quadros contendo informações dos artigos. Com isso, de acordo com os quadros e informações encontradas, a partir do levantamento bibliográfico, uma análise pôde ser descrita.

A metodologia aplicada nesta revisão é ilustrada na figura 2 e segue a descrição de revisão bibliográfica sistemática integrativa tratada por Botelho *et. al* (2011).

Figura 2 – Processo metodológico da revisão bibliográfica sistemática abordada no trabalho.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

5 REFERENCIAL TEÓRICO

5.1 NEUROTRANSMISSÃO E O PAPEL DO Mg^{2+} NO ENCÉFALO

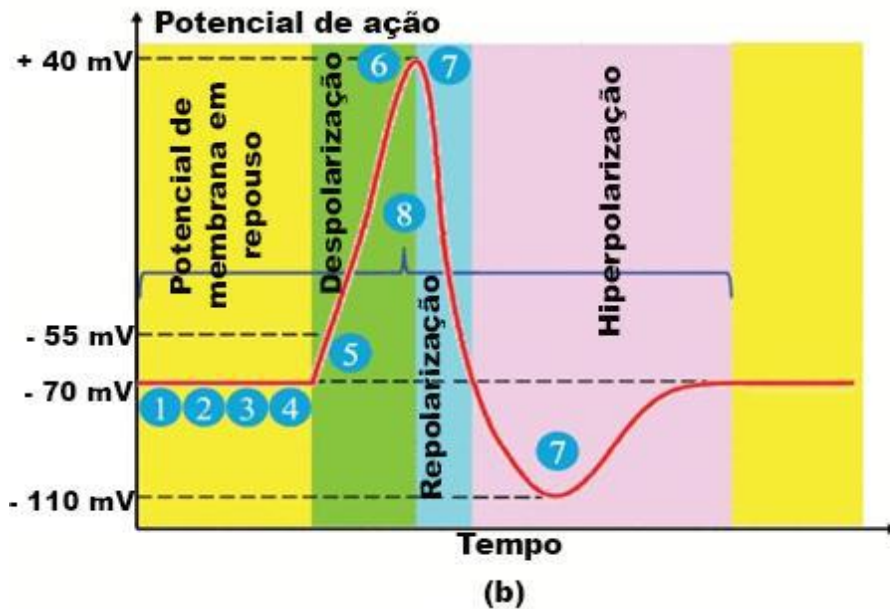
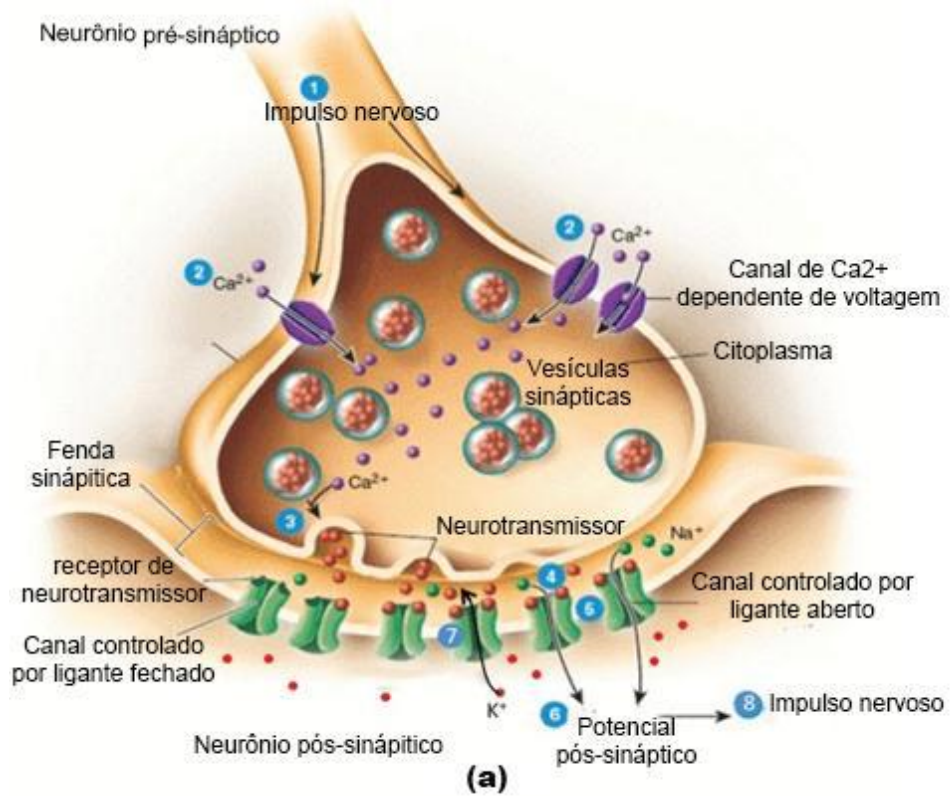
Os neurônios são células excitáveis que processam e transmitem sinais eletroquímicos para outros neurônios. Essa comunicação é feita através da transmissão sináptica química que transmite um sinal eletroquímico, mais conhecido como potencial de ação, esse potencial serve como um sinal para o controle do influxo de Ca^{2+} e liberação de neurotransmissores (SULLIVAN e SCHWEIZER, 2015).

A transmissão sináptica química é iniciada quando o potencial de ação que é gerado no axônio do neurônio pré-sináptico chega no terminal axonal do mesmo (1). Com isso, o potencial de membrana é alterado, gerando abertura dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem da membrana pré-sináptica, permitindo assim o influxo de Ca^{2+} no neurônio pré-sináptico (2). Os íons de Ca^{2+} se ligam com as vesículas sinápticas e as fundem com a membrana plasmática do neurônio pré-sináptico, fazendo com que ocorra a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica (3) (WANG e DUDKO, 2021). Os neurotransmissores difusos se ligam aos receptores dependentes de ligantes específicos dos dendritos pós-sinápticos (4), e essa ligação faz com que canais iônicos específicos de Na^{2+} sejam abertos (5) e devido o gradiente de concentração, ocorre o influxo de Na^{2+} para o neurônio pós-sináptico. Esse influxo de Na^{2+} despolariza a membrana celular e aumenta o potencial da mesma (6) fazendo com que ela saia do potencial de repouso, em torno de - 70 mV. Se esse aumento for o suficiente para atingir o limiar de ação, em torno de - 55 mV, ocorre um impulso elétrico (SUDHOF, 2013).

Conforme o potencial de membrana atinge o pico de tensão, em torno de + 40 mV, os canais de Na^{2+} começam se fechar, enquanto os canais de K^+ começam se abrir (7), fazendo com que ocorra um efluxo de K^+ devido o gradiente de concentração, diminuindo assim o potencial de ação, esse fenômeno é conhecido como repolarização. Devido a permeabilidade do canal de K^+ ser maior do que o canal de Na^{2+} , a membrana continua se repolarizando ao passo de ultrapassar seu potencial de repouso, isso gera um fenômeno chamado hiperpolarização, que ocorre em torno de - 110 mV. Logo, o potencial de membrana se recupera e estabiliza, voltando para seu potencial de repouso. A geração do potencial de ação pós sináptico (8) é proporcional a liberação de neurotransmissor e sensibilização do receptor do neurônio pós-sináptico. As etapas da transmissão sináptica química podem ser observadas na

figura 3a, bem como a geração do potencial de ação na figura 3b. (MANNAN, ADHIKARI, *et al.*, 2019)

Figura 3 – (a) Etapas da transmissão sináptica química. (b) Etapas envolvidas na geração de potencial de ação pós-sináptico.

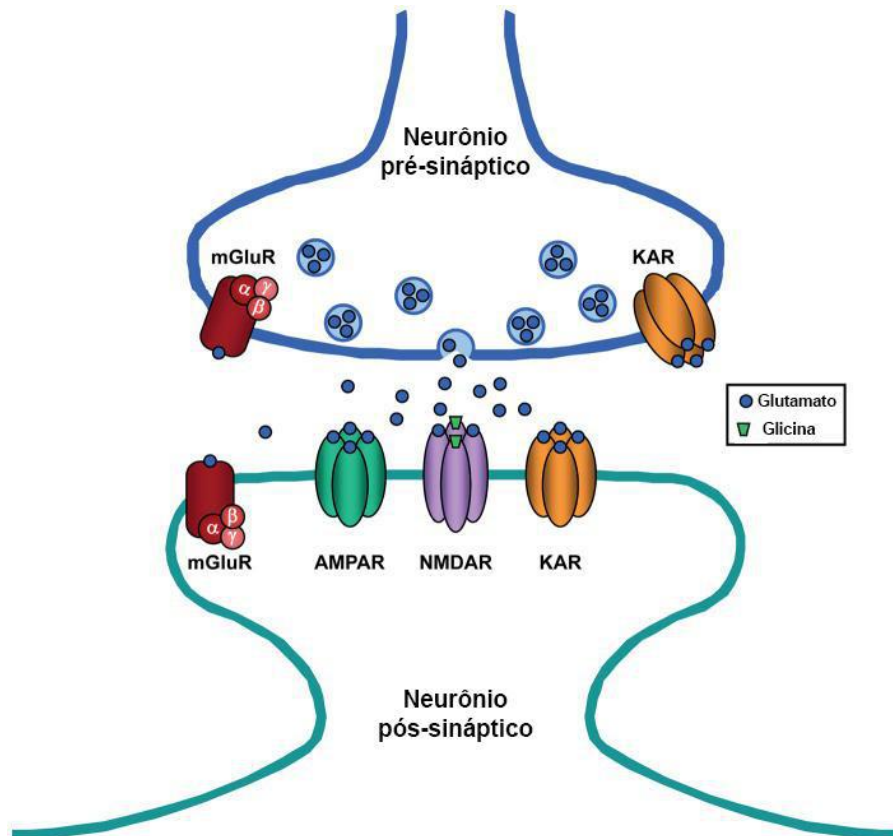


Fonte: Adaptado de (MANNAN, ADHIKARI, *et al.*, 2019)

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC), já que é encontrado em concentrações mais altas que as monoaminas

(dopamina, epinefrina, norepinefrina), sua sinalização é responsável por regular uma vasta gama de eventos fisiológicos, como regulação da neuroplasticidade, aprendizado e memória. Podendo atuar em dois tipos de receptores (figura 4), tanto ionotrópicos, que possuem canal iônico intrínseco, como o N-metil D-Aspartato (NMDAR), receptor ácido-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4-propiónico (AMPA) e receptor de cainato (KAR), quanto receptores metabotrópicos, que são acoplados a proteína G. O NMDAR segue sendo o mais estudado, por apresentar alta permeabilidade ao Ca^{2+} e ser associado com a excitotoxicidade. (MARTÍNEZ-LOZADA e ORTEGA, 2015).

Figura 4 – Interação do glutamato com seus receptores.

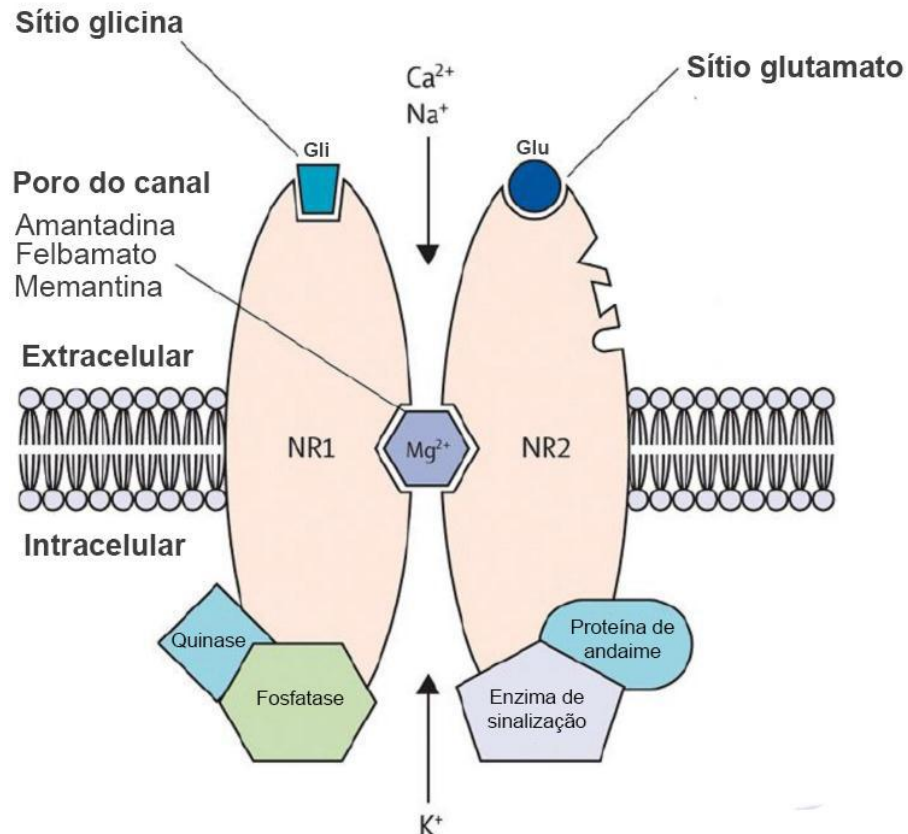


Fonte: Adaptado de (KALIA e KALIA, 2008).

O NMDAR é um receptor ionotrópico composto pelas subunidades, NR1, NR2 e NR3 (identificado há pouco tempo). Sendo ambas subunidades, NR1 e NR2, formadoras do canal iônico (figura 5). A ativação deste receptor requer a ligação dos agonistas glutamato e glicina que ao se ligarem, permitem o influxo de íons, como o Ca^{2+} , por exemplo. Esse influxo de Ca^{2+} produzido quando o receptor é ativado, pode ser responsável por desencadear fenômenos fisiológicos e patológicos, sendo estes,

por exemplo, quando os transportadores de glutamato têm seu funcionamento prejudicado, ocasionando em um acúmulo da concentração do glutamato no espaço extracelular, contribuindo assim para superativação do NMDAR e conseqüente excesso de influxo do Ca^{2+} , que leva a superativação de enzimas deletérias e processos de sinalização que ocasionam em danos neuronais e morte celular, processo conhecido como excitotoxicidade (SZYDLOWSKA e TYMIANSKI, 2010). Esses processos que acarretam em morte neuronal, como ativação de proteases que produzem radicais livres e ativação da enzima produtora de óxido nítrico, são observados com frequência na maior parte das doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson. Todavia, fisiologicamente, esse efeito neurotóxico é reduzido pelo mecanismo de recaptação do glutamato, que o retira rapidamente da fenda sináptica e o impede de superativar o NMDAR (RUGGIERO, BUENO-JÚNIOR, *et al.*, 2011).

Figura 5 – Bloqueio do Mg^{2+} no NMDAR.



Fonte: Adaptado de (KIRKLAND, SARLO e HOLTON, 2018).

O Mg^{2+} desempenha um papel crítico na função cerebral, uma vez que é essencial para a transmissão sináptica. Nos neurônios, em condições de repouso, ele

é responsável por bloquear o NMDAR de forma não competitiva. Inclusive o sítio em que se liga, para bloquear esse receptor, é o mesmo em que medicamentos como a amantadina, felbamato e memantina, já utilizados em alguns transtornos, se ligam (figura 5). Esse bloqueio é considerado uma de suas principais funções neurológicas, e é responsável por impedir o influxo de Ca^{2+} . Com isso o glutamato passa atuar, principalmente, no AMPAR. A ativação de AMPAR então, resulta em um aumento do potencial de ação que promove a despolarização e a remoção do bloqueio do Mg^{2+} , e dessa forma, ativa o NMDAR. Como resultado ocorre o influxo de Ca^{2+} , que por sua vez, pode desencadear processos fisiológicos e patológicos (YAMANAKA, SHINDO e OKA, 2019).

Para prevenir a superativação do NMDAR via transmissão glutamatérgica, diversos bloqueadores do NMDAR foram desenvolvidos, todavia a maioria não pode ser usada na medicina devido seus fortes efeitos adversos. Com isso, a elaboração de novos antagonistas, assim como, mais estudos sobre o efeito do Mg^{2+} no bloqueio do NMDAR tornam-se desejáveis. (NIKOLAEV, MAGAZANIK e TIKHONOV, 2012).

5.2 RELAÇÃO DO Mg^{2+} COM OS TRANSTORNOS MENTAIS.

Devido suas funções no encéfalo, os níveis de Mg^{2+} são importantes para o correto funcionamento do SNC e podem desempenhar um papel importante na etiologia de alguns transtornos mentais, como depressão, ansiedade, Alzheimer, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e transtorno do espectro autista (TEA) (WANG, UM, *et al.*, 2018).

5.2.1 Transtornos de depressão e ansiedade

Os transtornos de depressão e ansiedade estão entre as doenças mais comuns na população e na atenção primária, e na maioria das vezes estão associados. Dessa forma, pacientes com depressão, geralmente apresentam características de ansiedade e assim vice-versa (TILLER e FRACP, 2013).

Milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de transtornos depressivos, e 40% dos pacientes não respondem adequadamente aos medicamentos antidepressivos que possuem uma variedade de efeitos indesejáveis. O transtorno depressivo maior apresenta-se com humor deprimido, perda de interesse, sentimento de culpa, baixa-autoestima, diminuição do apetite, perda da motivação e prazer, entre

outros. Logo, é caracterizado por sintomas de domínios emocionais, motivacionais, cognitivos e fisiológicos, e devido a heterogeneidade desses domínios, a etiologia exata da doença é um desafio, pois muito dos sintomas não são explicados por um único mecanismo (FOX e LOBO, 2019).

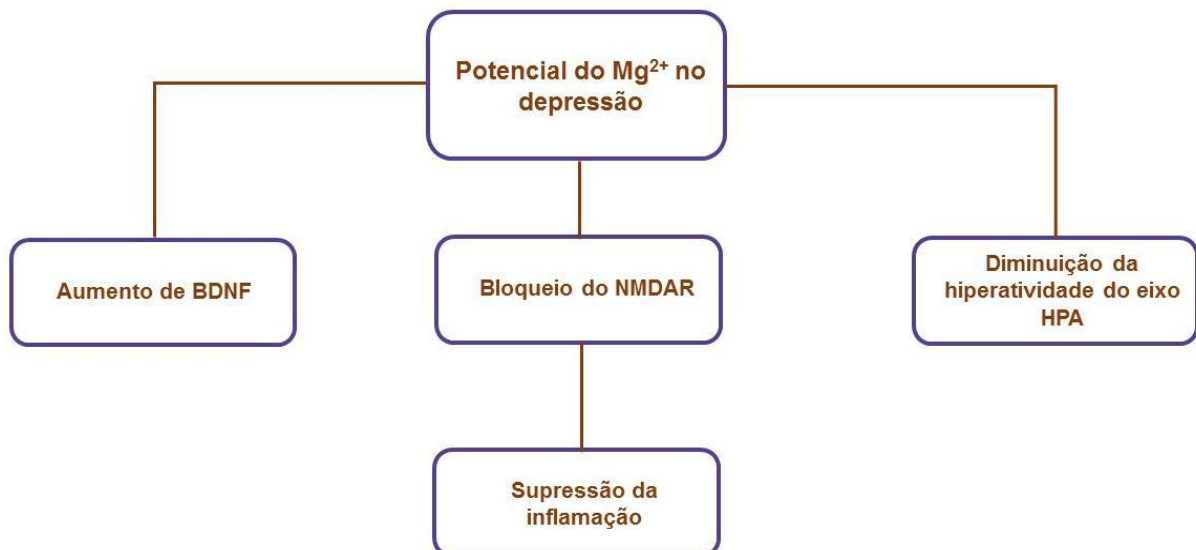
Há evidências de que a deficiência do Mg^{2+} esteja associada em alguns dos processos envolvidos na etiologia da depressão, dessa forma seu uso pode ter um potencial efeito antidepressivo. De fato, como já foi mencionado, o Mg^{2+} bloqueia o NMDAR de maneira voltagem-dependente impedindo o fluxo intracelular de Ca^{2+} . Dessa forma, baixos níveis de Mg^{2+} , potencializam a neurotransmissão glutamatérgica superativando o NMDAR e contribuem assim, para maiores níveis intracelulares de Ca^{2+} , que resultam em funcionamento alterado das sinapses no encéfalo e leva ao desenvolvimento de distúrbios de humor e depressão (MURCK, 2013).

Além do excesso de Ca^{2+} intracelular causar estresse oxidativo pela produção de radicais livres, a ativação do NMDAR causa a liberação da substância P, que também está envolvida no estresse oxidativo e inflamação. Logo, ao bloquear o NMDAR o Mg^{2+} acaba suprimindo também a inflamação (MAIER, CASTIGLIONIA, *et al.*, 2021). O que valida alguns estudos que demonstram uma redução significativa nas concentrações séricas da proteína C reativa (PCR), um marcador biológico da inflamação, após suplementação do Mg^{2+} (MAZIDI, REZAIE e BANACH, 2018). O que contribui também para outro efeito antidepressivo, já que tem sido demonstrado que a patogênese da depressão também está associada com processos inflamatórios (PENG, TIAN, *et al.*, 2015).

Também tem sido relatado na patogênese da depressão, uma diminuição hipocampal dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), membro da família das neurotrofinas, que exerce diferentes efeitos no SNC, como conectividade sináptica, diferenciação, crescimento e reparo neuronal (PENG, TIAN, *et al.*, 2015). Contudo seus níveis aumentam com o tratamento antidepressivo e o melhor resultado de tratamento observado, independente do medicamento utilizado, é associado a níveis plasmáticos mais elevados de BDNF (LANG e BORGWARDT, 2013). Além de bloquear o NMDAR o Mg^{2+} também tem sido relatado por aumentar os níveis do BDNF, gerando um aumento da neurogênese e, portanto, desencadeando um efeito antidepressivo (GÓRSKA, CUBAIA, *et al.*, 2018).

Além disso, o Mg^{2+} é capaz de diminuir a hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), principal sistema responsável pela resposta ao estresse, ao reduzir a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que estimula a secreção dos glicocorticóides do córtex adrenal, principalmente o cortisol. O estresse tem sido considerado um fator de risco para depressão, já que cortisol elevado e atividade desregulada do eixo HPA são altamente representados em indivíduos deprimidos. Além do mais, já foi demonstrado que os glicocorticóides exibem efeitos neurotóxicos no hipocampo. Logo, se a disfunção do eixo HPA desempenha um papel na patogênese da depressão, o Mg^{2+} tem também um efeito antidepressivo ao modular esse eixo (WANG, UM, *et al.*, 2018). A figura 6 representa um resumo dos principais mecanismos antidepressivos do Mg^{2+} .

Figura 6 – Mecanismos do efeito antidepressivo do Mg^{2+} .



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A ativação do eixo HPA ainda, instiga respostas neuroendócrinas e comportamentais para lidar com o estressor, incluindo o aumento da ansiedade (BOYLE, LAWTON e DYE, 2017). Os transtornos de ansiedade são os mais prevalentes entre os transtornos mentais, e a ansiedade excessiva está implicada não só na depressão, mas também em outras condições médicas e neurológicas. Considerada como um estado duradouro de apreensão de potenciais ameaças futuras, a ansiedade é acompanhada também por afeto negativo, preocupação e vigilância aumentada. Ao modular o eixo HPA, o Mg^{2+} também exerce um efeito ansiolítico (ROBINSON, PIKE, *et al.*, 2019).

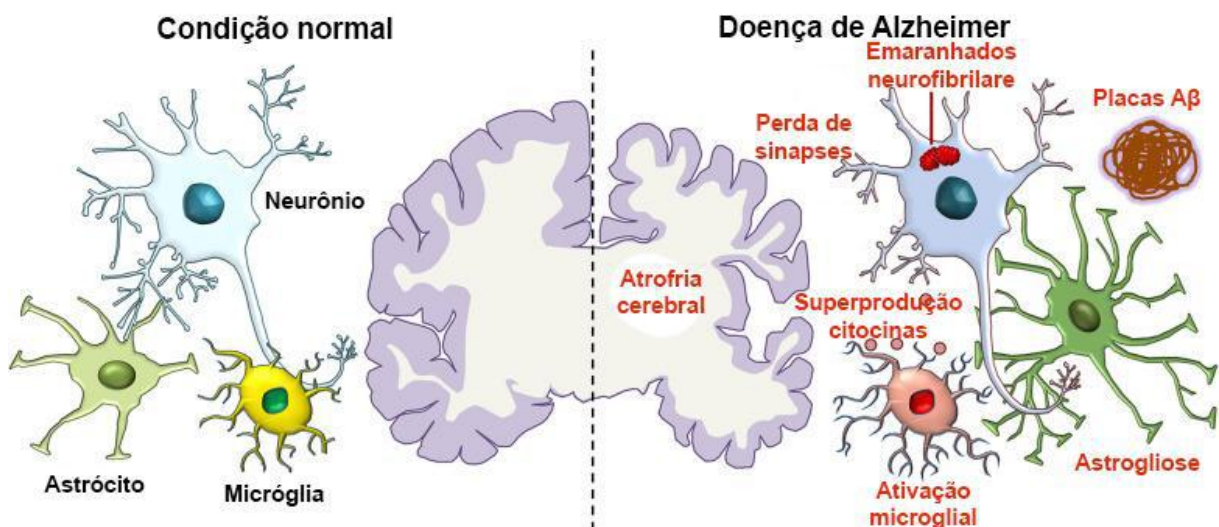
Além disso, o Mg^{2+} também pode regular o receptor A do ácido gama-aminobutírico (GABAA), de natureza inibitória. O Mg^{2+} é considerado um agonista do receptor GABAA que ao ser ativado resulta no influxo de íons cloreto, causando hiperpolarização, inibição neuronal e uma atividade ansiolítica. Este efeito é antagonizado pelo flumazenil, um antagonista do receptor GABAA, que confirma a propriedade agonística do Mg^{2+} neste receptor (MATHEW e PANONNUMMAL, 2021).

Dessa forma, níveis baixos de Mg^{2+} no encéfalo, podem superativar o NMDAR, aumentar o estresse oxidativo, a inflamação e a excitotoxicidade, diminuir os níveis de BDNF, hiperativar o eixo HPA e reduzir a atividade do receptor GABAA, contribuindo assim para um ambiente favorável à depressão e ansiedade.

5.2.2 Alzheimer

O Alzheimer, clinicamente caracterizado por comprometimento cognitivo progressivo, é a doença neurodegenerativa mais prevalente e a causa número um de demência. As regiões do encéfalo responsáveis pela memória e aprendizagem são danificadas em pacientes com Alzheimer devido as marcas patológicas da doença que são ilustradas na figura 7 (MAO, JIN, *et al.*, 2020). Uma atrofia cerebral resultante da perda neuronal pode ser observada a nível anatômico. Acúmulo de placas beta-amiloide ($A\beta$), formação de emaranhados neurofibrilares intraneurais, ativação da micróglia, superprodução de citocinas, perda de sinapses, astrogliose (inflamação dos astrócitos) são observados a nível microscópico (XIA, WANG e ZHENG, 2021).

Figura 7 – Alterações patológicas em cérebros com Alzheimer em comparação com cérebros normais.



Fonte: Adaptado de (XIA, WANG e ZHENG, 2021).

A β são peptídeos formados pela clivagem da proteína precursora de amiloide (APP), que ao se juntarem, dão origem as chamadas placas A β , que representam o processo patológico primário da doença de Alzheimer e são apoiadas por achados genéticos. As placas A β podem causar disfunção sináptica, danos na coluna dendrítica e morte neuronal. Além disso, ainda podem induzir a hiperfosforilação da proteína tau e formação de emaranhados neurofibrilares intraneuronais (JIN, SHEPARDSON, *et al.*, 2011).

Os emaranhados neurofibrilares intraneuronais são compostos principalmente da proteína tau hiperfosforilada. Esta proteína, quando fosforilada, em condições fisiológicas, estabiliza os microtúbulos e, portanto, é crucial para o transporte celular. No Alzheimer, uma hiperfosforilação da tau causa emparelhamento cruzado e resulta na constituição de emaranhados com alteração do sistema de transporte neuronal que provocam também perdas neuronais e sinápticas, e geralmente ocorrem após a formação das placas A β (AMAR, SHERMAN, *et al.*, 2017). Contudo, estudos recentes indicam que podem se formar de modo independente, pois mutações no gene tau podem causar demência frontotemporal sem presença de placas A β , sugerindo que ambas podem trabalhar em paralelo para aumentar a toxicidade no Alzheimer (SCHELTENS, BLENNOW, *et al.*, 2016).

Além disso, a micróglia exibe uma atividade aumentada no Alzheimer, pois pode reconhecer e se ligar as placas A β , levando ao aumento da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias, particularmente, interferons gama (IFN- γ), interleucina 1-beta (IL-1 β), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e também espécies reativas de oxigênio. Após a ativação microglial, geralmente ocorre também a astrogliose que, por consequência, agrava a neuroinflamação e degeneração neuronal (HENEKA, CARSON, *et al.*, 2015)

Tem sido relatado que o Mg²⁺ melhora a cognição no Alzheimer, a partir de algumas de suas propriedades. Deveras, o Mg²⁺ é capaz de diminuir a neuroinflamação suprimindo a expressão e o impacto das citocinas pró-inflamatórias. Além de diminuir a ativação microglial (JOHNSON, TREMBLE, *et al.*, 2014), também foi relatado que ele é capaz de suprimir a expressão IL-1 β , e esse efeito neuroprotetor é resultante da inibição de proteínas quinases reguladas por sinal extracelular 1 e 2 (ERK1/2) (WANG, YU, *et al.*, 2015).

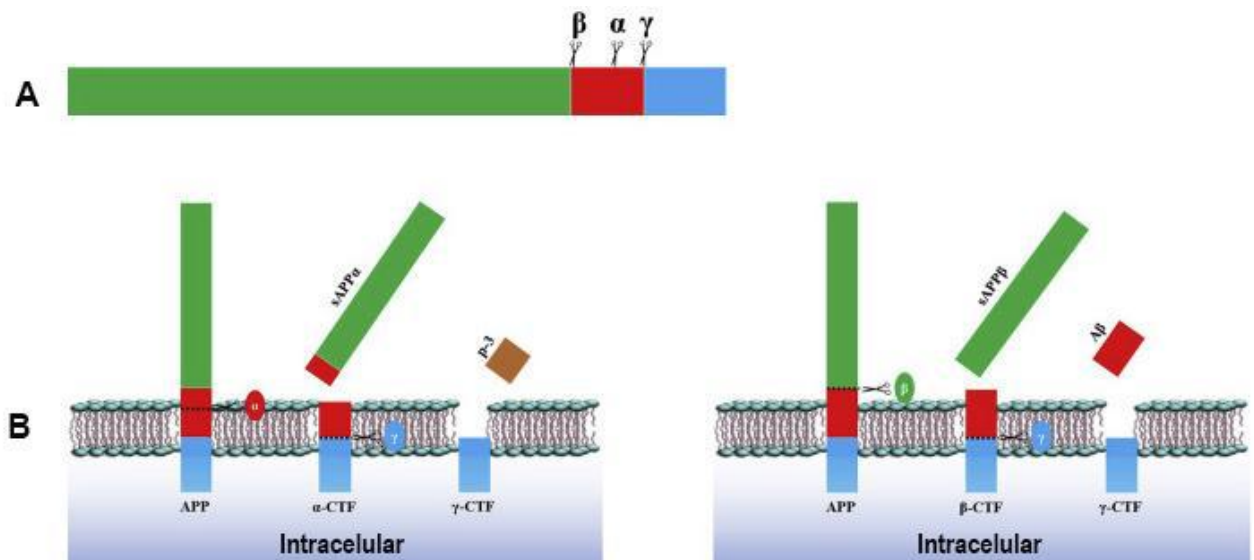
ERK1/2 pertence à família de proteínas quinases ativadas por mitógenos, e são responsáveis por regular uma série de processos, desde metabolismo, motilidade, inflamação e até morte celular. No SNC são responsáveis por regular a plasticidade sináptica, aprendizado e memória. Com isso, a ativação anormal ERK1/2 pode prejudicar a função hipocampal e contribuir para déficits de memória em pacientes com Alzheimer, pois a mesma também é responsável por fosforilar a proteína tau e demonstrou estar associada aos emaranhados neurofibrilares intraneurais. Níveis aumentados de ERK1/2 ativado foram encontrados em cérebros com Alzheimer, e a inibição da via, como é feito pelo Mg^{2+} , pode diminuir a hiperfosforilação de tau e reduzir a neurotoxicidade das placas $A\beta$ (SUN e NAN, 2017).

O Mg^{2+} é capaz ainda de reduzir a hiperfosforilação da proteína tau, ao inibir a glicogênio sintase quinase 3-beta (GSK-3 β), uma das quinases responsáveis pela fosforilação da proteína tau, que como dito anteriormente, é uma das marcas patológicas do Alzheimer (TOFFA, MAGNEROU, *et al.*, 2019). Inclusive GSK-3 β é também uma das quinases crucial da síntese de glicogênio, que desempenha um papel fundamental na regulação da glicose no sangue. Mais importante, a GSK-3 β é um dos principais fatores que levam à deficiência e à resistência à insulina, marca importante da ocorrência e desenvolvimento da diabetes mellitus. GSK-3 β então, faz uma ligação importante entre o Alzheimer e a diabetes mellitus, e suporta ainda estudos que consideram o Alzheimer como diabetes tipo 3 (ZHANG, 2018).

Além disso, altos níveis de Mg^{2+} , promovem a via de clivagem da α -secretase da APP. A clivagem desta proteína é promovida por três proteases distintas: α -secretase, β -secretase e γ -secretase, que a clivam em sítios diferentes (figura 8 A). A α -secretase cliva APP dentro do domínio da proteína, resultando na liberação de APP- α solúvel (sAPP α), enquanto a ação da β -secretase libera APP- β solúvel (sAPP β). Para ambos os processamentos, as cadeias residuais (fragmentos C-terminais ou CTF) permanecem ligadas à membrana: CTF α no processamento α e CTF β no processamento β . Então, a γ -secretase libera P3 extracelular do CTF α e $A\beta$ do CTF β (figura 8 B). Portanto a reação proteolítica que produz $A\beta$, é catalisada pela β -secretase. Dessa forma, o Mg^{2+} exerce outro efeito neuroprotetor no Alzheimer, ao alterar a clivagem β para α -secretase, já que assim diminui os peptídeos $A\beta$, e por consequência, as placas $A\beta$ (CHEN, XU, *et al.*, 2017). Sem falar que, ao mudar o processamento β para α -secretase, também estará aumentando a síntese do peptídeo

sAPP α , resultante da clivagem por α -secretase, que é o metabólito da APP com maior atividade neuroprotetora, com quase 100 vezes maior, quando comparada com sAPP β (PLUMMER, VAN DEN HEUVEL, *et al.*, 2016).

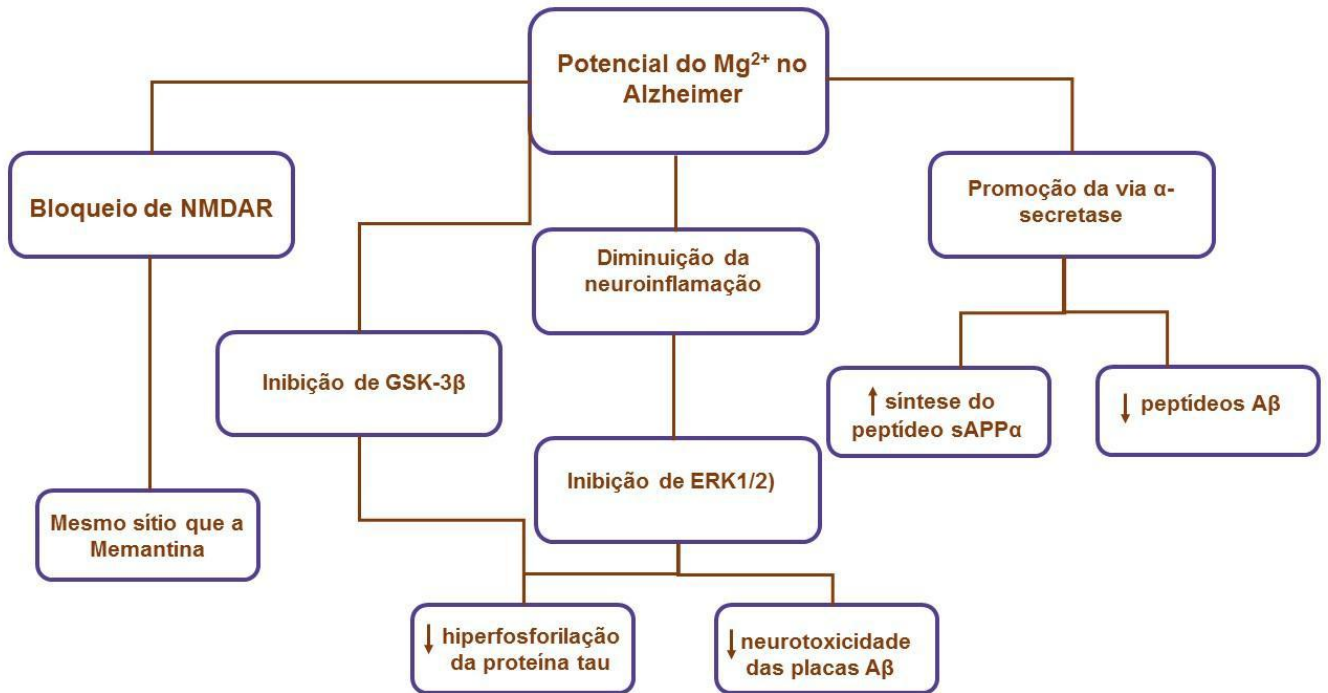
Figura 8 – (A) Sítios de clivagem das proteases na APP. (B) Clivagem da APP por α -secretase e β -secretase.



Fonte: Adaptado de (TOFFA, MAGNEROU, *et al.*, 2019)

Além disso, as placas A β são uma das principais responsáveis pela superestimulação do NMDAR que também ocorre na patogênese do Alzheimer, que por consequência, leva ao aumento de Ca $^{2+}$ intracelular e desencadeia o processo de excitotoxicidade. Inclusive a ativação do NMDAR desencadeia o aumento da produção e secreção de A β . Assim, o uso de tratamentos direcionados ao NMDAR tem sido considerado uma opção promissora para neutralizar a progressão do Alzheimer (MOTA, FERREIRA e REGO, 2014). Como já mencionado anteriormente, o Mg $^{2+}$ é capaz de bloquear o NMDAR no potencial de repouso. Inclusive, curiosamente, o local de ligação do Mg $^{2+}$ no NMDAR é o mesmo da memantina, um fármaco reconhecidamente utilizado em estágios moderados a graves na doença de Alzheimer. Os mecanismos pelos quais o Mg $^{2+}$ exerce seu efeito protetor na doença de Alzheimer podem ser observados na figura 9 (BOND, ROGERS, *et al.*, 2012).

Figura 9 – Efeito protetor do Mg^{2+} na doença de Alzheimer.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

5.2.3 TDAH e TEA

O TDAH e o TEA são transtornos do neurodesenvolvimento que geralmente começam na infância. O TEA é caracterizado por déficits prejudiciais e persistentes de comunicação e interação social que ocorrem em vários contextos, juntamente com a presença de comportamentos, atividade ou interesses repetitivos e restritos (ANTSHEL e RUSSO, 2019).

O TDAH, por sua vez, é caracterizado por sintomas persistentes de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade. Indivíduos com TDAH, frequentemente, tem dificuldade em manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas, muitas vezes é facilmente distraído e esquecido, e muitas vezes falam excessivamente e tem problemas para esperar sua vez (POSNER, POLANCZYK e SONUGA-BARKE, 2020).

Aproximadamente 1 em cada 8 jovens com TDAH tem TEA (JENSEN e STEINHAUSEN, 2015) e frequentemente TDAH e TEA ocorrem concomitantemente (BROOKMAN-FRAZEE e BAKER-ERICZÉN, 2018). O que acaba tornando o diagnóstico, e por consequência, o tratamento de ambos, um desafio para muitos médicos. Ambos transtornos são altamente hereditários e tem sido especulado que compartilham herdabilidade genética, já que foi relatado que filhos de mães com

TDAH tinham risco aumentado de TEA (MUSSER, HAWKEY, *et al.*, 2014). E irmãos de crianças com TEA um risco aumentado de ter TDAH (JOKIRANTA-OLKONIEMI, CHESLACK-POSTAVA, *et al.*, 2016).

Contudo fatores ambientais, incluindo a nutrição, também desempenham um papel significativo nesses transtornos de neurodesenvolvimento, já que crianças com TDAH (GREENBLATT e DELANE, 2017) e TEA (HYMAN, STEWART e SCHMIDT, 2012), muitas vezes, são caracterizadas por deficiências nutricionais. O que contribui para alguns estudos que relatam um nível baixo do Mg^{2+} em ambos transtornos. Os possíveis mecanismos pelos quais o status de Mg^{2+} interage nesses transtornos ainda não são bem elucidados, contudo considerando sua função no desenvolvimento do cérebro, um status de Mg^{2+} prejudicado pode estar associado tanto ao TDAH quanto ao TEA (SKALNY, MAZALETSKAYA, *et al.*, 2020).

De uma maneira geral, esses transtornos mentais estão sendo bastante evidenciados devido a pandemia da COVID-19.

5.3 COVID-19 E O IMPACTO NOS TRANSTORNOS MENTAIS

A partir do final de 2019, com a rápida disseminação do novo coronavírus, SARS-CoV-2, e um número crescente de mortes e casos da doença, denominada COVID-19, foi declarada uma pandemia que afetou tanto o bem-estar quanto a saúde mental de inúmeros indivíduos devido estressores gerais, como o medo, a angústia, o pânico e outros (TALEVI, SOCCI, *et al.*, 2020). A quarentena e o isolamento social afetaram tanto as rotinas quanto os meios de sobrevivência das pessoas, o que pode ter contribuído para o aumento da depressão, ansiedade, insônia, uso excessivo de álcool, drogas e até automutilação e um comportamento suicida. Além do aumento de violência doméstica de mulheres e crianças que passaram a conviver mais com seus agressores (KUMAR e NAYAR, 2020).

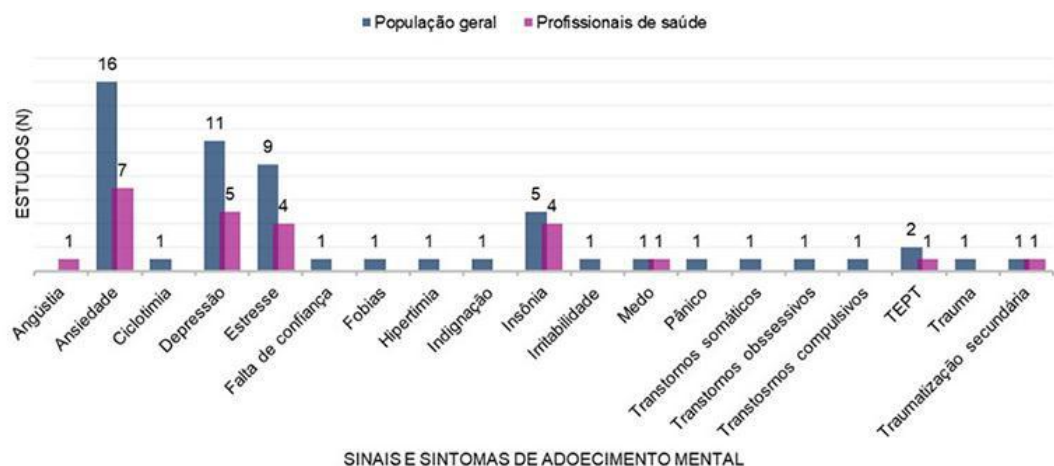
Indivíduos diagnosticados com a COVID-19 apresentaram profundos problemas de saúde mental, como ansiedade e depressão, em comparação com indivíduos não infectados, ilustrando que além da saúde física, a saúde mental também foi afetada. É importante relatar ainda, que fatores sociodemográficos e psicossociais foram relacionados a esses transtornos mentais na pandemia da COVID-19. De fato, em comparação aos homens, mulheres apresentaram um risco maior para tais problemas. Além disso, o local de habitação, como morar perto das

áreas de surto, tiveram bastante impacto no bem-estar mental. Fora o maior tempo gasto com os conteúdos das mídias sociais, informações falsas ou associadas a COVID-19 que também contribuíram para o aumento de problemas mentais na pandemia (HOSSAIN, TASNIM, *et al.*, 2020).

Além disso, por atuarem na linha de frente da pandemia, profissionais da área de saúde também tiveram seu estado mental bem prejudicado devido a exposição e contato prolongado com pacientes com a COVID-19 (KANG, MA, *et al.*, 2020). Além do mais, já foi relatado também que transtornos de depressão, ansiedade, aumento de tendências suicidas e abuso de substâncias, normalmente acompanham grandes crises econômicas e/ou desastres naturais, como o caso da COVID-19 (BEAGLEHOLE, MULDER, *et al.*, 2018).

É relatado em outro estudo, realizado a partir da revisão da literatura, que a pandemia da COVID-19 provocou na população geral e em profissionais de saúde, com maior frequência, depressão, ansiedade e estresse, sendo as mulheres, estudantes e enfermeiros os mais acometidos. A partir da figura 10 é possível visualizar a relação do número de estudos encontrados com os sinais e sintomas do adoecimento mental relatados nessa revisão da literatura.

Figura 10 – Relação do número de estudos encontrados com os sinais e sintomas de adoecimento mental relatados em uma revisão da literatura.



Fonte: (MOREIRA, SOUSA e NÓBREGA, 2020)

Legenda: TEPT – Transtorno de estresse pós-traumático.

É mostrado por Amorim *et al.* (2020) ainda, que crianças com o TEA muitas vezes vivenciaram a mudança de rotina devido a pandemia, de forma negativa. Após aplicar um questionário anônimo que incluiu características clínicas das crianças com

TEA relacionando ao impacto da COVID-19 no cotidiano das famílias, foi observado que as crianças com TEA apresentaram alterações no comportamento, enquanto as crianças do grupo controle, em sua maioria, não encontraram alterações. Além disso, foi relatado pelos pais um impacto negativo no gerenciamento de emoções, enquanto no grupo controle tiveram impacto positivo ou nenhum. O impacto psicológico foi visto não apenas nas crianças com TEA, mas também em seus cuidadores que relataram níveis de ansiedade maiores do que as próprias crianças. Além disso, as crianças com TEA e seus pais apresentaram níveis mais elevados de ansiedade do que os controles. Ademais, as crianças que não mantinham rotinas estabelecidas, no grupo com TEA, apresentaram níveis médios de ansiedade mais elevados do que as crianças que mantinham rotinas estabelecidas (AMORIM, CATARINO, *et al.*, 2020).

O aumento do uso das mídias digitais, provocado pelo maior tempo em casa, também foi impactante para pacientes com TDAH. Shuai *et. al.* (2021) relatam que crianças e adolescentes com TDAH que tinham uso problemático da mídia digital sofreram sintomas centrais mais graves, maior desatenção, déficits de função executiva, emoções negativas, danos no ambiente familiar e menor motivação para aprender, em comparação com o grupo de pacientes com TDAH que não tinham uso problemático das mídias (SHUAI, HE, *et al.*, 2021).

A Covid-19 pode causar ainda, consequências diretas e indiretas em pessoas com a doença de Alzheimer. Foi relatado por Hardan *et. al.* (2021) que o confinamento durante a pandemia afetou as condições neuropsiquiátricas em pacientes com Alzheimer, porque o distanciamento social aumentou a solidão, ansiedade, depressão e alucinações nesses pacientes. Além disso, esses pacientes são mais propensos a ter uma carga viral alta, porque não conseguem cumprir as medidas de saúde (HARDAN, FILTCHEV, *et al.*, 2021). Xia *et. al.* (2021) relatam ainda que o vírus SARS-CoV-2 além de influenciar as funções cognitivas pode possivelmente invadir o cérebro, levando à disfunção cognitiva (XIA, WANG e ZHENG, 2021).

Assim sendo, o surto da COVID-19, sem dúvidas, resultou em um impacto negativo nos indivíduos com diferentes transtornos mentais.

5.4 AUMENTO NO USO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA TRATAR OS TRANSTORNOS MENTAIS NA PANDEMIA.

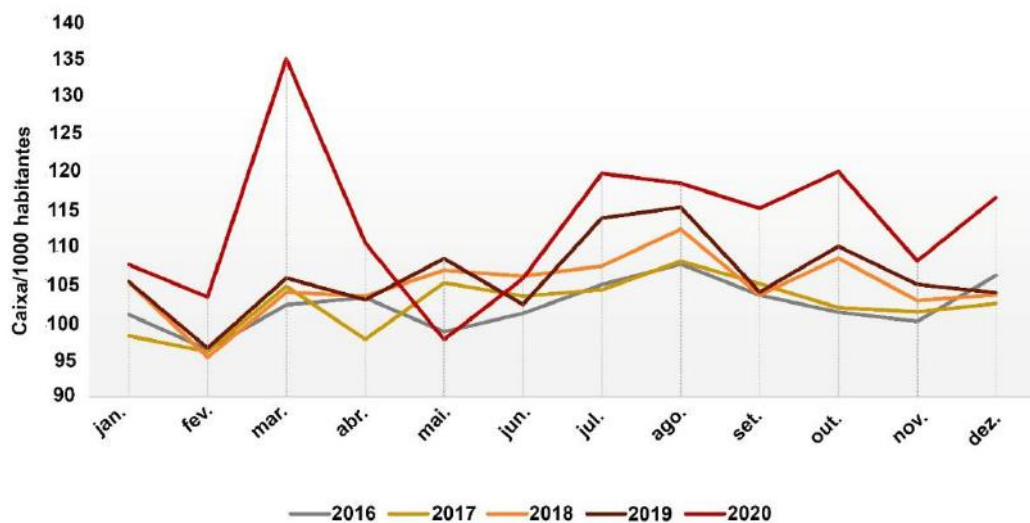
Devido ao impacto da pandemia na saúde mental da população mundial, houve um aumento de estudos na literatura sobre a crescente utilização de medicamentos controlados. De fato, um estudo relata um aumento na prescrição de medicamentos psicotrópicos no início da pandemia, em idosos, no Canadá, que persistiu até setembro de 2020 (STALL, ZIPURSKY, *et al.*, 2021). Outro estudo também relata o aumento da prescrição de antipsicóticos para pessoas com demência, na Inglaterra, durante a pandemia (HOWARD, BURNS e SCHNEIDER, 2020).

Dios *et. al.* mencionam ainda um aumento das dispensações de benzodiazepínicos após declaração de emergência nacional, em março de 2020, nos Estados Unidos. Contudo, contrariamente encontraram uma diminuição das prescrições de opioides, provavelmente devido a interrupção de cirurgias eletivas, serviços clínicos ambulatoriais e hospitalares no início da pandemia (DIOS, FERNANDES, *et al.*, 2021). Estudo semelhante revela que as prescrições de buprenorfina, um fármaco opioide, não diminuiu, porém estabilizou com a declaração de emergência nacional da COVID-19 (NGUYEN, GUPTA, *et al.*, 2020). Apesar desses estudos não mostrarem um aumento nas prescrições de opioides no início da pandemia, um estudo mostrou que houve um aumento nas mortes relacionadas ao consumo em excesso de opioides em Los Angeles durante 2020, em comparação com 2019 (KELLEY, LUCAS, *et al.*, 2021). Outro estudo mostra ainda que as taxas de entradas por overdose de opioides no departamento de emergência dos Estados Unidos foram maiores, de março a outubro de 2020, quando comparadas ao mesmo período em 2019. Sem falar no aumento da taxa de entrada por tentativas de suicídio, overdose de drogas e violência doméstica mostrado no mesmo estudo. Contudo, o aumento dessas overdoses por opioides, na pandemia, certamente se deve a opioides ilícitos e não prescritos (HOLLAND, JONES, *et al.*, 2021).

O impacto da pandemia no consumo de medicamentos controlados também é relatado por Diaz *et. al.* que mostram o aumento significativo de caixas/1000 habitantes de ansiolíticos, em 2020, quando comparado com o período de 2016 a 2019, em Castelo e Leão, na Espanha (figura 11). Esse aumento atinge o pico de consumo em março de 2020, quando foi iniciado o confinamento da população, sendo de 30,65% maior em relação ao mês anterior. Essa tendência de consumo é parecida

com os anos anteriores, que diminuiu em fevereiro e aumentou em março. Contudo, em 2020, o declínio em fevereiro é menos pronunciado e o aumento em março é bem maior em relação aos outros anos. Em maio, apesar da tendência dos últimos três anos terem sido ascendentes, o consumo, em 2020, foi abaixo dos quatro anos anteriores, porém voltou a aumentar em junho e se manteve acima do consumo dos anos anteriores até dezembro (DÍAZ, MARTÍN-CALVO e MATEOS-CAMPOS, 2021).

Figura 11 – Evolução mensal do consumo de ansiolíticos de 2016 a 2020.



Fonte: Adaptado de (DÍAZ, MARTÍN-CALVO e MATEOS-CAMPOS, 2021)

O aumento do consumo desses tipos medicamentos é preocupante, pois podem gerar dependência e tolerância, sendo muitas vezes necessário o aumento de doses com tratamentos mais prolongados. Além disso, o uso de benzodiazepínicos, por exemplo, tem sido associado ao comprometimento cognitivo e demência. Além de tudo, possuem riscos significativos à saúde, provocados pelos efeitos adversos significantes, como sedação, depressão respiratória e comprometimento de habilidades (PANES, PARIENTE, *et al.*, 2020).

A suplementação do Mg^{2+} , por outro lado, tem se mostrado segura em muitos estudos com diferentes grupos de pacientes. Penquerc'h *et al.* (2014) relatam que a única contraindicação da suplementação do Mg^{2+} , são em casos de insuficiência renal, que pode levar a uma superdosagem e causar efeitos adversos graves, como distúrbios digestivos e dor abdominal. No entanto, nesses casos, a suplementação cuidadosa ainda pode ser realizada em hospitais, onde a overdose pode ser evitada

com verificações regulares dos níveis de Mg^{2+} (PENQUERC'HA, PICOTB e VIGNEAU, 2014).

Considerando esses dados, e devido suas inúmeras funções, a suplementação do Mg^{2+} pode ser uma alternativa segura utilizada como coadjuvante terapêutico no tratamento dos transtornos mentais, que afetam a saúde mental de uma parcela significativa da população mundial, principalmente com a declaração da pandemia da COVID-19.

5.5 PRINCIPAIS FORMAS DE SUPLEMENTAÇÃO DO Mg^{2+}

É importante salientar que a suplementação do Mg^{2+} deve ser feita sempre com a indicação de um médico ou nutricionista que devem levar em consideração critérios como, níveis de Mg^{2+} , quanto Mg^{2+} já é consumido na dieta e quanto Mg^{2+} será necessário suplementar. Existem diferentes formas disponíveis para suplementação. Algumas dessas incluem:

- Citrato de magnésio
- Cloreto de magnésio
- Dimalato de magnésio
- Glicinato de magnésio
- Lactato de magnésio
- Magnésio L-treonato
- Malato de magnésio
- Óxido de magnésio
- Sulfato de magnésio
- Taurato de magnésio

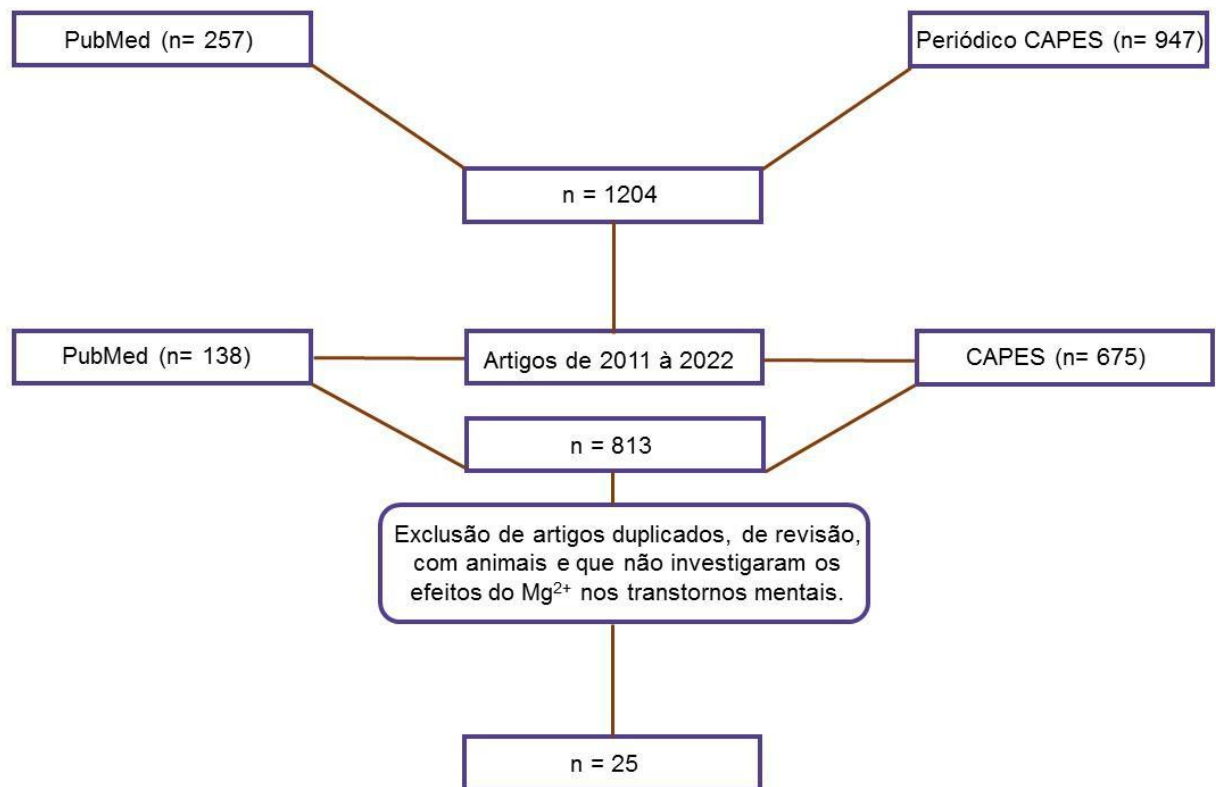
Cada tipo possui propriedades diferentes, variando principalmente quanto a biodisponibilidade (SHERRELL, 2021). Dentre estes compostos, o magnésio L-treonato (MgT), formado pela combinação do Mg^{2+} com o ácido treônico, tem sido relatado como o mais eficaz em aumentar os níveis de Mg^{2+} no encéfalo, já que possui mais facilidade em penetrar a barreira hematoencefálica (SHEN, DAI, *et al.*, 2019).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 BUSCA E SELEÇÃO DE DADOS

Aplicando-se a estratégia de busca em ambos os bancos de dados, foi encontrado um total de 1204 artigos. Após empregar o filtro de busca considerando os artigos de 2011 a 2022 esse número foi reduzido para 813. Destes, foi selecionado um total de 25 artigos após exclusão de duplicatas, artigos de revisão, que utilizaram animais e artigos que não relacionaram o Mg^{2+} com os transtornos mentais. A figura 13 resume a busca e seleção de dados.

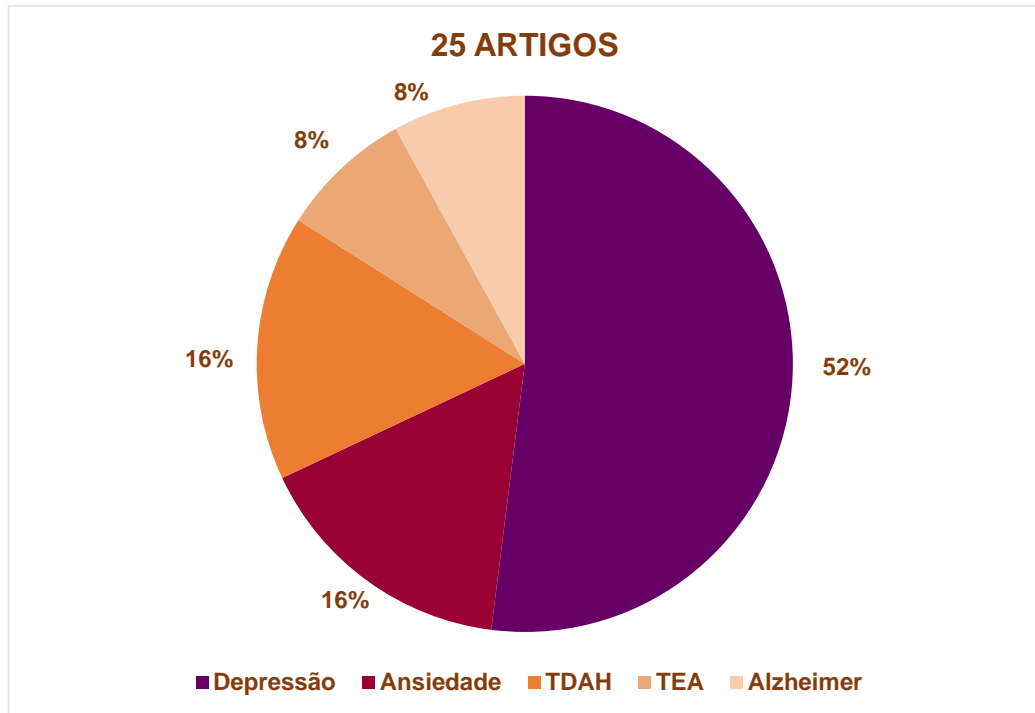
Figura 12 – Resumo da busca e seleção de dados.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

A maioria dos artigos revisados abordaram sobre depressão e os sintomas depressivos, uma parte menor dos estudos encontrados abordaram sobre outros transtornos mentais. Dos 25 artigos selecionados, 13 foram sobre o potencial do Mg^{2+} na depressão, 4 na ansiedade, 2 no Alzheimer, 4 no TDAH e 2 no TEA. O gráfico 1 apresenta esses valores em porcentagem.

Gráfico 1 – Porcentagem de artigos selecionados de cada transtorno mental.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

6.2 Mg²⁺ NA DEPRESSÃO E ANSIEDADE

Dos 13 artigos selecionados que abordaram o Mg²⁺ na depressão, 7 mostraram uma associação significativa entre a baixa ingestão do Mg²⁺ e a depressão, enquanto 4 artigos relataram uma melhora nos sintomas depressivos após suplementação com Mg²⁺. Além disso, 1 observou efeito sinérgico do Mg²⁺ junto com um antidepressivo, enquanto outro indicou alterações nas concentrações de Mg²⁺ no hipocampo de vítimas de suicídio relacionados a depressão. O quadro 2 apresenta um resumo dos artigos selecionados do Mg²⁺ na depressão.

Quadro 2 – Estudos que abordam o potencial do Mg^{2+} na depressão.

Autor	Objetivo do estudo	Resultado
YARY <i>et. al.</i> 2013	Avaliar se a ingestão de Mg^{2+} pode modular os sintomas depressivos em estudantes na Malásia.	Relação inversa entre ingestão de Mg^{2+} e sintomas depressivos, que persistiram após ajustes para sexo, idade, índice de massa corporal, despesas mensais.
TARLETON <i>et. al.</i> 2019	Esclarecer a relação do Mg^{2+} sérico com sintomas depressivos.	A relação entre Mg^{2+} sérico e depressão mostrou um efeito significativo quando medido por dois diferentes questionários que avaliaram a depressão; Essa relação foi reforçada após ajuste para variáveis como idade, sexo, raça, e presença de diabetes e doença renal crônica.
RAJIZADEH <i>et. al.</i> 2016	Investigar o nível de Mg^{2+} sérico em indivíduos diagnosticados com depressão.	Relação significativa entre a depressão e o nível sérico de Mg^{2+} ; Prevalência de hipomagnesemia em indivíduos diagnosticados com depressão é alta em comparação com indivíduos não deprimidos.
ISLAM <i>et. al.</i> 2018	Determinar níveis séricos de macrominerais e oligoelementos em pacientes com transtorno depressivo maior e descobrir suas associações com o risco de depressão.	Concentrações significativamente diminuídas de Mg^{2+} , em pacientes com depressão em comparação com indivíduos controle.
AL-FARTUSIE <i>et. al.</i> 2019	Avaliar o efeito de oligoelementos e vitaminas no transtorno depressivo maior.	Níveis significativamente mais baixos de Mg^{2+} em pacientes com depressão em comparação com o controle.
AL- DUJAILI <i>et. al.</i> 2019	Examinar diferenças entre o Ca^{2+} e Mg^{2+} em pacientes com transtorno depressivo maior sem uso de medicamentos e os efeitos da sertralina e cetoprofeno sobre Ca^{2+} e Mg^{2+} .	Níveis de Mg^{2+} significativamente menores em pacientes com depressão em comparação com os controles; Tratamento com sertralina e cetoprofeno diminuiu os níveis do Mg^{2+} .
ROTTER <i>et. al.</i> 2021	Analisar se as alterações na concentração de Mg^{2+} podem contribuir para o surgimento de patologias como distúrbios depressivos.	Diferenças estatisticamente significativas entre sintomas depressivos e níveis de Mg^{2+} . Indivíduos com hipomagnesia sofriam mais frequentemente de sintomas depressivos do que os participantes com níveis normais de Mg^{2+} .

Autor	Objetivo do estudo	Resultado
RAJIZADEH <i>et. al.</i> 2017	Determinar o efeito da suplementação de Mg ²⁺ no estado de depressão de pacientes deprimidos que sofrem de hipomagnesia.	Após intervenção 88,5% do grupo teste e 48,1% do grupo controle apresentavam nível normal de Mg ²⁺ , tendo a pontuação média do questionário da depressão diminuído significativamente no grupo teste em relação ao controle.
TARLETON <i>et. al.</i> 2017	Testar a suplementação com MgCl ₂ nos sintomas depressivos.	Melhora nos escores de depressão e a ansiedade clinicamente significativa no grupo teste em comparação com controle; Efeitos dentro de 2 semanas, com redução após 2 semanas de interrupção da suplementação, indicando também uma depuração relativamente rápida
ABIRI <i>et. al.</i> 2021	Testar os efeitos da co-suplementação de vitamina D e Mg ²⁺ no humor, nível sérico BDNF e inflamação em mulheres obesas com sintomas depressivos.	Maior redução nos escores da depressão foi demonstrada nos 3 grupos de intervenção em comparação com o grupo controle.
AFSHARFAR <i>et. al.</i> 2021	Determinar o efeito da suplementação de Mg ²⁺ no nível sérico de BDNF e estado de depressão em pacientes com depressão.	A suplementação com óxido de Mg ²⁺ teve efeito significativo nos escores do questionário da depressão e nos níveis séricos do Mg ²⁺ , mas não teve efeito significativo nos níveis de BDNF entre os dois grupos.
SKALSKI <i>et. al.</i> 2021	Avaliar a adição de Mg ²⁺ na resposta ao tratamento de antidepressivos via questionários de depressão e eletroencefalografia.	88,2% apresentaram respostas adequadas ao tratamento foi observada no grupo fluoxetina + Mg ²⁺ , enquanto que as menores taxas de resposta ao tratamento foram observadas no grupo de antidepressivos tricíclicos (58,3%). Diferença estatisticamente significativa.
SOWA-KUĆMA <i>et. al.</i> 2013	Avaliar os níveis de Mg ²⁺ no hipocampo de vítimas de suicídio ligados a depressão e se ocorre uma alteração na composição das subunidades do receptor N-metil D-Aspartato (NMDAR) nessas vítimas.	Uma redução na potência Mg ²⁺ em interagir com o NMDAR no hipocampo de vítimas de suicídio quando comparados a controles de morte súbita; Uma diminuição significativa da concentração Mg ²⁺ no hipocampo das vítimas de suicídio por depressão quando comparado aos controles.

Fonte: Elaborado pelo autor

Yary *et. al.* (2013) avaliaram, através de um modelo de regressão linear múltipla com Mg^{2+} como variável contínua, se a ingestão de Mg^{2+} poderia modular os sintomas depressivos em estudantes de pós-graduação na Malásia. Para isso, selecionaram 402 estudantes (57% homens, idade média de 32 anos) e avaliaram os sintomas depressivos e a ingestão de Mg^{2+} através de dois questionários diferentes, um para avaliar a depressão e o outro para avaliar a frequência alimentar. Os resultados do estudo demonstraram uma relação inversa entre ingestão de Mg^{2+} e sintomas depressivos, ou seja, quanto menor era a ingestão de Mg^{2+} mais sintomas depressivos eram percebidos. Essa relação persistiu mesmo após ajustes para sexo, idade, índice de massa corporal e despesas mensais. Logo, concluíram que a ingestão do Mg^{2+} a longo prazo pode modular os sintomas depressivos (YARY, AAZAMI e SOLEIMANNEJAD, 2013).

Estudo parecido foi realizado por Tarleton *et. al.* (2019) ao tentarem também esclarecer a relação do Mg^{2+} com os sintomas depressivos por regressão linear através de uma análise transversal de prontuários, de 2015 a 2018. Para isso, 3.604 prontuários (42% homens, idade média de 62 anos) que tinham níveis de Mg^{2+} sérico relatados e pelo menos uma pontuação de triagem de depressão, foram analisados. A relação entre Mg^{2+} sérico e depressão mostrou um efeito significativo quando medido por dois diferentes questionários que avaliam a depressão. Essa relação foi reforçada após ajuste para variáveis como idade, sexo, raça, presença de diabetes e doença renal crônica. Logo, concluíram que níveis séricos mais baixos de Mg^{2+} estão associados a sintomas depressivos, apoiando o uso do Mg^{2+} suplementar como terapia (TARLETON, KENNEDY, *et al.*, 2019).

Rajizadeh *et. al.* (2016) avaliaram também o nível sérico do Mg^{2+} em indivíduos diagnosticados com depressão no Irã. Para isso realizaram determinações dos níveis séricos do Mg^{2+} e questionários para avaliar os escores de depressão em 650 pacientes (30% homens, idade média de 35 anos), no período de janeiro de 2013 a janeiro de 2014. Através de análises estatísticas observaram uma relação significativa entre a depressão e o nível sérico de Mg^{2+} . Os resultados indicaram que a prevalência de hipomagnesemia em indivíduos diagnosticados com depressão é alta em comparação com indivíduos não deprimidos. Logo, devido a relação significativa entre hipomagnesemia e a intensidade da depressão, sugeriram um papel do Mg^{2+} na patogênese da depressão (RAJIZADEH, MOZAFFARI-KHOSRAVI, *et al.*, 2016).

Islam et. al. (2018) determinaram também os níveis séricos de oligoelementos (cobre, ferro, manganês, selênio e zinco) e macrominerais (Ca^{2+} e Mg^{2+}) em pacientes com transtorno depressivo maior para descobrir suas associações com o risco de depressão. Para isso, fizeram um estudo caso-controle, com 247 pacientes com transtorno depressivo maior, recrutados de um departamento psiquiátrico e 248 voluntários saudáveis, pareados por idade e sexo. Em ambos os grupos foram determinados os níveis de Mg^{2+} , e através de análises estatísticas observaram concentrações significativamente diminuídas de Mg^{2+} em pacientes com transtorno depressivo maior em comparação com indivíduos saudáveis. Logo, concluíram que as concentrações séricas alteradas de macrominerais e oligoelementos, como Mg^{2+} , são os principais fatores que contribuem para a patogênese do transtorno depressivo maior, e que alterações desses elementos podem fornecer uma ferramenta prognóstica para a avaliação do risco de depressão (ISLAM, ISLAM, *et al.*, 2018).

Estudo parecido também foi realizado Al-Fartusie et. al. (2019) ao avaliarem o efeito de vitaminas e oligoelementos no transtorno depressivo maior. Para isso, fizeram um estudo caso-controle, o qual níveis séricos das vitaminas e oligoelementos foram determinados em 60 pacientes diagnosticados com o transtorno depressivo maior e 60 voluntários saudáveis, pareados por idade e sexo. Níveis significativamente mais baixos de Mg^{2+} foram observados em pacientes com transtorno depressivo maior em comparação com o controle. Logo, também concluíram que o Mg^{2+} pode estar envolvido na patogênese do transtorno depressivo maior (AL-FARTUSIE, AL-BAIRMANI, *et al.*, 2019).

Al-Dujaili et. al. (2019), por suas vezes, examinaram, primeiramente, as diferenças de Ca^{2+} e Mg^{2+} em pacientes com transtorno depressivo maior sem uso de medicamentos, comparados com controles saudáveis, e depois examinaram também os efeitos da sertralina e do cetoprofeno sobre os níveis de ambos os cátions. Para isso, fizeram um estudo caso-controle em duas etapas: 1) Determinação dos níveis séricos do Mg^{2+} em 140 pacientes com transtorno depressivo maior e 40 controles saudáveis. 2) Determinação dos níveis séricos Mg^{2+} antes e durante o tratamento com sertralina com e sem cetoprofeno por 2 meses em 44 dos 140 pacientes deprimidos. Foi observado que os níveis Mg^{2+} foram significativamente menores em pacientes com transtorno depressivo maior em comparação com os controles, e que o tratamento diminuiu ainda mais os níveis do Mg^{2+} . Logo, concluíram que o Mg^{2+} desempenha um

papel na fisiopatologia da depressão maior e que efeito supressor dos antidepressivos nos níveis de Mg^{2+} é provavelmente um efeito adverso desses medicamentos, já que alguns antidepressivos podem induzir diarreia e sudorese, o que pode induzir níveis mais baixos de Mg^{2+} (AL-DUJAILI, AL-HAKEIM, *et al.*, 2019).

Foi analisado por Rotter *et al.* (2021) ainda, se as alterações na concentração do Mg^{2+} podem contribuir para o surgimento de patologias como distúrbios depressivos e metabólicos, incluindo hipertensão, diabetes e dislipidemia. Para isso, foram determinados os níveis séricos do Mg^{2+} em 342 homens (idade média de 62 anos) que responderam também questionários para avaliar a depressão. Os sintomas depressivos foram observados em 93 homens, que constituíram 27,19% de todos os entrevistados. A comparação dos resultados médios em relação aos sintomas depressivos mostrou diferenças estatisticamente significativas para os níveis de Mg^{2+} . Além disso, níveis anormais de Mg^{2+} foram encontrados em 78 pessoas. A análise mostrou que esses indivíduos sofriam mais frequentemente de sintomas depressivos do que os participantes com níveis normais de Mg^{2+} . Logo, concluíram que existe uma relação entre níveis alterados de Mg^{2+} e a presença de sintomas depressivos entre homens idosos. Esses achados podem contribuir para a melhoria do diagnóstico e tratamento dos pacientes com essas condições (ROTTER, WIATRAC, *et al.*, 2021).

Por outro lado, Rajzadeh *et al.* (2017) examinaram o efeito da suplementação do Mg^{2+} no estado da depressão de pacientes deprimidos que sofrem de deficiência de Mg^{2+} . Para isso, 60 pessoas deprimidas, com idade entre 20 e 60 anos, com hipomagnesemia foram divididos em 2 grupos de 30 membros aleatoriamente (25% de homens em cada). Um recebendo dois comprimidos de 250 mg de óxido de Mg^{2+} , diariamente, e o outro recebendo placebo por 8 semanas. Os níveis de Mg^{2+} foram determinados e foram realizados questionários para avaliar os sintomas da depressão. Ao final da intervenção, 88,5% do grupo teste e 48,1% do grupo controle apresentaram níveis normais de Mg^{2+} , tendo a pontuação média do questionário da depressão diminuído significativamente no grupo teste em relação ao controle. Logo, concluíram que o consumo diário de 500 mg de óxido de Mg^{2+} , por 8 semanas, por pacientes deprimidos que sofrem de hipomagnesemia, leva a melhorias no estado de depressão e nos níveis de Mg^{2+} . Portanto, a avaliação do Mg^{2+} sérico e a resolução dessa deficiência influenciam positivamente o tratamento de pacientes deprimidos (RAJIZADEH, MOZAFFARI-KHOSRAVI, *et al.*, 2017).

Da mesma forma, Tarleton *et al.* (2017) testaram a suplementação com $MgCl_2$ nos sintomas depressivos. Para isso, fizeram um estudo caso-controle com 6 semanas de tratamento ativo (248 mg de $MgCl_2$ por dia) em comparação com 6 semanas de controle (sem tratamento) em 126 pacientes (38% homens, idade média de 52 anos) diagnosticados e apresentando sintomas leves a moderados de depressão. Foi observado uma melhora nos escores de depressão e ansiedade clinicamente significativa no grupo teste em comparação com controle. Os efeitos foram observados dentro de duas semanas, porém diminuídos dentro de 2 semanas após a interrupção da suplementação, indicando também uma depuração relativamente rápida. Logo, concluíram que a suplementação com Mg^{2+} leva a uma diminuição significativa nos sintomas de depressão e ansiedade, independentemente da idade, sexo, gravidade inicial da depressão ou uso de medicamentos antidepressivos. Ele funciona rapidamente, e é bem tolerado sem a necessidade de monitoramento de toxicidade (TARLETON, LITTENBERG, *et al.*, 2017).

Abiri *et al.* (2021) testaram também os efeitos da cossuplementação do Mg^{2+} e vitamina D, já que a vitamina D também é importante para o desenvolvimento e função normal do encéfalo, por estar envolvida nos estágios iniciais da biossíntese da serotonina, um neurotransmissor envolvido na patogênese da depressão, e sua deficiência tem sido associada a distúrbios neurológicos, como a depressão. Além de se relacionar com o Mg^{2+} que é cofator em várias etapas na síntese do metabolismo e função dessa vitamina. O que corrobora com estudos que relatam baixos níveis da vitamina D em indivíduos com hipomagnesemia, mesmo após a ingestão da mesma. Os efeitos da cossuplementação foram observadas no humor, no nível sérico do BDNF e inflamação em mulheres obesas com sintomas depressivos. Para isso, alocaram aleatoriamente, 108 mulheres obesas, com sintomas depressivos leves a moderados, para avaliar os efeitos da vitamina D₃ (50.000 UI, uma dose semanal) e Mg^{2+} (250 mg de óxido de Mg^{2+} , uma dose diária) durante 8 semanas, em 4 grupos: (1) grupo de cossuplementação (Vitamina D + Mg^{2+}), (2) grupo vitamina D, (3) grupo Mg^{2+} , (4) grupo controle. Maior redução nos escores da depressão foi demonstrada nos 3 grupos de intervenção em comparação com o grupo controle. Concluíram que a suplementação da vitamina D e Mg^{2+} tiveram influências benéficas no estado inflamatório, depressivo, nos níveis de BDNF e humor (ABIRI, SARBAKSH e VAFA, 2021).

De forma parecida, Afsharfard *et al.* (2021) testaram o efeito da suplementação do Mg^{2+} no nível sérico de BDNF e no estado de depressão em pacientes depressivos. Para isso, fizeram um estudo caso-controle, o qual 46 indivíduos deprimidos foram alocados aleatoriamente em 2 grupos: um recebendo 500 mg de óxido Mg^{2+} e o outro placebo, diariamente por 8 semanas. Os níveis de Mg^{2+} e BDNF foram determinados e foram realizados questionários para avaliar os sintomas de depressão. Ao final da intervenção, concluíram que a suplementação com óxido de Mg^{2+} teve efeito significativo nos escores do questionário da depressão e nos níveis séricos do Mg^{2+} , mas não teve efeito significativo nos níveis de BDNF entre os dois grupos (AFSHARFARD, SHAHRAKI, *et al.*, 2021).

Já Skalski *et al.* (2021) avaliaram a resposta da adição de Mg^{2+} ao tratamento com antidepressivos no estado da depressão, via questionários para avaliar os sintomas depressivos e encefalograma, técnica utilizada para analisar a atividade elétrica do cérebro. Para isso, durante 8 semanas, foram estudados traçados eletroencefalográficos de 91 pacientes hospitalizados por depressão maior. 39 desses pacientes receberam antidepressivos tricíclicos, 35 receberam fluoxetina e 17 receberam fluoxetina aumentada com aspartato de Mg^{2+} (pó 40 mg, três vezes ao dia). A maior proporção de pacientes (88,2%) que apresentaram respostas adequadas ao tratamento foi observada no grupo fluoxetina + Mg^{2+} , enquanto que as menores taxas de resposta ao tratamento foram observadas no grupo de antidepressivos tricíclicos (58,3%), essa diferença foi estatisticamente significativa. Logo, concluíram que os efeitos potencializadores do Mg^{2+} podem oferecer uma alternativa ao tratamento padrão para depressão (SKALSKI, MACH, *et al.*, 2021).

Por outro lado, Sowa-Kućma *et al.* (2013) decidiram avaliar se ocorre uma alteração na composição das subunidades de NMDAR em vítimas de suicídio ligados a depressão. Para isso, examinaram a concentração de Mg^{2+} e sua potência para inibir a ligação de MK-801 (um antagonista não competitivo do NMDAR) ao NMDAR no hipocampo de vítimas de suicídio e controles de morte súbita. Durante a autópsia de 17 vítimas de suicídio e 6 controles por morte súbita, blocos de hipocampo foram usados para determinação de Mg^{2+} e para o ensaio de ligação de radioligando, usado para medir a ligação do ligante aos receptores, no caso do Mg^{2+} ao NMDAR. Como resultado, foi observado uma redução na potência de Mg^{2+} em interagir com o NMDAR no tecido hipocampal de vítimas de suicídio quando comparados a controles de morte

súbita, indicando uma alteração na composição das subunidades de NMDAR. Além disso, foi observada uma diminuição significativa da concentração de Mg^{2+} no hipocampo das vítimas de suicídio por depressão quando comparado aos controles. Logo, concluíram que as alterações dos níveis Mg^{2+} e NMDAR no hipocampo estão potencialmente envolvidas na fisiopatologia de transtornos relacionados ao suicídio (depressão), o que pode levar à hiperatividade funcional do NMDAR (SOWA-KUĆMA, SZEWCZYK, *et al.*, 2013).

Já dos 4 artigos selecionados que abordaram o Mg^{2+} na ansiedade, 2 mostraram uma associação significativa entre a baixa ingestão do Mg^{2+} e a ansiedade, enquanto 2 artigos relataram uma melhora na ansiedade após suplementação com Mg^{2+} . O quadro 3 apresenta um resumo dos artigos selecionados do Mg^{2+} na ansiedade.

Quadro 3 – Estudos que abordam o potencial do Mg²⁺ na ansiedade.

Autor	Objetivo do estudo	Resultado
ANJOM-SHOAE <i>et. al.</i> 2018	Investigar a associação entre a ingestão dietética de Mg ²⁺ e distúrbios psiquiátricos em um grande estudo transversal.	Maior ingestão de Mg ²⁺ associada a menores chances de ansiedade entre as mulheres; Mulheres no quintil mais alto de ingestão de Mg ²⁺ teve uma chance 39% menor de ansiedade em comparação com aquelas no quintil mais baixo; Associação inversa significativa entre a ingestão dietética de Mg ²⁺ e depressão entre homens com peso normal e mulheres com sobrepeso.
MANAV <i>et. al.</i> 2022	Investigar a relação entre a deficiência da vitamina D e Mg ²⁺ e o risco de ansiedade e depressão em pacientes com hiperidrose primária.	Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à ansiedade e depressão, sendo os níveis médios de Mg ²⁺ no grupo caso significativamente menores do que no grupo controle; Correlação significativa entre os escores dos sintomas de ansiedade e depressão e os níveis séricos de Mg ²⁺ .
KOVACEVIC <i>et. al.</i> 2017	Avaliar em que medida os níveis de ansiedade e sintomas depressivos mudam após 6 meses de profilaxia com Mg ²⁺ na enxaqueca pediátrica.	Foi observado que os escores dos questionários da ansiedade e depressão diminuíram significativamente.
POTEAU <i>et. al.</i> 2018	Comparar a combinação de Mg ²⁺ -vitamina B6 X Mg ²⁺ sozinho em adultos saudáveis estressados com hipomagnesia.	Ambos os grupos reduziram substancialmente a pontuação da subescala de estresse desde a linha de base até a Semana 8 (Mg ²⁺ -vitamina B6 44,9%; Mg ²⁺ 42,4%); Indivíduos com estresse grave/extremamente grave tiveram uma melhora 24% maior com Mg ²⁺ -vitamina B6 na semana 8.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Anjon-Shoae *et al.* (2018) investigaram a associação entre a ingestão dietética de Mg^{2+} e distúrbios psiquiátricos em um grande estudo transversal. Para tal, selecionaram 3.172 adultos iranianos (de 18 a 55 anos) e avaliaram os sintomas depressivos e a ingestão de Mg^{2+} através de dois questionários, um para avaliar a ansiedade e depressão e o outro para avaliar a frequência alimentar. Através análises estatísticas, foi observado que a maior ingestão de Mg^{2+} estava associada a menores chances de ansiedade entre as mulheres, e que as mulheres no quintil mais alto da ingestão de Mg^{2+} teve uma chance 39% menor de ansiedade em comparação com aqueles no quintil mais baixo. Uma associação inversa significativa foi encontrada entre a ingestão dietética de Mg^{2+} e depressão entre homens com peso normal e mulheres com sobrepeso. Logo, concluíram que a ingestão dietética de Mg^{2+} foi associada a menores chances de depressão e ansiedade entre adultos iranianos (ANJOM-SHOAE, SADEGHI, *et al.*, 2018)

Manav *et al.* (2022), por suas vezes, investigaram a relação entre a deficiência da vitamina D e Mg^{2+} e o risco de ansiedade e depressão em pacientes com hiperidrose primária (sudorese excessiva). Para isso, foi realizado um estudo caso-controle, o qual 49 pacientes com hiperidrose primária e 47 indivíduos saudáveis, pareados por idade e sexo, tiveram seus níveis séricos de Mg^{2+} e escores dos sintomas de ansiedade e depressão mensurados. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à ansiedade e depressão, sendo os níveis médios de Mg^{2+} no grupo caso significativamente menores estatisticamente do que no grupo controle, tendo sido observado também uma correlação significativa entre os escores dos sintomas de ansiedade e depressão e os níveis séricos de Mg^{2+} . Com isso, concluíram que a ansiedade e depressão são comuns em pacientes com hiperidrose primária e que tanto a ansiedade quanto a depressão podem ser observadas com baixos níveis de Mg^{2+} em pacientes com hiperidrose primária. Isso possivelmente pode estar relacionado ao mecanismo patológico envolvendo Mg^{2+} que determina a via comum que afeta a hiperidrose primária e a ansiedade/depressão (MANAV, TÜRK, *et al.*, 2022).

Por outro lado, Kovacevic *et al.* (2017) avaliaram em que medida os níveis de ansiedade e sintomas depressivos mudam após 6 meses de profilaxia com Mg^{2+} na enxaqueca pediátrica. Para isso, 34 crianças de 7 a 17 anos com enxaqueca, foram tratadas com Mg^{2+} oral, tendo sido os sintomas da ansiedade e depressão medido por

questionários. Foi observado que os escores desses questionários diminuíram significativamente. Com isso, concluíram que 6 meses de profilaxia com Mg^{2+} , a incapacidade devido à enxaqueca diminuiu significativamente, enquanto o bem-estar físico e psicossocial, ansiedade e sintomas depressivos melhoraram bastante (KOVACEVIC, STEVANOVIC, *et al.*, 2017).

Poteau *et.al.* (2018) além de avaliarem o efeito da suplementação do Mg^{2+} sozinho, compararam também o efeito da combinação do Mg^{2+} com vitamina B6 em adultos saudáveis estressados com concentrações séricas de Mg^{2+} abaixo do ideal. Para tal, 268 indivíduos estressados pela subescala de estresse, foram divididos em dois grupos 1:1. Durante 8 semanas foi suplementado Mg^{2+} e vitamina B6 (dose diária de 300 mg e 30 mg, respectivamente) ou Mg^{2+} sozinho (dose diária de 300 mg). Foi observado que ambos os grupos de tratamento reduziram substancialmente a pontuação da subescala de estresse desde a linha de base até a Semana 8 (Mg^{2+} - vitamina B6 44,9%; Mg^{2+} 42,4%) e que indivíduos com estresse grave/extremamente grave tiveram uma melhora 24% maior com Mg^{2+} - vitamina B6 na semana 8. Logo, concluíram que a suplementação oral de Mg^{2+} aliviou o estresse em adultos saudáveis com hipomagnesia e a adição de vitamina B6 ao Mg^{2+} não foi superior à suplementação de Mg^{2+} isoladamente, somente em indivíduos com estresse severo tiveram maior benefício do Mg^{2+} combinado com vitamina B6 (POUTEAU, KABIR-AHMADI, *et al.*, 2018).

A partir dos artigos revisados sobre depressão e ansiedade, pode ser observado que os resultados mostraram uma associação significativa entre ambos transtornos mentais e o Mg^{2+} . O que não é muito surpreendente, uma vez que o Mg^{2+} desencadeia um papel importante na fisiopatologia de ambos, como o bloqueio do NMDAR, supressão da inflamação e estresse oxidativo, aumento da expressão de BDNF, regulação do eixo HPA e do receptor GABAA. As evidências mostraram não só uma associação significativa entre níveis baixos de Mg^{2+} , e sintomas depressivos/ansiosos, níveis baixos esses que podem ser ainda mais intensificados por efeitos adversos de alguns antidepressivos, mas também uma melhora nesses sintomas após a suplementação com diferentes compostos de Mg^{2+} , que também pode ter um efeito sinérgico quando combinado com antidepressivos.

6.3 Mg²⁺ NO ALZHEIMER

Já os 2 artigos selecionados que abordaram o Mg²⁺ no Alzheimer relacionaram os níveis de Mg²⁺ com a cognição em pacientes com Alzheimer. O quadro 4 apresenta um resumo dos artigos selecionados do Mg²⁺ no Alzheimer.

Quadro 4 – Estudos que abordam o potencial do Mg²⁺ no Alzheimer.

Autor	Objetivo do estudo	Resultado
BARGALLO <i>et. al.</i> 2011	Investigar a homeostase do Mg ²⁺ em pacientes com a doença de Alzheimer leve a moderada.	Pacientes com Alzheimer apresentaram escores nos testes do estado mental, função física e níveis de Mg ²⁺ significativamente menores comparados com controle.
TAO <i>et. al.</i> 2022	Avaliar a associação entre a ingestão do Mg ²⁺ e a cognição em idosos nos Estados Unidos.	Após ajustes demográficos e outros fatores de confusão, maior ingestão de Mg ²⁺ total foi associada a uma maior pontuação no teste de cognição.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Barbagallo *et. al.* (2011) investigaram a homeostase do Mg²⁺ em pacientes com a doença de Alzheimer leve a moderada. Para isso, 101 pacientes idosos (com 65 anos ou mais) foram recrutados e divididos em grupo caso-controle, no qual foi realizado uma avaliação geriátrica incluindo o estado cognitivo e funcional, e a determinação dos níveis de Mg²⁺. Foi observado que pacientes com Alzheimer apresentaram escores nos testes do estado mental, função física e níveis de Mg²⁺

significativamente menores comparados com controle. Com isso, concluíram que níveis normais de Mg^{2+} , possivelmente, podem ajudar a prevenir ou retardar significativamente as manifestações do Alzheimer (BARBAGALLO, BELVEDERE, *et al.*, 2011).

Tao *et. al.* (2022) avaliaram essa associação entre a ingestão do Mg^{2+} e a cognição em idosos, nos Estados Unidos. Para isso, incluíram 2.508 participantes com 60 anos ou mais no estudo, o qual foram usados testes cognitivos para determinar a cognição, questionário de frequência alimentar para determinar a ingestão de Mg^{2+} e modelo de regressão linear para examinar a associação de ambos. Após ajustes demográficos e outros fatores de confusão, maior ingestão de Mg^{2+} total foi associada a uma maior pontuação no teste de cognição. Essa associação positiva foi apresentada principalmente entre mulheres, brancos não hispânicos e aqueles com níveis séricos suficientes de vitamina D (≥ 50 nmol/L). Com isso, concluíram que a alta ingestão de Mg^{2+} isoladamente pode melhorar a cognição em idosos (TAO, LIU e CERVANTES, 2022).

A partir dos artigos revisados sobre o Alzheimer, pode ser observado que os resultados mostraram uma relação dos níveis baixos de Mg^{2+} com a cognição em pacientes com Alzheimer e relataram que a suplementação do mesmo protege a função cognitiva e a plasticidade sináptica, e, portanto, pode ter um potencial terapêutico para o tratamento da doença de Alzheimer, levando em conta suas propriedades, como diminuição da neuroinflamação e expressão das citocinas pró-inflamatórias, redução da hiperfosforilação da proteína tau, bloqueio de NMDAR e redução da neurotoxicidade das placas $A\beta$.

6.4 Mg^{2+} NO TDAH E TEA

Dos 4 artigos selecionados que abordaram o Mg^{2+} no TDAH, 3 mostraram a eficácia da suplementação do Mg^{2+} no TDAH, enquanto 1 mostrou níveis de Mg^{2+} baixos em pacientes com TDAH. O quadro 5 apresenta um resumo dos artigos selecionados do Mg^{2+} no TDAH.

Quadro 5 – Estudos que abordam o potencial do Mg²⁺ no TDAH.

Autor	Objetivo do estudo	Resultado
ARCHANA <i>et. al.</i> 2012	Avaliar se dentre outros componentes, a estimativa de Mg ²⁺ na saliva pode ser usada para avaliação do TDAH.	Níveis Mg ²⁺ foram significativamente menores nos casos de TDAH quando comparados aos controles saudáveis.
EL BAZA <i>et. al.</i> 2016	Avaliar o nível de Mg ²⁺ em crianças com TDAH e compará-lo com os níveis normais em crianças. E detectar efeito da suplementação de Mg ²⁺ como terapia complementar, em pacientes com deficiência de Mg ²⁺ .	Diferença significativa entre casos e controles quanto ao nível de Mg ²⁺ no cabelo, mas sem diferença significativa quanto ao nível sérico de Mg ²⁺ . Deficiência de Mg ²⁺ encontrada em 72% das crianças com TDAH. O grupo suplementado com Mg ²⁺ melhorou em relação às funções cognitivas, hiperatividade, impulsividade e desatenção.
HEMAMY <i>et. al.</i> 2021	Determinar o efeito da suplementação de vitamina D e Mg ²⁺ na saúde mental em crianças com TDAH.	Crianças que receberam vitamina D mais Mg ²⁺ apresentaram uma redução significativa em problemas emocionais, problemas de conduta, problemas com colegas, pontuação pró-social, dificuldades totais, pontuação de externalização e pontuação de internalização em comparação com crianças tratadas com placebo.
SURMAN <i>et. al.</i> 2021	Avaliar a segurança e eficácia do MgT nos sintomas de TDAH e função cognitiva associada.	47% dos indivíduos preencheram os critérios de resposta.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Archana *et. al.* (2012) avaliaram se dentre outros componentes, a estimativa de Mg²⁺ na saliva poderia ser usada para avaliação do TDAH. Para isso, fizeram um estudo caso-controle, o qual a saliva de 20 crianças com TDAH e 20 crianças saudáveis, agrupadas como controles, pareados por idade e sexo, foi coletada e avaliada quanto aos níveis de Mg²⁺. Foi observado que os níveis Mg²⁺ foram significativamente menores nos casos quando comparados aos controles. Com isso,

concluíram que o Mg^{2+} pode ter um papel na patogênese do TDAH e a saliva pode ser efetivamente usada como uma ferramenta não invasiva para avaliação dessas crianças (ARCHANA, PAI, *et al.*, 2012).

Por outro lado, El Baza *et al.* (2016) além de avaliarem o nível de Mg^{2+} em crianças com TDAH, e compará-lo com os níveis em crianças saudáveis, investigaram também o efeito da suplementação do Mg^{2+} como terapia complementar, em pacientes com deficiência de Mg^{2+} . Para isso, fizeram um estudo caso-controle, o qual 25 pacientes com TDAH e 25 controles saudáveis, pareados por idade e sexo, tiveram os níveis de Mg^{2+} no soro e no cabelo medidos. Os pacientes com deficiência de Mg^{2+} foram divididos em 2 grupos, um recebendo Mg^{2+} 200 mg/dia e o outro não, durante 8 semanas. Foi observado uma diferença significativa entre casos e controles quanto ao nível de Mg^{2+} no cabelo, mas não houve diferença significativa quanto ao nível sérico de Mg^{2+} . A deficiência de Mg^{2+} foi encontrada em 72% das crianças com TDAH. O grupo suplementado com Mg^{2+} melhorou em relação às funções cognitivas, hiperatividade, impulsividade e desatenção. Com isso, concluíram que suplementação de Mg^{2+} no TDAH tem seu valor e segurança (EL BAZA, ALSHAHAWI, *et al.*, 2016).

De forma parecida, Hemamy *et al.* (2021) determinaram o efeito da suplementação de vitamina D e Mg^{2+} na saúde mental em crianças com TDAH. Para isso, um estudo caso-controle foi realizado com 66 crianças com TDAH. Os participantes foram alocados aleatoriamente para receber suplementos de vitamina D (50.000 UI/semana) mais Mg^{2+} (6 mg/kg/dia) ($n = 33$) ou placebos ($n = 33$) por 8 semanas. O questionário de forças e dificuldades foi usado para avaliar a saúde mental das crianças no início e no final do estudo, no qual foi observado que crianças que receberam vitamina D mais Mg^{2+} apresentaram uma redução significativa em problemas emocionais, problemas de conduta, problemas com colegas, pontuação pró-social, dificuldades totais, pontuação de externalização e pontuação de internalização em comparação com crianças tratadas com placebo. Com isso, concluíram que a co-suplementação de vitamina D (50.000 UI/semana) e Mg^{2+} (6 mg/kg/dia) por um período de 8 semanas pode melhorar a função comportamental e a saúde mental de crianças com TDAH (HEMAMY, PAHLAVANI, *et al.*, 2021).

Surman *et al.* (2021) avaliaram também a segurança e eficácia do MgT nos sintomas de TDAH e função cognitiva associada. Para isso, alocaram 15 pacientes,

entre 15 e 55 anos, com TDAH de gravidade moderada, para receber 12 semanas do MgT 500 mg liberação de 12 horas pela manhã, e 500mg liberação de 6 horas à noite. Tendo sido a dosagem aumentada em intervalos semanais conforme tolerado, até uma dose máxima de 1g pela manhã e 1g à noite. A eficácia do tratamento foi avaliada pela escala de relatório de sintomas investigador de TDAH e foi observado que 47% dos indivíduos preencheram os critérios de resposta. Com isso, concluíram que a suplementação do MgT mostrou-se eficaz e bem tolerada com quase metade dos participantes tendo atendido a definição de resposta clínica de sintomas de TDAH (SURMAN, VAUDREUIL, *et al.*, 2021).

Já dos 2 artigos selecionados que abordaram o Mg²⁺ no TEA, 1 artigo mostrou benefícios na suplementação do Mg²⁺ no TEA, enquanto 1 mencionou níveis baixos de Mg²⁺ capilar no cabelo de crianças com TEA. O quadro 6 apresenta um resumo dos artigos selecionados do Mg²⁺ no TEA.

Quadro 6 – Estudos que abordam o potencial do Mg²⁺ no TEA.

Autor	Objetivo do estudo	Resultado
JÓZEF CZUK <i>et. al.</i> 2017	Avaliar as concentrações dos níveis séricos de Mg ²⁺ no sangue, bem como Mg ²⁺ capilar e homocisteína sérica em crianças com TEA.	Níveis muito baixos de Mg ²⁺ capilar, níveis normais de Mg ²⁺ no sangue e níveis significativamente altos de homocisteína.; A baixa concentração de Mg ²⁺ capilar progride com a idade; Deficiência Mg ²⁺ , como fator epigenético relevante, pode estar diminuindo a metilação da homocisteína, diminuindo a transcrição do genoma e diminuindo a plasticidade sináptica
KAŁUŻNA- CZAPLIŃSKA <i>et. al.</i> 2017	Quantificar o teor de triptofano, normalmente reduzido no TEA, em amostras de urina de pacientes com TEA submetidos a suplementação com vitaminas do complexo B e Mg ²⁺ .	O grupo com suplementação de vitaminas do complexo B e Mg ²⁺ apresentou valores mais estabilizados do que o controle (maior variabilidade); Pode sugerir que a suplementação estabilizaria e melhoraria o equilíbrio metabólico do triptofano, causando menor variabilidade de excreção entre os indivíduos

Fonte: Elaborado pelo autor

Józefczuk *et. al.* (2017) avaliaram as concentrações dos níveis séricos de Mg²⁺ no sangue, bem como Mg²⁺ capilar e homocisteína sérica em crianças com TEA. Para isso, 140 crianças com TEA tiveram os níveis de Mg²⁺ no cabelo analisados, bem como os níveis séricos de Mg²⁺ e homocisteína no sangue. Foi observado níveis muito

baixos de Mg^{2+} capilar, níveis normais de Mg^{2+} no sangue e níveis significativamente altos de homocisteína. A baixa concentração de Mg^{2+} capilar progride com a idade. E essa deficiência, como fator epigenético relevante, pode estar diminuindo a metilação da homocisteína, diminuindo a transcrição do genoma e diminuindo a plasticidade sináptica. Com isso, concluíram que a análise dos níveis séricos de Mg^{2+} e homocisteína no cabelo pode ser útil na identificação de crianças com TEA, bem como o controle de seu tratamento. Os resultados obtidos e a análise realizada podem, portanto, justificar a suplementação de Mg^{2+} entre crianças com TEA (JÓZEFCZUK, KASPRZYCKA, *et al.*, 2017).

Por outro lado, Kałużna-Czaplińska *et al.* (2017) quantificaram o teor de triptofano, que normalmente está reduzido no TEA, em amostras de urina de pacientes com TEA submetidos a suplementação com vitaminas do complexo B e Mg^{2+} . Para isso, 236 crianças com TEA tiveram a análise de urina feita, dividida em 3 grupos: 48 com síndrome de asperger (um estado do TEA) e 188 com TEA, dessas 37 com retardo psicomotor. Os 3 grupos foram subdivididos em grupo controle e grupo submetido a suplementação com vitaminas do complexo B e Mg^{2+} . Foi observado que o grupo com suplementação de vitaminas do complexo B e Mg^{2+} apresentou valores mais estabilizados do que o controle (maior variabilidade). Isso pode sugerir que a suplementação estabilizaria e melhoraria o equilíbrio metabólico do triptofano, causando menor variabilidade de excreção entre os indivíduos. Com isso, concluíram que a suplementação com vitaminas do complexo B e Mg^{2+} tem influência na concentração de triptofano, normalmente reduzido no TEA (KAŁUŻNA-CZAPLIŃSKA, JÓŻWIK-PRUSKA, *et al.*, 2017).

A partir dos artigos revisados sobre o TDAH e TEA, pode ser observado que os resultados mostraram uma relação tanto sobre níveis baixos de Mg^{2+} no TDAH e TEA, quanto uma melhora nos sintomas a partir da suplementação do mesmo. Contudo devido à escassez de estudos encontrados investigando o papel do Mg^{2+} no TDAH e TEA não foi possível determinar sua função na fisiopatologia de ambos. Todavia, considerando suas benéficas funções no encéfalo, pode ser que o Mg^{2+} também tenha potencial no tratamento de ambos. Para isso, mais estudos são necessários.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os transtornos mentais afetam, significativamente, parte da população mundial, e foram, consideravelmente, intensificados ou desencadeados com a pandemia da COVID-19. Apesar disso, a partir da estratégia de busca traçada neste trabalho, não foram encontrados estudos sobre a suplementação do Mg^{2+} nos transtornos mentais associados a esse período pandêmico. Ainda que o termo COVID-19 não tenha sido incluído nas palavras chaves de busca, os anos pandêmicos foram incluídos. A hipótese é que esses estudos ainda não foram desenvolvidos, contudo como esses transtornos se agravaram nesse período espera-se que esses estudos sobre a suplementação do Mg^{2+} nos transtornos mentais relacionados a esse período específico estejam sendo realizados.

Como consequência desse cenário houve um aumento no uso de medicamentos controlados que possuem potencial para efeitos adversos significativos. A suplementação do Mg^{2+} , por outro lado, tem se mostrado segura e eficaz em muitos estudos com diferentes grupos de pacientes, como no Alzheimer, TDAH, TEA e, principalmente, na depressão e ansiedade, podendo ser um potencial coadjuvante no tratamento e prevenção desses transtornos. Contudo, são necessários mais estudos longitudinais com acompanhamento prolongado, amostras maiores e avaliações psicopatológicas repetidas em diferentes momentos, a fim de avaliar a eficácia da suplementação isoladamente ou em conjunto com outros medicamentos para estabelecer seu uso correto.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIRI, B.; SARBAKSH, P.; VAFA, M. Randomized study of the effects of vitamin D and/or magnesium supplementation on mood, serum levels of BDNF, inflammation, and SIRT1 in obese women with mild to moderate depressive symptoms. **Nutr Neurosci.**, jul. 2021. p. 1-13. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1028415X.2021.1945859?journalCode=yyns20>. Acesso em: mai. 2022.

AFSHARFAR, M. *et al.* The effects of magnesium supplementation on serum level of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and depression status in patients with depression. **Clin Nutr ESPEN.**, v. 42, abr. 2021. p. 381-386. Disponível em: [https://clinicalnutritionespen.com/article/S2405-4577\(21\)00006-1/fulltext](https://clinicalnutritionespen.com/article/S2405-4577(21)00006-1/fulltext). Acesso em: mai. 2022.

AL-DUJAILI, A. H. *et al.* Total and ionized calcium and magnesium are significantly lowered in drug-naïve depressed patients: effects of antidepressants and associations with immune activation. **Metab Brain Dis.**, v. 34, n. 5, out. 2019. p. 1493–1503. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11011-019-00458-5>. Acesso em: mai. 2022.

AL-FARTUSIE, F. S. *et al.* Evaluation of Some Trace Elements and Vitamins in Major Depressive Disorder Patients: a Case-Control Study. **Biol Trace Elem Res.**, v. 189, n. 2, jun. 2019. p. 412-419. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-018-1507-7>. Acesso em: mai. 2022.

AMAR, F. *et al.* The amyloid- β oligomer A β *56 induces specific alterations in neuronal signaling that lead to tau phosphorylation and aggregation. **Sci Signal.**, v. 10, n. 478, mai. 2017. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.aal2021>. Acesso em: mar. 2022.

AMORIM, R. *et al.* The impact of COVID-19 on children with autism spectrum disorder. **Rev Neurol.**, v. 71, n. 8, out. 2020. p. 285-291. Disponível em: <https://neurologia.com/articulo/2020381>. Acesso em: abr. 2022.

ANJOM-SHOAE, J. *et al.* The association between dietary intake of magnesium and psychiatric disorders among Iranian adults: a cross-sectional study. **Br J Nutr.**, v. 120, n. 6, set. 2018. p. 693-702. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/association-between-dietary-intake-of-magnesium-and-psychiatric-disorders-among-iranian-adults-a-cross-sectional-study/8EF303FA97881F9E096B271BBD26F2C9>. Acesso em: mai. 2022.

ANTSHEL, K.M.; RUSSO, N. Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. **Curr Psychiatry Rep.**, v. 21, n. 34, mar. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-019-1020-5>. Acesso em: mar. 2022.

ARCHANA, E. *et al.* Altered biochemical parameters in saliva of pediatric attention deficit hyperactivity disorder. **Neurochem Res.** , v. 37, n. 2, fev. 2012. p. 330-334. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11064-011-0616-x>. Acesso em: mai. 2022.

BARBAGALLO, M. *et al.* Altered ionized magnesium levels in mild-to-moderate Alzheimer's disease. **Magnes Res.**, v. 24, n. 3, set. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21951617/>. Acesso em: mai. 2022.

BEAGLEHOLE, B. *et al.* Psychological distress and psychiatric disorder after natural disasters: systematic review and meta-analysis. **Br J Psychiatry.**, v. 213, n. 6 , dez. 2018. p. 716-722. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/psychological-distress-and-psychiatric-disorder-after-natural-disasters-systematic-review-and-metaanalysis/D84B03CEC50473E56938D2C09CD7464E>. Acesso em: abr. 2022.

BLAINE, J.; CHONCHOL, M.; LEVI, M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 7, jul. 2015. p. 1257-1272. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4491294/>. Acesso em: ago. 2021.

BLASZCZYK, U.; CHODAK, A. D. Magnesium: its role in nutrition and carcinogenesis. **Rocz Panstw Zakl Hig.**, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24325082/>. Acesso em: jul. 2021.

BOND, M. *et al.* The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of TA111): a systematic review and economic model. **Health Technol Assess.** , v. 16, n. 21, abr. 2012. Disponível em: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta16210/#/abstract>. Acesso em: mar. 2022.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v.5, n. 1, 2011. p. 121-36. Disponível em: <https://www.gestaoesociedade.org/gestaoesociedade/article/view/1220/906>. Acesso em: dez. 2021.

BOYLE, N. B.; LAWTON, C.; DYE, L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. **Nutrients.**, v. 9, n. 5, abr. 2017. p. 429. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/5/429>. Acesso em: mar. 2022.

BROOKMAN-FRAZEE, L. S. N. C. C.; BAKER-ERICZÉN, M. Characterizing psychiatric comorbidity in children with autism spectrum disorder receiving publicly funded mental health services. **Autism.**, v. 22, n. 8, nov. 2018. p. 938-952. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1362361317712650>. Acesso em: mar. 2022.

CAMPITELLI, M. A. *et al.* Comparison of Medication Prescribing Before and After the COVID-19 Pandemic Among Nursing Home Residents in Ontario, Canada. **JAMA**

Netw Open, v. 4, n. 8, ago. 2021. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2782576>. Acesso em: nov. 2021.

CHEN, G. F. *et al.* Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. **Acta Pharmacol Sin.**, v. 38, n. 9, set. 2017. p. 1205-1235. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/aps201728>. Acesso em: mar. 2022.

CHOI, M. K.; WEAVER, C. M. Daily Intake of Magnesium and its Relation to Urinary Excretion in Korean Healthy Adults Consuming Self-Selected Diets. **Biological Trace Element Research**, v. 176, mar. 2017. p. 105-113. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12011-016-0822-0>. Acesso em: jun. 2021.

COLIZZI, M. *et al.* Psychosocial and Behavioral Impact of COVID-19 in Autism Spectrum Disorder: An Online Parent Survey. **Brain Sci.**, v. 10, n. 6, jun. 2020. p. 341. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7349059/>. Acesso em: abr. 2022.

COSTELLO, R.; WALLACE, T. C.; ROSANOFF, A. Magnesium. **Advances in Nutrition**, v. 7, n. 1, p. 199-201, jan. 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/advances/article/7/1/199/4524032>. Acesso em: jun. 2021.

CROSBY, V. *et al.* Magnesium. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 45, n. 1, jan. 2013. p. 137-144. Disponível em: [https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(12\)00525-8/fulltext](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(12)00525-8/fulltext). Acesso em: jun. 2021.

DÍAZ, M. S.; MARTÍN-CALVO, M. L.; MATEOS-CAMPOS, R. Trends in the Use of Anxiolytics in Castile and Leon, Spain, between 2015–2020: Evaluating the Impact of COVID-19. **Int J Environ Res Public Health.**, v. 18, n. 11, jun. 2021. p. 5944. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/11/5944/htm>. Acesso em: abr. 2022.

DIOS, C. *et al.* Prescription fill patterns for benzodiazepine and opioid drugs during the COVID-19 pandemic in the United States. **Drug Alcohol Depend.**, v. 229, dez. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871621006712?via%3Dihub>. Acesso em: abr. 2022.

EL BAZA, F. *et al.* Magnesium supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics.**, v. 17, n. 1, jan. 2016. p. 63-70. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110863015000555?via%3Dihub#!> Acesso em: mai. 2022.

FOX, M. E.; LOBO, M. K. The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry. **Mol Psychiatry.**, v. 24, n. 12, dez. 2019. p. 1798-1815. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-019-0415-3>. Acesso em: mar. 2022.

GÓRSKA, N. *et al.* Ketamine and magnesium common pathway of antidepressant action. **Magnes Res.**, v. 31, n. 2, mai. 2018. p. 33-38. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30398153/>. Acesso em: mar. 2022.

GREENBLATT, J. M.; DELANE, D. D. Micronutrient Deficiencies in ADHD: A Global. **J Orthomol Med.**, v. 32, n. 6, dez. 2017. Disponível em: <https://isom.ca/article/micronutrient-deficiencies-adhd-global-research-consensus/>. Acesso em: mar. 2022.

GROBER, U.; SCHMIDT, J.; KISTERS, K. Magnesium in Prevention and Therapy. **Nutrients**, v. 7, n. 9, set. 2015. p. 8199–8226. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586582/>. Acesso em: jan. 2022.

HARDAN, L. *et al.* COVID-19 and Alzheimer's Disease: A Literature Review. **Medicina (Kaunas)**, v. 57, n. 11, out. 2021. p. 1159. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8625592/#B42-medicina-57-01159>. Acesso em: abr. 2022.

HEMAMY, M. *et al.* The effect of vitamin D and magnesium supplementation on the mental health status of attention-deficit hyperactive children: a randomized controlled trial. **BMC Pediatr.**, v. 21, n. 1, abr. 2021. p. 230. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-02631-1>. Acesso em: mai 2022.

HENEKA, M. T. *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Lancet Neurol.**, v. 14, n. 4, abr. 2015. p. 388-405. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5909703/>. Acesso em: mar. 2022.

HOLLAND, K. M. *et al.* Trends in US Emergency Department Visits for Mental Health, Overdose, and Violence Outcomes Before and During the COVID-19 Pandemic. **JAMA Psychiatry.**, v. 78, n. 4, abr. 2021. p. 372-379. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2775991>. Acesso em: abr. 2022.

HOSSAIN, M. M. *et al.* Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. **F1000Res**, v. 9, jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7549174/>. Acesso em: out. 2021.

HOSSAIN, M. M.; SULTANA, A.; PUROHIT, N. Mental health outcomes of quarantine and isolation for infection prevention: a systematic umbrella review of the global evidence. **Epidemiol Health**, v. 42, jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7644933/>. Acesso em: out. 2021.

HOWARD, R.; BURNS, A.; SCHNEIDER, L. Antipsychotic prescribing to people with dementia during COVID-19. **Lancet Neurol.**, v. 19, n. 11, nov. 2020. p. 892. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7577650/>. Acesso em: abr. 2022.

HYMAN, S. L.; STEWART, P. A.; SCHMIDT, B. C. U. Nutrient Intake From Food in Children With Autism. **Pediatrics.** , v. 130, nov. 2012. p. 145-153. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4536585/>. Acesso em: mar. 2022.

ISLAM, M. R. *et al.* Alterations of serum macro-minerals and trace elements are associated with major depressive disorder: a case-control study. **BMC Psychiatry.** , v. 18, n. 1, abr. 2018. p. 94. Disponível em: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-018-1685-z>. Acesso em: mai. 2022.

JENSEN, C. M.; STEINHAUSEN, H. C. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. **Atten Defic Hyperact Disord.**, v. 7, n. 1, mar. 2015. p. 27-38. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12402-014-0142-1>. Acesso em: mar. 2022.

JIN, M. *et al.* Soluble amyloid beta-protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce Tau hyperphosphorylation and neuritic degeneration. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 108, n. 14, abr. 2011. p. 5819-5824. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3078381/>. Acesso em: mar. 2022.

JOHNSON, A. B. *et al.* Magnesium Sulfate Treatment Reverses Seizure Susceptibility and Decreases Neuroinflammation in a Rat Model of Severe Preeclampsia. **PLoS One.**, v. 9, n. 11, nov. 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0113670>. Acesso em: mar. 2022.

JOKIRANTA-OLKONIEMI, E. *et al.* Risk of Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders Among Siblings of Probands With Autism Spectrum Disorders. **JAMA Psychiatry.**, v. 73, n. 6, jun. 2016. p. 622-629. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2519364>. Acesso em: mar. 2022.

JÓZEFCZUK, J. *et al.* Homocysteine as a Diagnostic and Etiopathogenic Factor in Children with Autism Spectrum Disorder. **J Med Food.**, v. 20, n. 8, ago. 2017. p. 744-749. Disponível em: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2016.0150?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: mai. 2022.

KALIA, L. V.; KALIA, S. K. S. M. W. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead. **Lancet Neurol.**, v. 7, n. 8, ago. 2008. p. 742-755. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589564/>. Acesso em: fev. 2022.

KAIŪŻNA-CZAPLIŃSKA, J. *et al.* Tryptophan status in autism spectrum disorder and the influence of supplementation on its level. **Metab Brain Dis.**, v. 32, n. 5, out. 2017. p. 1585-1593. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11011-017-0045-x>. Acesso em: mai. 2022.

KANG, L. *et al.* Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease

outbreak: A cross-sectional study. **Brain Behav Immun.**, v. 87, jul. 2020. p. 11-17. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159120303482?via%3Dihub>. Acesso em: abr. 2022.

KELLEY, M. A. *et al.* Opioid-related deaths before and after COVID-19 stay-at-home orders in Los Angeles County. **Drug Alcohol Depend.**, v. 228, n. 1, nov. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871621005238?via%3Dihub>. Acesso em: abr. 2022.

KIRKLAND, A. E.; SARLO, G. L.; HOLTON, K. F. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. **Nutrients.**, v. 10, n. 6, jun. 2018. p. 730. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/6/730>. Acesso em: fev. 2022.

KOVACEVIC, G. *et al.* A 6-month follow-up of disability, quality of life, and depressive and anxiety symptoms in pediatric migraine with magnesium prophylaxis. **Magnes Res.**, v. 30, n. 4, nov. 2017. p. 133-141. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/29637898>. Acesso em: maio 2022.

KUMAR, A.; NAYAR, K. R. COVID 19 and its mental health consequences. **Journal of Mental Health** , v. 30, n. 1, abr. 2020. p. 1-2. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09638237.2020.1757052?scroll=top&neededAccess=true>. Acesso em: abr. 2022.

LANG, U. E.; BORGWARDT, S. Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies. **Cell Physiol Biochem.**, v. 31, n. 6, 2013. p. 761-77. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/350094>. Acesso em: mar. 2022.

MAIER, J. A. *et al.* Magnesium and inflammation: Advances and perspectives. **Semin Cell Dev Biol.**, v. 115, jul. 2021. p. 37-44. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1084952120301713?via%3Dihub>. Acesso em: mar. 2022.

MANAV, V. *et al.* Evaluation of the serum magnesium and vitamin D levels and the risk of anxiety in primary hyperhidrosis. **J Cosmet Dermatol.** , v. 21, n. 1, jan. 2022. p. 373-379. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jocd.14075>. Acesso em: mai. 2022.

MANNAN, Z. I. *et al.* Memristive Imitation of Synaptic Transmission and Plasticity. **IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems**, v. 20, n. 11, nov. 2019. p. 3458-3470. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8638826>. Acesso em: jan. 2022.

MARTÍNEZ-LOZADA, Z.; ORTEGA, A. Glutamatergic Transmission: A Matter of Three. **Neural Plasticity**, v. 2015, ago. 2015. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/np/2015/787396/>. Acesso em: jan. 2022.

MATHEW, A. A.; PANONNUMMAL, R. 'Magnesium'-the master cation-as a drug - possibilities and evidences. **Biomaterials**, 34, jul. 2021. p. 955-986. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10534-021-00328-7>.

MATTIOLI, A. V. *et al.* Quarantine during COVID-19 outbreak: Changes in diet and physical activity increase the risk of cardiovascular disease. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 30, n. 9, mai. 2020. p. 1409-1417. Disponível em: [https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753\(20\)30213-1/fulltext](https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(20)30213-1/fulltext). Acesso em: nov. 2021.

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, jun. 2018. p. 707-716. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6040119/>. Acesso em: mar. 2022.

MIRMIRAN, P. *et al.* Magnesium intake and prevalence of metabolic syndrome in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. **Public Health Nutrition**, v. 15, n. 4, jan. 2012. p. 693-701. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/magnesium-intake-and-prevalence-of-metabolic-syndrome-in-adults-tehran-lipid-and-glucose-study/AF64B5648935415D5573BD860F89224D>. Acesso em: jun. 2021.

MOREIRA, W. C.; SOUSA, A. R.; NÓBREGA, M. P. S. S. Mental illness in the general population and health professionals during COVID-19: A scoping review. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 29, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2020-0215>. Acesso em: abr. 2022.

MOTA, S. I.; FERREIRA, I. L.; REGO, A. C. Dysfunctional synapse in Alzheimer's disease – A focus on NMDA receptors. **Neuropharmacology**, v. 76, jan. 2014. p. 16-26. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002839081300378X?via%3Dihub>. Acesso em: mar. 2022.

MURCK, H. Ketamine, magnesium and major depression – From pharmacology to pathophysiology and back. **Journal of Psychiatric Research**, v. 47, n. 7, jul. 2013. p. 955-965. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395613000812>. Acesso em: mar. 2022.

MUSSER, E. D. *et al.* Shared familial transmission of autism spectrum and attention-deficit/hyperactivity disorders.. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 55, n. 7, jul. 2014. p. 819-827. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4211282/>. Acesso em: mar. 2022.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee to Review the Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium; Oriana M, Harrison M, Stallings VA, editors. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. Washington (DC): National Academies Press (US); 2019 Mar 5. Appendix J, Dietary Reference Intakes Summary Tables.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545442/>. Acesso em: jul. 2021.

National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Magnesium fact sheet for health professionals. 2013. Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional>. Acesso em: jul. 2021.

NATOCHIN, Y. V. Human Physiology: Water and Electrolyte Homeostasis. **Human Physiology**, v. 44, jun. 2018. p. 239-245. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1134%2FS0362119718030118#citeas>. Acesso em: jun. 2021.

NGUYEN, T. D. *et al.* Assessment of Filled Buprenorphine Prescriptions for Opioid Use Disorder During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. **JAMA Intern Med.**, v. 181, n. 4, abr. 2020. p. 562-565. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2774272>. Acesso em: abr. 2022.

NIKOLAEV, M. V.; MAGAZANIK, L. G.; TIKHONOV, D. B. Influence of external magnesium ions on the NMDA receptor channel block by different types of organic cations. **Neuropharmacology**, v. 65, n. 5-6, abr. 2012. p. 2078-2085. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390812000056?via=ihub#bib22>. Acesso em: fev 2022.

PANES, A. *et al.* Use of benzodiazepines and z-drugs not compliant with guidelines and associated factors: a population-based study. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 1, fev. 2020. p. 3-10. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00406-018-0966-3>. Acesso em: abr. 2022.

PENG, G. J. *et al.* Research on the Pathological Mechanism and Drug Treatment Mechanism of Depression. **Curr Neuropharmacol**, v. 13, n. 4, jul. 2015. p. 514-523. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790409/>. Acesso em: mar. 2022.

PENQUERC'HA, M.; PICOTB, D.; VIGNEAU, C. Le magnésium : un super cation méconnu? Revue générale et enquête auprès des généralistes d'Ille-et-Vilaine. **Néphrologie & Thérapeutique**, v. 10, n. 1, fev. 2014. p. 25-34. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769725513005981?via=ihub>. Acesso em: abr. 2022.

PHAM, P. C. *et al.* Hypomagnesemia: a clinical perspective. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, v. 7, jun. 2014. p. 219-230. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4062555/>. Acesso em: jul. 2021.

PICKERING, G. *et al.* Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. **Nutrients**, v. 12, n. 12, nov. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/12/3672>. Acesso em: jun. 2021.

PLUMMER, S. *et al.* The Neuroprotective Properties of the Amyloid Precursor Protein Following Traumatic Brain Injury. **Aging Dis.**, v. 7, n. 2, mar. 2016. p. 163–179. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4809608/>. Acesso em: mar. 2022.

POCHWAT, B. *et al.* Antidepressant-like activity of magnesium in the chronic mild stress model in rats: alterations in the NMDA receptor subunits. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 3, mar. 2014. p. 393-405. Disponível em: <https://academic.oup.com/ijnp/article/17/3/393/759123>. Acesso em: ago. 2021.

POSNER, J.; POLANCZYK, G. V.; SONUGA-BARKE, E. Attention-deficit hyperactivity disorder. **Lancet.**, v. 395, fev. 2020. p. 450-462. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)33004-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)33004-1/fulltext). Acesso em: mar. 2022.

POUTEAU, E. *et al.* Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. **PLoS One.**, v. 13, n. 12, dez. 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0208454>. Acesso em: mai. 2022.

RAJIZADEH, A. *et al.* Serum Magnesium Status in Patients Subjects with Depression in the City of Yazd in Iran 2013-2014. **Biol Trace Elem Res.**, v. 171, n. 2, jun. 2016. p. 275-282. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-015-0542-x>. Acesso em: mai. 2022.

RAJIZADEH, A. *et al.* Effect of magnesium supplementation on depression status in depressed patients with magnesium deficiency: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition.**, v. 35, mar. 2017. p. 56-60. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900716302441?via%3Dihub>. Acesso em: mai 2022.

REHM, J.; SHIELD, K. D. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. **Current Psychiatry Reports**, v. 21, n. 10, fev. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11920-019-0997-0>. Acesso em: out. 2021.

ROBINSON, O. J. *et al.* The translational neural circuitry of anxiety. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.**, v. 90, n. 12, dez. 2019. p. 1353-1360. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/90/12/1353.long>. Acesso em: mar. 2022.

ROTTER, I. *et al.* The Relationship between the Concentration of Magnesium and the Presence of Depressive Symptoms and Selected Metabolic Disorders among Men over 50 Years of Age. **Life (Basel).**, v. 11, n. 3, mar. 2021. p. 196. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/3/196/htm>. Acesso em: mai. 2022.

RUGGIERO, R. N. *et al.* Neurotransmissão glutamatérgica e plasticidade sináptica: aspectos moleculares, clínicos e filogenéticos. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 44, n. 2, jun. 2011. p. 143-56. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/47348>. Acesso em: jan. 2022.

SARTORI, S. B. *et al.* Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: Modulation by therapeutic drug treatment. **Neuropharmacology**, v. 62, n. 1, jan. 2012. p. 304-312. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390811003054?via%3Dihub>. Acesso em: jul. 2021.

SHELTONS, P. *et al.* Alzheimer's disease. **Lancet.**, v. 388, n. 10043, jul. 2016. p. 505-517. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)01124-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)01124-1/fulltext). Acesso em: mar. 2022.

SEVERO, J. S. *et al.* Metabolic and Nutritional Aspects of Magnesium. **Nutrición clínica y dietética hospitalaria**, v. 35, n. 2, abr. 2015. p. 67-74. Disponível em: <https://revista.nutricion.org/PDF/352severo.pdf>. Acesso em: jul. 2021.

SHEN, Y. *et al.* Treatment Of Magnesium-L-Threonate Elevates The Magnesium Level In The Cerebrospinal Fluid And Attenuates Motor Deficits And Dopamine Neuron Loss In A Mouse Model Of Parkinson's disease. **Neuropsychiatr Dis Treat.**, v. 15, nov. 2019. p. 3143-3153. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6857673/>. Acesso em: abr. 2022.

SHERRELL, Z. Types of magnesium supplements and their benefits. **Medical News Today**, mar. 2021. Disponível em: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/types-of-magnesium>. Acesso em: abr. 2022.

SHUAI, L. *et al.* Influences of digital media use on children and adolescents with ADHD during COVID-19 pandemic. **Global Health.**, v. 17, n. 1, abr. 2021. Disponível em: <https://globalizationandhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12992-021-00699-z>. Acesso em: abr. 2022.

SKALNY, A.V. *et al.* Magnesium Status in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and/or Autism Spectrum Disorder. **Soa Chongsonyon Chongsin Uihak.**, v. 31, n. 1, jan. 2020. p. 41-45. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7324841/>. Acesso em: mar. 2022.

SKALSKI, M. *et al.* Pharmaco-Electroencephalography-Based Assessment of Antidepressant Drug Efficacy-The Use of Magnesium Ions in the Treatment of Depression. **J Clin Med.**, v. 10, n. 14, jul. 2021. p. 3135. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/14/3135>. Acesso em: mai. 2022.

SOWA-KUĆMA, M. *et al.* Zinc, magnesium and NMDA receptor alterations in the hippocampus of suicide victims, v. 151, n. 3, dez. 2013. p. 924-931. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032713006265>. Acesso em: mai. 2022.

STALL, N. M. *et al.* Assessment of Psychotropic Drug Prescribing Among Nursing Home Residents in Ontario, Canada, During the COVID-19 Pandemic. **JAMA Intern Med.**, v. 181, n. 6, jun. 2021. p. 861-863. Disponível em:

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2777521>. Acesso em: abr. 2022.

SUDHOF, T. C. Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle. **Neuron**, v. 80, n. 3, out. 2013. p. 675-690. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3866025/>. Acesso em: jan. 2022.

SULLIVAN, J. M.; SCHWEIZER, F. E. Neurotransmitter Release from Presynaptic Terminals. **Encyclopedia of Life Sciences**, jan. 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470015902.a0000285.pub2>. Acesso em: jan 2022.

SUN, J.; NAN, G. The extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway in neurological diseases: A potential therapeutic target (Review). **Int J Mol Med.** , v. 39, n. 6, jun. 2017. p. 1338-1346. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/ijmm/39/6/1338>. Acesso em: mar. 2022.

SURMAN, C. *et al.* L-Threonic Acid Magnesium Salt Supplementation in ADHD: An Open-Label Pilot Study. **J Diet Suppl.**, v. 18, n. 2, 2021. p. 119-131. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19390211.2020.1731044?journalCode=ijds20>. Acesso em: mai. 2022.

SZYDLOWSKA, K.; TYMIANSKI, M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. **Cell Calcium**, v. 47, n. 2, fev. 2010. p. 122-129. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014341601000014X?via%3Dihub>. Acesso em: jan. 2022.

TALEVI, D. *et al.* Mental health outcomes of the CoViD-19 pandemic. **Riv Psichiatr - Maggio-Giugno**, v. 55, n. 3, 2020. p. 137-144. Disponível em: <https://www.rivistadipsichiatria.it/archivio/3382/articoli/33569/>. Acesso em: abr. 2022.

TAO, M. H.; LIU, J.; CERVANTES, D. Association between magnesium intake and cognition in US older adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011 to 2014. **Alzheimers Dement (N Y)**., v. 8, n. 1, fev. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8804621/>. Acesso em: mai. 2022.

TARLETON, E. K. *et al.* Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. **PLoS One.**, v. 12, n. 6, jun. 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0180067>. Acesso em: mai. 2022.

TARLETON, E. K. *et al.* The Association between Serum Magnesium Levels and Depression in an Adult Primary Care Population. **Nutrients.**, v. 11, n. 7, jun. 2019. p. 1475. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/7/1475>. Acesso em: mai. 2022.

TILLER, J. W. G.; FRACP, FRANZCP. Depression and anxiety. **Medical Journal of Australia**, v. 199, n. 6, out. 2013. p. 28-31. Disponível em:

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/mja12.10628?saml_referrer. Acesso em: mar. 2022.

TOFFA, D. H. *et al.* Can magnesium reduce central neurodegeneration in Alzheimer's disease? Basic evidences and research needs. **Neurochem Int.**, v. 126, jun. 2019. p. 195-202. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197018618306764?via=ihub>. Acesso em: mar. 2022.

WANG, B.; DUDKO, O. K. A theory of synaptic transmission. **Elife**, v. 10, dez. 2021. Disponível em: <https://elifesciences.org/articles/73585>. Acesso em: jan. 2022.

WANG, J. *et al.* Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. **Nutrients.**, v. 10, n. 5, 2018. p. 584. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/5/584/htm>. Acesso em: mar. 2022.

WANG, P. *et al.* Magnesium ion influx reduces neuroinflammation in A β precursor protein/Presenilin 1 transgenic mice by suppressing the expression of interleukin-1 β . **Cellular & molecular immunology**, v. 14, nov. 2015. p. 451-464. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/cmi201593>. Acesso em: mar. 2022.

WHO, World Health Organization. Disability-adjusted life years (DALYs), 2019. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158>. Acesso em: ago. 2021.

WOLF, M. T. F. Inherited and Acquired Disorders of Magnesium Homeostasis. **Curr Opin Pediatr.**, v. 29, n. 2, abr. 2017. p. 187-198. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5572672/>. Acesso em: jul. 2021.

XIA, X.; WANG, Y.; ZHENG, J. COVID-19 and Alzheimer's disease: how one crisis worsens the other. **Transl Neurodegener.**, v. 10, n. 1, abr. 2021. Disponível em: <https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40035-021-00237-2>. Acesso em: abr. 2022.

YAMANAKA, R.; SHINDO, Y.; OKA, K. Magnesium Is a Key Player in Neuronal Maturation and Neuropathology. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 14, jul. 2019. p. 3439. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/14/3439>. Acesso em: jan. 2022.

YARY, T.; AAZAMI, S.; SOLEIMANNEJAD, K. Dietary intake of magnesium may modulate depression. **Biol Trace Elem Res.**, v. 151, n. 3, mar. 2013. p. 324–329. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-012-9568-5>. Acesso em: mai. 2022.

ZHANG, Y. H. N. Q. Y. F. J. H. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: GSK-3 β as a potential link. **Behav Brain Res.**, v. 339, fev. 2018. p. 57-65. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432817315292?via%3Dihub>. Acesso em: mar. 2022.