

## Evolução Tardia de Estudo Randomizado com Uso de Magnésio Via Oral em Extrassístoles Sintomáticas

*Late Outcome of a Randomized Study on Oral Magnesium for Premature Complexes*

Cristina Nádja M. Lima De Falco<sup>1,2</sup>, Francisco Carlos da Costa Darrieux<sup>1</sup>, Cesar Grupi<sup>1</sup>, Luciana Sacilotto<sup>1</sup>, Cristiano F. Pisani<sup>1</sup>, Sissy Lara<sup>1</sup>, José A. F. Ramires<sup>1</sup>, Eduardo Sosa<sup>1</sup>, Tan Chen Wu<sup>1</sup>, Denise Hachul<sup>1</sup>, Mauricio Scanavacca<sup>1</sup>  
Instituto do Coração (INCOR/SP)<sup>1</sup>; Clínica Médica Core Vita<sup>2</sup>, São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Extrassístoles (ES) ventriculares e supraventriculares são frequentes e muitas vezes sintomáticas. Segundo estudo prévio, a administração de picolato de magnésio (PMg) a pacientes sintomáticos pode resultar na melhora da densidade das ES e dos sintomas relacionados.

**Objetivo:** Avaliar os resultados dessa intervenção clínica inicial no seguimento tardio de pacientes recebendo PMg ou placebo.

**Métodos:** Noventa pacientes com ES, sintomáticos e consecutivos foram randomizados (duplo-cego) para receber PMg ou placebo por 30 dias. Visitas mensais de seguimento (15 meses) foram realizadas para avaliar a sintomatologia e controlar eletrólitos. O Holter de 24 horas foi realizado sempre que sintomáticos, ou duas vezes, independentemente dos sintomas. Na segunda fase do estudo, os pacientes cujos sintomas recidivassem, seja do grupo PMg ou placebo (*crossing over*), receberam PMg seguindo-se o mesmo protocolo.

**Resultados:** Dos 45 pacientes que receberam inicialmente o PMg, 17 (37,8%) apresentaram recidiva dos sintomas em tempo variável nos 15 meses. Os pacientes com recidiva e tratados uma segunda vez apresentaram redução estatisticamente significativa na densidade de ES de 138,25/hora ( $p < 0,001$ ). Os pacientes de *crossing* reduziram em 247/hora ( $p < 0,001$ ). Nos pacientes que não apresentaram recidiva, a frequência de ES foi baixa (3 ES/hora). A melhora dos sintomas foi de 76,5% nos retratados e de 71,4% nos de *crossing*.

**Conclusão:** Houve recorrência de sintomas e das ES em alguns pacientes que usaram PMg, deixando claro não ser essa uma forma de tratamento definitivo ou curativo no seguimento tardio. Contudo, houve também melhora na frequência de ES e de sintomas em uma segunda etapa de tratamento, semelhante à resposta na primeira etapa. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(6):468-475)

**Palavras-Chave:** Complexos Ventriculares Prematuros; Arritmias Cardíacas; Magnésio.

### Abstract

**Background:** Ventricular and supraventricular premature complexes (PC) are frequent and usually symptomatic. According to a previous study, magnesium picolate (MgP) administration to symptomatic patients can improve the PC density and symptoms.

**Objective:** To assess the late follow-up of that clinical intervention in patients treated with MgP or placebo.

**Methods:** In the first phase of the study, 90 symptomatic and consecutive patients with PC were randomized (double-blind) to receive either MgP or placebo for 30 days. Monthly follow-up visits were conducted for 15 months to assess symptoms and control electrolytes. 24-hour Holter was performed twice, regardless of symptoms, or whenever symptoms were present. In the second phase of the study, relapsing patients, who had received MgP or placebo (*crossing-over*) in the first phase, were treated with MgP according to the same protocol.

**Results:** Of the 45 patients initially treated with MgP, 17 (37.8%) relapsed during the 15-month follow-up, and the relapse time varied. Relapsing patients treated again had a statistically significant reduction in the PC density of 138.25/hour ( $p < 0.001$ ). The *crossing-over* patients reduced it by 247/hour ( $p < 0.001$ ). Patients who did not relapse, had a low PC frequency (3 PC/hour). Retreated patients had a 76.5% improvement in symptom, and *crossing-over* patients, 71.4%.

**Conclusion:** Some patients on MgP had relapse of symptoms and PC, indicating that MgP is neither a definitive nor a curative treatment for late follow-up. However, improvement in the PC frequency and symptoms was observed in the second phase of treatment, similar to the response in the first phase of treatment. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(6):468-475)

**Keywords:** Ventricular Premature Complexes; Arrhythmias, Cardiac; Magnesium.

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

**Correspondência:** Cristina Nádja Muniz Lima De Falco •  
Rua Cesar Henrique Costa, 76, Santa Cruz. CEP 13.806-401, Mogi-Mirim, SP - Brasil  
E-mail: cnmfalco@cardiol.br; cristinanadjadefalco@usp.br  
Artigo recebido 20/07/14; revisado em 17/08/14; aceito em 21/08/14.

DOI: 10.5935/abc.20140171

### Introdução

A incidência de extrasístoles (ES) ventriculares e supraventriculares (ESV e ESSV, respectivamente) aumenta com a idade, sendo sua prevalência estimada em até 50% da população geral<sup>1-5</sup>. O prognóstico é benigno em longo prazo, mas, quando sintomáticas, essas ES podem ser incômodas ou mesmo incapacitantes. Uma série de medidas farmacológicas e não farmacológicas tem sido sugerida para seu controle clínico. Entretanto, em algumas condições, os resultados são limitados ou a relação risco-benefício, discutível.

O magnésio (Mg) é um metal alcalino-terroso que participa de vários processos metabólicos, incluindo reações de geração de ATP. É o segundo cátion do meio intracelular e o quarto do corpo humano<sup>6-9</sup>. É importante para a manutenção do ritmo cardíaco adequado por sua ação sobre a bomba Na/K-ATPase<sup>6,7</sup> e sua interação com o cálcio<sup>10</sup>. Cerca de metade do Mg corporal está presente dentro das células dos tecidos moles, estando a outra metade no tecido ósseo<sup>8,11</sup>. Menos de 1% do Mg é encontrado no sangue e cerca de 0,3% no soro<sup>12,13</sup>. Portanto, o Mg corporal total tem fraca correlação com seus níveis séricos, que podem ser normais na presença de baixos valores intracelulares<sup>14,15</sup>.

A ingestão de Mg tem declinado nos últimos cem anos<sup>8</sup>, provavelmente pelo aumento do consumo de alimentos processados<sup>8,14,16</sup>, que pode ser um fator de risco para a deficiência de Mg. Essa deficiência também está associada com doença cardiovascular, incluindo arritmias cardíacas<sup>8</sup>. Em pacientes selecionados, a partir de uma estratégia de tratamento simples, podem-se evitar fármacos antiarrítmicos, prejudiciais ou mal tolerados em algumas circunstâncias. Recentemente, demonstramos que pidolato de Mg (PMg), após um tratamento contínuo de suplementação por 30 dias, pode reduzir batimentos ectópicos e melhorar os sintomas relacionados<sup>17</sup>. A partir desses achados iniciais, procuramos avaliar a evolução desta coorte de pacientes no seguimento tardio.

Os objetivos deste estudo foram: 1) avaliar a evolução clínica tardia dos pacientes tratados inicialmente com placebo e/ou PMg; 2) avaliar se os pacientes com recorrência da arritmia em 15 meses de seguimento, ao serem tratados pela segunda vez, apresentam a mesma resposta avaliada no primeiro tratamento; e 3) avaliar a resposta dos pacientes ao PMg depois de um primeiro tratamento com placebo.

### Métodos

As características metodológicas do estudo foram descritas previamente na avaliação dos resultados em 30 dias<sup>17</sup>. Na primeira fase do tratamento, 90 pacientes sintomáticos consecutivos foram randomizados (duplo-cego) para receber, por 30 dias, uma dose de 3,0 g/dia de PMg, o equivalente a 260 mg do elemento Mg, ou placebo. Todos foram avaliados por ecocardiograma transtorácico, não apresentaram doença cardíaca estrutural e sua função renal também era normal (fórmula de Cockcroft-Gault)<sup>18</sup>.

Os níveis séricos de Mg, sódio, cálcio e potássio foram medidos antes, no 15º e no 30º dia após a randomização. As visitas de seguimento foram realizadas mensalmente para avaliar a sintomatologia por um questionário específico.

Conforme descrito em estudo anterior<sup>17</sup>, foi elaborado um questionário com as seguintes questões: 1- Falhas ou “trancos” no tórax; 2- Tosse com palpitações; 3- Tontura; 4- Dispneia; 5- Sudorese e/ou dor no peito. De acordo com a frequência desses sintomas, realizou-se pontuação que resultou em um escore, sendo considerado critério de melhora a queda de dois pontos. Além disso, foi feita uma classificação categórica com questionamento aos pacientes a fim de saber se houve melhora dos sintomas, sendo as respostas apenas “sim” ou “não” (Figura 1). Todos os pacientes, no seguimento em longo prazo, foram submetidos a dois exames de Holter de 24 horas (3 canais), independentemente dos sintomas, para avaliar a frequência de ES. Além disso, os pacientes sempre que apresentaram sintomas e foram tratados novamente, também fizeram Holter antes e após 30 dias do uso de PMg.

Na segunda fase do estudo, os pacientes que apresentassem recorrência dos sintomas, seja do grupo tratamento, seja do grupo placebo (“crossing over”), receberam PMg por mais 30 dias, seguindo o mesmo protocolo.

### Análise Estatística

Foram descritas as densidades nas duas etapas de tratamento (pré e pós) dos pacientes por meio do uso de medidas-resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo)<sup>19</sup>.

As densidades foram comparadas entre momentos dos tratamentos e entre os tratamentos com uso de análises de variâncias (ANOVA) com dois fatores com medidas repetidas em ambos os fatores<sup>20</sup>. Calculou-se a matriz de correlações de componente simétrico entre as avaliações<sup>20</sup>. Foram realizadas comparações múltiplas de Bonferroni<sup>21</sup> entre os momentos do tratamento e criado o contraste para verificar se a melhora no primeiro tratamento (pré-pós 1º tratamento) foi diferente da melhora no 2º tratamento (pré-pós 2º tratamento).

A melhora dos sintomas foi descrita a cada etapa de tratamento nos dois grupos de pacientes e foi realizado teste de McNemar<sup>19</sup> para avaliar se houve diferença nos percentuais de melhora em cada tratamento. Os resultados foram ilustrados usando-se gráficos de perfis médios com os respectivos erros-padrão, tendo-se adotado o nível de significância de 5% para os testes. O programa SPSS, versão 20.0, foi usado para as análises estatísticas.

### Resultados

Os 90 pacientes que participaram do primeiro protocolo foram acompanhados por 15 meses. A Tabela 1 mostra a evolução na primeira intervenção. Dos 45 pacientes que foram randomizados inicialmente para receber o PMg, 41 (91,1%) ficaram assintomáticos após a avaliação do primeiro mês, e quatro apresentaram recidiva. Houve recorrência dos sintomas em mais 13 pacientes nos meses subsequentes. No total, 17 pacientes apresentaram recorrência (37,8%), tendo sido todos novamente tratados. O tempo de recorrência dos sintomas variou durante o seguimento de 15 meses, não havendo qualquer concentração de recorrência estatisticamente significativa em determinado tempo.

| Pergunta                   | Pontos | Pontos   |
|----------------------------|--------|--|
| Soco no tórax              |        | A – nenhuma vez – 0 ponto                        |
| Tosse com palpitações      |        | B – 1 a 5 vezes/dia – 1 ponto                    |
| Tontura                    |        | C – 6 a 20 vezes/dia – 2 pontos                  |
| Dispneia                   |        | D – $\geq 21$ vezes/dia – 3 pontos               |
| Sudorese e/ou dor no peito |        | <b>Escore de “Qualidade de Vida”</b>             |
| <b>Total</b>               |        | Classificação da Intensidade de sintomas         |
|                            |        | I – Assintomático – 0 ponto                      |
|                            |        | II – Pouco Sintomático – 01 a 05 pontos          |
|                            |        | III – Moderadamente Sintomático – 06 a 11 pontos |
|                            |        | IV – Bastante Sintomático – mais de 12 pontos    |

Figura 1 – Sintomas avaliados - sistema de pontuação antes e depois das drogas em ambos os grupos (placebo e placebo de magnésio).

Tabela 1 – Dados da evolução na primeira intervenção com PMg versus placebo (apresentados em mediana)

| Variável          | Grupo            | 1º tratamento (N = 90) |                    | Melhora (%)        | p       |
|-------------------|------------------|------------------------|--------------------|--------------------|---------|
|                   |                  | pré                    | pós 30 dias        |                    |         |
| ESV/dia           | Placebo (N = 45) | 2634 (194 - 24534)     | 4211 (42 - 22526)  | 1 (-831,7 - 78,4)  | < 0,001 |
|                   | PMg (N = 45)     | 1883 (2 - 38804)       | 165 (0 - 6677)     | 96 (-1250 - 100)   |         |
| ESSV/dia          | Placebo (N = 45) | 176 (0 - 15965)        | 785 (1 - 19861)    | -5 (-2840 - 75)    | < 0,001 |
|                   | PMg (N = 45)     | 84 (0 - 20019)         | 51 (0 - 15548)     | 62 (-3025 - 100)   |         |
| ES-Densidade/hora | Placebo (N = 45) | 158 (12,1 - 1022,3)    | 199 (24,8 - 938,6) | -3 (-794,7 - 19,1) | < 0,001 |
|                   | PMg (N = 45)     | 121 (21,1 - 1616)      | 12 (0 - 647,8)     | 87 (-7,7 - 100)    |         |

Resultado do teste de Mann-Whitney, ES: extrassístoles; ESV: extrassístoles ventriculares; ESSV: extrassístoles supraventriculares.

### Frequência das Extrassístoles

Os pacientes que recidivaram (17 do grupo PMg) e foram tratados novamente apresentaram redução média na densidade de ES de 138,25/hora em ambos os tratamentos ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença média na melhora da densidade entre os tratamentos inicial com sucesso e o recorrente ( $p = 0,159$ ), ou seja, os que usaram PMg repetiram a resposta do primeiro tratamento: melhora significativa dos sintomas e das ES (Tabela 2 e Figura 2).

A mediana de ESV/dia após o primeiro tratamento foi de 3, sendo de 1872 no Holter de recidiva dos sintomas. Após nova intervenção, caiu para 280 ( $p < 0,001$ ). Quanto à ESSV, a mediana após o primeiro tratamento foi de 14 ESSV/dia, sendo de 15 no Holter de recidiva, tendo aumentado para 38 após o tratamento ( $p < 0,102$ ) (Tabela 3). A densidade de ES por hora, após o primeiro tratamento, foi de 10,3, subindo para 126,1 na recorrência dos sintomas e, após o novo tratamento, reduziu para 50,2 ( $p < 0,001$ ) (Tabelas 3 e 4).

Apenas três pacientes apresentaram recorrência duas vezes, foram novamente tratados, tendo dois deles respondido de maneira semelhante, com melhora de sintomas e da frequência das ES. Um único paciente recorreu

três vezes, tendo também apresentado boa resposta após os retratamentos. Os pacientes que não tiveram recidiva dos sintomas apresentaram uma frequência baixa de ES no Holter, com uma mediana de 3 ES/hora (Tabela 3).

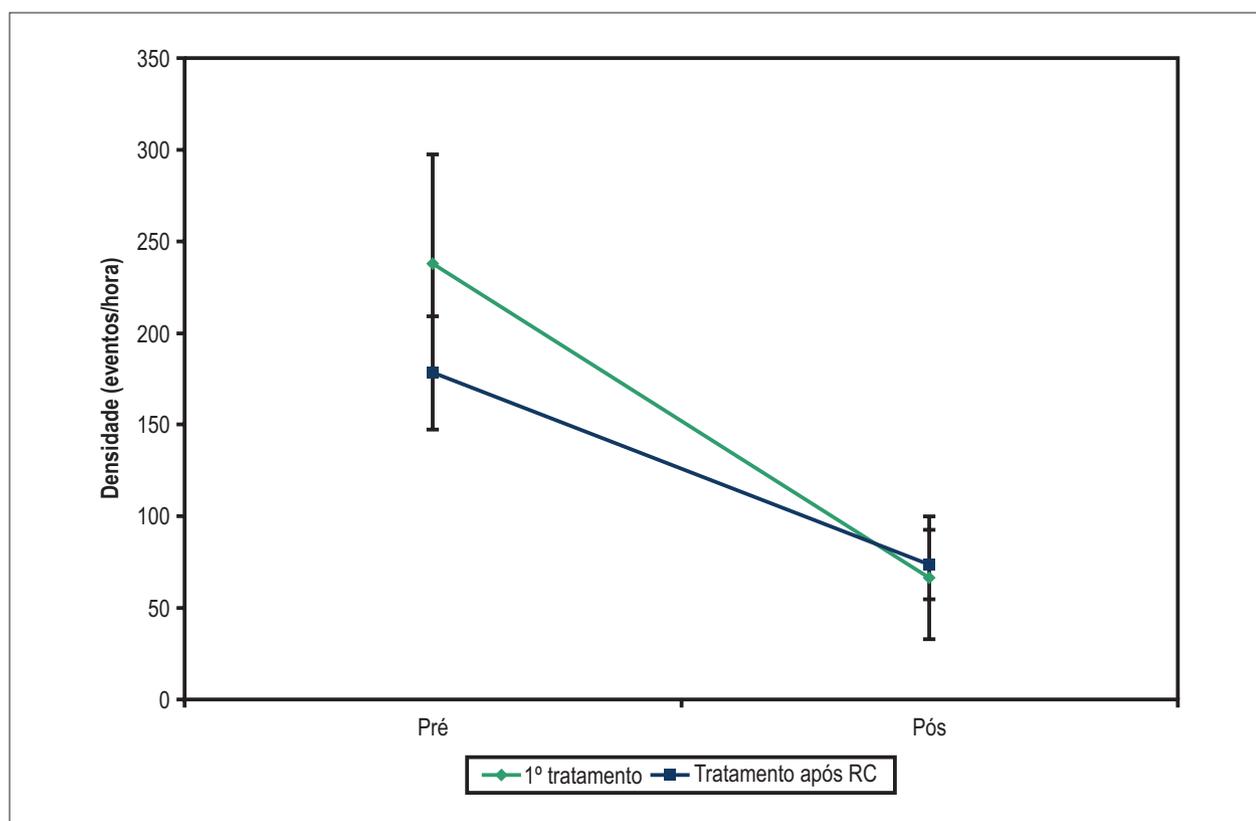
Dos 45 pacientes tratados com placebo na primeira etapa, 6 (13,3%) apresentaram melhora dos sintomas e 39 (86,7%) permaneceram sintomáticos. Desses, 21 concordaram e foram selecionados para o *crossing over* (usar o PMg). Os pacientes que não concordaram em receber PMg foram excluídos da análise. O tratamento com PMg determinou redução média estatisticamente significativa na densidade de ES ( $p < 0,001$ ), enquanto que durante o uso do placebo não houve alteração na densidade ( $p > 0,999$ ). A melhora na densidade das ES foi em média 247/hora superior no tratamento com PMg em comparação com o primeiro tratamento com placebo ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2 e Figura 3).

Houve diminuição da mediana de ESV de 2508/dia para 689/dia ( $p < 0,001$ ) e de ESSV de 4/dia para 1/dia ( $p < 0,015$ ) (Tabela 3). A densidade de ES/hora foi de 264,8 no pré-tratamento, tendo diminuído para 48 após o uso de PMg (*crossing*) (Tabelas 3 e 4).

**Tabela 2 – Resultado das comparações múltiplas da densidade de extrassístoles para os grupos de tratamento**

| Grupo       | Comparação                   | Diferença média | Erro padrão | Valor t | gl | p       |
|-------------|------------------------------|-----------------|-------------|---------|----|---------|
| Crossing    | Placebo pré vs pós           | -22,46          | 37,74       | -0,59   | 20 | > 0,999 |
|             | PMg pré vs pós               | 224,55          | 37,74       | 5,95    | 20 | < 0,001 |
|             | Placebo vs PMg pré           | -0,01           | 37,74       | 0,00    | 20 | > 0,999 |
|             | Placebo vs PMg pós           | 246,99          | 37,74       | 6,54    | 20 | < 0,001 |
|             | (pré-pós) Placebo vs PMg     | 247,00          | 53,38       | 4,63    | 60 | < 0,001 |
| Recorrência | Pré vs Pós                   | 138,25          | 24,11       | 5,73    | 16 | < 0,001 |
|             | (pré-pós) 1° Trat vs 2° Trat | -66,86          | 46,72       | -1,43   | 48 | 0,159   |

vs: versus; resultado das comparações múltiplas de Bonferroni.



**Figura 2 – Perfis médios da densidade de extrassístoles em cada tratamento nos pacientes recorrentes. RC: recorrência.**

Nos exames de Holter, as ESV foram mais frequentes e originaram-se predominantemente (71%) na via de saída dos ventrículos.

### Sintomas

Nos pacientes que apresentaram recorrência, a melhora dos sintomas nos dois tratamentos foi estatisticamente a mesma ( $p = 0,125$ ) (Tabela 5). Todos os 17 pacientes que apresentaram recorrência tiveram melhora dos sintomas no primeiro tratamento e 76,5%, no tratamento de recorrência.

Houve resposta semelhante tanto no escore de sintomas como na resposta categórica de melhora dos sintomas ('sim' ou 'não').

Os pacientes que utilizaram placebo no tratamento inicial e PMg no segundo tratamento (*crossing*) apresentaram melhora dos sintomas estatisticamente maior no segundo tratamento (14,3% versus 71,4%, respectivamente;  $p < 0,001$ ) (Tabela 5).

Não houve alterações significativas nas dosagens de Mg, potássio e cálcio séricos durante todo o estudo. Os pacientes também não apresentaram reações colaterais no seguimento em longo prazo.

Tabela 3 – Descrição das extrassístoles ventriculares e supraventriculares em cada grupo

|                   | Variável | 1º tratamento       |                   | Seguimento           |                   |
|-------------------|----------|---------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
|                   |          | pré                 | pós 30 dias       | pré no seguimento    | pós no seguimento |
| Não Recidiva      | ESV/dia  | 2034 (0 - 38804)    | 264 (0 - 6677)    | 7,3 (0 - 710)        | NA*               |
|                   | ESSV/dia | 29,5 (0 - 19386)    | 18,5 (0 - 15548)  | 5,5 (0 - 973)        | NA*               |
|                   | ES/hora  | 119,9 (34,9 - 1616) | 15,5 (0 - 647,8)  | 3 (0 - 40,5)         | NA*               |
| Recidiva (N = 17) | ESV/dia  | 1386 (0 - 6497)     | 3 (0 - 1616)      | 1872 (0 - 8040)      | 280 (0 - 3980)    |
|                   | ESSV/dia | 78 (0 - 20019)      | 14 (0 - 13104)    | 15 (0 - 12020)       | 38 (0 - 7008)     |
|                   | ES/hora  | 132 (21,1 - 839,7)  | 10,3 (0 - 546)    | 126,1 (33,4 - 511,3) | 50,2 (1 - 292)    |
| Crossing (N = 21) | ESV/dia  | 3030 (0 - 22502)    | 3002 (0 - 21429)  | 2508 (0 - 22505)     | 689 (0 - 18812)   |
|                   | ESSV/dia | 2 (0 - 15965)       | 3 (0 - 19861)     | 4 (0 - 15965)        | 1 (0 - 10900)     |
|                   | ES/hora  | 264,8 (32,5-938,2)  | 299,3(34,6-899,6) | 264,8 (32,5 - 938,3) | 48 (0 - 784)      |

\*Não aplicável, ES: extrassístoles; ESV: extrassístoles ventriculares; ESSV: extrassístoles supraventriculares.

Tabela 4 – Descrição das densidades de extrassístoles por hora em cada grupo

| Grupo/Tratamento   | Momento | Média  | DP     | Mediana | Mínimo | Máximo | N  |
|--------------------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|----|
| Placebo            | Pré     | 339,82 | 263,67 | 264,75  | 32,50  | 938,20 | 21 |
|                    | Pós     | 362,28 | 275,71 | 299,25  | 34,58  | 899,60 | 21 |
| PMg (crossing)     | Pré     | 339,83 | 263,69 | 264,75  | 32,50  | 938,33 | 21 |
|                    | Pós     | 115,29 | 183,47 | 48,00   | 0,00   | 784,00 | 21 |
| 1º tratamento      | Pré     | 238,07 | 245,03 | 132     | 21,08  | 839,67 | 17 |
|                    | Pós     | 66,39  | 137,26 | 10,3    | 0,00   | 546,00 | 17 |
| Tratamento após RC | Pré     | 178,28 | 126,75 | 126,08  | 33,42  | 511,25 | 17 |
|                    | Pós     | 73,46  | 78,15  | 50,21   | 1,00   | 292,00 | 17 |

DP: desvio padrão; PMg: pidolato de magnésio; RC: recorrência.

## Discussão

Os resultados deste seguimento demonstram que a melhora dos sintomas com o uso de PMg foi mantida (76,5%) no grupo da recidiva, em comparação com o tratamento inicial. O grupo que usou placebo na primeira etapa (crossing) apresentou melhora de 71,4% com o uso de PMg versus 14,3% com o placebo.

O uso de PMg mostrou-se eficaz na redução das ES. No entanto, por ser um tratamento principalmente sintomático e tendo as ES um mecanismo de origem multifatorial, houve recidiva dos sintomas e das ES em cerca de 38% dos casos, deixando claro que essa não é uma forma de tratamento definitivo nem curativo no seguimento tardio. Contudo, os pacientes que puderam usar de novo o PMg apresentaram uma melhora na frequência das ES e principalmente nos sintomas, tendo sido essa última o nosso objetivo principal, já que o grupo tratado tinha coração normal do ponto de vista estrutural.

A outra observação interessante é que o grupo tratado inicialmente com placebo também apresentou melhora significativa dos sintomas e da frequência de ES após usar o

PMg. Isso confirma que a administração do Mg é realmente superior ao uso de placebo.

O Mg reduz os batimentos cardíacos irregulares, devendo a deficiência de Mg ser sempre considerada como um fator potencial para arritmias cardíacas<sup>22</sup>. Uma das hipóteses dos mecanismos fisiopatológicos refere-se ao fato de que baixos níveis de Mg levam ao aumento de cálcio e sódio intracelulares e à diminuição de potássio intracelular<sup>7,8</sup>. Essas mudanças de cargas iônicas provocam flutuações do potencial de membrana, instabilizando o miocárdio atrial e ventricular, causando arritmias.

O estudo de Framingham<sup>23</sup> demonstrou, recentemente, que os baixos níveis de Mg estão associados ao desenvolvimento de fibrilação atrial em indivíduos sem doença cardiovascular. Os pacientes em unidades de cuidados intensivos, o Mg (intravenoso) é usado quando as arritmias não respondem aos medicamentos convencionais, tais como em *torsades de pointes*<sup>15</sup>, e também nas arritmias provocadas por intoxicação digitalica<sup>24</sup>. O digital, de forma semelhante à hipomagnesemia, inibe a bomba de Na/K ATPase, aumentando o cálcio

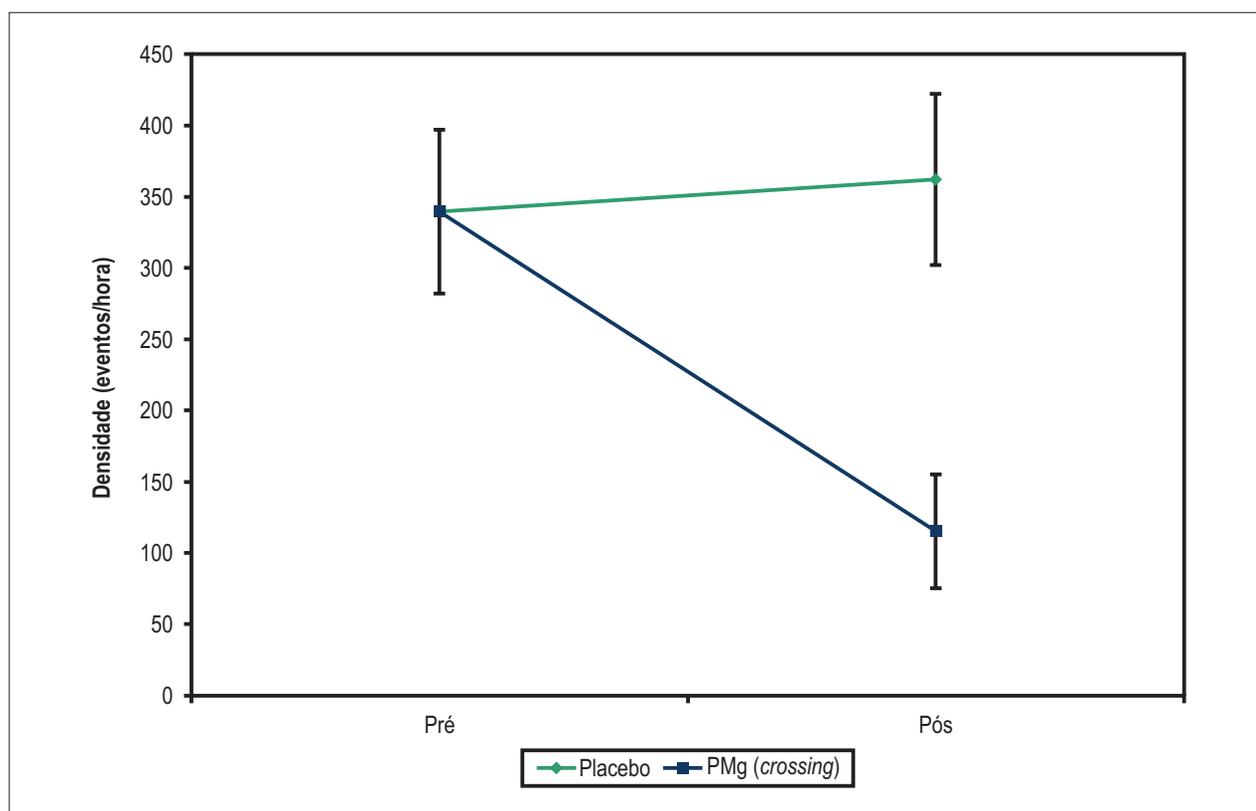


Figura 3 – Perfis médios da densidade de extrassístoles em cada tratamento nos pacientes do grupo placebo que fizeram crossing over. PMg: pidolato de magnésio.

Tabela 5 – Descrição da melhora dos sintomas em cada tratamento em cada grupo de pacientes e resultado do teste de associação marginal

| Grupo       | Melhora dos sintomas | 1º tratamento |            | 2º tratamento |            | p       |
|-------------|----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------|
|             |                      | n             | %          | n             | %          |         |
| Crossing    | Não                  | 18            | 85,7       | 6             | 28,6       | < 0,001 |
|             | Sim                  | 3             | 14,3       | 15            | 71,4       |         |
|             | <b>Total</b>         | <b>21</b>     | <b>100</b> | <b>21</b>     | <b>100</b> |         |
| Recorrência | Não                  | 0             | 0          | 4             | 23,5       | 0,125   |
|             | Sim                  | 17            | 100        | 13            | 76,5       |         |
|             | <b>Total</b>         | <b>17</b>     | <b>100</b> | <b>17</b>     | <b>100</b> |         |

Resultado do teste McNemar

intracelular e a força de contração dos cardiomiócitos, sendo as ES uma das arritmias mais comuns na intoxicação digitalica. A deficiência de Mg causada pela terapia diurética na insuficiência cardíaca está associada a maior incidência de arritmias, entre elas a ectopia ventricular<sup>6,8,25</sup>. As concentrações elevadas de catecolaminas podem levar à saída do Mg intracelular para o compartimento extracelular, resultando na redução de Mg dos tecidos, provocando arritmias, especialmente em cirurgias cardíacas e pacientes com insuficiência cardíaca congestiva<sup>6</sup>.

De acordo com Kleivay e Milne<sup>26</sup>, a ingestão diária recomendada de Mg é de 320 mg/dia. Maiores doses diárias podem ser necessárias para pacientes em tratamento com diuréticos, mais propensos à redução dos níveis de Mg e, portanto, com maior potencial e susceptibilidade para o desenvolvimento de ES<sup>26</sup>. Martynov e Akatova<sup>27</sup> seguiram, por 15 anos, 31 pacientes com prolapso da valva mitral, que durante o acompanhamento usaram regularmente preparações de Mg por três meses, duas vezes por ano. Foram observadas reduções da frequência cardíaca média e

máxima, do número de episódios de taquicardia, da duração do intervalo QT, da incidência de taquicardia paroxística supraventricular e de ES. Além disso, houve uma melhora na qualidade de vida e no tônus simpático.

Mais recentemente, Del Gobbo e cols.<sup>28</sup> avaliaram adultos obesos com diabetes tipo 2 e demonstraram que os baixos níveis de Mg no soro estavam associados a uma alta prevalência de ESV.

Nosso estudo anterior avaliou 60 indivíduos com ESV e ESSV, tendo demonstrado uma melhora na frequência da arritmia e principalmente nos sintomas<sup>17</sup>. De modo interessante, os nossos resultados atuais indicam uma melhora significativa nas ESV de via de saída. A via de saída do ventrículo direito é a origem mais comum das ESV em pacientes sem cardiopatia estrutural<sup>29</sup>. Nesse local, provavelmente existem células remanescentes da crista neural e de modulação adrenérgica. A diminuição do Mg nessas células pode estar relacionada com a modulação simpática, que é mais evidente nos ventrículos.

Todos esses estudos indicam que a ingestão de Mg pode ser uma alternativa prática para o tratamento de algumas arritmias. Devido ao baixo custo, à eficácia e à segurança, o aumento na ingestão diária de Mg deve ser considerado em pacientes com ES, sintomáticos e com coração estruturalmente normal.

### Limitações

O Mg intracelular não foi medido, mas as dosagens séricas de Mg têm mostrado que essa suplementação foi segura e eficaz. A pontuação específica de sintomas não foi validada, pois ela não existe na literatura. No entanto, um resultado categórico ('sim' ou 'não') também foi feito, com uma boa correlação entre a redução da frequência de ES e a melhora dos sintomas. Além disso, o objetivo deste estudo não foi evitar arritmias que levem a risco de vida. Esses dados não devem ser usados como justificativa para o tratamento de pacientes com esse objetivo, em especial aqueles com doenças cardíacas.

### Conclusão

Houve recorrência de sintomas e das ES em alguns pacientes que usaram PMg, o que deixa claro que essa não é uma forma de tratamento definitivo ou curativo no seguimento tardio. Contudo, houve melhora na frequência

de ES e sintomas em uma segunda etapa do tratamento, após a recorrência, semelhante à resposta ao primeiro tratamento. O uso de PMg, mesmo após um primeiro tratamento com placebo, acarreta melhora nos sintomas e na densidade de ES na população estudada (coração estruturalmente normal).

O aumento na ingestão diária de Mg deve ser considerado em pacientes com ES e coração estruturalmente normal.

### Agradecimentos

Agradecemos aos colaboradores externos: Prof. Dr. Dalmo Moreira e Prof. Dr. Ricardo Alkmim Teixeira pelas preciosas sugestões na primeira etapa deste projeto e aos Profs. Drs. Antônio Carlos Pereira Barretto e Alfredo J. Mansur por todo o incentivo. Também agradecemos ao Rogério Ruscitto Prado pelo apoio e atenção na avaliação estatística.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: De Falco CNML, Darrieux FCC, Grupi C, Scanavacca M; Obtenção de dados: De Falco CNML, Darrieux FCC, Sacilotto L; Análise e interpretação dos dados: De Falco CNML, Darrieux FCC, Grupi C, Sacilotto L, Pisani CF; Análise estatística: De Falco CNML, Darrieux FCC, Pisani CF; Obtenção de financiamento: De Falco CNML; Redação do manuscrito: De Falco CNML, Darrieux FCC, Scanavacca M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: De Falco CNML, Darrieux FCC, Grupi C, Sacilotto L, Lara S, Ramires JAF, Sosa E, Wu TC, Hachul D, Scanavacca M.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é a continuação da pesquisa da tese de Cristina Nádja M. Lima De Falco pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### Referências

1. Barret PA, Peter CT, Swan HJ, Singh BN, Mandel WJ. The frequency and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in clinically normal individuals. *Prog Cardiovasc Dis.* 1981;23(4):299-319.
2. De Paula RS, Antelmi I, Vincenzi MA, André CD, Artes R, Grupi CJ, et al. Cardiac arrhythmias and atrioventricular block in a cohort of asymptomatic individuals without heart disease. *Cardiology.* 2007;108(2):111-6.
3. Rasmussen V, Jensen G, Schnohr P, Hansen JF. Premature ventricular beats in healthy adult subjects 20 to 79 years of age. *Eur Heart J.* 1985;6(4):335-41.
4. Wajngarten M, Grupi C, Bellotti GM, Da Luz PL, Azul LG, Pileggi F. Frequency and significance of cardiac rhythm disturbances in healthy elderly individuals. *J Electrocardiol.* 1990;23(2):171-6.
5. Hiss RG, Averill KH, Lamb LE. Electrocardiographic findings in 67,375 asymptomatic subjects. III. Ventricular rhythms. *Am J Cardiol.* 1960;6:96-107.
6. Swaminathan R. Magnesium metabolism and disorders. *Clin Biochem Rev.* 2003;24(2):47-66.
7. Wu J, Carter A. Magnesium: the forgotten electrolyte. *Aust Prescr.* 2007;30:102-5.

8. Gums JG. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(15):1569-76.
9. Gums JG, Stier-Carson D, Hedrix GH, Weart GH, De Oca GM. Effect of magnesium and potassium on cardiac function: the role of spironolactone. *J Pharm Technol.* 1990;6:10-4.
10. Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being. *J Int Med Res.* 2007;35(3):277-89.
11. Elin RJ. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. *Am J Clin Pathol.* 1994;102(5):616-22.
12. Elin RJ. Laboratory tests for the assessment of magnesium status in humans. *Magnes Trace Elem.* 1991;92(2-4):172-81.
13. Arnaud MJ. Update on the assessment of magnesium status. *Br J Nutr.* 2008;99 Suppl 3:S24-36.
14. Arsenian MA. Magnesium and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 1993;35(4):271-310.
15. Purvis JR, Movahed A. Magnesium disorders and cardiovascular diseases. *Clin Cardiol.* 1992;15(8):556-68.
16. Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S, Omae T. Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension.* 1998;32(2):260-5.
17. Falco CN, Grupi C, Sosa E, Scanavacca M, Hachul D, Lara S, et al. Successful improvement of frequency and symptoms of premature complexes after oral magnesium administration. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(6):480-7.
18. Helou R. Should we continue to use the Cockcroft-Gault formula? *Nephron Clin Pract.* 2010;116(3):c172-85.
19. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics.* 2<sup>nd</sup> ed. Massachusetts, USA: Blackwell Science; 2006.
20. Singer JM, Andrade DF. (2000). Analysis of longitudinal data. In: *Handbook of statistics. Volume 18: bio-environmental and public health statistics.* eds. PK. Sen and C.R. Rao. Amsterdam: North Holland. 115-160.
21. Kuntner M, Nachtsheim C, Neter J, Li W. *Applied linear statistical models.* 4<sup>th</sup> ed. Illinois, USA: McGraw Hill/ Irwin; 1996.
22. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med.* 2005;20(1):3-17.
23. Khan AM, Lubitz SA, Sullivan LM, Sun JX, Levy D, Vasan RS, et al. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2013;127(1):33-8.
24. Iseri LT, Allen BJ, Brodsky MA. Terapia de magnesio en arritmias cardiacas en medicina de cuidados críticos. *Revista de Cuidados Intensivos em Medicina.* 2005;20(1):3-17.
25. Ceremuzynski L, Gebalska J, Wolk R, Makowska E. Hypomagnesemia in heart failure with ventricular arrhythmias. Beneficial effects of magnesium supplementation. *J Intern Med.* 2000;24(1):78-86.
26. Klevay LM, Milne DB. Low dietary magnesium increases supraventricular ectopy. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(3):550-4.
27. Martynov AI, Akatova EV. Fifteen years experience of the use of magnesium preparations in patients with mitral valve prolapse. *Kardiologija.* 2011;51(6):60-5.
28. Del Gobbo LC, Song Y, Poirier P, Dewailly E, Elin RJ, Egeland GM. Low serum magnesium concentrations are associated with a high prevalence of premature ventricular complexes in obese adults with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11(1):23.
29. Darrieux FC, Scanavacca MI, Hachul DT, Melo SL, D'Ávila AB, Grupi CJ, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular contractions originating in the right ventricular outflow tract. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(3):265-72.