

Resposta de fase aguda e níveis séricos de magnésio em pacientes hospitalizados

D. F. DA CUNHA, M. DE P. BIANCO, R. DA M. LENZA, S. F. DE C. DA CUNHA

Trabalho realizado na Disciplina de Nutrologia - Departamento de Clínica Médica -Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG.

RESUMO - OBJETIVO. A resposta de fase aguda (RFA), caracteriza-se por proteólise, com hipertrofia da massa celular corporal, hiperglicemia, retenção hídrica e disfunção renal, fenômenos que potencialmente afetam os níveis de magnésio (Mg^{++}) sérico. O objetivo do estudo foi comparar os níveis séricos de Mg^{++} entre pacientes hospitalizados, com ou sem RFA.

MÉTODOS. Obteve-se um banco de dados do *mainframe* do Hospital-Escola contendo informações sobre dosagens bioquímicas simultâneas de creatinina, glicose e magnésio e outros eletrólitos séricos de 214 pacientes internados, sem diabetes mellitus, insuficiência renal crônica ou creatinina sérica > 1,5mg/dl. A presença de RFA foi definida pela presença de febre mais diagnósticos de trauma, cirurgia recente ou infecção, além de leucopenia ou leucocitose.

RESULTADOS. Dos casos, 32,2% foram considerados RFA \oplus . Não houve diferença entre os grupos

quanto à idade, gênero e cor. Houve pareamento entre os grupos RFA \oplus e RFA \ominus quanto à frequência de uso de diuréticos (10,1 vs 11,7%) e presença de edema (3 vs 6%). Hipomagnesemia ocorreu em 154 casos (72% do total), sendo 75,9% no grupo RFA \ominus e 63,8% no grupo RFA \oplus ($p=0,06$). Os níveis de Mg^{++} (mediana; faixa de variação) foram maiores no grupo RFA \oplus : (1,75; 1-3 vs 1,6; 0,9-2,9mg/dl), o mesmo ocorrendo com a glicemia (115; 49-236 vs 99; 61-191mg/dl) e creatinina sérica (0,884 \pm 0,306 vs 0,803 \pm 0,257mg/dl). Hipermagnesemia foi mais comum no grupo RFA \oplus : 8,7 vs 2,1%.

CONCLUSÕES. Pacientes RFA \oplus apresentam maiores níveis de magnésio sérico, fenômeno possivelmente relacionado com aumentos da glicemia, uréia e creatinina séricas.

UNITERMOS: Resposta de fase aguda. Hipomagnesemia. Hiperglicemia.

INTRODUÇÃO

A resposta de fase aguda (RFA), também denominada síndrome da resposta inflamatória sistêmica, constitui-se numa seqüência de eventos relativamente estereotipados, em resposta ao trauma tecidual e/ou infecção. Pode ser caracterizada pela presença de febre, leucocitose com neutrofilia e elevado número de células jovens, hipoferremia, anemia de instalação progressiva, hipoalbuminemia e aumento sérico das proteínas de fase aguda, incluindo a proteína C reativa e a ferritina¹⁻³. Alterações metabólicas incluem o aumento do gasto energético e da proteólise muscular, juntamente com maior produção e oxidação da glicose. A hiperglicemia é comum e atribuída ao aumento dos níveis séricos de catecolaminas, glucagon, cortisol, GH e interleucinas, além do aumento da resistência periférica à insulina^{4,5}. São comuns distúrbios hidroeletrolíticos, como hipopotassemia e hipofosfatemia que se devem ao balanço hídrico positivo, ao desequilíbrio ácido-básico, à estimulação simpático-adrenérgica, à ativação do sistema renina-angiotensiva-aldosterona e à disfunção tubular renal^{2,6}.

Distúrbios do magnésio sérico são comuns em pacientes hospitalizados. A hipomagnesemia é registrada entre 12% e 53% dos pacientes internados em enfermarias gerais⁷, variação que tem sido atribuída ao tipo de população estudada e definição dos níveis inferiores de normalidade⁸. Em geral, a frequência de hipomagnesemia é maior em pacientes internados nos Serviços de Emergência e Centros de Terapia Intensiva (CTI) que nas enfermarias gerais, o que sugere o papel etiopatogênico do estresse orgânico agudo⁹. Em pacientes com RFA internados no CTI do Hospital-Escola da FMTM, a hipomagnesemia ocorre em 63,4% dos casos, número similar ao descrito por Rysen *et al.*¹⁰ em pacientes com níveis normais de creatinina sérica.

Entre os fatores etiológicos da hipomagnesemia em pacientes internados, com doença que cursam com RFA, destacam-se o aporte oral ou enteral insuficientes e a hidratação intravenosa sem reposição adequada de magnésio. Outra possibilidade seria a perda renal devida à glicosúria, consequência da hiperglicemia da RFA, de maneira similar ao que ocorre no diabetes mellitus descompensado¹¹. Além disso, ocorre hipomagnesemia após infusão de

epinefrina^{12,13} e em situações clínicas caracterizadas por altos níveis circulantes de catecolaminas, como após trauma grave ou cirurgia extensa^{13,14}.

Pelo exposto, a hipótese do presente estudo foi que a hipomagnesemia seria mais comum em pacientes que desenvolvem RFA. O objetivo do trabalho foi comparar os níveis séricos de magnésio e a frequência de hipomagnesemia entre pacientes hospitalizados, com ou sem RFA.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo, retrospectivo, foi realizado com todos os pacientes internados nas enfermarias do Hospital-Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro (HE-FMTM), Uberaba-MG, após aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa da FMTM. Todos os níveis séricos de magnésio (n = 1.002), correspondentes a um período de seis meses consecutivos (julho a dezembro de 1994) foram obtidos no computador central do HE-FMTM, onde são arquivados os exames realizados durante a internação dos pacientes. Para os objetivos do presente estudo, foram excluídos exames repetidos de um mesmo paciente, assim como os casos em que não se pode obter informações clínicas suficientes para análise, restando 427 casos com resultado de níveis séricos de magnésio obtidos à internação ou dentro das primeiras 48 horas pós-internação. Em seguida, no intuito de descrever melhor os parâmetros laboratoriais de rotina, foram excluídos 108 casos sem hemograma completo.

Os dados foram organizados em banco de dados eletrônico planejado de forma a incluir informações gerais sobre os pacientes como idade, cor e sexo, além de exames de sangue realizados na rotina e que incluíam o hemograma completo e a determinação concomitante de magnésio, sódio, potássio, cálcio, fósforo, uréia, creatinina e glicemia. Outra determinação da glicemia de jejum, obtida ao acaso na mesma internação, foi acrescentada ao banco de dados. As informações clínicas, incluindo a clínica de origem, os diagnósticos principais, os dados clínicos relevantes, além das eventuais intercorrências registradas no dia em que o exame de sangue foi realizado, foram minuciosamente pesquisados nos prontuários médicos, arquivados no SAME (Serviço de Arquivo Médico) do HE-FMTM. Visando a padronização e homogeneidade nos critérios diagnósticos, os procedimentos de coleta e registro de informações foram realizados, em conjunto, por dois observadores previamente treinados.

Devido a influência que a função renal exerce

sobre os níveis séricos de magnésio, foram excluídos 57 pacientes com história de insuficiência renal ou com níveis de creatinina sérica superior a 1,5mg/dl. O diagnóstico prévio de diabetes mellitus ou o registro, durante a internação, de duas ou mais glicemias de jejum ≥ 140 mg/dl¹⁵ foram critérios de exclusão para outros 48 casos.

A presença de resposta de fase aguda (Grupo RFA \oplus) foi definida pelos diagnósticos de: 1) trauma abdominal seguido por laparotomia ou; 2) pós-operatório de abdome agudo ou; 3) infecção grave (meningite, peritonite, pancreatite aguda, abscesso intra-abdominal, pneumonia e sepsis) ou; 4) queimaduras extensas (3º grau em área de superfície corporal $\geq 30\%$), além febre (temperatura axilar $>38^\circ\text{C}$) e leucopenia (leucócitos $<5.000/\text{mm}^3$, na presença de infecção) ou leucocitose (leucócitos $>12.000/\text{mm}^3$).

A hiperglicemia foi definida pela presença de pelo menos uma glicemia (glicemia1 ou glicemia2) maior que 115mg/dl. A hipomagnesemia foi definida pelos níveis de magnésio séricos menores que 1,9mg/dl e a hipermagnesemia, pelo magnésio sérico $>2,5$ mg/dl⁶. Anemia foi definida pelos níveis de hemoglobina menores que 12,0g/dl para homens e 11,0g/dl para mulheres. A linfopenia periférica foi considerada presente quando a contagem de linfócitos era inferior a 1.600/mm³.

Todas as determinações bioquímicas foram realizadas no Laboratório Central do HE-FMTM, utilizando-se um Automatic Chemical Analyser, modelo Cobas Mira Plus® (Roche Diagnostic Systems, Inc - Branchburg, NJ). Os níveis laboratoriais normais de referência são: creatinina: 0,9-1,5mg/dl; uréia: 10-50mg/dl; fósforo: 2,0-4,8mg/dl; magnésio: 1,9-2,5mg/dl; sódio: 135-148mEq/l; cálcio: 8,5-10,4mg/dl; potássio: 3,7-5,5mEq/l e glicose: 70-115mg/dl.

As variáveis numéricas contínuas que apresentaram distribuição normal foram expressas na forma de média \pm desvio padrão; as variáveis não-homogêneas foram apresentadas como mediana e faixa de variação (valores mínimos e máximos). Na comparação de variáveis homogêneas, empregou-se o teste t não pareado de Student; o teste de Mann-Whitney foi empregado na comparação de variáveis numéricas contínuas de distribuição não normal. As proporções foram comparadas pelo teste do χ^2 ou pelo teste exato de Fisher. O coeficiente de correlação de Pearson entre os níveis de magnésio e uréia e glicemia também foram determinados. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram estudados um total de 214 casos de pacientes internados na Clínica Médica (n=110), Clínica Cirúrgica (n=74), Pediatria (n=21) e Ginecologia/Obstetrícia (n=9). Sessenta e nove pacientes (32,2%) preencheram os critérios estabelecidos para a presença de RFA. Os principais diagnósticos dos pacientes classificados como RFA negativos (RFA \ominus) foram: 1) Pré-operatório de cirurgia prostática, de catarata, hérnia inguinal e colelitíase; 2) Doença pulmonar obstrutiva crônica; 3) Linfomas e cânceres do pulmão ou do trato gastrointestinal; 4) Subnutrição protéico-energética em pacientes com seqüelas de acidente vascular encefálico; 5) Síndrome diarréica aguda; 6) Hipodensolvimento pondero-estatural; 7) Cardiopatia chagásica com arritmia ou insuficiência cardíaca; 8) Epilepsia; 9) AIDS; 10) Doença intestinal inflamatória; 11) Calculose renal e 12) Espondiloartrose.

Não houve diferença estatística entre os pacientes do grupo RFA \oplus e RFA \ominus , respectivamente, quanto à média de idade ($47,9 \pm 21,6$ vs $42,7 \pm 21,6$ anos), porcentagem de indivíduos de cor branca ($79,7$ vs $72,2\%$) e do sexo masculino ($63,8\%$ vs 51%). Da mesma forma, não houve diferença estatística entre os grupos RFA \oplus e RFA \ominus , respectivamente, quanto à frequência do uso de diuréticos ($10,1$ vs $11,7\%$), presença de edema devido à insuficiência cardíaca (3 vs 6%) e diagnósticos de câncer ($8,7$ vs $11,7\%$), acidente vascular encefálico ($8,7$ vs $6,9\%$), síndrome da imunodeficiência adquirida ($2,9$ vs $3,4\%$) e hipertensão arterial sistêmica ($5,8$ vs $2,1\%$).

A hipomagnesemia ocorreu em 154 casos (72% do total), sendo 75,9% no grupo RFA \ominus e 63,8% no grupo RFA \oplus ($p=0,06$). Os níveis de magnésio foram estatisticamente superiores no grupo RFA \oplus : ($1,81 \pm 0,44$ mg/dl), quando comparados com o grupo RFA \ominus ($1,68 \pm 0,31$ mg/dl). Hipermagnesemia ocorreu em 9 casos, com maior frequência em pacientes do grupo RFA \oplus : $8,7$ vs $2,1\%$. Mesmo com a exclusão de pacientes com insuficiência renal crônica e aqueles com níveis de creatinina superior a 1,5mg/dl, verificou-se que o grupo RFA \oplus apresentou níveis séricos de uréia ($35,5 \pm 21,7$ vs $29,7 \pm 12,3$ mg/dl) e de creatinina ($0,884 \pm 0,306$ vs $0,803 \pm 0,257$ mg/dl) significativamente maiores que o grupo RFA \ominus . Houve correlação positiva e significativa entre os níveis séricos de uréia e magnésio ($r=0,23$) e glicemia e magnésio ($r=0,27$). Não houve correlação significativa entre os níveis de creatinina e magnésio séricos.

Em comparação com o grupo RFA \ominus , os pacientes RFA \oplus apresentaram níveis (mediana e faixa de

Tabela 1 – Parâmetros do hemograma e níveis séricos de glicose, uréia, creatinina, magnésio, sódio, potássio, cálcio e fósforo obtidos em pacientes que desenvolveram (RFA \oplus) ou não (RFA \ominus) a resposta de fase aguda.

Parâmetros	RFA \oplus (n=69)	RFA \ominus (n=145)
Magnésio (mg/dl)*	1,75 (1-3)	1,6 (0,9-2,9)
Glicose (mg/dl)*	115 (49-236)	99 (61-191)
Uréia (mg/dl)*	35,5 \pm 21,7	29,7 \pm 12,3
Creatinina (mg/dl)*	0,884 \pm 0,306	0,803 \pm 0,257
Leucócitos (mm ³)*	12.500 (2.700-41.500)	7.100 (2.100-12.000)
Linfócitos (mm ³)*	1.772 (131-5.000)	2.199 (414-6.693)
Hemoglobina (g/dl)*	12,6 \pm 2,6	13,6 \pm 2,3
Sódio (mEq/l)	139,1 \pm 6,17	138,9 \pm 5,79
Potássio (mEq/l)	4,0 (2,6-4,9)	3,9 (2,6-5,2)
Cálcio (mg/dl)	9,05 \pm 1,04	9,24 \pm 1,07
Fósforo (mg/dl)	3,51 \pm 0,86	3,66 \pm 0,81

* $p < 0,05$

variação; mg/dl) mais elevados de glicemia (115 e 49-236 vs 99 e 61-191), maior número de leucócitos (células/mm³, mediana e faixa de variação) no sangue periférico (12.500; 2.700-41.500 vs 7.100; 2.100-12.000) e maior frequência de hiperglicemia (60,9 vs 27,6%). Os níveis de hemoglobina e o número de linfócitos foram estatisticamente inferiores no grupo RFA \oplus (Tabela 1), assim como foi maior a frequência de anemia (36,8 vs 13,4%) e de linfopenia periférica (40,6 vs 26,2%).

DISCUSSÃO

O presente trabalho, embora não tenha sido proposto para avaliar a frequência de distúrbios do magnésio sérico em pacientes hospitalizados, indicou alto índice (72%) de hipomagnesemia nos exames solicitados na avaliação laboratorial de rotina em pacientes com ou sem desenvolvimento de RFA. A sensibilidade diagnóstica pode ser aumentada nesses casos pela dosagem do magnésio urinário ou pelo teste da sobrecarga intravenosa de magnésio. O interesse pela hipomagnesemia é mais que acadêmico ou estritamente biológico, já que pode associar-se com uma ampla variedade de sinais e sintomas comuns e inespecíficos em pacientes graves¹⁶, incluindo a irritabilidade neuromuscular, as arritmias cardíacas e o aumento da sensibilidade à digoxina. Além disso, a administração de magnésio pode ser terapêutica e até mesmo corrigir hipocalcemia e hipopotassemia refratárias à reposição de cálcio e potássio^{14,16}. O magnésio é também útil no controle do broncoespasmo de asmáticos, na abstinência alcoólica e no tratamento de arritmias na fase aguda do infarto do miocárdio¹⁷.

A porcentagem de pacientes que desenvolveram RFA foi relativamente alta (32,2%) e implica em

maior risco de instalação aguda de subnutrição protéica, relacionada a fenômenos comuns nesses casos, incluindo febre, anorexia, lipólise e aumento do gasto energético^{2,3,4}. A proteólise, com hipotrofia da massa corporal magra, associa-se à saída de magnésio e outros eletrólitos do compartimento celular para o plasma, de onde é filtrado e excretado pelos rins. Sabe-se que os níveis séricos de magnésio são influenciados por inúmeros fatores, incluindo paratormônio, calcitonina, catecolaminas, glucagon, insulina e hormônio antidiurético¹⁸. A adição de norepinefrina¹⁹ e de adrenalina²⁰ em cultura de hepatócitos provoca passagem de magnésio do interior das células para o meio extracelular. Entretanto, a infusão IV de adrenalina causa hipomagnesemia em ovelhas¹², fenômeno também observado em seres humanos e após traumas extensos e grandes cirurgias^{13,14}. Dessa forma, pode-se supor que quanto mais intensa for a resposta de fase aguda, maior o estímulo adrenérgico, a liberação de magnésio no meio extracelular e a tendência à elevação dos níveis séricos de magnésio.

Diabéticos com função renal adequada geralmente apresentam baixos níveis de magnésio^{11,21,22}, provavelmente em decorrência da perda renal excessiva associada à glicosúria. É possível que na maioria dos casos de RFA a hiperglicemia não seja alta o suficiente para ultrapassar o T_m renal da glicose, em torno de 180mg/dl, que promova glicosúria e diurese osmótica. Além disso, como sugerido pela correlação estatística positiva entre os níveis séricos de uréia e magnésio, não se pode descartar uma possível vasoconstricção renal associada ao aumento da secreção e atividade das catecolaminas circulantes. O significado deste achado não é aparente, mas poderia indicar maior porcentagem de casos RFA⁺ com isquemia renal subclínica, onde o aumento dos níveis de uréia sérica precede a elevação da creatinina.

Limitações deste trabalho incluem a falta de documentação da hiperatividade adrenérgica e de maior detalhamento da função renal. Entretanto, pelas características da metodologia empregada, que distribui de forma homogênea eventuais erros na obtenção de dados amostrais, pode-se considerar válidas as conclusões do presente estudo. No entanto, são necessárias investigações prospectivas que definam a importância do aumento da atividade adrenérgica e da isquemia renal sobre os níveis séricos de magnésio em pacientes com RFA.

Concluindo, o presente estudo sugere que pacientes com RFA apresentam maiores níveis de magnésio sérico que controles sem RFA. Diferente do que ocorre no diabetes mellitus descompensado, na RFA os níveis de magnésio sérico tendem a não diminuir proporcionalmente à hiperglicemia, fenômeno possivelmente ligado a algum grau de disfunção renal.

AGRADECIMENTO

Ao funcionário do Departamento de Sistema de Informática e Métodos e do Instituto de Desenvolvimento Tecnológico, Mário Roberto Ferreira, pela assessoria técnica.

SUMMARY

Acute phase response and serum magnesium levels among hospitalized patients

The acute phase response (APR) is characterized by proteolysis with decreased body cell mass, hyperglycemia, body water retention and renal dysfunction, which we hypothesized could affect magnesium serum levels. The aim of this study was to compare serum magnesium levels among hospitalized patients with or without APR.

METHOD. All serum magnesium results (n=527) corresponding to a six-months period were searched at University Hospital mainframe. Relevant laboratorial and clinical details were also registered. All cases of diabetes mellitus, chronic renal insufficiency, or serum creatinine > 1.5mg/dl were excluded. APR was defined by the presence of fever plus severe trauma or infection plus leukopenia or leukocytosis.

RESULTS. From a total of 214 patients, sixty-nine (32.2%) met the criteria for APR positivity (APR⁺). Groups were paired for age, color, gender, diuretic use and edema presence. Hypomagnesemia was registered among 72% of cases, without statistical difference (p=0.06) among APR⁺ and APR⁻ patients (63.8 vs 75.9%). Serum magnesium levels (median; range) were higher among APR⁺ cases, when compared to APR⁻ ones: 1.75;1-3 vs 1.6;0.9-2.9m/dl, the same occurring with glycemia (115; 49-236 vs 99; 61-191mg/dl) and serum creatinine (mean ± SD): 0,8840±306 vs 0,803 ± 0,257mg/dl. Hypermagnesemia was more common among APR⁺ cases: 8.7 vs 2.1%.

CONCLUSIONS. Our results suggest that higher magnesium serum levels seen in APR⁺ patients may be attributed to subclinical renal ischemia and possibly to increased glucose serum levels. [Rev Ass Med Brasil 1999; 45(2): 142-6.]

KEYWORDS: Acute phase response. Hypomagnesemia. Hyperglycemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15:74-80.
2. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: general aspects. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:513-30.

3. Cunha DF, Vieira CO, Silva GP, Erédia GR, Teixeira VPA. Reação de fase aguda e parasitismo na veia central da supra-renal de chagásicos crônicos. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994; 27:83-6.
4. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995; 98:75-84.
5. Rolih CA, Ober KP. The endocrine response to critical illness. *Med Clin North Am* 1995; 79:211-24.
6. Cunha DF, Cunha SFC, Silva MC, Monteiro JP. Perfil metabólico de pacientes adultos recém-internados em Centro de Terapia Intensiva: implicações para hidratação e reposição de eletrólitos. *Rev Med Minas Gerais* 1995; 5:154-7.
7. Whang R, Hampton EM, Whang DD. Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. *Ann Pharmacother* 1994; 28:220-6.
8. Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:737-52.
9. Lum G. Hypomagnesemia in acute and chronic care populations. *Am J Clin Pathol* 1992; 97:827-30.
10. Rysen E, Wagers PW, Singer FR, Rude RK. Magnesium deficiency in a medical ICU population. *Crit Care Med* 1985; 13: 19-21.
11. White Jr JR, Campbell RK. Magnesium and diabetes: a review. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 775-80.
12. Rayssiguier Y. Hypomagnesemia resulting from adrenaline infusion in ewes: its relation to lipolysis. *Horm Metab Res* 1977; 9: 309-14.
13. Ryzen E, Servis KL, Rude RK. Effect of intravenous epinephrine on serum magnesium and free intracellular red blood cell magnesium concentrations measured by nuclear magnetic resonance. *J Am Coll Nutr* 1990; 9: 114-9.
14. Flink EB. Magnesium deficiency. Etiology and clinical spectrum. *Acta Med Scand* 1981; 647(Suppl): 125-37.
15. Genuth S. Classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1982; 66: 1.191-207.
16. Shils ME. Magnesium. In: Shils ME, Olson JA, Shike M eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 8th ed. Malverns, PA, USA, Lea & Febiger, 1994; 164-84.
17. Tso EL, Barish RA. Magnesium: clinical considerations. *J Emerg Med* 1992; 10: 735-45.
18. Rouffignac C, Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev* 1994; 74: 305-22.
19. Romani A, Scarpa A. Norepinephrine evokes a marked Mg^{2+} efflux from liver cells. *FEBS Lett* 1990; 269: 37-40.
20. Jakob A, Becker J, Schottli G, Fritzsche G. Alpha 1-adrenergic stimulation causes Mg^{2+} release from perfused rat liver. *FEBS Lett* 1989; 246:127-30.
21. Srivastava VK, Chauhan AK, Lahiri VL. The significance of serum magnesium in diabetes mellitus. *Indian J Med Sci* 1993; 47: 119-23.
22. Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. A review of clinical implications. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1.143-8.