

## MAGNÉSIO E INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

LUIZ FERNANDO MONTEIRO DE BARROS\*

Isquemia aguda precede o infarto do miocárdio e com frequência causa fibrilação ventricular, nos primeiros trinta minutos de evolução, em modelos experimentais e no homem<sup>1</sup>. A ocorrência de fibrilação ventricular precoce está diretamente relacionada à extensão da área isquêmica<sup>2</sup> e ao grau de isquemia, determinado principalmente pela intensidade da circulação colateral<sup>3</sup>. A prevenção da fibrilação ventricular primária por isquemia miocárdica aguda tem sido feita, no homem, pela administração de lidocaína. Os resultados, no entanto, são pouco expressivos e sujeitos a controvérsias em sua interpretação<sup>4</sup>. Em modelos experimentais de isquemia miocárdica aguda, a administração de lidocaína, mesmo em doses altas, tem se mostrado ineficaz<sup>5</sup>.

Iniciado o processo de infarto isquêmico, o risco de fibrilação ventricular primária reduz-se, surgindo então manifestações progressivas de disfunção mecânica. Choque por falência ventricular aguda passa a ser a principal causa de óbito, quando os pacientes são adequadamente tratados em unidades de terapia intensiva<sup>6</sup>. O grau de disfunção ventricular por infarto agudo também guarda relação direta com a extensão do miocárdio comprometido<sup>7</sup>, de tal forma que a redução da mortalidade por oclusão coronária aguda depende da atenuação da intensidade e duração da isquemia, assim como da proteção do miocárdio contra seus efeitos, visando à limitação da extensão do infarto.

Nos últimos anos, trabalhos experimentais e clínicos têm sido realizados com o objetivo de deter o processo de infarto e preservar o miocárdio isquêmico. No entanto, intervenções farmacológicas eficazes em infartos experimentais de várias espécies de animais não foram igualmente úteis, quando transferidas para o homem acometido de infarto miocárdico agudo<sup>8</sup>. Na prática clínica, apenas a reperfusão do músculo, por desobstrução da artéria coronária, é capaz de deter a evolução de infarto agudo, limitando sua extensão<sup>9</sup>.

Restabelecido o fluxo de sangue, permanecem graus variáveis de disfunção pós-isquêmica do músculo cardíaco. A hipocontratibilidade residual é problema ainda sem solução e área de grande interesse para a pesquisa experimental e clínica em cardiologia<sup>10</sup>. De-

monstrada sua reversibilidade, em animais e no homem, tentam-se atualmente intervenções farmacológicas que a previnam ou acelerem sua recuperação<sup>11</sup>.

### Magnésio e infarto agudo do miocárdio

O interesse pelo estudo das relações existentes entre os níveis celulares e plasmáticos de magnésio e a incidência de doença coronária no homem, surgiu de observações epidemiológicas, já antigas, no Japão, Estados Unidos e Grã-Bretanha. Verificou-se que a incidência de morte súbita e de infarto do miocárdio era maior em algumas regiões desses países e que essas diferenças se relacionavam inversamente com o conteúdo de sais de magnésio da água ingerida pela população. A discussão sobre o tipo de relação entre os dois fatos foi longa e polarizada entre os que consideravam apenas coincidência estatística e os que atribuíam à ingestão de sais de magnésio efeito protetor contra aterosclerose, trombose arterial, angina e infarto do miocárdio<sup>12</sup>. Passada a fase em que as evidências da presença de distúrbios do metabolismo do magnésio na isquemia miocárdica eram indiretas, surgiram trabalhos mostrando a existência de depleção de magnésio no miocárdio de indivíduos falecidos de morte súbita cardíaca ou de infarto agudo do miocárdio<sup>13</sup>. Demonstrou-se perda de magnésio pela fibra miocárdica isquêmica em animais de experimentação<sup>14</sup>, assim como a depleção orgânica de magnésio em pacientes portadores de isquemia miocárdica crônica ou infarto agudo<sup>15</sup>.

### Efeitos da hipomagnesemia

O íon magnésio é co-fator necessário às reações enzimáticas envolvidas na síntese e degradação de ATP, na grande maioria dos tecidos, participando do processo de geração de energia para os fluxos iônicos ativos transmembrana<sup>16</sup>. Sua concentração plasmática modula o influxo de cálcio<sup>17</sup> e o efluxo de potássio<sup>18</sup> pelos canais lentos da membrana e fibras miocárdicas. A depleção de magnésio propicia a despolarização da fibra cardíaca por perda de potássio, o acúmulo intracelular de cálcio e sua deposição nas orga-

Trabalho realizado na Divisão de Experimentação Instituto do Coração — Faculdade de Medicina de São Paulo

\* Professor Doutor — Departamento de Córdio-Pneumologia da FMUSP.

nelas do sarcoplasma. Assim, ratos submetidos a hipomagnesemia desenvolvem necrose miocárdica focal calcificação e fibrose, que pode ser ainda agravada por situação de estresse orgânico<sup>19</sup>. Em clínica, é comum a depleção de magnésio cursar com magnésio plasmático normal, devido à distribuição predominantemente intracelular do íon. O diagnóstico da depleção de magnésio com normomagnesemia depende de sua dosagem em linfócitos do sangue, em fibras da musculatura esquelética, ou ainda de teste terapêutico, no qual a administração de sais de magnésio é realizada com acompanhamento de sua excreção urinária, para a detecção da retenção<sup>20</sup>.

Mais recentemente, com o progresso do conhecimento dos distúrbios de nutrição de pacientes hospitalizados, em especial dos tratados em terapia intensiva, maior atenção tem sido dada à avaliação das necessidades individuais de magnésio e à detecção das manifestações de sua carência. O significado clínico da hipomagnesemia está bem estabelecido, especialmente quanto às suas manifestações neurológicas e aos distúrbios do ritmo cardíaco<sup>21</sup>.

Em cardiologia, tem sido enfatizada a participação da hipomagnesemia na gênese de arritmias ventriculares em pacientes digitalizados<sup>22</sup>, ou portadores de arritmias relacionadas ao alongamento do intervalo QT do eletrocardiograma<sup>23</sup>. Mais recentemente, demonstrou-se que hipomagnesemia potencializa o efeito constritor da norepinefrina, serotonina, angiotensina e potássio sobre as artérias coronárias<sup>24</sup> e facilita o desencadeamento de espasmo pela ergonovina<sup>25</sup>. Observou-se, também, a existência de depleção de magnésio em pacientes portadores de angina vasoespástica<sup>23</sup>.

Há ainda evidências de que a hipomagnesemia possa ser fator agravante no infarto agudo do miocárdio. Assim, em cães submetidos a oclusão coronariana aguda, a magnitude da necrose na área isquêmica foi significativamente maior em animais depletados de magnésio do que em controles normais<sup>27</sup>.

### Efeitos da Hipermagnesemia

Se em clínica médica e cirúrgica, há a preocupação com o diagnóstico e tratamento das situações de hipomagnesemia, o mesmo não ocorre com a hipermagnesemia. De fato, a elevação do nível plasmático de magnésio costuma ocorrer apenas em pacientes portadores de insuficiência renal e nos que recebem a administração parenteral de grandes doses, em tempo curto. Isto se deve ao rápido aumento da excreção renal de magnésio, quando da elevação de sua concentração plasmática<sup>23</sup>. Ademais, os efeitos tóxicos do magnésio se manifestam apenas quando sua concentração plasmática é aumentada além de cerca de cinco vezes o valor normal<sup>29</sup>.

A hipermagnesemia determina principalmente efeitos neurológicos, respiratórios e cardiovasculares. No sistema nervoso, causa depressão central, com re-

dução da atividade cortical e sedação. No gânglio simpático e na placa motora, há bloqueio da transmissão neural por inibição da despolarização pela acetilcolina, com efeito geral de curarização, que inclui a abolição de reflexos profundos e parada respiratória, quando a concentração plasmática atinge cerca de 10 mEq/l<sup>30</sup>. No coração, há redução da frequência sinusal, bloqueio da condução atrioventricular<sup>29</sup> e depressão do automatismo e inotropismo ventriculares<sup>18</sup>. A intensidade desses efeitos é proporcional ao grau de elevação da concentração plasmática. Parada cardíaca em diástole ocorre em níveis plasmáticos de 15 a 20 mEq/l de magnésio<sup>29</sup>. Os efeitos eletrofisiológicos da hipermagnesemia manifestaram-se por aumento da amplitude do potencial de ação, do potencial transmembrana de repouso, da velocidade de despolarização e da duração do potencial de ação em fibras ventriculares, além do prolongamento do tempo de condução atrioventricular<sup>31</sup>. No sistema circulatório, a hipermagnesemia causa vasodilatação arterial, cujo efeito sobre a pressão é inicialmente compensado por aumento do débito cardíaco<sup>32</sup>. A vasodilatação é intensa e pode ser sentida como onda de calor e rubor pelos pacientes que recebem injeção endovenosa de sulfato de magnésio.

Ao magnésio tem sido atribuído também efeito antitrombótico, tanto por inibição da coagulação, quanto por aumento da fibrinólise. Há ainda evidências de que um dos mecanismos do efeito antitrombótico do magnésio seja a estabilização da membrana das plaquetas e a inibição de sua agregação<sup>12</sup>.

### Hipermagnesemia como terapêutica

Entre a concentração normal de magnésio (1,5 a 2,2 mEq/l) e seus níveis tóxicos, existe ampla faixa que pode ser utilizada com objetivos terapêuticos. Essa faixa situa-se entre 2 e aproximadamente 5 mEq/l. A administração parenteral de doses elevadas de sais de magnésio, principalmente de sulfato ou cloreto, foi utilizada no passado para o tratamento de crises convulsivas e permanece em uso para o controle de crises de eclâmpsia<sup>33</sup>. Em cardiologia, a administração de sais de magnésio tem sido empregada no tratamento de arritmias ventriculares relacionadas à depleção de magnésio e à intoxicação digitalica<sup>34</sup>. Na ausência desses distúrbios, o tratamento com sulfato de magnésio foi eficaz na reversão de "torsade des pointes"<sup>35</sup>, e na estabilização do ritmo cardíaco de pacientes acometidos de fibrilação ventricular recidivante, de origem isquêmica e refratária aos antiarrítmicos comuns<sup>36</sup>. Arritmias paroxísticas supraventriculares também foram tratadas com resultados satisfatórios<sup>37</sup>.

Em experimentação animal, a hipermagnesemia reduziu a frequência e em alguns casos reverteu flutter atrial induzido por esmagamento da parede atrial<sup>38</sup> ou por pericardite asséptica e eletro-estimulação (Barros e Scalabrini, dados não publicados). Em relação às arritmias ventriculares, a administração de sulfato

de magnésio antes da oclusão da artéria circunflexa, em cães, reduziu a incidência de fibrilação ventricular de forma semelhante ao observado com o verapamil, enquanto lidocaína, propafenona e amiodarona foram totalmente ineficazes (fig. 1)<sup>39</sup>. Arritmias ventriculares induzidas por digital<sup>38</sup> ou cloreto de céσιο<sup>40</sup> também foram revertidas pelo tratamento com magnésio. Tanto nas arritmias induzidas por céσιο, quanto nas produzidas por intoxicação digitálica<sup>41</sup>, demonstrou-se, que a hipermagnesemia age inibindo o aparecimento de pós-potenciais oscilatórios precoces em fibras ventriculares. Pós-potenciais gerados por fluxos oscilantes de cálcio são também mecanismos possíveis de desencadeamento de fibrilação ventricular primária na vigência de isquemia miocárdica<sup>42</sup>, sendo inibidos por drogas bloqueadoras dos canais lentos de cálcio<sup>43</sup>. O íon magnésio tem sido considerado antagonista natural do cálcio<sup>44</sup> e também modula os canais de cálcio da membrana de fibras miocárdicas reduzindo o influxo, ao ter sua concentração elevada no citosol<sup>45</sup>.

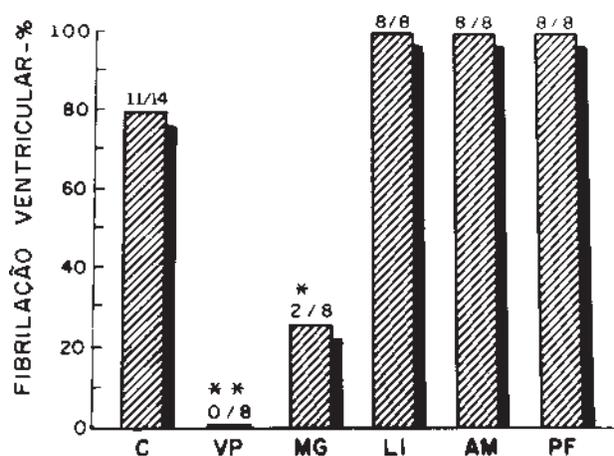


Fig. 1 — Efeito anti-arrítmico da administração de sulfato de magnésio a cães submetidos à oclusão aguda da artéria coronária circunflexa. A incidência de fibrilação ventricular nos primeiros 60 minutos de oclusão é comparada as observadas em animais controle e em grupos tratados com drogas antiarrítmicas. C: Controle, cloreto de sódio 0,9%, 1 ml/Kg; VP: verapamil, 0,2 mg/Kg; MG: sulfato de magnésio heptahidratado, 100 mg/kg; LI: lidocaína, 60 mg seguidos de 4,0 mg/min. AM: = amiodarona, 5,0 mg/Kg; PF: propafenona, 4,0 mg/Kg. \* =  $P < 0,05$  e \*\* =  $P < 0,01$ .

A elevação do magnésio plasmático acompanha-se de redução da secreção de paratormônio, com aumento da excreção renal de cálcio e redução de seu nível plasmático<sup>46,47</sup>. Paralelamente à redução do cálcio total, observa-se redução da excreção renal de potássio e elevação de sua concentração plasmática, em portadores de isquemia miocárdica aguda<sup>47</sup>. Essas alterações nos eletrólitos plasmáticos podem representar um dos mecanismos do efeito antiarrítmico da terapêutica com magnésio no infarto agudo do miocárdio.

Hipermagnesemia determina, ainda, vasodilatação arterial sistêmica, com importante efeito no ter-

ritório coronário<sup>48</sup>. Em hipertensão arterial experimental, a injeção de sulfato de magnésio reduziu a pressão arterial de ratos portadores de hiperaldosteronismo por DOCA, não tendo tido efeito em animais portadores de hipertensão renovascular<sup>49</sup>. Em grupo de pacientes portadores de hipertensão arterial essencial a administração oral prolongada de sal de magnésio, acarretou discreta elevação do magnésio plasmático e aumento importante de sua excreção urinária, sem alteração da pressão arterial<sup>50</sup>.

Em 7 cães sadios, injetamos 100 mg/kg de sulfato de magnésio, em 1 min. obtendo elevação da concentração plasmática de magnésio de 1,3 a 5,7 mEq/l, em média. Houve queda da resistência vascular sistêmica e aumento do débito cardíaco, com redução discreta e transitória da pressão arterial (fig. 2). Não houve alteração significativa da frequência cardíaca, assim como da dP/dt positiva máxima e da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Este comportamento hemodinâmico deveu-se provavelmente à antagonização dos efeitos cardíacos do magnésio pela estimulação simpática reflexa, desencadeada por vasodilatação arterial, pois há evidências de que a elevação da concentração extracelular de magnésio deprime progressivamente a contratilidade miocárdica<sup>18</sup>. Resultado semelhante foi obtido em estudo clínico, no qual 15 pacientes, portadores de isquemia miocárdica crônica, receberam cloreto de magnésio por via endovenosa para a elevação do magnésio plasmático ao dobro do normal, observando-se redução de cerca de 10% na pressão arterial, sem alteração significativa das demais variáveis hemodinâmicas<sup>51</sup>.

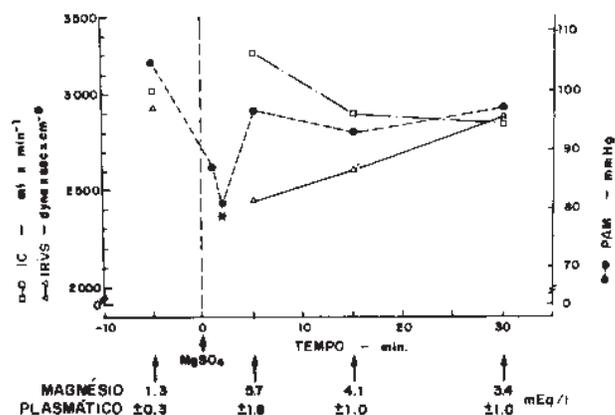


Fig. 2 — Efeito hemodinâmico da administração de 100 mg/Kg sulfato de magnésio a 7 cães normais. PAM = pressão arterial média, IC = índice cardíaco, IRVS = índice de resistência vascular sistêmica. \* =  $p < 0,05$ .

Em trabalho experimental em que infarto agudo foi produzido pela oclusão da artéria descendente anterior, em coelhos, a administração de sulfato de magnésio permitiu redução das elevações do segmento ST e do aparecimento de ondas de necrose no eletrocardiograma, assim como redução do tamanho do infarto, avaliado por coloração e planimetria<sup>52</sup>.

Concentração de magnésio acima da fisiológica é ainda usada em soluções cardioplégicas<sup>53</sup>. Trabalhos experimentais demonstraram que a recuperação da contratilidade miocárdica após período de parada anóxica é maior e mais rápida quando a solução contém concentração de magnésio próxima à do meio intracelular, cerca de 15 mMol/l<sup>54</sup>.

### Hipermagnesemia como terapêutica do infarto agudo do miocárdio

O conjunto dos efeitos eletrofisiológicos e hemodinâmicos da hipermagnesemia atua de forma favorável na prevenção ou atenuação de vários dos processos fisiopatológicos determinantes da oclusão coronária, da fibrilação ventricular primária e da disfunção mecânica isquêmica e pós-isquêmica. Embora efeitos benéficos da administração de sulfato de magnésio a pacientes portadores de insuficiência coronária crônica e aguda tenham sido relatados há muitos anos<sup>55</sup>, observações submetidas a análises estatísticas adequadas são recentes. Alguns estudos prospectivos, em que pacientes receberam aleatoriamente sais de magnésio ou placebo, avaliaram o efeito do tratamento sobre a incidência de complicações e a mortalidade do infarto agudo do miocárdio. Na Universidade de Copenhagen, 56 pacientes tratados com a infusão de cloreto de magnésio foram comparados a 74 outros que receberam igual volume de solução salina (grupo placebo). Com o tratamento, houve redução da incidência de arritmias de 47% para 21% e a mortalidade em 4 semanas caiu de 19% para 7%. No grupo placebo, 7 pacientes faleceram em choque cardiogênico contra nenhum do grupo tratado<sup>56</sup>. Na Universidade de Leicester, Grã-Bretanha, em estudo duplo cego, 93 pacientes tratados com sulfato de magnésio foram comparados a 92 que receberam solução isotônica de cloreto de sódio. Durante as 24 horas de tratamento, ocorreram 7 óbitos no grupo placebo, contra 1 no tratado. Nesse grupo também houve menor incidência de arritmias que necessitassem tratamento<sup>57</sup>. Na Universidade Hebraica de Jerusalém, 94 pacientes acometidos de infarto agudo do miocárdio receberam, também, aleatoriamente, 2,4 g de sulfato de magnésio ou placebo, em dose endovenosa única. A incidência de arritmias potencialmente letais foi cerca de 15% nos tratados e 35% nos controles. Nos primeiros, as arritmias observadas surgiram somente a partir de 4 horas após o tratamento, quando o nível plasmático de magnésio provavelmente retornara a valores próximos ao normal<sup>58</sup>.

Embora os primeiros resultados tenham sido promissores, a investigação experimental e clínica com o tratamento do infarto agudo pela administração de magnésio permanece restrita. Os dados disponíveis, no entanto, sugerem a perspectiva da utilidade prática dessa terapêutica.

### Efeitos tóxicos e riscos da terapêutica

A elevação excessiva do magnésio plasmático determina curarização e parada respiratória. Para sua prevenção, recomenda-se a observação frequente dos reflexos profundos durante sua administração. A redução desses reflexos, no entanto, habitualmente não ocorre se a concentração de magnésio no plasma for apenas dobrada ou triplicada. Atualmente, sendo a dosagem do magnésio plasmático relativamente fácil, sua monitorização, com o paciente em centro de tratamento intensivo, permite maior segurança no tratamento. Deve-se ainda adequar a dose à função renal e evitar a administração de magnésio a portadores de bloqueio atrioventricular. Se apesar desses cuidados surgirem efeitos tóxicos, sua antagonização pode ser feita pela administração de sais de cálcio.

### REFERÊNCIAS

1. Lown B — Sudden cardiac death: the major challenge confronting contemporary cardiology. *Am J Cardiol*, 43: 313, 1979.
2. Austin M, Wenger TL, Harrell Jr FE, Luzzi FA, Strauss HC — Effect of myocardium at risk on outcome after coronary artery occlusion and release. *Am J Physiol*, 243: H340, 1982.
3. Boli R, Fisher DJ, Entman ML — Factors that determine the occurrence of arrhythmias during acute myocardial ischemia. *Am Heart J*, 111: 261, 1986.
4. DeSilva RA, Lown B, Hennekens CH, Casseells W — Lignocaine prophylaxis in acute myocardial infarction: an evaluation of randomized trials. *Lancet*, 11: 855, 1981.
5. Temesy-Armos PN, Legenza M, Southworth SR, Hoffman BF — Effects of verapamil and lidocaine in a canine model of sudden coronary death. *J Am Col Cardiol*, 6: 674, 1985.
6. Swan HJC, Forrester JS, Danzig R, Allen HN — Power failure in acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis*, 12: 568, 1970.
7. Harnarayan C, Bennett MA, Pontecost BL, Brewer DB — Quantitative study of myocardium in cardiogenic shock. *Br Heart J*, 32: 728, 1970.
8. Bache RJ — Can drugs really limit infarct size? In: Hearse DH, Yellon DM. *Therapeutic Approaches to Myocardial Infarct Size Limitation* (cap. 11), 1984. Raven Press, New York.
9. Maddahi J, Ganz W, Ninomiya K, Hashida J, Fishbein MC, Mondkar A et al — Myocardial salvage by intracoronary thrombolysis in evolving acute myocardial infarction: evaluation using intracoronary injection of thallium-201. *Am Heart J*, 102: 664, 1981.
10. Kloner RA, Ellis SG, Carlson NV, Braunwald E — Coronary reperfusion for treatment of acute myocardial infarction: Postischemic ventricular dysfunction. *Cardiology*, 70: 233, 1983.
11. Braunwald E, Kloner RA — Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest*, 76: 1713, 1985.
12. Seelig MS, Heggveit A — Magnesium interrelationships in ischemic heart disease: a review. *Am J Clin Nutr*, 27: 59, 1974.
13. Iseri LT, Alexander LC, McCanghey RS, Boyle AJ, Myers GB — Water and electrolyte content of cardiac and skeletal muscle in heart failure and myocardial infarction. *Am Heart J*, 43: 215, 1952.
14. Shen AC, Jennings RB — Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury. *Am J Pathol*, 67: 417, 1972.
15. Rasmussen HS, McNair P, Goransson L, Baislov S, Larsen OG, Aurup P — Magnesium deficiency in patients with ischemic heart disease with and without acute myocardial infarction uncovered by an intravenous loading test. *Arch Intern Med*, 148: 329, 1988.
16. Reinhart RA — Magnesium metabolism: a review with special reference to the relationship between intracellular content and serum levels. *Arch Intern Med*, 148: 2415, 1988.
17. Hartzell C, White RE — Effects of intracellular free magnesium on calcium current in isolated cardiac myocytes. *Science*, 239: 778, 1988.

18. Shine Douglas AM — Magnesium effects on ionic exchange and mechanical function in rat ventricle. *Am J Physiol*, 227: 317, 1974.
19. Heggveit A, Herman L, Mishra RK — Cardiac necrosis and calcification in experimental magnesium deficiency. *Am J Pathol*, 45: 757, 1964.
20. Dyckner T, Wester PO — Magnesium deficiency: guidelines for diagnosis and substitution therapy. *Acta Med Scand*, 661 (suppl): 37, 1982.
21. Kingston ME, Al-Siba IB, Skooge WC — Clinical manifestation of hypomagnesemia. *Crit Care Med*. 14: 950, 1986.
22. Cohen L, Kitzes R — Magnesium sulfate and digitalis-toxic arrhythmias. *JAMA*, 249: 2808, 1983.
23. Iseri LT, Freed J, Bures AR — Magnesium deficiency and cardiac disorders. *Am J Med*. 58: 837, 1975.
24. Turlapaty PDMV, Altura BM — Magnesium deficiency produces spasm of coronary arteries: relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. *Science*, 208: 198, 1980.
25. Chadda K, Schultz N, Hamby R — Coronary spasm and magnesium deficiency: possible role in sudden coronary death. *Circulation*, 64 (suppl IV): IV-321, 1981.
26. Goto K, Yasue H, Okumura K, Matsuyama K, Kugiyama K — Magnesium metabolism in patients with variant angina. *Circulation*, 76 (suppl IV): IV-364, 1987.
27. Chang C, Varghese PJ, Downey J, Bloom S — Magnesium deficiency and myocardial infarct size in the dog. *J Am Col Cardiol*, 5: 280, 1985.
28. Beyenbach KW — Unresolved questions of renal magnesium homeostasis. *Magnesium*, 5: 234, 1986.
29. Smith PK, Winkler AW, Hoff HE — Electrocardiographic changes and concentration of magnesium in serum following intra-venous injection of magnesium salts. *Am J Physiol*, 126: 720, 1939.
30. Engbaek L — The pharmacological actions of magnesium ions with particular reference to the neuromuscular and the cardiovascular system. *Pharmacol Rev*, 4: 396, 1952.
31. Watanabe Y, Dreifus LS — Electrophysiological effects of magnesium and its interactions with potassium. *Cardiovasc Res*, 6: 79, 1972.
32. Hoff HE, Smith PK, Winkler AW — The relation of blood pressure and concentration in serum of potassium, calcium and magnesium. *Am J Physiol*, 127: 722, 1939.
33. Dinsdale HB — Does magnesium sulfate treat eclamptic seizures? *Arch Neurol*, 45: 1360, 1988.
34. Kim YW, Andrew CE, Ruth WE — Serum magnesium and cardiac arrhythmias with special reference to digitalis intoxication. *Am J Med Sci*, 242: 87, 1961.
35. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, Benhorin J, Keren A, Gottlieb S, Stern S — Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation*, 77: 392, 1988.
36. Iseri LT, Chung P, Tobis J — Magnesium therapy for intractable ventricular tachyarrhythmias in normomagnesemic patients. *West J Med*. 138: 823, 1983.
37. Wesley Jr, Overholt E, Haines DE, Lerman BB, DiMarco JP — Magnesium sulfate in the treatment of supraventricular tachycardia. *Circulation*, 64 (suppl IV): IV-67, 1987.
38. Stanbury JB, Farah A — Effects of the magnesium ion on the heart and on its response to digoxin. *J Pharmacol Exp Ther*, 100: 445, 1950.
39. Barros LFM, Luz PL, Silveira MC, Chagas ACP, Pileggi F — Ventricular fibrillation in acute myocardial ischemia: protection by magnesium sulfate. *Brazilian J Med Biol Res*, 21: 791, 1988.
40. Bailie DS, Inoue H, Kaseda S, Ben-David J, Zipes DP — Magnesium suppression of early alter depolarizations and ventricular tachyarrhythmias induced by cesium in dogs. *Circulation*, 77: 1395, 1988.
41. Kass RS, Lederer WJ, Tsien RW, Weingart R — Role of calcium ions transient inward currents and aftercontractions induced by strophanthidin in cardiac purkinje fibres. *J Physiol*, 281: 187, 1978.
42. McGuire Mark, Kuchar D, Ganis J, Sammel N, Thorburn C — Natural history of late potentials in the first ten days after acute myocardial infarction and relation to early ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*, 61: 1187, 1988.
43. Clusin WT, Bristow MR, Karagueusian HS, Katzung BG, Schroeder JS — Do calcium-dependent ionic currents mediate ischemic ventricular fibrillation? *Am J Cardiol*, 49: 606, 1982.
44. Iseri LT, French JH — Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J*. 108: 188, 1984.
45. Agus ZS, Kelepouris E, Dukes I, Morad M — Cytosolic magnesium modulates calcium channels in a novel way in mammalian heart cells. *Circulation*, 78 (suppl II): II-260, 1988.
46. Cholst IN, Steinberg SF, Tropper PJ, Fox HE, Segre GV, Bilezikian JP — The influence of hypemagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Eng J Med*. 310: 1221, 1984.
47. Rasmussen HS, Cinton C, Aurup P, Breum L, McNair P — The effect of intravenous magnesium therapy on serum and urine levels of potassium, calcium, and sodium in patients with ischemic heart disease, with and without acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 148: 1801, 1988.
48. Scott JB, Frohlich ED, Hardin RA, Haddy FJ — Na, K, Ca, and Mg action on coronary vascular resistance in the dog heart. *Am J Physiol*, 201: 1095, 1961.
49. DiPette DJ, Simpson K, Rogers A, Holland OB — Haemodynamic response to magnesium administration in mineralocorticoid salt and two-kidney, one clip renovascular hypertension. *J Hypert*, 6: 413, 1988.
50. Rasmussen HS, Larsen OG, Meier K, Larsen J — Hemodynamic effects of intravenously administered magnesium on patients with ischemic heart disease. *Clin Cardiol*, 11: 824, 1988.
51. Cappuccio FP, Markandu ND, Beynon GW, Shore AC, Sampson B, MacGregor GA — Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure: a double blind study. *Br Med J*. 291, 1985.
52. Wang SR, Wu XN, Lai XQ, Cai BH, Pan YS, Li AZ, Huang LY — Influence of magnesium sulfate on sizes of myocardial infarction in rabbits. *Acta Pharmacol Sinica*, 9: 30, 1988.
53. Pernot AC, Ingwall JS, Menasche P, Grousset C, Bercot M, Mollet M, Piwnica A, Fossel ET — Limitation of potassium cardioplegia during cardiac ischemic arrest a phosphorus 31 nuclear magnetic resonance study. *Ann Thorac Surg*, 32: 536, 1981.
54. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV — Myocardial protection during ischemic cardiac arrest: The importance of magnesium in cardioplegic infusates. *J Thorac Cardiovasc Sug*, 75: 877, 1978.
55. Malkiel-Shapiro — Further observations on parenteral magnesium sulphate therapy in coronary heart disease: a clinical appraisal. *S AT Med J*. 32: 1211, 1958.
56. Rasmussen HS, McNair P, Norregard P, Backer V, Lindeneg O, Balslev S — Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. *Lancet*, i: 234, 1986.
57. Smith LF, Heagerty Am, Bing RF, Barnett DB — Intravenous infusion of magnesium sulphate after acute myocardial infarction: effects on arrhythmias and mortality. *Intern J Cardiol*, 12: 175, 1988.
58. Abraham AS, Rosenmann D, Kramer M, Balkin J, Zion MM, Farbstien, Eylath Uri — Magnesium in the prevention of lethal arrhythmias in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 147: 753, 1987.