

## MAGNÉSIO LINFOCITÁRIO E SÉRICO EM IDOSOS SADIOS E HIPERTENSOS

JACOB JEHUDA FAINTUCH, JOÃO BATISTA SERRO AZUL, MAURÍCIO WAJNGARTEN, AUGUSTO C. SANTOMAURO, ANTONINO DOS SANTOS ROCHA  
São Paulo, SP

12. Braunwald E—Myocardial reperfusion, limitation of infarct size reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation*, 1989; 79: 441-44.

**Objetivo**—Estudo do magnésio (Mg) linfocitário e sérico em idosos com e sem hipertensão arterial.

**Casuística e Métodos**—Vinte e dois hipertensos idosos e 12 idosos normotensos, bem como grupo controle composto de 11 doadores de sangue voluntários jovens. Os linfócitos do sangue periférico foram isolados, separando por gradiente de densidade em meio de Ficoll 400-metrisoato de sódio. O congelamento em “freezer” produziu lise total das células, permitindo a dosagem da concentração de Mg por célula.

**Resultados**—A relação entre o Mg linfocitário dos hipertensos idosos dividido pelo valor obtido nos controles foi 1,49. A relação entre o Mg linfocitário dos normotensos idosos dividido pelos controles foi 1,70. O Mg sérico dos idosos normotensos foi  $1,63 + 0,12$ , o dos idosos hipertensos foi  $1,48 + 0,14$  e o do grupo controle foi  $1,44 + 0,12$  (valores em mEq/l).

**Conclusão**—Os idosos hipertensos e normotensos apresentam níveis mais elevados de Mg linfocitário e sérico que os controles jovens. Questiona-se a validade de se propor a suplementação de Mg ou diuréticos

retentores do cátion para os idosos hipertensos.

**Palavras chave:** hipertensão arterial, Magnésio, Idosos.

### LYMPHOCYTE AND SERUM MAGNESIUM IN OLDER HEALTHY AND HYPERTENSIVE SUBJECTS

**Purpose**—To study the lymphocyte and serum magnesium in older patients with and without arterial hypertension.

**Patients and Methods**—We studied the lymphocyte and serum Mg in 22 older patients, with diastolic blood pressure between 95 and 120 mmHg, not receiving drug treatment. A method of freezing produced total lysis of the cells.

**Results**—The mean lymphocyte Mg concentration in the older patients was  $1.15 + 0.74$  picomoles per 100 cells, significantly higher ( $p < 0.05$ ) than in the control group, that was  $0.77 + 0.32$  picomoles per 100 cells (lymphocyte Mg in older hypertensive patients/control = 1.49); there were no significant differences between groups with regard to serum Mg. Twelve older normotensive men studied also had lymphocyte Mg significantly higher than in the respective control group (lymphocyte Mg in older normotensive men/control = 1.70) and the serum Mg was also significantly higher than in the control group ( $1.63 + 0.12$  versus  $1.44 + 0.22$  mEq/l).

**Conclusion**—Since the high intracellular Mg concentration in the elderly patients may more accurately reflect the total body Mg status. We suggest to use Mg and Mg sparing diuretics in these patients, both hypertensive and normotensive, cautiously.

**Key Words:** Arterial hypertension, Magnesium, Elderly.

Arq. Bras. Cardiol. 54/1: 37-40—Janeiro 1990

os cations, pelo menos em alguns grupos analisados, participam na etiopatogenia e fisiopatogenia da hipertensão arterial essencial (HA)<sup>1-5</sup>. No entanto, a importância do magnésio (Mg) na etiopatogenia da HA permanece indeterminada<sup>2,6-8</sup>,

A HA em pessoas idosas é de incidência crescente em todo mundo, atingindo cerca de 64% dos mesmos<sup>9</sup>. É importante conhecer os níveis de Mg corpóreo neste grupo populacional para se escolher a terapêutica adequada. O uso de diuréticos pode causar depleção de Mg, favorecendo o aparecimento de arritmia, morte súbita, aterosclerose, espasmo coronariano e hipocontratibilidade miocárdica<sup>10-12</sup>. Sabe-se que há pequena elevação do Mg sérico com o avanço da idade, especialmente na oitava década<sup>13</sup>, porém ainda não foram divulgados estudos a respeito do compartimento intracelular no idoso sadio ou hipertenso.

Como o Mg sérico nem sempre reflete bem os níveis intracelulares<sup>14,15</sup>, avaliações do Mg corpóreo são efetuados por dosagens musculares, em células mononucleares (linfocitário) e pela retenção do Mg infundido<sup>16,17</sup>. Como a concentração de Mg linfocitário reflete a dos músculos esqueléticos e cardíacos<sup>15,18,20</sup>, foi propósito deste trabalho o estudo do Mg sérico e linfocitário em idosos sadios e hipertensos.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram selecionados 22 portadores de HA com idades entre 65 e 79 (média 71,20 ± 4,11) anos, 15 do sexo feminino e 7 do masculino, que não estavam fazendo uso de drogas, com pressão arterial diastólica entre 95 e 120 mm de Hg. Foram excluídos os indivíduos com insuficiência renal (avaliada através de dosagens de uréia e creatinina séricas), com desnutrição e/ou alcoolismo.

Como grupo controle para esta fase do estudo, foram selecionados 21 doadores voluntários de sangue, masculinos, adultos com menos de 48 anos, considerados sadios após avaliação clínica prévia à doação de sangue.

Após a conclusão desta etapa, decidiu-se comparar o Mg linfocitário de 12 idosos de 71 a 85 anos masculinos (média 76,2 ± 4,3 anos), sem hipertensão arterial, obedecendo-se aos critérios de exclusão anteriormente citados. Os resultados foram confrontados com os de 11 adultos doadores de sangue, masculinos com menos de 48 anos, submetidos concomitantemente à mesma técnica de separação linfocitária.

Isolamos os linfócitos do sangue periférico, separando por gradiente de densidade em meio de Ficoll 400-metrisoato de sódio; a contagem diferencial destas células mostra que esta técnica produz uma suspensão final com 96-99% de linfócitos, com contaminação eritrocitária negligencial. O congelamento em "freezer" produz lise total das células, permitindo a dosagem da concentração de Mg por células, em espectrômetro de absorção atômica, que também foi utilizado para dosagem

do Mg sérico.

Entre a primeira (hipertensos x controles) e a segunda etapa (normotensos x controles) do trabalho ocorreram alterações na técnica de centrifugação dos linfócitos, portanto as células da última fase eram maiores e conseqüentemente com teor de Mg/célula maior.

Foram obtidas médias e desvios-padrão do Mg sérico e linfocitário dos dois grupos e respectivos controles. O estudo estatístico empregou o teste da diferença média entre medidas emparelhadas, recorrendo-se à distribuição t de Student. Adotou-se nível de significância de 5%.

Os idosos sadios e hipertensos não foram comparados entre si devido a diferença metodológica referida acima. Foram calculados os valores da relação entre o Mg linfocitário de cada grupo e o dos respectivos controles. Esta relação corrigiria eventual variação dos resultados causada pela ausência de concomitância entre as dosagens de hipertensos e normotensos.

### RESULTADOS

O Mg linfocitário dos hipertensos idosos foi de 1,15 ± 0,74 pmol/100 células, significativamente maior ( $p < 0,05$ ) que os valores obtidos no grupo controle que foi 0,77 ± 0,32 pmol/100 células; a relação entre o valor dos hipertensos idosos dividido pelo valor obtido nos controles foi  $1,15 \pm 0,77 = 1,49$ . O Mg sérico dos hipertensos foi  $1,48 \pm 0,14$  mEq/l e o grupo controle tinha  $1,44 \pm 0,12$  mEq/l como média, não havendo diferença significativa nestas dosagens.

O Mg linfocitário dos idosos sadios foi  $3,43 \pm 1,44$  pmol/100 células, significativamente maior ( $p < 0,05$ ) que os valores obtidos no respectivo grupo controle, que foi  $2,01 \pm 1,47$  pmol/100 células; a relação entre o valor dos idosos sadios dividido pelo valor obtido nos controles foi  $3,43 \pm 2,01 = 1,70$ . O Mg sérico dos idosos sadios foi  $1,63 \pm 0,12$  mEq/l, significativamente maior ( $p < 0,05$ ) que os valores obtidos no respectivo grupo controle que foi  $1,44 \pm 0,22$  mEq/l.

### COMENTÁRIOS

A aferição linfocitária mostrou elevação significativa do Mg intracelular nos hipertensos e normotensos idosos, apesar de grande dispersão de valores. Entretanto, a relação entre os valores intracelulares dos hipertensos e dos idosos sadios divididos pelos valores controles respectivos foi relativamente persistente (1,49 e 1,70) respectivamente.

O Mg sérico estava significativamente elevado nos idosos sadios, enquanto no grupo de hipertensos idosos havia somente tendência a valores mais elevados, não se atingindo significância estatística. Cabe lembrar que no grupo de idosos sadios a média etária foi maior do que a do grupo de hipertensos.

Observamos paralelismo de comportamento nos três

grupos. Os controles apresentaram as menores médias dos valores séricos e linfocitários de Mg e os idosos sadios as maiores, ficando os idosos hipertensos em situação intermediária.

A deficiência de Mg sensibiliza a musculatura lisa a agentes vasoconstrictores<sup>21</sup>. Ratos que desenvolvem espontaneamente HA acentuam-na quando recebem dieta sem Mg<sup>22-24</sup>. Sugeriu-se que o ion Mg afeta o acoplamento excitação-contração no músculo vascular liso, diminuindo a permeabilidade da membrana celular e a capacidade de ligação do cálcio.

A hipomagnesemia induzida por diuréticos, em hipertensos, produz resistência ao tratamento exigindo maiores quantidades de drogas para controle de pressão<sup>7</sup>. A administração de Mg em cardiopatas causa a redução da resistência vascular sistêmica<sup>25, 26</sup>, em coronariopatas com aumento secundário da contratilidade<sup>27</sup>, mas não produz alterações expressivas na pressão arterial de portadores de miocardiopatia<sup>28</sup>.

Demonstrou-se relação inversa entre os níveis de Mg livre intraeritrocitário e a pressão arterial diastólica em hipertensos essenciais e controles normais<sup>23</sup>. Homens negros hipertensos também apresentaram níveis de Mg sérico e eritrocitário mais baixos que os normotensos<sup>30</sup>. Contudo, ausência de efeito do Mg sobre a pressão arterial foi evidenciada em alguns estudos<sup>23, 31</sup>. Por outro lado, em ratos (SHR sp) a suplementação de Mg não-baixou a pressão arterial (como aconteceu quando se suplementou a dieta com potássio), e ainda aumentou significativamente a pressão arterial e a mortalidade por acidente vascular cerebral<sup>8</sup>.

Nossos idosos hipertensos apresentaram níveis mais elevados de Mg que os controles jovens, porém estas alterações provavelmente decorrem da senilidade per se, pois os idosos normotensos também mostraram o mesmo comportamento.

A concentração de Mg em tecidos moles é cerca de dez vezes maior que no soro-plasma<sup>16</sup>, o Mg circulante extracelular representa menos que 1% do conteúdo corpóreo total do cation<sup>11</sup> e os níveis extracelulares nem sempre refletem bem os níveis celulares<sup>18, 20, 32</sup>.

Sabemos que o Mg linfocitário pode sofrer grandes variações na população normal, sem que os motivos desta variação estejam inteiramente elucidados. Alguns admitem que a contaminação das preparações linfocitárias com granulócitos aumentaria falsamente esta dosagem, já que estas células possuem teor de Mg superior à média intracelular. Fontes espúrias de Mg na vidraria e em produtos químicos de laboratório seriam outra possível causa das oscilações nesta determinação (comunicação pessoal). Apesar destes fatores de erro, o nível de Mg linfocitário correlaciona-se melhor com o "pool" muscular esquelético e cardíaco que os valores séricos ou eritrocitários<sup>16-20</sup>.

Há correlação entre os níveis sérico-plasmáticos e as outras variáveis que avaliam o Mg nos outros comparti-

mentos corpóreos em animais e humanos normais, entretanto, isto nem sempre é verdade em estados patológicos<sup>39</sup>. Por exemplo, salbutamol (42 adrenérgico), em doses terapêuticas reduz significativamente o Mg sérico, influenciando o fluxo de Mg entre o compartimento extra e intracelular<sup>34</sup>.

A população geriátrica ingere quantidades reduzidas de Mg<sup>13</sup>, e sua suscetibilidade à deficiência de Mg é intensificada pela absorção intestinal redozida<sup>35</sup>. Entretanto, no envelhecimento, a perda de parênquima renal, hialinização de glomérulos renais e redução da produção de renina/aldosterona<sup>35</sup> podem favorecer maior retenção de Mg no idoso. Descreveu-se já pequena elevação do Mg sérico na oitava década, mas não se constatou diferença significativa nos níveis séricos de Mg em pessoas normais entre os 11 e 75 anos de idade<sup>11</sup>.

Nossos idosos, tanto os sadios como os hipertensos tinham níveis intracelulares significativamente maiores que os controles jovens: porém os valores séricos atingiram significância estatística somente quando se comparou idosos sadios com jovens, havendo tendência a níveis mais elevados nos hipertensos idosos, porém sem significância estatística. Observamos diferença estatística entre os níveis de Mg linfocitário de idosos e jovens ao contrário do verificado por Abraham e col<sup>37</sup>.

Os diuréticos, previamente considerados fundamentais no tratamento hipertensivo, foram recentemente reavaliados e considerados desprovidos de efeito "cardioprotetor". Entretanto, também é verdade que os diuréticos foram usados no passado em doses muito elevadas e as alterações eletrolíticas citadas (depleção de potássio e Mg) podem ser minimizadas com o uso de doses pequenas de diuréticos sem que ocorra redução da eficácia antihipertensiva; portanto, os diuréticos voltaram a ser drogas antihipertensivas de primeira escolha<sup>33</sup>. Sabendo-se que ha certo paralelismo entre as alterações de Mg e potássio<sup>39</sup>, e que a população estudada tem níveis de Mg corpóreo total maiores que os do grupo jovem, poderíamos recomendar o uso de diuréticos como anti-hipertensivos. Podemos à luz destes resultados questionar a validade de se propor suplementação de Mg ou diuréticos retentores do cátion pare os idosos hipertensos<sup>1, 27, 40</sup>, pods pelo menos em condições experimentais, esta atitude pode ser deletéria<sup>8, 30</sup>.

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Elias Kirschbaum do Laboratório Central do HC—FMUSP pela colaboração nas dosagens eletrolíticas; ao Dr. Pedro E. Dorlhiac Llacer da Fundação Hemocentro pela colaboração na separação dos linfócitos.

## REFERÊNCIAS

1. Houston MC—New insights and new approaches for the treatment of essential hypertension-special report. *Am Heart J*, 1989; 117: 911-951.
2. MaxweB MH, Waks AV—Cation6 in essential hypertendon. *Am J*

- Cardiol, 1987; 59: 108A-114A.
3. KhawKT, Barret-Connor E—The association between blood pressure, age and dietary sodium and potassium. A population study. *Circulation*, 1988; 77: 53-61.
  4. Lai S, Yuanchang T, Welling H et al—Urinary electrolytes and blood pressure in three Yi farmer populations, China. *Hypertension*, 1989; 13: 22-30.
  5. Editorial—Salt and blood pressure: the next chapter. *Lancet*, 1989; 8650: 1301.
  6. Dyckner T, Wester PO—Effect of magnesium on blood pressure. *Br Med J*, 1983; 286: 1847-1849.
  7. Whang R, Chryeant 80, Diiard BL et al—Hypomagnesemia and hypokalemia in 1,000 treated ambulatory hypertensive patients. *J Am Coll Nutr*, 1982; 1: 317-322.
  8. Oanguli M, Tobian L, Sugimoto T—High Me diets increases BP & Stroke mortality in hypertensive SHE sp rats. *Circulation*, 1988; 78 (suppl. 4): 569.
  9. Abrams WB—Pathophysiology of hypertension in older patients. *Am J Med*, 1988; 85 (suppl. 3B): 7-13.
  10. Faintuch JJ, Faintuch J, Serro Azul LO—O magnésio em cardiologia. *Arq Bras Cardiol*, 1983; 40: 369-371.
  11. Lauler DP—Introduction: Magnesium—Coming of age. *Am J Cardiol*, 1989; 63: 10-30.
  12. Whang R—Magnesium deficiency: Pathogenesis, prevalence and clinical implications. *Am J Med*, 1987; 82 (suppl.): 24A- 28A.
  13. Martin BJ, Milligan K—Diuretic-associated hypomagnesemia in the elderly. *Arch Intern Med*, 1987; 147: 1768-1771.
  14. Abraham AS, Rosenman D, Meshulam Z et al—Intracellular cations and diuretic therapy following acute myocardial infarction. *Arch. Intern Med*, 1986; 146: 1301-1303.
  15. Faintuch JJ, Kirshbaum E, Llacer PED, Roeha AS—Comportamento do magnésio linfocitário em cardiopatas. Relato de três casos. *Arq Bras Cardiol*, 1988; 50: 125-127.
  16. Faintuch JJ, Barretto ACP, Diament J et al—Importância do magnésio em clínica—Aspectos básicos. *Arq Bras Cardiol*, 1978; 31: 421-424.
  17. Wong NLM, Sutton RAL, Dirks JH—Is lymphocyte magnesium concentration a reflection of intracellular magnesium concentration? *J Lab Clin Med*, 1988; 112: 721-6.
  18. Abraham AS—Diuretics and intracellular cations. *Drugs*, 1986; 31 (suppl. 4): 109-111.
  19. Abraham AS, Rosenman D, Meshulam Z et al—Serum lymphocyte and erythrocyte potassium, magnesium and calcium concentrations and their relation to tachyarrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med*, 1986; 81: 893-988.
  20. Ryan MP, Ryan MF, Counihan TB—The effect of diuretics on lymphocyte magnesium and potassium. *Acta Med Scand*, 1981; 209 (suppl. 847): 153-159.
  21. Altura BM, Altura BT, Carelia A—Magnesium deficiency-induced spasms of umbilical vessels: relation to preeclampsia, hypertension, growth retardation. *Science*, 1983; 221: 376-78.
  22. Mtura BM, Altura BT, Oebrewolf A, et al—Magnesium deficiency and hypertension: correlation between magnesium deficiency diets and microcirculation changes in situ. *Science*, 1984; 223: 1315-17.
  23. Chrysant SG, Oanousis L, Chrysant C—Hemodynamic and metabolic effects of hypomagnesemia in spontaneously hypertensive rats. *Cardiology*, 1988; 75: 81-89.
  24. Berthelot A, Esposito J—Effects of dietary magnesium on the development of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *J Am Coll Nutr*, 1983; 4: 343-53.
  25. Kawahara J, Saito K, Hattori K et al—Effect of magnesium supplementation on plasma lipid components in patients with long-term thiazide monotherapy. *Circulation*, 1987; 76 (suppl. IV): 419.
  26. Rasmussen HS, Larsen OO, Meier K et al—Hemodynamic effects of intravenously administered magnesium on patients with ischemic heart disease. *Clin Cardiol*, 1988; 11: 824-828.
  27. Bosehat J, Oilard M, Etienne Y et al—Hemodynamic effect of magnesium sulphate in men. *Eur Heart J*, 1988; 9 (suppl. 1): 228.
  28. Faintuch JJ, Lima EV, Diament J et al—Efeitos do magnésio sobre as variáveis sistólicas fonocardiográficas do ventrículo esquerdo. *Rev Lat Cardiol*, 1984; 5: 163-168.
  29. Resniek LM, Oupta RK, Laragh JH—Transcellular free magnesium in erythrocytes of essential hypertension. Relation to blood pressure and serum divalent cations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984; 81: 6511-6515.
  30. Tonyz RM, Milne FJ, Seftel HO—Magnesium, calcium, sodium and potassium status in normotensive and hypertensive Johannesburg residents. *S Afr Med J*, 1987; 72: 377-381.
  31. Whelton PK, Seidler A, Salaita K et al—Potassium, calcium and magnesium deficits in hypertension in the elderly. In second Annual Meeting. The American Society of Hypertension. n. York, 1987; Abstract, A239: 106.
  32. Faintuch JJ, Kirshbaum E, Llacer PED, et al—Hipermagnesemia intracelular com magnésio sérico normal na insuficiência renal—relato de um caso. (em publicação)
  33. Cohen L, Laor A, Sehnalder H—Bone magnesium in chronic obstructive pulmonary disease with hypercapnia. *Magnesium*, 1985; 4: 34-39.
  34. Rolia O, Bucca C—Magnesium, Beta-agonists and asthma. *Lancet*, 1988; 1 (8592): 989.
  35. Seelig M—Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss: pathogenesis, prevalence and manifestations. *Am J Cardiol*, 1989; 63: 40-210.
  36. Lonergan ET—Aging and the kidney: adjusting treatment to physiologic change. *Geriatrics*, 1988; 43: 27-33.
  37. Abraham AS, Balkin J, Rosenmann D et al—Effects of enalapril on lymphocyte sodium, potassium, magnesium and calcium levels in patients with severe congestive heart failure. *Cardiology*, 1988; 75: 338-343.
  38. Leonetti O, Terzoli L, Bragato R—Advantages and limitations of diuretic therapy in essential hypertension. *Am J Hypertens*, 1989; 2: 82S-85S.
  39. Whang R, Oei TO, Aikawa J et al—Predictors of clinical hypomagnesemia: hypokalemia, hypophosphatemia, hyponatremia, hypocalcemia. *Arch Intern Med*, 1984; 144: 1794-1796.
  40. Rude RK—Physiology of magnesium metabolism and the important role of magnesium in potassium deficiency. *Am J Cardiol*, 1989; 63: 310-340.