

## MAGNÉSIO E DEPRESSÃO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

### MAGNESIUM AND DEPRESSION: AN INTEGRATIVE REVIEW

### MAGNESIO Y DEPRESIÓN: UNA REVISIÓN INTEGRADORA

Anna Carolina de Carvalho Severiano<sup>1</sup>

Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior<sup>2</sup>

**RESUMO:** Objetivo: Avaliar a eficácia da suplementação com magnésio em paciente depressivos, bem como se há associação entre hipomagnesemia e sintomas depressivos, e suas principais conclusões. Métodos: Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, por meio de uma revisão integrativa de literatura, no qual as bases de dados utilizadas foram: PubMed, Directory of Open Access Journals (DOAJ) e Cochrane Library (CL). Os descritores escolhidos, intermediados pelo operador booleano “AND”, para a busca dos artigos nas plataformas foram “magnesium”, “depression” e “supplementation”. Resultados: Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, restaram 16 artigos selecionáveis. Dos artigos analisados, 04 não encontraram resultados estatisticamente significativos que justifiquem a suplementação de pacientes com sintomas depressivos com o magnésio; 12 apontaram a capacidade de aumentar a qualidade do humor. Considerações finais: Os pacientes com baixa de magnésio parecem se beneficiar com a suplementação. Sintomas depressivos com desencadeantes multifatoriais, como a depressão da puerpera, permanecem obscuros. Novos estudos devem ser conduzidos.

**Palavras-chave:** Magnésio. Depressão. Suplementação.

**ABSTRACT:** Objective: To evaluate the efficacy of magnesium supplementation in depressive patients, as well as whether there is an association between hypomagnesemia and depressive symptoms, and its main conclusions. Methods: This is a study with a qualitative approach, through an integrative literature review, in which the databases used were: PubMed, Directory of Open Access Journals (DOAJ) and Cochrane Library (CL). The descriptors chosen, mediated by the Boolean operator “AND”, to search for articles on the platforms were “magnesium”, “depression” and “supplementation”. Results: After applying inclusion and exclusion criteria, 16 articles remained selectable. Of the articles analyzed, 04 did not find statistically significant results that justify the supplementation of patients with depressive symptoms with magnesium; 12 pointed to the ability to increase the quality of mood. Final Thoughts: Patients with low magnesium seem to benefit from supplementation. Depressive symptoms with multifactorial triggers, such as postpartum depression, remain unclear. New studies must be conducted.

**Keywords:** Magnesium. Depression. Supplementation.

<sup>1</sup>Acadêmica de medicina 12º período, Universidade de Vassouras.

<sup>2</sup>Orientador do curso de medicina, Universidade de Vassouras. Graduado em medicina com especialização em geriatria e gerontologia, formado pela Universidade de Vassouras.

**RESUMEN:** Objetivo: Evaluar la eficacia de la suplementación con magnesio en pacientes depresivos, así como si existe asociación entre hipomagnesemia y síntomas depresivos, y sus principales conclusiones. Métodos: Se trata de un estudio con enfoque cualitativo, a través de una revisión integrativa de la literatura, en el que las bases de datos utilizadas fueron: PubMed, Directory of Open Access Journals (DOAJ) y Cochrane Library (CL). Los descriptores elegidos, mediados por el operador booleano “AND”, para buscar artículos en las plataformas fueron “magnesio”, “depresión” y “suplementación”. Resultados: Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, quedaron seleccionables 16 artículos. De los artículos analizados, 04 no encontraron resultados estadísticamente significativos que justifiquen la suplementación de pacientes con síntomas depresivos con magnesio; 12 señalaron la capacidad de aumentar la calidad del estado de ánimo. Pensamientos finales: Los pacientes con niveles bajos de magnesio parecen beneficiarse de la suplementación. Los síntomas depresivos con desencadenantes multifactoriales, como la depresión posparto, siguen sin estar claros. Deben realizarse nuevos estudios.

**Palabras Clave:** Magnesio. Depresión. Suplementación.

## INTRODUÇÃO

De acordo com o último Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5 - o que é genericamente denominado “depressão” é, na verdade, um conjunto de transtornos do humor, os quais, em comum, apresentam sintomas como humor triste, vazio ou irritável, e alterações somáticas ou cognitivas que afetam a funcionalidade habitual de seus acometidos. O diagnóstico diferencial se dá pelo tempo de duração, momento e etiologia presumida. Para a possibilidade do diagnóstico definitivo de Transtorno Depressivo Maior (TDM) o humor hipotímico e/ou a anedonia devem estar presentes (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Dados divulgados pelo Ministério da Saúde do Brasil e Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam que a prevalência da depressão no Brasil pode atingir 15,5%, estando situada como a 4ª maior causa de ônus econômico devido a adoecimento. Comumente, seu aparecimento se dá na terceira década de vida e 10,4% dos pacientes são tratados na atenção primária à saúde. A prevalência entre as mulheres pode alcançar 20% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Dentre as etiologias temperamentais, ambientais, genéticas e fisiológicas dos transtornos depressivos, observou-se que níveis baixos de Magnésio podem se associar a doenças neurológicas como a depressão. No cérebro, os íons magnésio atuam modulando a excitabilidade dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), os quais são importantes nos potenciais de ação simpáticos, no desenvolvimento, aprendizado e memória. Além disso, o

magnésio se relaciona à sinalização do glutamato entre neurônios (DE BAAIJ JH, et al., 2015).

Os estudos sobre o papel do magnésio e de sua suplementação em pacientes depressivos ainda são conflitantes. Weston, em 1921, apontou positivamente na utilização desse íon no tratamento de pacientes com diagnóstico de depressão. Contudo, estudos em ampla escala, com grupos de controle e separação randomizada se mostraram necessários para ratificar a confiabilidade desses dados (WESTON PG, 1922). Dessa forma, o objetivo desta revisão é avaliar a eficácia da suplementação com magnésio em paciente depressivos, bem como se há associação entre hipomagnesemia e sintomas depressivos, e suas principais conclusões.

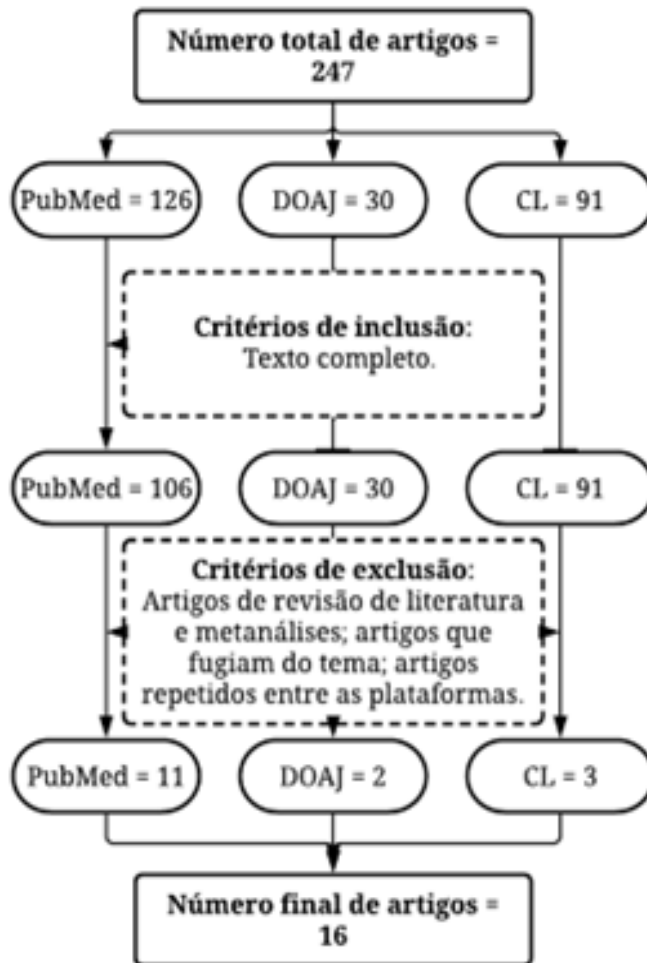
## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, por meio de uma revisão integrativa de literatura, no qual as bases de dados utilizadas foram: PubMed, Directory of Open Access Journals (DOAJ) e Cochrane Library (CL). Os descritores escolhidos, intermediados pelo operador booleano “AND”, para a busca dos artigos nas plataformas foram “magnesium”, “depression” e “supplementation”, sendo possível encontrá-los nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS). A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (PEREIRA AS, et al., 2018). Neste estudo, foram incluídos artigos originais em âmbito experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não-randomizados) e observacional (estudos coorte e relatos de caso), sem recorte de tempo. Artigos que tangenciavam o tema, artigos nos quais os descritores não mantinham relação, artigos do tipo revisão de literatura e metanálises, e artigos duplicados entre as plataformas foram excluídos.

## RESULTADOS

A pesquisa pelos descritores resultou em 247 artigos. Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, 16 artigos foram selecionados para análise que compõe estes resultados. O fluxograma que explica as etapas de seleção dos artigos pode ser visualizado na figura 1.

Figura 1 – fluxograma de seleção dos estudos nas plataformas PubMed, DOAJ e CL.



Fonte: AUTORES, 2022.

Dentro desta análise, 10 autores encontraram um resultado favorável em relação à utilização do magnésio contra sintomas depressivos. Todos os estudos acompanharam a evolução dos sintomas depressivos por meio de escalas padronizadas e validadas. Apenas 2 estudos relacionaram quadros depressivos e ansiosos como responsivos ao uso do magnésio, e assemelhou a eficácia do magnésio à da imipramina.

Opostamente, 4 estudos não encontraram evidências do benefício sobre o uso do magnésio. Sobre esses: 2 estudos tratavam de pacientes com depressão pós-parto e 1 pode ter sofrido viés de adesão à proposta da pesquisa por parte dos participantes. Além disso, 2 estudos não evidenciaram a eficácia da suplementação com magnésio, porém apontaram a hipomagnesemia como coexistente com a diminuição do humor, como poder ser observado no quadro 1.

Quadro 1 – Síntese da eficácia e principais conclusões sobre o uso do magnésio.

N	PRIMEIRO AUTOR (ANO)	AMOSTRA	EFICAZ ?	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
1	ABIRI B (2021)	108	Sim	Magnésio + vitamina D tem boa influência sobre o humor.
2	AFSHARFAR M (2021)	46	Sim	Melhora no score do teste de humor.
3	BARRAGÁN-RODRÍGUEZ L (2008)	23	Sim	O magnésio teve desempenho semelhante à imipramina no controle dos sintomas depressivos.
4	BLACK LJ (2015)	684	Sim	O aumento da oferta de magnésio conseguiu controlar o comportamento do grupo estudado.
5	CHEN JL (2020)	34	Sim	Atenuação do comportamento depressivo pós-normalização da magneemia.
6	FARD FE (2017)	66	Não	O magnésio não foi eficaz nos distúrbios do humor do puerpério.
7	HUANG JH (2012)	210	-----	A hipomagnesemia pode agravar sintomas depressivo e afetar distúrbios metabólicos.
8	IBARRA O (2014)	77	Não	A suplementação por meio de dieta pode ter afetado o resultado do estudo devido à adesão.
9	NOAH L (2021)	264	Sim	O magnésio oferece benefícios sobre o humor e ansiedade.
10	POUTEAU E (2018)	264	Sim	Foi observada melhora do estresse e ansiedade depressiva.
11	RAJIZADEH A (2017)	60	Sim	Redução significativa na pontuação do teste de Beck.
12	RYSZEWSKA-POKRAŚNIEWICZ B (2018)	378	Não	Quadros depressivos mais brandos em pacientes do sexo feminino têm maiores chances de sucesso com o magnésio.
13	TARLETON EK (2017)	112	Sim	Boa adesão, efeitos observados em duas semanas. Melhora na pontuação do Questionário de Saúde do Paciente-9
14	TARLETON EK (2019)	3064	Sim	Níveis séricos mais baixos de magnésio estão associados a sintomas depressivos.
15	TARLETON EK (2019)	3604	-----	Níveis séricos baixos de magnésio se associaram a sintomas depressivos.
16	WÓJCIK J (2006)	140	Não	O magnésio não parece estar relacionado a sintomas depressivos em distúrbios do humor no pré e pós-parto.

Fonte: AUTORES, 2022.

## DISCUSSÃO

O magnésio é um elemento orgânico importante para o homeostático funcionamento do corpo humano. Esse elemento está relacionado a diversos processos fisiológicos, como o do sistema cardiovascular e osteoarticular. Como já sabido, o magnésio está envolvido no processo de neurotransmissão a nível de sistema nervoso central, o qual pode se relacionar com a depressão. Comportamento depressivo já conseguiu ser desencadeado em roedores de laboratório submetidos à dieta pobre em magnésio (SEREFKO A, et al., 2016)

Pensando nisso, Afsharfar M, et al. (2021) conduziu um ensaio clínico com 46 pacientes com sintomas depressivos ofertando diariamente uma dosagem de 500 mg de magnésio por oito semanas. Ao final desse período, os pacientes foram avaliados pelo Teste de Beck. Como resultado, encontrou-se uma diminuição significativa no score de sintomas depressivos e um aumento expressivo no magnésio sérico. O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) não se modificou.

Como o magnésio, existem outros micronutrientes importantes na função cerebral saudável, como a vitamina lipossolúvel D. Com base nisso, Abiri B, et al. (2021) defende que a suplementação de vitamina D associada a suplementação de magnésio é uma aposta promissora no controle de sintomas depressivos em mulheres obesas, uma vez que essas substâncias são capazes de beneficiar as oscilações de humor, aumentar a quantidade de BDNF e reduzir o estado pró-inflamatório da obesidade.

Com os índices de ansiedade e depressão atingindo cada vez mais idades menores, Black LJ, et al. (2015) coordenou uma análise prospectiva com adolescentes de 14 a 17 anos considerando também seu contexto sociocultural, onde encontrou uma correlação depressão-consumo de magnésio. Os pacientes que possuíam alimentação rica em  $Mg^{2+}$  e Zn, mesmo o último não atingindo resultados estatisticamente significativos, tinham seus comportamentos menos externalizantes.

Os mecanismos exatos pelos quais a hipomagnesemia desencadeia os sintomas de depressão não são totalmente esclarecidos (SEREFKO A, et al., 2013). No entanto, Huang JH, et al. (2012) e Tarleton EK, et al. (2019) avaliaram a magesemia de seus pacientes em seus respectivos grupos analisados e relatam que o magnésio pode auxiliar no processo de esclarecimento da fisiopatologia dos sintomas depressivos, além de apontar quais pacientes poderiam se beneficiar com a suplementação desse nutriente. Variáveis como idade, sexo, raça e doenças de base, como diabetes ou doença renal, podem afetar o metabolismo do magnésio.

Por outro lado, os efeitos do puerpério sobre o humor materno não parecem se relacionar com o metabolismo ou a oferta de magnésio. Farde FE, et al. (2017) desenvolveu um ensaio clínico randomizado triplo-cego com mulheres puérperas com sintomas depressivos, as quais foram suplementadas com zinca, magnésio e placebo. Não foi observada diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sugerindo mecanismos patológicos diferentes.

Já Ryszewska-Pokraśniewicz B, et al. (2018) acreditou na junção dos fármacos modernos, os inibidores da recaptação da serotonina, com a suplementação de magnésio os resultados poderiam ser melhores: Todavia, essa associação não gerou significância estatística na diferença entre os grupos que receberam e que não receberam magnésio, avaliados pela Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HDRS). Ainda assim, as informações obtidas permitiram que se desenhasse um perfil de pacientes que talvez se beneficiasse mais dessa abordagem, como as mulheres, tabagistas, com alta dosagens de magnésio toleráveis e pontuações mais baixas na escala de avaliação da depressão.

O magnésio se relaciona com o aumento de BDNF no hipocampo (GÓRSKA N, et al., 2019). Essa e outras informações devem ser utilizadas no desenho de ensaios clínicos que tenham o potencial de desvendar os verdadeiros efeitos terapêuticos do magnésio (BOTTURI A, et al., 2020). Além disso, acredita-se que a combinação dessa substância a vitamina B6 pode amenizar o estresse do período menstrual e os sintomas de ansiedade em mulheres mais velhas (MCCABE D, et al., 2017). Haja vista isso, há uma grande aposta de que o magnésio funcione estabilizando o humor e a ansiedade, como o evidenciado pela análise de Noah L, et al. (2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O magnésio assumiu uma posição de destaque como abordagem adjuvante no tratamento da depressão. Os resultados mais desencorajadores envolvem puérperas e pacientes cuja suplementação dependa de uma dieta rigorosa. Estudos que abranjam um número grande de pacientes ainda são necessários, e é importante observar os subgrupos de sintomas depressivos a fim de se identificar possíveis nichos de pacientes que possam se beneficiar mais com o uso do magnésio.

## REFERÊNCIAS

ABIRI B, et al. Randomized study of the effects of vitamin D and/or magnesium supplementation on mood, serum levels of BDNF, inflammation, and SIRT1 in obese women with mild to moderate depressive symptoms. *Nutr Neurosci*, 2021;2:1-13.

AFSHARFAR M, et al. The effects of magnesium supplementation on serum level of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and depression status in patients with depression. *Clin Nutr ESPEN*, 2021;42:381-386.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014; 948p.

BARRAGÁN-RODRÍGUEZ L, et al. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes Res*, 2008;21(4):218-23.

BLACK LJ, et al. Low dietary intake of magnesium is associated with increased externalising behaviours in adolescents. *Public Health Nutr*, 2015;18(10):1824-30.

CHEN JL, et al. Normalization of magnesium deficiency attenuated mechanical allodynia, depressive-like behaviors, and memory deficits associated with cyclophosphamide-induced cystitis by inhibiting TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling in female rats. *J Neuroinflammation*, 2020;17(1):99.

DE BAAIJ JH, et al. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*, 2015;95(1):1-46.

DEPRESSÃO, 2020. In: Ministério da Saúde. Brasília: Creative Commons. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br>. Acesso em: 14 março de 2022.

FARD FE, et al. Effects of zinc and magnesium supplements on postpartum depression and anxiety: A randomized controlled clinical trial. *Women Health*, 2017;57(9):1115-1128.

HUANG JH, et al. Correlation of magnesium intake with metabolic parameters, depression and physical activity in elderly type 2 diabetes patients: a cross-sectional study. *Nutr J*, 2012;11:41.

IBARRA O, et al. The Mediterranean diet and micronutrient levels in depressive patients. *Nutr Hosp*, 2014;31(3):1171-5.

NOAH L, et al. Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: Post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Stress Health*, 2021;37(5):1000-1009.

PEREIRA AS, et al. Metodologia da pesquisa científica. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, 2018; 119p.

POUTEAU E, et al. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS One*, 2018;13(12):e0208454.

RAJIZADEH A, et al. Effect of magnesium supplementation on depression status in depressed patients with magnesium deficiency: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, 2017;35:56-60.

RYSZEWSKA-POKRAŚNIEWICZ B, et al. Effects of Magnesium Supplementation on Unipolar Depression: A Placebo-Controlled Study and Review of the Importance of Dosing and Magnesium Status in the Therapeutic Response. *Nutrients*, 2018;10(8):1014.

TARLETON EK, et al. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. *PLoS One*, 2017;12(6):e0180067.



TARLETON EK, et al. The Association between Serum Magnesium Levels and Depression in an Adult Primary Care Population. *Nutrients*, 2019;11(7):1475.

WESTON, PG. Magnesium as a sedative. *The American Journal of Psychiatry*, 1922;78(4):637-638.

WÓJCIK J, et al. Antepartum/postpartum depressive symptoms and serum zinc and magnesium levels. *Pharmacol Rep*, 2006;58(4):571-6.

SEREFKO A, et al. Magnesium and depression. *Magnes Res.*, 2016;29(3):112-9.

SEREFKO A, et al. Magnesium in depression. *Pharmacol Rep.*, 2013;65(3):547-54.

GÓRSKA N, et al. Magnesium and ketamine in the treatment of depression. *Psychiatr Danub.*, 2019;31(Suppl 3):549-553.

BOTTURI A, et al. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*, 2020;12(6):1661.

MCCABE D, et al. The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep.*, 2017;15(2):402-453.