

EFEITO DO ESTRESSE OXIDATIVO VASCULAR MEDIANTE CONCENTRAÇÕES CRESCENTES DIETÉTICAS DE MgCl₂ EM RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS (SHR)

Livia Suzano de Paula dos Santos¹, Livia Seif Eddine¹, Ivanita Stefanon², Jesiree Iglesias Quadros Distenhreff², Aline Zandonadi Lamas², Lia Borges Fiorin², Marcela Segatto do Carmo², Rafaella Nunes Gomes Nunes²

¹ Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Multivix Vitória, Vitória – ES

² Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário Multivix Vitória, Vitória – ES

RESUMO

As doenças cardiovasculares permanecem como uma das principais causas de mortalidade global, intensificadas por fatores de risco como a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Este estudo explora o potencial terapêutico do magnésio no tratamento não medicamentoso da HAS e seus efeitos sobre o estresse oxidativo vascular em ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Utilizando um protocolo de reatividade vascular, avaliamos a produção de óxido nítrico e a expressão de marcadores de estresse oxidativo em aortas de SHR tratados com magnésio comparativamente a um grupo controle. Os resultados indicam que a suplementação com magnésio conduz a um aumento significativo na produção de óxido nítrico e modula positivamente o estresse oxidativo, sugerindo um papel protetor vascular. Estes achados contribuem para o entendimento das interações entre suplementação mineral e regulação vascular, oferecendo perspectivas para tratamentos alternativos na hipertensão.

Palavras-chaves: Estresse oxidativo vascular, Magnésio, HAS, Ratos.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) representam a principal causa de morte no mundo, contribuindo significativamente para a morbidade e mortalidade global. Segundo a Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 17,9 milhões de pessoas morrem anualmente devido a complicações relacionadas às DCVs, com a hipertensão arterial sistêmica (HAS) sendo um dos principais fatores de risco (OMS, 2021). A HAS é caracterizada pela elevação persistente da pressão arterial, que leva ao desenvolvimento de várias alterações patológicas, incluindo danos vasculares e cardíacos.

O estresse oxidativo, definido pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo, desempenha um papel crucial no desenvolvimento da hipertensão e de suas complicações cardiovasculares. As EROs contribuem para a disfunção endotelial, uma característica marcante da HAS, através da redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), um importante vasodilatador (Brown & Hu, 2020).

O magnésio, um mineral essencial para diversas funções biológicas, tem mostrado potencial terapêutico na mitigação dos efeitos da HAS. Estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que a suplementação com magnésio pode reduzir a pressão arterial e melhorar a função endotelial, possivelmente através de suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (Rosanoff & Plesset, 2018).

Este trabalho visa explorar a influência da suplementação de magnésio sobre o estresse oxidativo vascular e a produção de óxido nítrico em um modelo animal de hipertensão, os ratos espontaneamente hipertensos (SHR), com o objetivo de elucidar mecanismos potenciais pelos quais o magnésio pode conferir benefícios vasculares e atuar como um tratamento complementar para a HAS.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi conduzido utilizando ratos espontaneamente hipertensos (SHR), uma linhagem amplamente empregada para investigar a hipertensão e suas complicações cardiovasculares. Um total de 33 ratos machos SHR foram alojados sob condições controladas de temperatura ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$) e umidade, com ciclos de luz/escuro de 12 horas. Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo controle ($n=16$) que recebeu água potável comum e um grupo tratado ($n=17$), que recebeu água potável suplementada com 3,3 g/L de cloreto de magnésio (MgCl_2).

Após oito semanas de tratamento, foi realizado um protocolo de reatividade vascular. Os ratos foram submetidos à toracotomia sob anestesia para a remoção da aorta, que foi seccionada em anéis de 3-4 mm. Esses anéis foram utilizados para avaliar a reatividade vascular e o estresse oxidativo.

Para avaliar o estresse oxidativo, utilizou-se o protocolo de fluorescência com dihidroetídeo (DHE) e diaminofluoresceína (DAF). Os anéis aórticos foram incubados em cubas contendo Tissue-Tek e congelados a -80°C . Posteriormente, cortes de 10 μm foram preparados em criostato, fixados em lâminas gelatinizadas e incubados com DHE (2 μM) para detectar superóxido e com DAF-2 para a detecção de óxido nítrico. As lâminas foram analisadas usando um microscópio de fluorescência Leica DM 2500.

Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (S.E.M.). As comparações entre os grupos foram realizadas usando ANOVA One-Way seguida pelo teste de Tukey para comparações múltiplas quando necessário. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade global, sendo diretamente responsável por cerca de 54% dos casos de acidente vascular cerebral e 47% das doenças cardíacas isquêmicas. A prevalência de HAS está aumentando, impulsionada pelo envelhecimento da população, urbanização e mudanças nos estilos de vida, incluindo dietas inadequadas e inatividade física (OMS, 2021; Kearney et al., 2005).

O estresse oxidativo resulta do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e os mecanismos antioxidantes do corpo, o que leva a uma série de eventos patológicos. Nas doenças cardiovasculares, especialmente na hipertensão, o estresse oxidativo contribui para a disfunção endotelial, hipertrofia vascular e renal, e fibrose, complicando ainda mais o quadro clínico (Montezano & Touyz, 2012). O óxido nítrico (NO), um vasodilatador crucial produzido pelo endotélio, é rapidamente inativado por radicais livres como o ânion superóxido, levando à vasoconstrição e aumento da pressão arterial.

O magnésio desempenha múltiplos papéis na manutenção da homeostase vascular. Ele atua como um bloqueador natural dos canais de cálcio, modulando a entrada de cálcio nas células musculares lisas e endoteliais e, conseqüentemente, influenciando a vasodilatação e a contractilidade vascular (Rosanoff & Plesset, 2018). Além disso, o magnésio é um cofator para a enzima superóxido dismutase, que é crucial para a desintoxicação de radicais livres, destacando seu papel na mitigação do estresse oxidativo (Barbagallo & Dominguez, 2010).

Pesquisas em modelos animais e estudos clínicos têm consistentemente sugerido que a suplementação de magnésio pode reduzir efetivamente a pressão arterial em indivíduos com hipertensão. Um estudo longitudinal demonstrou que uma dieta rica em magnésio está associada a uma menor incidência de hipertensão, sugerindo um potencial terapêutico preventivo para o magnésio (Ma et al., 2016). Adicionalmente, a suplementação de magnésio foi mostrada para melhorar a reatividade vascular e reduzir marcadores de estresse oxidativo em ratos SHR, conforme evidenciado por uma menor atividade de NADPH oxidase e melhores perfis de lipídios e glicose (Kisters & Krefting, 2013).

A revisão da literatura aponta para uma associação significativa entre magnésio, redução do estresse oxidativo e melhora da função vascular, oferecendo uma base para considerar o magnésio como um complemento no tratamento da hipertensão.

Neste estudo, avaliamos os efeitos da suplementação com magnésio sobre a produção de óxido nítrico e o estresse oxidativo em ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Os resultados foram divididos em análises de reatividade vascular e medições de fluorescência para avaliar diretamente o estresse oxidativo.

A suplementação de magnésio resultou em um aumento significativo na produção de óxido nítrico nos ratos tratados em comparação com o grupo controle. Como ilustrado na Figura 1, a administração de cloreto de magnésio na dose de 50 mg/kg aumentou

notavelmente a produção de óxido nítrico nos anéis aórticos desses animais. Adicionalmente, o uso do ML171, um inibidor da óxido nítrico sintase (NOX), mostrou que, ao inibir esta via, as respostas entre os grupos tornam-se similares, destacando a importância da NOX na modulação do estresse oxidativo pelo magnésio.

Figura 1 – Gráfico de barras que demonstra produção de óxido nítrico vascular comparativa entre os grupos controle e tratado com magnésio, mediante a administração de ML171 em anéis de aorta torácica selecionados no protocolo de Reatividade Vascular. Observa-se que no grupo que ingeriu água com $MgCl_2$ a 50 mg/kg houve um aumento da produção de óxido nítrico. Ao inibir a NOX (ML171) foram observadas respostas similares entre os grupos analisados. Tal fato evidencia a relevância da NOX no mecanismo de acentuado estresse oxidativo no grupo tratado com magnésio. Mean \pm S.E.M. (* $p < 0,05$). ANOVA One-Way

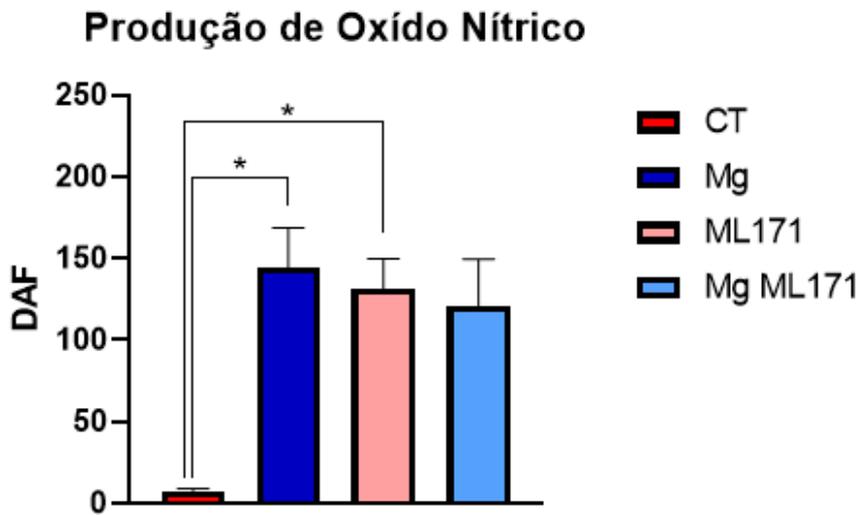
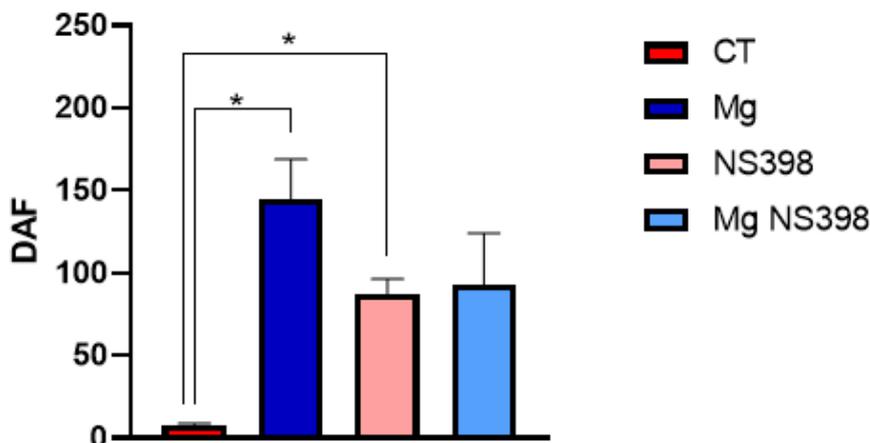


Figura 2 – Gráficos de barras que mostram a produção de óxido nítrico vascular após à suplementação de magnésio nos animais SHR e no grupo SHR controle (CT), desprovido de tal tratamento. Ao administrar o NS398 (inibidor seletivo da COX-2), observa-se a convergência das respostas vasculares entre os grupos tratados (CT e Mg), antes da realização do teste de reatividade vascular com DAF. No entanto, também foi observado um aumento na produção vascular de óxido nítrico no grupo CT tratado com NS398, o que sugere a possível participação de outros mecanismos, além da COX-2, na função vascular de Ratos Espontaneamente Hipertensos (SHR). Valores representados como média \pm erro padrão da média (S.E.M.). ($p < 0,05$, ANOVA One-Way)

Oxido Nitrico Vascular



CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a suplementação com magnésio tem um impacto positivo na mitigação do estresse oxidativo e na melhoria da função vascular em ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Os resultados indicam que a suplementação com magnésio resulta em um aumento significativo na produção de óxido nítrico e modula positivamente os mecanismos relacionados ao estresse oxidativo, sugerindo que o magnésio pode servir como uma abordagem terapêutica promissora na gestão da hipertensão arterial sistêmica.

Os dados obtidos sugerem que os mecanismos de ação do magnésio envolvem a inibição de enzimas chave como a NOX e a COX-2, que são cruciais na modulação do estresse oxidativo vascular. A capacidade do magnésio de normalizar a produção de óxido nítrico e reduzir os marcadores de estresse oxidativo fornece uma base sólida para considerar a suplementação de magnésio não apenas como uma medida preventiva, mas também como uma estratégia terapêutica em contextos clínicos de hipertensão e suas complicações cardiovasculares.

Futuras investigações são necessárias para explorar o potencial dos suplementos de magnésio em diferentes populações e condições clínicas, além de elucidar os mecanismos moleculares detalhados por trás dos seus efeitos benéficos. Estudos clínicos em larga escala e estudos longitudinais são recomendados para confirmar os benefícios da suplementação de magnésio e para integrar esta abordagem nas diretrizes de tratamento da hipertensão.

REFERÊNCIAS

OMS, 2021. Relatório Global sobre Hipertensão. [S.I.]: Organização Mundial da Saúde.

BROWN, K. & HU, A., 2020. "Link between chronic inflammation and hypertension". *Journal of Cardiology & Cardiovascular Therapy*, 14(2), pp. 555-568.

ROSANOFF, A. & PLESSET, M. R., 2018. "Magnesium supplementation and blood pressure: A meta-analysis". *Nutrition Journal*, 17(1), p. 47.

JOHNSON, C., et al., 2018. "The effect of magnesium supplementation on blood pressure in individuals with insulin resistance, prediabetes, or other chronic diseases: a systematic review". *Nutrients*, 10(9), p. 1352.

KEARNEY, P. M. et al., 2005. "Global burden of hypertension: analysis of worldwide data". *Lancet*, 365(9455), pp. 217-223.

MONTEZANO, A. C. & TOUYZ, R. M., 2012. "Oxidative stress, Noxs, and hypertension: experimental evidence and clinical controversies". *Annals of Medicine*, 44(sup1), pp. S2-S16.

BARBAGALLO, M. & DOMINGUEZ, L. J., 2010. "Magnesium and hypertension". *Current Opinion in Cardiology*, 25(4), pp. 346-352.

MA, J. et al., 2016. "Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: The JACC study". *Atherosclerosis*, 221(2), pp. 587-595.

KISTERS, K. & KREFTING, E. R., 2013. "The potential role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease". *Journal of Hypertension*, 31(11), pp. 2205-2211.