

## **EFEITO DO ESTRESSE OXIDATIVO VASCULAR MEDIANTE CONCENTRAÇÕES CRESCENTES DIETÉTICAS DE MgCl<sub>2</sub> EM RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS (SHR)**

Livia Suzano de Paula dos Santos<sup>1</sup>, Livia Seif Eddine<sup>1</sup>, Ivanita Stefanon<sup>2</sup>, Jesiree Iglesias Quadros Distenhreff<sup>2</sup>, Aline Zandonadi Lamas<sup>2</sup>, Lia Borges Fiorin<sup>2</sup>, Marcela Segatto do Carmo<sup>2</sup>, Rafaella Nunes Gomes Nunes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Multivix Vitória, Vitória – ES

<sup>2</sup> 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 ( $\text{MgCl}_2$ ).

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  $-80^\circ\text{C}$ . Posteriormente, cortes de 10  $\mu\text{m}$  foram preparados em criostato, fixados em lâminas gelatinizadas e incubados com DHE (2  $\mu\text{M}$ ) 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).

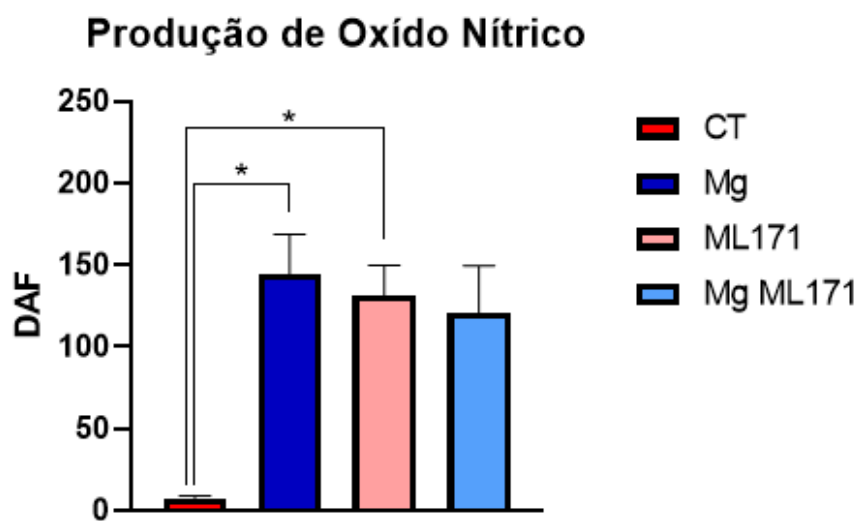
A revisão da literatura aponta para uma associação significativa entre magnésio, redução do estresse oxidativo e melhora da função vascular, oferecendo uma base para considerar o magnésio como um complemento no tratamento da hipertensão.

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

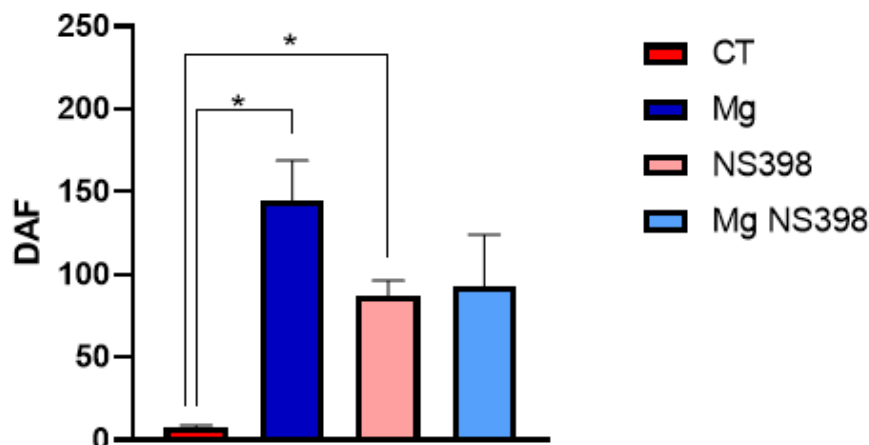
notavelmente a produção de óxido nítrico nos anéis aórticos desses animais. Adicionalmente, o uso do ML171, um inibidor da óxido nítrico sintase (NOX), mostrou que, ao inibir esta via, as respostas entre os grupos tornam-se similares, destacando a importância da NOX na modulação do estresse oxidativo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

ARTIGO REVISADO