

TÍTULO: Nutrição e distúrbios do magnésio - o por quê devemos estar muito atentos a este “íon esquecido”.

RESUMO:

O íon magnésio (Mg) é um cátion bivalente que desempenha papel importante em diferentes processos biológicos. Apesar de sua relevância nos diversos processos biológicos, o “íon esquecido” ainda é negligenciado na rotina clínica, assim como os distúrbios relacionados à concentração desse mineral - a hipomagnesemia e hipermagnesemia. A hipermagnesemia pode ter como causa a falência renal, ingestão excessiva do mineral através da dieta, medicações como antiácidos e laxantes e doenças endócrinas, como hipotireoidismo. Já a hipomagnesemia é derivada de situações como anorexia, vômito, diarreia crônica, insulinoaterapia, doença renal, medicações gastroprotetoras, baixa ingestão dietética do mineral, entre outros. Estes distúrbios podem influenciar diretamente em diversos fatores como grau de inflamação do organismo, diversidade de microbiota intestinal, concentração de ácidos graxos de cadeia curta e integridade de barreira intestinal, que impactam diretamente na nutrição do organismo. Aos distúrbios de magnésio associa-se o manejo nutricional, onde o uso de probióticos e isoflavonas podem auxiliar no controle nos níveis de magnésio no do organismo. Apesar de tendência, são poucos os estudos que abordam os distúrbios e o manejo nutricional na medicina veterinária. Por isso, novas pesquisas que se aprofundem nos mecanismos que elucidam a interação entre os diferentes componentes dietéticos com a homeostase do mineral são necessárias, explorando os potenciais implicações de tais intervenções na nutrição e saúde dos animais.

1. Introdução

O íon magnésio (Mg) é um cátion bivalente que desempenha papel importante em diferentes processos biológicos, como a produção de energia celular, e tanto o excesso quanto a carência deste íon podem resultar em complicações potencialmente fatais (Saris et al., 2000; Schenck et al., 2005; Navarro-González et al.; 2009; Kanbay et al., 2010; Humphrey et al.; 2015). Apesar de sua relevância nos diversos processos biológicos, o “íon esquecido” ainda é negligenciado na rotina clínica, assim como os distúrbios relacionados à concentração desse mineral - a hipomagnesemia e hipermagnesemia.

Dentre as causas de hipermagnesemia, cita-se a falência renal, ingestão excessiva do mineral através da dieta, medicações como antiácidos e laxantes e doenças endócrinas, como hipotireoidismo. Os sinais clínicos variam, sendo a principal complicação a hipotensão por vasodilatação, derivada do bloqueio dos canais de cálcio pelo magnésio que impedem a contração da musculatura lisa dos vasos. Além disso, pode-se citar os sinais de êmese, bradicardia e depressão mental (Humphrey et al, 2015).

Já a hipomagnesemia é derivada de diversas situações, como anorexia, vômito, diarreia crônica, insulino-terapia, doença renal, medicações, entre outros. Ainda, pode ser resultado de baixa ingestão dietética de magnésio, como por alimentação não balanceada e subnutrição. Os sinais também são diversos e não patognomônicos, podendo-se encontrar broncoconstrição, hipertensão, taquicardia, mioclônias e tetanismo (Humphrey et al, 2015).

Aos distúrbios de magnésio associa-se o manejo nutricional, onde o uso de probióticos e isoflavonas podem auxiliar no controle nos níveis de magnésio no do organismo, conforme observado em alguns estudos (Suliburska et al., 2021; Harahap et al., 2023). Ademais, a hipomagnesemia pode influenciar diretamente no grau de estado inflamatório do organismo do animal, na diversidade de microbiota intestinal, na concentração de ácidos graxos de cadeia curta e na integridade de barreira intestinal, impactando diretamente na nutrição do organismo (Pachikian et al., 2009; Crowley et al., 2018; Barbagallo et al., 2021; Schiopu et al., 2022).

Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo expor fatores intrínsecos a homeostase do íon magnésio e seus distúrbios, explorando as causas, consequências, especialmente na microbiota intestinal, e o papel da

nutrição no controle homeostático do mineral. Dessa forma, busca-se exemplificar as diferentes facetas do íon, incentivando o emprego de sua mensuração na prática clínica e no uso da nutrição como forma de correção dos distúrbios.

2. Homeostase do íon magnésio, como avaliá-lo na rotina clínica?

O íon magnésio (Mg) é um cátion bivalente que desempenha papel importante em diferentes processos biológicos, podendo-se destacar o papel do íon no controle da fosforilação oxidativa, na mitocôndria. Além disso, o magnésio também tem participação ativa na ativação de células T do sistema imune (Li et al., 2011), na despolarização de células e neurônios (El-beheiry et al, 1990), na síntese proteica por ser cofator de DNA e RNA polimerases (Bermek et al, 2011) e na modulação de propriedades de membrana (Rude et al, 1976; Vetter et al, 2002).

99% do magnésio presente em um organismo é encontrado no meio intracelular, enquanto 1% está presente no fluído extracelular. Na corrente sanguínea, o íon pode encontrar-se ligado às proteínas (30-40%), ânions (4-6%), apresentar-se sob sua forma ionizada (55-65%), forma biologicamente ativa (Saris et al., 2000; Schenck et al., 2005; Navarro-González et al., 2009; Kanbay et al., 2010; Humphrey et al; 2015).

O tecido ósseo representa a maior fração tecidual contendo magnésio (67%) (Rudloff et al., 2015), seguido de musculatura esquelética (20%) e tecidos moles (19%) (Berkelhammer et al., 1985; Rudloff et al., 2015), podendo uma porção do magnésio presente no tecido ósseo e tecidos moles ser mobilizada a fim de manter a homeostase do íon nos meios extracelulares e citosol (Berkelhammer et al., 1985; Humphrey et al., 2015). A homeostase do magnésio no organismo animal é afetada por diversos fatores, como a ingestão alimentar, a função absorptiva gastrointestinal, a excreção urinária e o balanço hormonal (Humphrey et al., 2015).

A absorção do magnésio é realizada na membrana apical das células intestinais em todos os segmentos do intestino delgado e cólon (Fine et al., 1991; Humphrey et al., 2015). A presença de microbiota intestinal patogênica pode alterar a absorção de magnésio, diminuindo a sua biodisponibilidade (Barbagallo et al., 2021). Já a excreção é realizada pelos rins, com uma reabsorção de 95% nos túbulos (Navarro-González et al., 2009), em porção ascendente da alça de Henle (80%), que conta com um processo ativo cuja regulação é mediada por substâncias como PTH e Vitamina D (Humphrey et al., 2015).

Considerando a participação em diversos processos biológicos, nota-se que a mensuração do íon magnésio na rotina clínica, o diagnóstico de distúrbios de magnésio e, conseqüentemente, o uso de terapias de tratamento são inferiores as quantidades reais de casos envolvendo o íon. Ademais, muitos profissionais veterinários não compreendem em sua totalidade as funções celulares do magnésio e as diferentes causas de distúrbio do mineral. Assim, recomenda-se, quando cabível, um maior estímulo a solicitação de mensuração de níveis séricos de magnésio para diagnóstico de patologias que envolvam o íon, evitando a negligência do mineral na rotina clínica.

3. Distúrbios do magnésio suas conseqüências

Os distúrbios relacionados à concentração desse mineral - a hipomagnesemia e hipermagnesemia – geram diversas conseqüências no funcionamento do organismo dos animais, sob diversas esferas.

Alterações séricas de magnésio geralmente estão associadas a existências de doenças ou alterações em função renal. Em humanos, associa-se o processo de envelhecimento a um déficit total de magnésio no organismo, que pode ocorrer pela diminuição fisiológica absorção de magnésio pelo trato gastrointestinal ou, ainda, deficiência de consumo do mineral (Barbagallo et al., 2021).

Além disso, também em estudos humanos, associam-se os baixos níveis séricos de magnésio a estresse oxidativo, com maior produção de radicais livres de oxigênio; a inflamação sistêmica leve; a maior presença de moléculas pró-inflamatórias (IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa); fibrinogênio; entre outros (Barbagallo et al., 2021). King et al. demonstrou que os níveis dietéticos de ingestão de magnésio apresentam relação inversa aos níveis de proteína C reativa, empregada como marcador inflamatório. Assim, quanto menor a ingestão de magnésio, maior a quantidade de proteína C reativa produzida.

O mineral magnésio também possui participação importante na modulação de resposta imune inata e adquirida e sua deficiência dietética pode estar associada a alteração de quantidade (Kramer et al., 2003) e funcionalidade de células polimorfonucleares, ativação de fagocitose e involução de timo (Malpuech-Brugere et al., 1999).

Outra questão a ser abordada é a relação entre a hipomagnesemia, PTH e a hipocalcemia. Em estudo envolvendo enteropatia perdedora de proteínas e

hipomagnesemia foi observado que o valor de PTH foi considerado baixo em um cão que apresentava hipocalcemia concomitante a hipomagnesemia (Bush et al, 2001). Em outro estudo, observou-se que a responsividade do tecido ósseo ao PTH diminui em cães alimentados com dieta deficiente em magnésio, originando hipomagnesemia e hipocalcemia (Freitag et al., 1979).

Ademais, Smith et al. relatou um caso que associa a alteração eletrolítica do mineral magnésio com o aparecimento de síndrome de realimentação em um gato que havia ficado em estado de desnutrição após permanecer desaparecido por 5 meses. Dentre os sinais clínicos apresentados pelo animal cita-se anorexia, êmese, tremores generalizados e convulsões. O mecanismo que explica o papel da hipomagnesemia na síndrome de realimentação não é elucidado, e possivelmente possui caráter multifatorial, envolvendo movimentação de íons magnésio intracelular, além da baixa ingestão de magnésio na dieta – enfatizando o papel da nutrição nesse episódio.

4. Magnésio e Disbiose

Os resultados de novos estudos têm indicado uma associação direta entre a microbiota intestinal e ingestão dietética de magnésio. A ingestão de magnésio se relaciona não só ao aumento na diversidade na microbiota intestinal, mas também um aumento nas concentrações de ácidos graxos de cadeia curta (Crowley et al., 2018; Schiopu et al., 2022). Estes são resultados da fermentação de carboidratos pela microbiota bacteriana residente, estando relacionados a alterações em composição de microbiota intestinal (Macfarlane et al., 2011; Noble et al., 2017). Além disso, apresentam diversos benefícios ao organismo hospedeiro, sendo eles o auxílio na função imunológica, metabolismo lipídico, integridade intestinal, sinalização celular e fonte de energia (Morrison et al., 2016).

Como consequência, a deficiência dietética de magnésio resulta em redução de microbiota, em específico do gênero *Bifidobacterium*, e aumento dos níveis de substâncias pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6 (Nielsen, 2014). Tal informação se associa ao que já foi discutido anteriormente, em que a hipomagnesemia apresenta relação inversa com o estado de inflamação do organismo, caracterizado pelo aumento de proteínas de fase aguda (Mazur et al., 2007).

Já em um outro estudo, onde animais de laboratório foram alimentados com dietas deficientes do mineral, foi observado que a alteração na dieta não modificou

a diversidade de microbiota (Garcia-Legorretá et al., 2020), o que contrasta com pesquisas anteriores, como as relatadas por Winther et al., que demonstraram que uma dieta deficiente em magnésio modificou a diversidade de microbiota bacteriana em camundongos (Winther et al., 2005). No entanto, é importante considerar que estudos sobre efeitos diretos da ingestão de magnésio na integridade intestinal e na microbiota intestinal são raros, o que limita o acesso as informações fiáveis acerca do tema.

À vista disso, a relação entre os níveis de magnésio e integridade de barreira física intestinal permanece não esclarecida. Em um estudo, Pachikian et al. demonstrou que 4 dias de deficiência de magnésio resultaram na redução de expressão das ocludinas no íleo, proteínas transmembranas que compõe as junções na barreira intestinal, o que pode demonstrar que distúrbios de hipomagnesemia podem também afetar a integridade da barreira intestinal.

Cautela deve ser tomada com relação ao uso de determinadas medicações que originam hipomagnesemia, como os inibidores da bomba de prótons, empregados no tratamento de doenças gástricas. O mecanismo causador de tal alteração não está completamente elucidado, mas um estudo envolvendo animais de laboratório comprovou a relação causal entre a administração de omeprazol com a diminuição da diversidade de microbiota do animal, sendo discutido a possibilidade de a redução de diversidade do microbiana influenciar na origem da hipomagnesemia. Nas hipóteses para tal quadro, os autores do estudo apontam que a diminuição de diversidade da microbiota intestinal pode ocasionar defeitos na formação de muco e permeabilidade das junções, contribuindo para distúrbios na reabsorção de íons; além de contribuírem para alterações de pH da região, afetando a solubilidade e reabsorção do mineral no cólon (Gommers et al., 2019).

5. Manejo Nutricional e Magnésio - Evidências

O impacto do uso de probióticos e isoflavonas nos níveis de magnésio no organismo foram documentados em alguns estudos. Harahap et al. apresentou resultados que sugerem que o consumo diário de tempê, alimento à base de soja rico em isoflavonas, pode melhorar os níveis de Mg no organismo, de forma que o alimento pode exibir papel na manutenção da homeostase do mineral. Em contrapartida, a ingestão pura de daidzeína, genisteína ou probióticos não exibiram,

no estudo, um impacto estatisticamente relevante nas concentrações de magnésio em ratas saudáveis.

No entanto, um estudo envolvendo ratos machos expôs que probióticos podem influenciar a concentração de cálcio no pelo e de magnésio no fêmur dos animais, através de absorção e distribuição do mineral no organismo (Suliburska et al., 2021). Já em humanos, administração de probióticos e suplementação de magnésio durante 9 semanas reduziu os níveis de proteínas C reativas em indivíduos com obesidade e depressão. Porém, na intervenção apresentada pelo estudo, o tratamento não afetou a função da barreira intestinal, humor e cognição (Mahboob et al., 2022).

Tais estudos demonstram a importância e relevância da nutrição para controle homeostático do magnésio. Contudo, novas pesquisas que se aprofundem nos mecanismos que elucidam a interação entre os diferentes componentes dietéticos com a homeostase do mineral são necessárias, explorando os potenciais implicações de tais intervenções na nutrição e saúde dos animais.

6. Considerações Finais

Considerando a importância fisiológica do magnésio em diferentes processos biológicos, a sua utilização na prática clínica pode se expandir, sendo, necessário que os profissionais veterinários tenham maior compreensão sobre as funções celulares do mineral, principais causas e consequências de distúrbios de magnésio, limitações de teste laboratorial empregados para mensuração do mineral e o fator prognóstico em especial de animais em estado crítico. Ademais, deve-se considerar a limitação de mensuração do magnésio corporal total nos métodos de coleta empregados, devido à sua localização intracelular e atividade.

Destaca-se a associação entre a microbiota intestinal e ingestão dietética de magnésio. A ingestão de magnésio se relaciona não só ao aumento na diversidade na microbiota intestinal, mas também um aumento nas concentrações de ácidos graxos de cadeia curta. Além disso, o impacto do uso de probióticos e isoflavonas nos níveis de magnésio no organismo é um destaque do manejo nutricional nos distúrbios. Estudos demonstraram que tais componentes podem melhorar os níveis de magnésio no organismo, provando que a nutrição pode exibir papel terapêutico na manutenção da homeostase do mineral.

7. Referências Bibliográficas

BARBAGALLO, M., VERONESE, N., & DOMINGUEZ, L. J. Magnesium in Aging, Health and Diseases. **Nutrients**, v. 13, p. 463, 2021.

BERKELHAMMER, C.; BEAR, R. A. A clinical approach to common electrolyte problems: 4. Hypomagnesemia. **Canadian Medical Association Journal**, v. 132, n. 4, p. 360–368, 1985.

BERMEK, O.; GRINDLEY, N. D. F.; JOYCE, C. M. Distinct Roles of the Active-site Mg²⁺ Ligands, Asp882 and Asp705, of DNA Polymerase I (Klenow Fragment) during the Prechemistry Conformational Transitions. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 5, p. 3755–3766, 2011.

BUSH, W.W.; KIMMEL, S.E.; WOSAR, M.; et al. Secondary hypoparathyroidism attributed to hypomagnesemia in a dog with protein losing enteropathy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 219, n.12, p.1732–1734, 2001.

CHACAR, F. C., KOGIKA, M. M., FERREIRA, A. C., KANAYAMA, K. K., & RECHE, A. Total serum magnesium in cats with chronic kidney disease with nephrolithiasis. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 21, n.12, p.1172–1180, 2019.

CROWLEY, E.K.; LONG-SMITH, C.M.; MURPHY, A.; PATTERSON, E.; MURPHY, K.; O’GORMAN, D.M.; STANTON, C.; NOLAN, Y.M. Dietary Supplementation with a Magnesium-Rich Marine Mineral Blend Enhances the Diversity of Gastrointestinal Microbiota. **Mar. Drugs**, v. 16, p. 216, 2018.

DAI, L.-J. et al. Magnesium Transport in the Renal Distal Convulated Tubule. **Physiological Reviews**, v. 81, n. 1, p. 51–84, 2001.

EL-BEHEIRY, H.; PUIL, E. Effects of hypomagnesemia on transmitter actions in neocortical slices. **British Journal of Pharmacology**, v. 101, n. 4, p. 1006–1010, 1990.

FREITAG, J.J.; MARTIN, K.J.; CONRADES, M.B.; et al. Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. Studies in isolated perfused bone. **Journal of Clinical Investigation**, v. 64, n.5, p. 1238–1244, 1979.

FINE, K. D. et al. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. **Journal of Clinical Investigation**, v. 88, n. 2, p. 396–402, 1991.

GARCÍA-LEGORRETA, A.; SORIANO-PÉREZ, L.A.; FLORES-BUENDÍA, A.M.; MEDINA-CAMPOS, O.N.; NORIEGA, L.G.; GRANADOS-PORTILLO, O.; NAMBO- VENEGAS, R.; TOVAR, A.R.; MENDOZA-VARGAS, A.; BARRERA-OVIEDO, D.; ET AL. Effect of Dietary Magnesium Content on Intestinal Microbiota of Rats. **Nutrient**, v.12, n.9, p.2289, 2020.

HARAHAP, I. A., KULIGOWSKI, M., SCHMIDT, M., KURZAWA, P., & SULIBURSKA, J. Influence of Isoflavones and Probiotics on Magnesium Status in Healthy Female Rats. **Foods**, v.12, p.3908, 2023.

HUMPHREY, S.; KIRBY, R.; RUDLOFF, E. Magnesium physiology and clinical therapy in veterinary critical care: Magnesium physiology in veterinary critical care. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 25, n. 2, p. 210–225, 2015.

KHANNA, C.; LUND, E.M.; RAFFE, M.; et al. Hypomagnesemia in 188 dogs: a hospital population-based prevalence study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.12, p.304-309, 1198.

KANBAY, M. et al. Magnesium in Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. **Blood Purification**, v. 29, n. 3, p. 280–292, 2010.

KRAMER, J.H.; MAK, I.T.; PHILLIPS, T.M.; WEGLIICKI, W.B. Dietary magnesium intake influences circulating pro-inflammatory neuropeptide levels and loss of myocardial tolerance to postischemic stress. **Exp. Biol. Med**, v. 228, p. 665–673, 2003.

LI, F.-Y. et al. Second messenger role for Mg²⁺ revealed by human T-cell immunodeficiency. **Nature**, v. 475, n. 7357, p. 471–476, 2011.

GOMMERS, L.M.M.; EDERVEEN, T.H.A.; VAN DER WIJST, J.; et al. Low gut microbiota diversity and dietary magnesium intake are associated with the development of PPI-induced hypomagnesemia. **FASEB Journal**, v.33, n.10, p. 11235-11246.

MACFARLANE, G.T.; MACFARLANE, S. Fermentation in the human large intestine: Its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. **J. Clin. Gastroenterol**, v. 45, p. 120–127, 2011.

MAHBOOBI, S., GHASVARIAN, M., GHAEM, H., ALIPOUR, H., ALIPOUR, S., & EFTEKHARI, M. H. Effects of probiotic and magnesium co-supplementation on mood, cognition, intestinal barrier function and inflammation in individuals with obesity and depressed mood: A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. **Frontiers in nutrition**, v.9, 2022.

MALPUECH-BRUGERE, C.; NOWACKI, W.; GUEUX, E.; KURYSZKO, J.; ROCK, E.; RAYSSIGUIER, Y.; MAZUR, A. Accelerated thymus involution in magnesium-deficient rats is related to enhanced apoptosis and sensitivity to oxidative stress. **Br. J. Nutr.**, v. 81, p. 405–411, 1999.

MAZUR, A.; MAIER, J.A.; ROCK, E.; GUEUX, E.; NOWACKI, W.; RAYSSIGUIER, Y. Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications. **Arch. Biochem. Biophys**, v. 458, p. 48–56, 2007.

MARTIN, L.G.; MATTESON, V.L.; WINGFIELD, W.E, et al. Abnormalities of serum magnesium in critically ill dogs: incidence and implications. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 4, n.1, p. 15–20; 1994.

MORRISON, D.J.; PRESTON, T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. **Gut Microbes**, v.7, p. 189–200, 2016.

NAVARRO-GONZÁLEZ, J. F.; MORA-FERNÁNDEZ, C.; GARCÍA-PÉREZ, J. Clinical Implications of Disordered Magnesium Homeostasis in Chronic Renal Failure and Dialysis. **Seminars in Dialysis**, v. 22, n. 1, p. 37–44, 2009.

NIELSEN, F.H. Effects of magnesium depletion on inflammation in chronic disease. **Curr Opin Clin Nutr Metabolic Care**, v.17, p. 525–30, 2014.

NOBLE, E.E.; HSU, T.M.; KANOSKI, S.E. Gut to Brain Dysbiosis: Mechanisms Linking Western Diet Consumption, the Microbiome, and Cognitive Impairment. **Front. Behav. Neurosci**, v. 11, p. 1–10, 2017.

PACHIKIAN, B. D., NEYRINCK, A. M., DELDICQUE, L., DE BACKER, F. C., CATRY, E., DEWULF, E. M., SOHET, F. M., BINDELS, L. B., EVERARD, A., FRANCAUX, M., GUIOT, Y., CANI, P. D., & DELZENNE, N. M. Changes in intestinal bifidobacteria levels are associated with the inflammatory response in magnesium-deficient mice. **The Journal of nutrition**, v. 140, p. 509–514, 2010.

RUDE, R. K.; OLDHAM, S. B.; SINGER, F. R. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. **Clinical Endocrinology**, v. 5, n. 3, p. 209–224, 1976.

SARIS, N.-E. L. et al. Magnesium An update on physiological, clinical and analytical aspects. **Clinica Chimica Acta**, 2000.

SCHENCK, P. A. Fractionation of canine serum magnesium. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 34, n. 2, p. 137–139, 2005.

SCHIOPU C, ȘTEFĂNESCU G, DIACONESCU S, BĂLAN GG, GIMIGA N, RUSU E, MOLDOVAN CA, POPA B, TATARANU E, OLTEANU AV, BOLOȘ A, ȘTEFĂNESCU C. Magnesium Orotate and the Microbiome-Gut-Brain Axis Modulation: New Approaches in Psychological Comorbidities of Gastrointestinal Functional Disorders. **Nutrients**, v.14, p.1567, 2022.

SMITH, B., HENDRICKS, J., & CENTOLA, S. Management of Severe Hypomagnesemia as the Primary Electrolyte Abnormality with a Delayed Onset of Clinical Signs as a Result of Refeeding Syndrome in a Cat. **Veterinary medicine**, v. 13, p.143–151, 2022.

SULIBURSKA, J., HARAHA, I. A., SKRYPNIK, K., & BOGDAŃSKI, P. The Impact of Multispecies Probiotics on Calcium and Magnesium Status in Healthy Male Rats. **Nutrients**, v.13, 2021.

SWAMINATHAN, R. Magnesium Metabolism and its Disorders. **The Clinical Biochemist Reviews**, v. 24, n. 2, p. 47–66, 2003.

TOLL, J.; ERB, H.; BIRNBAUM, N.; et al. Prevalence and incidence of serum magnesium abnormalities in hospitalized cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.16, p.217-221, 2002.

TONG, G. M., & RUDE, R. K, et al. Magnesium deficiency in critical illness. **Journal of intensive care medicine**, v.20, n.1, p. 3–17, 2005.

VETTER, T.; LOHSE, M. J. Magnesium and the parathyroid: **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 11, n. 4, p. 403–410, 2002.

WINTHER, G.; PYNDT JORGENSEN, B.M.; et al. Dietary magnesium deficiency alters gut microbiota and leads to depressive-like behaviour. **Acta Neuropsychiatry**, v.27, p. 168–176, 2015.

YANG, Q. et al. Protective effect of magnesium on the endothelial function mediated by endothelium-derived hyperpolarizing factor in coronary arteries during cardioplegic arrest in a porcine model. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 124, n. 2, p. 361–370, 2002.