

MAGNÉSIO L TREONATO

Melhora a função cognitiva

Ação neuroprotetora

Contribui para o alívio da dor neuropática periférica

■ O QUE É?

Magnésio é o segundo cátion mais abundante no meio intracelular, sendo essencial em um grande número de reações metabólicas no organismo. É cofator para cerca de 300 enzimas que regulam o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, além de estar associado à produção e liberação de adenosina trifosfato (ATP). Atua, ainda, no metabolismo do cálcio e do fósforo, na síntese e estabilização de macromoléculas como o DNA e os ribossomos, na contração muscular e na neurotransmissão.

Embora o magnésio seja essencial para o funcionamento adequado do sistema nervoso central (SNC), sua distribuição para este tecido é limitada. Desta forma, a associação com L treonato – metabólito da vitamina C – favorece o aumento da biodisponibilidade de magnésio no SNC, contribuindo para a formação de sinapses e melhora da sinalização neural. Portanto, o magnésio L treonato tem sido amplamente estudado para a manutenção da função cognitiva, melhora da memória e aprendizagem e prevenção de doenças neurodegenerativas, incluindo as doenças de Alzheimer e Parkinson.^{1,2}

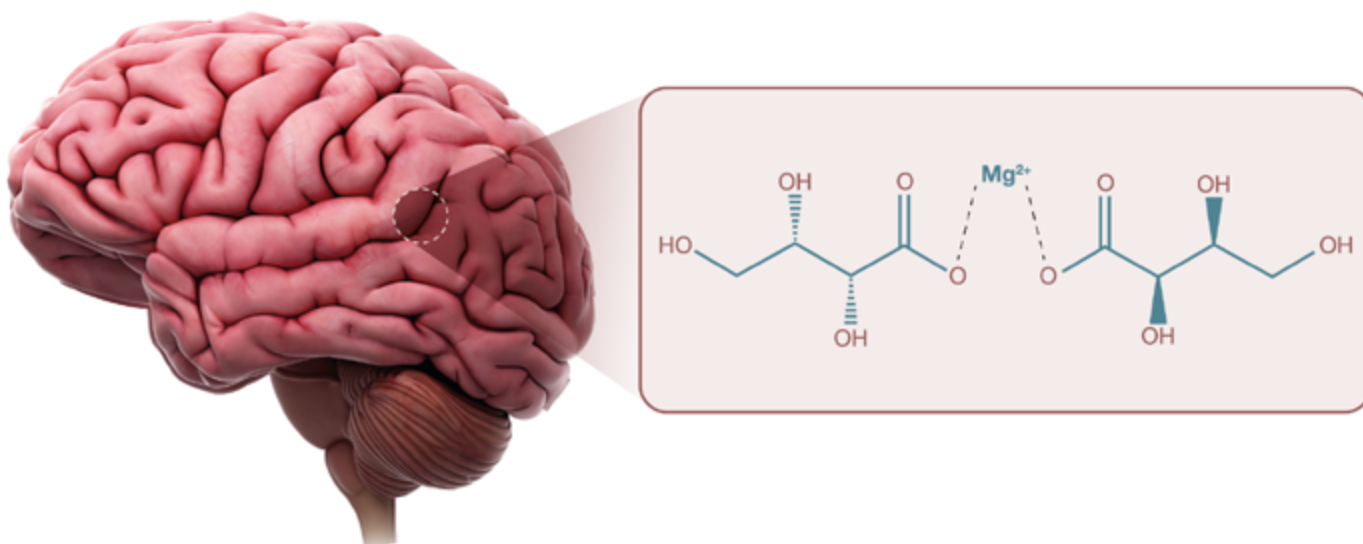


FIGURA 1 – Estrutura química do magnésio L treonato. Adaptado de www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov, 2021.

■ QUAL O MECANISMO DE AÇÃO?

O glutamato é o principal e mais abundante neurotransmissor do SNC, exercendo papel crucial nos mecanismos associados à plasticidade sináptica, e estando associado a processos comportamentais como cognição, memória e aprendizado. Os receptores glutamatérgicos são divididos em dois grandes grupos: os ionotrópicos (receptores NMDA, AMPA e cainato, que modulam o influxo de íons e estão associados a uma resposta imediata) e os metabotrópicos (receptores acoplados à proteína G), que participam dos mecanismos de resposta intracelular através da ativação de mensageiros secundários e, portanto, estão associados a respostas pós-sinápticas mais lentas.³

Dentre os receptores glutamatérgicos, o receptor NMDA (NMDAR) é o mais estudado, estando localizado nas membranas de neurônios e de células da glia. São constitutivamente bloqueados pelo íon magnésio quando a membrana sináptica encontra-se em seu potencial de repouso, impedindo o influxo de cátions para o interior da célula. No entanto, sob despolarização da membrana – mediada a partir da ativação de outros receptores glutamatérgicos (como, por exemplo, os receptores tipo AMPA), os íons magnésio são expulsos dos canais NMDAR, permitindo o influxo de cátions e contribuindo para a intensidade da neurotransmissão glutamatérgica. Os NMDARs são constituídos pela subunidade permanente NR1, e pelas subunidades NR2 (A-D) e NR3, cuja expressão é variável de acordo com a região do SNC. A variação da composição das subunidades NR2 e NR3 dos NMDARs pode alterar inúmeras propriedades farmacológicas, incluindo o potencial de condutância, abertura e permeabilidade dos canais, bem como a sensibilização de diferentes moduladores alostéricos, influenciando nas vias de sinalização a serem ativadas e modulando a neurotransmissão.^{3,4}

Em particular, as subunidades NR2A e NR2B são expressas principalmente nas regiões do neocórtex e do hipocampo, sendo a subunidade NR2B associada à ativação de mecanismos celulares que contribuem para a plasticidade sináptica e melhora da potenciação de longa duração (LTP). Com o aumento do influxo de cálcio para o citoplasma de células neuronais, a subunidade NR2B dos NMDARs se liga ao complexo de proteínas da família PSD-95, como CaMKII, que mantém o receptor em seu estado ativado. CaMKII é um fator essencial para a manutenção da plasticidade sináptica, regulando também a translocação dos receptores ionotrópicos tipo AMPA. Adicionalmente, o aumento de cálcio intracelular promove a degradação da proteína p35 (ativador da quinase dependente de ciclina 5 – Cdk5) em p25, mecanismo o qual está associado ao desenvolvimento neuronal, sinaptogênese e formação da memória.⁴⁻⁶

No entanto, com o avanço da idade a expressão de NR2B reduz significativamente, enquanto ocorre um aumento da expressão de NR2A – efeito associado ao declínio cognitivo observado durante o envelhecimento. Por sua vez, a suplementação com magnésio L treonato tem demonstrado aumentar a biodisponibilidade dos íons magnésio no fluido cérebro-espinhal a partir do transporte ativo mediado por GLUT1 – transportador de glicose localizado nas células endoteliais da barreira hematoencefálica. Apesar de não estar completamente elucidado, o aumento dos níveis de magnésio no fluido cérebro-espinhal promove o aumento da expressão de NR2B, o que resulta na ativação das vias de sinalização CaMKII/p25 e contribui para a melhora da plasticidade sináptica. A neurotransmissão mediada por NMDAR-NR2B está relacionada à melhora da cognição, aprendizagem e memória e, portanto, a suplementação com este composto pode contribuir para a prevenção de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer.⁷⁻¹⁰

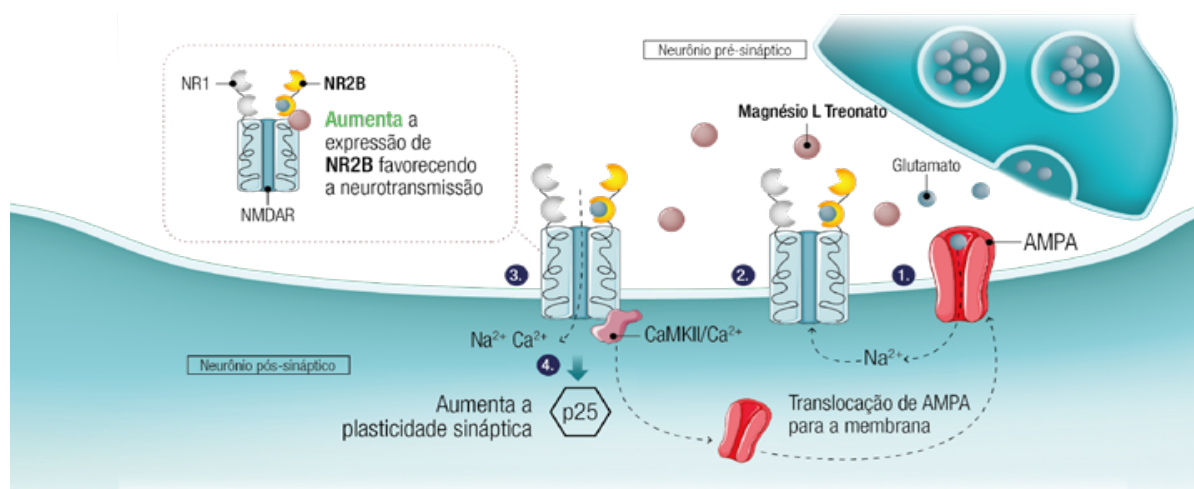


FIGURA 2 – Principal mecanismo de ação associado aos efeitos benéficos da suplementação com magnésio L treonato. A partir da ativação dos receptores glutamatérgicos tipo AMPA e aumento do influxo de sódio intracelular (1), ocorre a liberação de magnésio e o desbloqueio de NMDAR (2), resultando no aumento do influxo de cálcio (3). O aumento de cálcio intracelular resulta na ativação de vias de sinalização que se ligam a subunidade NR2B e promovem o aumento da plasticidade sináptica (4). A suplementação com magnésio L treonato aumenta a expressão de NR2B e contribui para a manutenção da cognição e melhora da memória e aprendizagem. **Adaptado de www.shutterstock.com, 2021.**

EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

■ PREJUÍZO COGNITIVO

O declínio cognitivo está intimamente associado com o envelhecimento, diminuindo a qualidade de vida de idosos. Neste contexto, um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou os benefícios da suplementação de um complexo vitamínico contendo magnésio L treonato em 44 idosos (homens e mulheres, com idade entre 50 e 70 anos) que apresentavam queixas de declínio cognitivo. Após 12 semanas de tratamento, foi observado um aumento dos níveis de magnésio no plasma, bem como um aumento da excreção deste íon na urina. O aumento da excreção renal está relacionado com a absorção de magnésio, uma vez que estas medidas são diretamente proporcionais. Ainda, a suplementação com o complexo vitamínico (vitaminas C, D e B6 em associação com magnésio L treonato) resultou no aumento significativo das funções cognitivas quando comparado com os indivíduos que receberam placebo. Desta forma, a suplementação com magnésio L treonato pode contribuir positivamente para a prevenção do declínio cognitivo associado ao envelhecimento.¹¹

■ OUTRAS EVIDÊNCIAS

Estudos demonstram que a suplementação com magnésio L treonato contribui para a diminuição do prejuízo motor e da perda de neurônios dopaminérgicos em modelo animal da doença de Parkinson. O magnésio L treonato também contribui para o tratamento de dor neuropática associada ao uso de medicamentos quimioterápicos. Em particular, a administração de vincristina está associada com o desenvolvimento da dor neuropática, provocando alodinia e hiperalgesia – efeitos associados com a deficiência de magnésio no organismo, aumento da sensibilização periférica e da plasticidade nociceptiva, bem como ativação das vias de sinalização mediadas por fator de necrose tumoral (TNF- α) e fator nuclear kappa B (NF- κ B). Assim, um estudo pré-clínico demonstrou que a suplementação com magnésio L treonato, além de reduzir a sinalização mediada por TNF- α e NF- κ B, também reduziu a sensibilização nociceptiva, diminuindo a alodinia e hiperalgesia associadas ao tratamento com vincristina.^{8,12-14}

SUGESTÃO POSOLÓGICA:

USO ORAL: 1500 a 2000 mg ao dia

FORMAS FARMACÊUTICAS: cápsulas

INFORMAÇÕES FARMACOTÉCNICAS

O magnésio L treonato é um ativo higroscópico. Portanto, recomenda-se o acondicionamento adequado, bem como a manipulação em ambiente com umidade relativa do ar controlada (preferencialmente entre 30 e 45%).

Recomenda-se, ainda, a utilização de excipientes para insumos higroscópicos como dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200) ou Celulomax® HG. A utilização de cápsulas vegetais para formulações sólidas de uso oral também pode evitar ou diminuir a higroscopia deste ativo.

Este insumo deve ser utilizado sob orientação médica ou de outro profissional da saúde habilitado.

Informativo destinado a profissionais de saúde.

LITERATURAS CONSULTADAS

1. Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:1-17. doi:10.1155/2018/9041694
2. Huang Y, Huang X, Zhang L, et al. Magnesium boosts the memory restorative effect of environmental enrichment in Alzheimer's disease mice. *CNS Neurosci Ther*. 2018;24(1):70-79. doi:10.1111/cns.12775
3. Ruggiero RN, Bueno LS, De Ross JB, et al. Neurotransmissão glutamatérgica e plasticidade sináptica: Aspectos moleculares, clínicos e filogenéticos. *Medicina (B Aires)*. 2011;44(2):127-140. doi:10.11606/issn.2176-7262.v44i2p143-156
4. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: Impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(6):383-400. doi:10.1038/nrn3504
5. Loftis JM, Janowsky A. The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: Localization, functional properties, regulation, and clinical implications. *Pharmacol Ther*. 2003;97(1):55-85. doi:10.1016/S0163-7258(02)00302-9
6. Fischer A, Sananbenesi F, Pang PT, Lu B, Tsai LH. Opposing roles of transient and prolonged expression of p25 in synaptic plasticity and hippocampus-dependent memory. *Neuron*. 2005;48(5):825-838. doi:10.1016/j.neuron.2005.10.033
7. Wang D, Jacobs SA, Tsien JZ. Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for treating or preventing age-related memory decline. *Expert Opin Ther Targets*. 2014;18(10):1121-1130. doi:10.1517/14728222.2014.941286
8. Zhou X, Huang Z, Zhang J, et al. Chronic Oral Administration of Magnesium-L-Threonate Prevents Oxaliplatin-Induced Memory and Emotional Deficits by Normalization of TNF- α /NF- κ B Signaling in Rats. *Neurosci Bull*. Published online 2020. doi:10.1007/s12264-020-00563-x
9. Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ, et al. Enhancement of Learning and Memory by Elevating Brain Magnesium. *Neuron*. 2010;65(2):165-177. doi:10.1016/j.neuron.2009.12.026
10. Sun Q, Weinger JG, Mao F, Liu G. Regulation of structural and functional synapse density by L-threonate through modulation of intraneuronal magnesium concentration. *Neuropharmacology*. 2016;108:426-439. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.05.006
11. Liu G, Weinger JG, Lu ZL, Xue F, Sadeghpour S. Efficacy and safety of MMFS-01, a synapse density enhancer, for treating cognitive impairment in older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Alzheimer's Dis*. 2015;49(4):971-990. doi:10.3233/JAD-150538
12. Shen Y, Dai L, Tian H, et al. Treatment of magnesium-L-threonate elevates the magnesium level in the cerebrospinal fluid and attenuates motor deficits and dopamine neuron loss in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:3143-3153. doi:10.2147/NDT.S230688
13. Xu T, Li D, Zhou X, et al. Oral Application of Magnesium-L-Threonate Attenuates Vincristine-induced Allodynia and Hyperalgesia by Normalization of Tumor Necrosis Factor- α /Nuclear Factor- κ B Signaling. *Anesthesiology*. 2017;126(6):1151-1168.
14. Chen JL, Zhou X, Liu BL, et al. Normalization of magnesium deficiency attenuated mechanical allodynia, depressive-like behaviors, and memory deficits associated with cyclophosphamide-induced cystitis by inhibiting TNF- α /NF- κ B signaling in female rats. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):1-19. doi:10.1186/s12974-020-01786-5

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130
Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam