

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO**

AMANDA REGIS ALVES

**NÍVEIS DE MAGNÉSIO INTRACELULAR E CEREBRAL, SEUS EFEITOS NA
COGNIÇÃO E OS BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MAGNÉSIO
L-TREONATO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

João Pessoa

2024

AMANDA REGIS ALVES

**NÍVEIS DE MAGNÉSIO INTRACELULAR E CEREBRAL, SEUS EFEITOS NA
COGNIÇÃO E OS BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MAGNÉSIO
L-TREONATO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Departamento de Nutrição, da Universidade
Federal da Paraíba, como requisito necessário
para obtenção do título de Bacharela em
Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Coelho Serquiz

João Pessoa

2024

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A474n Alves, Amanda Regis.

Níveis de magnésio intracelular e cerebral, seus efeitos na cognição e os benefícios da suplementação de magnésio l-treonato : uma revisão integrativa / Amanda Regis Alves. - João Pessoa, 2024.

31 f. : il.

Orientador : Alexandre Coelho Serquiz.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Magnésio. 2. Magnésio L-treonato. 3. Efeitos. 4. Cognição. 5. Deficiência. I. Serquiz, Alexandre Coelho. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 546.46

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que em cada detalhe me sustentou e ajudou nessa caminhada, através de cada pessoa e cada acontecimento inesperado que pareceu um infortúnio de início mas demonstrou sua razão de ser mais tarde.

Agradeço aos meus pais por terem acreditado em mim desde meus primeiros dias, me ajudando e me garantindo oportunidades de uma boa educação mesmo em épocas que eu pouco merecia. Pela fé amorosa nos frutos dessa entrega, eu espero devolver com juros muitos frutos que hoje só são possíveis graças à essa base recebida por eles.

Ao meu irmão, meu companheiro de trincheira em tantas das minhas batalhas, eu deixo registrada minha gratidão. Sendo suporte nas correrias do dia a dia, distração nos dias de descanso e meu cúmplice na vida, foi fundamental para a realização desse projeto.

Agradeço ao meu noivo, melhor amigo e companheiro de vida, sem quem eu sequer teria acreditado que poderia cursar Nutrição. Ninguém esteve mais presente em cada pequeno desafio e fase de crescimento que precisei passar para chegar até aqui. Sem seu amor, ajuda e companheirismo jamais estaria escrevendo essas palavras agora, tenho convicção disso.

Agradeço também às minhas amigadas, que sendo poucas, são preciosas. Me ajudaram a caminhar com mais leveza e alegria, a acreditar nas minhas capacidades e me socorreram sempre que foi preciso.

Agradeço, por fim, à todos os professoras que cruzaram meu caminho até aqui, especialmente meu orientador professor Alexandre Serquiz que aceitou prontamente meu convite, e as queridas professoras Ilka Maria e Sônia Cristina que aceitaram compor a minha banca. Tive a sorte de ser aluna deles e de tantos outros professores maravilhosos que impactaram de modo positivo a minha vida.

Há é claro muitos outros que eu poderia citar, afinal este trabalho e essa conclusão de curso é fruto de 26 anos da Graça e da misericórdia de Deus agindo em minha vida, apesar de mim mesma. Mas o texto ficaria demasiado longo. Portanto, aos citados e não citados, meu muito obrigada!

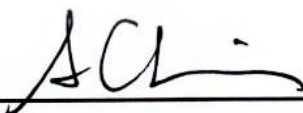
AMANDA REGIS ALVES

**NÍVEIS DE MAGNÉSIO INTRACELULAR E CEREBRAL, SEUS EFEITOS NA
COGNIÇÃO E OS BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MAGNÉSIO
L-TREONATO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

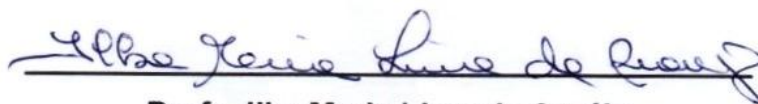
Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Nutrição da Universidade Federal da Paraíba, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Aprovada em 30 de abril de 2024.

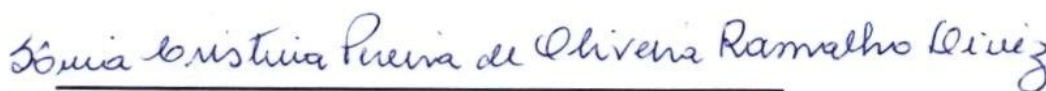
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Alexandre Coelho Serquiz
Orientador (CCS/UFPB)



Profa. Ilka Maria Lima de Araújo
Examinadora (CCS/UFPB)



Profa. Dra. Sônia Cristina Pereira de Oliveira Ramalho Diniz
Examinadora (CCS/UFPB)

RESUMO

O magnésio figura entre os minerais essenciais mais prevalentes no corpo humano. Enquanto os suplementos convencionais de magnésio frequentemente apresentam desafios em termos de biodisponibilidade, um composto de magnésio inovador, o magnésio L-treonato (Magtein®), mostrou-se notavelmente eficaz em elevar os níveis de magnésio, incluindo nos tecidos cerebrais e nas estruturas neuronais. Descobertas mais recentes sobre o papel do magnésio na saúde mental sugerem que baixas concentrações de magnésio no cérebro podem levar a distúrbios mentais e comprometimento cognitivo. Este estudo teve como objetivo analisar algumas das pesquisas mais recentes sobre o assunto e integrar os resultados obtidos para fornecer uma compreensão mais aprofundada das implicações do magnésio para o bem-estar cognitivo e mental, bem como a vantagem real do uso do magnésio L-treonato como uma alternativa superior para suplementação. Uma busca foi realizada nas bases de dados PubMed e Google Scholar utilizando as palavras-chave pertinentes ao tema, com foco na literatura publicada nos últimos cinco anos. Os critérios de exclusão abrangeram revisões anteriores, estudos de coorte, investigações in vitro e artigos com pouca relevância para os objetivos específicos desta revisão. Após a aplicação desses critérios e a análise cuidadosa dos artigos recuperados, um total de onze estudos foram considerados elegíveis para inclusão. Todos esses estudos destacaram a influência notável do magnésio na função cognitiva, com oito investigações estabelecendo uma associação significativa entre o mineral e a memória de curto prazo, enquanto quatro estudos identificaram efeitos sobre comportamentos semelhantes à ansiedade e à depressão. Além disso, oito estudos destacaram os potenciais benefícios associados à suplementação de magnésio L-treonato para amenizar esses sintomas.

Palavras-chave: magnésio; magnésio L-treonato; efeitos; cognição; deficiência.

ABSTRACT

Magnesium ranks among the body's most prevalent essential minerals. While conventional magnesium supplements often present challenges in bioavailability, a novel magnesium compound, magnesium L-threonate (Magtein®), was found to be notably effective in raising magnesium levels including within cerebral tissues and neuronal structures. More recent findings about the role of magnesium in mental health suggest that low concentrations of magnesium in the brain can lead to mental disorders and cognitive impairment. This study aimed to analyze some of the latest research on the matter and integrate the obtained results to furnish an overall more in-depth understanding of magnesium's implications for cognitive and mental well-being and the actual advantage of using magnesium L-threonate as a better alternative for supplementation. A search was carried out in the PubMed and Google Scholar databases using the keywords on the subject, with a focus on literature published within the preceding five years. Exclusion criteria encompassed prior reviews, cohort studies, in vitro investigations, and articles lacking relevance to the specific objectives of this review. Subsequent to the application of these criteria and careful examination of retrieved articles, a total of eleven studies were deemed eligible for inclusion. Collectively, these studies underscored the notable influence of magnesium on cognitive function, with eight investigations establishing a significant association between the mineral and short-term memory, while four studies identified effects on anxiety and depression-like behaviors. Moreover, eight studies highlight the potential benefits associated with magnesium L-threonate supplementation to ameliorate these symptoms.

Keywords: magnesium; magnesium l-threonate; effects; cognition; deficiency.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

Mg	Magnésio
MgT	Magnésio L-treonato
Mg²⁺	Íon de magnésio
TNF-α	Fator de necrose tumoral- α
DA	Doença de Alzheimer
NMDA	Receptor N-metil-D-aspartato
NF-κB	Fator Nuclear Kappa Beta
OXA	<i>Oxaliplatin</i>
MgCl₂	Citrato de magnésio
MgSO₄	Sulfato de magnésio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 METODOLOGIA.....	13
2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	13
2.2 BASES DE DADOS.....	14
2.2.1 PubMed.....	14
2.2.2 Google Scholar.....	15
2.3 SELEÇÃO FINAL.....	15
3 RESULTADOS.....	17
3.1 PRINCIPAIS ASPECTOS AVALIADOS.....	20
3.1.1 Memória.....	20
3.1.2 Ansiedade e Depressão.....	21
4 DISCUSSÃO.....	25
5 CONCLUSÕES.....	28
6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	28
REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas diversos estudos têm apontado para a importância do mineral magnésio (Mg) em mais de 300 reações metabólicas e bioenergéticas afetando significativamente o funcionamento do corpo. Está envolvido em funções dos sistemas cardiovascular, neuromuscular e nervoso central. A carência do mineral foi considerada um fator de risco de doença coronariana, hipertensão e osteoporose, assim como doenças de fundo neurológico. A tendência com o envelhecimento é a diminuição dos níveis séricos e intracelulares de magnésio e foi correlacionado com resistência insulínica, diabetes *mellitus* e síndrome metabólica. Variados estudos, especialmente em ratos, mas, também em humanos, apontam para a ligação entre a deficiência de magnésio e distúrbios de ordem neurológica tais como a doença de alzheimer, depressão, insônia, problemas de memória e aprendizado, quadros de caráter neurodegenerativo e estresse oxidativo (Sitzia *et al.*, 2020).

Mesmo em populações da área rural chinesa, cujo consumo médio diário de magnésio é mais elevado do que o consumo avaliado em países do Ocidente, os valores não satisfazem às recomendações pela *China Nutrition Society* (330mg) ou da DRI (420mg para homens, 320mg para mulheres) (Cao *et al.*, 2018). As mudanças de hábitos alimentares e estilo de vida, somadas à carência do mineral em muitos solos produtores podem ser parte da explicação da crescente dificuldade de obter níveis ótimos do nutriente através da alimentação. Tendo em vista a constatação de que o magnésio possui uma ação protetora celular e anti-inflamatória, costumando serem identificados níveis mais baixos de íons de magnésio (Mg²⁺) em pacientes com patologias de caráter inflamatório crônico ou agudo, uma carência crônica desse mineral em escala global é extremamente preocupante.

Diante do atual cenário mundial no qual problemas crônicos de saúde e problemas cardiovasculares, ambos associados a estresse oxidativo, sendo as patologias mais frequentes e tendo aumentado após a pandemia do SARS-CoV-2, o uso suplementar de Mg pode ser uma estratégia auxiliar no controle da inflamação. Novos estudos buscam compreender os efeitos de longo prazo da doença (covid-19) que causa altos níveis de inflamação e estresse oxidativo e depleta os estoques nutricionais dos pacientes (Hernandez *et al.*, 2021). A inflamação, considerada uma

resposta protetora contra danos teciduais, em indivíduos saudáveis e bem nutridos, é uma resposta natural a quadros infecciosos, resolvendo-se oportunamente. Ao passo que, em indivíduos com patologias instaladas e deficiências nutricionais há uma presença maior e constante de inflamação, que quando não é controlada pode ser prejudicial e levar a doenças.

Nas últimas décadas, um considerável montante de evidências demonstrou que a deficiência do magnésio contribui tanto para a hiperinflamação em respostas imunes agudas quanto para a inflamação de baixo grau em doenças crônicas. Questões neurológicas e sintomas como perda de memória, alzheimer, dificuldade de retenção de informações de curto prazo, problemas cognitivos espaciais e distúrbios de humor foram associados à um aumento dos níveis de citocinas inflamatórias no tecido cerebral, à exemplo da TNF- α (*tumor necrosis factor- α*), que se eleva em pacientes com quadro de dores crônicas ou em tratamentos quimioterápicos e que costumam apresentar problemas de memória associados(Xu *et al.*, 2017).

Assim como na Doença de Alzheimer(DA), forma mais comum de demência na população acima de 65 anos, que têm por características a hiperfosforilação das proteínas tau(desempenham funções principalmente na manutenção da estabilidade dos microtúbulos nos axônios e são abundantes nos neurônios do sistema nervoso central) e placas senis extracelulares, principalmente β amiloide ($A\beta$), levando a degeneração de neurônios e a atrofia cerebral concomitante. Ao comparar pacientes com DA e pessoas saudáveis, os pacientes com DA apresentaram quantidades mais baixas de Mg^{2+} no líquido cefalorraquidiano e no cérebro. A suplementação de Mg^{2+} melhora o aprendizado e a memória em pacientes com demência em amostras de animais saudáveis e beneficia a melhora das funções cognitivas após lesão cerebral(Yamanaka; Shindo; Oka, 2019).

Nos dias atuais os problemas psicossomais como agitação mental, ansiedade, insônia e falta de memória têm acometido uma parcela cada vez maior da população mundial. Em amostra de 1953 pessoas foi encontrada prevalência de 27,4% (n=536) de transtornos de ansiedade, com predominância entre mulheres (Costa *et al.*, 2019). O estilo de vida urbano e a realidade do excesso e velocidade de informações que os veículos tecnológicos proporcionam estão relacionados a hiperatividade, dificuldade de atenção, e, por fim, agitação mental. Estas são características comumente associadas a transtornos de ansiedade e problemas

cognitivos, no entanto, também são causadores ou propiciadores de tais problemas. Ao observarmos os possíveis fatores causadores, vemos um cenário multifatorial, cujas causas não se limitam a estressores externos mas refletem-se fisiologicamente. Ao passo que a deficiência de Mg está frequentemente associada a diversos problemas de saúde de natureza psicossomática e metabólica, sendo alguns dos principais exemplos já citados anteriormente: doença de alzheimer, depressão, insônia, problemas de memória e aprendizado, quadros de caráter neurodegenerativo e estresse oxidativo(Sitzia *et al.*, 2020). Como em uma relação bidirecional, a inflamação pode contribuir para a depleção dos níveis intracelulares de magnésio, ao passo que a carência deste mineral pode potencializar os estados inflamatórios. Tanto o estresse psicológico quanto o fisiológico parecem desencadear essa interação, influenciando-se reciprocamente, uma vez que o estresse psicológico desencadeia respostas fisiológicas e vice-versa.

Apesar de vários estudos indicarem alguma melhora nesses quadros com a suplementação de diferentes tipos de magnésio, seus resultados são inconsistentes ou pouco relevantes. Observou-se que os níveis de Mg^{2+} cerebral aumentam pouco ou insignificamente, o que dificulta a avaliação acurada dos efeitos do Mg na saúde neurológica. Há pouco mais de uma década, no entanto, foi criado um tipo de magnésio (patente Magtein®, *magnesium L-threonate*), cuja biodisponibilidade e menor tamanho molecular torna-o eficaz na passagem pela barreira encefálica, aumentando rapidamente os níveis de Mg^{2+} cerebral. Em estudo, comparado a outros tipos de suplementação de magnésio, o MgT demonstrou maiores efeitos no fortalecimento do sistema colinérgico e melhora das funções cognitivas através da atenuação do estresse oxidativo e melhora da atividade do NMDA(receptor N-metil-D-aspartato é um receptor de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório no cérebro humano. Desempenha um papel fundamental na plasticidade sináptica, que é um mecanismo neuronal que se acredita ser a base da formação da memória e tem um papel importante da sensibilidade à dor) em ratos (Sadir *et al.*, 2019).

Um estudo randomizado com chineses adultos e saudáveis, avaliando diferentes marcadores de performance cognitiva com e sem suplementação de Magtein®, revelou que a pontuação média do grupo com a suplementação após o período do experimento foi significativamente maior do que antes do experimento em todos os testes de memória cínica. Conquanto no grupo placebo não houve melhora

significativa na pontuação média de nenhum dos testes (Zhang *et al.*, 2022). Apesar de haver ainda um longo caminho de pesquisas, com maiores amostras e diferentes métodos, até chegarmos a uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos e dos reais efeitos e benefícios do uso terapêutico de MgT em detrimento de outros tipos de magnésio para fins relacionados à neurocognição e efeito neuroprotetor, à maioria dos estudos corroboram positivamente ao seu uso. Desse modo, esta revisão integrativa visa analisar os dados obtidos através de uma busca sistematizada, no intuito de compreender a real importância, as consequências da carência e os potenciais benefícios da suplementação de MgT.

2 METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão integrativa de literatura com uma abordagem descritiva e qualitativa. Este tipo de revisão combina dados tanto da literatura teórica quanto da empírica, abrangendo uma ampla gama de objetivos, que incluem a definição de conceitos, a revisão de teorias e evidências existentes, bem como a análise de questões metodológicas específicas relacionadas ao tópico de interesse (Souza; Silva; Carvalho, 2010). A pesquisa por artigos foi conduzida entre fevereiro de 2023 e abril de 2024, utilizando as bases de dados da National Library of Medicine (NIH/PubMed) e Google Scholar, com os descritores: "magnésio", "magnésio l-treonato", "efeitos", "cognição", "deficiência", "magnesium l-threonate", "deficiency" e "cognition".

O processo desta revisão incluiu as seguintes etapas: definição do tema de interesse, definição de pergunta norteadora, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos, busca bibliográfica nas bases de dados selecionadas, análise dos estudos encontrados e redação dos resultados obtidos.

2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão utilizados para os artigos científicos são: estarem relacionados com o tema geral (efeitos do aumento ou redução do consumo de magnésio), com o tema específico (efeitos dos tipos específicos de Mg na cognição);

e com temas relativos aos temas principais, que por sua vez, agregam para a melhor compreensão dos termos utilizados em outros artigos. Os trabalhos científicos relacionados aos temas principais, para os fins desta revisão, são de intervenção ou transversais. Revisados por pares, dentro de um espaço amostral de tempo menor que 5 anos, e com detalhamento dos métodos e testes utilizados na pesquisa. Deficiências metodológicas foram avaliadas durante a revisão; artigos sem detalhamento da metodologia, dosagens e tipo de magnésio utilizado foram excluídos da análise.

Os critérios de exclusão são: não relacionar-se com o tema geral, com o tema específico, nem com demais temas relevantes à compreensão do assunto; estudos que não exploraram os efeitos do magnésio nos sintomas cognitivos como desfecho primário; estudos pré-clínicos em vitro, revisões anteriores e coorte; falta de clareza e transparência na descrição metodológica da pesquisa ou na exposição dos resultados obtidos.

Palavras-chave: Magnésio; Magnésio L-treonato; Efeitos; Cognição; Deficiência; magnesium l-threonate; deficiency; cognition.

2.2 BASES DE DADOS

2.2.1 PubMed

Ao pesquisar o termo "magnésio" no banco de dados PubMed apareceram 121 871 resultados. Em seguida a pesquisa foi limitada a artigos publicados entre o ano de 2019 até o ano de 2024 e a apenas testes randomizados controlados, obteve-se 409 resultados. Dispostos em ordem de relevância e revisão pelos pares, em 40 páginas de resultados, apenas os artigos até a página 20 foram avaliados, ou seja, metade deles. Foram avaliados os títulos para aferir os estudos que se relacionam com o assunto de interesse desta revisão, resultando no destaque de 16 artigos. Em seguida, ao pesquisar os termos em inglês "magnesium deficiency cognition" buscando por estudos publicados entre 2019 a 2024, achou-se 28 resultados. Destes, a partir da análise dos títulos, 8 artigos foram selecionados. Por fim, pesquisando o termo "magnesium l-threonate", ainda filtrando por artigos publicados dentro dos últimos cinco anos, obteve-se 19 resultados. Destes,

analisando os títulos para avaliar quais artigos se encaixam com os objetivos dessa revisão, 7 foram selecionados. No total, portanto, foram selecionados para avaliação mais cuidadosa 31 artigos oriundos da base de dados PubMed.

2.2.2 Google Scholar

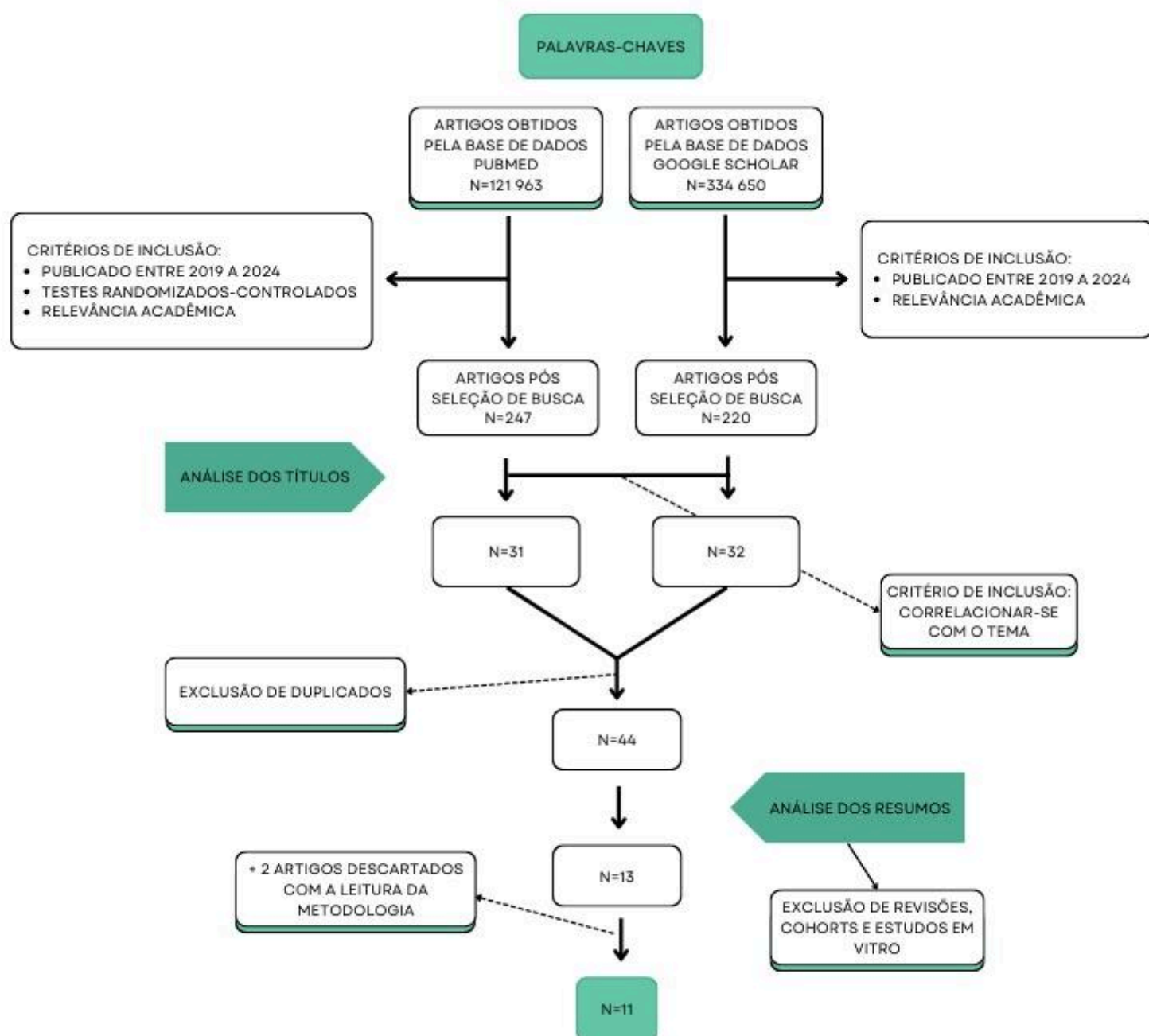
Ao pesquisar o termo "magnésio" no banco de dados Google Scholar apareceram 296 000 resultados. Sendo a pesquisa limitada a artigos publicados entre o ano de 2019 até o ano de 2024 e revisados por pares, apareceram então 15 600 resultados. Por falta de outros filtros disponíveis foi adicionado então o termo "cognição", aparecendo 10 900 resultados. Dispostos em ordem de relevância e revisão pelos pares, apenas os artigos até a página 12 foram avaliados (10 por página) para seleção dos mais relevantes. Revisados os títulos, foram selecionados de acordo com os critérios de seleção iniciais 6 artigos. Em seguida, ao pesquisar os termos em inglês "magnesium deficiency cognition" buscando por estudos publicados entre 2019 a 2024, achou-se 16 900 resultados. Destes, sendo ordenados por nível de relevância, foram analisados os títulos dos artigos até a página 5, sendo 11 artigos selecionados. Por fim, pesquisando o termo "magnesium l-threonate", ainda filtrando por artigos publicados dentro dos últimos cinco anos, obteve-se 971 resultados. Ordenados por grau de relevância, foram analisados os títulos das publicações até a página 5, sendo 15 artigos selecionados. No total foram selecionados para avaliação mais cuidadosa 32 artigos oriundos da base de dados Google Scholar.

2.3 SELEÇÃO FINAL

No total absoluto entre os bancos de dados buscados obteve-se um montante de 63 publicações, que incluíam pesquisas pré-clínicas em vivo e casos-controle e revisões anteriores. Inicialmente, via o software de gerenciamento de bibliografia Zotero, todos os artigos duplicados foram excluídos totalizando 44 artigos. A leitura dos resumos de cada publicação foi feita, quando necessário também a introdução, para avaliar o grau de correlação do estudo com o tema da revisão e o nível de relevância. Para fins de redução da amostra foram excluídos artigos de revisão de

literatura anteriores, coortes e estudos em vitro. Ficando a amostra com 13 artigos para leitura completa. Destes ainda foram excluídos 2 que não abordaram de modo direto os efeitos do Mg na cognição, totalizando 11 artigos para esta revisão. O **fluxograma 1** apresenta as etapas de seleção dos artigos.

Figura 1 - Fluxograma da seleção.



Fonte: Elaborada pela autora(2024).

3 RESULTADOS

Ao todo foram obtidos 456 613 resultados de busca, e após aplicados os devidos critérios de inclusão e de exclusão, 11 estudos foram considerados elegíveis. Revisados os 11 artigos, sendo a maioria de estudos em ratos (54,6%), devido ainda haver uma carência de estudos em humanos investigando os potenciais da suplementação com MgT. A maioria deles testou os efeitos da suplementação com Mg ou da carência do mineral via alimentação, com enfoque nos sintomas de natureza cognitiva, especialmente memória e comportamentos de padrão deprimido e/ou ansioso. Também buscaram avaliar os níveis de Mg²⁺ no líquido cefalorraquidiano e sua correlação com o estado cognitivo geral, já que estudos recentes têm apontado para o nível de Mg²⁺ cerebral como marcador de saúde neurológica e cognitiva mais confiável do que o plasmático (Sitzia *et al.*, 2020). Os estudos feitos em humanos também deram maior enfoque sobre esses três parâmetros avaliativos: memória, depressão e ansiedade. Outros potenciais benefícios à saúde da ingestão de magnésio também foram abordados mas sem a mesma incidência, por isso não serão o enfoque nesta revisão que objetiva avaliar os efeitos mais diretos na cognição e saúde neurológica especificamente.

Quadro 1 - Objetivos, número da amostra e achados dos artigos analisados.

TÍTULO DO ESTUDO	AUTORES/ ANO DE PUBLICAÇÃO	OBJETIVO DO ESTUDO	RESULTADOS	N
Elevation of brain magnesium with Swiss chard and buckwheat extracts in an animal model of reduced magnesium dietary intake	Bassem F. El-Khodor; Karma James; Qing Chang; Wei Zhang; Yvette R. Loiselle; Chinmayee Panda; Taleen Hanania; 2021	Explorar o efeito da redução moderada de curto prazo na ingestão de Mg na dieta em ratos adultos; investigar a eficácia de mistura rica em Mg de extratos de acelga e trigo sarraceno em elevar o Mg ²⁺ cerebral em comparação a outros tipos comumente suplementados.	O magnésio cerebral foi mais sensível a uma redução moderada e de curto prazo na ingestão dietética de Mg do que o esperado; o extrato vegetal rico em Mg teve resultados semelhantes ao MgT.	N=56-60
A Magtein®, Magnesium L-Threonate, Based Formula Improves Brain Cognitive Functions in Healthy Chinese Adults	Chengxiang Zhang, Qi Hu, Shifen Li, Feifei Dai, Wen Qian, Susan Hewlings, Ting Yan, Yubang Wang; 2022	Investigar mudanças na performance de funções cognitivas de chineses adultos e saudáveis com a suplementação de Magtein®PS.	O grupo experimental se saiu significativamente melhor em todos os testes cognitivos após 30 dias de suplementação com Magtein® (MgT). Houve associação positiva com a idade; maior a idade, maior o efeito.	N=102

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	Xin Zhou, Zhuo Huang, Jun Zhang, Jia-Liang, Chen, Pei-Wen Yao, Chun-Lin Mai, Jie-Zhen, Mai, Hui Zhang, Xian-Guo Liu; 2021.	Testar a hipótese de que OXA induz déficits emocionais e de memória pela ativação da sinalização TNF- α /NF- κ B via redução de Mg ²⁺ no cérebro e determinar se a suplementação de Mg por L-TAMS oral pode prevenir a deficiência de Mg ²⁺ e os déficits de memória/emocionais induzidos por OXA.	O medicamento anti-câncer reduziu os níveis de Mg ²⁺ no soro e cerebral; identificou-se redução da memória de curto prazo e comportamentos de padrão depressivo e ansioso nos ratos não suplementados. A suplementação com MgT impediu tais sintomas no grupo suplementado.	N=32
Effect of magnesium and vitamin B6 Supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: Post-hoc analysis of randomised controlled trial	Lionel Noah, Louise Dye, Béatrice Bois DeFer, André Mazur, Gisèle Pickering, Etienne Pouteau; 2021.	Observar se a suplementação de magnésio melhora a ansiedade, depressão e a percepção de qualidade de vida e se há benefícios na adição complementar de vitamina B6.	Não houve diferença significativa de melhora na maioria dos testes entre os grupos suplementados com Mg + B6 e Mg apenas. Houve melhora significativa com o uso de Mg.	N=264
Magnesium-L-threonate alleviate colonic inflammation and memory impairment in chronic-plus-binge alcohol feeding mice	Chang Liu, Yuliang Cheng, Yahui Guo, He Qian. 2021.	Analisar os efeitos da suplementação de MgT em ratos em uso de alimento alcoólico, no que tange saúde intestinal, cognição e perfil inflamatório.	Todos os parâmetros avaliados obtiveram resultados significativamente melhores com o uso MgT em relação ao grupo em uso de álcool apenas. O MgT demonstrou potencial protetivo contra os efeitos negativos do uso crônico de álcool.	N=24
Magnesium-L-threonate treats Alzheimer's disease by modulating the microbiota-gut-brain axis	Wang Liao, Jiana Wei, Chongxu Liu, Haoyu Luo, Yuting Ruan, Yingren Mai, Qun Yu, Zhiyu Cao, Jiaxin Xu, Dong Zheng, Zonghai Sheng, Xianju Zhou, Jun Liu. 2024.	Investigar os efeitos do MgT na microbiota intestinal e na melhora dos sintomas da doença de Alzheimer em ratos.	Os déficits cognitivos foram melhorados pelo uso do MgT. Também houve melhora significativa da memória. O grupo tratado com MgT exibiu níveis significativamente mais baixos de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α e IL-1 β , e níveis aumentados da citocina anti-inflamatória IL-10	N=15
Essential Roles of Nutrient Factors in Learning and Memory	Satoshi Kida; 2022.	Investigar os efeitos da deficiência e da suplementação de vitamina B1, vitamina A, magnésio, lactobacillus e triptofano na cognição	Deficiências hipocampo-dependentes de medo contextual, espaciais e de memórias de reconhecimento social foram observadas com 5 semanas de restrição da ingestão de Mg na dieta dos ratos. Nenhuma anormalidade amígdala-dependente foi observada, no entanto. A deficiência de Mg aumentou a expressão de um conjunto de genes relacionados a inflamação.	N=?

Intra-erythrocytes magnesium deficiency could reflect cognitive impairment status due to vascular disease: a pilot study	Clementina Sitzia, Michele Sterlicchio, Calogero Crapanzano, Elena Dozio, Elena Vianello, Massimiliano Marco Corsi Romanelli. 2020	Determinar o status de magnésio em pacientes que apresentam comprometimento cognitivo de origem vascular.	Pacientes com comprometimento cognitivo vascular apresentaram nível de magnésio intraeritrocitário menor do que indivíduos saudáveis de mesma idade. O magnésio plasmático resultou dentro do limite de referência em ambos os grupos.	N=48
Neurobehavioral and biochemical effects of magnesium chloride (MgCl ₂), magnesium sulphate (MgSO ₄) and magnesium-L-threonate (MgT) supplementation in rats: A dose dependent comparative study	Sadia Sadir, Saiqa Tabassum, Shaista Emad, Laraib Liaquat, Zehra Batool, Syeda Madiha, Sidrah Shehzad, Irfan Sajid, Saida Haider. 2019.	Comparar os efeitos comportamentais da suplementação oral de MgT com outros sais de Mg, focando no seu papel no sistema colinérgico e nos efeitos no estresse oxidativo, testando diferentes dosagens.	O Mg aumentou significativamente a função da memória e melhorou a capacidade de enfrentamento contra sintomas semelhantes aos da depressão em ratos, possivelmente melhorando a função colinérgica e o mecanismo antioxidante do cérebro. Sendo o MgT, entre todos os três diferentes sais de Mg, o que mostrou maiores efeitos.	N=60
Relationship between Whole-Blood Magnesium and Cognitive Performance among Chinese Adults	Zijian Lu, Ruikun He, Ying Zhang, Benchao Li, Fengping Li, Yu Fu, Shuang Rong. 2023.	Investigar a associação entre a concentração de magnésio no sangue e a prevalência de comprometimento cognitivo leve e a função cognitiva em adultos chineses.	A concentração de magnésio foi inversamente associada ao risco de CCL. O efeito não foi significativo abaixo dos 60 anos de idade. A concentração de magnésio nos participantes com CCL foi significativamente menor do que no grupo sem CCL. Uma alta concentração de magnésio foi positivamente correlacionada com a capacidade de atenção, execução e linguagem de adultos de meia-idade e idosos.	N=1006
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	Yanling Shen, Ling Dai, Haibo Tian, Runnan Xu, Fuying Li, Zhuohang Li, Jeremy Zhou, Liping Wang, Jianghui Dong, Liyuan Sun. 2019.	Verificar o efeito protetor do L-treonato de magnésio (MgT) no modelo de camundongo com sintomas induzidos de Doença de Parkinson.	Resultados indicam que o MgT pode atenuar significativamente os déficits motores induzidos pelo MPTP e lesões dos neurônios por DP, o que pode estar relacionado a sua capacidade de aumentar a concentração de Mg no LCR.	N=87

Fonte: Elaborada pela autora(2024).

3.1 PRINCIPAIS ASPECTOS AVALIADOS

3.1.1 Memória

Dos onze estudos revisados, oito testaram os efeitos de diferentes dosagens e sais de Mg, ou sua carência, na qualidade da memória de curto prazo em diferentes perfis amostrais, via testes padronizados de avaliação cognitiva. Em todos os oito identificou-se uma correlação positiva entre níveis séricos e cerebrais de Mg^{2+} mais altos e melhor desempenho nos testes de memória, tanto em modelos animais quanto em humanos. De fato, os efeitos mais notáveis do magnésio em todos os estudos parece ser na memória com correlação proporcional a idade: maior a idade, maior o benefício. Possivelmente isso se dê por um conjunto de fatores como: a natural queda na absorção de nutrientes com o avançar da idade, a redução da ingestão calórica e a incidência alta de doenças crônicas inflamatórias. Esse quadro pode levar a um estado de hipomagnesemia que é amplamente relacionado ao aumento da presença de citocinas inflamatórias, a exemplo da $TNF-\alpha/NF-\kappa B$, que induzem estados de disfunção cognitiva piorando a memória. Como ocorre nos casos com uso de medicamentos anticâncer nos quais medicamentos como Oxaliplatina dificultam a frequência nas sinapses CA3-CA1 e regulam negativamente a subunidade NR2B dos NMDARs no hipocampo (aumentando a susceptibilidade a dores), reduzem o Mg^{2+} presente no SNC e aumentam a presença das $TNF-\alpha/NF-\kappa B$. O uso concomitante do MgT junto ao OXA(*Oxaliplatina*), no entanto, inibiu os efeitos negativos apresentados pelo grupo Oxa apenas (Zhou *et al.*, 2020).

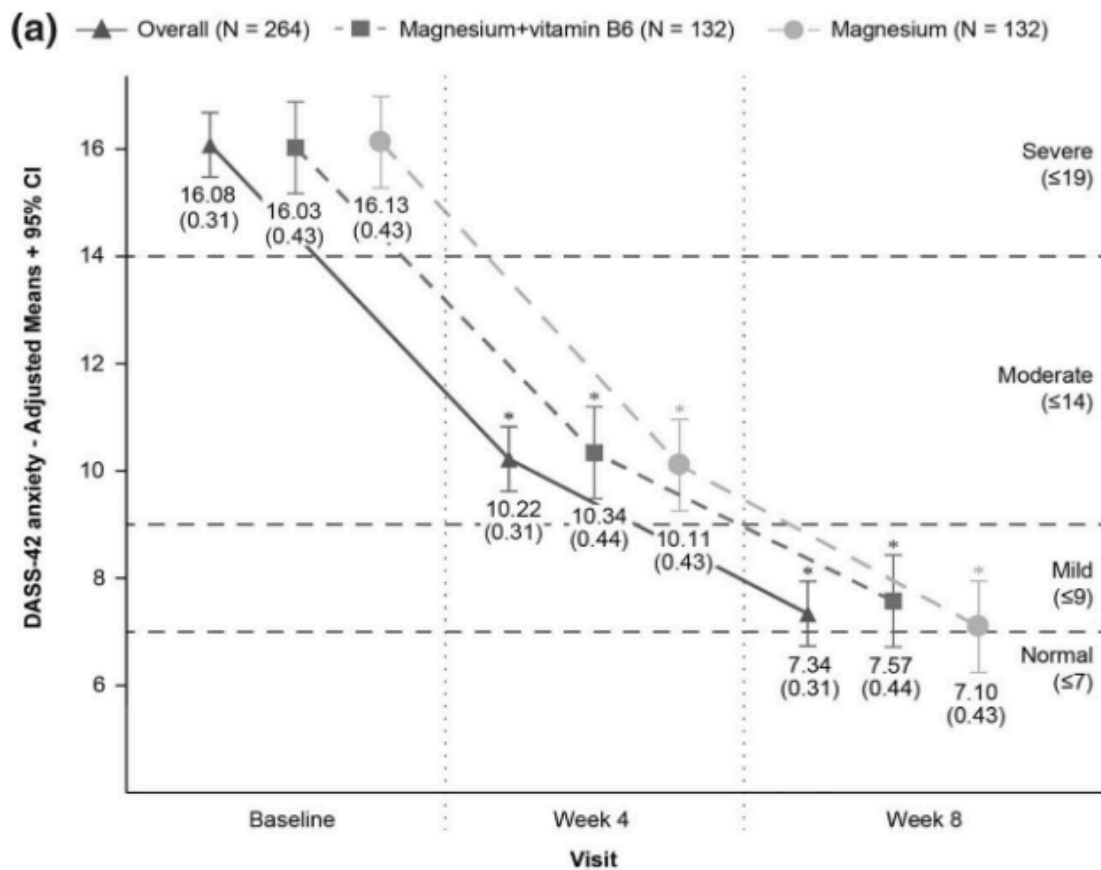
No estudo de Zhang *et al.* (2022), os testes de memória dirigida (DM), aprendizagem por associação pareada (PAL), recordação livre de imagens (FRP), reconhecimento de figuras sem sentido (RMF), memória de características de retrato (PFM) e quociente de memória (MQ) foram feitos antes de iniciar a suplementação de MgT (Magtein®PS) e 30 dias após. A melhora na performance dos participantes foi significativa, com aumentos de 4 até 20 pontos de diferença, enquanto no grupo controle não houve disparidade de resultados. Vale salientar que no caso deste estudo os participantes não tinham quadros de insuficiência cognitiva ou doenças pré-estabelecidas. Apesar de haver outros nutrientes presentes na suplementação oferecida, suas dosagens baixas sugerem um papel mais de sinergia entre os nutrientes do que de ação terapêutica.

3.1.2 Ansiedade e Depressão

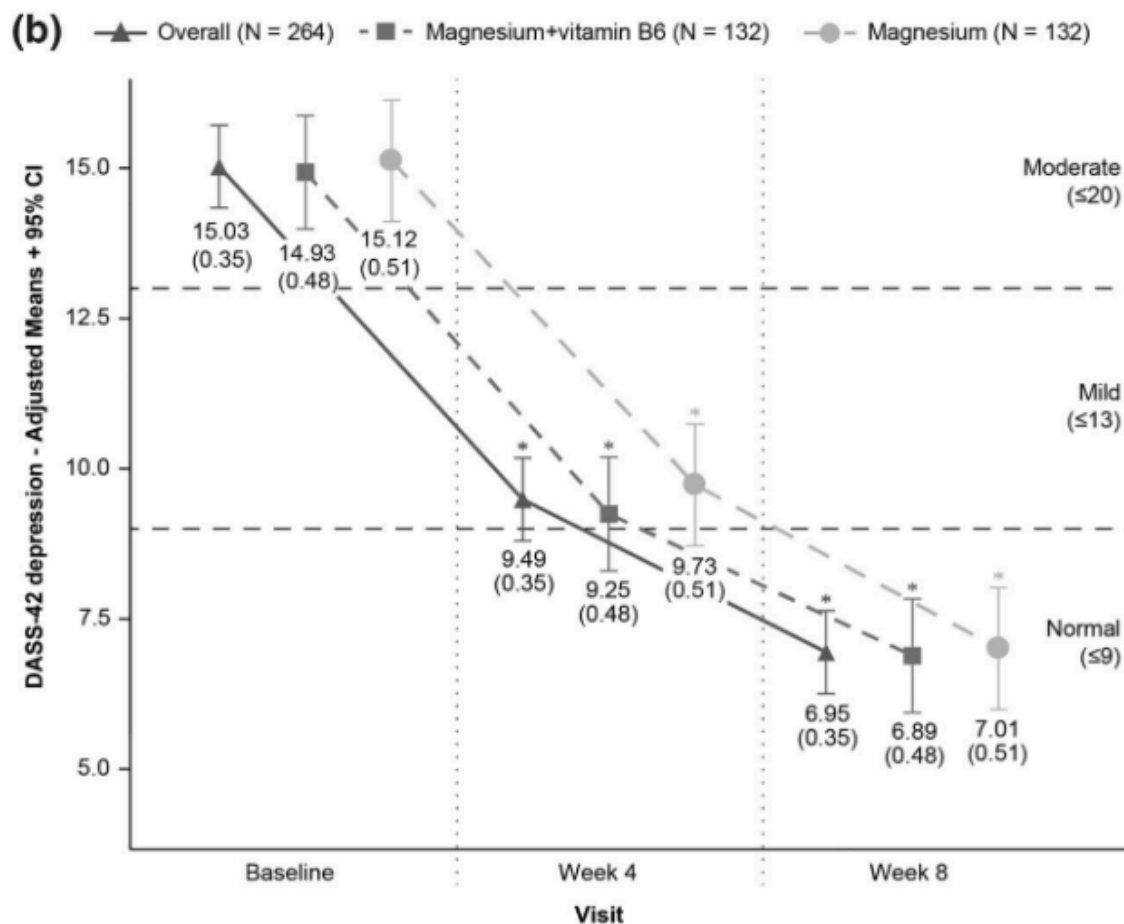
Quatro dos estudos citados observaram os efeitos do magnésio sobre comportamentos ansiosos e/ou depressivos. A carência de Mg através da ingestão dietética parece causar tais comportamentos em ratos sem que seja necessária uma restrição intensa. Ao passo que a suplementação resultou em melhora nas avaliações de bem estar e sensação ansiosa/depressiva nos participantes dos estudos com humanos. Investiga-se a hipótese que a ativação dos mesmos receptores e citocinas responsáveis pelo decréscimo cognitivo relacionado à memória também tenham efeito estressante do SNC e causem sintomas semelhantes aos da ansiedade e depressão. Concomitantemente, o Mg modula a atividade do GABA no cérebro já que os íons de magnésio podem ocupar os receptores GABA agindo como agonistas do receptor para ajudar a facilitar a neurotransmissão, tendo assim um efeito calmante ou anti-estressor (Mills, 2021).

No estudo do Noah *et al.* (2020), tanto o grupo suplementado com MgT+B6 como o grupo suplementado apenas com MgT, saíram da classificação de sintomas de ansiedade e depressão severa para, ao final das oito semanas da intervenção, a classificação normal. Também é interessante observar que em ambos os grupos no teste de saúde mental e qualidade de vida melhoraram significativamente sua percepção de bem-estar mental e físico. A vitamina B6 somada ao magnésio parece aumentar ainda mais a percepção de capacidade física a partir da quarta semana e demonstrou uma diferença positiva relevante no desempenho emocional dos participantes. De fato os efeitos mais notáveis foram nos testes de ansiedade e depressão cujo magnésio se mostrou o fator de maior peso no resultado, como é possível observar nos gráficos abaixo:

Gráfico 1 - Teste de ansiedade.



Fonte: Noah *et al*, 2020.

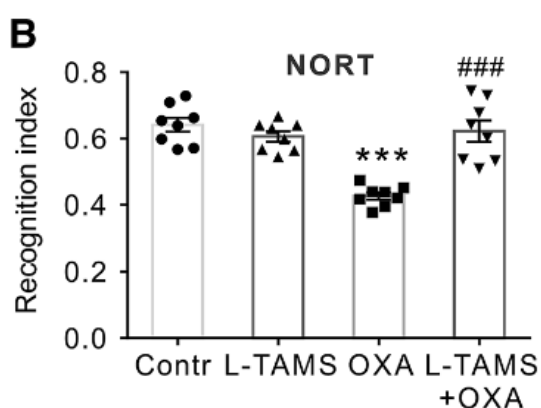
Gráfico 2 - Teste de depressão.

Fonte: Noah *et al.*, 2020.

Já no experimento com ratos do Khodor *et al.* (2021) os animais mantidos em uma dieta moderada em Mg mostraram sinais de comportamento semelhante a ansiedade, conforme avaliado no teste do labirinto em cruz elevado. O grupo da dieta levemente restrita em Mg mostrou uma diminuição significativa na porcentagem de tempo gasto nos braços abertos ($p = 0,0089$, $n = 60$) e na porcentagem de entradas nos braços abertos ($p = 0,0307$, $n = 60$) em comparação aos animais mantidos na dieta controle ($n = 14$); sinalizando o aumento do comportamento ansioso. Do mesmo modo que citado anteriormente com relação a inibição dos efeitos colaterais na memória do medicamento anti-câncer OXA pelo uso do MgT, Zhou *et al.* (2020) observou-se os mesmos resultados nos testes para avaliar comportamento de característica ansiosa e depressiva. Todos os grupos sob uso exclusivo do OXA obtiveram resultados piores do que o grupo controle, e todos

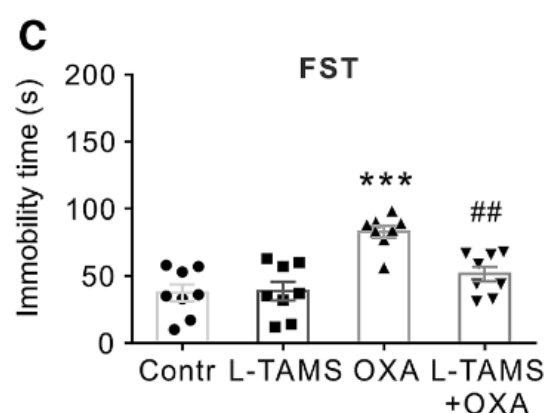
os grupos sob uso de OXA+MgT obtiveram resultados tecnicamente iguais aos do grupo controle. A quantidade de tempo imóvel (comportamento de característica depressiva) no grupo OXA ficou em torno do dobro de tempo do grupo controle, enquanto que o grupo OXA+MgT, apesar de mais tempo em relação ao controle, não teve diferença tão relevante. Sendo assim, o uso crônico da suplementação de MgT nos ratos em uso do OXA virtualmente revertem os efeitos colaterais negativos do medicamento.

Gráfico 3 - Índice de reconhecimento.



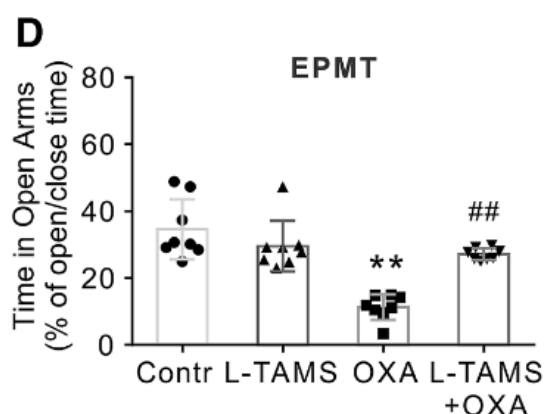
Fonte: Zhou *et al*, 2020.

Gráfico 4 - Tempo imóvel.



Fonte: Zhou *et al*, 2020.

Gráfico 5 - Tempo de braços abertos.

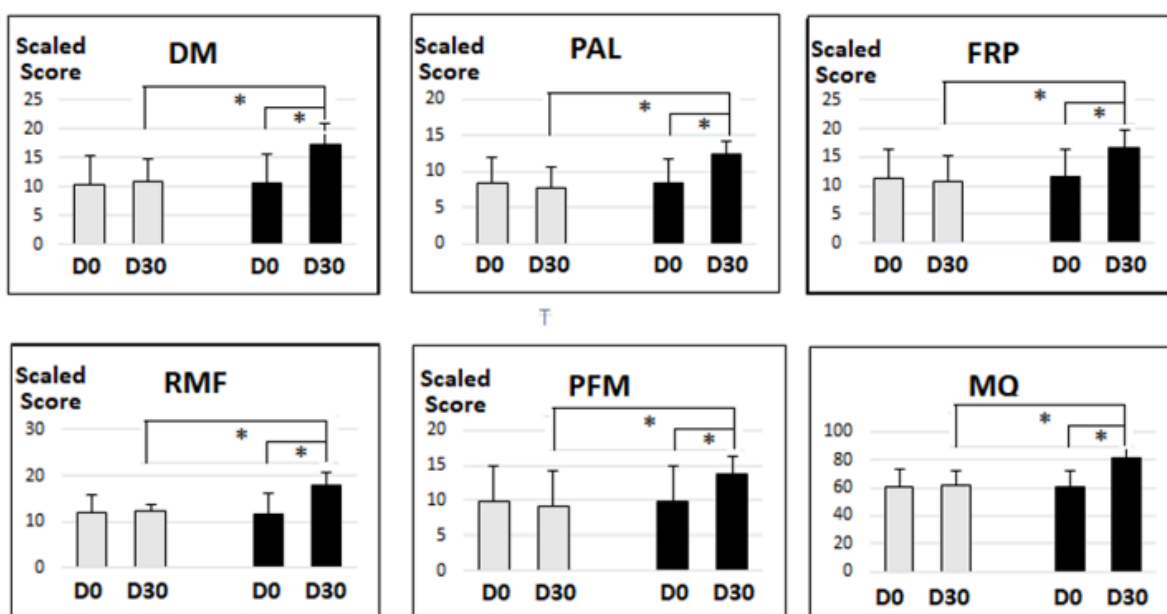


Fonte: Zhou *et al*, 2020.

4 DISCUSSÃO

A finalidade desta revisão foi fornecer uma visão integrada e compreensiva dos estudos mais recentes sobre o magnésio e seu papel na saúde mental e cognitiva, investigando o potencial da suplementação do MgT, que vem sendo atribuído como forma mais vantajosa de suplementação de magnésio com o objetivo de alcançar benefícios de cognição e emocionais. Tais atribuições estão ainda em fase de testes para maior robustez de evidência científica e, até o presente momento, a maioria das investigações têm corroborado para essa percepção de benefício. No estudo de Zhang *et al.* (2022), em todos os testes de avaliação cognitiva o grupo suplementado obteve significativa melhora nos resultados após 30 dias de intervenção, como é possível observar nos gráficos abaixo:

Gráficos 6 a 11 - **DM**: memória dirigida; **PAL**: aprendizagem por associação pareada; **FRP**: recordação livre de imagens; **RMF**: reconhecimento de figuras sem sentido; **PFM**: retrato possuindo memória; **MQ**: quociente de memória.



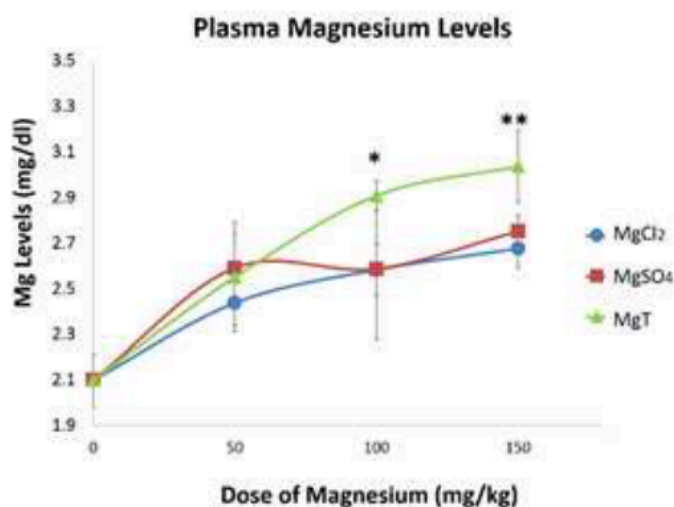
Fonte: Zhang *et al.*, 2022.

As consequências da carência do mineral também foram testadas apontando para uma perceptível piora do quadro clínico com restrição dietética, como mostra o estudo com ratos do Khodor *et al.* (2021). Nele também observou-se que, após os sintomas de déficit de memória e comportamentos de padrão ansioso/depressivo

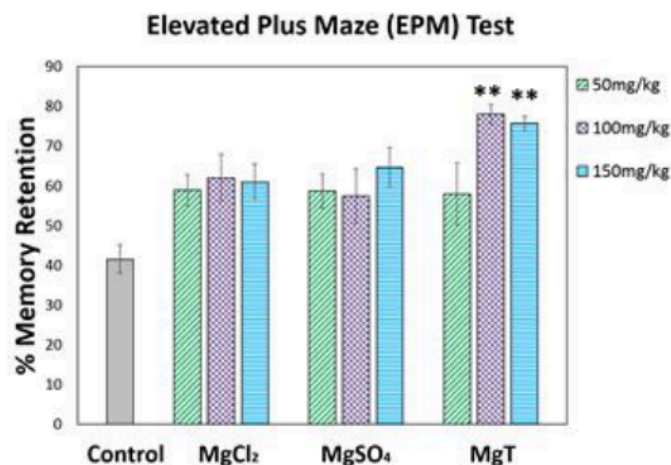
causados pela restrição dietética estarem instalados, o mesmo período de suplementação não conseguiu reverter o quadro. Questiona-se se o uso por tempo prolongado poderia vir a reverter os sintomas causados pela restrição dietética ou se haveria necessidade de uma dosagem mais alta. No entanto, nos estudos em humanos a melhora de quadros severos aparece de modo significativo em torno de um mês de uso e segue ascendente durante o mês seguinte.

Um achado interessante do estudo de Khodor foi que tanto a suplementação com MgT como com os extratos de acelga e trigo sarraceno obtiveram sucesso em elevar o Mg^{2+} cerebral, ao passo que outros tipos de sais de magnésio via suplementação não apresentaram eficácia relevante para tal finalidade. O que leva a crer que a carência de Mg na alimentação não consegue ser totalmente contornada via suplementação com a maioria dos suplementos disponíveis, e que a fonte alimentar segue sendo imprescindível também pelo fator de saúde do TGI que influencia diretamente o grau de absorção do magnésio. No entanto, o MgT parece ser uma opção terapêutica eficiente para gerar essa elevação mais rápida do Mg^{2+} cerebral via suplementação.

Essa eficiência maior do MgT em relação à outros tipos de suplementação de Mg disponíveis foi apontada de modo claro no estudo com ratos do Sadir *et al* (2019), no qual foram testados o cloreto de magnésio ($MgCl_2$), o sulfato de magnésio ($MgSO_4$) e o MgT. Um detalhe, no entanto, é que até 50mg/kg de dosagem não houve diferença significativa entre os grupos suplementados com cada tipo de Mg nem em aumentar os níveis plasmáticos, nem na melhora dos resultados no teste de memória. No entanto, nos testes com 100mg/kg e 150 mg/kg há uma relevante vantagem do MgT em relação ao $MgCl_2$ e ao $MgSO_4$. É importante salientar que todos os grupos obtiveram vantagem em relação ao grupo controle nos testes de cognição.

Gráfico 12 - Níveis plasmáticos de Mg.

Fonte: Sadir *et al*, 2019.

Gráfico 13 - Retenção de memória.

Fonte: Sadir *et al*, 2019.

Um dos pontos mais importantes que é diferencial na literatura recente em contraste com muitos dos estudos mais antigos, que por vezes não conseguiam identificar correlação significativa entre os níveis de magnésio avaliados e os seus supostos benefícios, é a análise do Mg²⁺ cerebral(ou do fluido cefalorraquidiano). O Mg no sangue e nos glóbulos vermelhos representa apenas uma pequena parte do total de Mg no corpo (cerca de 0,3% para o Mg sérico, enquanto o Mg eritrocitário equivale a 0,5% a 1,5% da reserva total)(Bonfante *et al.*, 2021). Sendo assim os níveis assimilados por essas vias de teste podem não corresponder aos níveis absolutos e a nível do tecido neural. Ao passo que para correlacionar efeitos na cognição e na saúde mental faz-se necessária a presença ou carência relevante do mineral a nível de SNC.

Os achados de Sitzia *et al.* (2020) são ao mesmo tempo que preocupantes, esclarecedores. Já que não havia diferença significativa nos níveis de Mg plasmático entre os pacientes com e sem comprometimento cognitivo, estando ainda todos dentro dos valores de referência adotados pelas principais instituições de saúde e *guidelines*. Sendo o índice de Mg²⁺ cerebral a única variante, cujos níveis eram de modo relevante mais baixos naqueles participantes com comprometimento cognitivo e mais altos nos participantes saudáveis cognitivamente. Com esses novos dados jogando luz sobre os prováveis mecanismos por trás das correlações observadas, hipóteses mais específicas e estudos mais precisamente desenhados podem ter feitos para melhorar a compreensão do assunto, este tendo grande potencial

benéfico para a saúde da população geral bem como nos casos de patologias pré-instaladas.

Os padrões alimentares contemporâneos ocasionam dietas naturalmente pobres em Mg. Dietas ricas em gorduras, sal, cafeína ou álcool podem interferir na absorção de Mg ou causar sua perda. Vegetais de folhas verdes, grãos integrais e nozes são fontes significativas de magnésio. A produção agrícola atual contribui para o problema ao usar quantidades insuficientes de magnésio em seus fertilizantes, tornando o solo cronicamente pobre em Mg, além de empregar técnicas de crescimento acelerado que diminuem o teor de magnésio dos alimentos (Samadian; Dalili; Jamalian, 2016). Tendo a restrição dietética de Mg, mesmo que moderada, efeitos de impedimento cognitivo e agravamento de comportamentos depressivos e ansiosos, que têm aumentado exponencialmente sua incidência na população mundial, num cenário cultural de queda da ingestão diária dos alimentos ricos no mineral, se faz urgente maiores investigações sobre o assunto em busca de sanar uma provável crise nutricional subnotificada.

5 CONCLUSÕES

Foi observada uma disparidade de resultados ao correlacionar os níveis de magnésio sérico e eritrocitário, sendo o Mg^{2+} cerebral a forma mais confiável para identificar deficiências associadas a sintomas cognitivos e comportamentais. A deficiência de Mg^{2+} cerebral está associada à manifestação de sintomas como perda de memória recente, dificuldades cognitivas gerais e comportamento ansioso e depressivo. O magnésio L-treonato mostrou-se eficaz na elevação rápida dos níveis de Mg^{2+} cerebral, ocasionando melhoria da cognição e do humor. Embora parte dos mecanismos de regulação e proteção tecidual promovidos pelo magnésio esteja esclarecida, ainda há lacunas a serem preenchidas.

6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Por se tratar de artigo de revisão integrativa, não se faz necessário submeter este trabalho a nenhum comitê de ética.

Declaração de conflito de interesse: O autor declara não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

ARANCIBIA-HERNÁNDEZ, YL; *et al.* Antioxidant/anti-inflammatory effect of Mg²⁺ in coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Medical Virology**, v.32: e2348, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rmv.2348>.

BONFANTE, L.H. *et al.*; Dosagem do magnésio eritrocitário: qual o seu real valor? **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 31: e-31504, 2021.

CAO, Y.; *et al.*; Magnesium Intake and Sleep Disorder Symptoms: Findings from the Jiangsu Nutrition Study of Chinese Adults at Five-Year Follow-Up. **Nutrients**, v. 10, n 10, p.1354, 2018.

EI-KHODOR, B.F.; *et al.*; Elevation of brain magnesium with Swiss chard and buckwheat extracts in an animal model of reduced magnesium dietary intake, **Nutritional Neuroscience**, v. 25:12, p. 2638-2649, 2022.

KIDA, SATOSHI; *Essential Roles of Nutrient Factors in Learning and Memory*, **J Nutr Sci Vitaminol**, v. 68, p. 17-19, 2022.

LIAO, W.; WANG. *Magnesium-L-threonate treats Alzheimer's disease by modulating the microbiota-gut-brain axis*. **Neural Regeneration Research**, v. 19, n. 10, p. 2281-2289, 2024.

LIU, C.; *et al.*; Magnesium-L-Threonate Alleviate Colonic Inflammation and Memory Impairment in Chronic-plus-Binge Alcohol Feeding Mice. **Brain Research Bulletin**, v. 174 p.184–93, 2021.

LU, Z.; *et al.* Relationship between Whole-Blood Magnesium and Cognitive Performance among Chinese Adults. **Nutrients**, v. 15, p. 2706, 2023.

MILLS, D. J.; *The Aging GABAergic System and Its Nutritional Support*. **Journal of nutrition and metabolism**, Article ID 6655064, 25 Apr. 2021.

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 and Health**, v. 37, p. 1000-1009, 2021.

SADIR, S.; *et al.* Neurobehavioral and Biochemical Effects of Magnesium Chloride (MgCl₂), Magnesium Sulphate (MgSO₄) and Magnesium-L-Threonate (MgT) supplementation in rats: a dose dependent comparative study. **Pak. J. Pharm. Sci.**, v. 32, n. 1, p. 277-283, jan. 2019.

SAMADIAN, F.; DALILI, N.; JAMALIAN A.; *Lifestyle Modifications to Prevent and Control Hypertension*. **Iran J Kidney Dis.**, v. 10, n.5, p. 237-263, 2016.

SHEN, YANLING; *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. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 15, p. 3143-3153, 2019.

SITZIA, C. *et al.* Intra-erythrocytes magnesium deficiency could reflect cognitive impairment status due to vascular disease: a pilot study. *Journal of Translational Medicine*, v. 18, p. 458, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02645-w>.

SLUTSKY, I.; *et al.* Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium; **Neuron**, v. 65, n. 2, p. 165–177, 2010.

SHEN, Y.; *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. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 15, p. 3143–53, 2019.

WANG, J.; *et al.* Magnesium L-Threonate Prevents and Restores Memory Deficits Associated with Neuropathic Pain by Inhibition of TNF- α . **Pain Physician**, v. 16, n. 9, p.E563-E575, 2013. Disponível em: <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=16&page=E563>.

XU, T., *et al.* Oral Application of Magnesium- L -Threonate Attenuates Vincristine-Induced Allodynia and Hyperalgesia by Normalization of Tumor Necrosis Factor- α /Nuclear Factor-KB Signaling. **Anesthesiology**, v. 126, n. 6, p. 1151–68, 2017..

YAMANAKA, R., SHINDO, Y., OKA, K.; *Magnesium Is a Key Player in Neuronal Maturation and Neuropathology*. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n.14, p. 3439, 2019. Disponível em:<https://doi.org/10.3390/ijms20143439>.

ZHANG, C. *et al.* Magtein®, Magnesium L-Threonate, -Based Formula Improves Brain Cognitive Functions in Healthy Chinese Adults. **Nutrients**, v. 14, p. 5235, 2022.

ZHOU, X.; *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**, v. 37, n.1, p. 55–69, jan. 2021.