



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS- UNIFAL- MG
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação
Av. Jovino Fernandes Sales, 2600 – Alfenas-MG – CEP 37133-840
<http://www.unifal-mg.edu.br/ppgcr/>



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

PAULO ROBERTO DA SILVA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM CLORETO DE MAGNÉSIO NA
ATIVIDADE ELÉTRICA ENCEFÁLICA E QUALIDADE DE VIDA DE
INDIVÍDUOS COM DEPRESSÃO: UM ESTUDO PILOTO**

ALFENAS – MG

2022



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS- UNIFAL- MG
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação
Av. Jovino Fernandes Sales, 2600 – Alfenas-MG – CEP 37133-840
<http://www.unifal-mg.edu.br/ppgcr/>



PAULO ROBERTO DA SILVA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM CLORETO DE MAGNÉSIO NA
QUALIDADE DE VIDA E ATIVIDADE ELÉTRICA ENCEFÁLICA DE
INDIVÍDUOS COM DEPRESSÃO: UM ESTUDO PILOTO**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências da Reabilitação.

Linha de pesquisa: Processo de avaliação, prevenção e reabilitação das disfunções neurológicas, cardiorrespiratórias, vasculares e metabólicas.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Maria dos Reis

Co-orientador: Dr. Edvaldo José Rodrigues Cardoso

ALFENAS – MG

2022

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Unidade Educacional Santa Clara

Silva, Paulo Roberto da.

Efeito da suplementação com cloreto de magnésio na atividade elétrica encefálica de indivíduos com depressão: um estudo piloto : estudo piloto / Paulo Roberto da Silva. - Alfenas, MG, 2022.

51 f. : il. -

Orientador(a): Luciana Maria dos Reis.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2022.

Bibliografia.

1. Depressão. 2. Suplementação de magnésio. 3. Encefalograma . 4. Reabilitação . I. Reis, Luciana Maria dos , orient. II. Título.

PAULO ROBERTO DA SILVA**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM CLORETO DE MAGNÉSIO NA QUALIDADE DE VIDA E ATIVIDADE ELÉTRICA ENCEFÁLICA DE INDIVÍDUOS COM DEPRESSÃO: ESTUDO PILOTO**

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre Ciências da Reabilitação pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Avaliação e Intervenção em Ciências da Reabilitação.

Aprovada em: 14 de dezembro de 2022

Profa. Dra. Luciana Maria dos Reis
Instituição: Universidade Federal de Alfenas UNIFAL-MG

Profa. Dra. Tereza Cristina Carbonari de Faria
Instituição: Universidade Federal de Alfenas UNIFAL-MG

Profa. Dra. Andreia Maria Silva Vilela Terra
Instituição: Universidade Federal de Alfenas UNIFAL-MG



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Maria dos Reis, Professor do Magistério Superior**, em 14/12/2022, às 14:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tereza Cristina Carbonari de Faria, Professor do Magistério Superior**, em 15/12/2022, às 08:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andreia Maria Silva Vilela Terra, Professor do Magistério Superior**, em 15/12/2022, às 13:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0881930** e o código CRC **5F636FAA**.

Dedico este trabalho aos meus pais e minha esposa.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, que em sua infinita misericórdia tem cuidado de mim e de minha família, cuidando de cada detalhe, nunca me desamparando;

Agradeço a minha esposa Talita de Souza Santos, que me apoiou muito nesta trajetória, sempre me incentivando e tendo paciência comigo;

Aos meus pais, Maria José e Paulo Afonso, que fizeram de tudo para me dar uma educação de qualidade;

À Dra. Luciana Maria dos Reis, amiga e orientadora do estudo;

À Carla Patrícia Teixeira pelo apoio, amizade, dedicação e ajuda no decorrer do trabalho;

À Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG) e ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação (PPGCR), pela oportunidade e apoio;

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e da Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG por intermédio do Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação

RESUMO

A depressão é um distúrbio afetivo caracterizado por sintomas emocionais e físicos que causam grande impacto na qualidade de vida de milhões de pessoas no Brasil e no mundo. A assimetria nas bandas alfa do córtex pré-frontal tem sido apontada como marcador psicofisiológico da depressão e estudos apontaram desequilíbrio inter-hemisférico com atividade alfa maior no hemisfério frontal direito em comparação com o esquerdo em indivíduos com depressão. A suplementação de Magnésio (Mg) pode agir positivamente no sistema nervoso e tem sido estudada como um recurso de fácil acesso na redução dos sintomas depressivos. Entretanto, não foram encontrados registros de possíveis alterações na atividade elétrica encefálica por meio da suplementação de Mg em indivíduos com depressão. O presente estudo teve como objetivo investigar o efeito da suplementação oral de Mg nas bandas alfa do córtex pré-frontal e na qualidade de vida de indivíduos com diagnóstico clínico de depressão. Trata-se de um estudo piloto randomizado controlado, realizado com 16 voluntários com diagnóstico clínico de depressão, de ambos os sexos em atendimento na Clínica de Especialidades Médicas da Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL – MG. Os indivíduos foram randomizados aleatoriamente em dois grupos, sendo grupo controle (GC), que recebeu tratamento farmacológico com antidepressivo padrão de acordo com as indicações médicas e grupo intervenção (GI), o qual foi suplementado com 250 mg de cloreto de magnésio (MgCl₂), 250 mg de cloreto de magnésio (MgCl₂), 2 vezes por dia, diariamente, por um período de 2 meses associado ao antidepressivo padrão. A caracterização da amostra foi feita por meio de dados como idade, sexo e medicamentos em uso. Foram realizadas análises entre tempos e entre grupos para os dados de qualidade de vida, avaliados pelo *Short-Form Health Survey* (SF-36) e para dados de atividade alfa de regiões frontais direita e esquerda por meio de registros eletroencefalográficos. Conclui-se que a suplementação de Mg foi capaz de melhorar a qualidade de vida no que se refere aos aspectos emocionais, bem como modificar a atividade alfa encefálica em indivíduos com diagnóstico clínico de depressão.

Palavras-chave: Depressão, Suplementação de Magnésio, Eletroencefalograma, Reabilitação.

ABSTRACT

Depression is an affective disorder characterized by emotional and physical symptoms that have a major impact on the quality of life of millions of people in Brazil and worldwide. Asymmetry in the alpha bands of the prefrontal cortex has been identified as a psychophysiological marker of depression and studies have shown interhemispheric balance with greater alpha activity in the right frontal hemisphere compared to the left in patients with depression. Magnesium (Mg) supplementation can act positively on the nervous system and has been treated as an easily accessible resource to reduce depressive symptoms. However, no records were found of possible changes in brain electrical activity through Mg supplementation in individuals with depression. The present study aimed to investigate the effect of oral Mg supplementation on alpha bands of the prefrontal cortex and on the quality of life of individuals with a clinical diagnosis of depression. This is a randomized controlled pilot study, carried out with 16 volunteers with a clinical diagnosis of depression, of both sexes, in attendance at the Medical Specialties Clinic of the Federal University of Alfenas - UNIFAL - MG. Individuals were randomly randomized into two groups, the control group (CG), which received pharmacological treatment with standard antidepressants according to medical guidelines, and the intervention group (IG), which was supplemented with 250 mg of magnesium chloride (MgCl₂), 250 mg of magnesium chloride (MgCl₂), 2 times a day, daily, for a period of 2 months associated with the standard antidepressant. The characterization of the sample was carried out using data such as age, sex and medication in use. Analyzes were carried out between times and between groups for quality of life data, assessed by the Short-Form Health Survey (SF-36) and for alpha activity data from the right and left frontal regions through electroencephalographic recordings. It is concluded that Mg supplementation was able to improve the quality of life with regard to emotional aspects, as well as modify the alpha brain activity in individuals with a clinical diagnosis of depression.

Keywords: Depression, Magnesium Supplementation, Electroencephalogram, Rehabilitation.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 TRANSTORNO DE DEPRESSÃO.....	16
2.2 ATIVIDADE ELETRICA ENCEFÁLICA NA DEPRESSÃO.....	19
2.3 SUPLEMENTAÇÃO DE MAGNÉSIO.....	20
3 OBJETIVOS	24
3.1 OBJETIVO GERAL	24
3.2OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
4 METODOLOGIA.....	25
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	25
4.2 LOCAL DO ESTUDO.....	25
4.3 SUJEITO DA PESQUISA.....	25
4.4 CRITÉRIO DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	25
4.5 INTERVENÇÃO.....	26
4.6 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO.....	26
4.6.1SHORT-FORM HEALTH SURVEY (SF36)	26
4.6.2 REGISTRO DA ATIVIDADE ELÉTRICA ENCEFÁLICA.....	27
4.7 ASPECTO ÉTICOS.....	28
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
5- RESULTADOS	29
6- DISCUSSÃO.....	34
7-CONCLUSSÃO.....	37
6 REFERÊNCIAS.....	38
7 APÊNDICES E ANEXOS	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Eletrodos no escalpo e representação do sinal captado pelo EEG -----	19
Figura 2. Sinopse do estudo conforme as diretrizes para o relato de ensaios clínicos randomizados - CONSORT 2010-----	29
Figura 3: Potência relativa na atividade de banda alfa em regiões frontais direita e esquerda para os grupos controle e intervenção-----	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Recomendação Nutricional para Mg de acordo com o estágio de vida -----23

Tabela 2: Características da amostra-----30

Tabela 3: Comparação entre tempos e entre grupos da qualidade de vida avaliada pela SF-36----31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DB - depressão bipolar

TOC - transtorno obsessivo-compulsivo

TERP - síndrome de estresse pós-traumático

SCZ - esquizofrenia

TEA - transtornos do espectro do autismo

ID - deficiência intelectual

TDAH - transtorno de déficit de atenção / hiperatividade

MG - magnésio

EGG - exame de eletroencefalograma

ND - Não definido

UL - limite superior tolerável de ingestão

EAR - necessidade média estimada

RDA - Recomendação dietética recomendada

CIARC - Centro de Inclusão, Avaliação, Reabilitação e Capacitação

DMS V - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

SF – 36 - Short-Form Health Survey

CEP - Comitê de ética e pesquisa

GI – grupo intervenção

GC – grupo controle

1. INTRODUÇÃO

De acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)* (2013), a depressão é caracterizada por um grau de tristeza muito grave ou persistente, que pode interferir na rotina dos indivíduos acometidos, diminuindo o seu interesse ou prazer nas atividades diárias. Indivíduos que sofrem de depressão experimentam altos níveis de carga de doenças e significativa redução na qualidade de vida (KÜÇÜKA *et al*, 2018; RUSCONI, BATTAGLIOLI E VENTURIN, 2020), definida pela Organização Mundial da Saúde como a percepção do indivíduo de sua inserção na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (PEREIRA, TEIXEIRA E SANTOS, 2012).

Mais de 300 milhões de pessoas sofrem de depressão no mundo, aproximadamente 3,8% da população mundial (BRITO *et al*, 2022). No Brasil, 11,5 milhões de pessoas são atingidas por este transtorno, sendo caracterizado como o país mais depressivo do Continente Latino-Americano (SILVA *et al*, 2020; BRITO *et al*, 2022).

Além das alterações emocionais e comportamentais observa-se, em indivíduos com depressão, alterações nos registros da atividade elétrica encefálica. De forma particular, a assimetria nas bandas alfa do córtex pré-frontal tem sido apontada como marcador psicofisiológico da depressão e está relacionada aos déficits cognitivos aparentes em indivíduos com sintomas depressivos, principalmente nas funções executivas, quando é necessária a integração de informações e raciocínio (NITSCHKE, 1998; RYAN *et al*, 2006; OWERSE ALLEN, 2009; STEAWART *et al*, 2010; SEGRAVE *et al*, 2011 BRZEZICKA *et al*, 2016).

O tratamento da depressão é interdisciplinar e envolve diferentes abordagens como a psicoterapia (BARCELÓ-SOLER *et al*, 2019), a prática de atividade física (HELGADÓTTIR *et al*, 2015; TEIXEIRA *et al*, 2016) e outras abordagens como a estimulação elétrica (NITSCHKE *et al* 2008) e magnética (VOINESKOS *et al*, 2020) transcraniana. As abordagens com psicofármacos e procedimentos psicoterapêuticos complementares tem efeitos moderados e o risco de recaída é alto em muitos pacientes (KÜÇÜKA *et al*, 2018). Além disso, os efeitos colaterais dos medicamentos, a falta de crença na necessidade de tratamento e a incerteza sobre a eficácia dos medicamentos são fatores importantes para o comportamento não aderente dos pacientes psiquiátricos aos tratamentos disponíveis (MEHRALIAN *et al*, 2019).

Sabe-se que a abordagem nutricional apresenta importante função na prevenção e controle de sintomas em doenças psiquiátricas. De forma particular, o consumo de vegetais de folha verde escura, legumes, nozes, sementes e grãos integrais foi associado a menor chance de desenvolver depressão (ANJOM-SHOAE *et al*, 2018). Embora o componente exato deste mecanismo ainda seja desconhecido, sabe-se que esses alimentos são fontes de magnésio (Mg). O efeito do Mg no controle da depressão e ansiedade pode ser explicado por alguns mecanismos sendo, (1) o Mg como um elemento de rastreamento essencial pode atuar como cofator para a síntese e liberação de numerosas enzimas, neurotransmissores e hormônios necessários para funcionamento neuronal normal, (2) o Mg tem papel importante na estabilidade dos neurônios, por favorecer a estabilidade da membrana envolvida na liberação de neurotransmissores que afetam mensagens intracelulares e (3) devido a significativa associação entre marcadores inflamatórios e distúrbios psiquiátricos, os efeitos inibitórios do Mg na secreção de substâncias e marcadores inflamatórios podem ser outra razão para explicar sua relação com transtornos mentais (ANJOM-SHOAE *et al*, 2018).

Tarleton e colaboradores (2019), observaram que adultos com níveis séricos mais baixos de Mg apresentam maiores sintomas depressivos, sugerindo um mecanismo biológico para a eficácia da suplementação de Mg no tratamento da depressão. Segundo Kirkland, Sarlo e Holton (2018), o tratamento com suplementação oral de Mg, pode ser mais atraente para muitos pacientes com diagnóstico de depressão do que outras abordagens atualmente disponíveis, uma vez que as opções atuais de tratamento são limitadas por eficácia, custo, disponibilidade e aceitabilidade para os pacientes. Além disso, a obtenção de níveis séricos de Mg por meio da suplementação é segura, relativamente fácil e barata e pode ajudar a individualizar o tratamento (KIRKLAND, SARLO E HOLTON, 2018).

Estudos em modelos animais de depressão demonstram que o Mg exerce efeito antidepressivo (RYSZEWSKA-POKRASNIEWICZ *et al*, 2018), entretanto, os estudos clínicos voltados para a suplementação de Mg como forma de potencializar o tratamento de indivíduos com transtornos de depressão são escassos e não deixam claro o papel da suplementação de Mg no gerenciamento de sintomas (TARLETON *et al*, 2017).

Tendo em vista que as opções atuais de tratamento para depressão são limitadas por eficácia, custo, disponibilidade e aceitabilidade por parte dos pacientes, gerando efeito moderado e grande risco de recaída (KÜÇÜKA *et al*, 2018), que a suplementação oral de Mg apresenta marcante participação em muitas vias hormonais e de neurotransmissores envolvidos na regulação do humor de forma fácil, segura e amplamente disponível a toda população (ANJOM-SHOAE *et al*, 2018), bem como a escassez de estudos clínicos voltados

para a suplementação de Mg como forma de potencializar o tratamento de indivíduos com depressão, o presente estudo objetivou demonstrar os efeitos da suplementação de Mg em indivíduos com diagnóstico clínico de depressão.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Depressão

De acordo com o DSM-V (2013), a depressão é caracterizada por um grau de tristeza muito grave ou persistente, que pode interferir na rotina dos indivíduos acometidos, diminuindo o seu interesse ou prazer nas atividades diárias. Embora frequentemente compreendida de forma errônea como tristeza, a depressão se difere pela perda contínua de interesses e capacidade de reagir a estímulos externos. De fato, as mudanças no estado emocional começam a caracterizar-se como transtorno ou episódio depressivo quando há perda de certas capacidades de interação social, que vão além da tristeza associada (LUCIANO e FARJE, 2019).

Segundo Araújo *et al* (2020), a depressão constitui um grande problema de saúde pública, restringindo a capacidade física, mental e social dos indivíduos acometidos e apresentando-se como uma das principais causas de incapacidade do mundo. Este transtorno pode ocasionar enorme sofrimento, *déficit* no rendimento no trabalho ou na escola, isolamento social, grande risco de suicídio e de prejuízo na qualidade de vida (SILVA *et al*, 2020), definida pela Organização Mundial da Saúde como a percepção do indivíduo de sua inserção na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (PEREIRA, TEIXEIRA E SANTOS, 2012).

Mais de 300 milhões de pessoas sofrem depressão no mundo, aproximadamente 3,8% da população mundial (BRITO *et al*, 2022). Por ano, cerca de 800 mil pessoas vão a óbito por suicídio, sendo uma das principais causas de morte entre indivíduos jovens e grande maioria apresentando transtornos psiquiátricos como a depressão. No Brasil, 11,5 milhões de pessoas são atingidas por este transtorno, sendo caracterizado como o país mais ansioso e estressado do Continente Latino-Americano (SILVA *et al*, 2020; BRITO *et al*, 2022).

Segundo Minayo *et al* (2020), a prevalência de transtorno mentais em países de baixa e média renda vem aumentando devido principalmente aos casos simultâneos de ansiedade

e depressão. Além de afetarem profundamente a rotina dos indivíduos acometidos com consequente perda da qualidade de vida e produtividade, estes transtornos estão também associados ao aumento de risco para doenças cardíacas coronarianas, abuso de álcool e outras substâncias danosas a saúde, colocando a depressão como uma das condições que mais influencia a carga global de doenças relacionadas a saúde mental no mundo (MINAYO *et al*, 2020; BRITO *et al*, 2022).

Por se tratar de um problema de saúde pública de alta prevalência e amplamente relacionado à contextos ambientais, durante a pandemia por COVID-19 observou-se um aumento de 25 % dos casos de depressão no mundo (OMS, 2022). Uma das principais explicações para esse aumento é o estresse sem precedentes causado pelo isolamento social, restrições à capacidade de trabalhar e falta de envolvimento comunitário (OMS, 2022).

Segundo o DSM-V (2013), o diagnóstico de depressão é feito a partir da observação de pelo menos cinco dos sintomas caracterizados como diagnósticos, sendo que, (1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias e (2) interesse ou prazer marcadamente diminuídos em relação a todas ou quase todas as atividades, quase todos os dias, devem obrigatoriamente estar presentes. Os demais sintomas são: perda ou ganho de peso significativos, insônia ou sono excessivo, agitação ou lentidão psicomotora, fadiga ou perda de energia, sentir-se sem valor ou com culpa excessiva, habilidade reduzida de pensar ou se concentrar, pensamentos recorrentes sobre morte, pensamentos suicidas, tentativa de suicídio ou plano para cometer suicídio (DSM-V, 2013).

Ainda de acordo com o DSM-V, a depressão pode ser classificada como leve, moderada ou grave. Na depressão leve o indivíduo não apresenta complicações severas, sendo capaz de desenvolver suas atividades de vida normalmente; na depressão moderada o indivíduo apresenta dificuldades na realização de tarefas diárias; e na depressão grave observa-se sintomas psicóticos, com maior risco de morte através de suicídio, desnutrição ou desidratação (KARYOTAKI *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2020).

Segundo Pitsillou *et al* (2020), a depressão é uma doença multidimensional e heterogênea que pode se manifestar pela interação entre fatores biopsicossociais, comportamentais e genéticos, resultando em alterações no afeto, na cognição e nas funções neuronais.

Até o momento não existe uma teoria exata para explicar integralmente a patogênese e neurobiologia da depressão, nem biomarcadores biológicos confiáveis para seu diagnóstico. Os estudos atuais apontam algumas teorias como a Monoaminérgica; Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal e estresse; Vias de sinalização do Glutamato e Ácido gama-

aminobutírico (GABA); Neurotrofinas, neurogênese e neuroplasticidade; Inflamação; Eixo Microbiota-Intestinal-Cérebro e fatores genéticos (BOAS et al., 2019; AVERINA et al., 2020; PITSILLOU et al., 2020; LI et al., 2021).

Sabe-se que o circuito neuronal responsável pelo controle emocional está diretamente envolvido com o chamado Sistema Límbico, constituído por estruturas encefálicas envolvidas na natureza afetiva dos impulsos sensoriais como hipocampo, amígdala, septo, tálamo, giro cingulado, fórnix e corpos mamilares (BARRETO, 2010; MACHADO, 2019). A estimulação de estruturas límbicas encefálicas faz com que as sensações sejam interpretadas como agradáveis ou desagradáveis produzindo reações diferentes envolvidas em um processo antagônico de recompensa ou punição (MACHADO, 2019).

Outro fator relevante é que, para que ocorra o funcionamento adequado do circuito neural envolvido com a regulação das emoções, é necessário que haja equilíbrio entre estímulos excitatórios e inibitórios. Este equilíbrio é dependente da ação de neurotransmissores como a serotonina (5-hidroxitriptamina- 5-HT). A 5-HT é sintetizada no sistema nervoso central, principalmente em neurônios localizados na ponte e no mesencéfalo do tronco encefálico e em células específicas do trato gastrointestinal (células enterocromafins). É armazenada em vesículas secretoras dos neurônios pré-sinápticos (neurônios serotoninérgicos) e liberada por exocitose durante a despolarização do neurônio, posteriormente se liga a receptores pós-sinápticos específicos atuando na estimulação de alguns neurônios e inibição de outros (VELOSO, 2018).

O tratamento da depressão é interdisciplinar e envolve diferentes abordagens como a psicoterapia (SEZINI; GIL, 2014; CLARKE et al, 2016; BARCELÓ-SOLER et al., 2019), a prática de atividade física (HELGADÓTTIR et al, 2015; TEIXEIRA et al., 2016), abordagem nutricional (ANJOM-SHOAE *et al*, 2018) e outras abordagens como a estimulação elétrica (NITSCHKE et al 2008) e magnética (VOINESKOS et al, 2020) transcraniana. Estas abordagens geralmente se concentram no efeito sobre os sintomas depressivos e na prevalência de remissão dos mesmos (CUIJPERS, 2019; ARTHUR *et al*, 2020).

As abordagens com psicofármacos e procedimentos psicoterapêuticos complementares tem efeitos moderados e o risco de recaída é alto em muitos pacientes (KÜÇÜKA *et al*, 2018). Além disso, os efeitos colaterais dos medicamentos, a falta de crença na necessidade de tratamento e a incerteza sobre a eficácia dos medicamentos são fatores importantes para o comportamento não aderente dos pacientes psiquiátricos aos tratamentos disponíveis (MEHRALIAN *et al*, 2019). De acordo com Cuijpers (2019), os antidepressivos clássicos

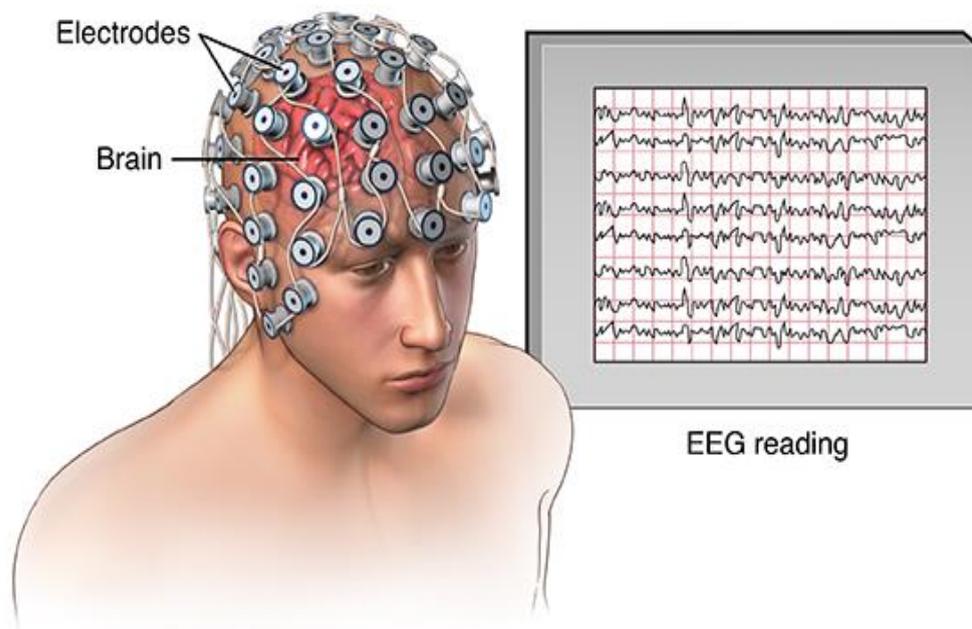
ainda não são adequados no tratamento da depressão devido aos inúmeros efeitos colaterais apresentados.

2.2 Atividade elétrica encefálica na depressão

Além da observação dos sintomas, o registro da atividade elétrica encefálica pode ser uma medida de avaliação em pacientes depressivos (SEGRAVE *et al*, 2011).

Através do exame de eletroencefalograma (EEG), realizado por meio da colocação de eletrodos no escalpo, é possível a visualização gráfica das correntes elétricas originadas no córtex cerebral (Figuras 1).

Figura 1: Eletrodos no escalpo e representação do sinal captado pelo EEG



Fonte: Figura adaptada de <https://i.imgur.com/ZrmxJRu.jpg>

A análise de EEG é caracterizada por variações de frequência que vão de 0,5 a 70 Hz, com amplitudes entre 20 e 100 μ V. Tais frequências são divididas em quatro subcategorias, identificadas pelas letras gregas: alfa (8 a 12 Hz), beta (12 – 35Hz), delta (1 a 4 Hz) e teta (4 – 8 Hz) (BATISTA *et al*, 2009). De forma particular, a frequência alfa está relacionada ao estado de relaxamento e redução da ansiedade durante a vigília e se encontra alterada em estados clínicos de depressão (BATISTA *et al*, 2009, BRZEZICKA *et al*, 2016).

De fato, a assimetria nas bandas alfa do córtex pré-frontal tem sido apontada como marcador psicofisiológico da depressão e relacionada aos déficits cognitivos aparentes em

indivíduos com sintomas depressivos, principalmente nas funções executivas, quando é necessária a integração de informações e raciocínio (NITSCHKE, 1998; RYAN et al, 2006; OVERSE ALLEN, 2009; STEAWART et al, 2010; SEGRAVE et al, 2011 BRZEZICKA *et al*, 2016).

Estudos apontaram desequilíbrio inter-hemisférico da atividade das ondas alfa, ou seja, atividade eletrofisiológica maior no hemisfério frontal direito em comparação com o esquerdo em indivíduos com depressão (JORGENSEN e KIM, 2006; BRUDER et al., 2008; HENRRINGTON et al., 2010; STEWART et al, 2010; BRUNONI et al., 2013; LIU et al., 2016; NELSON et al, 2018). A maior atividade hemisférica esquerda estará associada a características positivas tais como afeto positivo, motivação, bem-estar e uma capacidade forte de regular emoções; em contraste maior atividade hemisférica direita estará relacionada com sintomas depressivos (LIU et al., 2016; DEBENER et al., 2000).

2.3 Suplementação de Magnésio

Sabe-se que o Mg participa ativamente em vias, enzimas e neurotransmissores envolvidos na regulação do humor (TARLETON *et al.*, 2017; SARAIVA *et al*, 2019). Estudos apontam que os primeiros sintomas da deficiência de Mg são manifestações neurológicas e que a suplementação de Mg apresenta importante papel no tratamento de transtornos psiquiátricos (MLYNIIEC *et al*, 2014; BOYLE, LAWTON e DYE, 2017).

A suplementação com Mg pode ser eficaz na prevenção de algumas sequelas comportamentais de depressão e ansiedade e tem sido, deste muito tempo, proposta como ação terapêutica com evidência de efeitos estabilizadores do humor, principalmente quando associada à suplementação ou dieta rica em vitaminas do complexo B que, assim como o Mg, se apresentam esgotadas em situações de estresse e estão associadas à sua redução (BOYLE *et al*, 2017; MACÍAS-CARBALLO *et al*, 2021).

Em um estudo realizado por Rajizadeh, Mozaffar-khasravi e Yassini-Ardakani (2017), participantes com depressão e baixos níveis séricos de Mg receberam suplementação oral com 500mg de Mg, por oito semanas, apresentando melhora nos níveis séricos e nos sintomas depressivos, avaliados pelo Inventário de Depressão Beck II. De forma semelhante, Yaryet *al* (2016), mostraram que a ingestão de Mg na dieta por 4 dias reduziu o risco de depressão em homens de 42 a 61 anos.

Uma meta-análise de dezessete estudos confirmou a existência de associação entre a ingestão de Mg na dieta e depressão (LI, WANG E ZHANG, 2017). De forma semelhante,

em uma revisão sistemática de registros científicos sobre Mg em transtornos psiquiátricos, publicados de 2010 a 2020, Botturi et al (2020) avaliaram 32 artigos: 18 sobre Transtornos Depressivos (DD), quatro sobre Transtornos de Ansiedade (DA), quatro em Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), três em Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), um em Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), um em Esquizofrenia (SCZ) e um em Transtornos Alimentares (DE). Dentre os estudos sobre depressão analisados, doze destacaram resultados positivos do Mg em sintomas depressivos, sete mostraram correlação significativa entre valores reduzidos de Mg no plasma e depressão e dois demonstraram melhora dos sintomas depressivos após a ingestão de Mg. A partir das evidências disponíveis, os autores sugeriram que a suplementação com Mg pode ser benéfica em indivíduos com depressão, porém faz-se necessária a realização de novos ensaios clínicos com a utilização do Mg isolado ou em conjunto com fármacos antidepressivos, a fim de estabelecer um protocolo na reabilitação terapêutica desta condição clínica.

O Mg é barato, amplamente disponível e desprovido de efeitos colaterais em doses terapêuticas. Segundo Botturi et al (2020), a vasta gama de funções do Mg no sistema nervoso destaca o potencial caminho para a aplicação da suplementação com Mg como tratamento em transtornos de humor. Embora a associação entre Mg e depressão seja bem documentada, pouco se sabe sobre o seu papel como modificador da atividade elétrica encefálica.

No intuito de estimar a ingestão de nutrientes necessária para prevenir deficiências nutricionais e manter a saúde, são utilizados cálculos baseados em valores de referência. O modelo de Ingestão Dietética de Referência (*Dietary Reference Intakes- DRIs*) tem uma história rica, começando na década de 1940, com o desenvolvimento dos primeiros valores diários recomendados (*Recommended Dietary Allowance - RDAs*)(Yaktine and Ross 2019).

A necessidade média estimada (*Estimated Average Requirement -EAR*) é um valor de referência que corresponde à média da necessidade de um nutriente em um grupo de indivíduos saudáveis do mesmo sexo e estágio de vida. As RDAs derivam do EAR e devem atender às necessidades de um nutriente para 97% a 98% dos indivíduos saudáveis do mesmo sexo e estágio de vida. A ingestão adequada (*Adequateintake- AI*) é o valor de consumo recomendável baseado em levantamentos, determinações ou aproximações de dados experimentais, ou ainda de estimativas de ingestão de nutrientes para grupos de pessoas sadias (PADOVANI et al. 2006). Nem sempre o conjunto de informações sobre o nutriente é suficientemente para o estabelecimento de EAR, nesses casos, deve-se empregar o valor de AI, visto como possivelmente superior ao valor de RDA, mas sobre o qual ainda

há considerável incerteza. Sendo assim, o valor de AI é usado quando os valores de EAR ou de RDA não podem ser determinados (PADOVANI et al. 2006).

O maior nível de ingestão continuada (*Tolerable Upper Intake Level- UL*) de um nutriente corresponde ao nível que não coloca em risco a saúde da maior parte dos indivíduos, enquanto o termo ingestão tolerável caracteriza o maior nível de ingestão que pode, com grande probabilidade, ser tolerado biologicamente. Esse limite não é utilizado como nível de recomendação de ingestão de nutrientes por indivíduos saudáveis e, em níveis superiores às RDAs ou AIs, não traz benefícios (PADOVANI et al., 2006).

Planejar a ingestão de nutrientes para um grupo de pessoas é um trabalho complexo, sendo necessário selecionar os objetivos considerando a homogeneidade ou heterogeneidade do grupo em relação a gênero e idade, além de estimar metas de distribuição da ingestão usual com EAR e AI (VIEIRA *et al* 2008).

Além disso, deve-se levar em consideração possíveis fatores que possam afetar a absorção dos nutrientes após a ingestão. De forma particular, a absorção e excreção de Mg pode ser afetada por inúmeros fatores dietéticos e fisiológicos. Sabe-se que os valores da concentração plasmática de Mg são diferentes durante o dia, sendo que os valores a noite são maiores do que pela manhã. Estresse e acidose podem gerar liberação de Mg do compartimento intracelular e conseqüente aumento das suas concentrações no plasma, ocultando possíveis déficits existentes. Além disso, a baixa ingestão de Mg é compensada por sua liberação em diferentes compartimentos do corpo, de forma que, somente quando o depósito de Mg se esgota intensamente é que a sua concentração no plasma diminui. Portanto, uma concentração plasmática abaixo do valor de referência é apenas uma indicativa de um *déficit* de Mg, mas uma concentração plasmática dentro dos padrões de referência não exclui uma deficiência geral (JURGEN VORMANN, 2016).

Segundo Antonescu *et al* (2018), um corpo adulto (70 Kg) possui cerca de 25 g de Mg, sendo 30-40% encontrado em músculos e tecidos moles, 1% no fluido extracelular e o restante em ossos (50-60 %). Em rotinas clínicas, apenas as concentrações plasmáticas de Mg são determinadas, pois ainda não há teste laboratorial simples, rápido e preciso para determinar a quantidade de Mg corporal total em humanos (ANTONESCU *et al*, 2018).

Nos últimos 40 anos, a ingestão recomendada de Mg tem variado de 100 a 420 mg / dia, a EAR de 175 mg / dia e RDA de 250 mg / dia, para uma pessoa saudável de 70 kg (Tabela1). Embora estes sejam valores razoáveis para Mg, eles podem ser usados apenas como pontos de partida para avaliar a necessidade de Mg (NIELSEN, 2018).

Tabela 1- Recomendação Nutricional para Mg de acordo com o estágio de vida

Estágio de vida	UL(mg)	EAR (mg)	RDA (mg)
Bebes			
0-6 meses	ND	ND	30
7-12 meses	ND	ND	75
Crianças			
1-3 anos	65	65	80
4-8 anos	110	110	130
Homens			
09 - 13 anos	350	200	240
14-18 anos	350	340	410
19-30 anos	350	330	400
31-50 anos	350	350	420
51-70 anos	350	350	420
>70 anos	350	350	420
Mulheres			
09 - 13 anos	350	200	240
14-18 anos	350	300	360
19-30 anos	350	255	310
31-50 anos	350	265	320
51-70 anos	350	265	320
>70 anos	350	265	320
Gestantes			
Menos de 18 anos	350	335	400
19-30 anos	350	290	350
31-50 anos	350	300	360
Lactantes			
Menos de 18 anos	350	300	360
19-30 anos	350	255	310
31-50 anos	350	265	320

Fonte: (PADOVANI et al. 2006). ND=Não definido; UL = limite superior tolerável de ingestão; EAR = necessidade média estimada; RDA = Recomendação dietética recomendada

Diante do exposto e considerando a escassez de estudos clínicos voltados para a suplementação de Mg como forma de potencializar o tratamento de indivíduos com depressão, fez-se necessária a realização do presente estudo de forma a contribuir com a prática clínica no gerenciamento de sintomas depressivos por meio de um recurso de fácil acesso e com poucos efeitos adversos quando comparado ao tratamento farmacológico convencional.

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Investigar o efeito da suplementação oral de Mg nas bandas alfa do córtex pré-frontal e na qualidade de vida em indivíduos com diagnóstico clínico de depressão.

3.2. Objetivos Específicos

- Realizar a caracterização da amostra estudada;
- Avaliar antes e após a intervenção com suplementação de Mg e de forma comparativa entre grupos intervenção e controle:
 - 1- A qualidade de vida;
 - 2- A atividade elétrica encefálica relacionada às bandas alfa do córtex pré-frontal.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo piloto randomizado controlado paralelo

4.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado na Clínica de Especialidades Médicas da Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL – MG e no Centro de Inclusão, Avaliação, Reabilitação e Capacitação (CIARC) de Alfenas-MG.

4.3 Sujeitos da Pesquisa

A amostra foi composta por indivíduos adultos, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de depressão, que não haviam realizado suplementação de Mg anteriormente, selecionados na Clínica de Especialidades Médicas da Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL – MG e randomizados aleatoriamente em Grupo Intervenção (GI) e Grupo Controle (GC).

4.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo indivíduos adultos, com idade entre 18 e 60 anos, com diagnóstico clínico de depressão, segundo critérios do DSM-V, com uso estável de antidepressivo e sem nenhuma mudança no plano de tratamento para depressão nos últimos 2 meses. Foram excluídos indivíduos que apresentassem outras condições clínicas psiquiátricas associadas ou outras patologias clinicamente instáveis, que fizessem abuso de álcool e/ou substâncias ilícitas ou uso de medicamentos conhecidos por interagir com Mg, que apresentassem doença gastrointestinal, que estivessem grávidas ou tentando engravidar e/ou com cirurgia planejada para os próximos 6 meses.

4.5 Intervenção

Os pacientes foram randomizados em dois grupos pelo próprio pesquisador por meio do aplicativo *ResearchRandomizer* (www.randomizer.org), não havendo sigilo de alocação. O GC foi orientado a continuar com o uso de antidepressivos, conforme orientação e indicação médica, enquanto o GI fez uso associado de antidepressivos e suplementação oral de Mg por meio da ingestão oral de dois comprimidos de 250 mg de cloreto de magnésio (MgCl₂), 2 vezes por dia, diariamente, por um período de 2 meses (TARLETON, 2017). O MgCl₂ foi escolhido por sua alta biodisponibilidade e tolerabilidade em comparação com outros sais (TARLETON, 2017).

Os participantes do grupo intervenção foram adicionados a um grupo de WhatsApp, a partir do qual puderam ser acompanhados e recebiam lembretes diários para o uso da suplementação.

4.6 Instrumentos de Avaliação

Inicialmente foi realizado levantamento de dados para caracterização da amostra por meio de anamnese com perguntas previamente elaboradas pelos pesquisadores. Posteriormente, os indivíduos dos GC e GI foram submetidos, antes e após o tratamento, ao Registro da Atividade Elétrica Encefálica, com a finalidade de visualização gráfica das correntes elétricas originadas no córtex cerebral frontal e aplicação do instrumento *Short-Form Health Survey* (SF-36), para avaliação da qualidade de vida.

4.6.1 *Short-Form Health Survey* (SF-36)

O *Short-Form Health Survey* (SF-36) é um instrumento de avaliação genérica de saúde e qualidade de vida, de fácil aplicação e interpretação. É constituído por 36 questões, que abrangem oito componentes sendo, (1) capacidade funcional, (2) aspectos físicos, (3) dor, (4) estado geral da saúde, (5) vitalidade, (6) aspectos sociais, (7) aspectos emocionais e (8) saúde mental. Outro ponto importante é que esse instrumento avalia tanto os aspectos negativos (doença), quanto positivos (bem-estar) do indivíduo avaliado (WARE; GANDEK; IQOLA PROJECT GROUP, 1994).

4.6.2 Registro da Atividade Elétrica Encefálica

Foi utilizado o equipamento de Eletroencefalograma e Mapeamento Cerebral (*Meditron Vertexsc 823*, modelo SSC 823).

Seguindo as recomendações da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (2017), para diferenciar as áreas dos hemisférios cerebrais, utilizou-se números pares no hemisfério direito (Fp2, F4, F8, C4, P4, T4, T6 e O2) e ímpares no esquerdo (Fp1, F3, F7, C3, P3, T3, T5 e O1). Os eletrodos da linha média receberam a denominação Z (z de zero), sendo eles: Fz, Cz, ePz. Os eletrodos auriculares foram chamados A1 a esquerda e A2 a direita.

Os participantes foram orientados um dia antes do exame a não utilizar nenhum cosmético no cabelo e, durante o exame, foram orientados a retirar objetos de metal e em seguida permanecerem deitados em posição confortável, favorecendo o relaxamento. Antes de começar o mapeamento, foram marcados os pontos onde os eletrodos seriam colocados.

Para colocação dos eletrodos no escalpo foi utilizado o sistema 10-20 de EEG e montagem bipolar longitudinal. Considerando as distâncias entre as pregas auriculares esquerda e direita, os números de 10 e 20 correspondem às percentagens das distâncias entre cada ponto relativamente às medidas totais referidas. Este método permite a definição de 19 localizações de eletrodos, sendo que as posições são definidas por letras e números, identificando o lobo e o hemisfério em que se localizam. Deste modo, as letras F, T, C, P e O representam os lobos frontal, temporal, central, parietal e occipital. Embora não exista o lobo central, utiliza-se a designação para fins de reconhecimento universal; as letras A, Pg e Fp designam os lóbulos das orelhas, a região nasofaríngea e o pólo frontal, respectivamente. Os números pares referem-se a posições no hemisfério direito e os números ímpares a eléctrodos localizados no hemisfério cerebral esquerdo (MALMIVUO e PLONSEY, 1995; WANCHAI, 2012).

Os registros tiveram duração de cerca de 15 minutos e foram realizados com o participante acordado com os olhos parcialmente fechados e em ambiente de penumbra, sendo orientado a permanecer imóvel e o mais relaxado possível. As gravações de EEG foram visualmente inspecionadas quanto a quaisquer artefatos e as amostras com artefatos foram rejeitadas para processamento posterior. Foram usados para análise o primeiro, quinto décimo e décimo quinto minutos de sinal limpo após a rejeição de artefatos. A atividade alfa esquerda e direita (8–12 Hz) foi obtida de pares de eletrodos correspondentes para as áreas frontais (hemisfério direito Fp1- F7- F3 e hemisfério esquerdo – Fp2, - Fz- F4 – F8). O

índice de assimetria das ondas alfas foi calculado pelo aplicativo *Medilab* 2017 e dados foram agrupados e analisados.

4.7 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alfenas (CAAE 46815120.3.0000.5142) (ANEXO I) e seguiu as normas éticas da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), com o compromisso de respeitar a integridade e autonomia dos participantes.

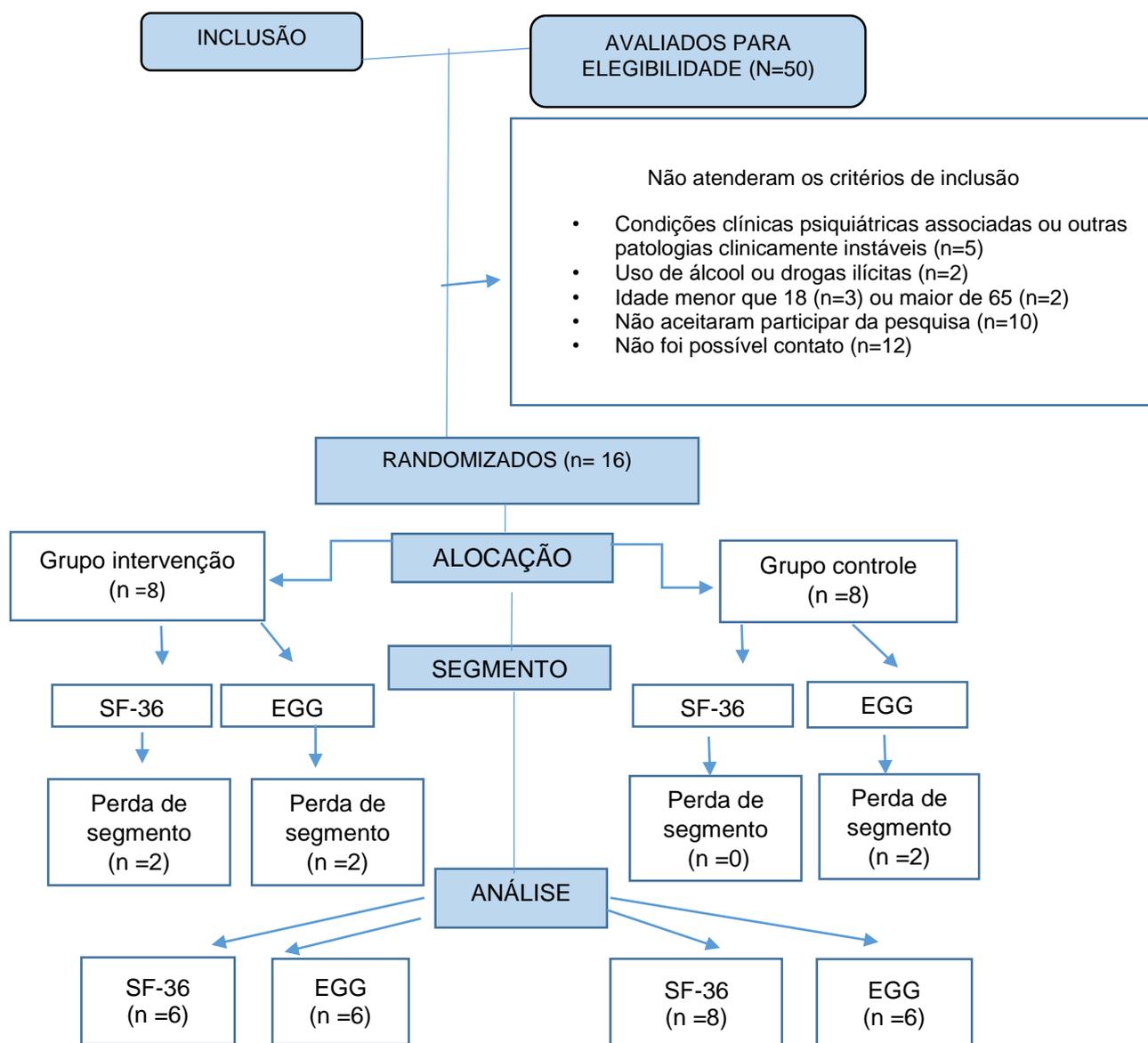
4.8 Análise Estatística

A estatística descritiva foi utilizada para caracterização da amostra. Foi realizado o teste de *Shapiro Wilk* para determinar a normalidade dos dados e o pressuposto de homogeneidade de variância foi avaliado por meio do teste de Levene. Em seguida, foram utilizados o teste de *Mann-Whitney* para comparação entre tempos e entre grupos. Foram realizados procedimentos de *bootstrapping* (1.000 re-amostragens; 95%IC BCa) para se obter maior confiabilidade dos resultados, corrigir desvios de normalidade da distribuição da amostra e diferenças no tamanho amostral, bem como apresentar intervalo de confiança de 95% para as diferenças entre as médias (HAUKOOS e LEWIS (2005)). Todas as análises foram executadas pelo programa estatístico SPSS (versão 20.0) por um pesquisador independente não envolvido diretamente com o estudo. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. O poder da amostra e o tamanho do efeito foram calculados por meio do software GPOWER 3.1, adotando-se alfa de 0,05 post hoc.

5- RESULTADOS

Foram avaliados para elegibilidade 50 indivíduos com diagnóstico clínico de depressão em janeiro de 2022. Destes, 34 foram excluídos após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos para a seleção da amostra. Foram alocados pelo autor de forma aleatória, 16 voluntários nos grupos intervenção (n=8) e controle (n=8), conforme fluxograma a seguir (Figura 2). Os dois grupos foram acompanhados por 2 meses (março a maio de 2022)

Figura 2: Sinopse do estudo conforme as diretrizes para o relato de ensaios clínicos randomizados - CONSORT 2010



Fonte: SCHULZ; ALTMAN; MOHER (2010)

A tabela 2 mostra os dados utilizados para caracterização da amostra. Foi observada média de idade de 34,5 para o grupo controle e 43,37 para o grupo intervenção, não sendo observada diferença significativa entre os grupos para esta variável e para a variável sexo, sendo os voluntários do sexo feminino em sua totalidade no grupo controle e em sua maioria (87,5%) no grupo intervenção. Para a variável medicamentos em uso, foi verificada diferença entre os grupos ($p=0,04$), com o grupo controle apresentando utilização de maior variedade e combinação medicamentosa.

Tabela 2: Características da amostra

Variáveis	GC (n=8)	GI (n=8)	valor de P
Idade (M±DPM)	34,5 ± 14,67	43,37± 11,63	0,23
Sexo (%)	F 8-100% M-0	F 7 – 87,5% M 1 – 12,5 %	0,21
Medicamentos (%)	1 = 1-12,5 2 = 4- 50 3 = 1- 12,5 4 = 1- 12,5 5 = 1- 12,5 Total = 100%	1 = 5- 62,5 2 = 3- 37,5 Total =100%	0,04

Legenda: GC: grupo controle; GI: grupo intervenção; M: média; DPM: desvio padrão da média; F: sexo feminino; M: sexo masculino; Medicamentos: 1= inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, 2= inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina e benzodiazepínicos, 3= biguanidas, 4= benzodiazepínicos, 5= inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina e barbitúricos.
Teste de *Mann-Whitney*.

Na avaliação da qualidade de vida, a análise estatística mostrou significância nos aspectos emocionais. Foi observada diferença entre os grupos na pré-intervenção com o grupo controle apresentando maior média referente aos aspectos emocionais em comparação com o grupo intervenção. A diferença entre as médias foi de -9,48 e o intervalo de confiança -16,98 a -1,98. Trata-se, portanto, de uma diferença verdadeira, uma vez que o zero não se encontra no intervalo de confiança. Para este resultado o tamanho do efeito foi alto (1,35), porém o poder da amostra foi baixo (0,71).

Após a suplementação de MgCl₂ o grupo intervenção apresentou significância na comparação entre tempos, com aumento da média referente ao escore alcançado em aspectos emocionais. A diferença entre as médias foi de -3,57 e o intervalo de confiança -8,60 a 1,46, sendo considerada uma diferença não verdadeira (erro tipo I). O tamanho do efeito para este resultado foi médio (0,54) e o poder da amostra baixo (0,26).

Não foi observada diferença estatística nos demais itens da SF-36.

Tabela 3: Comparação entre tempos e entre grupos da qualidade de vida avaliada pela SF-36

Variáveis	Grupo				Valor de p entre tempos		Valor de p entre grupos	
	Pré-Intervenção		Pós-intervenção		GI	GC	GI/GC Pré-intervenção	GI/GC Pós-intervenção
	GI (n =6) IC 95%	GC (n =8) IC 95%	GI (n =6) IC 95%	GC (n =8) IC 95%				
Capacidade funcional	85,±12,71 71,65-98,34	86,62±10,60 77,75-95,49	85,83±10,75 74,54-97,12	83,50±12,0 72,28-94,28	0,317	0,317	0,599	0,896

Limitação por aspecto físico	0	0	0	0	1,000	1,000	1,000	1,000
Dor	80,50 ±12 68,23-93,43	77,31 ±19,92 60,65-93,97	80,50±12,64 67,22-93,77	78,68±19,4 62,01-95,36	0,785	0,180	1,000	0,845
Estado geral de saúde	59,33 ±15,53 42,97-75,69	58,37 ±19,19 42,33-74,41	59 ±12,93 45,43-72,56	58±16,75 43,98-72,01	1,000	0,854	0,649	0,948
Vitalidade	57 ±11,93 44,47-69,52	60 ±13,40 48,79-71,20	59,66 ±10,70 48,42-70,90	62,37±7,46 56,13-68,61	0,465	0,892	0,557	0,392
Aspecto sociais	69,16 ±7,35 61,44-76,89	64,50 ±5,55 59,85-69,14	67,50 ±6,12 61,07-73,92	62,25±4,83 58,20-66,29	0,157	0,141	0,114	0,120
Aspectos emocionais	38,43 ±4,26 33,95-42,91	47,91 ±8,92 40,44-55,37	42±5,09 33,64-47,35	48,41±9,59 40,38-56,43	0,043	0,157	0,035	0,193
Saúde mental	53,50±3,93 49,36-57,63	54 ±4,24 50,45-57,54	56,33 ±2,94 53,24-59,42	54,50±7,19 48,48-60,51	0,102	0,673	0,948	0,329

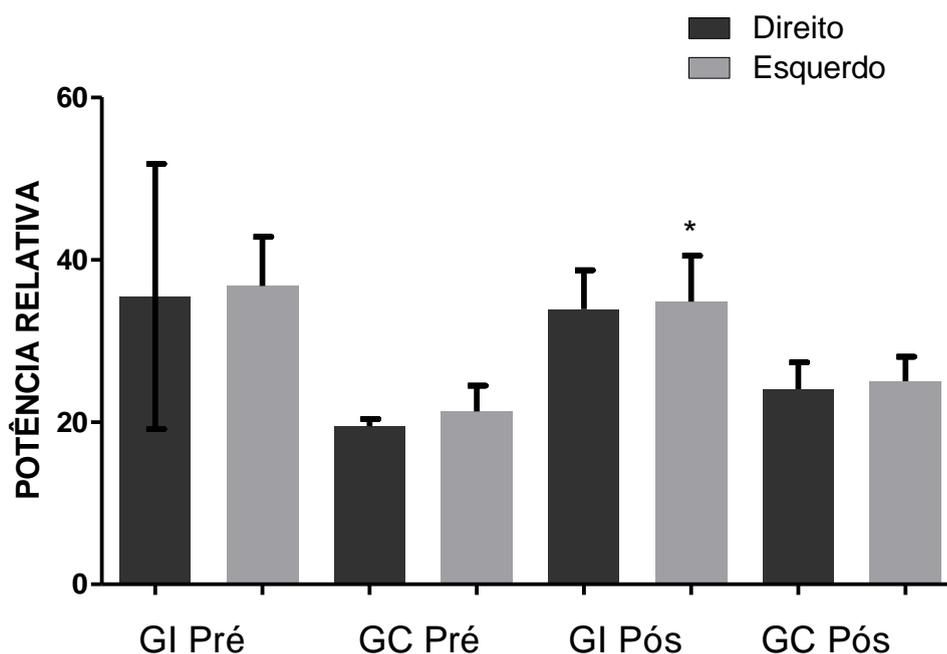
Legenda: GC = grupo controle; GI = grupo intervenção. Teste de *Mann-Whitney*

A figura 3 mostra os resultados de potência relativa na atividade de banda alfa em regiões frontais direita e esquerda para os grupos controle e intervenção. A análise estatística mostrou diferença entre grupos para a potência relativa esquerda, com maior média observada no grupo intervenção em comparação com o controle após a suplementação. A diferença entre médias foi de 13,48 e o intervalo de confiança 2,90 a 42,06, sendo considerada uma diferença verdadeira. O tamanho do efeito foi alto (1.36) e o poder da amostra baixo (0,71).

Para o grupo controle foi observada diferença na potência relativa direita na comparação entre tempos, com diferença entre médias de -7,2 e intervalo de confiança -15,98 a 1,58, sendo considerada diferença não verdadeira (erro tipo I). O tamanho do efeito foi médio (0,58) e o poder da amostra alto (0,95).

Não foi observada diferença significativa na comparação entre os hemisférios direito e esquerdo para os grupos controle e intervenção nos momentos avaliados.

Figura 3: Potência relativa na atividade de banda alfa em regiões frontais direita e esquerda para os grupos controle e intervenção



Legenda: GC = grupo controle; GI = grupo intervenção; Pré: Momento pré intervenção; Pós: Momento pós intervenção; * $p < 0,05$; Teste de *Mann-Whitney*.

6- DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo investigar o efeito da suplementação oral de Mg nas bandas alfa do córtex pré-frontal e na qualidade de vida em indivíduos com diagnóstico clínico de depressão.

Para caracterização da amostra foram utilizadas variáveis como sexo, média de idade e uso de medicamentos. A idade média do grupo controle foi de 34,5 e do grupo intervenção de 43,37. No que se refere ao sexo, o grupo controle apresentou 100% dos participantes do sexo feminino enquanto, no grupo intervenção, 87 % eram do sexo feminino e 12,5 do sexo masculino. Não foi observada diferença estatística entre os grupos nestes itens avaliados. Estudos indicam maior prevalência da depressão em mulheres do que em homens (BOING *et al* 2012; GUILLAND e CRUZ, 2017; RICHARDS e SANABRIA, 2017; OMS, 2017), provavelmente em decorrência de fatores culturais e maior busca por auxílio médico, ampliando o diagnóstico nesta população (BOING *et al* 2012; GUILLAND e CRUZ, 2017). No que se refere à idade, dados da literatura apontam média de 40 anos (PATTERSON J *et al* 2010) para o início dos sintomas, corroborando com os dados encontrados no presente estudo.

Na avaliação sobre o uso de medicamentos, foi observada diferença estatística entre os grupos, com maior quantidade e variedade de medicação nos participantes do grupo controle. Neste grupo foi identificado o uso de 5 classes de medicamentos sendo, inibidores seletivos da receptação de serotonina e noradrenalina (12,5%), inibidores seletivos da receptação de serotonina e noradrenalina associados à benzodiazepínicos (50%), biguanidas (12,5%), benzodiazepínicos (12,5%) e inibidores seletivos da receptação de serotonina e noradrenalina associados à barbitúricos (12,5%). Já no grupo intervenção, 62,5 % faziam uso de inibidores seletivos da receptação de serotonina e noradrenalina e 37,5% faziam uso de inibidores seletivos da receptação de serotonina e noradrenalina associados benzodiazepínicos. Sabe-se que o tratamento da depressão se dá inicialmente com antidepressivos, sendo estes, considerados os medicamentos mais usados na prática médica para tratamento desta condição clínica (LOPEZ *et al*, 2018), entretanto, de acordo com o estudo realizado por Hernández *et al* (2016), muitos pacientes não respondem de forma ideal a essa escolha terapêutica.

Na avaliação da qualidade de vida, por meio do instrumento SF-36, não foi observada diferença significativa para os domínios capacidade funcional, limitações por

aspecto físico, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais e saúde mental, tanto na comparação entre tempos, quanto na comparação entre grupos. Para os aspectos emocionais foi observada diferença entre os grupos na pré-intervenção com o grupo controle apresentando maior média referente aos aspectos emocionais em comparação com o grupo intervenção. Este resultado pode estar relacionado à maior quantidade e variedade de medicamentos utilizados pelo grupo controle quando comparado com o grupo intervenção. Após a suplementação oral com dois comprimidos de 250 mg de MgCl₂, 2 vezes por dia, diariamente, por um período de 2 meses, o grupo intervenção apresentou significância na comparação entre tempos, com aumento da média referente ao escore alcançado em aspectos emocionais após a suplementação. Embora tenha sido observada significância estatística nesta avaliação, ela não foi considerada verdadeira. A análise estatística demonstrou baixo poder da amostra, apontando necessidade de aumento do número de sujeitos para comprovar o efeito observado.

Sabe-se que a qualidade de vida é amplamente prejudicada em estados de depressão e sua avaliação é de grande importância em abordagens que visam a melhora desta condição clínica (SILVA *et al*, 2020). Em um estudo realizado por Oliveira *et al* (2019), com avaliação do efeito da prática da atividade física na qualidade de vida e níveis de ansiedade e depressão em idosos, os autores observaram forte correlação entre o nível de atividade física e a qualidade de vida, nos domínios nível de vitalidade e saúde mental, apontando que a atividade física é fator de proteção contra ansiedade e depressão em idosos. Outro estudo, realizado por Lopes *et al* (2011), investigou a associação entre depressão e qualidade de vida em jovens de 18 a 24 anos, mostrando que a depressão gera impacto negativo na qualidade de vida.

Nos resultados referentes à potência relativa da atividade de banda alfa de regiões frontais no hemisfério direito e esquerdo, a análise estatística mostrou diferença entre grupos para a potência relativa no hemisfério esquerdo, com maior média observada no grupo intervenção em comparação com o controle após a suplementação de MgCl₂. Não foi observada diferença significativa na comparação entre os hemisférios direito e esquerdo para os grupos controle e intervenção nos momentos avaliados.

Situadas entre 7 e 13 HZ, as ondas alfa são produzidas individualmente por cada um dos hemisférios cerebrais durante o estado de vigília e indicam um estado de relaxamento e diminuição da ansiedade (JORGENSEN e KIM, 2006). Estudos apontam que, em indivíduos com depressão, ocorre um desequilíbrio inter-hemisférico da atividade das ondas alfa, ou seja, atividade eletrofisiológica maior no hemisfério frontal direito, cuja atividade

está relacionada à redução da ansiedade (HARREWIJN, VAN DER MOLEN; WESTENBERG, 2016), em comparação com o esquerdo, cuja atividade está associada a características positivas (JORGENSEN e KIM, 2006; BRUDER et al., 2008; HENRRINGTON et al., 2010; STEWART et al, 2010; BRUNONI et al., 2013; LIU et al., 2016; NELSON et al, 2018).

A diferença de ativação de alfa no hemisfério esquerdo em relação ao direito é denominada assimetria alfa e quando presente na região frontal provoca mudanças emocionais relacionadas ao hemisfério com maior atividade, sendo o hemisfério esquerdo mais ativo na presença de emoções positivas e o hemisfério direito mais ativo em situações de emoções negativas (GOTLIB, RANGANATH, ROSENFELD, 1998; ZIBMAN et al, 2019). De fato, a assimetria alfa na região frontal do cérebro, quando relacionada a baixa atividade do hemisfério esquerdo, pode ser um fator de predisposição à depressão (ZIBMAN et al, 2019). De forma particular, a medida de potência relativa tem sido utilizada como indicador da atividade alfa (POZZI et al, 1995; DESLANDES et al 2004) e o aumento da potência relativa alfa em hemisfério cerebral direito tem sido observada em indivíduos com depressão (POLLOCK e SCHNEIDER, 1990; FLOR-HENRY et al., 2004; SMIT et al., 2005; ENOCH et al., 2008; DEBENER et al., 2000; GRIN-YATSENKO et al., 2010; TENKE et al., 2018; SMITH et al., 2020).

Vale ressaltar que, embora a assimetria alfa tenha se mostrado como um bom marcador de predisposição para doenças mentais como a depressão, algumas formas de tratamento farmacológicos e/ou comportamentais, apesar de eficientes no alívio dos sintomas e da condição, não conseguiram modificar padrões eletroencefalográficos relacionados às ondas alfa (ARNS et al, 2016).

Embora a suplementação de Mg tenha se mostrado eficaz na melhora dos sintomas clínicos da depressão (MLYNIEC *et al*, 2014; YARYET *al*, 2016; BOYLE, BOYLE *et al*, 2017; LI, WANG E ZHANG, 2017; POUTEAU *et al*, 2018; RAJIZADEH,; MACÍAS-CARBALLO *et al*, 2021), não foram encontrados estudos com abordagem na assimetria de ondas alfa após a suplementação, tornado a discussão limitada neste aspecto.

Por fim, destaca-se, como limitações do estudo, o tamanho amostral e a ausência de grupo placebo. Sugere-se novos estudos com abordagem nutricional por meio da suplementação de Mg, com intuito de investigar os efeitos deste nutriente na melhora da depressão.

7- CONCLUSÃO

Conclui-se, com os resultados do presente estudo, que a suplementação de Mg, por meio da ingestão oral de dois comprimidos de 250 mg de MgCl₂, 2 vezes por dia, diariamente, por um período de 2 meses, foi capaz de gerar diferença significativa na potência relativa de atividade alfa em hemisfério cerebral esquerdo no grupo intervenção em comparação com o grupo controle após a suplementação. Em relação a qualidade de vida, observou-se resultado sugestivo de aumento do escore referente ao domínio aspectos emocionais do instrumento SF-36, considerando-se o erro tipo I pelo baixo poder da amostra, indicando necessidade de aumento do tamanho amostral a fim de comprovar tal efeito.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)**. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.

Anjom-Shoae. J et al. **The association between dietary intake of magnesium and psychiatric disorders among Iranian adults: a cross-sectional study**, *British Journal of Nutrition* v.120, p.693–702, 2018.

Antonescu et al, Study of the Total Serum Concentration of Serum Ionized Magnesium in Children and Adolescents from Sibiu Area, *REV.CHIM.(Bucharest)* p. 69, 2018

Ann L Yaktine and A Catharine Ross, Milestones in DRI Development: What Does the Future Hold?, American Society for Nutrition. All rights reserved. *Adv Nutr* v.10, p.537–545, 2019 doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy121>

Araújo. A.S.F et al. **Avaliação Do Consumo Alimentar Em Pacientes Com Diagnóstico De Depressão E / Ou Ansiedade Depression and / or Anxiety**, *Revista Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás- RRS-FESGO*, v.3, p 18-26. 2020.

Arns M, Bruder G, Hegerl U, et al, **EEG alpha asymmetry as a gender-specific predictor of outcome to acute treatment with different antidepressant medications in the randomized iSPOT-D study**. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(1):509–519

Arthur. A et al **prevalence and treatment of depression among older people over twodecades**, *The British Journal of Psychiatry* v. 216. p 49–54, 2020.

Averina, O.V. et al. **Bacterial metabolites of human gut microbiota correlating with depression**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, p. 9234, 2020.

Barreto, João Erivan Façanha et al. **Sistema límbico e as emoções**. *Revista Neurociências*, v. 18, n. 3, p. 386-394, 2010.

Batista.W.A **Correlatos eletrofisiológicos e comportamentais de processos atencionais**. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. 2009.

BARCELÓ-SOLER A, et al. **Interventions of computerized psychotherapies for depression in Primary Care in Spain.** Actas Esp Psiquiatr, 2019; 47(6): 236-46.

Beck. A.T, Steer, R.A, & Brown, G. K. (2011) BDI-II – **Inventário de Depressão de Beck.** Adaptação de Clarice Gorenstein, et al. São Paulo: Casa do Psicólogo.

Bingrong. LI, Wang. W, Zhang. D. **Dietary magnesium and calcium intake and risk of depression in the general population: A meta-analysis.** Aust N Z J Psychiatry, v.51(3) p 219-229. 2017.

Boing AF, Melo GR, Boing AC, Moretti-Pires RO, Peres KG, Peres MA. **Associação entre depressão e doenças crônicas: um estudo populacional.** Rev Saúde Pública. jun 2012; 46(4):617-23.

Botturi. A et al, **The role and the effect of magnesium in mental disorders: A systematic review,** Nutrients, v 12 p 01-21, 2020.

BOAS, G.R.V. et al. **Molecular aspects of depression: a review from neurobiology to treatment.** European journal of pharmacology, v. 851, p. 99-121, 2019.

Boyle NB, Lawton C, Dye.L. **Os efeitos da suplementação de magnésio na ansiedade subjetiva e no estresse - uma revisão sistemática.** Nutrients v 9 (5). 2017.

Boing AF, Melo GR, Boing AC, Moretti-Pires RO, Peres KG, Peres MA. **Associação entre depressão e doenças crônicas: um estudo populacional.** Rev Saúde Pública. jun; 46(4):617-23.2012

Brzezicka. A. **Frontal EEG alpha band asymmetry as a predictor of reasoning deficiency in depressed people,** Cognition and Emotion. 2016.

Brito. Et al, **Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013,** Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, 31(nspe1):e2021384, 2022

Bruder, G. E., Sedoruk, J. P., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Quitkin, F. M., & Tenke, C. E. (2008). **Electroencephalographic Alpha Measures Predict Therapeutic Response to a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant: Pre- and Post-Treatment Findings.** Biological Psychiatry, 63(12), 1171–1177. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.10.009>

Brunoni, Andre R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanão, T. A., De Oliveira, J. F., Goulart, A., Fregni, F, **The sertraline vs electrical current therapy for treating depression clinical study.** JAMA Psychiatry, v.4, p 383–39, 2013 <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.32>

Cecilio, A.S.; Corrêa, I.; Felipe, M.J.D.B. **Elaboração de medidas preventivas para o controle de infecção cruzada em exames de eletroencefalograma.** REVISTA ENFERMAGEM ATUAL IN DERME – p 28-90 2019

CLARKE, G. et al. **CognitiveBehavioralTherapy in PrimaryCare for YouthDecliningAntidepressants: A RandomizedTrial.** Pediatrics, v. 137, n. 5, maio. 2016.

Cuijpers Pim, **Measuring success in the treatment of depression: what is most important to patients?**, Expert Review of Neurotherapeutics, v. 20. p 123-125. 2020.

Debener, S., Beauducel, A., Nessler, D., Brocke, B., Heilemann, H., & Kayser, J, **Is Resting Anterior EEG Alpha Asymmetry a Trait Marker for Depression?** Neuropsychobiology, v.1, p.31– 37, 2000 <https://doi.org/10.1159/000026630>

Enoch, M.A., Shen, P.H., Ducci, F., Yuan, Q., Liu, J., White, K. V., Albaugh, B., Hodgkinson, C.A., Goldman, D, **Common genetic origins for EEG, alcoholism and anxiety: The role of CRH-BP.** PLoS One 3, 0–10. 2008 doi:10.1371/journal.pone.0003620

Faria HL Silva WK. **A comédia como ferramenta para o tratamento da depressão.** São Paulo: RevRemecs, v 12 p. 63-74.2022

Forrest H. Nielsen, **The Problematic Use of Dietary Reference Intake to Assess Magnesium Status and Clinical Importance,** Springer, 27 de novembro de 2018.

Flor-Henry, P., Lind, J.C., Koles, Z.J, **A source-imaging (low-resolution electromagnetic tomography) study of the EEGs from unmedicated males with depression.** Psychiatry Res. - Neuroimaging 130, 191–207. 2004 doi:10.1016/j.psychresns.2003.08.006

GARCIA LMT, Osti RFI, Ribeiro EHC, Florindo AA. **Validação de dois questionários para a avaliação da atividade física em adultos.** Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde. vol 18, n 3, pag. 317-326, 2013

Gendle. M.H, O'Hara. K.P. **Oral Magnesium Supplementation and Test Anxiety in University Undergraduates**, journal of Articles in Support of the Null Hypothesis, v 11 p 21-31, 2015.

Gotlib IH, Ranganath C, Rosenfeld JP. **Frontal EEG Alpha Asymmetry, Depression, and Cognitive Functioning**. 1998.

Grin-Yatsenko, V.A., Baas, I., Ponomarev, V.A., Kropotov, J.D., Independent component approach to the analysis of EEG recordings at early stages of depressive disorders. Clin. Neurophysiol. 121, 281–289. doi:10.1016/j. 2010

Guilland R, Cruz RM. Prevalência de transtorno mental e comportamental em trabalhadores de indústrias de abate de suínos e aves no sul do Brasil. Rev Colombiana Psicol.; 26(1):163-77. 2017

Institute of Medicine. **Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride**. Washington (DC): National Academy Press; 1997.

Jurgenvormann, **Magnesium: Nutrition and Homoeostasis**, AIMS Public Health, V 3, p 329-340 2016

Institute of Medicine. **Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride**. Washington (DC): National Academy Press; 1997.

Harrewijn & M. J. W. Van der Molen e P. M. Westenberg, **Putative EEG measures of social anxiety: Comparing frontal alpha asymmetry and delta–beta cross-frequency correlation**, Cogn Affect Behav Neurosci v.16, p.1086–1098, 2016

Henrington, J., Heller, W., Mohanty, A., Engels, A., Banich, M., Webb, A., & Miller, G., **Localization of asymmetric brain function in emotion and depression**. *Psychophysiology*, v.3, p. 442–454. 2010 <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00958.x>.

HELGADÓTTIR, B.; FORSELL, Y.; EKBLÖM, Ö. **Physical Activity Patterns of People Affected by Depressive and Anxiety Disorders as Measured by Accelerometers: A Cross-Sectional Study**. PLoS ONE 10(1): doi:10.1371/journal. 2015.

Jorgensen e kim, **Depression, Anxiety, and Resting Frontal EEG Asymmetry** Journal of Abnormal Psychology Copyright 2006 by the American Psychological Association 2006, Vol. 115, No. 4, 715–729

Jurgen vormann, **Magnesium: Nutrition and Homoeostasis**, AIMS Public Health, V 3, p 329-340 2016

Karyotaki, E., Smit, Y., HoldtHenningsen, K., Huibers, M. J. H., Robays, J., De Beurs, D., & Cuijpers, P. (2016). **Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects.** *Journal of Affective Disorders*, 194, 144–152. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.036>

Kirkland, A., Sarlo, G., Holton, K. **O papel do magnésio nos distúrbios neurológicos,** *Nutrients* v.10, p.730, 2018

Küçük, L. et al. **Eating Behaviors and Related Factors in Psychiatric Patients,** *Archives of Psychiatric Nursing*; v.32 (2), p 194-199 abril de 2018.

Lewis F.R e Kirmayer L.J. **Cultural concepts of distress and psychiatric disorders: Understanding symptom experience and expression. in contexto,** *Transcultural Psychiatry*, v. 56(4) p. 786–803, 2019.

LI, Z. et al. **Major depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications.** *Neuroscience bulletin*, v. 37, p. 863-880, 2021.

Liu, W., Mao, Y., Wei, D., Yang, J., Du, X., Xie, P., & Qiu, J., **Structural Asymmetry of Dorsolateral Prefrontal Cortex Correlates with Depressive Symptoms: Evidence from Healthy Individuals and Patients with Major Depressive Disorder.** *Neuroscience Bulletin*, v.32(3), p.217–226, 2016 <https://doi.org/10.1007/s12264-016-0025-x>

Luciano, N. A.; Farje, L. A. D. F., **Histórico do uso de neuroimagem para estudo de depressão revisão bibliográfica.** In: VIII Jornada científica e tecnológica da Fatec de Botucatu, v. 8, p. 1-8, 29, São Paulo, 2019.

Machado A. **Áreas encefálicas relacionadas com as emoções.** O sistema límbico. Artigo do curso de Especialização em Psicologia Corporal. Curitiba: Centro Reichiano, 2009;

Malmivuo, J., & Plonsey, R. (1995). *Bioelectro magnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields.* Oxford University Press

M. Macías-Carballo et al. **Anxiolytic effect of chronic intake of supplemental magnesium chloride in rat,** *Behavioural Brain Research* p.413 2021

Marly, L., Carvalho. **Revisão Depressão e disbiose,** *Nutrição Brasil* v.18(3) p175-181, 2019.

Matsudo et al, **Questionário internacional de atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil, atividade física e saúde**, V.6 N2, 2001.

Mehralian.G, Sharif.Z, Abbasian. G. **Medication adherence in patients with psychiatric disorders in Tehran**, Journal of Pharmaceutical Health Services Research, v. 10, p 347-452, fevereiro de 2019.

Minayo. M.S, Miranda.S, Telhado.R.S, Revisão sistemática sobre os efeitos dos probióticos na depressão e ansiedade: terapêutica alternativa?, *Ciência & Saúde Coletiva*, 26(9):4087-4099, 2021

Mlyniec. K, et al. **Essential elements in depression and anxiety**. Part I. *Pharmacol Rep*, v. 66 (4), p 534-544. 2014.

MORISKY, D.E.; ANG, A.; KROUSEL-WOOD, M.; WARD, H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *Journal of Clinical Hypertension*, v. 10, n. 5, p. 348-354, 2008.

Mörkl. S. et al. **The role of nutrition and the gut-brain axis in psychiatry: A review of the literature**, *Neuropsychobiology*; v.79:p 80–88, 2020.

MUSSO, Carlos G. et al. Magnesium metabolism in health and disease. **International Urology and Nephrology**, [s.l.], v. 41, n. 2, p.357-362, 10 mar. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-009-9548-7>.

N.B. Boyle *et al*, **The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety and stress-A systematic review** *Nutrients*, 2017

Nelson, B. D., Kessel, E. M., Klein, D. N., & Shankman, S. A., **Depression symptom dimensions and asymmetrical frontal cortical activity while anticipating reward**. *Psychophysiology*, v.55(1), p.1– 14, 2018 <https://doi.org/10.1111/psyp.12892>

Nitschke, W. H. J. B. **The puzzle of regional brain activity in anxiety: The importance of subtypes and comorbidity**. *Cognition & Emotion*, v.12(3), p.421–447, 1998.

Nitsche MA, Cohen LG WE. **Transcranial direct current stimulation: State of the art**. *Brain Stimul*. 2008. doi:10.1016/j.brs.2008.06.01

Nogueira, Marcos de Jesus. **Exame das funções mentais: um guia**. 3 ed. São Paulo. Atheneu. 2017

Oliveira. C.; Andrade, D.; Andrade, E.; Braggion, G. L.; Matsudo, S.; Araujo, T.; Matsudo, V. Questionário Internacional de Atividade Física (I Paq): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul - CfLAFISCS & Programa Agita São Paulo, 2001

Padovani R.M et al, Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais, Rev. Nutr., Campinas, 19(6):741-760, nov./dez., 2006

Penquer H, Marie; PICOT, Denis; VIGNEAU, Cécile. **Le magnésium :unsupercation méconnu ? Revue générale et en què teauprèsdes généralistes d'Ille-et- Vilaine. Néphrologie&Thérapeutique**,[s.l.], v. 10, n. 1, p.25-34, fev. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nephro.2013.09.004>.

PEREIRA, É. F.; TEIXEIRA, C. S.; SANTOS, A. dos S. Qualidade de vida: abordagens, conceito e avaliação. Revista Brasileira de Educação Física e Esporte, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 241-250, abr./jun. 2012.

Pitsillou, E. et al. **The cellularand molecular basisof major depressivedisorder: towards a unifiedmodel for under standing clinical depression. Molecular biologyreports**, v. 47, p. 753-770, 2020.

Pozzi D, Golimstock A, Petracchi M, Garcia H, Starkstein. **Quantified electroencephalographic changes in depressed patients with and without dementia. Biol Psychiatry**;38:677-683, 1995

Pollock, V.E., Schneider, L.S., Topographic Quantitative EEG in Elderly Subjects with Major Depression. Psychophysiology v 27, pag 438–444, 1990

Rajizadeh. A, Mozaffari-Khosravi. H, Yassini-Ardakani. M, Dehghani. A. **Efeito da suplementação de magnésio no status de depressão em pacientes deprimidos com deficiência de magnésio: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Nutrition v.35 p 56–60, 2020.**

Richards D, Sanabria, AS. Point-Prevalence of depression and associated risk factors. J Psychol. 2017, 148(3):305-26

Ryan. T et al. **Depressão, ansiedade e assimetria frontal em repouso do EEG: uma revisão meta-analítica**, Jornal da psicologia anormal, Vol 115 (4), p 715-729, Nov 2006.

Ryszewska-Pokraśniewicz. B et al. **Effects of magnesium supplementationon unipolar depression: A placebo-controlled study and review of the importance of**

dosing and magnesium status in the therapeutic response, *Nutrients*, V 10, p 1-14, agosto de 2018.

Rusconi, F, Battaglioli, E e Venturin, M. **Psychiatric Disorders and lnc RNAs: A Synaptic Match**, *Int. J. Mol.V.21* (9), p 3030, 2020.

Segrave, R.A. et al. **Individualized Alpha Activity and Frontal Asymmetry in Major Depression**. *Clinical EEG and Neuroscience* v.42(1), pp. 45-52, 2011.

SEZINI, A. M.; GIL, C. S. G. DO C. **Nutrientes e depressão**. *Vita et Sanitas*, p. 39– 57, 2014.

Silva, V. P. O. et al. **Escala de depressão geriátrica como instrumento assistencial do enfermeiro no rastreio de sintomas depressivos em idosos institucionalizados**. *Brazilian Journal of Development*: v. 6, n. 3, p. 12166-12177, 2020.

Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica filiada á International Federation of Clinical Neurophysiology Rua Botucatu , 572/91 – São Paulo – CEP 04023-061 São Paulo SP Tel/Fax (11) 3815-0892 Site : www.sbnc.org.br E-mail : sbnc@uol.com.br 1 1 São Paulo, 27 de Novembro de 2017.

Sterman M.B et al. **Multiband topographic EEG analysis of a simulated visuomotor aviation task**. *Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, v.16(1), p 49–56, 1994.

Stewart, JL et al. **Assimetria frontal do EEG em repouso como endofenótipo para risco de depressão: padrões específicos de sexo da assimetria cerebral frontal**, *jornal de Psicologia Anormal*, v.119 (3), p.502-512, 2014.

Stewart, J. L., Bismark, A. W., Towers, D. N., Coan, J. A., & Allen, J. J. B., **Resting frontal EEG asymmetry as an endophenotype for depression risk: Sex-specific patterns of frontal brain asymmetry**. *Journal of Abnormal Psychology*, v.41(3), p.502–512, 2010 <https://doi.org/10.1037/a0019196>

Smith, E.E., Tenke, C.E., Deldin, P.J., Trivedi, M.H., Weissman, M.M., Auerbach, R.P., Bruder, G.E., Pizzagalli, D.A., Kayser, J., **Frontal theta and posterior alpha in resting EEG: A critical examination of convergent and discriminant validity**. *Psychophysiology* 57, 1–20. 2020 doi:10.1111/psyp.13483

Smit, D.J.A., Posthuma, D., Boomsma, D.I., De Geus, E.J.C., **Heritability of background EEG across the power spectrum.** *Psychophysiology* p 691–697 2005 doi:10.1111/j.1469- 8986.2005.00352.x

Tarleton, E. K, et al, **Role of magnesium in the treatment of depression,** *PLoS ONE*, v.12, p 1-15. 2017.

Tarleton E.K et al **The association between sérum magnesium levels and depression in an adult primary care population,** *Nutrients*, v 11, p 1-9. Junho 2019.

TEIXEIRA, C. M. et al. **Atividade física, autoestima e depressão em idosos.** *Cadernos de Psicologia e esporte, Murcia – ES*, v. 16, n. 3, p. 55-66, dez. 2016

Tenke, C.E et al, **Temporal stability of posterior EEG alpha over twelve years.** *Clin. Neurophysiol.* 129, p 1410–1417. 2018

Tenke, C.E., et al., **Demonstrating test-retest reliability of electrophysiological measures for healthy adults in a multisite study of biomarkers of antidepressant treatment response.** *Psychophysiology* p. 34–50, 2017

Thibodeau. R, Jorgensen. R.S. & Kim. S. **Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: A meta-analytic review.** *Journal of Abnormal Psychology*, v. 115(4), p 715–729, 2006.

Towers DN, Allen JJB: **A better estimate of the internal consistency reliability of frontal EEG asymmetry scores.** *Psychophysiology* 2009, 46:132-142.

Veloso LO. **Serotonina N-acetiltransferase: um estudo bioinformático.** Ituiutaba: Universidade Federal de Uberlândia. 2018

VERPLAETSE, Tom et al. **On Usage Of EEG Brain Control For Rehabilitation Of Stroke Patients.** *Ecms 2016 Proceedings Edited By Thorsten Claus, Frank Herrmann, Michael Manitz, Oliver Rose*, [s.l.], 3 jun. 2016. ECMS. <http://dx.doi.org/10.7148/2016-0544>.

Vieira MNCM, Japur CC, Resende CMM, Monteiro JP. **Ingestão dietética de referência para avaliação e planejamento de dietas para crianças de um a oito anos.** *Medicina (Ribeirão Preto)* v. 41 (1):p. 67-76. 2008

Voineskos, Daphne, Zafiris J. Daskalakis, and Daniel M. Blumberger. **Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies.** *Neuropsychiatric disease and treatment* 16 (2020)

Ware. J. E Jr; GANDEK, B; and IQOLA Project Group **International Journal of Mental Health** v. 23, (2), **Quality of Life Assessment: Cross-cultural Issues** v.1 p. 49-73, 1994.

Wanchai. **System Positioning Manual.** Hong Kong :Trans Cranial Technologiesldt, p. 10-20, 2012

World Health Organization (WHO). Mental Health Gap Action Programme. mhGAP: Mental Health Gap Action Programme: scaling up care for mental, neurological, and substance use disorders [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2008 [acesso 01 de agosto de 2022]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310851/>.

Yary. T et al, **Anu Dietary magnesium intake and the incidence of depression: a 20-year follow-up study,** *journal of Affective Disorders* v. 193, p. 94-98, 2016.

Zibman S, Daniel E, Alyagon U, Etkin A, Zangen A. **Interhemispheric cortico-cortical paired associative stimulation of the prefrontal cortex jointly modulates frontal asymmetry and emotional reactivity.** *Brain Stimul*, v.12(1):1p.39–147, 2019

Zhou.Y, Cong. Y, Liu. H. **Folic acid ameliorates depression-like behaviour in a rat model of chronic unpredictable mild stress,** *BMC Neuroscience*, v.1, p 1-8. 2020.

9 APÊNDICES E ANEXOS

Anexo 1: Parecer do Comitê de ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM CLORETO DE MAGNÉSIO NA ATIVIDADE ELÉTRICA ENCEFÁLICA DE INDIVÍDUOS COM DEPRESSÃO

Pesquisador: Luciana Maria dos Reis

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 46815120.3.0000.5142

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS - UNIFAL-MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.988.587

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de mestrado vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, submetido pela orientadora da pesquisa, com financiamento próprio. Não foram identificados conflitos de interesse.

Resumo: Trata-se de um projeto de mestrado, com financiamento próprio e sem conflito de interesse. A depressão é um distúrbio afetivo caracterizado por sintomas emocionais e físicos que causam grande impacto na qualidade de vida de milhões de pessoas no Brasil e no mundo. Estudos demonstram que pacientes deprimidos têm maior atividade elétrica do córtex frontal direito em comparação às pessoas saudáveis. A suplementação de Magnésio (Mg) pode agir positivamente no sistema nervoso e tem sido estudada como um recurso de fácil acesso na redução dos sintomas depressivos. Entretanto, não foram encontrados registros de possíveis alterações na atividade elétrica encefálica por meio da suplementação de Mg em indivíduos com depressão. O presente estudo tem como objetivo investigar o efeito da suplementação oral de Mg nas bandas alfa do córtex préfrontal em indivíduos com diagnóstico clínico de depressão. Metodologia: Trata-se de ensaio clínico randomizado longitudinal. O estudo será realizado com pacientes com diagnóstico clínico de depressão, atendidos na Clínica de Especialidades Médicas da Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL – MG. Os indivíduos serão randomizados em dois grupos, a saber: grupo controle, que receberá tratamento farmacológico com antidepressivo

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E
Bairro: centro **CEP:** 37.130-001
UF: MG **Município:** ALFENAS
Telefone: (35)3701-9153 **Fax:** (35)3701-9153 **E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

Continuação do Parecer: 4.988.587

padrão de acordo com as indicações médicas; e grupo intervenção, que será suplementado com 250 mg de cloreto de magnésio (MgCl₂), associado ao antidepressivo padrão, diariamente por um período de 6 meses. Os indivíduos serão avaliados por meio da Short-Form Health Survey (SF-36) e Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) antes, durante (uma vez a cada mês) e após o tratamento. Também serão realizados o registro da Atividade Elétrica Encefálica e o exame da concentração sérica de Mg antes e após o tratamento (após 6 meses).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar o efeito da suplementação oral de Mg em indivíduos com diagnóstico clínico de depressão.

Objetivos Secundários:

- Traçar o perfil sociodemográfico da amostra estudada;
- Avaliar antes, durante e após a intervenção com suplementação de Mg e de forma comparativa entre grupos experimental e controle: a qualidade de vida, o nível da atividade física relacionada a vida diária, a intensidade dos sintomas de depressão e a atividade elétrica encefálica relacionada às bandas alfa do córtex pré-frontal;
- Avaliar a concentração de Mg sérica antes, durante e após a suplementação de Mg;
- Verificar possíveis correlações entre os instrumentos de avaliação utilizados.

a. claros e bem definidos;

b. coerentes com a propositura geral do projeto;

c. exequíveis (considerando recursos, tempo e metodologia).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O consumo do cloreto de magnésio geralmente é bem tolerado pela população, porém, em alguns casos, pode causar dor abdominal, enjoo, vômito e diarreia. Para minimizar os riscos relacionados à suplementação de Mg, serão realizados cálculos baseados em valores de referência e exames de sangue para verificar os níveis séricos antes, durante e após a suplementação, a fim de se estabelecer dosagens seguras. Caso seja observado um ou mais dos sintomas descritos acima, o tratamento será interrompido e o indivíduo será encaminhado para avaliação médica. O procedimento para exame de sangue poderá causar ansiedade e/ou medo, que podem ser minimizados com abordagem correta durante a punção e orientações adequadas, deixando claro o que será feito e o que o indivíduo irá sentir. Poderá ocorrer também formação de hematoma, que é

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E
Bairro: centro **CEP:** 37.130-001
UF: MG **Município:** ALFENAS
Telefone: (35)3701-9153 **Fax:** (35)3701-9153 **E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

Continuação do Parecer: 4.988.587

a reação adversa mais comum para a punção venosa e é caracterizado pelo aparecimento de uma coloração azul ou púrpura no local, imediatamente ou pouco tempo após o procedimento. Para minimizar o risco de formação de hematomas, o procedimento será realizado por profissional treinado e, ao perceber a formação do hematoma a agulha e garrote serão retirados e será aplicada pressão no local por um período mínimo de 3 minutos, caso o hematoma não pare de se formar, será aplicado um curativo compressivo durante um mínimo de meia hora. Por fim, o procedimento de punção pode causar infecção, uma vez que a circulação é um sistema fechado, estéril e uma punção venosa, é uma violação do presente sistema que fornece um meio de entrada para agentes infecciosos. Para reduzir o risco de infecção, será utilizada uma técnica asséptica com limpeza profunda das mãos usando água e sabão seguido de uso de álcool 70% e luvas. Poderá também ocorrer o risco de constrangimento durante a aplicação das escalas e questionários de avaliação. Caso o indivíduo se sinta constrangido com quaisquer perguntas realizadas pelos pesquisadores, o mesmo poderá se recusar a responder sem que isso lhe cause qualquer prejuízo. Segundo Cecilio, Corrêa e Felipe (2019), o exame de Registro da Atividade Elétrica Encefálica (eletroencefalograma) apresenta o risco mínimo infecções cruzadas no couro cabeludo. Para minimizar o risco, o equipamento de EEG passará por processo de desinfecção com pano macio umedecido com água e sabão neutro, seguido de álcool 70% antes do início das avaliações e entre cada avaliação. Serão adotadas também medidas sanitárias para a prevenção da COVID-19. Todos os procedimentos serão realizados em locais ventilados, com todos os envolvidos no utilizando máscaras e/ou equipamentos de proteção individual (EPI's), com distância mínima entre pesquisador e participante de 1,5m e uso de álcool gel para desinfecção entre cada procedimento.

Benefícios: O suprimento adequado de Mg é um benefício para a saúde geral, uma vez que este nutriente é essencial para todas as células, sendo um cofator em múltiplas reações enzimáticas. O seu uso em alterações de humor, incluindo distúrbios depressivos, tem sido relatado na literatura, porém os resultados são pouco consistentes e pouco se sabe sobre o seu efeito na atividade elétrica encefálica. Desta forma, este estudo poderá colaborar para a prática clínica voltada para a suplementação de Mg em indivíduos com depressão, bem como com as bases científicas sobre o assunto.

a. os riscos de execução do projeto são bem avaliados, realmente necessários e estão bem descritos no projeto;

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E
Bairro: centro **CEP:** 37.130-001
UF: MG **Município:** ALFENAS
Telefone: (35)3701-9153 **Fax:** (35)3701-9153 **E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

Continuação do Parecer: 4.988.587

- b. os benefícios oriundos da execução do projeto justificam os riscos corridos;
c. para cada risco descrito, o pesquisador apresentou uma correta ação minimizadora/corretiva desse risco.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- a. Metodologia da pesquisa – adequada aos objetivos do projeto e atualizada.
b. Referencial teórico da pesquisa – atualizado e suficiente para aquilo que se propõe;
c. Cronograma de execução da pesquisa – é coerente com os objetivos propostos e está adequação ao tempo de tramitação do projeto no CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- a. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Presente e adequado
b. Termo de Assentimento (TA) – Não se aplica
c. Termo de Assentimento Esclarecido (TAE) – Não se aplica
d. Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários (TCUD) – Presente e adequado
e. Termo de Anuência Institucional (TAI) – Presente e adequado
f. Folha de rosto - Presente e adequada
g. Projeto de pesquisa completo e detalhado - Presente e adequado
h. TERMO DE COMPROMISSO PARA DESENVOLVIMENTO DE PROTOCOLOS DE PESQUISA NO PERÍODO DA PANDEMIA DO CORONAVÍRUS (COVID-19) – Presente e adequado

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomenda-se aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após análise a coordenação do CEP emite parecer ad referendum.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1662501.pdf	01/09/2021 15:00:46		Aceito
Outros	TermoCOVID.pdf	01/09/2021 14:58:32	Luciana Maria dos Reis	Aceito

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E
Bairro: centro **CEP:** 37.130-001
UF: MG **Município:** ALFENAS
Telefone: (35)3701-9153 **Fax:** (35)3701-9153 **E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS



Continuação do Parecer: 4.988.587

Outros	Declaracao.pdf	01/09/2021 14:58:07	Luciana Maria dos Reis	Aceito
Outros	TCUD.pdf	01/09/2021 14:57:45	Luciana Maria dos Reis	Aceito
Outros	TAI.pdf	01/09/2021 14:57:19	Luciana Maria dos Reis	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	01/09/2021 14:56:40	Luciana Maria dos Reis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	01/09/2021 14:56:24	Luciana Maria dos Reis	Aceito
Folha de Rosto	Rosto.pdf	10/05/2021 14:54:28	Luciana Maria dos Reis	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ALFENAS, 21 de Setembro de 2021

Assinado por:

DANIEL AUGUSTO DE FARIA ALMEIDA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E
Bairro: centro **CEP:** 37.130-001
UF: MG **Município:** ALFENAS
Telefone: (35)3701-9153 **Fax:** (35)3701-9153 **E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br