

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**LEONARDO HONÓRIO DE ANDRADE MÉLO NETO**

**PAPEL DA VITAMINA D SOBRE A HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E O  
EFEITO DA SUA SUPLEMENTAÇÃO NO TRATAMENTO DA PATOLOGIA:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**CAMPINA GRANDE / PB  
OUTUBRO / 2015**

**LEONARDO HONÓRIO DE ANDRADE MÉLO NETO**

**PAPEL DA VITAMINA D SOBRE O A HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E  
EFEITO DA SUA SUPLEMENTAÇÃO NO TRATAMENTO DA PATOLOGIA:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para obtenção do grau de médico(a) no Curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Campina Grande.

**Orientadores: Prof. Ms. Erik Trovão Diniz.**

**Prof. Ms. Cátia Eufrázio Gondim**

**CAMPINA GRANDE / PB**

**OUTUBRO/2015**

**Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG**

M528p

Mélo Neto, Leonardo Honório de Andrade.

Papel da vitamina D sobre a hipertensão arterial sistêmica e efeito da sua suplementação no tratamento da patologia: revisão sistemática /Leonardo Honório de Andrade Mélo Neto. – Campina Grande, 2015.

52 f.; Il; Tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2015.

Orientador: Prof. Erik Trovão Diniz, Ms.

Co-orientadora: Cátia Eufrazino Gondim, Ms.

1.Vitamina D. 2.Hipertensão. 3.Tratamento. I. Título.

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, à minha família que tanto me deu forças e apoio para seguir em frente e acreditar, mesmo diante de tantas adversidades e obstáculos, que todo esforço praticado com amor e afinho vale a pena.

Aos amigos que, repletos de compreensão e energia, sempre buscaram me apoiar e aconselhar em momentos de ansiedade, nunca deixando de lado o bom humor.

Aos professores e orientadores, Dr. Erik Trovão Diniz e Dra. Cátia Eufrazino, pela completa atenção, impecável paciência e grande preocupação em me conduzir à boa realização deste estudo, superando quaisquer dificuldades de distância ou comunicação impostas, condizentes com àquela atenção dada a mim e à minha turma desde às primeiras aulas ministradas por eles e seus interessantes debates clínicos, hoje vistos como essenciais para minha boa formação acadêmica.

Enfim, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, em maior ou menor grau, contribuíram para a construção e conclusão deste estudo.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela força concedida para lutar pelos meus sonhos e ideais.

Aos meus pais, pelo apoio e amor incondicional e atemporal que sempre tiveram por mim.

Ao ilustre mestre, amigo, professor e (brevemente) futuro colega de profissão Erik Trovão Diniz, pela dedicada, competente e amigável orientação, que em momento algum me permitiu trabalhar com insegurança.

À professora e doutora Cátia Eufrazino, por se dispor à co-orientação desse trabalho, a fim de fortalecer a dedicação dada a mim, sempre com observações interessantes para aprimorar cada vez mais o desenvolver desta revisão.

Ao bibliotecário Jônatas Souza de Abreu, pela ajuda com o resgate de artigos, mesmo durante seu período de greve.

## RESUMO

**Introdução.** A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é considerada um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças do tipo cardiovascular, sendo esta uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo todo. Por isso, atualmente tem-se investido muito em pesquisas acerca da HAS e na sua relação com diversos fatores ambientais, hábitos de vida e/ou nutricionais. Em diversos estudos nos últimos anos, foi evidenciada forte relação entre a baixa concentração sérica de vitamina D e o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis, sobretudo a HAS. A principal questão proposta é se, uma vez estabelecida esta relação inversa entre níveis pressóricos e níveis séricos de vitamina D, a sua suplementação diária poderia trazer algum efeito benéfico no tratamento anti-hipertensivo dos pacientes portadores de HAS. **Objetivo.** Elaborar revisão sistemática sobre a associação entre os níveis de vitamina D e pressão arterial, bem como avaliar benefícios da sua reposição sobre o tratamento da HAS. **Metodologia.** Levantamento bibliográfico de artigos sobre reposição de vitamina D e seu efeito no tratamento da hipertensão arterial sistêmica nos bancos de dados eletrônicos LILACS, MEDLINE, SCIELO, PUBMED e BIBLIOTECA COCHRANE no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2014. Nesta revisão sistemática da literatura, a busca nas bases de dados eletrônicas foi por meio dos seguintes descritores relacionados ao objetivo principal: *“Vitamin D”, “hypertension” e “oral supplementation”*. **Objetivos.** Evidenciar a relação benéfica entre a reposição de vitamina D em pacientes hipertensos e a sua eficácia quanto à redução dos níveis pressóricos destes. **Resultados.** Foram incluídos 11 estudos (50.902 participantes) para análise e discussão dos dados encontrados. A maioria dos estudos observacionais (9 dentre os 11 estudos, ou equivalente a 95,53% dos pacientes estudados) indicaram correlação positiva para a hipótese levantada, quanto a prevalência de deficiência de vitamina D e HAS. Além disso, algum (porém não conclusivo) efeito da suplementação de vitamina D foi visto nos níveis de PAS. **Conclusão.** A correlação entre a deficiência de vitamina D e hipertensão arterial sistêmica mostrou-se verdadeira dentre os estudos selecionados, sobretudo em pacientes com estado de deficiência severa de vitamina D. Quanto à, suplementação de vitamina D e sua eficácia como agente anti-hipertensivo, seu efeito foi evidenciado de forma mais discreta. Sendo assim, diante de divergências encontradas nos diversos estudos, não podemos concluir veementemente do seu benefício ao tratamento da HAS, sendo necessárias pesquisas mais abrangentes na área para investigar tais conclusões.

**Palavras-chave:** Vitamina D, hipertensão e tratamento.

## ABSTRACT

**Introduction.** Systemic arterial hypertension (SAH) is considered one of the most important risk factors for developing cardiovascular diseases, which is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Therefore, currently we are heavily investing in research about SAH and its correlation to various environmental, lifestyle and /or nutritional factors. In several studies these recent years, it was strongly evidenced a relationship between low serum vitamin D and the development of chronic diseases, especially hypertension. The main question raised is, once established this inverse relationship between blood pressure levels and serum vitamin D levels, whether your daily supplementation could bring some beneficial effect in antihypertensive treatment of patients with SAH. **Goals:** To develop a systematic review about the effect of replacement of vitamin D on the treatment of hypertension. **Methodology:** Literature review of articles on vitamin D replacement and its effect in the treatment of hypertension in electronic databases as LILACS, MEDLINE, SciELO, PUBMED and COCHRANE LIBRARY from January 2001 to December 2014. In this systematic review of the literature, the search in electronic databases was through the following descriptors related to the main goal: "*Vitamin D*", "*hypertension*" and "*oral supplementation*". **Results.** There were 11 studies included ( 50 902 participants) for analysis and discussion of found data. Most observational studies (9 out of 11 studies, equivalent to 95.53% of patients) showed a positive correlation to the hypothesis of prevalence in vitamin D deficiency and hypertension. In addition, some (but inconclusive) effect of vitamin D supplementation was seen in SBP levels. **Conclusion.** The correlation between vitamin D deficiency and hypertension has proven as true whitin selected studies, especially in those patients with severe deficiency of vitamin D. As the state of vitamin D supplementation and their efficacy as an anti-hypertensive agent, its effect was evidenced more slightly. Therefore, we can't firmly conclude its benefit to hypertension treatment, requiring more extensive research in this area to investigate these findings.

**Key words:** Vitamin D, hypertension and treatment.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>FIGURA 1.</b> Fluxograma de seleção dos artigos.	<b>17</b>
<b>TABELA 1.</b> Classificação dos artigos conforme a qualidade do estudo.	<b>32</b>
<b>TABELA 2.</b> Frequência dos artigos segundo o local de origem do estudo	<b>32</b>
<b>TABELA 3.</b> Classificação dos artigos conforme o tipo de estudo.	<b>33</b>
<b>TABELA 4.</b> Frequência dos artigos de acordo com o periódico de publicação.	<b>33</b>
<b>TABELA 5.</b> Frequência dos pacientes em função do gênero.	<b>33</b>
<b>TABELA 6.</b> Frequência dos pacientes por faixa etária	<b>34</b>
<b>TABELA 7.</b> Média de idade dos pacientes.	<b>34</b>
<b>TABELA 8.</b> Prevalência de Deficiência de Vitamina D nos pacientes estudados, de acordo com os valores de referência adotados no desenvolvimento do estudo.	<b>35</b>
<b>TABELA 9.</b> Relação entre suplementação de vitamina D e redução dos níveis de pressão arterial em pulso	<b>35</b>
<b>TABELA 10.</b> Análise conclusiva dos estudos, quanto à sua relação entre baixos níveis de 25-OHD e incidência de hipertensão arterial sistêmica	<b>36</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IOM – Institute of Medicine

25-OHD – 25-hidroxivitamina D

EAR – *Estimated Average Requirement*, ou necessidade nutricional mínima média

RDA – *Recommended Daily Allowance*, ou dose diária recomendada

PTH – Paratormônio ou hormônio da paratireóide

BVS/BIREME – Biblioteca Virtual de Saúde/ Biblioteca Regional de Medicina

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

PAS – Pressão arterial sistólica

PAD – Pressão arterial diastólica

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

UVB – Ultravioleta tipo B

DBP – Proteína transportadora de vitamina D

1,25-OH<sup>2</sup>D – 1,25-dihidroxivitamina D

TGF- $\beta$ 1 – Fator de transformação de crescimento  $\beta$ 1

VDR – Receptor de vitamina D

RXR – Receptor retinóide X

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

CREB – Elemento de resposta ao *AMPc*

AGE – Produtos glicação avançada

MAPA – Monitorização ambulatorial da pressão arterial

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>Objetivos</b>	<b>12</b>
2.1	Objetivo principal	12
2.2	Objetivos secundários	12
<b>3</b>	<b>Metodologia</b>	<b>13</b>
3.1	Desenho do estudo	13
3.2	Objeto do estudo	13
3.3	Critérios de inclusão	13
3.4	Critérios de exclusão	13
3.5	Critérios de sistematização secundária	14
3.6	Estratégia para pesquisa nos bancos de dados	14
3.6.1	Etapas da seleção dos artigos	14
3.6.2	Estratégia para síntese das informações	15
3.7	Estratégia para elaboração descritiva das informações	15
3.8	Qualidade dos estudos	15
3.9	Planejamento estatístico	16
3.10	A busca dos artigos	16
<b>4</b>	<b>Referencial Teórico</b>	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>Resultados</b>	<b>29</b>
5.1	A inclusão de estudos	31
5.2	A qualidade dos estudos	32
5.3	Análise estatística dos estudos	33
5.4	Análise demográfica dos estudos	34
5.5	Avaliação quanto aos níveis de vitamina D sérica nos pacientes	34
5.6	Avaliação do efeito de suplementação de vitamina D quanto à redução dos níveis de pressão arterial após administração de tal vitamina e/ou seus análogos	35
5.7	Análise dos achados dos estudos selecionados, quanto à relação entre baixos níveis de 25-OHD e incidência de hipertensão arterial sistêmica	35
<b>6</b>	<b>Discussão</b>	<b>37</b>
<b>7</b>	<b>Conclusão</b>	<b>44</b>
<b>8</b>	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>46</b>
<b>9</b>	<b>Apêndice A – Ficha de Sistematização de Dados</b>	<b>51</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial, considerada a principal doença crônica não transmissível, tem grande importância no âmbito da pesquisa e ensaios clínicos devido à sua grande associação a risco de eventos cardiovasculares, bem como sua grande e ascendente prevalência nos dias atuais. Sabe-se, por meio de diversos estudos, no Brasil e no mundo, que sua epidemiologia está muito relacionada à hábitos de vida inadequados, tais como o sedentarismo e dieta inadequada (Santos e Lima, 2008).

A vitamina D é um nutriente lipossolúvel essencial, representado principalmente pelas formas ergocalciferol (ou vitamina D<sub>2</sub>, obtida basicamente através da ingestão alimentar) e colecalciferol (através de reação cutânea sob exposição solar). Inúmeros estudos já comprovaram a deficiência dela e sua relação a diversas doenças, tais como raquitismo e osteoporose (Holick, 2007).

Além disso, outros inúmeros estudos sugerem que tal hipovitaminose esteja relacionada à maior incidência de outras doenças, tais como artrite reumatoide, doenças neuropsiquiátricas, intolerância à glicose (Mathieu *et al*, 2005), patologias oncológicas, inflamatórias e autoimunes (Ziermann, 2003; Zemel, 2003; Peterlik & Cross, 2005), dentre outras.

A partir da premissa da relação da deficiência de vitamina D e sua correlação com o aumento do risco do surgimento de diversas patologias, abordaremos aqui de forma mais enfática sua relação com a maior incidência da hipertensão arterial sistêmica. A fisiopatologia que justifica a hipótese da deficiência de vitamina D como fator de risco para a hipertensão arterial provém da sua ação supressora do sistema renina-angiotensina-aldosterona, além de controlar a vasodilatação endotélio-dependente, (Lavie *et al.*, 2011) (Abuannai *et al.*, 2011) (McGreevy & Williams, 2011) (Li *et al.*, 2002) e participação importante no metabolismo do cálcio (Peterlik & Cross, 2005; Fitzpatrick, 2008)

Apesar de fatores climáticos ou afecções cutâneas que, por sua vez, afetam a síntese cutânea de vitamina D, serem a principal causa da hipovitaminose, os fatores dietéticos ou metabólicos tem grande importância na epidemiologia da deficiência de vitamina D (Peters, 2009). Em 2011, uma publicação do Institute of Medicine (IOM) definiu a deficiência de vitamina D a partir dos níveis de 25-OHD (considerado principal marcador sérico de vitamina D), dispostos em 3 critérios: Necessidade nutricional mínima média (*Estimated Average Requirement*, ou EAR),

com valores abaixo de 40nmol/L (ou 16ng/mL); dose diária recomendada (*Recommended Daily Allowance*, ou RDA), com valores abaixo de 50nmol/L (ou 20ng/dL) e níveis adequados para a saúde óssea, com valores entre 30-40nmol/L (ou 12-16ng/mL). (McKenna & Murray, 2014). Quanto aos valores de referência mais utilizados para classificar os níveis de vitamina 25-OH-D sanguíneos, embora ainda haja divergência na literatura, ainda destaca-se, segundo Holick, a classificação em 3 níveis: Suficiente, para valores >75nmol/L (ou >30ng/mL); insuficiente, para valores entre 50-75nmol/L (ou 20-30ng/mL); e deficiente, para valores <50nmol/L (ou <20ng/mL). (Holick, 2007)

Um dos principais problemas encontrados na tentativa de alcançar as recomendações mínimas de vitamina D diária é a escassez de fontes naturais disponíveis na nossa dieta (composta basicamente por óleo de fígado de peixe, gema de ovo e alguns tipos de peixe) (Grant & Holick, 2005). Em alguns países, existe a comercialização de alimentos fortificados com vitamina D, na tentativa de amenizar tal problema, a exemplo da Dinamarca. Além disso, a última publicação dos níveis de ingestão adequada via tabela da DRI (Dietary Reference Intake), pela *Food and Nutritional Board*, revisada em 2010 (anteriormente, seus dados correspondiam a revisões datadas de 1997, época em que as recomendações de vitamina D só eram baseadas para a manutenção do metabolismo ósseo, não levando em consideração o benefício da vitamina em detrimento da saúde contra doenças crônicas ou da manutenção dos níveis de PTH), apesar de bem melhor fundamentada no estudo do metabolismo dessa vitamina, ainda mostra certo nível de inconsistência, devido à dependência e envolvimento de fatores extranutricionais na análise e adoção de tais valores recomendados. (Ross, 2010)

Diante do exposto, verifica-se a necessidade de consolidar a relação entre deficiência de vitamina D e aumento do risco de hipertensão arterial sistêmica, a fim de mostrar a necessidade em estabelecer políticas de fortificação e/ou suplementação de vitamina D em busca do tratamento e profilaxia da deficiência de vitamina D como potencial fator de risco desencadeante da hipertensão arterial.

## 2 OBJETIVOS

### **Objetivo Geral**

Avaliar correlação entre a deficiência de vitamina D e hipertensão arterial sistêmica, por meio da elaboração de uma revisão sistemática;

### **Objetivo secundário**

Avaliar o efeito benéfico da reposição oral de vitamina D sobre o tratamento da hipertensão arterial sistêmica

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Desenho do estudo**

Revisão Sistemática da Literatura sobre estudos originais acerca do tema vitamina D e hipertensão arterial sistêmica, após resgate e seleção de artigos que cumprissem os critérios de inclusão e exclusão

#### **3.2 Objeto do estudo**

Levantamento bibliográfico de artigos sobre vitamina D e seu papel fisiológico na hipertensão arterial sistêmica, bem como aqueles sobre reposição de vitamina D e seu efeito no tratamento da hipertensão arterial sistêmica nos bancos de dados eletrônicos LILACS, MEDLINE, SCIELO, PUBMED e BIBLIOTECA COCHRANE no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2014.

#### **3.3 Critérios de inclusão dos artigos**

- a. Estudos publicados no período de Jan/2001 a Dezembro/2014;
- b. Publicações em idioma Inglês, Português e Espanhol;
- c. Estudos com objetivo principal ou secundário de analisar o efeito da reposição de vitamina D no tratamento de pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica;
- d. Estudos com população alvo com idade a partir de 18 anos.

#### **3.4 Critérios de exclusão dos artigos**

- a. Publicações na forma de Relatos de Caso, Anais de Congresso e Abstracts, Respostas ou Comentários de Artigos originais;
- b. Estudos envolvendo animais.

#### **3.5 Critérios de sistematização para Análise Secundária**

A estruturação do banco de dados com os elementos de sistematização para a análise secundária de dados seguiu o modelo preconizado por Figueiredo & Tavares-Neto (vide anexo).

### **3.6 Estratégia para pesquisa nos bancos de dados**

Nesta revisão sistemática da literatura, a busca nas bases de dados eletrônicas foi por meio dos descritores relacionados ao objetivo principal: “*Vitamin D*”, “*systemic arterial hypertension*” e “*oral supplementation*”.

#### **3.6.1 Etapas da seleção dos artigos**

a) Os artigos passaram por duas primeiras etapas de seleção: A primeira, por avaliação do pesquisador do grau de relevância do artigo, baseado na leitura do título, segundo os critérios de inclusão, exclusão e duplicidade. A segunda, pela leitura dos resumos (Abstracts) e subsequente avaliação do mesmo, segundo os critérios de inclusão e exclusão. As discordâncias foram submetidas à avaliação para inclusão ou exclusão, em consenso pelo revisor e orientador.

b) Resgate do artigo completo no Serviço Cooperativo de Acesso a Documentos - SCAD (BVS/BIREME – <http://scad.bvs.br>) e em revistas disponíveis no Portal da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - [www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br)), realizados via servidor das Bibliotecas Centrais da Universidade Federal de Campina Grande e Universidade Estadual da Paraíba

c) Após resgate, foi realizada a terceira etapa de seleção, após leitura do artigo completo pelo revisor, para inclusão ou exclusão do artigo. As discordâncias foram submetidas à avaliação, em consenso entre revisor e orientador.

#### **3.6.2 Estratégia para síntese das informações**

Após a seleção final dos artigos, todos os trabalhos que satisfizeram os critérios de seleção foram lidos na íntegra pelo autor. Foram indexados ao banco de dados as principais informações caracterizadoras de cada trabalho incluído, além de outros dados de relevância para a revisão.

O banco de dados, que sistematiza tais informações que foram coletadas dos trabalhos, encontra-se no APÊNDICE A.

### **3.7 Estratégia para elaboração descritiva das informações**

As informações sintetizadas e sistematizadas no banco de dados foram confrontadas, sendo criado um corpo de texto.

### **3.8 Qualidade dos estudos**

Os artigos foram classificados utilizando uma adaptação do modelo idealizado por Figueiredo e colaboradores. A partir da quantidade de variáveis presentes, utilizando a Ficha de Sistematização de Dados (APÊNDICE A), os artigos foram classificados em:

- Classe A (excelente): 100 a 80% das variáveis;
- Classe B (ótima ou boa): de 80 a 60% das variáveis;
- Classe C (regular): de 60 a 40% das variáveis;
- Classe D (ruim): Menos que 40% das variáveis pesquisadas.

### **3.9 Variáveis pesquisadas**

A ficha de sistematização elaborada para o estudo baseou-se nos critérios de análise demográfica, relevância do estudo quanto à amostra utilizada, e principais dados a serem colhidos visando alcançar os objetivos sugeridos. Portanto, foram selecionadas criteriosamente 11 (dez) variáveis, tais como: a) Análise demográfica: Número de pacientes, idade, gênero, raça b) Relevância do estudo: Níveis plasmáticos de 25-hidroxivitamina D, outras comorbidades além da HAS (além do já citado número de pacientes) c) Dados relativos aos objetivos do estudo (Prevalência de pacientes hipertensos, Dose suplementar de vitamina D oral, Média de pressão pré-suplementação, Média de pressão pós-suplementação, Suplementação concomitante de cálcio oral).



### **3.10 Planejamento estatístico**

Após a coleta e seleção qualitativa dos dados dos artigos, os mesmos foram implantados em uma planilha e foi realizada análise descritiva.

### **3.11 A busca dos artigos**

A busca dos artigos teve como ponto de partida dois braços de associação dos descritores. Um deles associou “*Vitamin D*” e “*Hypertension*” e o outro buscou artigos que associaram “*Vitamin D*” e “*Oral supplementation*”. Realizou-se a busca nas bases de dados da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) / Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), publicados no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2014.

Filtrou-se os estudos publicados nos idiomas espanhol, inglês e português, que avaliaram pacientes maiores de 18 anos, de ambos os gêneros. Foram recuperados 1198 artigos identificados através do primeiro braço da pesquisa e 1185 publicações por meio do segundo.

Aplicando-se como filtros de seleção o período e o idioma de publicação, além de estudos que envolviam apenas seres humanos, foram identificados 739 artigos no primeiro braço de busca e 586 estudos no segundo.

#### 4. REFERENCIAL TEÓRICO

A insuficiência de vitamina D afeta quase 50% da população em todo o mundo. Esta pandemia de hipovitaminose D pode ser atribuída principalmente ao estilo de vida (por exemplo, redução de atividades ao ar livre) e fatores ambientais (por exemplo, a poluição do ar), que reduzem a exposição à luz solar, o que é necessário para a produção de vitamina D UVB-induzida, por exposição dérmica solar. Níveis de radiação UVB também diminuem com o aumento da latitude, durante os meses de inverno. Além disso, a raça negra absorve mais UVB na melanina da pele do que pessoas brancas e, portanto, exigem maior exposição solar para produzir as mesmas quantidades de vitamina D. (Holick *et al*, 2007) (Rostand, 1997)

É importante salientar que vários estudos correlacionam todas essas condições de redução da produção de vitamina D UVB-induzida com aumento nos valores de pressão arterial. A hipótese de que a elevada produção de vitamina D UVB-induzida está associada com diminuição da pressão arterial pode ser confirmada por um pequeno estudo de 18 pacientes com hipertensão arterial essencial não tratada. Os pesquisadores descobriram que tanto os valores de pressão arterial sistólica (PAS) como os de pressão arterial diastólica (PAD) foram reduzidos em 6 mmHg após 6 semanas de exposição à raios UVB três vezes por semana. A radiação UVB também foi associada com um aumento de 162% nas concentrações plasmáticas de 25-hidroxivitamina D plasmática (25-OHD); porém não foi notada nenhuma alteração significativa nos pacientes que receberam radiação UVA. (Krause & Bühring, 1998)

A alta prevalência de insuficiência de vitamina D é considerada uma importante questão de saúde pública, devido à relação da hipovitaminose D como fator de risco independente para mortalidade total da população em geral. Uma meta-análise publicada em 2007 mostrou que a vitamina D suplementação foi associada com a redução significativa da mortalidade total da população estudada. Além disso, a insuficiência de vitamina D está associada com um risco aumentado de eventos cardiovasculares, mas ainda não pode-se afirmar de forma clara se esta associação reflete uma relação causal. (Melamed *et al*, 2008; Autier & Gandini, 2007; Pilz *et al*, 2008)

O efeito da vitamina D na pressão arterial pode ser um dos potenciais mecanismos implícitos na relação entre a vitamina D e eventos cardiovasculares. Sendo assim, apresentaremos os prováveis mecanismos de base na relação entre a

vitamina D e a hipertensão arterial, baseando-nos na análise dos dados clínicos de diversos ensaios clínicos para afirmar tal associação.

### Vitamina D: Conhecimentos gerais e noções do metabolismo

No ser humano, a principal fonte de vitamina D é a conversão de 7-*deidrocolesterol* em vitamina D na pele (por exposição solar). Apenas 10-20% da nossa vitamina D é proveniente de fontes alimentares, tais como peixe, ovos, ou leite fortificado. A vitamina D é hidroxilada no fígado em 25-OHD (considerado o principal metabólito da vitamina D) - o qual é em grande parte ligada à proteína transportadora de vitamina D (DBP) no soro, sendo este metabólito o meio utilizado para classificar o estado nutricional quanto aos níveis de vitamina D em: Suficiente (25-OHD  $\geq 30$  ng/ml ou  $\geq 75$  nmol/L), insuficiente (25-OHD 20-30 ng/ml ou 50-75 nmol/L), e deficiente (25-OHD  $< 20$  ng/ml ou  $< 50$  nmol/L). (Mosekilde, 2005) Esses pontos de corte são atualmente a classificação mais adotada, mas ainda não há consenso sobre tais valores de referência. Alguns investigadores consideram níveis de 25-OHD entre 10-20 ng/ml (25-50 nmol/L) como vitamina D insuficiente e níveis inferiores a 10 ng/mL (25 nmol/L) como deficiente; enquanto outros utilizam um nível de corte de 40 ng/ml (100 nmol/L) para definir o status de vitamina D suficiente. 25-OHD é convertido pela 1 $\alpha$ -hidroxilase renal em 1,25-dihidroxitamina D (1,25-OH<sup>2</sup>D ou calcitriol), que circula em concentrações séricas muito menores do que a 25-OHD, mas apresenta uma afinidade muito maior para o receptor da vitamina D (VDR) (Dusso, 2005). Os níveis séricos de 1,25-OH<sup>2</sup>D são determinados principalmente pela produção renal de 1,25-OH<sup>2</sup>D, a qual está intimamente relacionada com a homeostase do cálcio, sendo regulada pelo hormônio da paratireóide (PTH), cuja concentração aumenta quando os níveis séricos de cálcio são baixos. Além disso, outros fatores, tais como o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) e Klotho, que suprimem a atividade da 1 $\alpha$ -hidroxilase, também foram relacionadas na regulação da conversão renal de 25-OHD para 1,25-OH<sup>2</sup>D (calcitriol) (Medici *et al*, 2008)

Estudos têm demonstrado outros meios extra-renais de regulação da 1 $\alpha$ -hidroxilase, como por exemplo, sua atividade em parede vascular, ou no aumento da produção de 1,25-OH<sup>2</sup>D pelos queratinócitos em lesões, o que pode ser induzido pelo fator de transformação de crescimento  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ). Os níveis séricos de 25-

OHD, pode se afirmar, fornecem uma boa estimativa de estado de vitamina D, mas o nível de regulação da atividade de  $1\alpha$ -hidroxilase também deve ser considerado. O calcitriol se liga ao receptor de vitamina D (VDR) e, após a formação de um heterodímero com o receptor retinóide X (RXR), liga-se novamente a sequências específicas de DNA – os chamados 'elementos responsivos da vitamina D'. Estas sequências estão localizadas nas regiões promotoras dos vários genes vitamina D-dependentes, que são regulados positiva ou negativamente por este complexo RXR-VDR. Cerca de 3% do genoma humano está direta ou indiretamente regulado pelo sistema endócrino da vitamina D, o que corrobora com a hipótese de que a insuficiência de vitamina D tem consequências adversas generalizadas na saúde humana. Além de patologias cardiovasculares, a insuficiência de vitamina D pode causar patologias de origem musculoesquelética, oncológicas, metabólicas, ou doenças imunológicas (Bouillon *et al.*, 2008)

#### Relações com o mecanismo fisiológico da pressão arterial

A ativação elevada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que é um dos principais reguladores da homeostase de eletrólitos e do volume, contribui para o desenvolvimento da hipertensão arterial. A renina é sintetizada principalmente pelas células justaglomerulares do rim e estimula a produção de angiotensina II e de aldosterona, que aumentam a pressão arterial de forma direta, às custas da vasoconstrição e, indiretamente, por retenção de sal e água, além de outros mecanismos. (Connel, 2011)

Uma ativação inadequada desse sistema foi relatada em camundongos sob knockout dos genes para a VDR e  $1\alpha$ -hidroxilase. Concluiu-se que tais camundongos dos ensaios clínicos desenvolveram hipertensão arterial e hipertrofia do miocárdio, que estavam presentes mesmo após a normalização da homeostase do cálcio; no entanto, o bloqueio do sistema RAA com inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) normalizaram tanto a pressão arterial como as alterações anatômicas cardíacas apresentadas. (Zhou *et al.*, 2009)

Os efeitos moleculares de vitamina D no SRAA foram provados através da descoberta de que o VDR ligante suprime a expressão de renina. Conseqüentemente, a estimulação da transcrição de renina também é inibida pois a proteína de ligação ao elemento de resposta ao *AMPc* (CREB) não consegue

estimular satisfatoriamente tal transcrição na região promotora dos genes da renina. (Yuan *et al.*, 2007)

No aspecto clínico do estudo, podemos afirmar que, em doentes hipertensos, a atividade de renina foi inversamente associada com os níveis de 1,25-OH<sup>2</sup>D (calcitriol). Vale salientar que níveis reduzidos de renina e da angiotensina II foram observados na grande maioria dos estudos que avaliaram a atividade do SRAA após o tratamento com vitamina D, calcitriol ou análogos ativos de vitamina D. Porém, ainda são necessários mais estudos para melhor esclarecer a importância clínica da supressão do SRAA induzida por vitamina D. (Resnick *et al.*, 1986; SUGDEN, 2008)

Existem evidências de que o hiperparatireoidismo secundário e baixos níveis séricos de cálcio, que são frequentemente vistos em pacientes com deficiência de vitamina D, poderiam ser mediadores parciais da relação entre níveis baixos de vitamina D e hipertensão arterial. A vitamina D é importante para a homeostase do cálcio por três principais vias fisiológicas: Primeiro, porque ela aumenta a síntese de proteínas de transporte de cálcio, que são necessárias para a absorção de cálcio intestinal; segundo, devido ao seu estímulo na reabsorção do cálcio nos túbulos renais distais; e em terceiro lugar, a partir da liberação de cálcio ósseo por estimulação dos osteoclastos. Os pacientes com deficiência de vitamina D são, portanto, propensos a desenvolver baixos níveis plasmáticos de cálcio ionizado (Ca<sup>++</sup>). Esses baixos níveis de Ca<sup>++</sup> estimulam o receptor sensível a cálcio das paratireóides, induzindo a liberação de PTH, buscando normalizar os níveis de cálcio, apesar do estado de deficiência de vitamina D. O efeito de elevação dos níveis de cálcio pela PTH por meio do aumento da atividade de 1 $\alpha$ -hidroxilase renal, com conversão subsequente de 25-OHD para calcitriol; além de estimular a liberação de cálcio ósseo e a absorção intestinal de cálcio, citados anteriormente. (Peterlik & Cross, 2005). Além desses efeitos conhecidos sobre a homeostase do cálcio, o PTH exerce vários efeitos sobre o sistema cardiovascular, dando embasamento a vários estudos observacionais, que mostram relação entre o PTH e sua associação com a hipertensão arterial. (Fitzpatrick *et al.*, 2008)

Além disso, Hulter *et al.* demonstraram que a infusão intravenosa de PTH é capaz de aumentar a pressão arterial em indivíduos aparentemente saudáveis. Ainda que estes mecanismos de relação sejam parcialmente desconhecidos, várias evidências indicam que este hormônio atua nas células musculares lisas vasculares,

aumentando sua rigidez vascular e podendo promover alterações ateroscleróticas, particularmente em pacientes com doença renal. (Hulter *et al.*, 1986)

A deficiência de cálcio, em si, também pode contribuir para a hipertensão arterial. No entanto, a suplementação de cálcio isolado parece ter pouco ou algum efeito sobre a pressão sanguínea; hipoteticamente, estes efeitos são mediados através da redução do tônus vascular ou do aumento da excreção de sódio. Alguns estudos demonstraram alterações no metabolismo da vitamina D, tais como o aumento da perda urinária de proteína ligada a 25-OHD, em pacientes com hipertensão sensível ao sal e proteinúria. Mais estudos aprofundados serão necessários para confirmar ou negar essas especulações. (Wang & Manson, 2010).

A vitamina D e os seus análogos provocam vários efeitos nas células da parede vascular, os quais incluem as células endoteliais, células dos músculos lisos vasculares e macrófagos; os quais expressam o VDR, bem como 1 $\alpha$ -hidroxilase. Em estudo de laboratório com camundongos naturalmente hipertensos, o calcitriol reduziu as contrações aórticas endotélio-dependentes, diminuindo concentrações de cálcio livre em células endoteliais. O calcitriol também tem sido demonstrado como fator protetor das células endoteliais contra os efeitos prejudiciais dos produtos glicação avançada (AGE), os quais se apresentam em concentrações elevadas em pacientes com diabetes ou em urêmicos. Ele exerce seus efeitos vasoprotetores através da diminuição das moléculas de adesão endotelial, do aumento da síntese de óxido nítrico endotelial, e através das suas propriedades antiinflamatórias. (Talmor *et al.*, 2008)

De acordo com estes resultados, a deficiência de vitamina D está associada com a disfunção endotelial, e a sua suplementação tem sido mostrada como benéfica para função endotelial em pacientes diabéticos tipo 2 (London *et al.*, 2007)

Os efeitos da vitamina D em células do músculo liso vascular são complexos e são modulados por outros hormônios, tais como o PTH e compostos estrogênicos, que atuam como feedback positivo da 1 $\alpha$ -hidroxilase nestas células. Relatou-se um aumento na produção de prostaciclina vascular mediado pelo calcitriol, retificando o conceito de que a vitamina D possui propriedades vasodilatadoras e antiateroscleróticas. (Wakasugi, *et al.*, 1991)

### Outros mecanismos menores na fisiopatologia da HAS

Baseando-se no banco de dados clínicos e estudos moleculares, propõe-se que a deficiência de vitamina D contribui para a resistência à insulina que, por sua vez, tem papel comprovado na patogênese da hipertensão arterial. Além disso, os efeitos renoprotetores de vitamina D (tais como a diminuição da perda de podócitos e hipertrofia destes, ou supressão da proliferação de células mesangiais) poderiam se contrapor ao desenvolvimento da hipertensão arterial durante a evolução da insuficiência renal. (Pittas, 2007; Hariharan *et al.*, 1991)

Ainda são necessários mais estudos para melhor esclarecer a importância clínica da vitamina D quanto a estes mecanismos.

### Vitamina D e Pressão Arterial

A associação entre os níveis de 25-OHD e a hipertensão arterial tem sido avaliada em vários estudos de corte transversal nos últimos anos. Porém, a avaliação da pressão arterial nesses estudos foi quase sempre baseada em uma única medida, obtida apenas por um profissional, o que acaba sendo considerado uma viés de diagnóstico do estudo.

Dentre os 613 homens no Health Professionals' Follow-up Study (HPFS) e 1.198 mulheres no Nurses' Health Study (NHS), o risco de incidência de hipertensão foi de 3,18 vezes maior (IC 95% = 1,39-7,29) para os indivíduos com níveis de 25-OHD inferiores a 15 ng/ml (37,5 nmol/L) em comparação com aqueles que apresentaram níveis adequados de 25-OHD (30 ng/mL [75 nmol/L] ou maior. (Forouhi *et al.*, 2008) (Formann *et al.*, 2007)

Infelizmente, a concentração de 25-OHD foi medida em apenas uma minoria dos participantes do HPFS e do NHS; assim, como alternativa, os pesquisadores usaram dados clínicos diversos, tais como a exposição solar ou a ingestão nutricional de vitamina D, para prever os níveis de 25-OHD para toda a amostra dos referidos estudos. Essas concentrações previstas de 25-OHD foram disponíveis por cerca de 38.000 homens no HPFS (9.019 novos casos de hipertensão com mais de 16 anos de curso) e em 75.531 mulheres no HNS (24.525 novos casos de hipertensão com mais de 18 anos de curso). Sendo assim, o risco de incidência de hipertensão, desta vez com ajuste das variáveis, foi de 2,31 vezes maior (IC 95%

2,03-2,63) para os homens do HPFS e 1,57 vezes maior (IC 95% 1,44-1,72) para mulheres do HNS, quando o percentil 10 foi comparado com o percentil 90 de ambas amostras, quanto aos níveis de 25-OHD. Além disso, um estudo prospectivo derivado do NHS II, incluindo 1.384 mulheres saudáveis, também foi realizado. Após ajustes para excluir possíveis variáveis dos fatores de confusão, o risco de incidência de hipertensão foi de 1,66 vezes maior (IC 95% 1,11-2,48), comparando o primeiro quartil com o quarto quartil da amostra, quanto aos níveis séricos de 25-OHD. (Formann *et al.*, 2008)

Um papel da vitamina D como causa na patogênese da hipertensão arterial é também relatado vide relatos de que polimorfismos do VDR estão associados com o aumento da pressão arterial. Os baixos níveis de 25-OHD têm também sido associados com um risco aumentado de pré-eclampsia, além de taxas reduzidas de sucesso para resolução da hipertensão após cirurgia gástrica em obesos mórbidos. (Carlin *et al.*, 2008)

Em estudo recente, Zoccali & Mallamaci sugeriram que a vitamina D está relacionada à hipertensão resistente em pacientes obesos e/ou com sobrepeso. Baseando-se no processo fisiopatológico de feedback negativo dos níveis de 25-OHD sobre a produção de aldosterona (já elevada em pacientes com estado de sobrepeso ou obesidade), além da associação entre a vitamina D e altos níveis de adiposidade e distúrbios metabólicos (frequentemente presentes na síndrome metabólica), o estudo seguiu também com a avaliação da resposta da suplementação de vitamina D. Porém, após 6 meses de tratamento (300.000UI vitamina D<sub>3</sub> oral bimestralmente), foi encontrada resposta satisfatória apenas na regularização dos níveis séricos de 25-OHD dos pacientes estudados, sem melhora nos níveis pressóricos dos mesmos. (Zocalli & Mallamaci, 2014)

Buscando associação entre níveis de 25-OHD e níveis pressóricos em estudo observacional no Irã, Larijani et al. evidenciou uma fraca porém positiva associação entre esses dois fatores. Apesar de valores estatisticamente significativos em tal relação fator-causa ( $p < 0,001$ ), seu impacto foi explicitamente atenuado após reajuste da interação com outras causas, como IMC e idade ( $p = 0,16$ ), tendo os níveis séricos de vitamina D apresentando importante resposta na pressão arterial, sobretudo em pacientes com deficiência de vitamina D severa ( $< 12,5$  ng/mL) ( $p < 0,05$ ). (Larijani *et al.*, 2014)



Em 2013, Liang Ke buscou relacionar o estado de suficiência de vitamina D na população finlandesa como fator de risco para diversas alterações fisiopatológicas, tais como hipertensão, taquicardia, diabetes e doença coronariana. Hipertensão prévia foi intimamente associada a menores índices séricos de 25-OHD (n=2271, p<0,02), mais evidentemente nos grupos masculino, acima de 50 anos e fumantes da população estudada, porém não houve associação significativa da hipertensão após 4 anos de seguimento do ensaio clínico (n=1957, p=0,68) (63 e 64%, respectivamente, na relação fator-causa dos níveis pressóricos e níveis séricos de 25-OHD) (Ke, 2013)

Estudos que abordaram a associação entre a ingestão de vitamina D e pressão arterial descobriram tanto que não há correlação significativa ou, em sua maioria, que a baixa ingestão de vitamina D está associada ao aumento pressão arterial. Como afirmado anteriormente, no entanto, a nutrição tem apenas uma pequena influência sobre o estado de vitamina D e, portanto, as conclusões extraídas destes estudos são limitadas.

Os resultados dos estudos sobre a associação entre pressão arterial e concentrações séricas de calcitriol têm sido inconsistentes, tanto com resultados negativos, positivos, ou inconclusivos. No entanto, também devemos salientar que os baixos níveis de calcitriol estão associados a mau prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca ou insuficiência renal crônica; o principal problema com a interpretação dos níveis séricos de calcitriol é que os pacientes em estado de deficiência ou insuficiência de vitamina D podem apresentar tanto níveis baixos, como normais ou até mesmo elevados desta forma ativa de vitamina D. (Zittermann, *et al.*, 2009; Vervloet *et al.*, 2009)

### Os efeitos da suplementação da vitamina D

Infelizmente, não há muitos estudos realizados e publicados sobre a vitamina D e o impacto direto da sua suplementação no controle da pressão arterial. Em um deles, um estudo de controle duplo-cego e randomizado, Pfeiffer *et al.* inscreveram 148 mulheres idosas (com 70 anos ou mais), que apresentavam estado de deficiência de vitamina D (níveis séricos de 25-OHD <25 ng/ml [ou <62,5 nmol/L]), que foram posteriormente submetidas à suplementação de 1200 mg de cálcio isolado (grupo 1) ou 1.200 mg de cálcio associado à 800 UI de vitamina D (grupo 2)

diariamente. Após 8 semanas de tratamento, os dois grupos mostraram reduções significativas nos valores de PAS e PAD. A redução na PAS foi de 7,4 mmHg maior no grupo de vitamina D associada a cálcio, em relação ao grupo do cálcio isolado ( $P = 0,02$ ), mas não houve nenhuma diferença significativa na pressão arterial diastólica entre os dois grupos. Uma parcela maior de pacientes no grupo 2 do que no grupo 1 tiveram reduções de pelo menos 5mmHg na PAS (83% contra 47%). Os resultados deste estudo são apoiados por dados de outro estudo, de Krause et al., que mostraram que o aumento dos níveis de 25-OHD UVB-induzidos estão associados com a pressão arterial reduzida. (Pfeifer *et al.*, 2001).

Podemos destacar, ainda, um estudo que realizou (em contraste com a maioria dos outros ensaios neste campo de estudo) uma coorte de pacientes com deficiência de vitamina D e alta prevalência de hipertensão arterial. Este estudo, que demonstrou um importante efeito antihipertensivo da vitamina D, incluiu 34 pacientes com deficiência de vitamina D e diabetes mellitus tipo 2, que foram aleatoriamente divididos para receber uma dose única de 100.000UI de vitamina D ou placebo. Após 8 semanas de acompanhamento, a média da PAS medida ambulatorialmente foi de 14mmHg mais baixa no grupo da vitamina D, em comparação com o grupo que recebeu placebo ( $P = 0,001$ ). Após o tratamento de vitamina D, a média da PAD foi de 5mmHg menor no grupo tratado em relação ao grupo-controle. (Sugden *et al.*, 2008)

Jorde et al., baseando-se em estudos transversais recentes, buscaram provar correlação que indicasse a importância da vitamina D quanto à diversos distúrbios metabólicos, tais como intolerância à glicose, alterações no metabolismo lipídico e elevação da pressão arterial, bem como avaliar se a suplementação com vitamina D seria capaz de melhorar os índices/ fatores de risco cardiovasculares. Os indivíduos, em ensaio clínico randomizado realizado na Noruega, foram separados em 3 grupos aleatoriamente, a fim de avaliar a resposta da vitamina D sobre a redução dos níveis pressóricos dos pacientes. O grupo 1, composto por 114 pessoas, recebeu 40000UI de vitamina D<sub>3</sub> semanalmente, o grupo 2, por sua vez composto por 104 pessoas, recebeu doses semanais de 20000UI de vitamina D<sub>3</sub>, e ao grupo 3, com 112 pessoas, foi administrado placebo semanalmente. Todos os indivíduos foram tratados conjuntamente com doses diárias de cálcio (500 mg/dia). O estudo observou a evolução dos níveis pressóricos dos pacientes em questão durante um ano. Infelizmente, os resultados do coorte não indicaram qualquer efeito benéfico da

suplementação, e ainda verificou-se um discreto porém estatisticamente significativo aumento na PAS no grupo 2 (20000UI vitamina D<sub>3</sub> semanalmente) em comparação com o grupo 3 (placebo), após um ano de estudo. (Jorde, 2010)

O estudo de Dalbeni et al., em 2014, buscou avaliar o efeito da suplementação de vitamina D em pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Seu estudo contou com a participação de 23 pacientes (após triagem criteriosa), dispostos em dois grupos: Grupo de intervenção (n=13) e grupo controle (n=10). Após 6 meses de acompanhamento do estudo randomizado duplo-cego, os pacientes suplementados, que receberam 4000UI/dia de colecalciferol, apresentaram melhores resultados quanto à fração de ejeção (FE) e à PAS, em relação ao grupo controle (FE: +6.71 vs. -4.3%;  $p < 0.001$ ; PAS: De 129,6 para 122,7 mmHg [ou -5,32%],  $p < 0.05$ ; vs. PAS de 138,6 para 134,5mmHg [ou -2,94%],  $p = 0,043$ ) (Dalbeni, 2014)

Em um importante estudo neste campo, – o Women's Health Initiative (WHI) – 36.282 mulheres no período pós-menopausa foram aleatoriamente escolhidas e divididas em grupos para receber administração oral de 400UI de vitamina D associada a 1.000 mg de cálcio (grupo 1) ou placebo (grupo 2). Durante o acompanhamento de 7 anos, as alterações na PAS e PAD, bem como a frequência de hipertensão incidente, não foram significativamente diferente entre os dois grupos. Este achado nulo foi confirmada em diversas análises de subgrupo. Uma explicação plausível para este resultado negativo é que a dose de vitamina D administrada era relativamente baixa para garantir aumentos significativos das concentrações de 25-OHD a um nível mínimo necessário para apresentar benefícios à saúde. Além disso, a adesão ao tratamento no WHI, definida como o uso regular de 80% ou mais da medicação durante o acompanhamento do estudo, foi de apenas 60-63% nos primeiros três anos de seguimento, e de 59% no final do ensaio. (Margolis *et al.*, 2008)

### Calciferol e análogos de vitamina D ativa

Um pequeno estudo em sete pacientes submetidos a hemodiálise mostraram que uma única dose intravenosa de calciferol (2 $\mu$ g/m<sup>2</sup>) diminuiu significativamente a PAS (-17 mmHg) e PAD (-8 mmHg), medida 2h após a administração. Em contrapartida, outro estudo demonstrou que injeção intravenosa de calciferol (na dose de 0,02 mg/kg de peso corporal) em nove pacientes com hipertensão arterial

essencial e dez voluntários aparentemente saudáveis do sexo masculino não resultou em mudança significativa nos níveis de pressão arterial após 2h da administração. No entanto, um aumento transitório na pressão arterial média foi observada após 90-100 min nestes pacientes com hipertensão, em comparação com os indivíduos saudáveis. (Jespersen *et al.*, 1998). A diferença na concentração basal de calciferol entre os indivíduos hemodialisados e não urêmicos poderia explicar de forma compreensível os diferentes resultados nestes dois estudos. Pequenos estudos com períodos de tratamento de entre 1 e 15 semanas também não conseguiram demonstrar efeitos significativos da administração de 1,25OH<sup>2</sup>D sobre os níveis de pressão arterial. Em um estudo realizado por Alborzi *et al.*, o paricalcitol (um análogo ativo da vitamina D) não apresentou qualquer efeito significativo sobre a PAS ou PAD ambulatorial de 24 horas em pacientes com insuficiência renal crônica, porém teve efeitos na redução da albuminúria, que sugere embasamento teórico para a os efeitos renoprotetivos do tratamento com a vitamina D. Lind *et al.* realizou vários ensaios clínicos randomizados duplo-cego, com grupos-controle sob placebo, buscando avaliar os efeitos a longo prazo do alfacalcidol, análogo ativo da vitamina D (conhecido como 1 $\alpha$ -hidroxivitamina D), sobre a pressão arterial (Alborzi *et al.*, 2012). Esses pesquisadores mostraram, mesmo que não de forma consistente, que o alfacalcidol reduziu particularmente a PAD em vários estudo de coorte diferentes.

### Suplementação de vitamina D

De acordo com levantamentos de diversos estudos, indica-se que a ingestão diária de 1000 UI (25 ug) de vitamina D são suficientes para proporcionar um aumento de cerca de 10 ng/mL (25 nmol/L) nos níveis séricos de 25-OHD. Curiosamente, ainda, podemos afirmar que, uma vez que a meia vida da hidroxivitamina D é de aproximadamente 1 mês, suplementações adequadas diárias, semanais ou mensais de vitamina D podem resultar em efeitos iguais quanto ao aumento dos seus níveis séricos. Neste contexto, foi demonstrado por Ish Shalom *et al.*, em 2008, que tanto a ingestão oral diária de vitamina D de 1500UI, como a semanal de 10.500UI, ou mensal de 45.000UI da mesma substância, resultam em aumentos equivalentes de 15-16 ng/mL (37,5-40,0 nmol/L) nos níveis de 25-OHD. (Ish-Shalom *et al.*, 2013)

A dose adequada para corrigir a deficiência de vitamina D deve visar atingir os níveis de suficiência de 25-OHD, estipulados em pelo menos 30 ng/mL (75 nmol/L). Adotando essa premissa, por exemplo, um paciente com níveis de 25-hidroxivitamina D iguais a 10 ng/mL (25 nmol/L) deve receber, pelo menos, 2000UI de vitamina D diariamente, o que corresponde a doses semanais de, pelo menos, 14000UI, ou ainda doses mensais superiores a 56.000UI. Alguns estudos recomendam doses de ataque na fase inicial do tratamento (isto é, 50000UI por semana durante 8 semanas, ou 50.000 UI por dia durante 1 semana) antes de dar seguimento com a dose de manutenção (por sua vez, pelo menos 1000UI de vitamina D, em casos de estado de deficiência de vitamina D, ou seja, 25-OHD inicial de pelo menos 20 ng/mL [50 nmol/L]). A resposta orgânica à suplementação de vitamina D, no entanto, varia muito; e alguns pacientes, como por exemplo obesos ou com problemas de absorção (específica para a vitamina D ou não), podem necessitar de doses mais elevadas do que os indivíduos sem comorbidades. (Cannell *et al.*, 2008; Heaney, 2011)

Medições seriadas dos níveis séricos de 25-OHD são, portanto, úteis no acompanhamento, a fim de permitir a correção adequada da dose suplementar de vitamina D. Tais medições devem ser reavaliadas cerca de 3-6 meses após o início do tratamento. Em doentes com hipersensibilidade à vitamina D, tais como aqueles com sarcoidose ou a tuberculose, sugere-se medição de cálcio sérico na fase inicial do tratamento. Um problema comum no tratamento da insuficiência da vitamina D é que, embora seja recomendado manter os níveis de 25-OHD acima de 30 ng/mL (75 nmol/L), ainda não há consenso sobre a faixa ideal dos níveis desta. No momento, muitos pesquisadores recomendam manter tais níveis entre 30-60 ng/mL (75,0-150 nmol/L). Não sabemos se níveis mais elevados são de fato benéficos ou não. (Cannell *et al.*, 2008)

Os dados do NHANES III indicam uma relação, representada graficamente por uma 'curva em J invertido' entre os níveis de 25-OHD mortalidade, sendo o pico de mortalidade evidenciado no grupo de pessoas com níveis séricos mais baixos da vitamina, além de um um ligeiro aumento na mortalidade no grupo com níveis de 25-OHD muito elevados, embora tais níveis estejam relacionados como ideais para a prevenção do câncer. (Cannell *et al.*, 2008)

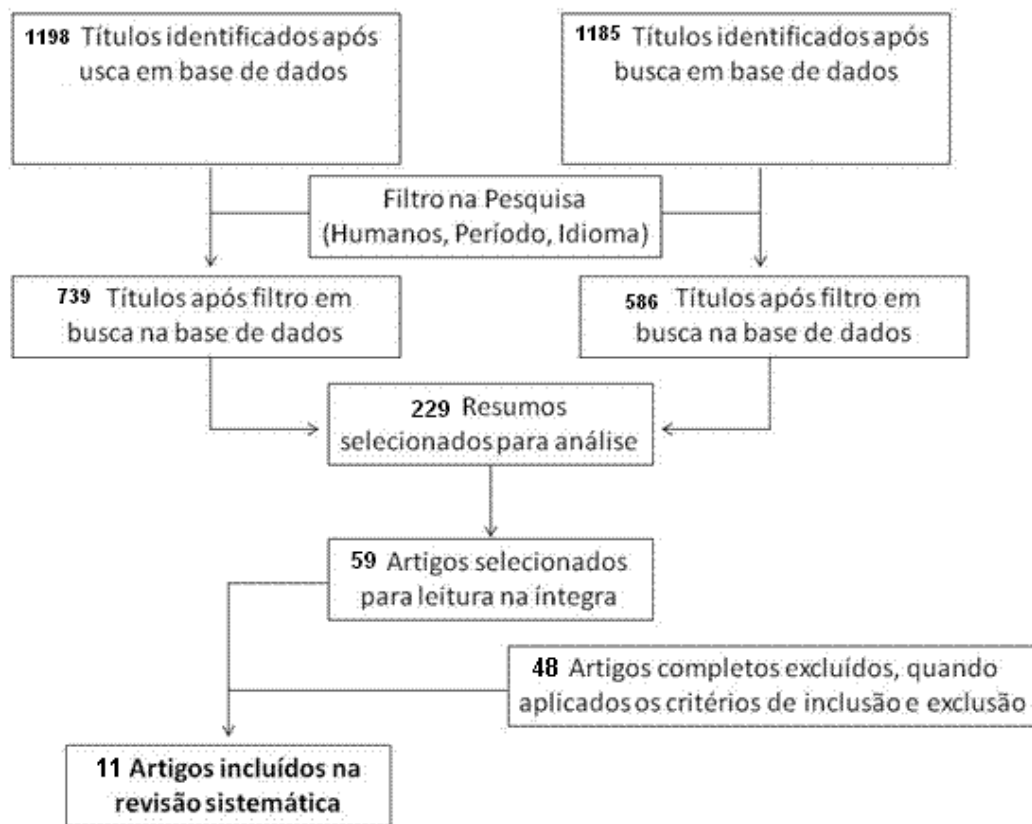
## 4 RESULTADOS

### 4.1 A inclusão de estudos

Dos artigos identificados e após avaliação do revisor, excluindo-se os trabalhos repetidos entre os mesmos e as discordâncias consensuais, a busca dos artigos resultou no número de 229 trabalhos, os quais tiveram os 'Resumos' ou 'Abstracts' avaliados. Desses 229 artigos, 59 trabalhos foram selecionados para terem seus textos completos estudados.

Dos 59 artigos estudados os textos completos, 11 estudos foram selecionados como adequados aos critérios de inclusão desta revisão (FIGURA 1), aos quais foi aplicado a Ficha de Sistematização dos Dados (APÊNDICE A).

**FIGURA 1.** Fluxograma de seleção dos artigos.



Os artigos selecionados como relevantes para este estudo foram:

Artigo 1 - SNIJDER M.B. et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. **Journal of Internal Medicine**, V.261, P. 558-565, 2007.

Artigo 2 - SCRAGG R. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the third National Health and Nutrition Examination Survey. **American Journal of Hypertension**, v.20, p. 713-719, 2007.

Artigo 3 - JUDD, S. E. et al. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, p. 136-141, 2008.

Artigo 4 - MARTINS, D. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Archives of Internal Medicine (JAMA)**. v. 167, p. 1159-1165, 2007.

Artigo 5 - HINTZPETER B. et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 62, p. 1079-1089, 2008.

Artigo 6 - HYPPONEN E. et al. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. **Diabetes Journal** v. 57, p. 298-305, 2008.

Artigo 7 – GANNAGÉ-YARED, M. H. et al. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population, **European Journal of Endocrinology**, v. 160, p. 965-971, 2009.

Artigo 8 - PASCO, J. A., HENRY, M. J., NICHOLSON, G. C., BRENNAN, S. L. & KOTOWICZ, M. A. Behavioural and physical characteristics associated with vitamin D status in women. **The Bone Journal**, v. 44, p. 1085-1091, 2009.

Artigo 9 - FOROUHI, N. G. et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: The Medical Research Council Ely Prospective study 1990-2000. **Diabetes Journal**, v. 57, p. 2619-2625, p. 2008.

Artigo 10 - REIS, J. P. et al. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. **Diabetes Care**, v. 30, p. 1549-1555, 2007.

Artigo 11 - MURAY, S., PARISI, E., CARDUS, A., CRAVER, L. & FERNANDEZ, E. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D on blood pressure in apparently healthy subjects. **Journal of Hypertension**, v. 21, p. 2069-2075, 2003.

#### 4.2 A qualidade dos estudos

A seguir, veremos a classificação dos artigos selecionados, baseada na análise das variáveis sistematizadas, conforme os critérios estabelecidos por Figueiredo e Neto (FIGUEIREDO E TAVARES-NETO, 2001). Tal análise esta representada na TABELA 1.

**TABELA 1.** Classificação dos artigos conforme a qualidade do estudo.

QUALIDADE DA DESCRIÇÃO	N	%
Classe A (Excelente)	02	18,18
Classe B (Ótima ou Boa)	07	63,64
Classe C (Regular)	02	18,18
Classe D (Ruim)	00	00
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100</b>

LEGENDA: N – número de artigos.



### 4.3 Análise estatística dos artigos

#### 4.3.1 Local de estudo

**TABELA 2.** Frequência dos artigos segundo o local de origem do estudo.

<b>LOCAL DO ESTUDO</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Alemanha	1	9,09
Austrália	1	9,09
Espanha	1	9,09
Estados Unidos	4	36,36
Holanda	1	9,09
Líbano	1	9,09
Reino Unido	2	18,18
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100</b>

LEGENDA: N – número de artigos.

#### 4.3.2 Tipo de estudo clínico

Comparação dos artigos selecionados, quanto à maneira de abordagem para seu desenvolvimento, seja ela prospectiva ou retrospectiva. Veja a seguir, na TABELA 3:

**TABELA 3.** Classificação dos artigos conforme o tipo de estudo.

<b>ESTUDO</b>	<b>TIPO DE ESTUDO</b>
(Snijder <i>et al.</i> , 2007)	Retrospectivo
(Scragg <i>et al.</i> , 2007)	Prospectivo
(Judd <i>et al.</i> , 2008)	Retrospectivo
(Martins <i>et al.</i> , 2007)	Retrospectivo
(Hintzpeter <i>et al.</i> , 2008)	Retrospectivo
(Hyppönen <i>et al.</i> , 2008)	Prospectivo
(Gannagé-Yared, 2009)	Retrospectivo
(Pasco <i>et al.</i> , 2009)	Retrospectivo
(Forouhi <i>et al.</i> , 2008)	Prospectivo
(Reis, 2007)	Prospectivo
(Muray <i>et al.</i> , 2003)	Prospectivo

### 4.3.3 Periódico de publicação

**TABELA 4.** Frequência dos artigos de acordo com o periódico de publicação.

PERIÓDICO	N
Journal of Internal Medicine	01
American Journal of Hypertension	01
American Journal of Clinical Nutrition	01
Archives of Internal Medicine	01
European Journal of Clinical Nutrition	01
Diabetes Journal	02
European Journal of Endocrinology	01
The Bone Journal	01
Diabetes Care	01
Journal of Hypertension	01
TOTAL	11

LEGENDA: N – número de artigos.

### 4.4 Análise demográfica dos estudos selecionados

Os onze artigos selecionados totalizaram uma população igual a 50.902 pacientes, todos com idade superior a 18 anos. Destes, 23.639 são do sexo masculino (representando 46,44% dos pacientes totais) e 27.263 do sexo feminino (um total de 53,56% dos pacientes). Quanto à faixa etária dos pacientes, apenas os artigos 8 e 11 não apresentaram dados satisfatórios para sua classificação, tendo como frequência e média de idade dos demais artigos, os seguintes valores:

**TABELA 5.** Frequência dos pacientes por gênero.

GÊNERO	N	%
Masculino	23.639	46,44
Feminino	27.263	53,56
TOTAL	50.902	100

**TABELA 6.** Frequência dos pacientes por faixa etária.

IDADE	N	%
Inespecífico (≥18 anos)	1451	2,85
18 – 39 anos	17.339	34,06
40 – 64 anos	20.143	39,57
≥65 anos	11.969	23,52
TOTAL	50.902	100

LEGENDA: N – número de pacientes.

**TABELA 7.** Média de idade dos pacientes.

ARTIGO	MÉDIA DE IDADE (anos)	DP
(Snijder <i>et al.</i> , 2007)	75,7	± 5,9
(Scragg <i>et al.</i> , 2007)	47,9	± 9,6
(Judd <i>et al.</i> , 2008)	49,4	± 7,2
(Martins <i>et al.</i> , 2007)	52,3	± 12,2
(Hintzpeter <i>et al.</i> , 2008)	46,07	± 10,9
(Hyppönen <i>et al.</i> , 2008)	44,8	± 0,4
(Gannagé-Yared, 2009)	23,9	± 3,9
(Pasco <i>et al.</i> , 2009)	-	-
(Forouhi <i>et al.</i> , 2008)	52,3	± 1,5
(Reis, 2007)	74,5	± 10,1
(Muray <i>et al.</i> , 2003)	-	-

LEGENDA: DP – Desvio padrão

#### 4.5 Avaliação quanto aos níveis de vitamina D sérica nos pacientes

Em função da prevalência de Deficiência de Vitamina D nos pacientes estudados, de acordo com os valores de referência baseados na literatura, adotados em cada estudo, a TABELA 8 evidencia o resultado da avaliação hormonal realizada em cada trabalho.

**TABELA 8.** Prevalência de Deficiência de Vitamina D nos pacientes estudados, de acordo com os valores de referência adotados no desenvolvimento do estudo.

ARTIGO	Vitamina D Insuficiente	Vitamina D Deficiente
(Snijder <i>et al.</i> , 2007)	34%	47,2%
(Scragg <i>et al.</i> , 2007)	-	-
(Judd <i>et al.</i> , 2008)	25,44%	11,37%
(Martins <i>et al.</i> , 2007)	35,3%	17,2%
(Hintzpeter <i>et al.</i> , 2008)	31,8%	56,8%
(Hyppönen <i>et al.</i> , 2008)	44,8%	11,0%
(Gannagé-Yared, 2009)	23,9%	15,08%
(Pasco <i>et al.</i> , 2009)	-	-
(Forouhi <i>et al.</i> , 2008)	41,79%	35,11%
(Reis, 2007)	48,2%	10,1%
(Muray <i>et al.</i> , 2003)	-	-

#### 4.6 Avaliação do efeito de suplementação de vitamina D quanto à redução dos níveis de pressão arterial após administração de tal vitamina e/ou seus análogos

Visto que buscamos analisar tanto a relação da deficiência de vitamina D e incidência de HAS, bem como o efeito de sua suplementação sobre a redução dos níveis de PA (e não apenas a análise deste segundo ponto), e em face da escassez de estudos adequados envolvendo suplementação de vitamina D, apenas 3 dos 11 artigos selecionados puderam demonstrar resultados acerca desse tópico. Segue, então, os resultados colhidos após suplementação de vitamina D.

**TABELA 9.** Relação entre suplementação de vitamina D e redução dos níveis de pressão arterial em pulso

ARTIGO	Dose suplementar de vitamina D utilizada	Duração de tratamento	Redução nos níveis de PA*
(Snijder <i>et al.</i> , 2007)	-	-	-
(Scragg <i>et al.</i> , 2007)	800UI/dia	6 semanas	3,3% (PAS)/ 2,3% (PAD)
(Judd <i>et al.</i> , 2008)	200000UI D <sub>3</sub> , dose única 0,5ug/2x/semana calcitriol	3 semanas	NR 9,0%
(Martins <i>et al.</i> , 2007)	400UI (+600UI cálcio)/dia	8 semanas	9,3%
(Hintzpeter <i>et al.</i> , 2008)	-	-	-
(Hyppönen <i>et al.</i> , 2008)	-	-	-
(Gannagé-Yared, 2009)	-	-	-
(Pasco <i>et al.</i> , 2009)	-	-	-
(Forouhi <i>et al.</i> , 2008)	-	-	-
(Reis, 2007)	-	-	-
(Muray <i>et al.</i> , 2003)	-	-	-

#### 4.7 Análise dos achados dos estudos selecionados, quanto à relação entre baixos níveis de 25-OHD e incidência de hipertensão arterial sistêmica

Mostraremos, a seguir, as conclusões encontradas em cada estudo selecionado, a respeito da hipótese fundamentada sobre a relação entre os níveis séricos de vitamina D e os níveis de pressão arterial apresentados pelos pacientes estudados.

**TABELA 10.** Análise conclusiva dos estudos, quanto à sua relação entre baixos níveis de 25-OHD e incidência de hipertensão arterial sistêmica

<b>ARTIGO</b>	<b>N</b>	<b>Conclusão</b>
<b>(Snijder <i>et al.</i>, 2007)</b>	1.205	Não há associação significativa entre 25-OHD e PAS ou PAD
<b>(Scragg <i>et al.</i>, 2007)</b>	12.644	Relação entre 25-OHD e PA é verdadeira, pacientes com níveis suficientes de 25-OHD apresentaram menores níveis de PAS e PA em pulso
<b>(Judd <i>et al.</i>, 2008)</b>	7.699	Níveis elevados de 25-OHD acompanham níveis menores de PAS, sobretudo em pacientes idosos
<b>(Martins <i>et al.</i>, 2007)</b>	15.088	Há associação entre pacientes hipertensos e níveis séricos de 25-OHD reduzidos
<b>(Hintzpeter <i>et al.</i>, 2008)</b>	4.030	Maior prevalência de pacientes hipertensos em subgrupo com baixos níveis de 25-OHD
<b>(Hyppönen <i>et al.</i>, 2008)</b>	6.810	Identificada maior incidência de deficiência de vitamina D em pacientes com PA elevado
<b>(Gannagé-Yared, 2009)</b>	381	PAS encontrou-se inversamente associada aos níveis de 25-OHD
<b>(Pasco <i>et al.</i>, 2009)</b>	861	Maior prevalência de hipertensos em pacientes vitamina D deficientes
<b>(Forouhi <i>et al.</i>, 2008)</b>	524	Tanto a PAS quanto a PAD estavam inversamente associadas aos níveis de 25-OHD
<b>(Reis, 2007)</b>	1.070	Não há associação entre pressão arterial e 25-OHD
<b>(Muray <i>et al.</i>, 2003)</b>	590	Tanto a PAS quanto a PAD estavam inversamente associadas aos níveis de 25-OHD

## 6. DISCUSSÃO

A insuficiência de vitamina D afeta quase 50% da população em todo o mundo. Esta pandemia de hipovitaminose D pode ser atribuída principalmente ao estilo de vida (por exemplo, redução de atividades ao ar livre) e fatores ambientais (por exemplo, a poluição do ar), que reduzem a exposição à luz solar, o que é necessário para a produção de vitamina D UVB-induzida, por exposição dérmica solar. Níveis de radiação UVB também diminuem com o aumento da latitude, durante os meses de inverno. Além disso, a raça negra absorve mais UVB na melanina da pele do que pessoas brancas e, portanto, exigem maior exposição solar para produzir as mesmas quantidades de vitamina D. (HOLICK, M. F. et al, 2007) (Rostand, S. G., 1997)

A alta prevalência de insuficiência de vitamina D é considerada uma importante questão de saúde pública, devido à relação da hipovitaminose D como fator de risco independente para mortalidade total da população em geral. Uma meta-análise publicada em 2007 mostrou que a vitamina D suplementação foi associada com a redução significativa da mortalidade total da população estudada. Além disso, a insuficiência de vitamina D está associada com um risco aumentado de eventos cardiovasculares, mas ainda não pode-se afirmar de forma clara se esta associação reflete uma relação causal. (MELAMED, M. et al, 2008) (AUTIER, P. & GANDINI, S., 2007) (PILZ, S. et al, 2008)

O efeito da vitamina D na pressão arterial pode ser um dos potenciais mecanismos implícitos na relação entre a vitamina D e eventos cardiovasculares. Devemos orientar que, por apresentar papel fundamental no processo fisiológico e metabólico de vários mecanismos do corpo humano, boa parte dos estudos que selecionamos abrangeu a relação da vitamina D com outras patologias e síndromes além da hipertensão arterial, tais como síndrome metabólica, resistência insulínica e insuficiência cardíaca.

O estudo realizado por Scragg et al, o NHANES III (3ª Pesquisa Nacional de Avaliação da Saúde e Nutrição - EUA), mostrou que a PAS e a pressão de pulso foram inversamente e significativamente correlacionadas com os níveis de 25-OHD de 12.644 dos participantes, apresentando cerca de 58,4% dos pacientes hipertensos em estado de insuficiência/deficiência de vitamina D (contra 41,6% hipertensos com níveis adequados da vitamina) ( $P < 0,001$ ). (SCRAGG, et al., 2007).

Achados semelhantes foram confirmados por análise de subgrupos com variante de faixa etária no estudo realizado por Martins et al., no qual se demonstrou que o índice de hipertensão arterial sistólica em idosos foi significativamente menor em pacientes vitamina D suficientes (HAS presente em 21,46% dos pacientes com 25-OHD <21ng/dL vs 15,1% dos pacientes com 25-OHD >37ng/dL) (MARTINS, et al., 2007)

A prevalência de hipertensão arterial também foi associada com níveis séricos reduzidos de 25-OHD na German National Health Interview And Examination Survey (GNHIES98, com 4030 participantes), evidenciando que 50,7% dos pacientes apresentando níveis deficientes de 25-OHD eram hipertensos, enquanto 38,6% dos pacientes vitamina D suficientes apresentavam o quadro de hipertensão (HINTZPETER et al, 2008). Hintzpeter et al evidenciaram, ainda, que a ingestão diária de vitamina D estava abaixo da recomendada (5ug/dia) para cerca de 85% dos pacientes estudados, sendo a ingestão média igual a 2,54ug/dia (ou cerca de 50,8% da quantidade recomendada). Os baixos níveis de vitamina D e sua relação com diversas patologias crônicas ou fatores de risco, tais como alto IMC, prevalência de hipertensão arterial e diabetes melitus tipo 2, foram comprovadas com base na análise dos dados do estudo. (HINTZPETER et al, 2008).

Hyppönen et al., por sua vez, buscou relacionar níveis séricos de 25-OHD e IGF-1, além da prevalência de síndrome metabólica em pacientes britânicos. Foi encontrado um aumento proporcional e linear entre os valores de IGF-1 e 25-OHD até os níveis de vitamina D iguais a 75-85ng/mL, além de uma relação inversa entre níveis séricos de tais substâncias com a prevalência de hipertensão, bem como comprovada relação entre a 25-OHD e a prevalência de vários componentes da síndrome metabólica, tais como obesidade central, alto HbA1c, pressão arterial elevada, baixo HDL e alto índice de triglicerídeos. (HYPPÖNEN et al, 2008)

Em seu estudo, Gannagé-Yared et al. buscaram relacionar os níveis de 25-OHD e fatores de risco metabólicos, tais como adiponectina, pressão arterial, glicemia, perfil lipídico, dentre outros, em pacientes adultos jovens; tendo encontrado consistente relação inversa entre os níveis séricos da vitamina e tais fatores de risco, sobretudo a pressão arterial sistólica. (GANNAGÉ-YARED et al., 2009)

Em contrapartida, Reis et al não demonstraram associação significativa entre a 25-OHD e a pressão arterial (75,8% de hipertensos no 1º quintil, além de 72,2% de hipertensos no 5º quintil) (P = 0,6) (REIS et al., 2007). Os autores estudaram a

relação da vitamina D, níveis de PTH e prevalência de síndrome metabólica (tendo a hipertensão arterial como um dos seus componentes diagnósticos). Foi apresentado, como resultado, ausência de qualquer relação entre os níveis de vitamina D e os níveis de PTH, bem como da relação entre estes valores encontrados e a incidência de síndrome metabólica ou de hipertensão arterial.

Da mesma forma, os investigadores do Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) (SNIJDER et al., 2007), com participação de 1.205 pacientes, analisaram a relação entre vitamina D e pressão arterial por meio da regulação dos níveis de PTH, tendo como principais resultados, uma relação positiva entre os níveis de paratormônio e prevalência de pressão alta, porém dados inconsistentes na relação níveis de vitamina D – hipertensão arterial (SNIJDER et al., 2007). Ambos os estudos sugerem que a falta de uma associação significativa entre os níveis de vitamina D e a incidência de pressão arterial pode ser atribuída aos valores basais relativamente altos de 25-OHD entre os participantes nestes estudos, comprometendo a análise dos dados colhidos. (SNIJDER et al., 2007) (REIS et al., 2007).

Como forma de evidenciar ainda mais a controvérsia existente sobre o tema os resultados da análise realizada por Muray et al relataram níveis elevados de 25-OHD em pacientes com pressão arterial elevada quando comparados com indivíduos normotensos (MURAY et al., 2003). Apesar dos resultados inconsistentes de alguns estudos transversais, no entanto, a maioria dos estudos com grandes amostras têm demonstrado uma típica relação inversa entre níveis séricos da 25-OHD e níveis de pressão arterial.

Dentre os estudos selcionados na presente revisão, apenas o realizado por Frouhi et al, o Ely Stydy, abordou a hipótese de uma possível associação entre níveis reduzidos de 25-OHD e alteração na pressão arterial em pacientes saudáveis ou hipertensão desenvolvida recentemente (FOROUHI et al, 2008). De acordo com os seus resultados, não foi evidenciada nenhuma correlação significativa entre níveis séricos de 25-OHD basal e alterações na pressão arterial durante os 10 anos de seguimento, mesmo que houvesse alguma associação inversamente significativa entre os níveis de 25-OHD e níveis de PAD e PAS no início do estudo (PAS e PAD iniciais iguais a 130,7/78,8mmHg vs 122,8/74,73mmHg, comparando os pacientes do 1º e 4º quartis). Contudo, demonstrou-se relação inversamente proporcional entre níveis séricos de 25-OHD e risco para hiperglicemia e resistência insulínica futuras.



Como é possível perceber, os dados apresentados pelos estudos selecionados, portanto, são controversos e, embora a maior parte deles sugira uma relação inversa entre pressão arterial e níveis séricos de vitamina D, nenhuma relação de causa-efeito pode ser apreendida a partir dos seus resultados.

Além disso, é importante ressaltar que a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), que é considerado por muitos médicos o "padrão ouro" de medição da pressão arterial para estudos observacionais, oferece uma melhor informação sobre os níveis médios de pressão arterial durante o dia-a-dia do paciente, além de correlacionar-se melhor com danos em órgãos-alvo por hipertensão, e pode ser usado para obter informações adicionais, tais como variação da pressão arterial diurna. No entanto, a MAPA e outras estimativas mais fidedignas de pressão arterial média geralmente não foram utilizadas nos grandes estudos clínicos sobre o status da vitamina D e pressão arterial, o que pode ter contribuído para a falta de homogeneidade dos dados encontrados entre os diferentes estudos (MANCIA, G. et al., 2007) (PICKERING, T. G. et al., 2005).

Em relação ao efeito da suplementação de vitamina D sobre os níveis pressóricos, há poucos estudos realizados e publicados com o objetivo de avaliar o papel da reposição de vitamina D sobre os níveis de pressão arterial.

Martins et al. observaram, após ensaio clínico randomizado de um subgrupo da população estudada (aqueles com 65 anos ou mais), que os níveis de pressão arterial se reduziram em 9,3% (cerca de 13mmHg/8,3mmHg reduzidos), equivalente a uma redução 2,32 vezes maior em relação ao grupo tratado com cálcio isolado ( $P = 0,02$ ). Seguindo uma suplementação de 400UI de vitamina D e 600mg de cálcio/dia, os autores também dividiram 148 pacientes em dois grupos, buscando analisar os efeitos da suplementação de vitamina D e cálcio, em detrimento da suplementação isolada de cálcio. Obteve-se, como resultado, uma elevação sérica da 25-OHD em 72% ( $P < 0,01$ ), redução no PTH sérico em 17% ( $p = 0.04$ ), redução na PAS em 9,3% ( $P = 0.02$ ), além de redução na frequência cardíaca (FC) em 5,4% ( $P = 0,02$ ), comparando o grupo 1 (vitD + cálcio) ao grupo 2, concluindo que o efeito da suplementação associada de vitamina D e cálcio é mais evidente que o tratamento isolado com cálcio. (MARTINS et al, 2007).

Em seu estudo, Judd et al. selecionaram, de forma randomizada, um pequeno grupo de pacientes ( $n=31$ ) do seu estudo original, dispostos em três subgrupos, para análise de suplementação de vitamina D por meio de administração oral semanal de

vitamina D<sub>3</sub> (grupo 1), administração oral de colecalciferol (grupo 2) e grupo controle com placebo (grupo 3). O estudo, de duração de apenas 3 semanas, indicou uma redução significativa dos níveis de PA apenas no grupo 2. Os grupos 1 e 3 obtiveram resultados semelhantes (0,6% vs 9,0% vs 0,5%) ( $p < 0.001$ ). O modo de administração utilizado foi, respectivamente: 200.000UI de vitamina D<sub>3</sub> oral semanais, 0,5ug x 2 de calcitriol semanais e placebo. Sugere-se, então, que os pacientes mais favorecidos com a suplementação de vitamina D<sub>3</sub> são aqueles que apresentam atividade plasmática de renina elevada. (JUDD et al, 2008).

Scragg et al. também buscaram comprovar a eficiência da suplementação de vitamina D no tratamento antihipertensivo, selecionando 61 dos seus pacientes para análise da resposta da suplementação de vitamina D<sub>3</sub>. Eles foram divididos em 3 grupos (100.000UI de vitamina D<sub>3</sub> dose única, 200.000UI de vitamina D<sub>3</sub> dose única e grupo-controle com placebo), recebendo tratamento suplementar durante 8 e 16 semanas. Os resultados fundamentaram relação entre redução da PAS, em detrimento da suplementação de vitamina D, obtendo melhor resposta nos pacientes submetidos à suplementação de 200.000UI (após 16 semanas, -3,34% [grupo 1] vs -3,86% [grupo 2] VS -0,35% [grupo 3]), chegando à conclusão de que a suplementação de vitamina D (sobretudo, em altos níveis) propõe benefícios quanto à redução dos níveis de PAS e níveis de BNP (peptídeo natriurético cerebral – por sua vez, importante marcador de patologias cardíacas, como insuficiência cardíaca e hipertrofia ventricular; ou eventos cardiovasculares, como angina instável ou IAM) (SCRAGG ET al., 2007).

Vários outros estudos, que não eram primariamente ou adequadamente direcionados para estudo dos efeitos anti-hipertensivos da vitamina D, incluiu medições de pressão arterial antes e após a suplementação de vitamina D. Na maioria desses ensaios clínicos, os participantes tiveram níveis de 25-OHD dentro da normalidade e, em grande parte, não foram classificados como pacientes hipertensos. Além disso, a pressão arterial foi medida geralmente no isoladamente em ambiente ambulatorial, e técnicas de medição de pressão arterial mais apropriadas, como a MAPA, não foram utilizadas, como já enfatizado anteriormente.

Quando se discute os efeitos benéficos da vitamina D sobre a pressão arterial, deve-se considerar que doses elevadas de vitamina D têm sido relacionadas como fator agravante para hipertensão arterial, rigidez vascular e aterosclerose em roedores; se esta descoberta tem qualquer relevância para o ser humano ainda é

incerto. Nos seres humanos, a toxicidade da vitamina D e hipercalcemia associada – estado potencialmente causador de hipertensão reversível – são observadas quando os níveis de 25-OHD são maiores que 150 ng/mL (374,5 nmol/L). (ISH-SHALOM, S. et al., 2013)

Em ensaios clínicos, a toxicidade da vitamina D não foi observada mesmo em doses diárias de até 10.000 UI de vitamina D, o que é aproximadamente o nível máximo de produção de vitamina D UVB-induzida possível por síntese endógena na pele. Conseqüentemente, a níveis diários de 10.000 UI de vitamina D, na ausência de sensibilidade à vitamina D em níveis elevados (por exemplo, na sarcoidose ou na tuberculose), a suplementação desta é segura. Podemos, então, presumir que existe uma margem seguramente ampla entre o nível de suficiência orgânica de 25-OHD necessário para o ser humano ( $\geq 30$  ng/mL [ou 75 nmol/L]) e o seu nível de toxicidade ( $>150$  ng/ml ou  $> 374,5$  nmol/L). (HOLICK, M. F., 2004)

## 7. CONCLUSÃO

O acúmulo de evidências, que vão desde hipóteses sobre os mecanismos a nível molecular da vitamina D e seu papel, até pesquisa baseada em resultados de ensaios clínicos randomizados; favorece, na sua maioria, a hipótese de que a deficiência de vitamina D contribui para o desenvolvimento e manutenção patológica da hipertensão arterial. O efeito da sua deficiência sobre a prevalência geral da HAS (sendo assim, fator de risco para a mesma) é notado principalmente sobre os níveis de PAS, como foi comprovado após análise dos artigos selecionados nessa revisão. Alguns resultados inconsistentes de estudos sobre a relação entre o estado de vitamina D e hipertensão arterial têm sido relatados, possivelmente porque não haja efeitos causal aparente da 25-OHD sobre a pressão arterial em indivíduos saudáveis normotensos, que apresentem também níveis séricos adequados da substância em questão.

Seus efeitos anti-hipertensivos, como fora elucidado durante o embasamento teórico desta revisão, são mediados por meio dos seus efeitos renoprotetores, da promoção da supressão do SRAA, dos efeitos benéficos sobre a homeostase do cálcio, incluindo a prevenção de hiperparatireoidismo secundário, e por ação vasoprotetora (por meio de vasodilatação). Porém, a evidência deste efeito antihipertensivo é maior em pacientes que apresentem tanto o quadro de hipertensão quanto o estado de deficiência de vitamina D; sendo esses pacientes, na minha opinião, o público-alvo para a suplementação de vitamina D, não sendo adequada a adoção de sua administração para fins meramente profiláticos. A comprovação desse efeito por meio de ensaios clínicos (geralmente, através de estudos randomizados duplo-cego) é notada, ainda que discretamente e não de forma unânime (tal como vimos alguns estudos mais recentes tratando tal hipótese como nula, na bibliografia utilizada no embasamento teórico), tornando tal hipótese ainda como inconclusiva.

Apesar disto, tendo em vista os muitos benefícios à saúde gerados pela vitamina D (não apenas quanto ao provável efeito anti-hipertensivo), além da alta prevalência global de sua deficiência, assim como a viabilidade, segurança e baixo custo para realizar tal suplementação, estratégias de saúde pública visando melhorias quanto ao estado nutricional de vitamina D suficiente na população em geral seriam justificáveis e plausíveis para sua futura aplicação.

Por fim, com esta revisão sistemática, podemos concluir que ainda não é possível estabelecer uma relação inversa significativa e precisa entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e níveis pressóricos, assim como o papel da suplementação de vitamina D no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. Portanto, ainda se faz necessária a intensificação nos estudos dessa área, afim de irrefutar provas dessa hipótese, por meio de estudos intervencionistas, controlados e com grandes escalas de amostra.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBORZI, P. et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. **Hypertension** 52, 249–255 (2008).
- ARDESHIR LARIJANI, F. et al. The relation between serum vitamin D levels and blood pressure: a population-based study. **Acta Med Iran**, 52(4):290-7 (2014)
- AUTIER, P. & GANDINI, S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Arch. Intern. Med.** 167, 1730–1737 (2007).
- BOUILLON, R. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. **Endocr. Rev.** 29, 726–776 (2008).
- CANNELL, J. J. & HOLLIS, B. W. Use of vitamin D in clinical practice. **Altern. Med. Rev.** 13, 6–20 (2008)
- CARLIN, A. M., YAGER, K. M. & RAO, D. S. Vitamin D depletion impairs hypertension resolution after roux-en-Y gastric bypass. **Am. J. Surg.** 195, 349–352 (2008)
- DALBENI, G. Scaturro, M. Degan, P. Minuz, and P. Delva, “Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial,” **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, vol. 24, no. 8, pp. 861–868 (2014)
- FITZPATRICK, L. A., BILEZIKIAN, J. P. & SILVERBERG, S. J. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. **Curr. Osteoporos. Rep.** 6, 77–83 (2008)
- FORMANN, J. P. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. **Hypertension** 49, 1063–1069 (2007).
- FORMANN, J. P., CURHAN, G. C. & TAYLOR, E. N. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. **Hypertension** 52, 828–832 (2008)
- FOROUHI, N. G. et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: The Medical Research Council Ely Prospective study 1990-2000. **Diabetes Journal**, v. 57, p. 2619-2625, p. 2008.
- GANNAGÉ-YARED, M. H. et al. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population, **European Journal of Endocrinology**, v. 160, p. 965-971, 2009.

- HARIHARAN, S. et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on mesangial cell proliferation. **J. Lab. Clin. Med.** 117, 423–429 (1991)
- HEANEY, R. P. Vitamin D in health and disease. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.** 3, 1535–1541 (2008).
- HINTZPETER B. et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 62, p. 1079-1089, 2008.
- HOLICK, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. **Am. J. Clin. Nutr.** 80, 1678s–1688s (2004)
- HOLICK, M. F., vitamin D deficiency. **N. Engl. J. Med.** 357, 266–281 (2007).
- HULTER, H. N., MELBY, J. C., PETERSON, J. C. & COOKE, C. R. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. **J. Clin. Hypertens.** 2, 360–370 (1986)
- HYPONEN E. et al. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. **Diabetes Journal** v. 57, p. 298-305, 2008.
- ISH-SHALOM, S. et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D<sub>3</sub> in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 93, 3430–3435 (2008)
- JESPERSEN, B. et al. Acute cardiovascular effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol in essential hypertension. **Am. J. Hypertens.** 11, 659–666 (1998).
- JORDE, R. et al. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D<sub>3</sub> for 1 year. **J Intern Med**, 267:462–472 (2010)
- JUDD, S. E. et al. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, p. 136-141, 2008.
- KE, L. et al. Hypertension, pulse, and other cardiovascular risk factors and vitamin D status in Finnish men. **Am J Hypertens.**, 26 : 951–956. (2013)
- KRAUSE, R., BÜHRING, M., HOPFENMÜLLER, W., HOLICK, M. F. & SHARMA, A. M. Ultraviolet B and blood pressure. **Lancet** 352, 709–710 (1998).

- LONDON, G. M. et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. **J. Am. Soc. Nephrol.** 18, 613–620 (2007)
- MANCIA, G. et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur. Heart J.** 28, 1462–1536 (2007).
- MARGOLIS, K. L. et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative randomized trial. **Hypertension** 52, 847–855 (2008)
- MARTINS, D. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Archives of Internal Medicine (JAMA)**. V. 167, p. 1159-1165, 2007.
- MEDICI, D. et al. FGF-23-Klotho signaling stimulates proliferation and prevents vitamin D-induced apoptosis. **J. Cell Biol.** 182, 459–465 (2008).
- MELAMED, M. L., MICHOS, E. D., POST, W. & ASTOR, B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. **Arch. Intern. Med.** 168, 1629–1637 (2008).
- MOSEKILDE, L. Vitamin D and the elderly. **Clin. Endocrinol. (Oxf)** 62, 265–281 (2005).
- MURAY, S., PARISI, E., CARDUS, A., CRAVER, L. & FERNANDEZ, E. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D on blood pressure in apparently healthy subjects. **Journal of Hypertension**, v. 21, p. 2069-2075, 2003.
- PASCO, J. A., HENRY, M. J., NICHOLSON, G. C., BRENNAN, S. L. & KOTOWICZ, M. A. Behavioural and physical characteristics associated with vitamin D status in women. **The Bone Journal**, v. 44, p. 1085-1091, 2009.
- PETERLIK, M. & CROSS, H. S. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. **Eur. J. Clin. Invest.** 35, 290–304 (2005).
- PFEIFER, M., BEGEROW, B., MINNE, H. W., NACHTIGALL, D. & HANSEN, C. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 86, 1633–1637 (2001)



- PICKERING, T. G. et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the subcommittee of Professional and Public education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. **Circulation** 111, 697–716 (2005).
- PILZ, S. et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 93, 3927–3935 (2008)
- PITTAS, A. G., Lau, J., Hu, F. B. & Dawson-Hughes, B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 92, 2017–2029 (2007)
- REIS, J. P. et al. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. **Diabetes Care**, v. 30, p. 1549-1555, 2007.
- RESNICK, L. M. et al. Does 1,25-dihydroxyvitamin D (1.25D) cause low rennin hypertension? [abstract] **Hypertension** 6, 792 (1984)
- RESNICK, L. M., MÜLLER, F. B. & LARAGH, J. H. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma rennin activity and sodium metabolism. **Ann. Intern. Med.** 105, 649–654 (1986).
- ROSS, A. C. et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D/ Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, **Food and Nutrition Board** (2010)
- ROSS, C.A. et al & eds. Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Institute of Medicine. Washington, DC: **National Academies Press** (2010)
- ROSTAND, S. G. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. **Hypertension** 30, 150–156 (1997)
- SANTOS, Z. M. S. A. & LIMA, H. P. Tecnologia educativa em saúde na prevenção da hipertensão. *Texto Contexto Enferm*, 17, p. 90-97 (2008)
- SCRAGG R. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the third National Health and Nutrition Examination Survey. **American Journal of Hypertension**, v.20, p. 713-719, 2007.

- SNIJDER M.B. et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. **Journal of Internal Medicine**, V.261, P. 558-565, 2007.
- SUGDEN, J. A., DAVIES, J. I., WITHAM, M. D., MORRIS, A. D. & STRUTHERS, A. D. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. **Diabet. Med.** 25, 320–325 (2008).
- TALMOR, Y. et al. Calcitriol blunts deleterious impact of adv. Glycation end-products on endothelial cells. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.** 294, 1059–1064 (2008)
- VERVLOET, M. G. & TWISK, J. W. Mortality reduction by vitamin D receptor activation in end-stage renal disease: a commentary in the robustness of current data. **Nephrol. Dial. Transplant.** 24, 703–706 (2009).
- WAKASUGI, M. et al. Vitamin D<sub>3</sub> stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells. **Prostaglandins** 42, 127–136 (1991).
- YUAN, W. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses 49ennin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the 49ennin gene promoter. **J. Biol. Chem.** 282, 29821–29830 (2007).
- ZHOU, C. et al. Calcium-independent and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – dependent regulation of the 49ennin–angiotensin system in 1 $\alpha$ -hydroxylase knockout mice. **Kidney Int.** 74, 170–179 (2008).
- ZITTERMANN, A. et al. Circulating calcitriol concentrations and total mortality. **Clin. Chem.** 55, 1163–1170 (2009).
- ZOCCALI, C., MALLAMACI, F. Does a vitamin D boost help in resistant hypertension control? **Hypertension**, 63(4):672-4. (2014 Apr)

**9. APÊNDICE A. FICHA DE SISTEMATIZAÇÃO DE DADOS “PAPEL DA VITAMINA D SOBRE O A HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E EFEITO DA SUA SUPLEMENTAÇÃO NO TRATAMENTO DA PATOLOGIA: REVISÃO SISTEMÁTICA”**

<b>I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO</b>		
TÍTULO DO ESTUDO:		
AUTOR PRINCIPAL:		
ANO DE PUBLICAÇÃO:		
IDIOMA:		
PERIÓDICO:		
LOCAL DO ESTUDO:		
TIPO DE ESTUDO:		
OBJETIVO:		
<b>II - DADOS DE SISTEMATIZAÇÃO</b>		
Variável		Valor / Resposta
1	Quantidade de pacientes	
2	Idade (anos)	
3	Gênero	
4	Raça	
5	Níveis plasmáticos de 25-hidroxivitamina D	
6	Prevalência de indivíduos hipertensos (em %)	
7	Presença de outras comorbidades além da HAS	
8	Dose suplementar de vitamina D oral	
9	Média de pressão pré-suplementação	
10	Média de pressão pós-suplementação	
11	Suplementação concomitante de cálcio oral	