



# Suplementação com vitamina D e controlo de hipertensão arterial: revisão baseada na evidência

Tiago Sá Pinho,<sup>1</sup> Marta Carvalhinho,<sup>1</sup> Telma Pinho Reis<sup>2</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** A vitamina D tem muitos efeitos pleiotrópicos cardiovasculares e o seu défice parece estar associado a múltiplas doenças cardiovasculares. É controversa a relação entre a suplementação de vitamina D e os valores tensionais de doentes hipertensos. O objetivo desta revisão é conhecer a evidência da associação entre a suplementação de vitamina D em adultos hipertensos e controlo dos seus valores tensionais.

**Fontes de dados:** *National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health and Care Excellence, Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase, The Cochrane Library, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, Bandolier, Evidence-Based Medicine Online* e PubMed.

**Métodos de revisão:** Foi realizada uma pesquisa de meta-análises (MA), revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECA) e normas de orientação clínica publicados entre junho de 2010 e junho de 2020, em português e inglês, utilizando os termos MESH Cholecalciferol, Blood pressure e Vitamin D. Para estratificar o nível de evidência dos estudos e força de recomendação foi utilizada a *Strength of Recommendation Taxonomy*, da *American Academy of Family Physicians*.

**Resultados:** Foram encontrados 123 artigos e selecionados, por cumprirem os critérios de inclusão, duas MA e quatro ECA. As MA apresentam resultados concordantes: não houve evidência de diminuição da PA com significância estatística aquando de suplementação com colesterciferol; no entanto, esta foi demonstrada quando se ajustaram as intervenções para grupos específicos, como doentes com mais de 50 anos, obesidade ou doses de suplementação elevadas (> 800UI/dia). Relativamente aos ECA, apenas dois deles encontraram relações com significância estatística, enquanto os restantes dois não conseguiram demonstrar uma relação causal.

**Conclusões:** A evidência da associação entre suplementação com colesterciferol a doentes hipertensos e o melhor controle tensional não é clara. Alguns estudos conseguiram demonstrar que em populações específicas parece atuar como adjuvante no tratamento da HTA (SORT C).

**Palavras-chave:** Colesterciferol; Hipertensão arterial; Suplementação.

## INTRODUÇÃO

A vitamina D é metabolizada a nível hepático e renal e transformada na sua forma ativa, o calcitriol. Este, posteriormente, exerce a sua função no recetor de vitamina D que está presente em mais de 30 tecidos no organismo humano.<sup>1-2</sup>

O melhor doseamento dos níveis de vitamina D no organismo humano é através do seu metabolito 25-hidroxitamina D (25(OH)D). A maioria das necessidades nutricionais são derivadas de produção endógena através de radiação solar a nível cutâneo (80-90%) e o restante através de ingestão nutricional.<sup>1-3</sup>

A vitamina D tem muitos efeitos pleiotrópicos cardiovasculares, pois apresenta recetores nos cardiomiócitos, células vasculares endoteliais, sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), adipócitos, entre

1. Médico de Medicina Geral e Familiar. USF Águeda + Saúde, ACeS Baixo Vouga. Águeda, Portugal.

2. Médica de Medicina Geral e Familiar. USF da Barrinha, ACeS Baixo Vouga. Esmoriz, Portugal.



outras células.<sup>4-5</sup> O déficit desta vitamina está associado a várias patologias músculo-esqueléticas, como fraturas ósseas, osteopenia, osteomalacia, osteoporose, mas também a patologias não músculo-esqueléticas, como doenças cardiovasculares onde estão incluídas a insuficiência cardíaca, enfarte agudo do miocárdio, doença vascular periférica, aneurisma da aorta abdominal e hipertensão.<sup>1</sup> Para além disto, parece estar também ligado a maior morbidade e mortalidade cardiovascular. É estimada que a prevalência de déficit de vitamina D seja de cerca de 30-50% na população mundial.<sup>4</sup>

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), um em cada três adultos a nível mundial apresenta pressão arterial (PA) elevada, sendo esta uma situação clínica que leva a metade de todas as mortes por acidente vascular cerebral (AVC) e doença cardíaca. A hipertensão arterial (HTA) é uma das patologias mais prevalentes do mundo e causa cerca de 7,5 milhões de mortes por ano.<sup>6-7</sup> Estima-se que cerca de 22% da população adulta mundial com mais de 25 anos apresente HTA e, em 2013, a OMS relatou que afeta cerca de 30-45% dos europeus.<sup>6</sup>

Tem vindo a ser colocada a hipótese de que a vitamina D poderá ter um papel importante no controlo da PA por ter ação conhecida no SRAA e existem alguns estudos que mostraram *outcomes* benéficos com suplementação de vitamina D ao reduzir a PA naqueles com déficit de base.<sup>3,8</sup> Em Portugal a suplementação com vitamina D não é indicada por rotina e apresenta orientações específicas, uma vez que o doseamento do nível sérico de 25(OH)D não está recomendado como rastreio oportunístico.<sup>9</sup>

Esta revisão tem como objetivo conhecer a evidência existente acerca da associação entre a suplementação de vitamina D a adultos hipertensos e o controlo tensional destes, à luz da melhor evidência disponível.

## MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECA) e normas de orientação clínica (NOC) publicadas entre junho de 2010 e junho de 2020, em português e inglês, nas bases de dados da *National Guideline Clearinghouse*, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Medical*

*Association* (CMA) *Practice Guidelines Infobase*, *The Cochrane Library*, *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE), *Bandolier*, *Evidence-Based Medicine Online* e PubMed, utilizando os termos MESH *Cholecalciferol*, *Blood pressure* e *Vitamin D*.

A população em estudo incluiu adultos (> 18 anos), não-grávidas, com diagnóstico de HTA, submetidos a suplementação com vitamina D em comparação com tratamento *standard* isolado ou com placebo. O *outcome* avaliado seria a melhoria no controlo tensional através da medição braquial periférica.

Foram utilizados, como critérios de exclusão, artigos duplicados, artigos de opinião, artigos de revisão clássica de tema, ensaios clínicos incluídos nas RS ou MA selecionadas e artigos que não cumprissem os critérios de inclusão no que se refere à população, intervenção, comparação ou *outcomes*.

Para estratificar o nível de evidência (NE) dos estudos e força de recomendação (FR) foi utilizada a *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT), da *American Academy of Family Physicians*.<sup>10</sup>

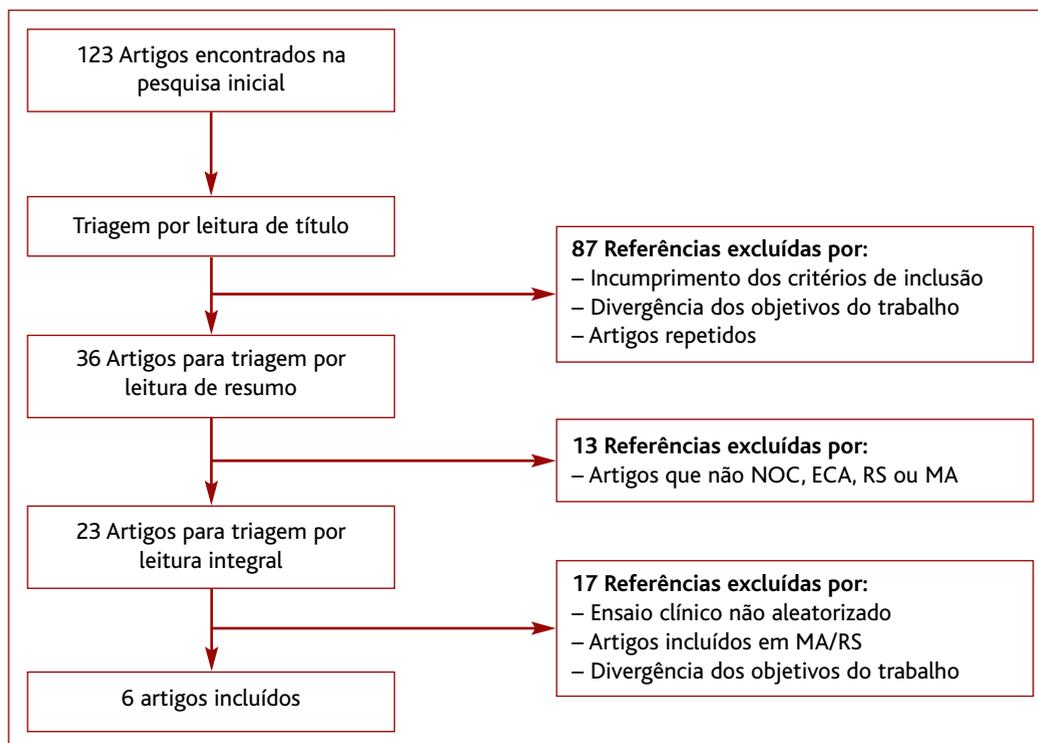
## RESULTADOS

Da pesquisa efetuada foram obtidos 123 artigos, dos quais foram selecionados, por cumprirem os critérios de inclusão, duas MA e quatro ECA. O processo de seleção dos artigos incluídos está representado na Figura 1. A descrição dos artigos selecionados para revisão encontra-se resumida por categorias nas Tabelas 1 e 2.

### Meta-análises

As duas MA incluídas nesta revisão apresentam resultados concordantes relativamente entre si no que diz respeito ao papel da vitamina D no controlo tensional, embora com particularidades próprias (Tabela 1).

A MA de Golzarand e colaboradores,<sup>11</sup> publicada em 2016, integrou 30 ECA com 41 braços de estudo incluindo 4.744 participantes e as doses de vitamina D suplementada variaram entre as 200 e as 12.000 UI/dia. A suplementação não apresentou efeito na pressão arterial sistólica (PAS) (-0,68mmHg, intervalo de confiança (IC) 95%: -2,19 a 0,84,  $p=0,38$ ), mas reduziu ligeiramente a pressão arterial diastólica (PAD) (-0,57mmHg, IC95%: -1,36 a 0,22,  $p=0,15$ ). Numa análise de um subgrupo de 20 dos 30 estudos, onde incluíam apenas adultos com



**Figura 1.** Organograma da seleção dos artigos obtidos.

Legenda: NOC = Norma de orientação clínica; ECA = Ensaio clínico aleatorizado; RS = Revisão sistemática; MA = Meta-análise.

mais de 50 anos, foi observada redução significativa da PAS numa média de cerca de  $-1,51\text{mmHg}$  ( $-1,79$  a  $-1,22$ ,  $p < 0,001$ ) e da PAD de  $-1,10\text{mmHg}$  ( $-1,35$  a  $-0,85$ ,  $p < 0,001$ ). Foi ainda feita comparação entre estudos com uso de doses de vitamina D de  $\leq 800\text{UI}/\text{dia}$  e aqueles em que as doses eram superiores a estes valores. O primeiro grupo não demonstrou diminuição significativa dos valores tensionais, contrastando com o segundo que demonstrou significância estatística (PAS com diminuição de  $-1,40\text{mmHg}$ , IC95%:  $-1,68$  a  $-1,12$ ,  $p < 0,001$ ; PAD com diminuição de  $-1,17\text{mmHg}$ , IC95%:  $-1,42$  a  $-0,93$ ,  $p < 0,001$ ).

Um estudo que demonstrou esta relação foi um ECA de 2015 realizado por Mozaffari-Khosravi e seus colaboradores.<sup>12</sup> Foi feita suplementação com  $50.000\text{UI}$  semanal de colecalciferol *versus* placebo durante oito semanas. No grupo de intervenção tanto as variáveis de PAS, PAD e pressão arterial média (PAM) demonstraram reduções significativas ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,003$  e  $p < 0,001$ , respetivamente). De realçar que este estudo utilizou do-

ses muito elevadas de colecalciferol em comparação com o preconizado ( $800\text{UI}/\text{dia}$ ) e estas doses partem da convicção dos autores de que a população generalizada apresenta insuficiência ou défice de vitamina D, pelo que só conseguiriam obter os *outcomes* pretendidos com os níveis séricos completamente restaurados. Foi realizada ainda outra análise a subgrupos comparando a duração do tratamento. Em estudos com duração inferior a seis meses registou-se uma diminuição significativa dos valores tensionais (PAS  $-1,51\text{mmHg}$ , IC95%:  $-1,79$  a  $-1,23$ ,  $p < 0,001$ ; PAD  $-1,23\text{mmHg}$ , IC95%:  $-1,48$  to  $-0,99$ ,  $p < 0,001$ ). Surpreendentemente, suplementações por períodos superiores a seis meses não tiveram efeito tanto na PAS ( $0,79\text{mmHg}$ , IC95%:  $-0,23$  a  $1,81$ ,  $p = 0,12$ ) como na PAD ( $-0,08\text{mmHg}$ , IC95%:  $-0,70$  a  $0,53$ ,  $p = 0,78$ ). Um destes estudos foi realizado por Robert Scragg e seus colaboradores em 2014,<sup>13</sup> onde a suplementação com duração de 18 meses não teve qualquer efeito tanto na PAS como na PAD ( $p = 0,61$  e  $p = 0,53$ , respetivamente).



TABELA 1. Meta-análises

Referência	Metodologia	Resultados	NE
Golzarand, <i>et al.</i> (2016) <sup>11</sup>	<b>Estudos incluídos:</b> 30 ECA ( $n=4.744$ ) <b>Intervenção:</b> suplementação vitamina D (doses entre 200 e 12.000 UI/dia) vs placebo <b>Outcome:</b> alteração valores da PA	– A suplementação não apresentou efeito na PAS (-0,68 mmHg, IC95%: -2,19 a 0,84), mas reduziu ligeiramente a pressão arterial diastólica (PAD) (-0,57 mmHg, IC95%: -1,36 a 0,22) – Situações mais específicas como suplementação com doses >800 UI/dia, duração inferior a 6 meses e idade dos doentes superior a 50 anos de idade, demonstraram controlo da PA com significado estatístico ( $p<0,001$ )	2
Silu He, <i>et al.</i> (2019) <sup>17</sup>	<b>Estudos incluídos:</b> 17 ECA ( $n=1.687$ ) <b>Intervenção:</b> suplementação vitamina D (doses entre 400 e 4.000 UI/dia) vs placebo <b>Outcome:</b> alteração valores da PA	– Suplementação sem efeito na PAS (-3,93 a 0,04mmHg, IC95%; $p=0,06$ ) ou PAD (-1,17 a 0,17mmHg, IC95%; $p=0,14$ ) – Adultos com défice de vitamina D e HTA apresentaram maior redução dos níveis de PAS (-8,72 a -4,44mmHg, IC95%; $p<0,00001$ ) e PAD (-4,66 a -1,48mmHg, IC95%; $p=0,0002$ ) – Idades superiores a 50 anos e obesidade apresentaram descidas de valores tensionais com significância estatística ( $p=0,03$ e $p=0,005$ , respetivamente)	1

Legenda: ECA = Ensaio clínico aleatorizado; IC = Intervalo de confiança; PA = Pressão arterial; PAD = Pressão arterial diastólica; PAS = Pressão arterial sistólica.

Um estudo em particular incluído nesta meta-análise, realizado em 2012 por Thomas Larsen e seus colaboradores, estudou a suplementação durante os meses de Inverno.<sup>14</sup> Foi um ECA durante 20 semanas, onde 112 adultos com HTA foram divididos em dois grupos: suplementação com 25ug de colecalciferol diariamente *versus* placebo. Este estudo não demonstrou redução significativa nos valores tensionais, incluindo o *status dipper* ( $p=0,28$ ). Outro estudo incluído (de 2014) apresentava uma população de 60 adultos com diagnóstico de diabetes *mellitus*. Nasri e seus colaboradores<sup>15</sup> suplementaram um grupo com 50.000 UI semanais de colecalciferol durante 12 semanas e outro com placebo. Após o período de estudo verificaram-se níveis de PAS e PAD mais baixos no grupo de intervenção do que no placebo ( $p<0,01$ ). De maneira curiosa, um estudo de 2015 (de Pilz e colaboradores) conseguiu demonstrar como *outcome* secundário um aumento significativo nos níveis dos triglicéridos no grupo de doentes suplementados com vitamina D (IC95%, variação de 17(1-33)mg/dL;  $p=0,013$ ).<sup>16</sup> Apesar deste *outcome* inesperado, os autores não en-

contraram validade específica para estes dados para que se conclua uma relação causal sem outros novos estudos.

Esta MA acaba por concluir que, em situações mais específicas, a suplementação com colecalciferol poderá ter efeitos no controlo tensional, como serão os casos de suplementação com doses muito superiores a 800 UI/dia, duração inferior a seis meses e idade dos doentes superior a 50 anos de idade ( $p<0,001$ ). Claro que há necessidade de perceber as limitações destes estudos: heterogeneidade das populações, bem como na dosagem da suplementação e duração da mesma; outra limitação importante prende-se com o facto de nem todos os doentes incluídos nos estudos terem o mesmo nível inicial de 25(OH)D sérico. Os próprios autores não conseguem justificar o controlo tensional nos estudos com duração inferior a seis meses *versus* tempo superior, o que leva a questionar o impacto do colecalciferol em termos de efeitos cardiovasculares a longo prazo. Devido ao grande número de estudos incluídos, bem como diferentes intervenções em cada um deles, foi atribuído a esta MA um NE 2.



TABELA 2. Ensaio clínico aleatorizados

Referência	População estudada	Intervenção	Resultados	NE
Gonçalves, <i>et al.</i> (2020) <sup>21</sup>	Adultos com mais de 60 anos e HTA (n=11)	Dose única de 200.000 UI de colecalciferol vs placebo  Medições ao 5.º e 7.º dias	– Diminuição da PAS de 127,8mmHg para 122mmHg, mas sem significado estatístico ( $p>0,05$ ) – Ao fim do 7.º dia os níveis retornaram a valores iniciais, também sem significado estatístico	3
Cherif, <i>et al.</i> (2018) <sup>22</sup>	Mulheres com HTA em pré e pós-menopausa (n=881)	<b>Grupo 1.</b> Mulheres em pré-menopausa (n=439): 200.000 UI de colecalciferol mensal nas mulheres com déficit de vitamina D vs placebo <b>Grupo 2.</b> Mulheres em pós-menopausa (n=442): 200.000 UI de colecalciferol mensal nas mulheres com déficit de vitamina D vs placebo Duração de 12 meses	– Mulheres pré-menopáusicas suplementadas demonstraram valores mais baixos de PAS à noite ( $p<0,02$ ) – Mulheres pós-menopáusicas apresentaram maior variabilidade da PAS durante o dia ( $p<0,05$ )	2
Judd, <i>et al.</i> (2010) <sup>23</sup>	Adultos hipertensos afro-americanos (n=9)	Suplementação semanal com 200.000 UI de colecalciferol vs 0,5ug calcitriol 2x/dia vs placebo Duração de 1 mês	– Diminuição de 9% da PAS no grupo com calcitriol vs placebo ( $p<0,001$ ) – Sem redução dos valores tensionais tanto no grupo placebo bem como no suplementado com colecalciferol – Redução da FC no grupo com calcitriol vs placebo ( $p<0,001$ )	3
Arora, <i>et al.</i> (2015) <sup>24</sup>	Adultos com menos de 50 anos com HTA e valores baixos de vitamina D (n=534)	Suplementação com 4.000 UI de colecalciferol diária vs 400 UI de colecalciferol diária Duração de 6 meses	– Maiores diminuições na PAS no grupo com baixa dose de colecalciferol (-1,6 vs -0,8mmHg), mas sem significância estatística ( $p=0,71$ ) – Mesmo com aumento dos níveis basais de vitamina D não se encontraram alterações nos valores tensionais	1

Legenda: FC = Frequência cardíaca; HTA = Hipertensão arterial; PAS = Pressão arterial sistólica.

A segunda MA foi realizada por Silu He e seus colaboradores em 2019.<sup>17</sup> Integrou 17 ECA com 22 braços de estudo, envolvendo 1.687 participantes, em que todos apresentavam déficit de vitamina D definido como valor  $< 20\text{ng/mL}$ . O período de estudo variou entre seis e 12 semanas de intervenção e as doses de vitamina D suplementada variaram entre as 400 e as 5.000 UI/dia. Também esta MA não demonstrou diferenças significativas entre o grupo de intervenção e o de controle ao nível da PAS (-3,93 a 0,04mmHg, IC95%;  $p=0,06$ ) e PAD

(-1,17 a 0,17mmHg, IC95%;  $p=0,14$ ). Como no estudo de Golzarand,<sup>11</sup> foram estudados subgrupos para perceber melhor os efeitos da suplementação de colecalciferol. Também em grupos com doentes com idade superior a 50 anos foi verificada significância estatística a nível da PAS (-4,39 a -0,25mmHg, IC95%;  $p=0,03$ ). Em doentes com índice de massa corporal (IMC) superior a  $30\text{kg/m}^2$  verificou-se também significância estatística na PAS (-5,96 a -1,07mmHg, IC95%;  $p=0,005$ ). Quando subanalísaram grupos onde adultos apresentassem



concomitantemente déficit de vitamina D e HTA também foi observada diminuição dos valores de PAS (-8,72 a -4,44mmHg, IC95%;  $p < 0,00001$ ) e PAD (-4,66 a -1,48mmHg, IC95%;  $p = 0,0002$ ). Também esta meta-análise conclui que a suplementação com colecalciferol poderá ter efeitos nos valores tensionais em pessoas com déficit de vitamina D e com algum dos seguintes critérios: idade superior a 50 anos, HTA ou obesidade. Pela maior homogeneidade dos estudos e resultados consistentes entre eles foi atribuído um NE 1 a esta MA.

Será importante explorar mais detalhadamente três estudos que foram mencionados em simultâneo nas duas MA descritas. O estudo randomizado de Tabesh e seus colaboradores, de 2015, foi dos poucos onde o cálcio foi adicionado à suplementação de colecalciferol.<sup>18</sup> Tratou-se de um estudo que incluiu 118 adultos e dividiu-os em quatro grupos: (1) 50.000 UI/semanal de colecalciferol e placebo de cálcio; (2) 1000mg/dia de cálcio e placebo de colecalciferol; (3) 50.000 UI/semanal de colecalciferol e 1000mg/dia de cálcio; (4) apenas placebos. Este estudo durou oito semanas e demonstrou redução significativa da PAS no grupo 3 em comparação com placebo (-7,3mmHg;  $p = 0,001$ ), mas não na PAD. Como *outcomes* secundários estudaram variações no IMC e perímetro abdominal. Também no grupo 3 foi possível observar maior redução do IMC ( $p = 0,03$ ); no entanto, e relativamente ao perímetro abdominal, apenas no grupo com suplementação de cálcio (2) se observou redução significativa ( $p < 0,001$ ). Segundo este estudo, a adição de cálcio ao colecalciferol poderia ter efeitos benéficos cardiovasculares uma vez que são sinérgicos em muitas atividades metabólicas no organismo humano. Tendo isto em mente, a MA de Golzarand<sup>11</sup> realizou também uma análise a subgrupos considerando estudos com suplementação isolada de colecalciferol e outros com combinação de cálcio. Curiosamente, nesta subanálise, a suplementação combinada com cálcio aumentou significativamente a PAS (3,15 a 4,13mmHg, IC95%;  $p < 0,001$ ) e a PAD (1,25 a 2,18mmHg, IC95%;  $p < 0,001$ ), sem que o grupo de investigadores conseguisse justificar este achado.

Outro estudo foi o realizado por Witham e seus colaboradores em 2013 e a sua especificidade foi estudar populações idosas (> 70 anos) com HTA sistólica isolada e déficit de vitamina D definido como valor inferior a 30ng/dL.<sup>19</sup> Trata-se de um estudo com uma popula-

ção bastante específica, que suplementou um grupo de 159 idosos com 100.000 UI a cada três meses durante um ano. Não foi observado qualquer efeito a nível da PAS ( $p = 0,36$ ) ou PAD ( $p = 0,45$ ).

Também o estudo de Forman e seus colaboradores, em 2013, envolveu uma população específica: adultos hipertensos afro-americanos.<sup>20</sup> Nesta população são conhecidos os níveis mais baixos de vitamina D e a prevalência elevada de HTA em comparação com a raça caucasiana. Neste estudo duplo-cego randomizado com quatro braços de estudo foram suplementados grupos com placebo, 1.000, 2.000 ou 4.000 UI diárias de colecalciferol em combinação com 200mg de cálcio. Foram incluídos 283 indivíduos e foi possível observar que a cada aumento de 1.000 UI diárias de colecalciferol havia uma descida significativa da PAS ( $p = 0,04$ ), mas não da PAD ( $p = 0,37$ ). Numa subanálise, os investigadores decidiram excluir indivíduos que estivessem medicados com anti-hipertensores para tentar minimizar fatores confundidores. Neste subgrupo de 132 participantes verificou-se também uma diminuição da PAS de magnitude semelhante (1,2mmHg), com aumentos de 1.000 UI diárias de colecalciferol, mas desta vez sem significância estatística ( $p = 0,24$ ). Ao compararem qualquer dose de suplementação *versus* placebo verificou-se descida de PAS em cerca de 4,4mmHg, efeito que atingiu significância estatística ( $p = 0,07$ ).

### Ensaio clínico aleatorizado

Relativamente aos ensaios clínicos foi possível verificar alguma discrepância relativamente aos resultados. Todos tinham como *outcome* a relação do valor tensional com a suplementação com vitamina D; no entanto, a metodologia e populações dos estudos eram diferentes (Tabela 2).

O ECA de Gonçalves e colaboradores é o mais recente de todos, tendo sido realizado em 2020.<sup>21</sup> Este estudo teve dimensões pequenas, com apenas 11 participantes envolvidos (idade superior a 60 anos). Um grupo realizou dose única de 200.000 UI de colecalciferol e outro placebo. Ao fim de cinco dias foram feitas medições e observou-se diminuição da PAS (127,8mmHg para 122mmHg), mas sem significância estatística no grupo de intervenção ( $p > 0,05$ ). Para além disso, os valores retornaram a níveis de 129,1mmHg ao 7.º dia de medição, também sem significado estatístico. Este



estudo apresenta várias limitações: amostra pequena, população idosa com alteração no metabolismo e absorção de fármacos, bem como medições dos níveis tensionais em curtos períodos de tempo. De acordo com os critérios da escala SORT trata-se de um ECA de qualidade limitada, com um número de participantes muito pequeno, pelo que se atribui um NE 3.

Cherif e seus colaboradores realizaram um estudo prospetivo em 2018, onde apenas foram incluídas mulheres hipertensas ( $n=881$ ) em pré e pós-menopausa, sendo este o critério para a divisão em dois grupos de estudo.<sup>22</sup> Em cada grupo foi definido um subgrupo de mulheres que apresentavam défice de vitamina D (classificado como valores  $< 20\text{ng/mL}$ ) e, neste subgrupo, as mulheres foram suplementadas com 200.000 UI de colecalciferol mensal durante 12 meses (novamente uma dose de suplementação muito elevada, como no estudo de Mozaffari-Khosravi).<sup>12</sup> Em relação ao grupo das mulheres pré-menopáusicas verificou-se variabilidade da PAS à noite, sendo este valor mais baixo no grupo suplementado ( $p<0,02$ ). Relativamente ao grupo de mulheres pós-menopáusicas, o grupo suplementado demonstrou maior variabilidade dos valores de PAS durante o dia, tendo-se encontrado correlação significativa ( $p<0,05$ ). De acordo com os critérios da escala SORT trata-se de um ECA de qualidade limitada, pelo que se atribui um NE 2.

O ECA de Judd e seus colaboradores,<sup>23</sup> de 2010, foi um estudo pequeno, com apenas nove adultos hipertensos e afro-americanos, divididos em três braços de estudo e que durou um mês. Dois dos grupos foram suplementados com diferentes formulações de vitamina D: 200.000 UI semanais de colecalciferol *versus* 0,5ug de calcitriol (a forma ativa) bdiariamente. Os hipertensos suplementados com calcitriol demonstraram uma diminuição de 9% da PAS em comparação com o placebo ( $p<0,001$ ), mas sem alterações na PAD. Uma semana após conclusão da terapêutica com calcitriol, a PAS retornou a valores pré-suplementação. Não se verificou redução dos valores tensionais tanto no grupo placebo como no suplementado com colecalciferol. Um achado interessante foi a redução significativa da frequência cardíaca no grupo do calcitriol em comparação com o placebo ( $p<0,001$ ). Devido ao curto período de tempo do estudo, bem como à pequena amostra populacional, atribui-se a este estudo um NE 3.

O estudo mais reconhecido relativamente a este tema é o *DayLight Trial (The Vitamin D Therapy in Individuals at High Risk of Hypertension Trial)* realizado por Arora e seus colaboradores,<sup>24</sup> em 2015. Até à data, é o maior estudo prospetivo com uma amostra racialmente diversa, que testa o efeito da suplementação de vitamina D na PA. Foram incluídos 534 indivíduos entre os 18 e os 50 anos de idade, com valores baixos de vitamina D (definidos como  $< 25\text{ng/mL}$ ) e PAS entre 120 e 159mmHg. Os participantes foram divididos em grupos com suplementação diária com alta dose de colecalciferol *versus* baixa dose diariamente durante seis meses (4.000 UI e 400 UI, respetivamente). Após seis meses de suplementação verificaram-se diminuições maiores na PAS do grupo suplementado com baixa dose em relação com o de alta dose ( $-1,6$  *vs*  $-0,8\text{mmHg}$ , respetivamente), mas sem significância estatística ( $p=0,71$ ). Resultados semelhantes foram encontrados para a PAD. Foi também estudada a eventualidade de existirem maiores mudanças nos níveis tensionais, com aumentos dos níveis de vitamina D após suplementação (independentemente da dose), mas não foi encontrada qualquer relação. De acordo com os critérios da escala SORT trata-se de um ECA de boa qualidade, pelo que se atribui um NE 1.

## CONCLUSÕES

De acordo com a evidência atual disponível pode concluir-se que a suplementação de vitamina D em doentes hipertensos poderá estar associada a melhoria do controlo dos valores tensionais; no entanto, não parece ser para a população em geral ou ter efeito a longo prazo em morbi e mortalidade, sintomas ou qualidade de vida (SORT C).

Nos estudos mencionados existe grande divisão quanto aos resultados. Alguns demonstraram correlação entre suplementação e controlo de valores tensionais nalgumas populações específicas,<sup>11,17</sup> enquanto outros não encontraram qualquer relação aparente.<sup>21,24</sup> Existem estudos não incluídos nesta revisão por não se enquadrarem nos critérios PICO definidos; no entanto, com alguns resultados interessantes. Shiran e seus colaboradores realizaram um estudo transversal, em 2019, usando dados de um estudo coorte feito anteriormente.<sup>25</sup> A população foi de 362 adultos com hipertensão resistente (PA não controlada com mais de três



fármacos anti-hipertensores), em que 222 destes apresentavam défice de vitamina D (definida como valor < 20ng/mL). Verificou-se, neste estudo, que o défice de vitamina D estava associado com HTA resistente com um *odds ratio* (OR) de 3,5,  $p=0,009$ . Levantou-se a hipótese do défice de vitamina D nestes doentes poder ocasionar uma HTA resistente, mas não foi feito qualquer outro estudo nesta área para tentar reproduzir estes resultados. Outros estudos, nomeadamente o de Sluyter,<sup>26</sup> em 2017, e o de Bressendorff e seus colaboradores,<sup>27</sup> em 2016, tentaram verificar a existência de correlação de um melhor controlo tensional com colecalciferol, mas realizando medições de PA central e cálculos de resistências arteriais. Nenhum destes parâmetros apresentou resultados com significância estatística.

Existem múltiplos mecanismos pelos quais a vitamina D poderá diminuir a PA, incluindo efeitos no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), hormona paratiroideia (PTH), bem como modulação direta nos seus efeitos nas células lisas a nível muscular.<sup>3,5,14</sup> Contudo, parece que, em idades mais avançadas, onde a HTA sistólica isolada é mais prevalente, esta não se deve a aumento dos valores de renina (o que acontece em idades mais jovens).<sup>19</sup> Apresentando ações em múltiplas células no organismo humano, e estando relacionado com aumento da rigidez vascular, faz sentido tentar encontrar uma correlação com os seus potenciais benefícios para o controlo da HTA.<sup>26-27</sup>

Apesar da globalidade dos estudos constituírem estudos bem desenhados, estes possuem limitações. Em primeiro lugar verificou-se a existência de estudos com populações distintas, não só pela raça, mas também pela idade, diferentes comorbilidades e outras patologias concomitantes. O uso de fármacos anti-hipertensores ou outros, relativos a outras patologias, poderá ter interferido nos resultados de alguns estudos. Também a definição de défice de vitamina D não era concordante nos diferentes estudos, ao mesmo tempo que a medição das PA na maioria dos estudos poderia ser comprometida pela conhecida HTA da bata-branca.

Na perspetiva dos autores, esta revisão pretende não só alertar para uma possível associação, ainda pouco debatida, entre a suplementação de vitamina D e o controlo tensional de doentes hipertensos, mas fundamentalmente tem como objetivo sensibilizar todos os profissionais de saúde para encontrar estratégias e efei-

tos sinérgicos, para além do âmbito exclusivo da hipertensão arterial, que ajudem estes doentes a conseguirem melhorar os seus valores tensionais.

Futuramente serão necessários estudos de maiores dimensões, com metodologia mais homogénea, de modo a estabelecer com maior força a associação entre a suplementação com vitamina D na população de hipertensos e melhoria dos valores tensionais. Um grande estudo randomizado com cerca de 20.000 participantes está a decorrer nos Estados Unidos.<sup>2</sup> O recrutamento teve início em 2010 e tem como objetivo avaliar o impacto de suplementação de colecalciferol em alta dose (2.000 UI/diária) em *outcomes* cardiovasculares e neoplásicos ao longo de cinco anos. Para além disso, cerca de 1.000 dos participantes terão avaliações da PA de 24 horas no início do estudo e ao fim de dois anos. O lançamento dos resultados deste estudo (The VITAL study – NCT01169259) está previsto para novembro de 2020.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens*. 2018;24:9.
2. Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and vascular disease: the current and future status of vitamin D therapy in hypertension and kidney disease. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(2):111-9.
3. Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The impact of vitamin D in the treatment of essential hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(2):455.
4. Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: controversy unresolved. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):89-100.
5. Carrara D, Bruno RM, Bacca A, Taddei S, Duranti E, Ghiadoni L, et al. Cholecalciferol treatment downregulates renin-angiotensin system and improves endothelial function in essential hypertensive patients with hypovitaminosis D. *J Hypertens*. 2016;34(11):2199-205.
6. World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis - World Health Day 2013 [homepage]. Geneva: WHO; 2013. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79059>
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. Wytyczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym (2018) [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Kardiologia Pol*. 2019;77(2):71-159. Polish
8. Al-Zahrani MK, Elnasieh AM, Alenezi FM, Almoushawah AA, Almansour M, Alshahrani F, et al. A 3-month oral vitamin D supplementation marginally improves diastolic blood pressure in Saudi patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):5421-8.
9. Direção-Geral da Saúde. Prevenção e tratamento da deficiência de vitamina D: norma n° 004/2019, de 14/08/2019. Lisboa: DGS; 2019.



10. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-56.
11. Golzarand M, Shab-Bidar S, Koochakpoor G, Speakman R, Djafarian K. Effect of vitamin D3 supplementation on blood pressure in adults: an updated meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(8):663-73.
12. Mozaffari-Khosravi H, Loloie S, Mirjalili MR, Barzegar K. The effect of vitamin D supplementation on blood pressure in patients with elevated blood pressure and vitamin D deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Blood Press Monit*. 2015;20(2):83-91.
13. Scragg R, Slow S, Stewart AW, Jennings LC, Chambers ST, Priest PC, et al. Long-term high-dose vitamin D3 supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2014;64(4):725-30.
14. Larsen T, Mose FH, Bech JN, Hansen AB, Pedersen EB. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens*. 2012;25(11):1215-22.
15. Nasri H, Behradmanesh S, Ahmadi A, Rafieian-Kopaei M. Impact of oral vitamin D (cholecalciferol) replacement therapy on blood pressure in type 2 diabetes patients: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *J Nephropathol*. 2014;3(1):29-33.
16. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Gröbler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015;65(6):1195-201.
17. He S, Hao X. The effect of vitamin D3 on blood pressure in people with vitamin D deficiency: a system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(19):e15284.
18. Tabesh M, Azadbakht L, Faghihimani E, Tabesh M, Esmailzadeh A. Effects of calcium plus vitamin D supplementation on anthropometric measurements and blood pressure in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Nutr*. 2015;34(4):281-9.
19. Witham MD, Price RJ, Struthers AD, Donnan PT, Messow CM, Ford I, et al. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: the VitDISH randomized controlled trial. *JAMA Intern Med*. 2013;173(18):1672-9.
20. Forman JP, Scott JB, Ng K, Drake BF, Gonzalez Suarez E, Hayden DL, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension*. 2013;61(4):779-85.
21. Gonçalves MC, Neto MM, Cavalcante IG, Sebadelhe VR, Souza MF, Neves JP, et al. 200.000 IU of vitamin D does not reduce resting blood pressure and inhibit post-exercise hypotension in elderly women: a pilot study. *An Acad Bras Cienc*. 2020;92(1):e20190227.
22. Cherif AB, Temmar M, Bennouar S, Bouamra A, Taleb A, Bouraghda A, et al. Effect of vitamin D on the variability of blood pressure in premenopausal and menopausal hypertensive women in the area of Blida (Algeria). *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2018;67(3):191-7.
23. Judd SE, Raiser SN, Kumari M, Tangpricha V. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reduces systolic blood pressure in hypertensive adults: a pilot feasibility study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1-2):445-7.
24. Arora P, Song Y, Dusek J, Plotnikoff G, Sabatine MS, Cheng S, et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation*. 2015;131(3):254-62.
25. Alagacone S, Verga E, Verdolini R, Saifullah SM. The association between vitamin D deficiency and the risk of resistant hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(2):177-80.
26. Sluyter JD, Camargo Jr CA, Stewart AW, Waayer D, Lawes CM, Toop L, et al. Effect of monthly, high-dose, long-term vitamin D supplementation on central blood pressure parameters: a randomized controlled trial substudy. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e006802.
27. Bressendorff I, Brandt L, Schou M, Nygaard B, Frandsen NE, Rasmussen K, et al. The effect of high dose cholecalciferol on arterial stiffness and peripheral and central blood pressure in healthy humans: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160905.

#### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Tiago Rafael de Sá e Pinho: Conceptualização, Metodologia, Redação – manuscrito original.

Marta Carvalhinho: Conceptualização, Redação – revisão e edição.

Telma Pinho Reis: Conceptualização, Metodologia, Redação – revisão e edição.

#### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Tiago Sá Pinho

E-mail: tiagosapinho@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7280-8218>

**Recebido em 18-08-2020**

**Aceite para publicação em 01-01-2022**



---

## ABSTRACT

### SUPPLEMENTATION WITH VITAMIN D AND BLOOD PRESSURE CONTROL: EVIDENCE-BASED REVIEW

**Objective:** Vitamin D has many cardiovascular pleiotropic effects and its deficit seems to be associated with several cardiovascular diseases. The relationship between vitamin D supplementation and blood pressure values of hypertensive patients is controversial. The purpose of this review is to find evidence for the association between vitamin D supplementation for hypertensive adults and control of their blood pressure values.

**Data sources:** *National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health and Care Excellence, Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase, The Cochrane Library, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, Bandolier, Evidence-Based Medicine Online, and PubMed.*

**Review method:** A search for meta-analyses (MA), systematic reviews, randomized controlled trials (RCT), and clinical guidelines published between June 2010 and June 2020, in Portuguese and English, was performed using the terms MESH *Cholecalciferol, Blood pressure, and Vitamin D*. To stratify the level of recommendation was used the *Strength of Recommendation Taxonomy, of American Academy of Family Physicians*.

**Results:** One hundred and twenty-three articles were found and two MA and four RCT were selected. MA shows concordant results: there was no evidence of a statistically significant decrease in BP when supplemented with cholecalciferol, however, this was demonstrated when interventions for specific groups were adjusted, such as patients over 50 years old, obesity or high supplementation doses (> 800UI/day). Regarding the RCT, only two of them found relationships with statistical significance, while the remaining two failed to demonstrate a causal correlation.

**Conclusions:** The evidence of the association between cholecalciferol supplementation in hypertensive patients and blood pressure control is unclear. Some studies have been able to demonstrate that in specific populations it seems to act as an adjunct in the treatment of hypertension (SORT C).

**Keywords:** Cholecalciferol; Arterial hypertension; Supplementation.

---