

# **O papel da vitamina D na hipertensão arterial:** Revisão da literatura

Carolina Marta Ferreira de Gouveia Barbosa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco Craveiro Sousa

abril de 2021



## **Dedicatória**

À minha família, pilar essencial na minha caminhada de vida.



## **Agradecimentos**

Ao Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco, por promover as minhas ideias e pela sua orientação ao longo de todo este processo.

À minha família, sempre presente, pelo amor incondicional e por todo o apoio.

Ao meu pai, por ser o meu maior exemplo de força e superação.

À minha mãe, por me fazer acreditar que tudo é possível.

Ao Pedro, por toda a atenção, motivação e incansável apoio na construção desta dissertação.

Ao João, pelo amor e paciência em todas as etapas.

Aos meus amigos de sempre, por me apoiarem em todos os momentos, apesar da distância.

À Covilhã, por se ter tornado a minha segunda casa.



## Resumo

**Introdução:** A hipertensão arterial é considerada a principal responsável pela carga global de doença a nível mundial e afeta cerca de 4,06 mil milhões de indivíduos, contribuindo em grande parte para a morbimortalidade cardiovascular. Concomitantemente, assiste-se a um agravamento à escala global, do défice de vitamina D, que afeta uma percentagem considerável da população. A identificação de vários intervenientes do metabolismo e mecanismo de ação da vitamina D em sistemas que estão envolvidos na regulação da pressão arterial, tem levantado a hipótese de que esta possa ter um papel na patogénese da hipertensão arterial.

**Objetivos:** Investigar a associação entre a deficiência de vitamina D e o risco de desenvolvimento de hipertensão arterial, bem como determinar se a suplementação de vitamina D poderá ser útil no controlo da pressão arterial, sistematizando os principais achados neste domínio através de uma revisão sistemática da literatura.

**Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica com recurso à *PubMed* para identificação de estudos coorte e ensaios clínicos randomizados potencialmente relevantes, publicados entre 01 de janeiro de 2000 e 30 de novembro de 2020.

**Resultados:** Foram incluídos 35 artigos científicos (13 estudos coorte e 22 ensaios clínicos randomizados) que cumpriam os critérios de inclusão definidos. Da análise destes estudos, observa-se uma ligeira tendência que favorece o desenvolvimento de hipertensão em indivíduos com défice de vitamina D, bem como uma inconsistência nos efeitos na pressão arterial após suplementação de vitamina D, que parece ser mais benéfica em doentes hipertensos.

**Conclusão:** Embora se tenha verificado a nível molecular, um potencial anti-hipertensor da vitamina D, os achados dos estudos observacionais e intervencionais contemplados nesta dissertação, não permitem atribuir com certeza um papel protetor da vitamina D no desenvolvimento de hipertensão arterial. Cerca de metade dos estudos coorte não considera que o défice de vitamina D seja um fator preditor de doença. A grande maioria dos ensaios clínicos randomizados não suporta a hipótese de que a suplementação de vitamina D possa contribuir para o controlo da pressão arterial na população geral. Assim sendo, ainda não há evidência concreta que justifique a sua utilização de forma generalizada como estratégia anti-hipertensiva.

## **Palavras-chave**

“Deficiência de vitamina D”; “Hipertensão arterial”.

## Abstract

**Introduction:** Hypertension has become the leading risk factor for disease burden at a global level and affects about 4,06 billion individuals, contributing largely to cardiovascular morbidity and mortality. Concomitantly, there is a global worsening of vitamin D deficiency, affecting a considerable percentage of the population. The identification of several intermediaries related to vitamin's D mechanism of action in systems involved in blood pressure regulation has raised the hypothesis that it may have a role in the pathogenesis of hypertension.

**Objectives:** To investigate the link between vitamin D deficiency and the risk of developing hypertension as well as to determine whether vitamin D supplementation may be useful in blood pressure control, summarizing the main findings in this field through a systematic literature review.

**Methodology:** A literature search was conducted using *PubMed* to identify potentially relevant cohort studies and randomized clinical trials published between January 1, 2000 and November 30, 2020.

**Results:** Thirty-five scientific articles (thirteen cohort studies and twenty-two randomized clinical trials) that met the defined inclusion criteria were included. The analysis of these studies revealed a slight trend favoring the development of hypertension in individuals with vitamin D deficiency, as well as an inconsistency in the effects on blood pressure after vitamin D supplementation, which seems to be more effective in hypertensive patients.

**Conclusion:** Although a potential antihypertensive effect of vitamin D has been observed at a molecular level, the findings of the observational and interventional studies included in this dissertation do not allow the acknowledgment of vitamin D as a protective factor in the development of hypertension. About half of the cohort studies do not consider vitamin D deficiency to be a predictor of disease. The vast majority of randomized clinical trials do not support the hypothesis that vitamin D supplementation can contribute to blood pressure control in the general population. Therefore, there is still no concrete evidence to justify its widespread use as an antihypertensive strategy.

## **Keywords**

"Vitamin D deficiency"; "Hypertension".

# Índice

Dedicatória .....	iii
Agradecimentos .....	v
Resumo .....	vii
Abstract.....	ix
Índice .....	xi
Lista de Figuras .....	xiii
Lista de Tabelas .....	xv
Lista de Acrónimos .....	xvii
Introdução .....	1
Hipertensão arterial.....	1
Definição e epidemiologia.....	1
Vitamina D.....	1
Bioquímica, metabolismo e mecanismo de ação .....	1
Medição e classificação .....	2
Epidemiologia da deficiência de vitamina D.....	3
O papel da vitamina D na hipertensão arterial.....	4
Efeitos no sistema renina-angiotensina-aldosterona .....	5
Efeitos no endotélio .....	6
Outros efeitos .....	7
Metodologia.....	9
Objetivos .....	9
Estratégia de pesquisa e seleção de estudos .....	9
Resultados .....	13
Caracterização da amostra.....	13
Estudos coorte.....	13
Ensaio clínico randomizado .....	13
Apresentação de resultados .....	14
Estudos coorte.....	15
Ensaio clínico randomizado .....	19
Discussão de resultados.....	27
Conclusão .....	31
Referências bibliográficas .....	33



## Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma relativo à seleção de estudos. ....	12
--	----



## Lista de Tabelas

Tabela 1. Estratégia de pesquisa e número de referências encontradas para cada conjunto de termos aplicados. ....	10
Tabela 2. Critérios de inclusão e exclusão utilizados na pesquisa e seleção de estudos. ....	11
Tabela 3. Critérios de inclusão empregues na seleção de ensaios clínicos randomizados... 11	
Tabela 4. Sistematização dos dados relativos aos estudos coorte. ....	15
Tabela 5. Síntese dos resultados dos ensaios clínicos randomizados. ....	19
Tabela 6. Análise das definições de deficiência de vitamina D nos vários artigos científicos. ....	29
Tabela 7. Resumo dos métodos laboratoriais utilizados para determinar os níveis séricos de vitamina D. ....	30



## Lista de Acrónimos

HTA	Hipertensão arterial
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
25(OH)D	25-hidroxivitamina D
1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-dihidroxivitamina D
DBP	Proteína transportadora da vitamina D
VDR	Recetor da vitamina D
nVDR	Recetor nuclear da vitamina D
mVDR	Recetor membranar da vitamina D
UI	Unidade internacional
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
NO	Óxido nítrico
eNOS	Óxido nítrico sintetase endotelial
PTH	Hormona paratiroideia
DP	Desvio padrão
OR	<i>Odds ratio</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
RR	Risco relativo
CI	Intervalo de confiança
EUA	Estados Unidos da América
NHS	<i>Nurses' Health Study</i>
HPFS	<i>Health Professionals Follow-Up Study</i>



# Introdução

## Hipertensão arterial

### Definição e epidemiologia

A hipertensão arterial (HTA) é definida, em avaliação de consultório, pela persistência de valores de pressão arterial sistólica (PAS) iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou de pressão arterial diastólica (PAD) iguais ou superiores a 90 mmHg, em várias medições e em diferentes ocasiões (1,2). Também são englobados por esta definição todos aqueles que fazem uso habitual de terapêutica anti-hipertensora, independentemente do seu perfil tensional (1,2).

A prevalência global desta patologia foi estimada em 4,06 mil milhões casos em 2019 (3), que reflete uma tendência crescente na sua expressão ao longo dos anos. Em Portugal, no ano 2015, demonstrou-se que a prevalência de HTA na população adulta entre os 25 anos e os 74 anos de idade, era de 36% (4).

Importa destacar que a pressão arterial elevada é um fator de risco conhecido para um espectro variado de patologias, tendo sido considerada a principal responsável pela carga global de doença a nível mundial (5). Em 2019, foi apontada como uma das principais causas de mortalidade prematura, tendo provocado 10,8 milhões de mortes e 235 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade em todo o mundo (3,5).

Ainda que ao longo das últimas décadas se tenha assistido a avanços a nível diagnóstico e terapêutico, a HTA continua a demarcar-se pela sua elevada contribuição para a morbimortalidade das populações, apresentando-se como um desafio à saúde pública.

## Vitamina D

### Bioquímica, metabolismo e mecanismo de ação

A vitamina D é o termo genérico normalmente utilizado para a designação coletiva da vitamina D<sub>3</sub> (coleciferol) e vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol), ainda que lhe sejam reconhecidas outras formas nutricionais. A sua obtenção depende de duas vias distintas: a via exógena, através do aporte dietético e/ou suplementação e a via endógena, que é, nos seres humanos, a fonte primordial de vitamina D.

Embora se atribua à dieta um papel na aquisição de vitamina D, sabe-se que o consumo de produtos de origem animal, para obtenção de colecalciferol e/ou de fontes vegetais para obtenção de ergocalciferol, só contribui para uma pequena percentagem do aporte nutricional diário (6). 80% a 90% da produção de vitamina D no nosso organismo, depende da sua síntese cutânea, onde, por ação da radiação ultravioleta B, há conversão do 7-dihidrocolesterol (pró-vitamina D<sub>3</sub>) em pré-vitamina D<sub>3</sub>. Através da isomerização térmica da pré-vitamina D<sub>3</sub>, obtém-se a vitamina D<sub>3</sub>, que circula no sangue ligada à proteína transportadora da vitamina D (DBP) (6,7).

No decorrer do seu processo de ativação, a vitamina D<sub>3</sub> sofre duas hidroxilações: a primeira, que tem lugar a nível hepático, leva à sua metabolização em 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] por ação da 25-hidroxilase; a segunda, que ocorre predominantemente a nível renal, permite a formação do seu metabolito biologicamente ativo, a 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], por meio da 1 $\alpha$ -hidroxilase (6,7).

Uma vez ativa, a vitamina D exerce a maioria das suas ações biológicas após ligação ao recetor nuclear da vitamina D (nVDR), contribuindo para a regulação da expressão de genes em cerca de 3% do genoma humano (8). Também pode mediar respostas não-genómicas, através da ligação ao seu recetor de membrana (mVDR) (9).

A evidência científica tem enfatizado o papel preponderante da vitamina D na regulação da homeostasia dos níveis de cálcio e fósforo no organismo, essenciais ao metabolismo e saúde óssea. Atualmente, estudos contemporâneos têm demonstrado uma diversidade de efeitos extra-esqueléticos desta vitamina, em parte explicados pela presença do recetor da vitamina D (VDR) e da 1 $\alpha$ -hidroxilase, em múltiplos tecidos no nosso organismo (6,9,10). Por conseguinte, esta pleiotropia de ações tem permitido estabelecer associações, predominantemente de carácter observacional, entre a vitamina D e uma variedade de patologias, como doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, doenças inflamatórias e algumas neoplasias (10,11).

## Medição e classificação

Atualmente, não há evidência que suporte a determinação do nível sérico de vitamina D como rastreio oportunístico. Por essa razão, a recomendação atual só preconiza esta avaliação em grupos de risco (12,13).

Embora sejam conhecidos diferentes produtos da via de metabolização da vitamina D, continua a ser universalmente aceite a utilização da concentração plasmática da 25-hidroxivitamina D como biomarcador que melhor representa o nível sérico total de vitamina D, em detrimento de outros metabolitos (14,15). Importa salientar a enorme diversidade de

técnicas existentes para a determinação dos níveis séricos de vitamina D, bem como as limitações que lhes são inerentes. De forma sucinta, estas podem ser categorizadas em dois grupos distintos: os métodos cromatográficos, essencialmente reservados para fins de investigação; e os imunoenaios, difusamente empregues na prática clínica (16,17). Todavia, não existem métodos laboratoriais padronizados, fidedignos e reprodutíveis para este efeito, verificando-se uma variabilidade significativa entre os resultados das diferentes técnicas, apesar dos esforços realizados no sentido de contrariar estas limitações (12,15).

Um dos principais problemas levantados pela ausência de padronização das técnicas utilizadas na determinação do nível sérico de vitamina D, prende-se com a dificuldade na identificação de um valor de corte a partir do qual se possa considerar a existência de “deficiência”, razão pela qual esta questão se mantém em contínuo debate. Apesar da existência de alguma discrepância entre escolas, considera-se que, no adulto, concentrações plasmáticas de 25(OH)D entre 50 e 75 nmol/L (20 e 30 ng/mL) correspondem a insuficiência e que valores inferiores a 50 nmol/L (20 ng/mL) correspondem a deficiência de vitamina D (12). Note-se ainda que a maioria destas definições, partem do conhecimento já cimentado do papel da vitamina D no metabolismo ósseo, e de quais os valores ótimos para prevenir o surgimento de raquitismo e osteomalácia. Posto isto, há que admitir que alguma incerteza em torno destas definições advenha da necessidade de se estabelecerem valores de corte diferentes para cada tecido ou patologia a que o défice de vitamina D possa estar associado (18).

No que diz respeito à terminologia, salienta-se a falta de consistência por parte dos diferentes autores na aplicação das expressões “deficiência” e “insuficiência”, uma vez que nem sempre é feita a distinção destes conceitos, podendo até, em alguns casos, estabelecer-se entre os termos uma relação de sinonímia.

## Epidemiologia da deficiência de vitamina D

À semelhança do que se tem constatado para a hipertensão arterial, também a deficiência de vitamina D tem ganho um papel de relevo em termos de expressão epidémica em todo o mundo, emergindo como mais um desafio à saúde pública.

Estima-se que 40,4% da população europeia apresente níveis séricos de 25(OH)D inferiores a 50 nmol/L, fazendo com que esta seja a zona do globo com maior prevalência de défice de vitamina D (19). À semelhança dos restantes países europeus, em Portugal é possível observar este fenómeno. Um estudo realizado numa população adulta do norte do país, com idades compreendidas entre os 19 anos e os 64 anos, revelou que 57,69% dos

indivíduos analisados, apresentavam níveis de vitamina D na categoria correspondente a “deficiência” (20).

Posto isto, há que reconhecer prontamente os indivíduos com risco acrescido para o desenvolvimento de hipovitaminose D. As recomendações atuais reforçam o papel da educação para a saúde na prevenção deste défice vitamínico, estando a suplementação maioritariamente reservada para os casos comprovados de deficiência. Recomenda-se que em adultos, até aos 70 anos de idade, a suplementação diária de vitamina D seja de 600 UI e que em indivíduos mais velhos, o aporte aumente para 800 UI. Em situações de maior gravidade clínica, tais como a osteoporose ou as fraturas ósseas, a dose diária aconselhada é de 1000 a 2000 UI (12).

Em conformidade com o que foi previamente constatado para os valores de corte na categorização da vitamina D, também é plausível assumir que os valores ótimos de suplementação possam variar em função de diferentes patologias. Acresce a esta incerteza, a possibilidade de existência de variabilidade intra e interindividual na resposta à suplementação de vitamina D, razão pela qual ainda não é possível definir com certeza um critério universal para sua administração (21).

## **O papel da vitamina D na hipertensão arterial**

Parte do interesse em tentar estabelecer uma associação entre o défice de vitamina D e a hipertensão arterial, emergiu da constatação de que indivíduos em risco acrescido de hipovitaminose D (particularmente os de raça negra ou os residentes em regiões industrializadas ou de elevada latitude) apresentavam valores mais elevados de pressão arterial (22). Curiosamente, também se observou a existência de um padrão de variação sazonal para os valores de pressão arterial, com registos mais elevados durante o Inverno, altura em que, pela menor exposição solar, a concentração sérica de vitamina D é tendencialmente mais baixa (22).

Atendendo a este facto e, considerando os avanços científicos no que diz respeito à ampliação do conhecimento acerca das ações biológicas da vitamina D, levantou-se a hipótese de que esta possa ter um papel etiopatogénico no desenvolvimento da hipertensão arterial (23–27).

Esta hipótese sustenta-se, em parte, no facto de se ter verificado a presença do recetor da vitamina D (VDR) em vários tipos celulares que pertencem ao sistema cardiovascular, como é o caso dos cardiomiócitos, das células endoteliais e das células

musculares lisas vasculares (9). Além do mais, evidência crescente tem demonstrado que a vitamina D contribui para a regulação da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que assume um papel fulcral na fisiopatologia da HTA, e cuja relação será explorada adiante. Do mesmo modo, têm sido reconhecidos outros mecanismos que, por intermédio da ação da vitamina D, parecem estar relacionados com o desenvolvimento de pressões arteriais elevadas e que, apesar de pouco esclarecidos, são dignos de menção.

### Efeitos no sistema renina-angiotensina-aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um eixo dinâmico e complexo, com funções indispensáveis na manutenção da homeostasia cardiovascular e cuja importância fisiológica tem merecido cada vez mais destaque. Sabe-se que alterações funcionais, que condicionam uma estimulação inapropriada deste sistema, estão implicadas na patogênese da HTA (28), e que a intervenção farmacológica sobre o mesmo tem eficácia comprovada no controlo da pressão arterial e no atraso da progressão de lesões de órgão alvo mediadas pela hipertensão, sendo por isso considerada terapêutica de primeira linha na abordagem de indivíduos hipertensos (1).

Estudos em modelos animais têm revelado uma associação entre o défice de vitamina D e a hiperativação do SRAA (29–31). Constatou-se que em ratos geneticamente modificados, cuja expressão de VDR estava suprimida, a expressão de renina e os níveis plasmáticos de angiotensina II estavam aumentados, o que se traduziu no desenvolvimento de HTA (29). Do mesmo modo, em ratos desprovidos de  $1\alpha$ -hidroxilase e, portanto, incapazes de formar  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , observou-se um aumento na expressão de renina e na sua concentração plasmática, bem como na de angiotensina II e aldosterona, que resultou na elevação dos valores de pressão arterial (30). Os mecanismos moleculares que estão na base desta associação prendem-se com a ação inibitória da  $1,25$ -dihidroxitamina D na transcrição do gene da renina, razão pela qual a vitamina D tem sido apontada como um regulador negativo do SRAA (29,31).

Um estudo realizado em indivíduos normotensos, concluiu que, à semelhança do que se verificou em estudos animais, os sujeitos que apresentavam valores deficitários de vitamina D demonstravam igualmente níveis mais elevados de angiotensina II, bem como uma maior ativação do SRAA (32).

Estes achados, que sugerem um provável papel hipotensor da vitamina D, têm motivado a realização de ensaios clínicos de forma a explorar o benefício da sua suplementação no controlo da pressão arterial, como exposto adiante.

## Efeitos no endotélio

O controlo da pressão arterial é um processo extremamente complexo, que depende da integração de múltiplos sistemas orgânicos. A disrupção de qualquer um destes mecanismos favorece o desenvolvimento da hipertensão arterial. Atente-se ao exemplo da vasculatura, cuja integridade é essencial para a manutenção da homeostasia cardiovascular. A regulação do tónus e estrutura vascular é predominantemente assegurada pela produção autócrina e parácrina de substâncias reguladoras pelo endotélio. Esta estrutura, por sua vez, encontra-se alterada numa proporção significativa de indivíduos hipertensos (33).

Na HTA, sabe-se que a disfunção endotelial surge por um desequilíbrio entre a produção de fatores vasodilatadores e vasoconstritores, que se traduz na criação de um fenótipo patológico que contribui para a amplificação do estímulo hipertensivo e para o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas e outras complicações da doença (28,33).

O óxido nítrico ([NO], o principal fator relaxante do endotélio) é um fator determinante para a função endotelial, assumindo um papel de relevo na mitigação do efeito hipertensor, pela multiplicidade de ações que lhe são conhecidas (34,35). Por essa razão, a redução da sua síntese, bem como a sua inativação por radicais livres de oxigénio (ambas demonstradas em indivíduos hipertensos), podem levar ao aumento da resistência vascular, perpetuando a elevação da pressão arterial (28,33). A interação entre a via do óxido nítrico e agentes vasoconstritores (como a endotelina-1 e a angiotensina II), cuja expressão está aumentada nestes sujeitos, também contribui para a disfunção endotelial (33).

A função disruptiva do endotélio deve-se, igualmente, ao aumento da síntese local de fatores de crescimento, de agentes pró-inflamatórios e de agentes pró-trombóticos, que assumem um papel secundário na exacerbação do estímulo hipertensivo (28).

O interesse renovado na investigação do papel da vitamina D nas diversas etapas que contribuem para a patogénese de um endotélio disfuncional partiu da identificação do seu recetor, VDR, e da  $1\alpha$ -hidroxilase em células endoteliais e células musculares lisas dos vasos (6,9,10).

A produção autócrina de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  parece assumir um papel protetor na vasculatura, maioritariamente devido à estimulação da atividade da óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), enzima responsável pela síntese local de NO (35). O aumento resultante da biodisponibilidade de óxido nítrico assegura, como elucidado, um normal funcionamento do endotélio.

O benefício da vitamina D na saúde vascular, deve-se também a outras ações biológicas às quais tem sido associada (35,36). Dados recentes demonstraram que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  produzida localmente, pode minimizar o stress oxidativo no endotélio, ao inibir a produção de espécies reativas de oxigénio e ao aumentar a expressão de genes capazes de ativar mecanismos antioxidantes (35). Evidência crescente comprovou que a vitamina D apresenta importantes propriedades anti-inflamatórias, nomeadamente pela inibição da transcrição, atividade e libertação de mediadores inflamatórios capazes de causar lesão às células endoteliais (35). Além do mais, têm-lhe sido reconhecidas outras funções anti-aterogénicas, anti-trombóticas e anti-proliferativas que parecem atenuar o estabelecimento de processos patológicos no endotélio (26,36,37).

Postula-se que a vitamina D possa desempenhar um papel na prevenção de patologias cardiovasculares, devido ao seu papel protetor no surgimento da disfunção endotelial. Sendo esta condição um precursor conhecido de lesões vasculares subjacentes à doença cardiovascular deduz-se, categoricamente, que a suplementação de vitamina D possa suplantiar a probabilidade de desenvolver patologias deste foro, por meio da sua ação no endotélio.

## Outros efeitos

Antagonicamente, depreende-se que o défice de vitamina D possa estar implicado na patogénese da HTA. É importante reconhecer que a associação entre esta patologia e este défice vitamínico depende não só da ação direta da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  nos vários mecanismos identificados, mas também de outros efeitos que resultam indiretamente deste e que podem assumir uma ação deletéria no equilíbrio do sistema cardiovascular.

A título exemplificativo, atente-se à relação entre a vitamina D e a hormona paratiroideia (PTH), na regulação do metabolismo cálcio-fósforo. A deficiência desta vitamina conduz à diminuição dos níveis séricos de cálcio, que por sua vez induz a produção de PTH (7). O aumento desta hormona tem vindo a ser apontado por diversos autores como um contributo para o desenvolvimento da HTA (38,39). Ainda que se reconheça este papel, a presente dissertação não procura aprofundar o modo como este se processa.



## **Metodologia**

### **Objetivos**

Dada a elevada prevalência do défice de vitamina D e da hipertensão arterial no território nacional e, tendo em conta os dados mais recentes acerca dos mecanismos moleculares a partir dos quais a vitamina D pode estar implicada na etiopatogenia da HTA, justifica-se uma análise da literatura neste domínio, de modo a preencher lacunas na construção do conhecimento nesta área que poderão, a longo prazo, sustentar investigações que tenham por objetivo cimentar a suplementação desta vitamina como terapêutica coadjuvante no controlo da PA.

Esta dissertação pretende: (1) investigar a associação entre a deficiência de vitamina D e o risco de desenvolvimento de hipertensão arterial; (2) determinar se a suplementação de vitamina D poderá ser útil no controlo da pressão arterial e (3) sistematizar os principais resultados acerca das implicações desta vitamina na prevenção e controlo desta patologia. Para dar resposta aos objetivos propostos, adotou-se a revisão sistemática da literatura.

### **Estratégia de pesquisa e seleção de estudos**

Para a elaboração desta revisão sistemática efetuou-se uma pesquisa eletrónica com recurso à base de dados *PubMed* entre 20 de outubro de 2020 e 28 de dezembro de 2020. Importa realçar o facto de terem sido excluídos, à priori, todos os artigos que se encontrassem fora de um intervalo temporal estabelecido - publicados entre 1 de janeiro de 2000 e 30 de novembro de 2020 – bem como aqueles redigidos em idiomas que não inglês, português e espanhol ou cujo acesso ao seu conteúdo na íntegra se encontrasse limitado. A tabela 1 apresenta, detalhadamente, os dados extraídos, organizados por termos de pesquisa.

Tabela 1. Estratégia de pesquisa e número de referências encontradas para cada conjunto de termos aplicados.

Termos de pesquisa	Número de resultados
"vitamin D"AND ("blood pressure" OR "hypertension" OR "high blood pressure")	3074
"vitamin D" AND "blood pressure"	1599
"vitamin D deficiency" AND "hypertension"	883
["vitamin D deficiency"] OR ["vitamin D insufficiency"] AND ["hypertension" OR "blood pressure"]	1309
"vitamin D" AND ("blood pressure" OR "hypertension") AND "randomized controlled trial"	246
"vitamin D" AND ("blood pressure" OR "hypertension") AND "cohort"	345

A partir da metodologia supracitada obteve-se um total de 7456 artigos. Após a eliminação de duplicados procedeu-se a uma análise preliminar dos títulos e *abstracts*, com o intuito de excluir todos aqueles que não estariam relacionados com a temática. O total provisório de artigos obtidos após este passo -67- foi recolhido e submetido a uma análise orientada pelos critérios de inclusão e exclusão, definidos com o propósito de restringir a amostra aos artigos considerados úteis para dar resposta às questões de investigação que compõem a presente dissertação.

Foram incluídos todos os artigos que cumpriam os seguintes critérios: (1) investigações cujo objetivo fosse estabelecer uma associação entre o défice de vitamina D e o risco futuro de desenvolvimento de hipertensão arterial ou cujo propósito fosse determinar qual o efeito da vitamina D (na dieta ou suplementada) nos valores de pressão arterial (incluindo pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD)); (2) estudos coortes; (3) ensaios clínicos randomizados; (4) estudos realizados em seres humanos; (5) estudos realizados na população adulta (idade superior ou igual a 18 anos); (6) investigações que incluíssem indivíduos sem patologias específicas, à exceção da hipertensão arterial.

A tabela 2 sumariza os critérios aplicados na pesquisa e seleção de estudos. Os critérios de inclusão especificamente utilizados na seleção de ensaios clínicos randomizados encontram-se resumidos na tabela 3.

Tabela 2. Critérios de inclusão e exclusão utilizados na pesquisa e seleção de estudos.

Critérios de inclusão
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pesquisa:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Base de dados: <i>PubMed</i>;</li> <li>• Intervalo de tempo: estudos publicados entre 01 de Janeiro de 2000 e 30 de Novembro de 2020;</li> <li>• Linguagem: inglês, português e espanhol.</li> </ul> </li> <li>• <b>Tipo de estudo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desenho do estudo: ensaios clínicos randomizados e estudos coorte;</li> <li>• População de estudo: seres humanos; idade superior ou igual a 18 anos; indivíduos sem patologias específicas, à exceção da hipertensão arterial (HTA);</li> <li>• Objetivo do estudo: identificar uma associação entre a vitamina D (e seus metabolitos) e o risco de HTA e alterações na pressão arterial.</li> </ul> </li> </ul>
Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O artigo não cumpre algum dos critérios de inclusão supracitados.</li> </ul>

Tabela 3. Critérios de inclusão empregues na seleção de ensaios clínicos randomizados.

Ensaio clínico randomizado	
<b>População em estudo</b>	Seres humanos; idade superior ou igual a 18 anos; indivíduos sem patologias específicas, à exceção da hipertensão arterial (HTA).
<b>Grupo de intervenção</b>	Administração de um suplemento de vitamina D.
<b>Grupo de controlo</b>	Administração de um placebo.
<b>Outcome</b>	Alteração na pressão arterial (incluindo pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD)).

Findado este processo seletivo, obtiveram-se 35 artigos que afiguram a amostra que sustenta esta dissertação. Todo o processo encontra-se representado no fluxograma exposto adiante (Figura 1).

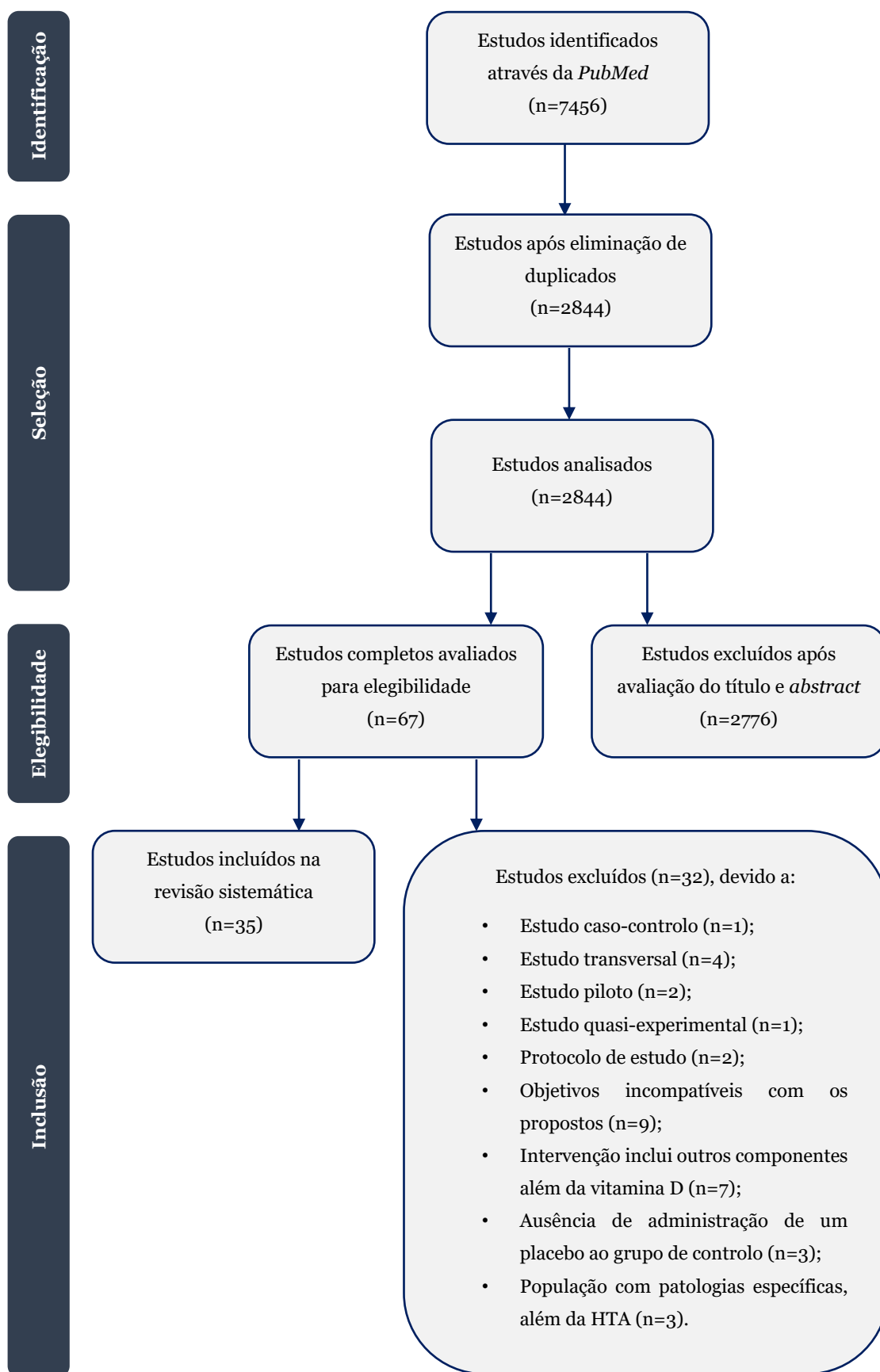


Figura 1. Fluxograma relativo à seleção de estudos.

## Resultados

### Caracterização da amostra

A amostra final é composta por 2 grandes categorias de estudos: estudos coorte e ensaios clínicos randomizados.

#### Estudos coorte

O recorte da literatura permitiu a identificação de 13 artigos científicos, publicados entre 2005 e 2020, que seguem uma metodologia observacional longitudinal, sob a forma de estudos coorte prospetivos (40–52). De forma geral, todos têm como principal finalidade o estabelecimento de uma associação entre os níveis séricos de vitamina D e o risco de desenvolvimento de hipertensão arterial no futuro.

Os estudos selecionados apresentam a seguinte distribuição geográfica: 8 deles tiveram lugar nos Estados Unidos da América (EUA) (43,44,46,47,49–52), um na Grécia (40), China (41), Holanda (42), Dinamarca (45) e Noruega (48).

Relativamente às amostras estudadas, no que diz respeito ao seu tamanho, verifica-se uma variação entre os 413 e os 209 313 participantes. Em relação ao sexo, observa-se que a maioria das populações estudadas são heterogéneas excetuando o estudo desenvolvido por Wang L et al. (44) cuja população é exclusivamente masculina, e as investigações levadas a cabo por Margolis KL et al. (46), Griffin FC et al. (47) e Wang L et al. (50), cuja amostra é exclusivamente feminina. Importa destacar o estudo conduzido por Forman JP et al. (52), que procedeu a uma análise de 3 investigações independentes com 3 populações distintas (2 exclusivamente femininas e 1 masculina). Em relação à idade, todas as amostras são constituídas por adultos saudáveis, constatando-se uma grande variabilidade nas faixas etárias. O período de *follow-up* encontra-se delimitado entre os 1,3 anos e os 18 anos.

#### Ensaio clínicos randomizados

Relativamente à restante amostra recolhida, esta é composta por 22 ensaios clínicos randomizados (53–74), publicados entre 2011 e 2020. De um modo geral, estes ensaios

procuram determinar o efeito da suplementação da vitamina D no perfil tensional, traduzido por alterações nos valores de pressão arterial sistólica e diastólica, quer em consultório como em ambulatório.

As investigações em questão encontram-se distribuídas pelo globo: 11 na Europa (58,59,61–63,65,67,68,70,71,72), 6 na Ásia (53,61–63,65,72), 3 na América (57,68,73) e 2 na Oceânia (54,64).

Relativamente à dimensão das amostras, verifica-se que o total de doentes abrangido por cada estudo variou entre 15 e 517, com uma idade média entre os 27,7 anos e os 76,8 anos. Na maioria das investigações, os indivíduos selecionados estão desprovidos de quaisquer patologias, excetuando-se 9 estudos (53,57,60,61,65–67,71,72) em que a amostra se circunscreve a um universo de doentes com HTA conhecida. A amostra é heterogénea relativamente ao sexo na maior parte dos ensaios clínicos, à exceção de 5 publicações (62,63,69,70,73) que se focam exclusivamente numa amostra feminina.

Observa-se, também, alguma discrepância relativa aos valores basais de pressão arterial: 8 estudos reportam valores na faixa hipertensiva (53,57,61,66,67,71,72,74) enquanto que os restantes apresentam valores normais de PA. Quanto aos níveis séricos basais de 25(OH)D, destaca-se um predomínio de valores deficitários, quer por deficiência ou insuficiência de vitamina D. Apenas 1 estudo (73) apresenta valores compatíveis com suficiência. Em 2 estudos (58,72) não se procedeu a qualquer medição destes valores.

Todos os estudos apresentam um grupo de controlo, ao qual foi administrado um placebo. No que concerne à suplementação de vitamina D, há que destacar a heterogeneidade relativa à sua dose e frequência de administração, bem como ao período em que esta se sucedeu (entre 2 semanas e 18 meses).

## **Apresentação de resultados**

Em seguida serão expostos os dados encontrados através da revisão da literatura, pertinentes para o propósito da dissertação. De modo a facilitar a sua compreensão, encontram-se divididos pelas categorias supramencionadas.

## Estudos coorte

Tabela 4. Sistematização dos dados relativos aos estudos coorte.

Autor e ano	País Amostra	População	Tempo de seguimento (em média)	Resultados (OR, HR ou RR e respetivo intervalo de confiança a 95%)
Kouvari M et al., 2020 (40)	Grécia 1885	Homens e mulheres (>18 anos); Saudáveis; População geral.	10 anos	Relação inversa entre a vitamina D na dieta e o risco de HTA, apenas observado em homens (HR=0,62 95% CI=0,39-0,99, P<0,05).
Qi D et al., 2017 (41)	China 2456	Homens e mulheres (21-67 anos); Saudáveis; Mineiros.	2 anos	Ausência de relação estatisticamente significativa entre a 25(OH)D e o risco de HTA (OR=1,08 95% CI=0,86-1,36, P=0,51).
van Ballegooijen AJ et al., 2015 (42)	Holanda 5066	Homens e mulheres (28-75 anos); Saudáveis; População geral.	6,4 anos	Relação diretamente proporcional entre a 1,25(OH) <sub>2</sub> D e o risco de HTA - por cada diminuição de 1 DP de 1,25(OH) <sub>2</sub> D, diminuição de 10% no risco de HTA (HR=0,90 95% CI=0,84-0,96, P<0,001).  Relação inversa entre a 25(OH)D e o risco de HTA - por cada diminuição de 1 DP de 1,25(OH) <sub>2</sub> D, aumento do risco de HTA em 8% (HR=1,08 95% CI=1,01-1,16, P=0,001).
van Ballegooijen AJ et al., 2014 (43)	EUA 3002	Homens e mulheres (45-84 anos); Saudáveis; População geral.	9 anos	Ausência de relação estatisticamente significativa entre a 25(OH)D e o risco de HTA (HR=1,13 95% CI=0,96-1,33, P=0,199).
Wang L et al., 2013 (44)	EUA 1211	Homens (40-84 anos); Saudáveis; Profissionais de saúde.	15,2 anos	Relação inversa entre a 25(OH)D e o risco de HTA – o risco relativo foi mais baixo no 3ºquartil em comparação ao grupo de referência (HR=0,69 95% CI=0,50-0,96, P<0,05).
Skaaby T et al., 2012 (45)	Dinamarca 4330	Homens e mulheres (30-60 anos); Saudáveis; População geral.	5 anos	Ausência de relação estatisticamente significativa entre a 25(OH)D e o risco de HTA (OR=1,01 95% CI=0,97-1,05, P=0,69).

O papel da vitamina D na hipertensão arterial

Autor e ano	País Amostra	População	Tempo de seguimento (em média)	Resultados (OR, HR ou RR e respetivo intervalo de confiança a 95%)
Margolis KL et al., 2012 (46)	EUA 4863	Mulheres (50-79 anos); Pós-menopausa; População geral.	7 anos	Ausência de relação estatisticamente significativa entre a 25(OH)D e o risco de HTA (HR=0,86 95% CI=0,61-1,23, P=0,17).
Griffin FC et al., 2011 (47)	EUA 413	Mulheres (24-44 anos); Saudáveis; População geral.	14 anos	Relação inversa entre a 25(OH)D e o risco de hipertensão sistólica (OR=3,0 95% CI =1,01-8,7, P<0,001).
Jorde R et al., 2010 (48)	Noruega 2385	Homens (55-74 anos) e mulheres (50-74 anos); Saudáveis; População geral.	14 anos	Ausência de relação estatisticamente significativa entre a 25(OH)D e o risco de HTA (OR=1,22 95% CI=0,87-1,72, P>0,05).
Anderson JL et al., 2010 (49)	EUA 41504	Homens e mulheres (>18 anos); Saudáveis; População geral.	1,3 anos	Relação inversa entre a 25(OH)D e o risco de HTA (HR=1,62 95% CI=1,38-1,89, P<0,0001).
Wang L et al., 2008 (50)	EUA 28886	Mulheres (>45 anos); Saudáveis; Profissionais de saúde.	10 anos	Relação inversa entre a vitamina D na dieta e o risco de HTA (RR=0,95 95% CI=0,88-1,02, P=0,02).
Forman JP et al., 2007 (51)	EUA 1811	Homens (40-75 anos) e mulheres (30-55 anos); Saudáveis; Profissionais de saúde.	8 anos	Relação inversa entre a 25(OH)D e o risco de HTA em: Homens – RR=3,03 95% CI = 0,94-9,76, P<0,05; Mulheres – RR=1,70 95% CI=0,92-3,16, P<0,05.
Forman JP et al., 2005 (52)	EUA 209313	Homens (40-75 anos) e mulheres (25-55 anos); Saudáveis; Profissionais de saúde.	NHS I – 18 anos NHS II – 8 anos HPFS – 16 anos	Ausência de relação estatisticamente significativa entre a vitamina D na dieta e o risco de HTA em todos os estudos:  NHS I – indivíduos com maior aporte apresentaram um RR=0,98 95% CI=0,93-1,04, P=0,84; NHS II – indivíduos com maior aporte apresentaram um RR=1,13 95% CI=0,99-1,29, P=0,11; HPFS – indivíduos com maior aporte apresentaram um RR=1,03 95% CI=0,93-1,15, P=0,48).

Do total de estudos prospectivos analisados, 7 (40,42,44,47,49–51) verificaram a existência de uma relação entre o déficit de vitamina D e o risco de desenvolvimento de hipertensão arterial. Os estudos encontram-se divididos em dois grupos consoante a metodologia utilizada para avaliação dos níveis de vitamina D.

O primeiro grupo diz respeito aos estudos (40,50) que procuram determinar a existência de uma associação entre a vitamina D – obtida através da dieta – e o risco de hipertensão arterial. A avaliação do aporte vitamínico foi obtida através de questionários construídos para o efeito. Kouvari M et al. (40) investigaram esta relação em 1885 indivíduos saudáveis, reportando uma incidência de HTA 20% superior em homens com aporte reduzido de vitamina D (em comparação àqueles com consumos superiores). Por sua vez, Wang L et al. (50) concluíram que o aporte reduzido de vitamina D na dieta, mediante consumo de laticínios com baixo teor em gordura, conduziu a um maior risco de HTA na amostra. Importa salientar que esta relação não foi encontrada no grupo ao qual foi feita a suplementação desta vitamina.

O segundo grupo é composto pelos estudos que atestaram esta relação, ao relacionar os baixos níveis séricos de vitamina D com a incidência aumentada da hipertensão (42,44,47,49,51).

Nos estudos desenvolvidos por Wang L et al. (44) e por Forman JP et al. (51) procurou-se compreender a interação entre os metabolitos da vitamina D e o risco de HTA num universo de profissionais de saúde. Wang L et al. (44) verificaram que, do grupo de 1211 médicos estudados, 695 afirmaram ter desenvolvido esta patologia ao longo dos anos de *follow-up*. Os resultados sugerem uma relação inversa entre a concentração sérica de 25(OH)D e a HTA incipiente. Forman JP et al. (51) identificaram 133 casos de HTA incipiente na população masculina, 6,7% dos quais correspondiam a indivíduos com deficiência de vitamina D. De forma semelhante, nas mulheres estudadas, identificaram-se 274 novos casos de doença, sendo que 7,3% correspondiam àqueles com hipovitaminose D. Os resultados desta investigação demonstraram que o déficit de vitamina D estava associado a um risco acrescido de doença, sendo que esta associação foi mais significativa na amostra masculina.

van Ballegooijen AJ et al. (42) avaliaram o papel da 1,25(OH)<sub>2</sub>D e da 25(OH)D no estabelecimento de hipertensão. Dos participantes estudados, 1036 desenvolveram HTA de novo. 6% da amostra apresentava deficiência de vitamina D e 39% insuficiência, de acordo com os valores de corte estabelecidos pelos autores. Verificou-se que os resultados em questão demonstraram tendências opostas: no que diz respeito à 1,25(OH)<sub>2</sub>D observou-se

que valores séricos mais baixos deste metabolito se associaram a um risco 30% menor de HTA, ao passo que concentrações baixas de 25(OH)D aumentaram o risco de HTA.

Anderson JL et al. (49) desenvolveram um estudo com o objetivo de determinar qual a relação entre os níveis de vitamina D e a incidência e prevalência de fatores de risco cardiovasculares, através da análise dos processos clínicos de doentes. De entre a população estudada, 47% apresentava insuficiência e 17% apresentava deficiência de vitamina D, segundo os valores de corte considerados pelos autores. Findado o período de acompanhamento, 6% da população apresentava um registo clínico de HTA. Demonstrou-se que o défice de vitamina D aumentou o risco de HTA.

Ao contrário dos restantes estudos, a investigação desenvolvida por Griffin FC et al. (47) dedicou-se exclusivamente à pesquisa de uma relação entre a vitamina D e a hipertensão sistólica. Das 413 mulheres estudadas, 81% manifestava insuficiência de vitamina D, de acordo com os critérios estabelecidos pelo autor. No tempo decorrido entre o início e o final do estudo, 9% apresentaram diagnóstico de HTA e 6% apresentaram valores de PAS na faixa hipertensiva. A evidência demonstrou que a insuficiência de vitamina D está inversamente relacionada com o surgimento de hipertensão sistólica.

Os restantes estudos desta categoria (41,43,45,46,48,52), não encontraram uma relação estatisticamente significativa que atribuísse à vitamina D um papel preditor no estabelecimento da hipertensão arterial.

Ensaio clínico randomizado

Tabela 5. Síntese dos resultados dos ensaios clínicos randomizados.

Autor e ano	País Amostra	População	Antes da intervenção		Intervenção (dose e frequência)	Tempo de seguimento (em média)	Depois da intervenção	
			25(OH)D	PA (mmHg)			25(OH)D	PA (mmHg)
Sheikh V et al., 2020 (53)	Irão 171	Homens e mulheres (26-84 anos); Hipertensos; População geral.	13,21±6,7 ng/mL	PAS: 152,93±16,42 PAD: 87,37±9,38	1000 ou 50 000 UI semanalmente	2 meses	35,21±12,21 ng/mL	PAS: 127,65±13,38 PAD: 80,51±5,22
Sluyter JD et al., 2017 (54)	Nova Zelândia 517	Homens e mulheres (50-84 anos); Saudáveis; População geral.	65,8±23,8 nmol/L	PAS: 137,7±18,4 PAD: 78,4±10,6	100 000 UI mensalmente	1,1 anos	123,8 nmol/L	PAS: 128,9±16,1 PAD: 73,7±9,9
Tomson J et al., 2017 (55)	Reino Unido 290	Homens e mulheres (>65 anos); Saudáveis; População geral.	50 nmol/L	PAS Grupo A: 131,8±17,1 Grupo B: 132,7±21,1 PAD Grupo A: 76,6±10,3 Grupo B: 78±11,3	2000 (grupo A) ou 4000 (grupo B) UI diariamente	12 meses	Grupo A: 102±2,4 nmol/L Grupo B: 137±2,4 nmol/L	PAS Grupo A: 131,8±1,51 Grupo B: 132,5±1,43 PAD Grupo A: 77±0,94 Grupo B: 77,2±0,89
							Efeito estatisticamente significativo na PAS (P=0,037), mas não na PAD (P=0,740).	
							Ausência de significado estatístico, quer na PAS (P=0,17) como na PAD (P=0,32).	
							Ausência de significado estatístico, para a dose de 2000 UI e 4000 UI, quer na PAS (P=0,98 e P=0,71, respetivamente) como na PAD (P=0,73 e P=0,65, respetivamente).	

O papel da vitamina D na hipertensão arterial

Autor e ano	País Amostra	População	Antes da intervenção		Intervenção (dose e frequência)	Tempo de seguimento (em média)	Depois da intervenção	
			25(OH)D	PA (mmHg)			25(OH)D	PA (mmHg)
Seibert E et al., 2017 (56)	Alemanha 105	Homens e mulheres (20-71 anos); Saudáveis; População geral.	38,1±13,5 nmol/L	PAS: 113 PAD: 73	800 UI diariamente	12 semanas	72,7±15,5 nmol/L	PAS: 109 PAD: 70
							Ausência de significado estatístico, quer na PAS (P=0,923) como na PAD (P=0,290).	
Bricio-Barrios JA Rd et al., 2016 (57)	México 36	Homens e mulheres (>60 anos); Hipertensos; Residentes em lar.	54,06 nmol/L	PAS: 146,7 PAD: 80	1000 UI diariamente	6 semanas	54,80 nmol/L	PAS: 125 PAD: 70
							Efeito estatisticamente significativo, quer na PAS (P=0,001) como na PAD (P=0,01).	
Al-Dujaili EA et al., 2016 (58)	Escócia 15	Homens e mulheres (19-53 anos); Saudáveis; População geral.	Não medido.	PAS: 115,8±17,1 PAD: 75,4±10,3	2000 UI diariamente	2 semanas	Não medido.	PAS: 106,3±10,9 PAD: 68,5±10,1
							Efeito estatisticamente significativo, quer na PAS (P=0,02) como na PAD (P=0,01).	
Bressendorff I et al., 2016 (59)	Dinamarca 40	Homens e mulheres (>18 anos); Saudáveis; População geral.	31,1±11 nmol/L	PAS: 117,7±11,1 PAD: 72,1±6,7 PAS 24h: 117,1±11,1 PAD 24h: 72,9±7,9	3000 UI diariamente	16 semanas	88±20 nmol/L	PAS: 115,3±9,2 PAD: 71,1±8,3 PAS 24h: 117,3±10,9 PAD 24h: 74,2±7,9
							Ausência de significado estatístico, quer na PAS (P>0,0039) como na PAD (P>0,0039).	
Pilz S et al., 2015 (60)	Áustria 188	Homens e mulheres (>18 anos); Hipertensos; População geral.	22,0±5,5 ng/mL	PAS 24h: 131,4±8,1 PAD 24h: 78,1±7,5	2800 UI diariamente	8 semanas	36,2±7,3 ng/mL	PAS 24h: 130,3±9,3 PAD 24h: 77,8±8,2
							Ausência de significado estatístico, quer na PAS (P=0,712) como na PAD (P=0,712).	

O papel da vitamina D na hipertensão arterial

Autor e ano	País Amostra	População	Antes da intervenção		Intervenção (dose e frequência)	Tempo de seguimento (em média)	Depois da intervenção	
			25(OH)D	PA (mmHg)			25(OH)D	PA (mmHg)
Mozaffari-Khosravi H et al., 2015 (61)	Irão 39	Homens e mulheres (25-50 anos); Hipertensos; População geral.	17,6±7,7 ng/mL	PAS: 145,8±4,2 PAD: 92,8±2,0	50 000 UI semanalmente	8 semanas	51,7±14,6 ng/mL	PAS: 139,4±7,6 PAD: 90,4±3,8
							Efeito estatisticamente significativo, quer na PAS (P<0,001) como na PAD (P=0,003).	
Moghassemi S et al., 2014 (62)	Irão 74	Mulheres (40-60 anos); Pós-menopausa; População geral.	34,45±4,9 nmol/L	PAS: 126,93±18,08 PAD: 77,72±10,80	2000 UI diariamente	12 semanas	Não medido.	PAS: 124,47±19,02 PAD: 75,73±11,67
							Ausência de significado estatístico, quer na PAS (P=0,264) como na PAD (P=0,340).	
RamLy M et al., 2014 (63)	Malásia 171	Mulheres (>30 anos); Pré-menopausa; Funcionárias de universidade.	30,19±8,71 nmol/L	PAS: 121,61±16,19 PAD: 77,77±10,64	50 000 UI semanalmente durante 2 meses e mensalmente nos meses seguintes	12 meses	85,74 nmol/L	PAS: 125,8 PAD: 77,52
							Ausência de significado estatístico, quer na PAS (P>0,05) como na PAD (P>0,05).	
Scragg R et al., 2014 (64)	Nova Zelândia 300	Homens e mulheres (>18 anos); Saudáveis; População geral.	73,1 nmol/L	PAS: 123,4 PAD: 76,3	200 000 UI mensalmente durante 2 meses e 100 000 UI nos meses seguintes	18 meses	124 nmol/L	PAS: 125,7 PAD: 78,9
							Ausência de significado estatístico, quer na PAS (P=0,61) como na PAD (P=0,53).	
Chen WR et al., 2014 (65)	China 112	Homens e mulheres (>18 anos); Hipertensos; População geral.	19,4± 11,6 ng/mL	PAS 24h: 132,1±9,4 PAD 24h: 75,1±9,1	2000 UI diariamente	6 meses	34,1± 12,2 ng/mL	PAS 24h: 123,9±9,2 PAD 24h: 70,3±8,8
							Efeito estatisticamente significativo, quer na PAS 24h (P<0,001) como na PAD 24h (P<0,001).	

O papel da vitamina D na hipertensão arterial

Autor e ano	País Amostra	População	Antes da intervenção		Intervenção (dose e frequência)	Tempo de seguimento (em média)	Depois da intervenção	
			25(OH)D	PA (mmHg)			25(OH)D	PA (mmHg)
Witham MD et al., 2014 (66)	Escócia 61	Homens e mulheres (>18 anos); HTA resistente; População geral.	41±14 nmol/L	PAS: 153±11 PAD: 82±10 PAS 24h: 138±18 PAD 24h: 76±8	100 000 UI a cada 2 meses	6 meses	63 nmol/L	PAS: 151±19 PAD: 82±8 PAS 24h: 136±14 PAD 24h: 76±8
							Ausência de significado estatístico, na PAS (P=0,35), PAS 24h (P=0,12), PAD (P=0,40) e PAD 24h (P=0,28).	
Witham MD et al., 2013 (67)	Escócia 142	Homens e mulheres (>70 anos); HTA sistólica; População geral.	18±6 ng/mL	PAS: 163±11 PAD: 78±7 PAS 24h: 136±11 PAD 24h: 71±9	100 000 UI a cada 3 meses	12 meses	28 ng/mL	PAS: 163±18 PAD: 78±9 PAS 24h: 135±12 PAD 24h: 69±9
							Ausência de significado estatístico na PAS (P=0,76) e nos restantes parâmetros.	
Forman JP et al., 2013 (68)	EUA 283	Homens e mulheres (30-80 anos); Raça negra; População geral.	Grupo A: 16,3 ng/mL	PAS Grupo A: 123 Grupo B: 121 Grupo C: 128  PAD Grupo A: 80 Grupo B: 75 Grupo C: 78	1000 (grupo A), 2000 (grupo B) ou 4000 (grupo C) UI diariamente	6 meses	Grupo A: 29,7 ng/mL	PAS Grupo A: 122,5 Grupo B: 120 Grupo C: 126,6  PAD Grupo A: 78 Grupo B: 76 Grupo C: 78
			Grupo B: 14,5 ng/mL				Grupo B: 34,8 ng/mL	
							Efeito estatisticamente significativo na PAS (P=0,04), mas não na PAD (P=0,37).	

O papel da vitamina D na hipertensão arterial

Autor e ano	País Amostra	População	Antes da intervenção		Intervenção (dose e frequência)	Tempo de seguimento (em média)	Depois da intervenção	
			25(OH)D	PA (mmHg)			25(OH)D	PA (mmHg)
Witham MD et al., 2013 (69)	Reino Unido 49	Mulheres (>18 anos); Sul-asiáticas residentes no Reino Unido; População geral.	27±13 nmol/L	PAS: 119±15 PAD: 78±11	100 000 UI em dose única	8 semanas	37 nmol/L	PAS: 121±7,9 PAD: 77,9±5,7
							Ausência de significado estatístico, quer na PAS (P=0,22) como na PAD (P=0,70).	
Wood AD et al., 2012 (70)	Reino Unido 265	Mulheres (60-70 anos); Pós-menopausa; População geral.	Grupo A: 32,74 nmol/L	PAS Grupo A: 128,16 Grupo B: 129,15	400 (grupo A) ou 1000 (grupo B) UI diariamente	12 meses	Grupo A: 64,86 nmol/L	PAS Grupo A: 125,95 Grupo B: 127,95
			Grupo B: 32,41 nmol/L	PAD Grupo A: 77,68 Grupo B: 76,96			Grupo B: 75,66 nmol/L	PAD Grupo A: 75,18 Grupo B: 76,06
Ausência de significado estatístico, quer na PAS (P=0,87) como na PAD (P=0,11).								
Larsen T et al., 2012 (71)	Dinamarca 112	Homens e mulheres (>18 anos); Hipertensos; População geral.	23±9 ng/mL.	PAS: 144±16 PAD: 81±11	3000 UI diariamente	20 semanas	44±10 ng/mL.	PAS: 139±18 PAD: 79±9
				PAS 24h: 132±10 PAD 24h: 77±6				PAS 24h: 130±11 PAD 24h: 76±7
Efeito estatisticamente significativo na PAS (P=0,02), mas não na PAD (P=0,18), PAS 24h (P=0,26) e PAD 24h (P=0,18).								
Gepner AD et al., 2012 (73)	EUA 114	Mulheres (>18 anos); Pós-menopausa; População geral.	30,3±10,7 ng/mL	PAS: 122,3±13,1 PAD: 72,45±7,6	2500 UI diariamente	4 meses	46±9,3 ng/mL	PAS: 122±8,4 PAD: 71,75±5,1
				Ausência de significado estatístico, quer nas PAS (P=0,402) como na PAD (P=0,599).				

O papel da vitamina D na hipertensão arterial

Autor e ano	País Amostra	População	Antes da intervenção		Intervenção (dose e frequência)	Tempo de seguimento (em média)	Depois da intervenção	
			25(OH)D	PA (mmHg)			25(OH)D	PA (mmHg)
Muldowney S et al., 2012 (74)	Irlanda 202	Homens e mulheres (20-40 anos); Saudáveis; População geral.	Grupo A 59,9 nmol/L  Grupo B 72,2 nmol/L  Grupo C 76 nmol/L	PAS Grupo A: 123±13 Grupo B: 126±15 Grupo C: 124±12  PAD Grupo A: 73 Grupo B: 76 Grupo C: 77	5 (grupo A), 10 (grupo B) ou 15 (grupo C) µg diariamente	22 semanas	Grupo A 50,4 nmol/L  Grupo B 59,6 nmol/L  Grupo C 69,8 nmol/L	PAS Grupo A: 125±14 Grupo B: 127±15 Grupo C: 125±13  PAD Grupo A: 75 Grupo B: 75 Grupo C: 74
	Irlanda 192	Homens e mulheres (>64 anos); Saudáveis; População geral.	Grupo A 52,9 nmol/L  Grupo B 56,8 nmol/L  Grupo C 52,7 nmol/L	PAS Grupo A: 145±18 Grupo B: 147±19 Grupo C: 149±17  PAD Grupo A: 83±12 Grupo B: 81±11 Grupo C: 83±11			Grupo A 52,1 nmol/L  Grupo B 68,9 nmol/L  Grupo C 70,9 nmol/L	PAS Grupo A: 149±18 Grupo B: 152±21 Grupo C: 152±19  PAD Grupo A: 83±11 Grupo B: 83±12 Grupo C: 82±11
Goel RK et al., 2011 (72)	Índia 200	Homens e mulheres (>35 anos); Hipertensos; População geral.	Não medido.	PAS: 149,1±0,88 PAD: 77,4±0,55	33 000 UI a cada 2 semanas	3 meses	Não medido.	PAS: 141,6±0,92 PAD: 78,7±0,55
							Efeito estatisticamente significativo na PAS (P<0,05), mas não na PAD.	

A análise da amostra final de ensaios clínicos randomizados revelou que 8 estudos (53,57,58,61,65,68,71,72) apontam um papel protetor da suplementação de vitamina D no perfil tensional. Este efeito foi mais pronunciado em indivíduos com diagnóstico conhecido de hipertensão (53,57,61,65,71,72), tendo-se verificado em apenas 2 estudos com indivíduos normotensos (58,68).

Sheikh V et al. (53) procuraram determinar o papel vitamina D enquanto adjuvante dos agentes anti-hipertensores, numa população de 171 hipertensos. Uma vez que todos os participantes mantiveram a sua terapêutica anti-hipertensora de base, assistiu-se a uma redução considerável da PAS e PAD, quer nos controlos, quer na população intervencionada, mais acentuada naqueles em que também foi feita suplementação de vitamina D. A análise de resultados demonstrou que o efeito da vitamina D ao fim de 2 meses, só foi significativo na redução dos valores da PAS.

O estudo de Bricio-Barrios JA Rd et al. (57), desenvolvido num grupo de idosos com diagnóstico de HTA, demonstrou que, nos 22 indivíduos aos quais foi suplementada vitamina D, a redução observada tanto na PAS como na PAD, estava relacionada com a intervenção em causa.

A investigação levada a cabo por Mozaffari-Khosravi H et al. (61) num grupo de adultos com HTA revelou que a administração semanal de vitamina D foi capaz de reduzir, de forma significativa, os valores de PAS e PAD em 6,4 mmHg e 2,4 mmHg, respetivamente.

Chen WR et al. (65) desenvolveram um estudo que procurou, em primeira instância, avaliar o papel da vitamina D no controlo da pressão arterial em ambulatório, numa população de indivíduos com hipertensão arterial. Todos os participantes mantiveram a sua terapêutica anti-hipertensora habitual. Verificou-se que uma dose diária de 2000 UI de vitamina D foi capaz de diminuir significativamente os valores de PAS e PAD nas 24h, com uma diminuição média de 6,2 mmHg e 4,2 mmHg, respetivamente.

Larsen T et al. (71) investigaram uma população de hipertensos, para averiguar o efeito da vitamina D no controlo da sua pressão arterial, durante os meses de Inverno. Procedeu-se à avaliação da PA, tanto em ambulatório como em consultório. O benefício da suplementação vitamínica encontrado, ficou circunscrito à PAS.

O estudo de Goel RK et al. (72), que envolveu uma amostra exclusivamente composta por indivíduos com HTA conhecida, concluiu que a suplementação de vitamina D a cada 2 semanas, foi capaz de reduzir significativamente a PAS, embora não tenha tido qualquer efeito na PAD.

Al-Dujaili EA et al. (58) investigaram os efeitos da vitamina D em vários fatores de risco cardiovasculares, como a hipertensão, numa população de indivíduos saudáveis. Os seus resultados demonstraram que, ao fim de 2 semanas, a vitamina D foi capaz de reduzir significativamente qualquer um dos parâmetros de pressão arterial.

O estudo de Forman JP et al. (68) procurou determinar se a suplementação de vitamina D é capaz de reduzir a pressão arterial numa população exclusivamente de raça negra. Os sujeitos do grupo de intervenção foram aleatoriamente alocados para receber uma de três doses de vitamina D. Constatou-se que, por cada 1000 UI diárias de vitamina administradas, observava-se uma redução estatisticamente significativa de 1,4 mmHg na PAS.

Ainda que estes estudos tenham demonstrado um papel da vitamina D no controlo do perfil tensional, importa salientar que a maioria dos ensaios clínicos analisados (54–56,58,59,61,62,65–68,71,72,74) não atribuem qualquer benefício à suplementação de vitamina D na regulação da pressão arterial. Esta constatação verificou-se essencialmente nas investigações que utilizaram populações de indivíduos normotensos (54–56,61,62,65–68,71,74).

## Discussão de resultados

A literatura contemporânea tem explorado o papel da vitamina D na patogênese da hipertensão arterial. Pretendeu-se, através desta dissertação, sistematizar a mais recente informação disponível neste domínio, por meio de uma revisão da literatura. Resumidamente, os resultados desta tese revelam: (a) uma ligeira tendência que favorece o desenvolvimento de HTA em indivíduos com défice de vitamina D; (b) uma inconsistência nos efeitos na pressão arterial após suplementação de vitamina D, que parece ser mais benéfica em doentes hipertensos.

Estas constatações, parecem estar em linha com as conclusões de outros autores, que verificaram uma ausência de benefício da administração de vitamina D na população geral, aparentemente saudável, como estratégia de controlo da PA (75–79). À semelhança do que se constatou nesta dissertação, outros autores também têm vindo a sugerir um papel mais pronunciado da suplementação de vitamina D em hipertensos (76,80). No que diz respeito ao risco de desenvolvimento de hipertensão arterial em indivíduos com hipovitaminose D, os resultados são mais díspares: alguns autores identificaram uma relação claramente inversa entre estes fatores (75,81), ao passo que outros, não atribuem qualquer risco acrescido de hipertensão em indivíduos com défice de vitamina D (41).

A análise realizada na presente dissertação revelou que alguns estudos observacionais (40,42,44,47,49–51) demonstraram uma associação clara entre o défice de vitamina D e a hipertensão arterial. Não obstante, esta constatação não é suficiente para o estabelecimento de uma relação causal entre estes dois fatores. Por essa razão, recorreu-se à análise de ensaios clínicos randomizados, capazes de comprovar o benefício da suplementação de vitamina D na prevenção e controlo de doença. No universo de ensaios clínicos analisados verificou-se que apenas uma pequena porção comprovou a veracidade desta hipótese (53,57,58,61,65,68,71,72). Assim, importa analisar criticamente cada um destes resultados.

Ainda que se tenha explorado com maior cuidado os estudos em que foi encontrada uma relação, é importante salientar que da amostra total de estudos analisados nas 2 categorias, 57% não encontrou uma associação entre estas variáveis, o que por si só é um dado relevante. Esta inconsistência de resultados dificulta o reconhecimento da vitamina D como agente anti-hipertensor.

No que diz respeito aos estudos coorte, há que ressaltar que uma percentagem considerável (41,44,50–52) se baseou no autorrelato dos participantes relativamente ao

diagnóstico de hipertensão arterial, omitindo qualquer medida objetiva da pressão arterial, capaz de confirmar esta entidade, pelo que se admite classificações erróneas da hipertensão.

Além do mais, alguns dos estudos (42,45–47,51) recorreram a uma medição única dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D ao longo do período de *follow-up*, menosprezando quaisquer flutuações nos níveis de vitamina D que possam ter impacto no desenvolvimento de HTA. Em 3 estudos (40,50,52) não foi realizada qualquer medição da concentração sérica de 25(OH)D, tendo-se avaliado os níveis de vitamina D na dieta através de questionários, que podem ter sub ou sobrevalorizado o aporte vitamínico nos grupos estudados e que não traduzem a visão geral das reservas de vitamina D no organismo.

Ao proceder-se a uma análise mais detalhada das populações estudadas nos ensaios clínicos randomizados, observa-se que na maioria dos estudos nos quais foi comprovada uma ação benéfica da vitamina D, a amostra era composta por doentes com hipertensão arterial conhecida. No espectro oposto, verifica-se que, nos ensaios clínicos em que o efeito da suplementação foi nulo, a população estudada era saudável e com valores de pressão arterial dentro do intervalo de normalidade (exceção-se o segundo ramo do estudo levado a cabo por Muldowney S et al. (74), em idosos, que apresentaram valores mais elevados de PAS e PAD). Importa destacar que alguns dos estudos (54,65,71) que extrapolaram estes resultados positivos, incluíam doentes que mantiveram a sua terapêutica anti-hipertensora habitual, pelo que se admite que a diminuição dos valores de PA possa não resultar da ação direta da vitamina D.

Verificou-se que algumas das populações estudadas nos estudos de ambas as categorias (46,47,50,62,63,68–70,73) incluíam grupos restritos de indivíduos (no que diz respeito ao sexo, etnia ou raça), o que pode dificultar a generalização dos resultados a uma população mais abrangente.

A generalidade destas investigações, considera que as populações estudadas apresentam algum grau de défice de vitamina D. No entanto, a leitura e posterior análise dos artigos realçou a falta de consenso, por parte dos mesmos, na definição de deficiência e/ou insuficiência de vitamina D. De facto, verifica-se que nem todos os autores visados na dissertação apresentam uma definição para estes conceitos e aqueles que o fazem não utilizam os mesmos valores para estabelecer um ponto de corte, isto é, um valor a partir do qual se cria uma fronteira entre estes termos. A tabela 6, apresenta, sumariamente, o resultado de uma análise feita a comprovar estes achados.

Tabela 6. Análise das definições de deficiência de vitamina D nos vários artigos científicos.

Ausência de um ponto de corte definidor de deficiência	Ponto de corte definidor de deficiência	
Kouvari M et al. (40); Tomson J et al. (55); Seibert E et al (56); Al-Dujaili EA et al. (58); van Ballegooijen AJ et al. (43); Scragg R et al. (64); Wang L et al. (44); Forman JP et al. (68); Witham MD et al. (69); Wood AD et al. (70); Muldowney S et al. (74); Skaaby T et al. (45); Margolis KL et al. (46); Goel RK et al. (72); Jorde R et al. (48); Wang L et al. (50); Forman JP et al. (52).	<p><b>&lt; 15 ng/mL</b></p> Anderson JL et al. (49); Forman JP et al. (51).	<p><b>&lt; 25 nmol/L</b></p> van Ballegooijen AJ et al. (42).
	<p><b>&lt; 20 ng/mL</b></p> Qi D et al. (41); Sheikh V et al. (53); Chen WR et al. (65); Larsen T et al. (71).	<p><b>&lt; 50 nmol/L</b></p> Sluyter JD et al. (54); Bressendorff I et al. (59); RamLy M et al. (63).
	<p><b>&lt; 30 ng/mL</b></p> Pilz S et al. (60); Mozaffari-Khosravi H et al. (61); Witham MD et al. (67); Gepner AD et al. (73).	

Há que reconhecer também, a variabilidade ao nível de técnicas laboratoriais utilizadas na medição da concentração sérica de 25(OH)D. Como se pode observar pela tabela 7, exposta adiante, a maioria das investigações recorreu a imunoensaios para o efeito. No entanto, a literatura tem salientado a possibilidade de viés na medição de 25(OH)D por imunoensaios, quando comparados aos métodos cromatográficos (que parecem ser mais consistentes na obtenção dos seus resultados) (82,83). Admitindo estas limitações, pede-se cautela na interpretação dos resultados de cada estudo no que diz respeito à medição da vitamina D.

Tabela 7. Resumo dos métodos laboratoriais utilizados para determinar os níveis séricos de vitamina D.

	<b>Imunoensaios</b>	<b>Métodos cromatográficos</b>
<b>Estudos coorte</b>	Qi D et al. (41); Wang L et al. (44); Margolis KL et al. (46); Griffin FC et al. (47); Jorde R et al. (48); Anderson JL et al. (49); Forman JP et al. (51).	van Ballegooijen AJ et al. (42); van Ballegooijen AJ et al. (43); Skaaby T et al. (45).
<b>Ensaaios clínicos randomizados</b>	Sheikh V et al. (53); Tomson J et al. (55); Bricio-Barrios JA Rd et al. (57); Bressendorff I et al. (59); Mozaffari-Khosravi H et al. (61); Chen WR et al. (65); Moghassemi S et al. (62); Witham MD et al. (66); Forman JP et al. (68); Witham MD et al. (69); Larsen T et al. (71); Muldowney S et al. (74).	Sluyter JD et al. (54); Seibert E et al. (56); Scragg R et al. (64); Wood AD et al. (70); Gepner AD et al. (73).

Desta análise também se destaca a heterogeneidade entre investigações, na suplementação de vitamina D, quer na dose administrada quer na frequência e duração com que esta foi feita. Como salientado previamente, os valores ótimos de suplementação baseiam-se no conhecimento já estabelecido acerca da prevenção de raquitismo e osteomalácia. Consequentemente, presume-se que as doses administradas possam não ter sido suficientes para a prevenção ou controlo da hipertensão arterial, uma vez que, o conhecimento acerca das doses ótimas de vitamina D em relação a esta patologia, ainda é escasso.

## Conclusão

A prevalência da hipertensão arterial e da deficiência de vitamina D aumentou de forma significativa nos últimos anos, a nível mundial e também no nosso país. Por esse motivo, a prevenção e controlo de qualquer uma destas condições emerge como uma necessidade, de forma a mitigar o seu impacto na saúde das populações.

Os novos conhecimentos acerca das ações endócrinas e parácrinas da vitamina D, impulsionaram a comunidade científica a investigar qual o seu papel na suscetibilidade a múltiplas patologias, sublinhando-se, neste caso, a hipertensão arterial. Tem-se assistido a uma construção do conhecimento nesta temática, desde a evidência dos mecanismos moleculares que alicerçam esta relação até aos resultados de ensaios clínicos randomizados que exploram esta associação, e que servem de pilar para o desenvolvimento de novas abordagens na prática clínica.

Os resultados desta revisão parecem sustentar uma relação ténue entre o défice de vitamina D e o risco de hipertensão arterial, visto que, como foi possível observar, as relações encontradas entre as variáveis não foram identificadas em 46% dos estudos coorte analisados. Além disso, não é possível afirmar com certeza que a suplementação desta vitamina seja benéfica no controlo da pressão arterial da população geral, alegadamente saudável, uma vez que a maioria dos estudos não suporta esta hipótese. Assim sendo, ainda não há evidência concreta que justifique a sua utilização, de forma generalizada como estratégia anti-hipertensiva.

Visto que os dados apresentados apontam para um maior benefício da administração de vitamina D na população hipertensa, deve encorajar-se a realização de outros ensaios clínicos randomizados neste grupo de doentes, de forma a criar-se evidência sólida que permita perceber se a vitamina D poderá ser adotada no futuro como terapêutica coadjuvante no controlo do perfil tensional dos doentes que padecem desta patologia.

A realização desta revisão sistemática permitiu identificar alguns obstáculos à produção de conhecimento neste domínio, cuja mitigação poderá ser vantajosa para a compreensão do papel da vitamina D, quer no controlo da hipertensão arterial, quer noutras patologias às quais possa ser associada. Deste modo, é necessário que os esforços no desenho e implementação de estudos semelhantes aos estudados culmine na uniformização da metodologia relativa à avaliação dos níveis séricos de vitamina D. A ausência de padronização nas técnicas empregues para este efeito, a inexistência de uma definição clara daquilo que deve ser considerado como “deficiência”, bem como, a falta de uniformidade nos pontos de corte estabelecidos, são exemplos claros desta necessidade de uniformização.

A falta de critérios universais, impede a comparação dos dados, impossibilitando a formação de um corpo de conhecimento na área mais robusto. Por essa razão, a procura de um consenso que colmate estas limitações à investigação científica, deverá ser encarado como uma dificuldade/problema de primeira ordem a colmatar.

## Referências bibliográficas

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. ESC guideline Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018; 36:1953-2041.
2. Direção Geral da Saúde. Hipertensão Arterial: Definição e classificação. Norma nº 020 /2011 de 28/09/2011, atualizada a 19/03/2013.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021.
4. Rodrigues AP, Gaio V, Kislaya I, Graff-Iversen S, Cordeiro E, Silva AC, Namorado S, Barreto M, Gil AP, Antunes L, Santos A, Pereira-Miguel J, Nunes B, Matia-Dias C. Prevalência de hipertensão arterial em Portugal : resultados do Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico (INSEF 2015). *Boletim Epidemiológico Obs*. 2017;(2):11–4.
5. Abbafati C, Machado DB, Cislighi B, Salman OM, Karanikolos M, McKee M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–49.
6. Holick MF. Medical progress: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–81.
7. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2005;289(1 58-1):8–28.
8. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, Van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008;29(6):726–76.
9. Lin L, Zhang L, Li C, Gai Z, Li Y. Vitamin D and Vitamin D Receptor: New Insights in the Treatment of Hypertension. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(10):984–95.
10. Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *BioEssays*. 2013;2013(1):1–6.

11. Muszkat P, Camargo MBR, Griz LHM, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(2):110–7.
12. Direção Geral da Saúde. Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D. Norma 004/2019 de 14/02/2019. 2019;25:1–26.
13. Glendenning P, Inderjeeth CA. Screening for vitamin D deficiency: Defining vitamin D deficiency, target thresholds of treatment and estimating the benefits of treatment. *Pathology*. 2012;44(2):160–5.
14. Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D measurements. *J Bone Miner Res*. 2007;22(11):1668–71.
15. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2194–207.
16. Binkley N, Wiebe D. Clinical Controversies in Vitamin D: 25(OH)D Measurement, Target Concentration, and Supplementation. *J Clin Densitom* [Internet]. 2013;16(4):402–8.
17. Lucas RM, Gorman S, Black L, Neale RE. Clinical, research, and public health implications of poor measurement of Vitamin D status. *J AOAC Int*. 2017;100(5):1225–9.
18. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Feb;38(1):45–59.
19. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2020;106(1):14–29.
20. Morrão B, Vidinha C, Seabra J, Pereira M, Moura M. Revista Portuguesa de Endocrinologia , Diabetes e Metabolismo Artigo Original VITA D : Prevalência de Hipovitaminose D no Grande Porto VITA D : The Prevalence of Hypovitaminosis D in Oporto. 2019;14(2):148–52.
21. Romagnoli E, Carnevale V, Biondi P, Minisola S. Vitamin D supplementation: when and how? *J Endocrinol Invest*. 2014;37(7):603–7.
22. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 1997;30(2 Pt 1):150–6.
23. Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on

- hypertension, atherosclerosis, and heart failure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):1–15.
24. Sternberg CA, Materson BJ, Nayer A. Vitamin D for hypertension: Should we continue the search? *J Am Soc Hypertens [Internet].* 2015;9(12):916–7.
  25. Tamez H, Kalim S, Thadhani RI. Does vitamin D modulate blood pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22(2):204–9.
  26. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(11):1599–608.
  27. Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and hypertension: Current evidence and future directions. *Hypertension.* 2010;56(5):774–9.
  28. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther [Internet].* 2018;16(12):879–87.
  29. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110(2):229–38.
  30. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-dependent regulation of the renin-angiotensin system in  $\alpha$ -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008;74(2):170–9.
  31. Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem [Internet].* 2007;282(41):29821–30.
  32. Forman JP, Williams JS, Fisher NDL. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010;55(5):1283–8.
  33. Alcântara C, Ramalinho V. Endotélio e hipertensão arterial The Endothelium and Arterial Hypertension. 2003;10(4):217–20.
  34. Cyr AR, Huckaby L V., Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin [Internet].* 2020;36(2):307–21.
  35. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients.* 2020;12(2):1–17.
  36. Liu ZM, Woo J, Wu SH, Ho SC. The role of vitamin D in blood pressure, endothelial and renal function in postmenopausal women. *Nutrients.* 2013;5(7):2590–610.

37. Chen S, Law CS, Gardner DG. Vitamin D-dependent suppression of endothelin-induced vascular smooth muscle cell proliferation through inhibition of CDK2 activity. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;118(3):135–41.
38. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid Hormone and the Cardiovascular System Corresponding author. *Curr Osteoporos Rep.* 2008;6:77–83.
39. Zhang Y, Zhang D zhong. Circulating parathyroid hormone and risk of hypertension: A meta-analysis. *Clin Chim Acta [Internet].* 2018;482:40–5.
40. Kouvari M, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Yannakoulia M, Georgousopoulou EN, Tousoulis D, et al. Dietary vitamin D intake, cardiovascular disease and cardiometabolic risk factors: a sex-based analysis from the ATTICA cohort study. *J Hum Nutr Diet.* 2020;33(5):708–17.
41. Qi D, Nie XL, Wu S, Cai J. Vitamin D and hypertension: Prospective study and meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(3):1–14.
42. van Ballegooijen AJ, Gansevoort RT, Lambers-Heerspink HJ, De Zeeuw D, Visser M, Brouwer IA, et al. Plasma 1,25-Dihydroxyvitamin D and the Risk of Developing Hypertension: The Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease Study. *Hypertension.* 2015;66(3):563–70.
43. van Ballegooijen AJ, Kestenbaum B, Sachs MC, de Boer IH, Siscovick DS, Hoofnagle AN, et al. Association of 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone With Incident Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1214–22.
44. Wang L, Ma J, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Eur J Nutr.* 2013;52(7):1771–9.
45. Skaaby T, Husemoen LLN, Pisinger C, Jørgensen T, Thuesen BH, Fenger M, et al. Vitamin D status and changes in cardiovascular risk factors: A prospective study of a general population. *Cardiol.* 2012;123(1):62–70.
46. Margolis KL, Martin LW, Ray RM, Kerby TJ, Allison MA, Curb JD, et al. A prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D levels, blood pressure, and incident hypertension in postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 2012;175(1):22–32.
47. Griffin FC, Gadegbeku CA, Sowers MFR. Vitamin D and subsequent systolic hypertension among women. *Am J Hypertens [Internet].* 2011;24(3):316–21.
48. Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, Hutchinson M, Grimnes G. Serum 25-

- hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension*. 2010;55(3):792–8.
49. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* [Internet]. 2010;106(7):963–8.
  50. Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension*. 2008;51(4):1073–9.
  51. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):1063–9.
  52. Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Stampfer MJ, Curhan GC. Vitamin D intake and risk of incident hypertension: Results from three large prospective cohort studies. *Hypertension*. 2005;46(4):676–82.
  53. Sheikh V, Mozaianimonfared A, Gharakhani M, Poorolajal J, Ph.D. Effect of vitamin D supplementation versus placebo on essential hypertension in patients with vitamin D deficiency: a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Hypertens*. 2020;22(10):1867–73.
  54. Sluyter JD, Camargo CA, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, 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):1–11.
  55. Tomson J, Hin H, Emberson J, Kurien R, Lay M, Cox J, et al. Effects of vitamin D on blood pressure, arterial stiffness, and cardiac function in older people after 1 year: BEST-D (biochemical efficacy and safety trial of vitamin D). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):1–9.
  56. Seibert E, Lehmann U, Riedel A, Ulrich C, Hirche F, Brandsch C, et al. Vitamin D3 supplementation does not modify cardiovascular risk profile of adults with inadequate vitamin D status. *Eur J Nutr*. 2017;56(2):621–34.
  57. Bricio-Barrios JA, Palacios-Fonseca AJ, del Toro-Equihua M, Sanchez-Ramirez CA. Effect of Calcitriol Supplementation on Blood Pressure in Older Adults. *J Nutr Gerontol Geriatr* [Internet]. 2016;35(4):243–52.

58. Al-Dujaili EAS, Munir N, Iniesta RR. Effect of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk factors and exercise performance in healthy participants: a randomized placebo-controlled preliminary study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(4):153–65.
59. Bressendorff I, Brandi 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):1–12.
60. 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.
61. Mozaffari-Khosravi H, Loloee 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.
62. Moghassemi S, Marjani A. The effect of short-term Vitamin D supplementation on lipid profile and blood pressure in post-menopausal women: A randomized controlled trial. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2014;19(5):517–21.
63. Ramly M, Ming MF, Chinna K, Suboh S, Pendek R. Effect of Vitamin D supplementation on cardiometabolic risks and health-related quality of life among urban premenopausal women in a tropical country - A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014;9(10):1–11.
64. Scragg R, Slow S, Stewart AW, Jennings LC, Chambers ST, Priest PC, et al. Long-term high-dose vitamin D<sub>3</sub> supplementation and blood pressure in healthy adults a randomized controlled trial. *Hypertension.* 2014;64(4):725–30.
65. Chen WR, Liu ZY, Shi Y, Yin DW, Wang H, Sha Y, et al. Vitamin D and nifedipine in the treatment of Chinese patients with grades I-II essential hypertension: A randomized placebo-controlled trial. *Atherosclerosis [Internet].* 2014;235(1):102–9.
66. Witham MD, Ireland S, Graeme Houston J, Gandy SJ, Waugh S, Macdonald TM, et al. Vitamin D therapy to reduce blood pressure and left ventricular hypertrophy in resistant hypertension: Randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2014;63(4):706–12.
67. Witham MD, Price RJG, 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.
68. Forman JP, Scott JB, Ng K, Drake BF, Suarez E, Hayden DL, et al. Effect of vitamin d supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension.* 2013;61(4):779–85.
69. Witham MD, Adams F, Kabir G, Kennedy G, Belch JJF, Khan F. Effect of short-term vitamin D supplementation on markers of vascular health in South Asian women living in the UK - A randomised controlled trial. *Atherosclerosis [Internet].* 2013;230(2):293–9.
70. Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott L, Black AJ, Mavroei A, et al. Vitamin D 3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: A parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3557–67.
71. 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.
72. Goel RK, Lal H. Role of Vitamin D supplementation in hypertension. *Indian J Clin Biochem.* 2011;26(1):88–90.
73. Gepner AD, Ramamurthy R, Krueger DC, Korcarz CE, Binkley N, Stein JH. A prospective randomized controlled trial of the effects of Vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk. *PLoS One.* 2012;7(5).
74. Muldowney S, Lucey AJ, Hill TR, Seamans KM, Taylor N, Wallace JMW, et al. Incremental cholecalciferol supplementation up to 15 µg/d throughout winter at 51-55° N has no effect on biomarkers of cardiovascular risk in healthy young and older adults. *J Nutr.* 2012;142(8):1519–25.
75. Zhang D, Cheng C, Wang Y, Sun H, Yu S, Xue Y, et al. Effect of Vitamin D on blood pressure and hypertension in the general population: An update meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *Prev Chronic Dis.* 2020;17(1):1–13.
76. He S, Hao X. The effect of vitamin D<sub>3</sub> on blood pressure in people with vitamin D deficiency: A system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(19):e15284.
77. Golzarand M, Shab-Bidar S, Koochakpoor G, Speakman J R, Djafarian K. Effect of vitamin D<sub>3</sub> supplementation on blood pressure in adults: An updated meta-analysis.

- Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet]. 2016;26(8):663–73.
78. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):745–54.
  79. Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, Khan H. Vitamin D and high blood pressure: Causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol.* 2014;29(1):1–14.
  80. Farapti F, Fadilla C, Yogiswara N, Adriani M. Effects of vitamin D supplementation on 25(OH)D concentrations and blood pressure in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *F1000Research.* 2020;9:1–21.
  81. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: Meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(3):205–21.
  82. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):89–116.
  83. Farrell CJL, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M. State-of-the-art vitamin D assays: A comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem.* 2012;58(3):531–42.