

Deficiência de Vitamina D: um Novo Fator de Risco Cardiovascular?

Francisco C. Monteiro Júnior

Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA – Brasil

O papel da vitamina D na regulação do metabolismo ósseo já está bem estabelecido. Entretanto, nos últimos anos vários estudos têm evidenciado que a sua função se estende muito além da saúde óssea. Evidências crescentes sugerem que a deficiência de vitamina D esteja associada a maior risco cardiovascular (CV).

Apesar da denominação tradicional, a vitamina D é, na verdade, um hormônio, cuja função primordial consiste na regulação da homeostase do cálcio e fósforo, em interação com as paratireoides, rins e intestinos. Em condições normais, apenas cerca de 10% da vitamina D necessária são obtidos por ingestão alimentar. Assim, sua principal fonte é representada pela síntese no próprio organismo, que se inicia com a ativação de um precursor cutâneo pela radiação solar ultravioleta e envolve sucessivos processos de hidroxilação, a nível hepático e renal. Embora sua forma ativa seja a 1,25-dihidroxitamina D3 [1,25(OH)2D], é a forma intermediária inerte 25-hidroxitamina D3 [25(OH)D], mais estável, que tem sido dosada para se avaliar sua reserva orgânica.

Em nível celular, a 1,25(OH)2D atravessa a membrana e liga-se a um receptor específico, o VDR, presente no citoplasma. Este complexo, acrescido do receptor do ácido retinoico (RXR), se desloca para o núcleo e exerce ações modulatórias diretamente sobre mais de 200 genes humanos. Atualmente sabe-se que receptores tipo VDR estão presentes em inúmeros tipos celulares, fora dos tecidos ósseo, intestinal e renal, incluindo células hematopoiéticas, linfócitos, células pancreáticas, neurônios, cardiomiócitos, células do músculo liso vascular e endotélio, o que explicaria a multiplicidade de ações atribuídas à vitamina D. Assim, a hipovitaminose D tem sido associada a desordens tão variadas quanto doenças autoimunes, infecções e câncer, além da DCV.

A definição de hipovitaminose D ainda é motivo de debate. No entanto, a maioria concorda que níveis séricos de 25(OH)D <20 ng/mL sejam indicativos de deficiência; na faixa de 20 ng/mL a 30 ng/mL correspondam a insuficiência; e >30 ng/mL representem suficiência da vitamina. A hipovitaminose D é, atualmente, uma condição muito prevalente, atingindo mais da metade dos indivíduos na maioria dos estudos. A exposição cada vez menor à luz solar, característica da vida

moderna, aliada ao uso disseminado de filtro solar, representa, sem dúvida, o fator mais importante para sua crescente prevalência. Fatores adicionais incluem pele escura (a melanina funciona como filtro solar natural), baixa latitude, inverno, envelhecimento, vestes abundantes e obesidade.

As evidências associando hipovitaminose D à DCV são de várias ordens. Correlação negativa entre níveis séricos de 25(OH)D e tanto proteína C-reativa ultrasensível quanto microalbuminúria tem sido descrita. A hipovitaminose D tem sido associada também tanto à disfunção endotelial quanto à maior espessura íntimo-medial carotídea. Grandes coortes, como o *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*¹, o *Framingham Offspring*², o *Health Professionals Follow-up Study*³, o *Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC)*⁴ e o *Copenhagen City Heart Study*⁵, entre outras, têm demonstrado, de forma clara, associação independente entre baixos níveis séricos de 25(OH)D e incidência de eventos CV. Em análises transversais, a hipovitaminose D tem sido associada ainda a pior função ventricular e a maior prevalência de doença arterial periférica.

A associação entre hipovitaminose D e hipertensão arterial sistêmica ficou clara em várias análises do *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)* e nas coortes *Health Professionals' Follow-Up Study* e *Nurses' Health Study*⁶. Já a associação com síndrome metabólica e diabetes mellitus ficou bem demonstrada, respectivamente, em um grande estudo populacional chinês⁷ e, mais uma vez, no *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*⁸.

Vários mecanismos para explicar os efeitos cardio e vasculoprotetores da vitamina D têm sido propostos, com base em estudos experimentais, incluindo efeitos regulatórios sobre o sistema renina-angiotensina, os mecanismos de secreção e sensibilidade à insulina, as citocinas inflamatórias e os níveis do PTH. Além disso, há evidências de ações protetoras cardíacas e vasculares diretas e antiaterogênicas envolvendo vários efeitos específicos sobre o sistema imunológico.

A grande lacuna ainda existente é a falta de grandes estudos randomizados para definir o impacto de suplementação de vitamina D sobre a incidência de desfechos CV duros. Em nossa recente revisão⁹, procuramos analisar o limitado número de estudos randomizados sobre os efeitos CV da

Artigo de Revisão

suplementação de vitamina D já publicados. Os resultados demonstram, em geral, efeitos ora favoráveis, como melhora da função endotelial, redução da pressão arterial sistólica, redução do BNP e aumento da secreção de insulina, ora neutros. No entanto, além do pequeno tamanho amostral e curto período de observação da maioria, tem-se observado falta de uniformidade entre eles quanto aos critérios de inclusão e dose de vitamina D administrada, o que não nos permite tirar conclusões definitivas sobre o papel da suplementação da vitamina D na prevenção e tratamento da DCV. Na verdade, o único grande estudo randomizado até hoje publicado, o clássico *Women's Health Initiative* (WHI), que verificou ausência de impacto da suplementação sobre desfechos CV, apresenta uma série de limitações para esse tipo de análise: não foi desenhado com esse objetivo primário, a hipovitaminose D não constituiu critério de inclusão e a dose utilizada foi muito baixa (400 UI). Apesar disso, chama a atenção, no estudo, o fato de mulheres com múltiplos fatores de risco, população com maior probabilidade de hipovitaminose D, terem apresentado menor incidência de eventos CV no grupo vitamina D.

Infelizmente, várias limitações do grande estudo em andamento *VITamin D and Omega-3 Trial* (VITAL), que deverá incluir 20.000 indivíduos e visa avaliar o impacto da administração de 2.000 UI de vitamina D3 e/ou ácidos graxos omega-3 (1 g) sobre a DCV e câncer, já são antevistas: a vitamina D basal não será dosada em todos os pacientes, a deficiência de vitamina D não será critério de inclusão e será utilizada uma dose de suplementação insuficiente para corrigir deficiências mais acentuadas. Além disso, neste, como em todos os outros estudos desta natureza, será difícil constituir um verdadeiro grupo placebo devido à impossibilidade de controle da variável exposição ao sol.

Vale frisar que, se por um lado ainda persistem incertezas em relação ao papel da suplementação de vitamina D na DCV, câncer e outras doenças, por outro, os seus benefícios músculo-esqueléticos já estão consolidados¹⁰. Além disso, ela

é considerada segura, havendo evidência de que a ingestão de até 10.000 UI/dia por cinco meses não acarrete nenhum efeito adverso. No entanto, a dose da suplementação, em indivíduos sem exposição solar adequada, ainda é controversa, havendo recomendações mais recentes de doses bem maiores que as tradicionalmente preconizadas: 1.000 a 2.000 UI por dia, em geral, até 50.000 UI por semana durante oito semanas, seguindo-se metade dessa dose por tempo indeterminado, em indivíduos com deficiência comprovada.

Por fim, alguns aspectos, a nosso ver, devem ser considerados na tomada de decisão de rastrear e corrigir a hipovitaminose D: (1) trata-se de uma condição muito prevalente; (2) há uma base racional muito clara para isso que é a exposição insuficiente ao sol; (3) além dos prejuízos esqueléticos já estabelecidos, há extensa documentação recente associando hipovitaminose D com uma ampla variedade de doenças, algumas muito graves; (4) os benefícios esqueléticos da suplementação já estão bem documentados, de modo que já há amparo científico para essa prática com esse fim; (5) a suplementação oral da vitamina D é considerada, em geral, segura; e (6) em relação à DCV, vale frisar que os estudos já publicados não têm demonstrado efeitos deletérios da suplementação mas resultados neutros ou até favoráveis. Além disso, em relação ao único grande estudo randomizado em andamento, o VITAL, também já se antecipam várias limitações, como exposto. Assim, deixamos aqui uma reflexão: até quando nós cardiologistas, respaldados na "falta de evidências definitivas", que, aliás, talvez nem venham a concretizar-se, devemos permanecer alheios ao tema e nos abster de buscar ativamente e corrigir a hipovitaminose D em nossos pacientes? A nosso ver, parece bastante razoável pesquisar, pelo menos em grupos de risco, e procurar reverter a hipovitaminose D, considerando que, no mínimo, benefícios esqueléticos poderão ser oferecidos, de forma segura, não se podendo, afastar de modo algum, no estado atual de conhecimentos, a possibilidade de vários outros benefícios, inclusive cardiovasculares.

Referências

1. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older, US adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(9): 1595-603.
2. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117(4): 503-11.
3. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008;168: 1174-80.
4. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE et al. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 2008; 39(9): 2611-13.

5. Brøndum-Jacobsen P, Nordestgaard BG, Schnohr P, Benn M. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013; 73(1): 38-47.
6. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49(5): 1063-9.
7. Lu L, Yu Z, Pan A et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1278-83.
8. Miñambres I, Sánchez-Hernández J, Sánchez-Quesada JL et al. The association of hypovitaminosis D with the metabolic syndrome is independent of the degree of obesity. *ISRN Endocrinol*. 2012; 2012: 691803.
9. Mandarino NR, Monteiro Júnior FC, Salgado JVL, et al. Is Vitamin D Deficiency a New Risk Factor for Cardiovascular Disease? *Open Cardiovasc Med J* 2015; 9: 40-9.
10. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58 (5): 411-33.