

VITAMINA D, HIPERTENSÃO E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO EM 116 655 INDIVÍDUOS DA POPULAÇÃO EM GERAL: UM ESTUDO GENÉTICO

VITAMIN D, HYPERTENSION, AND ISCHEMIC STROKE IN 116 655 INDIVIDUALS FROM THE GENERAL POPULATION: A GENETIC STUDY

Afzal S, and Nordestgaard BG. Hypertension. 2017;70:499-507.

Comentários: Margaret Assad Cavalcante¹

RESUMO

Os pacientes com deficiência de vitamina D têm maior morbidade e mortalidade cardiovascular (CV). Estudos observacionais indicaram que baixas concentrações plasmáticas de vitamina D (25 (OH) D) no plasma, usualmente utilizadas para avaliar o status da vitamina D, estão associadas com pressão arterial (PA) aumentada, hipertensão e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico embora ainda não esteja esclarecido se essas associações são causais.

Além disso, um estudo mendeliano randomizado mostrou um risco aumentado de hipertensão com a vitamina D geneticamente baixa. Entretanto, estudos clínicos randomizados demonstraram um efeito menor ou nenhum da suplementação de vitamina D na redução da PA e risco de doença CV.

O presente estudo avaliou um total de 116 655 indivíduos brancos descendentes de dinamarqueses da população geral que foram submetidos à genotipagem para variantes genéticas DHCR7 e CYP2R1 afetando concentrações plasmáticas de vitamina D; 35517 tinham dosagens plasmáticas da vitamina D. Os desfechos primários foram PA, hipertensão arterial e AVC isquêmico. O acompanhamento médio (mediana) do AVC isquêmico incidente foi de 9,3 anos (variação de 1 dia a 33,6 anos). O escore do alelo DHCR7 / CYP2R1 foi como esperado associado à menor concentração de vitamina D ($F = 328$ e $R^2 = 1,0\%$).

Os desfechos clínicos foram separados em três categorias conforme a concentração de vitamina D: <25 nmol/L (deficiência), 25-49 nmol/L (insuficiência) e níveis normais de vitamina D (≥ 50 nmol/L).

Todas as análises foram ajustadas por idade, sexo, nível escolaridade. Análise observacional foi ajustada para condição de tabagismo, tabagismo cumulativo, consumo de álcool, tempo de lazer, atividade física, índice de massa corpórea, renda, diabetes, relação do não HDL com o HDL-colesterol, antecedentes familiares de AVC (pais) e fibrilação atrial, mês e ano da amostra de sangue. As características dos indivíduos incluídos no estudo observacional e genético foram comparáveis.

Concentrações decrescentes de vitamina D menores que 50 nmol/L apresentaram aumento quase linear na PA, hipertensão arterial e AVC isquêmico. Uma concentração de vitamina D inferior a 10 nmol/L geneticamente determinada foi associada com aumento de 0,68 (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,20-1,17) mmHg na PA sistólica e com aumento de 0,36 (95% IC, 0,08-0,63) mmHg na PA diastólica com estimativa observacional correspondente de 0,58 (95% IC, 0,50-0,68) e 0,40 (95% IC, 0,35-0,45) mmHg. O *odds ratio* para hipertensão arterial foi de 1,02 (IC 95%, 0,97-1,08) para uma concentração de vitamina D inferior a 10 nmol/L geneticamente determinada com um correspondente *odds ratio* observacional de 1,06 (95% IC, 1,05-1,07). O *odds ratio* para AVC isquêmico foi de 0,98 (IC 95%, 0,86-1,13) para uma diminuição de 10 nmol/L geneticamente determinada de vitamina D com uma *odds ratio* observacional correspondente de 1,03 (95% IC, 1,01-1,05).

Baixas concentrações genética e observacional de vitamina D foram associadas com PA mais alta, assim como com hipertensão arterial consistente com relações causais. Como a baixa concentração de vitamina D observacional, mas não genética, foi associada ao AVC isquêmico, e como os ICs se sobrepõem, os autores não puderam apoiar nem excluir uma relação causal.

COMENTÁRIOS

Os autores testaram a hipótese de que concentrações de vitamina D geneticamente baixas estão associadas com

PA alta, hipertensão e AVC isquêmico. Primeiro, em análise observacional, foi testada a associação de concentrações de vitamina D com PA, hipertensão e AVC isquêmico; segundo e terceiro, se os genótipos selecionados estavam associados

1. Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE / Hospital Regional, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.

Correspondência: Rua José Bongiovani, 1.297 – 19050-680 – Presidente Prudente, SP. massad@cardiol.br

com concentrações plasmáticas de vitamina D e com PA, hipertensão e AVC isquêmico; e quarto, se os genótipos selecionados estavam associados à PA, hipertensão e AVC isquêmico consistentes com seu efeito nas concentrações de vitamina D pela análise da variável instrumental.

Este estudo analisado mostrou que baixas concentrações de vitamina D genética e observacional foram associadas com PA mais alta, bem como com hipertensão consistente com relações causais. Como a baixa concentração de vitamina D observacional, mas não genética, foi associada ao AVC isquêmico, e como os ICs se sobrepõem, não foi possível estabelecer nem excluir uma relação causal. Assim, o estudo indica a necessidade de grandes estudos e maiores ensaios de intervenção randomizados que investiguem os efeitos da vitamina D no AVC isquêmico. No entanto, dados os modestos efeitos do nível de vitamina D na PA, os resultados não suportam uma recomendação clara de suplementação de vitamina D para reduzir a PA na prevenção de complicações cardiovasculares, tais como o AVC isquêmico.

Os resultados do presente estudo estão em desacordo com recentes ensaios de intervenção randomizados não mostrando nenhum efeito da suplementação de vitamina D sobre a PA em normotensos e hipertensos. Isso poderia ser explicado pelo fato de ter havido uma associação não linear da concentração de vitamina D com a PA, onde a associação inversa estava principalmente presente para vitamina D < 50 nmol/L com uma média estimada de efeito de aumento de $\pm 0,5$ mmHg na PA a cada 10 nmol/L de redução na vitamina D. Assim, pouco efeito é esperado com vitamina D > 50 nmol/L, e o tamanho da amostra necessário para mostrar uma mudança de 1 mm Hg na PA sistólica com 80% de poder em ensaios de intervenção randomizados seria de aproximadamente 3000 pessoas (com base nos dados do estudo DAYLIGHT [The Vitamin D Therapy in Individuals at High Risk of Hypertension Trial]). O qual mostrou que a suplementação de vitamina D não reduziu a pressão arterial em pré-hipertensos e hipertensos estágio 1 com deficiência de vitamina D. Além disso, embora a implicação de um achado positivo em um estudo de randomização mendeliana seja a presença de causalidade, deve ser lembrado que o cenário de um estudo de intervenção randomizado é diferente, e foi investigada a exposição ao longo da vida para vitamina D baixa e não intervenção a curto prazo. No entanto, um estudo randomizado mendeliano prévio também mostrou um efeito de concentração de vitamina D geneticamente baixa na PA alta e hipertensão, indicando que esses achados são robustos. A classificação randomizada das

variantes genéticas ocorre durante a formação dos gametas, desta forma as variantes genéticas permitem uma análise menos susceptível de confusão.

Estudos observacionais mostraram que alguns fatores de risco para AVC isquêmico tais como obesidade, perfil lipídico aterogênico podem estar associados ocasionalmente com baixa concentração de vitamina D. Vários mecanismos tem sido propostos para relacionar a baixa concentração de vitamina D com estas alterações, tais como o efeito no sistema renina angiotensina, espessura e dureza da parede arterial. A PA é afetada pela concentração de hormônio da paratireoide e cálcio que são suprimidos ou aumentados com a suplementação da vitamina D mostrando que ela pode ter efeitos indiretos na PA.

Em uma metanálise realizada com 27 estudos com 3092 participantes, nenhum efeito da suplementação da vitamina D foi observado na PA sistólica (tamanho do efeito, 0,0 [95% CI, -0,8 a 0,8] mm Hg; $P = .97$; $I^2 = 21\%$) ou na PA diastólica (tamanho do efeito, -0,1 [95% CI, -0,6 a 0,5] mm Hg; $P = .84$; $I^2 = 20\%$). Resultados similares foram encontrados analisando dados de cada paciente individualmente para PA sistólica (tamanho do efeito, -0,5 [95% CI, -1,3 a 0,4] mm Hg; $P = .27$; $I^2 = 0\%$) e PA diastólica (tamanho do efeito, 0,2 [95% CI, -0,3 a 0,7] mm Hg; $P = .38$; $I^2 = 0\%$). Os autores chegaram a conclusão semelhante ao trabalho analisado em que a suplementação de vitamina D foi ineficaz para reduzir a PA e assim não poderia ser usado como agente anti-hipertensivo.

Embora se saiba que a concentração de vitamina D varia com a exposição ao sol e a cor da pele e somente tenham sido estudados brancos dinamarqueses, os achados potencialmente limitam o estudo para outras regiões geográficas.

Recentemente a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) anunciou a mudança do valor de referência da vitamina D. O valor considerado normal era acima de 30 ng/mL, porém, atualmente estão sendo aceitos valores a partir de 20 ng/mL. O posicionamento após a alteração é de que: maior do que 20 ng/mL é o desejável para população geral saudável; entre 30 e 60 ng/mL é o recomendado para grupos de risco como idosos, gestantes, pacientes com osteomalácia, raquitismos, osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e renal crônica e pré-bariátricos; entre 10 e 20 ng/mL é considerado baixo com risco de aumentar remodelação óssea e, com isso, perda de massa óssea, além do risco de osteoporose e fraturas; menor do que 10 ng/mL muito baixa e com risco de evoluir com defeito na mineralização óssea, que é a osteomalácia, e raquitismo.

LEITURA RECOMENDADA

1. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al; D-PRESSURE Collaboration. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med.* 2015;175:745–54.
2. Arora P, Song Y, Dusek J, et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation.* 2015;131:254–62.
3. Serum 25-Hydroxyvitamin D Insufficiency in Search of a Bone Disease. Sonali Shah et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:2321-8.
4. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nature Reviews Endocrinology.* 2017;13:466-79.
5. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – Intervalos de Referência da Vitamina D-25(OH)D. Biblioteca Digital SBPC/ML, 2017;9(1):7. Disponível em: <http://www.bibliotecasbpc.org.br/>. Acesso em 02 de junho de 2020.