

**U. PORTO**

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

2018/2019

Rita Catarina Lopes Pera

# **Vitamina D e Doença Cardiovascular**

Vitamin D and Cardiovascular Disease

março, 2019

**FMUP**

Rita Catarina Lopes Pera

## **Vitamina D e Doença Cardiovascular**

Vitamin D and Cardiovascular Disease

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Cardiologia**

**Tipologia: Artigo de Revisão**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**

**Doutor José Pedro Lopes Nunes**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**

**Revista Portuguesa de Cardiologia**

março, 2019

**FMUP**

Eu, **Rita Catarina Lopes Pera**, abaixo assinado, nº mecanográfico **200404361**, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

Rita Catarina Lopes Pera

NOME

Rita Catarina Lopes Pera

NÚMERO DE ESTUDANTE

200404361

E-MAIL

rita.pera.med@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Medicina Clínica - Cardiologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO

Vitamina D e Doença Cardiovascular

ORIENTADOR

Doutor José Pedro Lopes Nunes

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

Rita Catarina Lopes Pera

# Vitamina D e Doença Cardiovascular

## Vitamin D and Cardiovascular Disease

Rita Pera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319, Porto, Portugal

**Autor Correspondente:** Rita Catarina Lopes Pera, Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319, Porto, Portugal. Contacto: (+351 936233522). Email: rita.pera.med@gmail.com

### **Contagem de palavras:**

Resumo: 230

*Abstract:* 219

Texto principal: 4434

## RESUMO

**Introdução e objetivos:** Sendo a doença cardiovascular uma das principais causas de mortalidade e incapacidade em todo o mundo, a identificação e tratamento de fatores de risco modificáveis são primordiais. Nas últimas décadas tem-se vindo a perceber que o papel da vitamina D vai muito além da regulação do metabolismo do cálcio, existindo evidência que correlaciona os défices de vitamina D com o aumento do risco de doença cardiovascular, apesar dos resultados serem controversos.

Este trabalho tem como objetivo fornecer uma atualização da revisão da literatura sobre a relação da vitamina D com a doença cardiovascular e, desta forma, contribuir para o esclarecimento da controvérsia existente.

**Métodos:** Foi efetuada uma pesquisa na base de dados *PubMed*, entre Outubro e Dezembro de 2018, utilizando a *query*: "vitamin d" AND ("heart disease\*" OR "cardiovascular disease\*").

**Resultados e Conclusão:** Tendo em conta os estudos observados verificamos, de uma forma geral, que a maioria dos estudos que encontram associação entre o défice de vitamina D e o desenvolvimento de doença cardiovascular são estudos observacionais, que tendem a apresentar inúmeros fatores confundidores. A maioria dos estudos controlados randomizados não encontra efeitos significativos, incluindo os poucos realizados em grande escala.

A diversidade das populações em estudo, a dose, o método e a duração da suplementação poderão ser fatores responsáveis pela manutenção da controvérsia.

**Palavras-chave:** Doença Cardiovascular; Vitamina D; 25-hidroxitamina D; 1,25-dihidroxitamina D; Deficiência; Insuficiência; Suplementação

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Cardiovascular disease is a major cause of mortality and disability worldwide. Thus, the identification and treatment of modifiable risk factors is paramount. In the last decades it has come to be realized that the role of vitamin D goes far beyond the regulation of calcium metabolism, and there is evidence that correlates vitamin D deficits with increased risk of cardiovascular disease, despite the controversial results.

This work aims to provide an update of the literature review on the relationship of vitamin D to cardiovascular disease and, in this way, to contribute to the clarification of the existing controversy.

**Methods:** A search was performed in the PubMed database, between October and December 2018, using the query: "vitamin d" AND ("heart disease \*" or "cardiovascular disease \*").

**Results and Conclusions:** We generally found that the majority of studies that found an association between vitamin D deficiency and the development of cardiovascular disease are observational studies, which tend to present numerous confounding factors. Most of the randomized controlled trials found no significant effects, including the few ones performed on a large scale.

The diversity of the populations under study, dose, method and duration of the supplementation could be factors responsible for the maintenance of the controversy.

**Keywords:** Cardiovascular disease; Vitamin D; 25-hydroxyvitamin D; 1,25-dihydroxyvitamin D; Deficiency; Insufficiency; Supplementation

## LISTA DE ABREVIATURAS

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DBP – Proteína Transportadora da Vitamina D

DCV – Doença Cardiovascular

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

EIM – Espessura da camada Íntima-média

FA – Fibrilhação Auricular

HTA – Hipertensão arterial

IL-6 – Interleucina 6

IL-10 – Interleucina 10

IMC – Índice de Massa Corporal

PCR – Proteína C Reativa

PTH – Paratormona

SRAA – Sistema Renina-angiotensina-aldosterona

TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral  $\alpha$

VDR – Recetor da Vitamina D

1,25(OH)<sub>2</sub>D – 1,25-dihidroxitamina D

24,25(OH)<sub>2</sub>D – 24,25-dihidroxitamina D

25(OH)D – 25-hidroxitamina D



## INTRODUÇÃO

A Vitamina D é uma hormona esteroide, classicamente conhecida pelo seu importante papel na regulação dos níveis corporais de cálcio e fósforo e pelo seu papel na mineralização óssea. É encontrada em duas principais formas: o ergocalciferol (vitamina D2) e o colecalciferol (vitamina D3). Deste modo, a designação genérica de “vitamina D”, compreende tanto a vitamina D2 como a D3.<sup>1-3</sup>

O nível sérico de 25-hidroxitamina D (25(OH)D) é o melhor indicador dos níveis de vitamina D, que são considerados suficientes quando temos níveis séricos de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml. Temos insuficiência e deficiência de vitamina D quando os níveis séricos de 25(OH)D estão entre 20 e 29,9 ng/ml e abaixo de 20 ng/ml, respetivamente. Estima-se que cerca de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo tem insuficiência ou deficiência de vitamina D, com rápido aumento da prevalência nas últimas décadas.<sup>1, 3</sup> São diversos os fatores que podem interferir na prevalência de hipovitaminose D: a menor exposição solar, a cor da pele, a baixa latitude, o inverno, os extremos de idade, a desnutrição, a obesidade, entre outros.<sup>4</sup>

Nas últimas décadas tem-se vindo a perceber que o papel da vitamina D vai muito além da regulação do metabolismo ósseo. Evidências recentes correlacionam níveis insuficientes de vitamina D com aumento do risco de várias doenças envolvendo diversos sistemas e órgãos, como neoplasias, *Diabetes mellitus*, artrite reumatoide, demências, doenças infecciosas, doenças cardiovasculares, entre outras.

Os diferentes efeitos da vitamina D são mediados por vários recetores em diferentes localizações, que regulam mais de 200 genes. Além do intestino delgado e do osso, os recetores da vitamina D (VDR) têm sido identificados em diversos tecidos e células, como o cérebro, a próstata, a pele, o pâncreas, a mama, o cólon, células do sistema imunitário, músculo liso vascular e miócitos cardíacos.<sup>5</sup>

Sendo a doença cardiovascular (DCV) uma das principais causas de mortalidade e incapacidade em todo o mundo, a identificação e tratamento de fatores de risco modificáveis são primordiais.<sup>2, 5</sup>

Nas últimas décadas, vários estudos têm associado o déficit de vitamina D com a DCV, contudo os resultados permanecem controversos, não tendo ainda sido encontrada uma relação causa-efeito.<sup>6-9</sup>

Este trabalho tem como objetivo fornecer uma atualização da revisão da literatura sobre a relação da vitamina d com a doença cardiovascular e, desta forma, contribui para o esclarecimento da controvérsia existente.

## MÉTODOS

Para realização deste trabalho foi efetuada uma pesquisa na base de dados *PubMed*, entre Outubro e Dezembro de 2018, utilizando a *query*: "vitamin d" AND ("heart disease\*" OR "cardiovascular disease\*"). Foram apenas incluídos os estudos: realizados em humanos, artigos em inglês e português, com acesso livre ao artigo completo e data de publicação nos últimos 5 anos. Foram obtidos 268 artigos dos quais foi feita uma leitura crítica dos títulos e resumos. Foram excluídos os artigos cuja informação não se adequava ao âmbito do trabalho, resultando um total de 106 artigos. Após a sua leitura integral, foram selecionados 83 para elaboração da revisão final, por apresentarem dados mais relevantes da relação da vitamina D com a doença cardiovascular.

Com o objetivo de uma melhor compreensão da estrutura, metabolismo e mecanismos de ação da vitamina D, houve necessidade de recorrer à pesquisa de artigos não abrangidos pela *query* inicial. Foram, assim, obtidos 6 artigos adicionais, perfazendo, no final, um total de 89 artigos incluídos.

# RESULTADOS E DISCUSSÃO

## 1. VITAMINA D

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel e a única que se comporta como uma hormona, tendo-se reconhecido pela primeira vez, em 1822, a importância da exposição solar na prevenção e cura do raquitismo.<sup>10</sup>

Existem várias formas químicas da vitamina D, sendo que as duas principais são a vitamina D2 (ou ergocalciferol) e a vitamina D3 (ou colecalciferol), que podem ser obtidas por síntese endógena ou fontes exógenas. A síntese endógena resulta da conversão do 7-dihidrocolesterol (naturalmente presente na pele) em colecalciferol pela ação da luz UVB, contribuindo com cerca de 80 a 90% do aporte total.<sup>11-13</sup> As fontes exógenas incluem os suplementos alimentares, que normalmente derivam do ergocalciferol, e a dieta, de onde podemos obter as duas formas, colecalciferol e ergocalciferol. As principais fontes alimentares são o óleo de fígado de bacalhau, os cogumelos, os peixes gordos, o fígado e a gema de ovo.<sup>4, 11, 14, 15</sup>

As condições ambientais, genéticas, hormonais e nutricionais influenciam os níveis plasmáticos desta vitamina. A síntese endógena de vitamina D3, a forma predominante no ser humano, varia com a estação do ano, com a pigmentação da pele, com a localização geográfica, com a idade, com o uso de protetor solar, entre outros fatores. Pessoas mais velhas têm menor quantidade de 7-dihidrocolesterol na sua epiderme, diminuindo a sua capacidade para produzir vitamina D3. Certas raças, incluindo Afro-americanos, tendem a ter níveis mais baixos desta vitamina, por apresentarem pele mais escura, que inibe a sua produção. Por outro lado, o Índice de massa corporal (IMC) correlaciona-se de forma indireta com os valores séricos de vitamina D, que são menores nos obesos.<sup>16-19</sup>

Ambas as formas de vitamina D são compostos biologicamente inativos e, como tal, necessitam de ser metabolizados para poderem exercer as suas funções. Ao entrarem na corrente sanguínea ligam-se à DBP, uma proteína específica de ligação à vitamina D, sendo transportadas até ao fígado. Aí são transformadas em 25(OH)D, também conhecida por calcidiol, por ação da enzima 25-hidroxilase. A 25(OH)D é o principal metabolito da vitamina D em circulação, apresentando um tempo de semi-vida de cerca de 15 dias, sendo o melhor indicador do estado de vitamina D no organismo.<sup>20, 21</sup> Este metabolito é transportado posteriormente para o rim, ligado à DBP, onde ocorre a segunda hidroxilação por ação da enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase, formando-se a 1,25(OH)<sub>2</sub>D, também conhecido por calcitriol, a sua forma biologicamente ativa. Esta forma circula em concentrações muito inferiores às da 25(OH)D, mas tem maior afinidade para os seus recetores e é biologicamente mais potente. No rim, a 25(OH)D pode também ser alvo da enzima 24-hidroxilase, dando origem à 24,25-dihidroxitamina D [24,25(OH)<sub>2</sub>D], o ácido calcitróico, um metabolito inativo.<sup>5, 16, 21, 22</sup> Contrariamente à hidroxilação hepática, a hidroxilação renal é regulada pelos níveis plasmáticos de cálcio e fósforo, paratormona (PTH), calcitonina, fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) e pela própria 1,25(OH)<sub>2</sub>D, por mecanismos de feedback negativo.<sup>16, 20, 21, 23</sup> Apesar da formação do calcitriol ocorrer maioritariamente no rim, como descrito anteriormente, sabe-se hoje que existem formas extra-renais da enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase, nomeadamente nas células musculares lisas vasculares, células endoteliais e macrófagos, que permitem a produção local de calcitriol, que irá desempenhar um papel importante em inúmeras funções biológicas através de uma ação autócrina e parácrina.<sup>4, 5, 22</sup>

Sabe-se hoje que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D atua através da ativação dos VDR, que estão presentes em inúmeras células de vários tecidos, incluindo células endoteliais e

cardiomiócitos, modulando a síntese de várias proteínas com implicação em diversas funções biológicas.<sup>11, 21, 23</sup>

Quando se pretende determinar a concentração sérica de vitamina D, o metabolito doseado é a 25(OH)D, por ter um tempo de semi-vida superior à 1,25(OH)<sub>2</sub>D e por apresentar uma concentração cerca de 1000 vezes superior, facilitando o seu doseamento. Além disso, como a hidroxilação hepática é pouco regulada, os níveis séricos de 25(OH)D refletem a quantidade de vitamina D em circulação, proveniente quer da produção endógena, quer das fontes exógenas. Pelo contrário, os níveis séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D podem ser influenciados pela PTH, de forma a regular a concentração de cálcio.<sup>24</sup> Posto isto, vários critérios têm sido propostos por diversas organizações para definir deficiência de vitamina D, existindo ainda alguma controvérsia. Contudo, a maioria concorda com os valores de referência descritos anteriormente. Dada a ausência de evidências fortes, a controvérsia estende-se também ao rastreamento e tratamento desta hipovitaminose. É de realçar que todas as recomendações disponíveis se baseiam em evidências para a saúde óssea. Até ao momento não existem diretrizes relacionadas com a prevenção da DCV, pois a evidência atual é insuficiente para apoiar tal recomendação.<sup>5, 15, 23, 24</sup>

## 2. VITAMINA D E DOENÇA CARDIOVASCULAR

A doença cardiovascular continua a ser uma das principais causas de mortalidade e incapacidade em todo o mundo<sup>2, 5</sup> Em Portugal, apesar de nos últimos anos termos assistido a uma melhoria de todos os indicadores sobre doenças cérebro-cardiovasculares, como resultado de uma ação combinada das medidas preventivas adotadas e da organização dos serviços de saúde, as doenças cardiovasculares mantêm-se como a principal causa de morte em Portugal, justificando a sua manutenção no topo das prioridades no que se refere ao planeamento em saúde. A análise dos indicadores de mortalidade evidencia que os óbitos associados às doenças cardiovasculares têm vindo progressivamente a diminuir, registando em 2015 um valor de 29,7%, um dos melhores das últimas décadas.<sup>25</sup>

Nas últimas décadas, vários foram os estudos que demonstraram uma associação entre o défice de vitamina D e aumento de risco de doenças cardiovasculares.

Uma recente meta-análise demonstrou uma diminuição de 10% de eventos cardiovasculares e 12% de mortalidade cardiovascular associada a um aumento sérico de vitamina D de 10 ng/ml.<sup>26</sup>

Um estudo caso-controle, realizado na Suécia, cujo objetivo era investigar se os níveis séricos de vitamina D estavam associados com a doença cardíaca isquémica em homens de meia-idade, concluiu que os indivíduos que se encontravam no quartil mais alto de vitamina D sérica tinham reduzido a metade o risco relativo de doença cardíaca isquémica, comparativamente aos que se encontravam no quartil mais baixo.<sup>27</sup>

Um outro estudo, cujo objetivo era avaliar a associação entre os níveis de vitamina D e doença coronária em indivíduos adultos da Arábia Saudita, concluiu que a deficiência de vitamina D estava associada, de forma independente, com a doença coronária. Níveis de 25(OH)D < 10ng/ml foram muito mais prevalentes nos indivíduos com doença coronária, comparativamente aos controlos, 46% e 3%, respetivamente.<sup>28</sup>

Um estudo de coorte que seguiu 1586 pacientes hipertensos durante 8,5 anos, cujo objetivo era avaliar a relação dos níveis séricos de vitamina D com a estratificação de risco de doença coronária, concluiu que os níveis séricos de vitamina D estavam associados, de forma independente, a futuros eventos cardiovasculares.<sup>29</sup>

Um estudo prospetivo recente, realizado no Japão, que envolveu 58.646 adultos saudáveis, avaliou a relação da ingestão dietética de vitamina D com o risco de mortalidade por acidente vascular cerebral e doença coronária, concluindo que o consumo de vitamina D estava inversamente relacionado com a mortalidade por AVC, mas não se encontrava relacionada com a doença coronária.<sup>30</sup>

Um grande estudo observacional realizado na Dinamarca, que acompanhou 247.574 indivíduos durante 7 anos, demonstrou uma associação em forma de “U” entre os níveis séricos de vitamina D e a mortalidade por doença cardiovascular, sendo o *cut-off* de 25(OH)D associado a menor taxa de mortalidade cardiovascular de 28 ng/ml.<sup>31</sup> Os resultados deste estudo ganharam força com os de um outro realizado em doentes com evento prévio de enfarte agudo do miocárdio (EAM), onde a mesma associação em “U” foi demonstrada.<sup>32</sup>

Contudo, existem muitos outros estudos que não encontram qualquer associação entre os níveis de vitamina D e a morbimortalidade cardiovascular. No



mesmo sentido, a relação da suplementação com vitamina D e a ocorrência de eventos cardiovasculares é também contraditória.<sup>18, 24</sup>

Um recente estudo de coorte prospectivo não detetou qualquer efeito significativo da suplementação de vitamina D e cálcio na morbimortalidade cardiovascular.<sup>33</sup>

Um estudo que utilizou uma amostra de jovens magros e ativos da Índia rural, não encontrou qualquer associação entre os níveis séricos de vitamina D e fatores de risco para DCV. A vitamina D sérica foi inversamente associada à percentagem de gordura corporal, em ambos os sexos. Este estudo vem corroborar constatações anteriores de que pessoas que praticam mais exercício físico têm níveis mais elevados de vitamina D sérica, possivelmente por apresentarem maior exposição à luz solar UVB. Desta forma, níveis baixos de vitamina D parecem estar relacionados com estilos de vida menos saudáveis, como a obesidade e o sedentarismo, em vez de estarem causalmente relacionados com o risco de DCV.<sup>34</sup> Surge também a hipótese de ser a DCV pré-existente a causar défices de vitamina D, ao invés de esta ser a causa da doença.<sup>24</sup>

Outros ensaios clínicos recentes não encontraram efeitos significativos entre a suplementação de vitamina D e marcadores de saúde cardiovascular.<sup>35-39</sup>

Um ensaio clínico randomizado controlado de grande escala, publicado recentemente, que avaliou a relação da suplementação de vitamina D e ácidos gordos ômega-3 na prevenção do cancro e doenças cardiovasculares, concluiu que a suplementação com vitamina D não estava associada a menor incidência de DCV.<sup>40</sup>

## 2.1. FISIOPATOLOGIA

Os mecanismos pelos quais a vitamina D poderá exercer o seu efeito protetor cardiovascular ainda não são totalmente compreendidos, apesar de nos últimos anos várias estudos terem unido esforços nesse sentido.<sup>4</sup>

A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  inibe a liberação de citocinas inflamatórias, evitando a ocorrência de lesões vasculares, exercendo também ações vasculares diretas. Além disso, regula os níveis de PTH evitando a calcificação do miocárdio e inibe a proliferação e migração das células do músculo vascular liso, evitando a calcificação vascular. Por outro lado, pensa-se que inibe o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), prevenindo a hipertensão arterial (HTA). Desempenha um importante papel na resistência à insulina e a sua deficiência tem sido associada a um pior perfil lipídico, controlando, desta forma, importantes fatores de risco cardiovascular.<sup>3, 4</sup>

A disfunção endotelial, caracterizada por alterações no normal funcionamento do endotélio, leva a processos inflamatórios, aumento de agentes vasoconstritores e pró-trombóticos e perda de agentes antitrombóticos, que contribuem para o aumento da rigidez vascular e formação de placas ateroscleróticas. As células envolvidas no processo aterosclerótico, como as células endoteliais, células do músculo vascular liso e as células do sistema imune expressam a enzima  $1\alpha$ -hidroxilase e os VDR, permitindo que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  atue de forma autócrina ou parácrina. A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  parece regular a proliferação de células endoteliais, expressão de citocinas, migração e diferenciação celular bem como modulação da resposta imune. Além disso, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  parece ter a capacidade de aumentar a produção de óxido nítrico e de diminuir a formação de espécies reativas de oxigênio, evitando a disfunção endotelial. Por outro lado, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  parece controlar o tônus vascular,

reduzindo o influxo de cálcio nas células endoteliais, diminuindo a produção de fatores constritores do endotélio.<sup>11, 24, 41, 42</sup>

Quanto ao papel da vitamina D no processo inflamatório, condição importante na patofisiologia da aterosclerose, sabe-se que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D promove a alteração da resposta imune, de forma a diminuir a expressão do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6), citocinas pró-inflamatórias, e aumenta a expressão da interleucina-10 (IL-10), uma citocina anti-inflamatória.<sup>24, 41, 43</sup>

Além do seu papel no sistema endotelial, considera-se também que a vitamina D é uma hormona importante na modulação e manutenção da estrutura e função dos cardiomiócitos. A ausência de expressão do VDR leva a um aumento da expressão de metaloproteinases, que contribuem para uma remodelação aberrante dos cardiomiócitos e, conseqüentemente, desenvolvimento de hipertrofia ventricular e comprometimento da contração e relaxamento do miocárdio.<sup>24</sup>

## **2.2. HIPERTENSÃO ARTERIAL**

A hipertensão arterial representa uma das principais doenças dos países desenvolvidos, sendo considerada pela Organização Mundial de Saúde como o principal fator de risco para o aumento de *DALYs* (Anos de Vida Perdidos Ajustados pela Incapacidade).<sup>44</sup> A sua prevalência, em adultos, é de aproximadamente 29%, estimando-se que em 2025 haja cerca de 1,6 bilhões de hipertensos.<sup>45</sup>

Uma relação causa-efeito entre a vitamina D e a hipertensão é hipotetizada como base nos efeitos da vitamina D no SRAA e na modulação da função endotelial, descrita anteriormente.<sup>24</sup>

Estudos transversais sugerem que o nível sérico de 25(OH)D está inversamente correlacionado com a prevalência de hipertensão. No entanto, ensaios

clínicos randomizados não encontraram uma associação clara entre a suplementação de vitamina D e melhorias na hipertensão.<sup>46</sup>

Um estudo realizado em adolescentes Peruanos, verificou que os indivíduos com deficiência de 25(OH)D apresentavam um aumento da pressão arterial diastólica, pressão arterial média e uma tendência para o aumento da pressão arterial sistólica, quando comparados com indivíduos com níveis séricos normais de 25(OH)D.<sup>47</sup>

De acordo com uma meta-análise que englobou 283.537 indivíduos, o risco de desenvolver hipertensão diminuiu em 12% quando houve um aumento de 10 ng/ml dos valores basais de 25(OH)D circulante.<sup>48</sup> Outra meta-análise, com um total de 142.255 indivíduos, demonstrou que um aumento de 10% nos níveis de 25(OH)D estava associada a uma diminuição de 8,1% da probabilidade de desenvolver hipertensão, bem como diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica de 0,37 mmHg e 0,52 mmHg, respectivamente.<sup>49</sup>

Dois estudos recentes, incluídos no estudo de *Kailuan*, verificaram que existia uma elevada proporção de trabalhadores de minas de carvão com deficiência e insuficiência de vitamina D em Kailuan. No entanto, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os baixos níveis de vitamina D e hipertensão, após ajuste para diferentes variáveis.<sup>50, 51</sup>

Os resultados de ensaios clínicos que testaram os efeitos da suplementação de vitamina D na pressão arterial obtiveram resultados controversos. Enquanto alguns pequenos ensaios clínicos demonstraram resultados positivos<sup>52</sup>, os ensaios de maior qualidade e a maioria das meta-análises de testes de suplementação de vitamina D evidenciaram uma relação nula.<sup>53-57</sup>

Num dos ensaios clínicos, a suplementação mensal com altas doses de vitamina D durante 1 ano, diminuiu a pressão arterial dos adultos com deficiência de vitamina D, mas não da população em geral.<sup>58</sup> No estudo DAYLIGHT, com 534 participantes hipertensos, não houve diferenças na pressão arterial entre aqueles tratados com 4000 UI/dia de vitamina D em comparação com aqueles tratados apenas com 400 UI/dia.<sup>59</sup> Entretanto, uma meta-análise publicada recentemente demonstrou que, embora a vitamina D não reduza a pressão arterial da população em geral, uma dose diária de vitamina D > 800 UI/dia por um período de 6 meses em indivíduos com mais de 50 anos de idade está associada a uma redução da pressão arterial sistólica e diastólica.<sup>60</sup>

### **2.3. ATEROSCLEROSE**

O processo aterosclerótico é um processo complexo, que engloba uma série de mecanismos e vários tipos de células, como células do sistema imunitário e da parede vascular. São conhecidos vários fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose e, nos últimos anos, surgiu a hipótese de a vitamina D ser um fator protetor, pelos mecanismos descritos anteriormente, apesar de os resultados ainda não serem claros.<sup>6</sup>

Um estudo observacional, realizado com base nos dados recolhidos num dos maiores hospitais do norte do Líbano, região onde a prevalência de DCV e hipovitaminose D é elevada, concluiu que a deficiência de vitamina D estava associada a marcadores lipídicos anormais, bem como marcadores não lipídicos preditores de DCV. A associação entre deficiência de vitamina D e os marcadores não lipídicos de DCV persistiu após ajuste para os marcadores lipídicos, idade e género.<sup>3</sup>

Um estudo transversal de base comunitária com 654 idosos sem evidência de DCV, encontrou uma associação inversa entre a espessura da camada íntima-média (EIM) da artéria carótida interna e os níveis de 25(OH)D.<sup>11</sup> Corroborando estes achados, um outro estudo que avaliou também a EIM carotídea em 2148 indivíduos com idades compreendidas entre os 3 e os 18 anos e que os reavaliou entre os 30 e os 45 anos, verificou que os indivíduos com níveis de 25(OH)D no início do quartil inferior tinham maior probabilidade de desenvolver, em adultos, maior espessamento da camada íntima-média carotídea, independentemente da idade, sexo e outros fatores de risco cardiovasculares.<sup>61</sup>

Um ensaio clínico que avaliou o efeito da suplementação de vitamina D na rigidez arterial em Afro-americanos com sobrepeso e déficit de vitamina D, verificou que houve uma melhoria na rigidez arterial dos indivíduos suplementados.<sup>62</sup>

Contudo, muitos outros estudos não encontram qualquer associação entre os níveis séricos de vitamina D e o desenvolvimento de aterosclerose e/ou melhoria da função endotelial.<sup>63-66</sup> Na grande coorte do estudo *Dong-gu* na Coreia, não foi encontrada qualquer associação entre os níveis de 25(OH)D e a EIM ou a presença de placas ateroscleróticas.<sup>67</sup>

Um estudo transversal envolvendo 567 idosos mostrou uma associação contrária. Níveis de 25(OH)D superiores a 20 ng/ml foram associados ao aumento de aterosclerose carotídea.<sup>68</sup>

Uma meta-análise de avaliação da suplementação de vitamina D em doentes obesos e com sobrepeso concluiu que a suplementação com vitamina D não teve impacto estatisticamente significativo em marcadores inflamatórios como a PCR, TNF- $\alpha$  e IL-6.<sup>69</sup>

## **2.4. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

A insuficiência cardíaca é considerada uma doença complexa, com múltiplas causas, com uma incidência de cerca de 1 a 2% em todo o mundo. Nos últimos anos os níveis séricos de vitamina D têm sido associados quer ao desenvolvimento quer à progressão da insuficiência cardíaca.<sup>47</sup>

Um número significativo de estudos transversais e longitudinais demonstrou que níveis suficientes de vitamina D protegem contra o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, enquanto níveis séricos insuficientes desta vitamina levam a predisposição para o desenvolvimento da doença.<sup>70, 71</sup>

No entanto, o estudo *VINDICATE*, que avaliou a suplementação com altas doses de vitamina D em pacientes com insuficiência cardíaca e hipovitaminose D, concluiu que a suplementação não levou a melhoria da caminhada de seis minutos ao final de um ano.<sup>72</sup> Corroborando este achado, um outro ensaio clínico concluiu que não existiam diferenças significativas entre o grupo de intervenção e o placebo na melhoria da caminhada de seis minutos ao fim de 3 meses.<sup>73</sup>

A suplementação com uma dose diária de 4000 UI de vitamina D não reduziu a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca avançada.<sup>74</sup>

Outros dois estudos, que avaliaram também o efeito da suplementação na insuficiência cardíaca, não encontraram associação entre as duas variáveis.<sup>75, 76</sup>

## **2.5. ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO**

Segundo a organização mundial de saúde, cerca de 32,4 milhões de pessoas em todo o mundo sofre de EAM ou AVC, a cada ano. Pacientes com eventos prévios de EAM e AVC representam o grupo de maior risco para o desenvolvimento de novos eventos. Apesar do progresso significativo no tratamento e delineamento de

estratégias para diminuir os eventos cardiovasculares, o EAM continua a ser uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo.

A vitamina D, por estar envolvida em múltiplos mecanismos, descritos anteriormente, que levam ao desenvolvimento de EAM, tem sido indicada como um eventual fator de proteção.<sup>6</sup>

Um recente estudo caso-controle com 323 indivíduos egípcios que tinha como objetivo avaliar a contribuição de polimorfismos do gene CYP2R1 para a deficiência de vitamina D e incidência de EAM, concluiu que os indivíduos que tinham desenvolvido EAM apresentavam menores níveis séricos de 25(OH)D.<sup>77</sup>

Uma recente meta-análise, que incluiu oito estudos observacionais com um total de 9913 indivíduos (3411 com EAM e 6502 controlos), concluiu que os níveis séricos de vitamina D foram significativamente menores nos doentes com EAM comparativamente aos controlos.<sup>78</sup>

Outro estudo recente, cujo objetivo era avaliar a relação dos níveis séricos de vitamina D na resolução da elevação do segmento ST em resposta à terapia trombolítica após EAM com elevação do segmento ST, concluiu que a deficiência de vitamina D em indivíduos com EAM com elevação do segmento ST estava associada à menor ocorrência da resolução da elevação do segmento ST e maior área de enfarte após terapia trombolítica.<sup>79</sup>

Um estudo observacional, realizado com moradores de Trieste (Itália), avaliou os níveis séricos de vitamina D nos indivíduos com EAM, concluindo que a deficiência e insuficiência de vitamina D estavam presentes em 68% e 22% dos indivíduos, respectivamente.<sup>80</sup> Um outro estudo verificou que baixos níveis de 25(OH)D se correlacionavam com a presença de síndrome coronária aguda e apresentavam uma relação inversa com os níveis de troponina T de alta



sensibilidade (hscTnT).<sup>81</sup> No mesmo sentido, níveis séricos baixos de vitamina D foram associados a maior gravidade de estenose das artérias coronárias.<sup>82</sup>

No entanto, existem também resultados contraditórios. Um recente estudo, realizado na Jordânia, que avaliou os níveis séricos de vitamina D de 186 pacientes que posteriormente foram submetidos a cateterismo cardíaco, não encontrou associação entre os défices de vitamina D e a incidência ou recorrência de estenose coronária. Contudo, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o déficit de vitamina D e a dislipidemia.<sup>83</sup>

## 2.6. FIBRILHAÇÃO AURICULAR

A fibrilação auricular (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum, que afeta 1,5% a 2% da população geral, tendo múltiplas implicações na saúde e qualidade de vida dos doentes. Anomalias das válvulas cardíacas, hipertensão, *Diabetes mellitus* e fatores genéticos fazem parte dos vários fatores associados à FA.

Desde que *Kessel*, em 1990, descreveu uma possível relação entre a vitamina D e a FA, vários estudos têm sido realizados no sentido de correlacionar as duas variáveis.<sup>47, 84</sup>

Verificou-se que indivíduos com níveis séricos de 25(OH)D <20 ng/ml tiveram uma incidência duas vezes superior de FA não valvular do que aqueles com níveis >30 ng/ml.<sup>85</sup> No mesmo sentido, uma coorte de indivíduos hipertensos, verificou que a deficiência de vitamina D estava associada a FA “de novo”.<sup>86</sup>

Um recente estudo caso-controle que avaliou a relação entre a suplementação pré-operatórias de vitamina D, em indivíduos com deficiência e insuficiência desta vitamina, e o desenvolvimento de FA no pós-operatório,

encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os indivíduos que apresentavam deficiência de vitamina D e os controlos. Contudo, essa diferença não se verificou nos indivíduos que apenas apresentavam insuficiência de vitamina D.<sup>87</sup>

Uma recente meta-análise não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os níveis séricos de vitamina D e a FA “de novo”.<sup>88</sup>

Contrariamente, foi descrito que indivíduos com níveis de 25(OH)D superiores a 100 ng/ml apresentavam maior risco de FA.<sup>89</sup>

## CONCLUSÃO

Nas últimas décadas, com a evidência do envolvimento da vitamina D em múltiplas vias metabólicas, incluindo as que envolvem o desenvolvimento de DCV, tem surgido particular interesse em estudar se o déficit desta vitamina é, realmente, um verdadeiro fator de risco para o desenvolvimento de DCV.

Tendo em conta os resultados dos estudos observados, concluímos, de uma forma geral, que a controvérsia ainda se mantém. Contudo, é importante referir que a maioria dos estudos que encontram associação entre o déficit de vitamina D e o desenvolvimento de DCV são estudos observacionais, que apresentam inúmeros fatores confundidores, como a atividade física, que se correlaciona com a exposição solar, a adiposidade, que pode diminuir a biodisponibilidade de 25(OH)D, o estado nutricional geral, entre outros fatores que podem produzir associações incorretas. A maioria dos ensaios clínicos controlados randomizados não encontra efeitos significativos da suplementação de vitamina D no risco cardiovascular, incluindo os poucos realizados em grande escala. É importante referir que a diversidade das populações em estudo, a faixa etária, a dose, o modo e a duração da suplementação, poderão ser fatores responsáveis pela controvérsia.

Por fim, referir que a utilização da 25(OH)D como marcador do estado de vitamina D de um indivíduo foi validado para avaliar a saúde óssea, podendo não ser o biomarcador ideal para avaliar DCV.

## BIBLIOGRAFIA

1. Schwarz N, Nicholls SJ, Psaltis PJ. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Heart Lung Circ.* 2018;27(8):903-906.
2. Munoz-Aguirre P, Denova-Gutierrez E, Flores M, et al. High Vitamin D Consumption Is Inversely Associated with Cardiovascular Disease Risk in an Urban Mexican Population. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166869.
3. Nakhl S, Sleilaty G, El Samad S, et al. Association between vitamin D deficiency and lipid and non-lipid markers of cardiovascular diseases in the middle east region. *Eur J Clin Nutr.* 2018.
4. Mandarino NR, Junior F, Salgado JV, et al. Is vitamin d deficiency a new risk factor for cardiovascular disease? *Open Cardiovasc Med J.* 2015;9:40-49.
5. Chin K, Appel LJ, Michos ED. Vitamin D, Calcium, and Cardiovascular Disease: A "D"vantageous or "D"etrimental? An Era of Uncertainty. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(1):5.
6. Muscogiuri G, Annweiler C, Duval G, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: From atherosclerosis to myocardial infarction and stroke. *Int J Cardiol.* 2017;230:577-584.
7. van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, et al. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses. *PLoS One.* 2013;8(4):e62080.
8. Gunta SS, Thadhani RI, Mak RH. The effect of vitamin D status on risk factors for cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(6):337-347.
9. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy,

dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* 2013;12(10):976-989.

10. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev.* 2008;66(10 Suppl 2):S182-194.

11. Apostolakis M, Armeni E, Bakas P, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. *Maturitas.* 2018;115:1-22.

12. Liu M, Li X, Sun R, et al. Vitamin D nutritional status and the risk for cardiovascular disease. *Exp Ther Med.* 2016;11(4):1189-1193.

13. Zittermann A. Vitamin D and cardiovascular disease. *Anticancer Res.* 2014;34(9):4641-4648.

14. Demer LL, Hsu JJ, Tintut Y. Steroid Hormone Vitamin D: Implications for Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2018;122(11):1576-1585.

15. Papandreou D, Hamid ZT. The Role of Vitamin D in Diabetes and Cardiovascular Disease: An Updated Review of the Literature. *Dis Markers.* 2015;2015:580474.

16. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281.

17. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med.* 2011;364(3):248-254.

18. Nitsa A, Toutouza M, Machairas N, et al. Vitamin D in Cardiovascular Disease. *In Vivo.* 2018;32(5):977-981.

19. Haq A, Svobodova J, Imran S, et al. Vitamin D deficiency: A single centre analysis of patients from 136 countries. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:209-213.

20. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest.* 2005;35(5):290-304.

21. Lugg ST, Howells PA, Thickett DR. Optimal Vitamin D Supplementation Levels for Cardiovascular Disease Protection. *Dis Markers*. 2015;2015:864370.
22. Wang TJ. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Annu Rev Med*. 2016;67:261-272.
23. Kim SM, Lutsey PL, Michos ED. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Can Novel Measures of Vitamin D Status Improve Risk Prediction and Address the Vitamin D Racial Paradox? *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2017;11(1).
24. Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):89-100.
25. Ferreira RC. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares 2017 Direção-Geral da Saúde 2017.
26. Zhang R, Li B, Gao X, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):810-819.
27. Holmberg S, Rignell-Hydbom A, C HL, et al. High levels of vitamin D associated with less ischemic heart disease - a nested case-control study among rural men in Sweden. *Ann Agric Environ Med*. 2017;24(2):288-293.
28. Aljefree NM, Lee P, Alsaqqaf JM, et al. Association between Vitamin D Status and Coronary Heart Disease among Adults in Saudi Arabia: A Case-Control Study. *Healthcare (Basel)*. 2016;4(4).
29. Nargesi AA, Heidari B, Esteghamati S, et al. Contribution of vitamin D deficiency to the risk of coronary heart disease in subjects with essential hypertension. *Atherosclerosis*. 2016;244:165-171.

30. Sheerah HA, Eshak ES, Cui R, et al. Relationship Between Dietary Vitamin D and Deaths From Stroke and Coronary Heart Disease: The Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke*. 2018;49(2):454-457.
31. Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, et al. A Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2339-2346.
32. Aleksova A, Beltrami AP, Belfiore R, et al. U-shaped relationship between vitamin D levels and long-term outcome in large cohort of survivors of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016;223:962-966.
33. Harvey NC, D'Angelo S, Paccou J, et al. Calcium and Vitamin D Supplementation Are Not Associated With Risk of Incident Ischemic Cardiac Events or Death: Findings From the UK Biobank Cohort. *J Bone Miner Res*. 2018;33(5):803-811.
34. Baker CP, Kulkarni B, Radhakrishna KV, et al. Is the Association between Vitamin D and Cardiovascular Disease Risk Confounded by Obesity? Evidence from the Andhra Pradesh Children and Parents Study (APCAPS). *PLoS One*. 2015;10(6):e0129468.
35. Bislev LS, Langagergaard Rodbro L, Bech JN, et al. The effect of vitamin D3 supplementation on markers of cardiovascular health in hyperparathyroid, vitamin D insufficient women: a randomized placebo-controlled trial. *Endocrine*. 2018;62(1):182-194.
36. Tomson J, Hin H, Emberson 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).

37. Aslanabadi N, Jafaripor I, Sadeghi S, et al. Effect of Vitamin D in the Prevention of Myocardial Injury Following Elective Percutaneous Coronary Intervention: A Pilot Randomized Clinical Trial. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(2):144-151.
38. Seibert E, Lehmann U, Riedel A, et al. Vitamin D3 supplementation does not modify cardiovascular risk profile of adults with inadequate vitamin D status. *Eur J Nutr*. 2017;56(2):621-634.
39. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study : A Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*. 2017;2(6):608-616.
40. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44.
41. Carvalho LS, Sposito AC. Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: Are we ready for that? *Atherosclerosis*. 2015;241(2):729-740.
42. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res*. 2014;7:69-87.
43. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2014;114(2):379-393.
44. Weller RB. The health benefits of UV radiation exposure through vitamin D production or non-vitamin D pathways. Blood pressure and cardiovascular disease. *Photochem Photobiol Sci*. 2017;16(3):374-380.
45. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens*. 2018;24:9.
46. Legarth C, Grimm D, Wehland M, et al. The Impact of Vitamin D in the Treatment of Essential Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2).



47. Perez-Hernandez N, Aptilon-Duque G, Nostroza-Hernandez MC, et al. Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review. *Korean J Intern Med.* 2016;31(6):1018-1029.
48. 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):205-221.
49. Vimalleswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9):719-729.
50. Qi D, Nie XL, Wu S, et al. Vitamin D and hypertension: Prospective study and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174298.
51. Peng M, Chen S, Jiang X, et al. Dissociation between Low Vitamin D Level and Hypertension in Coal Mine Workers: Evidence from the Kailuan Study. *Intern Med.* 2016;55(10):1255-1260.
52. Forman JP, Scott JB, Ng K, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension.* 2013;61(4):779-785.
53. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, 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):745-754.
54. Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, et al. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol.* 2014;29(1):1-14.
55. Zaleski A, Panza G, Swales H, et al. High-Dose versus Low-Dose Vitamin D Supplementation and Arterial Stiffness among Individuals with Prehypertension and Vitamin D Deficiency. *Dis Markers.* 2015;2015:918968.

56. Gepner AD, Haller IV, Krueger DC, et al. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on arterial stiffness and aortic blood pressure in Native American women. *Atherosclerosis*. 2015;240(2):526-528.
57. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015;65(6):1195-1201.
58. Sluyter JD, Camargo CA, Jr., Stewart AW, 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).
59. Arora P, Song Y, Dusek J, et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation*. 2015;131(3):254-262.
60. Golzarand M, Shab-Bidar S, Koochakpoor G, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on blood pressure in adults: An updated meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(8):663-673.
61. Juonala M, Voipio A, Pahkala K, et al. Childhood 25-OH vitamin D levels and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1469-1476.
62. Raed A, Bhagatwala J, Zhu H, et al. Dose responses of vitamin D3 supplementation on arterial stiffness in overweight African Americans with vitamin D deficiency: A placebo controlled randomized trial. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188424.
63. Kendrick J, Andrews E, You Z, et al. Cholecalciferol, Calcitriol, and Vascular Function in CKD: A Randomized, Double-Blind Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9):1438-1446.

64. Salekzamani S, Babil AS, Mehralizadeh H, et al. The effects of vitamin D supplementation on proatherogenic inflammatory markers and carotid intima media thickness in subjects with metabolic syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Endocrine*. 2017;57(1):51-59.
65. Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, et al. Effect of Vitamin D on Endothelial Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Hypertens*. 2017;30(2):124-129.
66. de Vries MA, van der Meulen N, van de Geijn GM, et al. Effect of a Single Dose of Vitamin D3 on Postprandial Arterial Stiffness and Inflammation in Vitamin D-Deficient Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):992-1000.
67. Lee YH, Kweon SS, Choi JS, et al. Association of serum vitamin D and parathyroid hormone with subclinical atherosclerotic phenotypes: The Dong-gu Study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186421.
68. van Dijk SC, Sohl E, Oudshoorn C, et al. Non-linear associations between serum 25-OH vitamin D and indices of arterial stiffness and arteriosclerosis in an older population. *Age Ageing*. 2015;44(1):136-142.
69. Jamka M, Wozniewicz M, Walkowiak J, et al. The effect of vitamin D supplementation on selected inflammatory biomarkers in obese and overweight subjects: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2016;55(6):2163-2176.
70. D'Amore C, Marsico F, Parente A, et al. Vitamin D deficiency and clinical outcome in patients with chronic heart failure: A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(10):837-849.
71. Porto CM, Silva VL, da Luz JSB, et al. Association between vitamin D deficiency and heart failure risk in the elderly. *ESC Heart Fail*. 2018;5(1):63-74.

72. Witte KK, Byrom R, Gierula J, et al. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22):2593-2603.
73. Turrini F, Scarlini S, Giovanardi P, et al. Effects of Cholecalciferol Supplementation in Patients with stable heart failure and LOW vITamin D levels (ECSPLOIT-D): a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Minerva Cardioangiol.* 2017;65(6):553-562.
74. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, et al. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. *Eur Heart J.* 2017;38(29):2279-2286.
75. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(3):746-755.
76. Jiang WL, Gu HB, Zhang YF, et al. Vitamin D Supplementation in the Treatment of Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Cardiol.* 2016;39(1):56-61.
77. Sedky NK, Abdel Rahman MF, Hassanein SI, et al. Genetic Variants of CYP2R1 Are Key Regulators of Serum Vitamin D Levels and Incidence of Myocardial Infarction in Middle-Aged Egyptians. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(3):265-273.
78. Huang J, Wang Z, Hu Z, et al. Association between blood vitamin D and myocardial infarction: A meta-analysis including observational studies. *Clin Chim Acta.* 2017;471:270-275.
79. Separham A, Sohrabi B, Pourafkari L, et al. Vitamin D is a predictor of ST segment resolution and infarct size following thrombolysis in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017;45(4):324-332.

80. Aleksova A, Belfiore R, Carriere C, et al. Vitamin D Deficiency in Patients with Acute Myocardial Infarction: An Italian Single-Center Study. *Int J Vitam Nutr Res.* 2015;85(1-2):23-30.
81. Anastasi E, Suppa M, Viggiani V, et al. Serum 25-hydroxy vitamin D concentration in acute coronary syndrome. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(3):823-827.
82. Chen WR, Qian YA, Chen YD, et al. The effects of low vitamin D on coronary artery disease. *Heart Lung Circ.* 2014;23(4):314-319.
83. Jarrah MI, Mhaidat NM, Alzoubi KH, et al. The association between the serum level of vitamin D and ischemic heart disease: a study from Jordan. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:119-127.
84. Huang WL, Yang J, Yang J, et al. Vitamin D and new-onset atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hellenic J Cardiol.* 2018;59(2):72-77.
85. Demir M, Uyan U, Melek M. The effects of vitamin D deficiency on atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(1):98-103.
86. Ozcan OU, Gurlek A, Gursoy E, et al. Relation of vitamin D deficiency and new-onset atrial fibrillation among hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(4):307-312.
87. Cerit L, Ozcem B, Cerit Z, et al. Preventive Effect of Preoperative Vitamin D Supplementation on Postoperative Atrial Fibrillation. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018;33(4):347-352.
88. Zhang Z, Yang Y, Ng CY, et al. Meta-analysis of Vitamin D Deficiency and Risk of Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol.* 2016;39(9):537-543.

89. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. Mayo Clin Proc. 2013;88(4):394-409.

O autor declara que **não existe** qualquer tipo de **conflito de interesses**.

## ANEXOS

Tabela1: Características de ensaios clínicos incluídos				
Estudo (ano)	Número de doentes	Participantes	Intervenção	Resultados principais
<b>Arora e col. (2015)</b>	534	Indivíduos entre os 18 e os 50 anos de idade com níveis séricos de 25(OH)D ≤ 25 ng/ml e pressão arterial sistólica entre 120-159 mmHg.	4000 UI/dia <i>versus</i> 400 UI/dia de vitamina D3 por via oral durante 6 meses.	Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no <i>outcome</i> primário (alteração da pressão arterial sistólica média de 24 horas); -0,8 <i>versus</i> -1,6 mmHg no grupo de alta dose <i>versus</i> baixa dose; P = 0,71. Não houve evidência de associação entre a alteração da 25(OH)D e alteração da pressão arterial sistólica de 24 horas ao fim dos 6 meses (coeficiente de correlação de Spearman, -0,05, p = 0,34).
<b>Pilz e col. (2015)</b>	200	Pacientes com hipertensão arterial e níveis de 25(OH)D < 30 ng/ml	2800 UI/dia de vitamina D3 (n = 100) <i>versus</i> placebo (n = 100), durante 8 semanas.	O efeito médio do tratamento (intervalo de confiança de 95%) para a PA sistólica de 24 horas foi de -0,4 (-2,8 a 1,9) mmHg (p = 0,712). Os triglicéridos aumentaram significativamente no grupo da vitamina D (alteração média [intervalo de confiança de 95%], 17 [1-33] mg/dl; p = 0,013), mas nenhum outro efeito significativo foi observado para outros <i>outcomes</i> secundários.
<b>Witte e col. (2016)</b>	229	Indivíduos com insuficiência cardíaca crônica, secundária à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e deficiência de vitamina D (colecalfiferol <20 ng/ml)	1 ano de suplementação com vitamina D3, 4000 UI/dia <i>versus</i> placebo	Um ano de suplementação com vitamina D3 em altas doses não melhorou a distância de caminhada de 6 minutos, mas foi associada a uma melhoria significativa na função cardíaca (fração de ejeção do VE + 6,07% [intervalo de confiança de 95%]: 3,20 a 8,95 p <0,0001]; e reversão da remodelagem do VE (diâmetro diastólico final do VE -2,49 mm [IC 95%: -4,09 a -0,90; p = 0,002] e diâmetro sistólico final do VE -2,09 mm [IC 95%: -4,11 a -0,06 p = 0,043]).
<b>Borgi e col. (2017)</b>	93	Indivíduos não hipertensos, não diabéticos com IMC ≥ 25 e 25(OH)D ≤ 20 ng/ml	Ergocalciferol, 50000 unidades <i>versus</i> placebo, uma vez por semana, durante 8 semanas	A vasodilatação dependente do endotélio (VED) não se alterou significativamente em nenhum dos grupos: Grupo ergocalciferol (de 6,3 ± 3,6% no início para 6,1 ± 4,6% em 8 semanas; p = 0,78); placebo (7,9 ± 4,7% para 6,8 ± 4,7%; p = 0,17)
<b>Kendrick e col. (2017)</b>	128	Adultos com taxa de filtração glomerular entre 15 e 44 ml/min e nível sérico de 25(OH)D <30 ng/ml	Colecalciferol oral, 2000 UI/dia, ou calcitriol, 0,5 mg/dia, durante 6 meses	Não houve diferenças significativas entre os grupos no início do estudo. Após 6 meses, nem o tratamento com calcitriol nem colecalfiferol resultou numa melhoria significativa na dilatação mediada por fluxo. Os níveis de 25(OH)D aumentaram significativamente no grupo colecalfiferol comparado com o grupo calcitriol (colecalfiferol: 11,0 ± 9,5 ng/ml; calcitriol: -0,8 ± 4,8 ng/ml; p <0,001). Os níveis da PTH diminuíram significativamente no grupo calcitriol em comparação com o grupo colecalfiferol (mediana [intervalo interquartil]; calcitriol: -22,1 [-48,7-3,5] pg/ml; colecalfiferol: -0,3 [-22,6-16,9] pg / ml; p = 0,004).

<b>Raed e col. (2017)</b>	70	Afro-americanos entre os 13 e os 45 anos com excesso de peso e com níveis séricos de 25(OH)D ≤ 20 ng/ml	Suplementação oral de 600 UI/dia (n = 17); 2000 UI/dia (n = 18); 4000 UI/dia (n = 18) de vitamina D3 <i>versus</i> placebo (n = 17) durante 16 semanas.	A suplementação com vitamina D3 demonstrou um aumento dose-resposta nas concentrações séricas de 25(OH)D entre os grupos (p <0,01). Uma tendência linear descendente significativa foi observada para a velocidade de onda de pulso (VOP) carotídeo-femoral (p <0,01), uma vez que as mudanças médias na VOP carotídeo-femoral nos quatro grupos de tratamento foram de 0,13 m/s (IC 95%: -0,24, 0,51 m/s) para placebo; 0,02 m/s (IC 95%: -0,34, 0,38 m/s) para o grupo 600 UI/dia; -0,11 m/s (IC 95%: -0,50, 0,27 m / s) para as 2000 UI/dia e -0,70 m/s (IC 95%: -1,07, -0,32 m/s) para o grupo de 4000 UI/dia. Os achados foram semelhantes para a VOP carotídeo-radial (p = 0,03),
<b>Salekzamani e col. (2017)</b>	80	Indivíduos com síndrome metabólica	Vitamina D (50000 UI/semana) <i>versus</i> placebo durante 16 semanas	O tratamento com vitamina D reduziu o nível de IL-6 após 16 semanas (p = 0,027). Em comparação com a linha de base, os níveis de VCAM-1 e E-selectina diminuíram significativamente em indivíduos tratados com vitamina D; no entanto, não houve diferenças significativas entre os dois grupos. Nenhum efeito da suplementação de vitamina D foi observado na espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum nem na concentração de PCR de alta sensibilidade (p > 0,05).
<b>Scragg e col. (2017)</b>	5108	Adultos residentes em Auckland, Nova Zelândia, com idades entre 50 e 84 anos	Vitamina D3, dose inicial de 200000 UI e, um mês depois, doses mensais de 100000 UI (n = 2556) <i>versus</i> placebo (n = 2552), durante uma mediana de 3,3 anos (intervalo de 2,5 a 4,2 anos)	Não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo que recebeu vitamina D <i>versus</i> placebo no desenvolvimento de DCV ( <i>outcome</i> primário). O desenvolvimento de DCV ocorreu em 303 participantes (11,8%) no grupo da vitamina D e 293 participantes (11,5%) no grupo placebo; “ <i>hazard ratio</i> ” de 1,02 (IC 95%, 0,87-1,20). Resultados semelhantes foram observados nos participantes com deficiência de vitamina D, relativamente aos <i>outcomes</i> secundário (EAM, angina, insuficiência cardíaca, hipertensão, arritmias, aterosclerose, acidente vascular cerebral e trombose venosa).
<b>Seibert e col. (2017)</b>	105	Indivíduos entre os 20 e os 71 anos, aparentemente saudáveis	Dose diária de 20 µg de vitamina D3 (n = 54) <i>versus</i> placebo (n = 51), durante 12 semanas.	Pressão arterial, frequência cardíaca, concentrações de renina, aldosterona, lípidos séricos e marcadores de calcificação vascular e variáveis hematológicas, como monócitos pró-inflamatórios permaneceram inalterados com a suplementação de vitamina D3, embora a 25(OH)D sérica tenha aumentado de 38 ± 14 para 73 ± 16 nmol/L na 12ª semana. Os grupos placebo e vitamina D não diferiram no risco cardiovascular final.
<b>Sluyter e col. (2017)</b>	517	Adultos com idades entre 50-84 anos	Vitamina D3 200000 UI (dose inicial), seguida de, 1 mês depois, doses mensais de 100000 UI (n = 256) durante 1,1 anos <i>versus</i> placebo (n = 261)	Apesar de pequenas alterações não significativas dos parâmetros hemodinâmicos ( <i>outcome</i> primário) na amostra total, observaram-se mudanças consistentemente favoráveis entre os 150 participantes com deficiência de vitamina D (<50 nmol/l) no início do estudo. Neste subgrupo, as alterações médias no grupo da vitamina D (n = 71) <i>versus</i> grupo placebo (n = 79) foram de -5,3 mmHg (95% intervalo de confiança [IC], -11,8 a 1,3) para a PA sistólica braquial (p = 0,11); -2,8 mmHg (IC 95%, -6,2 a 0,7) para PA diastólica braquial (p = 0,12); -7,5 mmHg (95% IC, -14,4 a -0,6) para PA



				sistólica aórtica ( $p = 0,03$ ); $-5,7$ mmHg (95% CI, $-10,8$ a $-0,6$ ) para o índice de aumento ( $p = 0,03$ ); $-0,3$ m/s (95% CI, $-0,6$ a $-0,1$ ) para a velocidade da onda de pulso ( $p = 0,02$ ).
<b>Tomson e col. (2017)</b>	305	Idosos residentes no Reino Unido	Vitamina D 4000 UI/dia <i>versus</i> vitamina D 2000 UI/dia <i>versus</i> placebo, durante 12 meses	Concentrações médias de 25(OH)D no plasma aumentaram para 137, 102, e 53 nmol/l após 12 meses nos participantes que receberam 4000 UI/dia, 2000 UI/dia e placebo, respectivamente. Não houve efeitos significativos nos níveis médios de pressão arterial, frequência cardíaca ou rigidez arterial aos 6 ou 12 meses, nem em quaisquer medidas ecocardiográficas aos 12 meses.
<b>Zittermann e col. (2017)</b>	400	Pacientes com insuficiência cardíaca e níveis de 25OHD <75 nmol/l	4000 UI de vitamina D diariamente <i>versus</i> placebo durante 3 anos	Não houve diferenças significativas na mortalidade entre os dois grupos; HR de 1,09 [intervalo de confiança de 95% (CI): 0,69-1,71; $p = 0,726$ ]. A necessidade de suporte circulatório mecânico foi superior no grupo que recebeu vitamina D; HR: 1,96 (IC 95%: 1,04-3,66); $p = 0,031$ ]. Outros <i>outcomes</i> secundários foram semelhantes entre os grupos.
<b>Aslanabadi e col. (2018)</b>	99	Pacientes internados para intervenção coronária percutânea eletiva (ICP)	Vitamina D ( $n = 52$ ), 300 000UI por via oral 12 horas antes da ICP <i>versus</i> placebo ( $n = 47$ ).	No grupo da vitamina D, a diferença média na CK-MB entre 8 e 24 horas foi significativamente menor ( $p = 0,048$ ). A diferença média na PCR foi significativamente menor no grupo da vitamina D ( $p = 0,045$ ).
<b>Bislev e col. (2018)</b>	81	Mulheres saudáveis na pós-menopausa com hiperparatireoidismo secundário e níveis de (25 (OH) D) <50 nmol/l	12 semanas de tratamento com vitamina D3, 2800 UI/dia, <i>versus</i> placebo	Comparado ao placebo, o tratamento com vitamina D3 aumentou significativamente os níveis plasmáticos de 25(OH)D e 1,25(OH) <sub>2</sub> D em 230% (IC 95%: 189-272%) e 58% (190-271%), respectivamente. Comparado ao placebo, o tratamento com vitamina D3 aumentou os níveis plasmáticos de lipoproteínas de alta densidade (HDL) em 4,6% (0,12-9,12%), não interferindo com os restantes marcadores de saúde cardiovascular (alterações no SRAA plasmático, hemoglobina, pressão arterial, rigidez vascular, frequência cardíaca e condutividade cardíaca).
<b>Cerit e col. (2018)</b>	136	Pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com insuficiência ( $n = 80$ ) e deficiência ( $n = 56$ ) de vitamina D	Vitamina D3 (colecalfiferol), 50000 UI, 48 horas antes da cirurgia, <i>versus</i> placebo	Embora o desenvolvimento de fibrilhação auricular no pós-operatório (FAPO) não tenha sido significativamente diferente entre os grupos de tratamento e controle em pacientes com insuficiência de vitamina D (31% vs. 33% $p = 0,538$ ), houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação ao desenvolvimento de FAPO em pacientes com deficiência de vitamina D (18 % vs. 29% $p = 0,02$ ).
<b>Manson e col. (2019)</b>	25871	Homens com idade $\geq 50$ anos e mulheres com idade $\geq 55$ anos	Vitamina D3 (colecalfiferol), 2000 UI/dia, <i>versus</i> placebo	Evento cardiovascular major em 396 participantes do grupo da vitamina D e em 409 do grupo placebo ("hazard ratio" de 0,97, com intervalo de confiança de 95% de 0,85 a 1,12; $p=0.69$ ).

# Normas de publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

A Revista Portuguesa de Cardiologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, é uma publicação científica internacional destinada ao estudo das doenças cardiovasculares.

Publica artigos em português na sua edição em papel e em português e inglês na sua edição online, sobre todas as áreas da Medicina Cardiovascular. Se os artigos são publicados apenas em inglês, esta versão surgirá simultaneamente em papel e online. Inclui regularmente artigos originais sobre investigação clínica ou básica, revisões temáticas, casos clínicos, imagens em cardiologia, comentários editoriais e cartas ao editor. Para consultar as edições online deverá aceder através do link [www.revportcardiol.org](http://www.revportcardiol.org).

Todos os artigos são avaliados antes de serem aceites para publicação por peritos designados pelos Editores (peer review). A submissão de um artigo à Revista Portuguesa de Cardiologia implica que este nunca tenha sido publicado e que não esteja a ser avaliado para publicação noutra revista.

Os trabalhos submetidos para publicação são propriedade da Revista Portuguesa de Cardiologia e a sua reprodução total ou parcial deverá ser convenientemente autorizada. Todos os autores deverão enviar a Declaração de Originalidade, conferindo esses direitos à RPC, na altura em que os artigos são aceites para publicação.

## Envio de manuscritos

Os manuscritos para a Revista Portuguesa de Cardiologia são enviados através do link <http://www.ees.elsevier.com/repc>. Para enviar um manuscrito, é apenas necessário aceder ao referido link e seguir todas as instruções que surgem.

## Responsabilidades Éticas

Os autores dos artigos aceitam a responsabilidade definida pelo Comité Internacional dos Editores das Revistas Médicas (consultar [www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Os trabalhos submetidos para publicação na Revista Portuguesa de Cardiologia devem respeitar as recomendações internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, revista recentemente) e com animais de laboratório (Sociedade Americana de Fisiologia). Os estudos aleatorizados deverão seguir as normas CONSORT.

## Informação sobre autorizações

A publicação de fotografias ou de dados dos doentes não devem identificar os mesmos. Em todos os casos, os autores devem apresentar o consentimento escrito por parte do doente que autorize a sua publicação, reprodução e divulgação em papel e na Revista Portuguesa de Cardiologia. Do mesmo modo os autores são responsáveis por obter as respectivas autorizações para reproduzir na Revista Portuguesa de Cardiologia todo o material (texto, tabelas ou figuras) previamente publicado. Estas autorizações devem ser solicitadas ao autor e à editora que publicou o referido material.

## Conflito de interesses

Cada um dos autores deverá indicar no seu artigo se existe ou não qualquer tipo de Conflito de Interesses.

## Declaração de originalidade

O autor deverá enviar uma declaração de originalidade. Ver anexo I

## Protecção de dados

Os dados de carácter pessoal que se solicitam vão ser tratados num ficheiro automatizado da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) com a finalidade de gerir a publicação do seu artigo na Revista Portuguesa de Cardiologia (RPC). Salvo indique o contrário ao enviar o artigo, fica expressamente autorizado que os dados referentes ao seu nome, apelidos, local de trabalho e correio electrónico sejam publicados na RPC, bem como no portal da SPC ([www.spc.pt](http://www.spc.pt)) e no portal online [www.revportcardiol.org](http://www.revportcardiol.org), com o intuito de dar a conhecer a autoria do artigo e de possibilitar que os leitores possam comunicar com os autores.

## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Todos os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas de publicação. Pressupõe-se que o primeiro autor é o responsável pelo cumprimento das normas e que os restantes autores conhecem, participam e estão de acordo com o conteúdo do manuscrito.

### I. Artigos Originais

Apresentação do documento:

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas em português e em inglês; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional).

### Primeira página

Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.

Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)

Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.

Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.

Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).

### Resumo estruturado

O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes: a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida).

Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês. Deverão ser preferencialmente seleccionadas a partir da lista publicada na Revista Portuguesa de Cardiologia, oriundas do Medical Subject

Headings (MeSH) da National Library of Medicine, disponível em: [www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).

O resumo e as palavras-chave em inglês devem ser apresentados da mesma forma.

### Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

As abreviaturas das unidades de medida são as recomendadas pela RPC (ver Anexo II).

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

### Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato 'superscript', de acordo com a ordem de entrada no texto.

As referências bibliográficas não incluem comunicações pessoais, manuscritos ou qualquer dado não publicado. Todavia podem estar incluídos, entre parêntesis, ao longo do texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

As revistas médicas são referenciadas com as abreviaturas utilizadas pelo Index Medicus: List of Journals Indexed, tal como se publicam no número de Janeiro de cada ano. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch\\_help.html#journalLists](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#journalLists).

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.

**Revista médica:** Lista de todos os autores. Se o número de autores for superior a três, incluem-se os três primeiros, seguidos da abreviatura latina et al. Exemplo:

17. Sousa PJ, Gonçalves PA, Marques H et al. Radiação na AngioTC cardíaca; preditores de maior dose utilizada e sua redução ao longo do tempo. *Rev Port cardiol*, 2010; 29:1655-65

**Capítulo em livro:** Autores, título do capítulo, editores, título do livro, cidade, editora e páginas. Exemplo:

23. Nabel EG, Nabel GJ. Gene therapy for cardiovascular disease. En: Haber E, editor. *Molecular cardiovascular medicine*. New York: Scientific American 1995. P79-96.

Livro: Cite as páginas específicas. Exemplo:

30. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Mansel Dekker; 1993. P.33.

**Material electrónico:** Artigo de revista em formato electrónico. Exemplo:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts it an advisory role. *Am J Nurs*. [serie na internet.] 2002 Jun citado 12 Ago 2002;102(6): [aprox. 3] p. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

.A Bibliografia será enviada como texto regular, nunca como nota de rodapé. Não se aceitam códigos específicos dos programas de gestão bibliográfica.

### 1. Figuras

As figuras correspondentes a gráficos e desenhos são enviadas no formato TIFF ou JPEG de preferência, com uma resolução nunca inferior a 300 dpi e utilizando o negro para linhas e texto. São alvo de numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

• A grafia, símbolos, letras, etc. deverão ser enviados num tamanho que, ao ser reduzido, os mantenha claramente legíveis. Os detalhes especiais deverão ser assinalados com setas contrastantes com a figura.

• As legendas das figuras devem ser incluídas numa folha aparte. No final devem ser identificadas as abreviaturas empregues por ordem alfabética.

• As figuras não podem incluir dados que dêem a conhecer a proveniência do trabalho ou a identidade do paciente. As fotografias das pessoas devem ser feitas de maneira que estas não sejam identificadas ou incluir-se-á o consentimento por parte da pessoa fotografada.

### Tabelas

São identificadas com numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

Cada tabela será escrita a espaço duplo numa folha aparte.

• Incluem um título na parte superior e na parte inferior são referidas as abreviaturas por ordem alfabética.

• O seu conteúdo é auto-explicativo e os dados que incluem não figuram no texto nem nas figuras.

### 2. Cartas ao Editor

Devem ser enviadas sob esta rubrica e referem-se a artigos publicados na Revista. Serão somente consideradas as cartas recebidas no prazo de oito semanas após a publicação do artigo em questão.

• Com espaço duplo, com margens de 2,5 cm.

• O título (em português e em inglês), os autores (máximo quatro), proveniência, endereço e figuras devem ser especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

• Não podem exceder as 800 palavras.

• Podem incluir um número máximo de duas figuras. As tabelas estão excluídas.

### 3. Casos Clínicos

Devem ser enviados sob esta rubrica.

• A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

• O título (em português e em inglês) não deve exceder 10 palavras

Os autores (máximo oito) proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

O texto explicativo não pode exceder 3.000 palavras e contem informação de maior relevância. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

Contêm um número máximo de 4 figuras e pode ser enviado material suplementar, como por exemplo videoclips.

### 4. Imagens em Cardiologia

• A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

• O título (em português e em inglês) não deve exceder oito palavras

• Os autores (máximo seis), proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

• O texto explicativo não pode exceder as 250 palavras e contem informação de maior relevância, sem referências bibliográficas. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

• Contêm um número máximo de quatro figuras.

### 5. Material adicional na WEB

A Revista Portuguesa de Cardiologia aceita o envio de material electrónico adicional para apoiar e melhorar a apresentação da sua investigação científica. Contudo, unicamente se considerará para publicação o material electrónico adicional directamente relacionado com o conteúdo do artigo e a sua aceitação final dependerá do critério do Editor. O material adicional aceite não será traduzido e publicar-se-á electronicamente no formato da sua recepção.

Para assegurar que o material tenha o formato apropriado recomendamos o seguinte:

	Formato	Extensão	Detalhes
Texto	Word	.doc ou docx	Tamanho máximo 300 Kb
Imagem	JPG	.jpg	Tamanho máximo 10MB
Audio	MP3	.mp3	Tamanho máximo 10MB
Video	WMV	.wmv	Tamanho máximo 30MB

## ANEXO I DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

Ref.<sup>a</sup> .....

Título .....

.....

.....

do qual sou autor ou c/autor.

Declaro ainda que presente manuscrito é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação e cedo a inteira propriedade à Revista Portuguesa de Cardiologia, ficando a sua reprodução, no todo ou em parte, dependente de prévia autorização dos editores.

Nome dos autores:

.....

.....

.....

Assinaturas:

Os autores deverão submeter o material no formato electrónico através do EES como arquivo multimédia juntamente com o artigo e conceber um título conciso e descritivo para cada arquivo.

Do mesmo modo, este tipo de material deverá cumprir também todos os requisitos e responsabilidades éticas gerais descritas nessas normas.

O Corpo Redactorial reserva-se o direito de recusar o material electrónico que não julgue apropriado.

## ANEXO II

Símbolos, abreviaturas de medidas ou estatística

Designação	Português	Inglês
Ampere	A	A
Ano	ano	yr
Centímetro quadrado	cm <sup>2</sup>	cm <sup>2</sup>
Contagens por minuto	cpm	cpm
Contagens por segundo	cps	cps
Curie	Ci	Ci
Electrocardiograma	ECG	ECG
Equivalente	Eq	Eq
Grau Celsius	°C	°C
Gramma	g	g
Hemoglobina	Hb	Hb
Hertz	Hz	Hz
Hora	h	h
Joule	J	J
Litro	L ou l	l ou L
Metro	m	m
Minuto	min	min
Molar	M	M
Mole	mol	mol
Normal (concentração)	N	N
Ohm	Ω	Ω
Osmol	osmol	osmol
Peso	peso	WT
Pressão parcial de CO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>
Pressão parcial de O <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>
Quilograma	kg	kg
Segundo	s	sec
Semana	Sem	Wk
Sistema nervoso central	SNC	CNS
Unidade Internacional	UI	IU
Volt	V	V
Milivolt	mV	mV
Volume	Vol	Vol
Watts	W	W

### Estatística:

Coefficiente de correlação	r	r
Desvio padrão (standard)	DP	SD
Erro padrão (standard) da média	EPM	SEM
Graus de liberdade	gl	df
Média	x	x
Não significativa	NS	NS
Número de observações	n	n
Probabilidade	p	p
Teste «t» de Student	teste t	t test