

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
TABELAS E FIGURAS.....	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
MATERIAL E MÉTODOS.....	8
DESENVOLVIMENTO	9
Suplementos de Cálcio na prática clínica.....	9
Cálcio e Risco Cardiovascular	10
Suplementos de Cálcio e Pressão Arterial.....	11
Suplementos de Cálcio e Calcificação Vascular	13
Suplementos de Cálcio e Lípidos.....	15
Suplementos de Cálcio e Enfarte Agudo do Miocárdio	16
Suplementos de Cálcio e Acidente Vascular Cerebral.....	21
Suplementos de Cálcio e Mortalidade	22
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

LISTA DE ABREVIATURAS

RCTs – *Randomized controlled trials*

RAA – *Renin-angiotensin-aldosterone system*

VSMC – *Vascular smooth muscle cell*

OPG – *Osteoprotegerin*

LDL – *Low density lipoprotein*

WHI – *Women's Health Initiative*

WHI CaD - *Women's Health Initiative Calcium and Vitamin D Trial*

HDL – *High density lipoprotein*

DIN-LINK – *Doctor's Independent Network database*

TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 - Potenciais mecanismos de ação dos níveis de cálcio circulantes a nível cardiovascular.....9

Tabela 1 - Alterações no perfil lipídico dos doentes que receberam tratamento com cálcio e vitamina D.....13

Gráfico 1 - Risco relativo de ocorrência de enfarte agudo do miocárdio nas participantes do WHI CaD.....16

Gráfico 2 - Risco relativo de internamento ou morte por evento cardiovascular em mulheres que tomam suplementos de cálcio.....19

RESUMO

As guidelines atuais recomendam a ingestão de cerca de 1200 g de cálcio por dia em indivíduos com idade superior a 50 anos. Frequentemente, esta quantidade só é conseguida recorrendo a suplementos de cálcio, daí a sua popularidade na prevenção e terapêutica da osteoporose. Durante muitos anos os suplementos de cálcio foram considerados seguros e eficazes, contudo, recentemente questionou-se a sua relação com o aumento do risco cardiovascular. A problemática surgiu em 2008, com uma meta-análise de 11 RCTs, que relatou um aumento do risco de enfarte agudo do miocárdio de cerca de 20% em indivíduos que administravam de suplementos de cálcio. Este estudo levou a outras investigações, com resultados divergentes, sendo que a sua maioria não encontrou nos efeitos adversos cardiovasculares estatisticamente significativos. Apesar de alguns estudos revelarem um aumento de risco cardiovascular considerável associado aos suplementos de cálcio, há uma falta de consenso que leva à necessidade de investigação.

Este artigo de revisão foi realizado com o objetivo de dar a conhecer a informação mais recente acerca dos potenciais efeitos cardiovasculares dos suplementos de cálcio, com foco na pressão arterial, lípidos, calcificação vascular, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade. Recorremos a estudos observacionais e prospetivos, RCTs e meta-análises, através de pesquisa na base de dados eletrónica *PUBMED*.

PALAVRAS-CHAVE: Suplementos de Cálcio, Risco Cardiovascular, Calcificação Vascular, Enfarte Agudo do Miocárdio, Mortalidade, Idoso.

ABSTRACT

Current guidelines recommend adequate intakes of calcium of 1200 g per day in individuals aged more than 50 years old. Usually, this amount is only possible by taking calcium supplements, and for that reason, they got so popular in prevention and treatment of osteoporosis. For a long time, calcium supplements were considered safe and effective, however, recently, concern was raised on their association with an increase of cardiovascular risk. The problem arose in 2008 with a meta-analysis of 11 RCTs, which reported an increased risk of 20% of myocardial infarction in individuals taking calcium supplements. This study led to further investigation, and several other studies showed different results, since most of them did not find statistically significant cardiovascular adverse effects.

Although some studies demonstrated a considerable increased risk of myocardial infarction, there is lack of consensus, leading to the need of future research on this matter.

The aim of this review article is to provide the most recent information about the possible cardiovascular effects of calcium supplementation, focusing on blood pressure, lipids, vascular calcification, myocardial infarction, stroke and mortality. Data was obtained from *PUBMED* database.

KEYWORDS: Calcium Supplements, Cardiovascular Risk, Vascular Calcification, Myocardial Infarction, Mortality, Elderly.

INTRODUÇÃO

É universalmente aceite que a ingestão de quantidades adequadas de cálcio é essencial para o desenvolvimento e preservação da saúde óssea, particularmente nas crianças e idosos.¹ Este mineral é dos mais abundantes no corpo humano, sendo que o organismo de um adulto com peso médio relativamente à sua idade contém cerca de 1000g de cálcio, 99% dos quais estão sob a forma de cristais de hidroxiapatite [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$]. Estes cristais têm um papel preponderante nas funções mecânicas e de suporte do osso, bem como na manutenção de valores normais de calcemia.² O cálcio é também necessário para que se cumpram inúmeras funções biológicas, como a contração muscular, tónus vascular, transmissão nervosa e várias reações mediadas por enzimas.¹ Aproximadamente 10g de cálcio são filtrados diariamente pelos rins, 98% dos quais são reabsorvidos. Quando a ingestão de cálcio através da dieta ou de suplementos não é suficiente, há um aumento da calcemia compensatório por reabsorção óssea, podendo aumentar o risco de fratura.³

A US National Academy of Sciences recomenda a ingestão dietética de 1200 mg de cálcio por dia a indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 50 anos. Entretanto, guidelines europeias aconselham 800 mg diários de cálcio a mulheres com idades entre os 50 e os 65 anos. Contudo, a dieta não contém frequentemente estes valores, sendo o consumo diário de cálcio pelo idoso muitas vezes inferior a 600 mg por dia.⁴ Os laticínios são a fonte preferida, uma vez que são absorvidos eficazmente. Por sua vez, os suplementos são uma alternativa para os indivíduos que não conseguem obter as quantidades necessárias através da dieta.¹

A administração de suplementos de cálcio deve ser considerada em doentes com osteopenia ou osteoporose, mulheres na peri ou pós-menopausa, mulheres que amamentam, mulheres com amenorreia, vegetarianos, intolerantes à lactose, doentes que fazem corticoterapia oral de longa duração ou terapêuticas imunossupressoras.⁵

Nos anos 60/70 os suplementos de cálcio começaram a ser utilizados com frequência, sendo que o fato de não existirem terapias claramente eficazes para a osteoporose contribuiu para a sua popularidade.⁶ Contudo, segundo ensaios controlados e randomizados, existe atualmente evidência de que os suplementos de cálcio têm um baixo efeito positivo na densidade mineral óssea, e reduzem o risco total de fratura apenas 10%, tendo sido colocada a hipótese de aumentarem o risco de fratura da anca.⁷

Foi na década de 60 que surgiu o conceito de que os suplementos de cálcio teriam impacto a nível cardiovascular, sugerindo um efeito benéfico na colesterolemia, bem como uma diminuição das pressões arteriais sistólica e diastólica em 1 a 2 mmHg.⁸ Quando consumido em grandes quantidades, o cálcio liga-se a ácidos gordos e ácidos biliares no intestino, formando um precipitado insolúvel, que leva à diminuição da absorção dos mesmos, diminuindo os níveis de colesterol no sangue. O cálcio também diminui a atividade do sistema renina-angiotensina e reduz o tónus do músculo liso vascular, contribuindo para a redução da pressão arterial.¹

Estudos observacionais verificaram a inexistência de relação entre o cálcio proveniente da dieta e aumento risco cardiovascular.⁶ No entanto, estudos recentes propuseram a relação entre a administração de suplementos de cálcio e o aumento de eventos cardiovasculares.⁹

Dado que as doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morte no nosso país, consideramos relevante aprofundar o nosso conhecimento nesta matéria, principalmente porque estes suplementos são tomados por uma percentagem significativa da população, e grande parte desta terá comorbilidades a nível cardiovascular.

No presente trabalho, pretendemos efetuar uma revisão da informação atualmente disponível sobre a possível associação entre suplementos de cálcio e risco cardiovascular, evidenciando as conclusões dos estudos e ensaios clínicos controlados e randomizados já realizados.

MATERIAIS E MÉTODOS

O material bibliográfico utilizado para a realização deste artigo de revisão foi obtido através de pesquisa na base de dados eletrónica *PUBMED*, entre maio e agosto de 2014. Foram utilizadas as palavras-chave “suplementos de cálcio”, “risco cardiovascular”, “calcificação vascular”, “enfarte agudo do miocárdio”, “mortalidade” e “idoso”. Os artigos incluídos foram publicados entre 2007 e 2014. A pesquisa restringiu-se a artigos de língua inglesa e portuguesa.

Os estudos escolhidos tiveram como participantes indivíduos de ambos os sexos ou apenas do sexo feminino ou masculino, com idade superior a 40 anos. Foram eliminados os ensaios em que os participantes sofressem de uma doença sistémica relevante, que não a osteoporose.

DESENVOLVIMENTO

Suplementos de Cálcio na Prática Clínica

A absorção intestinal de cálcio e a sua reabsorção tubular renal diminuem gradualmente com a idade; deste modo, quantidades maiores devem ser ingeridas a partir dos 50 anos.³ Com base em guidelines europeias e americanas, a ingestão diária de cálcio deve estar ente 800 a 1200 mg, no contexto de prevenção da osteoporose e de fracturas osteoporóticas.⁴ Estes valores podem ser atingidos através da dieta, recorrendo a laticínios (leite, iogurtes, queijo) ou, se necessário, suplementos de cálcio.¹⁰ Segundo a Direção Geral de Saúde, os valores recomendados para a ingestão diária de cálcio são variáveis, visto que a quantidade de cálcio ingerida difere muito entre populações de diferentes países.¹¹ A dieta deve ser o método preferido para a obtenção de cálcio, porém, se o doente consumir menos de 800 mg diários de alimentos ricos em cálcio, a suplementação deve ser considerada. No caso de não serem consumidos quaisquer laticínios, o doente deve recorrer à suplementação de cálcio.¹⁰

Os suplementos de cálcio são administrados sobretudo a indivíduos com elevado risco de fratura, incluindo os que já sofreram uma fratura, particularmente vertebral ou da anca, e os que têm uma probabilidade elevada de que tal aconteça nos 10 anos subsequentes. Na prática clínica atual, é comum a avaliação do risco de fratura nas mulheres que se encontram no período pós-menopausa e nos idosos em geral, recorrendo a uma ferramenta disponibilizada pela OMS e ajustada às diferentes populações – “Who Fracture Risk Assessment Tool” (FRAX[®]).⁹

A Direção Geral de Saúde recomenda a toma de suplementos de cálcio a todas as pessoas com idade superior a 65 anos, pelo seu risco acrescido de fratura, bem como a mulheres mais jovens com risco de osteopenia aumentado. Os suplementos de cálcio devem ser associados a suplementos de vitamina D, e a dose depende da ingestão basal, variando entre 1000 mg

1200 mg por dia. Podem surgir efeitos adversos gastro-intestinais, como diarreia, obstipação, flatulência, epigastralgias e náuseas.¹¹

Quanto à escolha do suplemento, existem quatro opções: carbonato de cálcio, citrato de cálcio, acetato e gluconato de cálcio. A administração é oral, variando a sua forma. Estão disponíveis comprimidos, cápsulas, comprimidos para mastigar, comprimidos orodispersíveis e comprimidos efervescentes.⁵

O citrato de cálcio tem uma absorção 24% superior em comparação com o carbonato de cálcio, provavelmente devido à sua maior dissolução no íleo, onde 65% de todo o cálcio é absorvido.¹⁰ Contudo, um estudo recente de *Wang et al.* em mulheres saudáveis no período pós-menopausa concluiu que uma única toma diária de carbonato de cálcio efervescente tem maior biodisponibilidade e uma absorção mais rápida do que uma toma única diária de citrato de cálcio em comprimidos.⁵

A administração dos suplementos de cálcio não deve ser feita em jejum, pois há o risco de hipercalemia transitória, que poderá estar associada a eventos cardiovasculares. Como prevenção, os suplementos devem ser tomados após as refeições.⁹

É de salientar a importância da co-administração de vitamina D, uma vez que esta aumenta a absorção intestinal de cálcio, administrando uma dose diária mínima de 800 UI em associação com o suplemento de cálcio.¹⁰

Cálcio e Risco Cardiovascular

A problemática surgiu em 2008 com o RCT de *Bolland et al.*, preocupando médicos e doentes. Este estudo documentou a associação entre a administração de suplementos de cálcio e o aumento do risco de enfarte agudo do miocárdio. Foram avaliadas mulheres idosas saudáveis, que ingeriam em média, 860 mg de cálcio por dia, através da dieta. Foram

divididas em 2 grupos, sendo que metade recebeu, para além da dieta, 1000 mg de suplemento de cálcio, e as restantes receberam placebo. O RCT teve um período de duração de 5 anos.¹⁰

Após a publicação deste estudo, outros investigadores tentaram perceber esta associação, e averiguar o efeito dos suplementos de cálcio, tanto ao nível das artérias coronárias, como da pressão arterial, colesterolemia, possível aumento do risco de acidente vascular cerebral e calcificação vascular. Foram descritos mecanismos que hipoteticamente podem relacionar os níveis séricos de cálcio com a doença cardiovascular (Figura 1).¹²

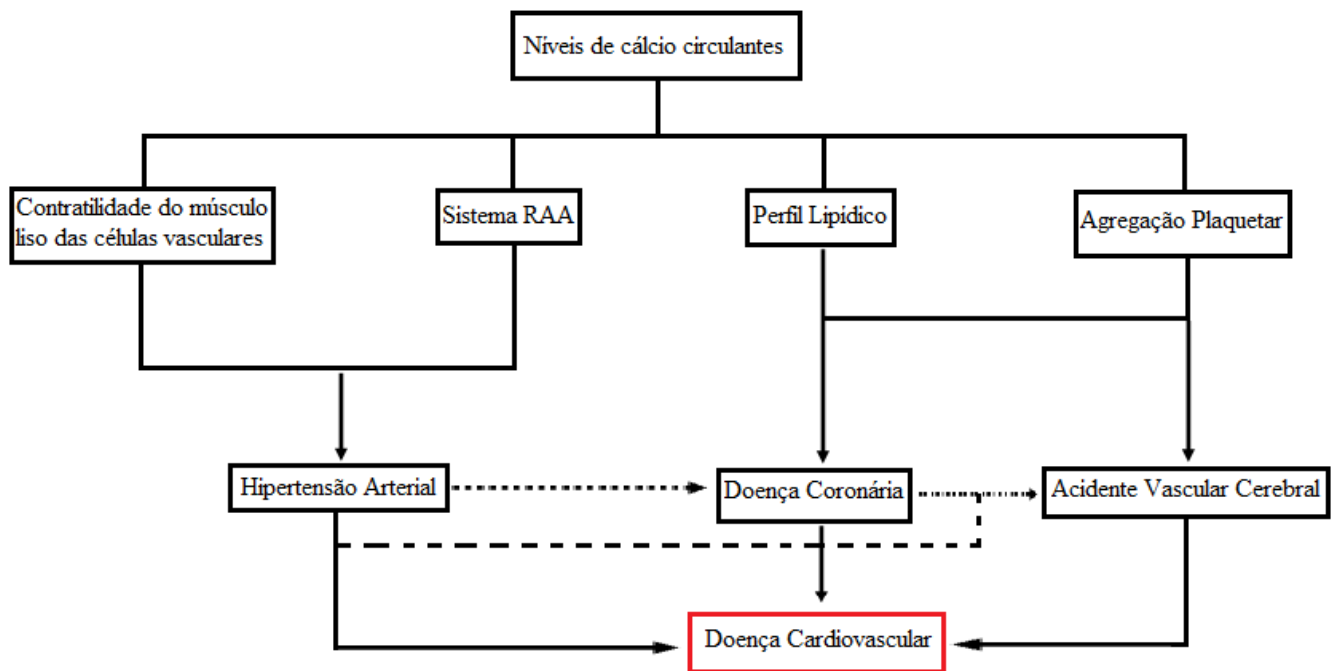


Figura 1 – Potenciais mecanismos de ação dos níveis de cálcio circulantes a nível cardiovascular.¹²

Suplementos de Cálcio e Pressão Arterial

Estão descritos alguns mecanismos pelos quais a administração de suplementos de cálcio pode influenciar a pressão arterial. O cálcio controla a contração das células musculares lisas vasculares (VSMC), funcionando como um modulador da resistência vascular periférica. A

cálcio ATPase (PMCA1 ou ATP2B1), o canal de sódio/cálcio e a TRPC6 são proteínas de transporte de cálcio, e estão envolvidas no controlo da contractilidade das VSMC. O cálcio extracelular ionizado inibe a secreção de renina, devido à interação com um receptor no aparelho justaglomerular.¹²

Todavia, a relação entre a ingestão de cálcio e os níveis de pressão arterial continua por esclarecer. Na década de 60 foi sugerido um efeito de diminuição das pressões arteriais sistólica e diastólica em 1 a 2 mmHg, porém, estudos mais recentes revelam outros resultados. O *Women's Health Initiative study* (WHI CaD), revelou não existir diferença significativa nas pressões arteriais sistólica e diastólica entre o grupo de tratamento com suplemento de cálcio e o grupo controlo, ao longo de 7 anos de follow-up. Este estudo incluiu apenas mulheres na pós-menopausa, com administração simultânea de suplementos de cálcio e vitamina D, não havendo redução da pressão arterial ou aumento do risco de hipertensão.¹³

Em 2006, *Dickinson* analisou o efeito da suplementação de cálcio em indivíduos hipertensos, sugerindo uma diminuição da pressão arterial sistólica 2 a 4 mmHg, não havendo evidência de alteração na pressão arterial diastólica.¹²

Chung et al realizaram recentemente uma revisão de 5 estudos acerca da associação entre a ingestão de cálcio e a incidência de hipertensão arterial. Todos estes estudos incluíram indivíduos normotensos à partida, sendo que a quantidade de cálcio ingerida foi determinada através de inquéritos. Não foi encontrada relação entre a ingestão de cálcio e hipertensão arterial, e um dos estudos revelou taxas mais elevadas de hipertensão em mulheres que consumiam quantidades diárias de cálcio menores que 558 mg.¹⁴

Suplementos de Cálcio e Calcificação Vascular

A calcificação vascular é um marcador de doença aterosclerótica sub-clínica, sendo um indicador de morbidade e mortalidade em indivíduos de ambos os sexos, independente dos restantes factores de risco.¹⁵

O desenvolvimento da calcificação vascular é um processo complexo, não apenas dependente das propriedades físico-químicas cálcio e do fosfato, mas também de outros factores que regulam a diferenciação das células de músculo liso em células osteoblasto-like. Este processo tem semelhanças com a osteogénese.¹⁶ Existe também evidência da presença de células osteoclasto-like em artérias calcificadas.¹⁵ Os potenciais reguladores deste processo incluem inibidores (pirofosfato, fetuina-A, osteoprotegerina – OPG, osteopontina, factor de crescimento dos fibroblastos) e activadores (fósforo, cálcio, fosfatase alcalina, osteonectina, LDL).¹⁶

A OPG inibe a diferenciação e a actividade dos osteoclastos, estimulando a sua apoptose. Pesquisas anteriores mostraram que a OPG sérica está relacionada com eventos cardiovasculares, e com a presença de calcificação aórtica em doentes renais crónicos ou com doença vascular periférica. Contudo, no *Auckland Calcium Study* foram observadas 80 mulheres idosas saudáveis durante 5 anos, e não se verificaram diferenças na OPG sérica daquelas que tomavam suplemento de cálcio em relação às que tomavam placebo.¹⁶

Bhakta et al. realizaram um estudo retrospectivo de um subgrupo de participantes (n=257) inscritos no *Epidemiology of Coronary Artery Calcification study in Minnesota*, com idade superior a 60 anos e um follow-up de 4 anos em calcificação da válvula aórtica, seguidos por tomografia computadorizada com emissão de electrões. 25 dos 257 participantes tomavam suplementos de cálcio, sendo que a progressão da calcificação das suas válvulas aórticas ao longo de 4 anos não diferiu dos participantes que não administravam suplemento.¹⁸ Em contraste, um estudo retrospectivo de um RCT com duração de 2 anos, verificou que em

indivíduos idosos do sexo masculino que ingeriam leite suplementado com cálcio (1000 mg diários) e vitamina D₃ (800 UI diários), havia uma calcificação da aorta abdominal mais acelerada do que no grupo controlo, mas apenas nos indivíduos que já apresentavam evidência de calcificação vascular *ab initio*. Os participantes foram avaliados por tomografias computadorizadas sucessivas.¹⁹

Samelson et al. realizaram um estudo de coorte prospectivo, seleccionando 1201 participantes do estudo de Framingham que tomavam suplementos de cálcio. Passados 4 anos, avaliou-se a calcificação das artérias coronárias destes indivíduos através de tomografia computadorizada. Não se verificou um aumento ou diminuição na calcificação vascular destes doentes após 4 anos de follow-up.¹⁵

O estudo CAIFOS (Calcium intake fracture outcome study), um RCT com 5 anos de duração, reuniu 1460 mulheres idosas, com administração de 1200 mg diários de carbonato de cálcio a metade das participantes, sendo que a outra metade recebeu placebo. Um estudo auxiliar a este seleccionou 1103 destas mulheres, com o objetivo de avaliar a aterosclerose da artéria carótida e a espessura da camada íntima da artéria carótida comum ao 3ºano, através da realização de uma ecografia (modo B). Das 1103 participantes, 553 receberam suplemento de cálcio, e as restantes 550 receberam placebo. A média das espessuras da camada íntima das artérias carótidas comuns das mulheres que receberam suplemento tinha a diferença de -0,001 mm comparativamente à das mulheres que receberam placebo. Quanto à presença de aterosclerose na artéria carótida aos 3 anos, 261/553 (47,2%) das participantes que tomaram suplemento tinham lesões ateroscleróticas, contra 290/550 (52,7%) do grupo placebo. Esta análise foi efectuada segundo um modelo ajustado por variáveis: índice de massa corporal, hábitos tabágicos, história de doença vascular aterosclerótica, história de diabetes mellitus, toma de fármacos cardiovasculares e taxa de filtração glomerular estimada pela *Chronic Kidney Disease Epidemiology equation*.²⁰

Suplementos de Cálcio e Lípidos

Nos anos 60 foi colocada a hipótese de que os suplementos de cálcio se ligam a lípidos e ácidos biliares a nível intestinal, interferindo com a sua absorção.⁹

Hsia et al. realizaram um RCT de 7 anos com 36 282 participantes do sexo feminino, o *Women's Health Initiative study* (WHI CaD), mencionado anteriormente. Neste estudo controlado com placebo, foi efetuada uma co-administração de suplemento de cálcio (1000 g) e vitamina D (400 UI). Foi registado o perfil lipídico de uma amostra aleatória de 6% dos participantes que receberam tratamento com cálcio e vitamina D, antes deste ser iniciado e 2 anos depois. Foi calculada a percentagem média da diferença dos valores (tabela 1).²¹

Lípido	Diferença Ano 0 – Ano 2
Colesterol Total	-0,8%
Triglicérideos	-0,9%
Colesterol – HDL	0,6%
Colesterol - LDL	-2,6%

Tabela 1 – Alterações no perfil lipídico dos doentes que receberam tratamento com cálcio e vitamina D, 2 anos após o início do estudo WHI CaD.²¹

Christensen et al. realizaram uma meta-análise de RCTs acerca da excreção de gordura nas fezes em relação à quantidade de cálcio ingerida (pela dieta ou através de suplementos), confirmando a existência de quantidades significativamente elevadas de gordura nas fezes de indivíduos que ingeriam uma maior quantidade de cálcio.²²

Estudos observacionais verificaram que a ingestão de cálcio através da dieta está inversamente relacionada com a percentagem de massa gorda e o peso corporal.²³ No entanto, outros estudos questionaram o efeito benéfico do cálcio no metabolismo dos lípidos. *Reid et al.* não encontraram um efeito significativo no *ratio* HDL/LDL, peso corporal, massa gorda, triglicerídeos, LDL, HDL ou colesterol total.²⁴

Suplementos de Cálcio e Enfarte Agudo do Miocárdio

O cálcio é um co-fator essencial na coagulação sanguínea, e a formação de coágulos é um passo determinante na ocorrência de um enfarte agudo do miocárdio. Deste modo, colocou-se a hipótese de que uma discreta alteração na coagulação sanguínea devida à toma de suplementos de cálcio poderá aumentar o risco de desenvolver doença coronária. Também a agregação plaquetar tem um papel importante nos eventos cardiovasculares. As plaquetas têm receptores sensíveis ao cálcio, podendo rapidamente responder a mudanças na concentração de cálcio circulante. Estes mecanismos podem explicar a relação entre os níveis séricos de cálcio e os eventos cardiovasculares.²⁵ Todavia, atualmente não existe nenhum mecanismo biológico estabelecido que sustente a teoria de que os suplementos de cálcio aumentam o risco de enfarte agudo do miocárdio ou outras doenças cardiovasculares.

Várias meta-análises recorreram a estudos cujo primeiro objectivo não era determinar os efeitos cardiovasculares dos suplementos de cálcio, e tentaram a avaliar esta possível associação.

O WHI CaD não encontrou um aumento significativo do risco de enfarte agudo do miocárdio. Das 36 282 participantes no estudo, 499 do grupo tratado com suplemento de cálcio e 475 do grupo que recebeu placebo sofreram enfarte agudo do miocárdio, originando um risco relativo de 1,04 (gráfico 1).²¹

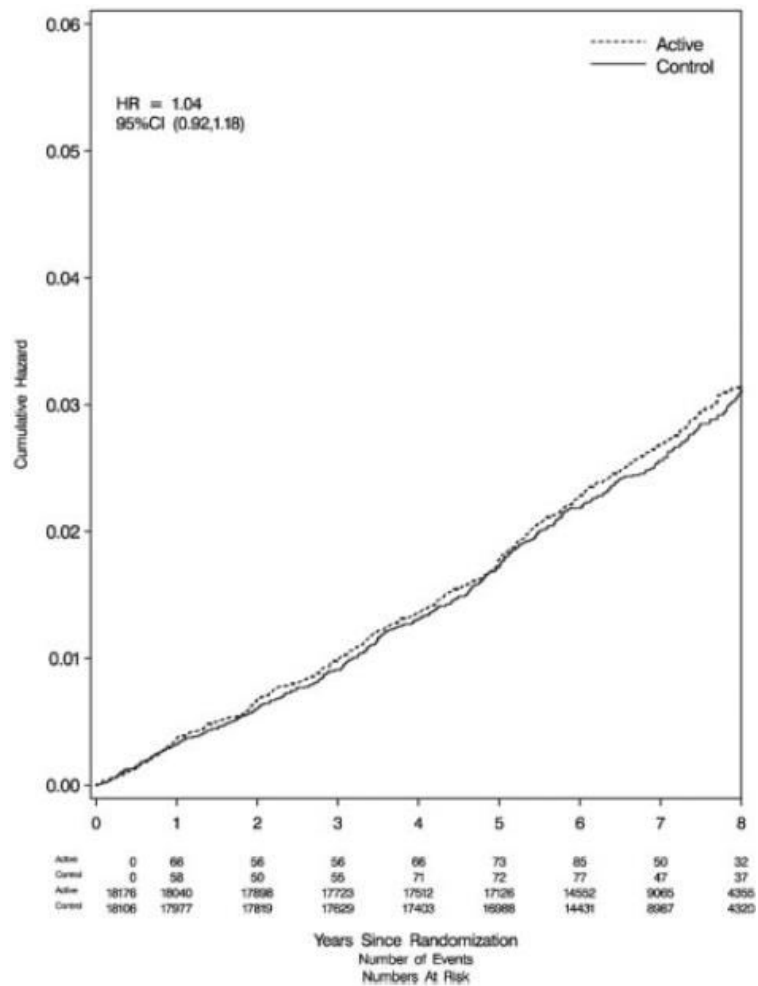


Gráfico 1 – Risco relativo de ocorrência de enfarte agudo do miocárdio nas participantes do WHI CaD, comparando o grupo que recebeu tratamento com suplementos de cálcio (linha tracejada) com o grupo placebo (linha cheia).²¹

Porém, *Bolland et al*, que mais tarde analisaram este estudo, estimaram que 54% das participantes tomavam suplementos de cálcio a título pessoal, para além do protocolo estabelecido. Segundo estes investigadores, o WHI CaD pode tratar-se de uma comparação entre doses mais elevadas e mais baixas de suplemento, não tendo sido o controlo totalmente assegurado.¹³

Bolland et al. realizaram uma meta-análise que incluiu aproximadamente 12000 participantes em 11 RCTs, e verificaram que a administração de suplementos de cálcio sem vitamina D está associada a um aumento de 30% do risco de enfarte agudo do miocárdio em indivíduos cuja

mediana da ingestão diária de cálcio pela dieta é 805 mg, não havendo aumento do risco com medianas de ingestão menores, independentemente da idade, sexo ou tipo de suplemento administrado. Não se verificou relação dose-resposta entre a toma de suplemento e o risco de enfarte agudo do miocárdio, aparentando que a quantidade total de cálcio ingerida não será um mecanismo que explique o aumento do risco cardiovascular. *Bolland et al.* concluíram que uma vez que o uso de suplementos de cálcio é frequente na prática clínica, a morbidade pode ser significativa. No entanto, os investigadores referiram algumas limitações do seu estudo, de entre as quais o facto de nenhum dos ensaios ter como objetivo primordial a avaliação de efeitos cardiovasculares dos suplementos de cálcio. Mais ainda, nenhum dos ensaios equiparou as características de base das participantes em relação aos seus fatores de risco cardiovasculares.²⁶

Mais tarde, estes investigadores atualizaram a sua meta-análise e acederam aos dados do estudo WHI CaD, com o intuito de averiguar o efeito da suplementação de cálcio com e sem co-administração de vitamina D a nível cardiovascular. Como referido anteriormente, o controlo deste estudo não foi inteiramente assegurado, de acordo com *Bolland et al.*. Foi então realizada uma seleção das participantes que não utilizavam suplementos de cálcio a título pessoal. Os resultados desta análise revelaram que havia um risco elevado de eventos cardiovasculares para estas mulheres, particularmente de enfarte agudo do miocárdio. Sendo assim, a toma de suplementos de cálcio para prevenção e tratamento da osteoporose deveria ser revista.¹² Outras revisões deste estudo afirmaram que esta interpretação era precipitada, e não se deviam mudar as recomendações atuais de administração destes suplementos, uma vez que até à data não existia nenhum estudo cujo primeiro objectivo fosse avaliar o impacto cardiovascular dos suplementos de cálcio. Foi também criticado o facto de que com a selecção de participantes se terá perdido a igualdade da randomização. *Nordin et al.* salientaram que a meta-análise de *Bolland et al.* não incluiu o estudo de *Lewis et al.* (descrito seguidamente), e

que se tal tivesse acontecido, o risco relativo de enfarte agudo do miocárdio já não seria significativo.²⁶

Lewis et al. recorreram aos dados do RCT CAIFOS, mencionado anteriormente, com o objectivo de averiguar os eventos cardiovasculares que levaram ao internamento ou à morte. As características de base dos participantes não diferiam entre o grupo cálcio e o grupo placebo. Durante 5 anos, 104 participantes tratadas com suplemento de cálcio e 103 do grupo placebo desenvolveram um evento cardiovascular que levou ao internamento ou à morte. Foi ainda realizado um follow-up de 4,5 anos após o término do RCT. Após este período de 9,5 anos, 195 participantes do grupo cálcio e 200 do grupo placebo foram internadas ou faleceram devido a eventos cardiovasculares. Seleccionando apenas as doentes que sofreram enfarte agudo do miocárdio, aos 5 anos, 50 mulheres do grupo cálcio tiveram um evento, contra 54 do grupo placebo, e aos 9,5 anos 85 participantes de cada um dos grupos tiveram um enfarte agudo do miocárdio. *Lewis et al.* salientaram que as preocupações acerca do risco cardiovascular associado à administração de suplementos de cálcio dependeram de estudos com múltiplos objetivos e comparações de diversas populações, enquanto que o seu estudo se centrava apenas nesta matéria. Os resultados levaram estes investigadores a afirmar que seria inadequado deixar de prescrever suplementos de cálcio. O gráfico 2 mostra os resultados das análises realizadas aos 5 anos e aos 9,5 anos. O risco relativo de desenvolver eventos cardiovasculares que levaram ao internamento ou à morte foi calculado para diversos subgrupos de participantes: antecedentes de diabetes mellitus, doença aterosclerótica prévia, fármacos cardiovasculares, hábitos tabágicos, estimativa da taxa de filtração glomerular abaixo da média.²⁷

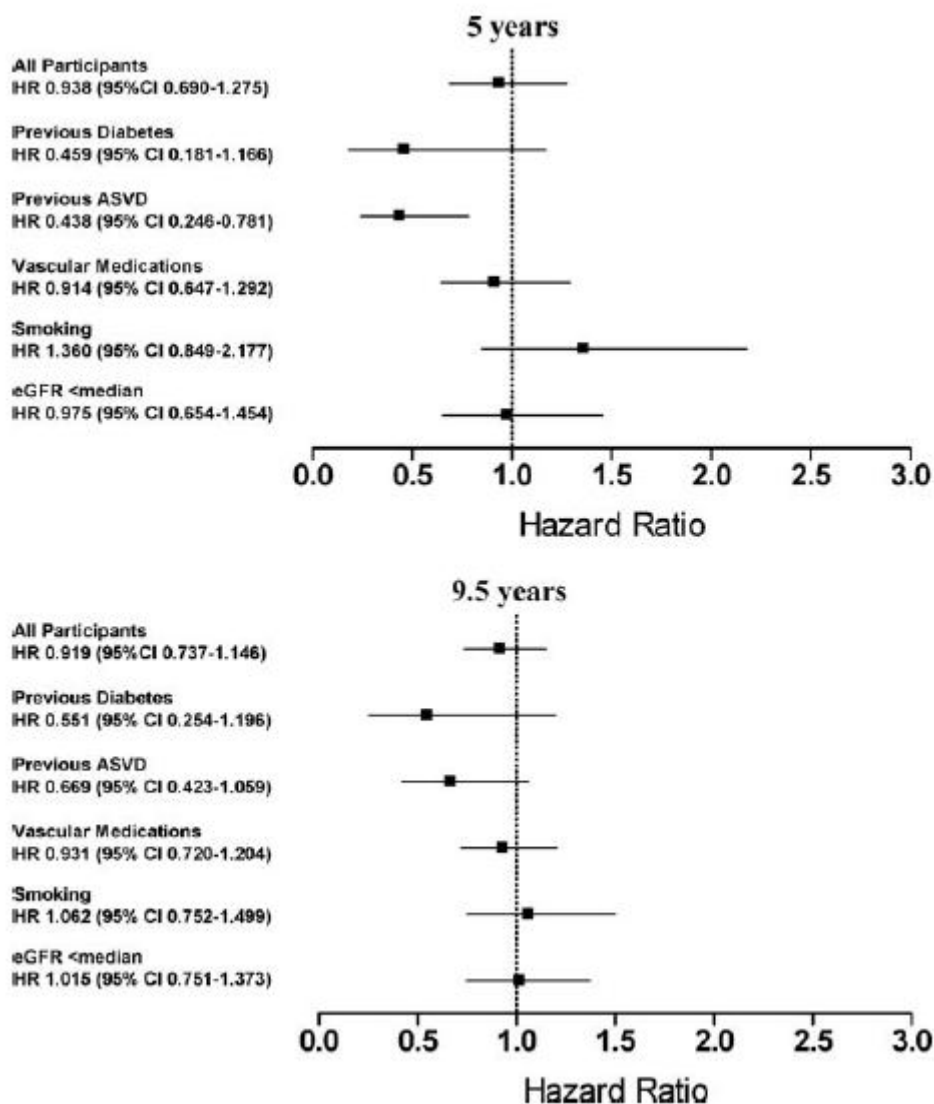


Gráfico 2 –Risco relativo de internamento ou morte por evento cardiovascular aos 5 e aos 9,5 anos, comparando as participantes submetidas a tratamento com suplemento de cálcio com as que receberam placebo, calculado por *Lewis et al.* Apenas no subgrupo das fumadoras se registou um aumento significativo do risco, aos 5 anos, para as participantes que receberam suplemento de cálcio.²⁷

S. M. Shah et al. investigaram os efeitos cumulativos da co-administração de suplementos de cálcio e vitamina D, com o objectivo de relatar a ocorrência de enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte. Para tal, recorreram à *Doctor's Independent Network (DIN-LINK) database*. Foram estudadas 9910 mulheres com idades entre 60 e 89 anos, sem antecedentes de doença cardiovascular ou cerebrovascular, 2 anos após iniciarem a administração de suplementos de cálcio e vitamina D. Compararam-se mulheres que

receberam suplementos por um período inferior a 90 dias (baixa exposição) com mulheres que receberam suplementos durante mais de 600 dias em 2 anos (alta exposição). Calculou-se o risco relativo de ocorrência de enfarte agudo do miocárdio do grupo de alta exposição em relação ao grupo de baixa exposição, sendo o resultado 0,92. Não se verificou um número de eventos cardiovasculares superior para as mulheres do grupo de alta exposição, sugerindo que os suplementos de cálcio não aumentam o risco cardiovascular.²⁸

O estudo prospectivo finlandês *Kuopio* reuniu 10 555 mulheres com idades compreendidas entre os 52 e os 62 anos, sem antecedentes pessoais de doença cardiovascular. Parte das participantes tomavam suplementos de cálcio e todas foram seguidas durante uma média de 6,55 anos. Os investigadores averiguaram a presença de doença coronária após esse período, e o risco relativo de doença coronária das mulheres que tomavam suplemento foi de 1,24, comparativamente às que não administraram suplemento. Estes dados revelaram-se surpreendentes, visto que o grupo que administrava cálcio tinha características mais favoráveis, pois em média o seu índice de massa corporal era menor, eram mais frequentemente não fumadoras ou ex-fumadoras, e tinham uma menor taxa de incidência de diabetes mellitus e de hipertensão arterial, em relação ao grupo controlo.¹⁶

Suplementos de Cálcio e Acidente Vascular Cerebral

A relação entre o cálcio e a doença cerebrovascular tem vindo a ser estudada há alguns anos. Em 2003, um estudo ecológico realizado em idosos no sudoeste de França, relatou a associação entre o consumo de água rica em cálcio e o decréscimo da mortalidade por doença cerebrovascular.¹⁶

Payne et al. Estudaram a relação entre o cálcio proveniente da dieta e lesões cerebrais, através da análise de ressonâncias magnéticas de 232 indivíduos. Os indivíduos que consumiam

laticínios com maior teor lipídico apresentavam lesões cerebrais de maior volume, comparando com os indivíduos que consumiam laticínios com baixo teor lipídico. Embora não se possa estabelecer um mecanismo de causa-efeito, os investigadores consideram a relevância desta associação e de possíveis estudos futuros que a esclareçam melhor.¹⁶

Mao et al. realizaram uma meta-análise baseada em 11 RCTs, com o objetivo de documentar os efeitos cardiovasculares dos suplementos de cálcio, com ou sem co-administração de vitamina D. Em 49 806 indivíduos, foram reportados 1350 acidentes vasculares cerebrais. O risco relativo de ocorrência de acidente vascular cerebral nos indivíduos que receberam suplemento de cálcio em relação aos que receberam placebo foi de 1,14. Com administração concomitante de vitamina D, o risco foi de 0,98. A administração de cálcio pode aumentar o risco de acidente vascular cerebral em 14%, enquanto que a administração simultânea de vitamina D reduz o risco em 2%. Contudo, estas percentagens não foram consideradas estatisticamente significativas.²⁹

Bolland et al., documentaram um aumento do risco de eventos cerebrovasculares na sua meta-análise. O risco relativo dos indivíduos que tomam suplementos de cálcio é de 1,20, quando comparados com os indivíduos a quem foi administrado placebo.³

Suplementos de Cálcio e Mortalidade

Sambrook et al. relataram um RCT que dividiu 602 indivíduos idosos em 3 grupos: um em que foram administrados suplementos de cálcio associados a exposição solar, um em que os participantes foram apenas submetidos a exposição solar, e um grupo controlo. 218 mortes ocorreram durante o período de follow-up. Comparando o grupo cálcio com o grupo de exposição solar isolada, o risco relativo de morte foi de 1,47, e de morte por evento cardiovascular foi de 1,76, sugerindo que em populações de alto risco, os suplementos de

cálcio não só aumentam o risco de eventos cardiovasculares, como também aumentam o risco de mortalidade.⁷

O estudo de *Bolland et al.* reportou um aumento significativo do risco cardiovascular (30%), porém encontrou um aumento do risco de morte por evento cardiovascular de 7%, que não foi considerado estatisticamente significativo.⁸

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A osteoporose é uma patologia em crescimento na nossa sociedade, dado o envelhecimento da população, e uma causa comum de morbidade no idoso. Uma ingestão de cálcio adequada é fundamental para a manutenção da saúde óssea. A administração de suplementos de cálcio é uma prática comum para satisfazer as doses diárias recomendadas de cálcio, colmatando as falhas alimentares. Os suplementos de cálcio aumentam ligeiramente a densidade mineral óssea, e têm uma eficácia marginal na redução do risco de fratura.

As doenças cardiovasculares e cerebrovasculares constituem as principais causas de mortalidade no nosso país, daí a preocupação em averiguar os eventuais efeitos cardiovasculares dos suplementos de cálcio. Esta questão foi levantada em 2008 e desde então vários autores publicaram estudos com resultados divergentes.

Com este trabalho, apresentámos os resultados de vários estudos observacionais e prospetivos, RCT's, e meta-análises, com o intuito de averiguar os possíveis diversos efeitos adversos dos suplementos de cálcio a nível cardiovascular: calcificação vascular, hipertensão arterial, dislipidemia, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade.

Em relação à pressão arterial, nenhum dos estudos analisados revelou um aumento do risco de hipertensão arterial nos indivíduos que tomam suplementos de cálcio. Pelo contrário, um dos estudos verificou uma diminuição da pressão arterial sistólica em 2 a 4 mm Hg, sem evidência de alterações na pressão arterial diastólica.

Quanto à calcificação vascular, 2 estudos realizados para avaliar a calcificação das artérias coronárias em indivíduos que administram suplementos de cálcio não mostraram alterações estruturais nesses vasos. Outro estudo, que analisou a calcificação das artérias carótidas, não evidenciou diferenças entre o grupo de participantes que recebeu placebo e o grupo que recebeu suplemento de cálcio. Um estudo retrospectivo de um RCT com duração de 2 anos

realizado em idosos do sexo masculino que bebiam leite suplementado com cálcio e vitamina D, revelou um aumento da calcificação da aorta abdominal nestes indivíduos. É de salientar que os participantes já evidenciavam algum grau de calcificação da aorta abdominal previamente ao estudo.

No que concerne à dislipidemia, não há evidência de relação com a administração de suplementos de cálcio. Pelo contrário, 2 estudos referem uma diminuição da absorção de lípidos em indivíduos que tomam suplementos de cálcio, e um terceiro relata uma ligeira diminuição do colesterol total, colesterol LDL e triglicérides em mulheres que tomavam suplementos de cálcio.

Em relação ao risco de enfarte agudo do miocárdio, o estudo WHI CaD não revelou um aumento de eventos nas participantes que tomaram suplemento de cálcio, comparando com o grupo controlo. Contudo, *Bolland et al.* fizeram uma revisão deste estudo, criticando os seus resultados, pelo facto de algumas participantes do grupo controlo administrar suplementos de cálcio a título pessoal. Mais ainda, estes investigadores realizaram uma meta-análise de 11 RCTs, e relataram um aumento do risco de enfarte agudo do miocárdio em 21%.

Lewis et al. não encontraram no seu estudo um risco aumentado de enfarte agudo do miocárdio, e salientaram que as conclusões de *Bolland et al.* eram precipitadas, referindo que neste estudo, a comparação entre populações foi realizada sem o devido ajuste de dados, e que o estudo não tinha a ocorrência de efeitos cardiovasculares como objectivo primário.

S.M. Shah et al. avaliaram os efeitos cardiovasculares da suplementação de cálcio com vitamina D, comparando um grupo de indivíduos com baixa exposição a suplemento com um grupo de alta exposição. Não foram descritas diferenças significativas entre os 2 grupos.

O estudo prospetivo finlandês Kuopio relatou um aumento de risco de doença coronária em indivíduos a quem foi administrado suplemento de cálcio, com um risco relativo de 1,24 em comparação com os indivíduos que não receberam suplemento.

No que toca à doença cerebrovascular, um estudo ecológico realizado no sul de França em 2003 documentou um decréscimo da mortalidade por acidente vascular cerebral em indivíduos que bebiam água rica em cálcio. Outros estudos encontraram resultados opostos. *Payne et al.* analisaram ressonâncias magnéticas cerebrais de indivíduos que consumiam laticínios com elevado teor lipídico, comparando com ressonâncias magnéticas cerebrais de indivíduos que consumiam laticínios de baixo teor lipídico. As lesões cerebrais do primeiro grupo mencionado eram de maior volume. Todavia, não podemos atribuir estes resultados ao teor em cálcio nestes laticínios, mas sim ao seu teor lipídico.

Mao et al., na sua análise de 11 RCTs relataram um risco aumentado de doença cerebrovascular nos participantes a quem foi administrado suplemento de cálcio, porém, os resultados não foram considerados estatisticamente significativos. Na sua meta-análise, *Bolland et al.* encontraram um aumento do risco de eventos cerebrovasculares de 20%, em indivíduos que administravam suplementos de cálcio, comparando com o grupo placebo.

Em relação à mortalidade, *Sambrook et al.* relataram não só um aumento do risco de eventos cardiovasculares nos indivíduos que tomam suplementos de cálcio, mas também um aumento do risco de mortalidade para os mesmos. Por sua vez, *Bolland et al.* descreveu um aumento do risco de morte por eventos cardiovasculares sem significado estatístico.

Em conclusão, este trabalho reuniu resultados de estudos observacionais e prospetivos, meta-análises, RCTs, colocando em evidência a heterogeneidade de opiniões acerca dos suplementos de cálcio e a sua relação com o risco cardiovascular. A maioria dos estudos não observou efeitos adversos estatisticamente significativos, contudo, alguns estudos, como o de

Bolland et al., causaram preocupação em profissionais de saúde e em doentes. No entanto, esta meta-análise reuniu estudos cujo objetivo principal não era a avaliação do risco cardiovascular dos suplementos de cálcio.

Os resultados divergentes levam à necessidade de novas investigações. Em estudos futuros, a avaliação do risco cardiovascular dos suplementos de cálcio deve ser o primeiro objetivo a considerar, de modo a clarificar as incertezas que ainda persistem.

Ficaram algumas questões por esclarecer: o risco cardiovascular relaciona-se com o tipo de suplemento usado? A co-administração de vitamina D tem influência no risco cardiovascular? Existe uma dose de suplemento a partir da qual se verifique um aumento do risco cardiovascular? O risco cardiovascular dos suplementos de cálcio é diferente em indivíduos saudáveis e em indivíduos com fatores de risco cardiovasculares? A duração da toma de suplemento relaciona-se com o aumento do risco cardiovascular? O risco cardiovascular sobrepõe-se aos efeitos benéficos no osso?

Outra problemática que se levanta prende-se com o facto da maioria dos estudos existentes apenas recorrerem a indivíduos do sexo feminino. Uma vez que a osteoporose é um problema crescente também no sexo masculino, consideramos importante averiguar o risco cardiovascular dos suplementos de cálcio quando administrados a homens.

A maioria dos autores acredita que os estudos publicados acerca do risco cardiovascular dos suplementos de cálcio não são suficientes para alterar as recomendações atuais de ingestão de cálcio, proveniente da dieta e, se necessário, da administração de suplementos.³

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang L, Manson JE, Sesso HD. Calcium Intake and Risk of Cardiovascular Disease: A Review of Prospective studies and Randomized Clinical Trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012 April 1; 12 (2): 105-116.
2. Patel VB, Vacek JL, Graves L, Bhattacharya RK. Calcium affects on vascular endpoints. *Nutrition & Metabolism*. 2012; 9:24.
3. Haney RP, Kopecky S, Maki KC, Hathcock J, Mackay D, Wallace TC. A Review of Calcium Supplements and Cardiovascular Disease Risk. *Adv. Nutr.* 2012; 3: 763-771.
4. Nutti R. Calcium Supplementation and risk of cardiovascular disease. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2012; 9(3): 133-134.
5. Wang H, Bua P, Capodice J. A comparative study of calcium absorption following a single serving administration of calcium carbonate powder versus calcium citrate tablets in healthy premenopausal women. 2014; *Food Nutr. Res.* 58:10.3402.
6. Reid IR. Should We Prescribe Calcium Supplements for Osteoporosis Prevention? *J Bone Metab* 2014; 21:21-28.
7. Reid IR. Cardiovascular Effects of Calcium Supplements. *Nutrients* 2013; 5, 2522-2529.
8. Reid IR, Bolland MJ, Avenell A, Grey A. Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporos Int* 2011; 22:1649-1658.
9. Meier C, Kraenzlin ME. Calcium supplementation, osteoporosis and cardiovascular disease. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13260
10. Van der Velde RY, Brouwers JRB, Geusens PP, Lems WF, Van den Bergh JBW. Calcium and vitamin D supplementation: state of the art for daily practice. *Food & Nutrition Research* 2014; 58: 21796.

11. Direção-Geral da Saúde. Orientação técnica sobre suplemento de Cálcio e Vitamina D em pessoas idosas. Lisboa 2008 [consultado em agosto 2014]. Disponível em <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i009645.pdf>.
12. Guessous I, Bochud M, Bonny O, Burnier M. Calcium, Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34:404-417.
13. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d2040.
14. Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess.* 2009 Aug;(183):1-420.
15. Samelson EJ, Booth SL, Fox CS, Tucker KL, Wang TJ, Hoffmann U, et al. Calcium intake is not associated with increased coronary artery calcification: the Framingham Study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96:1274-80.
16. Daly RM, Ebeling PR. Is Excess Calcium Harmful to health? *Nutrients* 2010; 2, 505-522.
17. Reid IR; Bolland MJ, Grey A. Does Calcium Supplementation Increase Cardiovascular Risk? *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2010, Feb 23.
18. Bhakta M, Bruce C, Messika-Zeitoun D, Bielak L, Sheedy PF, Peyser P. J. *Am. Board Fam. Med.* 2009; 22, 610-616.
19. Daly RM, Khan B, Nowson CA. Effects of calcium-vitamin D3 fortified milk on abdominal aortic calcification in older men: Retrospective analysis of a 2-year randomized controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* 2009; 24, S134.
20. Lewis JR, Zhu K, Thompson PL, Prince RL. The Effects of 3 Years of Calcium Supplementation on Common Carotid Artery Intimal Medial Thickness and Carotid

- Atherosclerosis in Older Women: An Ancillary Study of the CAIFOS Randomized Controlled Trial. *JBMR* 2013.
21. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al. Calcium/Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Events. *Circulation* 2007; 115:846-854.
 22. Christensen R, et al. Effect of calcium from dairy and dietary supplements on faecal fat excretion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2009; 10(4):475-86.
 23. Lanou AJ, Barnard ND. Dairy and weight loss hypothesis: an evaluation of the clinical trials. *Nutr Rev.* 2008;66(5):272-9.
 24. Reid IR, et al. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(1):131-9.
 25. Reid IR, Bolland MJ, Sambrook PN, Grey A. Calcium supplementation: Balancing the cardiovascular risks. *Maturitas* 2011; 289-295.
 26. Spence LA, Weaver CM. Calcium Intake, vascular calcification, and vascular disease. *Nutrition Reviews* Vol. 71(1):15-22.
 27. Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. Calcium Supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4,5-year follow-up. *JBMR* 2011; pp 35-41.
 28. Shah SM, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Cook DG. Calcium Supplementation, cardiovascular disease and mortality in older women. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19:59-64
 29. Mao P, Zhang C, Tang L, Xian Y, Li Y, Wang W, et al. Effect of calcium or vitamin D supplementation on vascular outcomes: A meta-analysis of randomized controlled trials. Elsevier 2013.