



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU  
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOSÉ PEDRO MACIEL ARAÚJO**

**SUPLEMENTO DE CÁLCIO E RISCO CARDIOVASCULAR NO IDOSO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO  
DOUTORA SOFIA NATACHA GOMES BRAZÃO**

**MARÇO/2018**

## Índice

LISTA DE SIGLAS.....	3
TABELAS E GRÁFICOS.....	4
RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUÇÃO.....	7
MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
DESENVOLVIMENTO.....	10
Suplementação de cálcio na saúde óssea.....	10
Suplementação de cálcio no risco cardiovascular.....	12
Suplementação de cálcio na TA.....	13
Suplementação de cálcio na calcificação vascular.....	15
Suplementação de cálcio na coagulação.....	20
Suplementação de cálcio nas doenças cardiovasculares.....	22
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	30
BIBLIOGRAFIA.....	36

## **Lista de Siglas**

AVC – Acidente vascular cerebral

CAC – Calcificação da artéria coronária

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

HR – Hazard ratio

IC – Intervalo de confiança

IMC – Índice de massa corporal

OR – Odds ratio

RCT – Randomized controlled trial

TA – Tensão arterial

TC – Tomografia computadorizada

## **Tabelas e Gráficos**

**Tabela 1:** Espessura da camada íntima da artéria carótida comum e aterosclerose da carótida em análises com intenção de tratar e em pré-protocolo.

**Tabela 2:** Espessura da camada íntima da artéria carótida comum e aterosclerose da carótida, de acordo com os terços da ingestão total de cálcio (dietético e suplementar).

**Tabela 3:** Risco relativo de desenvolver CAC após um follow-up de 10 anos.

**Tabela 4:** Risco relativo de desenvolver CAC pelos consumidores de suplemento de cálcio após um follow-up de 10 anos.

**Tabela 5:** Associação entre o uso de suplementos de cálcio com o risco de enfarte do miocárdio e eventos cardiovasculares.

**Tabela 6:** Risco de AVC isquêmico associado ao uso de suplemento de cálcio com vitamina D.

**Tabela 7:** Risco de AVC isquêmico associado ao uso de suplemento de cálcio sem vitamina D.

**Tabela 8:** RCT, meta-análises e estudos observacionais sobre o suplemento de cálcio e risco cardiovascular no idoso.

**Gráfico 1:** Alterações na TA sistólica (a) e diastólica (b) em mulheres pós-menopáusicas durante 8h após ingestão de 1000 mg de cálcio (bolinha preta) ou um placebo (bolinha branca).

**Gráfico 2:** Alterações da tromboelastografia no índice de coagulação (a) e no tempo de iniciação do coágulo (b) em mulheres pós-menopáusicas durante 8h após a ingestão de 1000 mg de cálcio (bolinha preta) ou um placebo (bolinha branca).

**Gráfico 3:** Efeito do suplemento de cálcio com vitamina D nas doenças cardiovasculares.

**Gráfico 4:** Efeito do suplemento de cálcio com ou sem vitamina D no risco cardiovascular.

## **Resumo**

O cálcio é um elemento essencial na dieta, porém há alguma polêmica quanto à dose diária recomendada.

Na sequência da prevenção/tratamento da osteoporose (causa de morbidade/mortalidade nos idosos) e com o surgimento de novas empresas farmacêuticas especializadas na comercialização de suplementos dietéticos, tem sido possível observar um aumento do consumo de suplementos de cálcio nos idosos.

Estes suplementos reduzem o turnover ósseo e diminuem a taxa de perda óssea, contudo, os efeitos adversos da suplementação de cálcio em doenças não esqueléticas, tem sido motivo de preocupação. Um número significativo de estudos revelou que o aumento da concentração de cálcio circulante, pode estar associado a um aumento do risco cardiovascular.

Objetivo: propõe-se com este trabalho fazer uma revisão da literatura sobre os potenciais riscos cardiovasculares que a suplementação com cálcio acarreta na população geriátrica, através da pesquisa das palavras chave "cálcio"; e "risco cardiovascular"; utilizando os motores de busca Pubmed e Cochrane Library.

Foram selecionados artigos publicados nos últimos 15 anos, de preferência, na língua inglesa, que incluem preferencialmente a população com idade igual ou superior a 65 anos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cálcio, Risco cardiovascular, Idoso.

## **Abstract**

Calcium is an essential element in the diet, though there is controversy on the recommended daily dose.

Osteoporosis is one of the causes of morbidity and mortality in elderly. In order to treat and prevent osteoporosis and with the arising of specialized pharmaceuticals companies in dietetic supplements, has been observed an increased consumption of calcium supplements in this population.

This supplements reduces bone turnover and decreases the rate of bone loss. However, the adverse effects of calcium supplementation in non-skeletal diseases have been a concern. Significant studies have shown that the increased circulating calcium concentrations could be associated with an increased risk of cardiovascular diseases.

Objective: with this work we aim to perform a literature review about the potential cardiovascular risks of calcium supplementation in the elderly, by searching keywords “calcium” and “cardiovascular risk” in medical databases Pubmed and Cochrane Library.

Articles published in the last 15 years in English language that included the population aged 65 or more were selected.

**KEYWORDS:** Calcium, Cardiovascular Risk, Elderly.

## **Introdução**

O cálcio é um dos minerais mais abundantes do organismo. Embora historicamente ligado ao desenvolvimento e manutenção da estrutura óssea, atualmente é reconhecido como um elemento chave de muitas vias fisiológicas necessárias para manutenção da saúde, incluindo no sistema cardiovascular, neurológico, hormonal, renal e gastrointestinal.<sup>1</sup>

O corpo do adulto contém cerca de 1000 g de cálcio, dos quais 99% está localizado na fase mineral do osso na forma de cristais de hidroxiapatita. Estes cristais desempenham um papel fundamental nas propriedades mecânicas do osso, servem como fonte de cálcio que suportam uma série de sistemas biológicos dependentes de cálcio e mantêm valores de calcemia normais. O restante 1% do cálcio corporal encontra-se no sangue, no fluido extracelular e nos tecidos moles. Do cálcio total no sangue, a fração ionizada (45%) é a porção biologicamente funcional e pode ser medida clinicamente. As concentrações de cálcio total no soro normais geralmente variam entre os 8,5 e 10,5 mg/dl (2,12-2,2,62 mmol/L).<sup>2</sup>

The Institute of Medicine's recomenda a ingestão de 1000 mg/dia de cálcio para homens com idade entre os 18 e 70 anos e para mulheres entre os 18 e 50 anos e de 1200 mg/dia para homens com idade superior a 70 anos e para mulheres com idade superior a 50 anos.<sup>3</sup> O cálcio é frequentemente obtido através do consumo de alimentos ricos em cálcio, aproximadamente 75% proveniente do leite e produtos lácteos, porém a suplementação com cálcio pode ser um recurso importante quando a ingestão dietética não consegue satisfazer as necessidades.<sup>4</sup>

O uso de suplementos de cálcio deve ser considerada em indivíduos com osteopenia ou osteoporose, mulheres em pré ou pós-menopausa, mães a amamentar, vegetarianos, mulheres com amenorreia, intolerantes à lactose, que fazem corticoterapia crônica ou sob terapia imunossupressora.<sup>4</sup>

Os suplementos de cálcio representam a primeira linha no tratamento da osteoporose, particularmente nas mulheres.<sup>5</sup> Esta patologia é uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre os idosos, provocando fraturas, especialmente a da anca, que podem ser devastadoras.<sup>6,7</sup> Estes suplementos reduzem o turnover ósseo diminuindo a taxa de perda óssea. No entanto, poucos estudos demonstram redução da incidência de fraturas com o uso dos suplementos. As meta-análises mostram apenas uma diminuição de 10% nas fraturas.<sup>8</sup>

Atualmente, os profissionais de saúde deparam-se com um número crescente de doentes a tomar suplementos de cálcio sem déficit comprovado, especialmente mulheres idosas em pós-menopausa.<sup>3</sup>

No entanto, alguns estudos questionaram a relação entre a administração de suplementos de cálcio e um possível risco cardiovascular, como também de eventos não cardiovasculares, como a formação de cálculos renais.<sup>3,7</sup> Esta crescente preocupação com os efeitos cardiovasculares, especialmente quando ingerida em grandes quantidades, está longe de ser unânime, em parte devido à escassez de achados relacionados com o mecanismo fisiopatológico subjacente.<sup>3</sup>

Assim, tendo em conta que as doenças cardiovasculares são das principais causas de morte em todo o mundo (cerca de 30% de todas as mortes), a identificação dos seus fatores de risco, neste caso o uso de suplementos de cálcio, é de extrema importância, na sua prevenção.<sup>9</sup>



## **Materiais e Métodos**

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando a base de dados PubMed e Cochrane Library com filtros para a língua inglesa, textos livres, artigos de revisão, publicados nos últimos 15 anos, que incluía preferencialmente população com idade igual ou superior a 65 anos. Os termos Mesh pesquisados foram “cálcio” e “risco cardiovascular” como Major topics.

Foram encontrados 47 artigos. Após análise atenta dos artigos selecionados, foram excluídos os estudos que apenas analisavam população com idade inferior a 65 anos sendo que apenas 30 preenchiam os critérios de inclusão.

Quando justificável foram consultadas referências bibliográficas dos artigos resultantes da pesquisa.

## **Desenvolvimento**

### **Suplementação de cálcio na saúde óssea**

O osso é um tecido conjuntivo composto, na sua maioria, por fibras de colagénio tipo I. Na sua formação, após a colocação da matriz de colagénio pelos osteoblastos, ocorre a deposição dos iões cálcio e fosfato que formam cristais de hidroxiapatita entre as fibras de colagénio. A dureza e a resistência do osso deve-se à associação das fibras de colagénio tipo I com os cristais de hidroxiapatita.<sup>10</sup>

O equilíbrio entre a formação de osso, realizada pelos osteoblastos, e a sua reabsorção, realizada pelos osteoclastos, vai determinar a massa óssea. Esta formação não é influenciada diretamente pelo aumento de cálcio, mas a presença de um défice grave de cálcio, resultante em hipocalcemia pode estar prejudicar a mineralização do osteoide.<sup>10</sup>

A massa óssea aumenta durante o período de crescimento, na infância e adolescência, atingindo o pico por volta dos 30 anos. O osso sofre uma remodelação contínua, com reabsorção constante e deposição de cálcio no osso novo. Nos idosos, particularmente entre as mulheres pós-menopausa, a reabsorção do osso supera a formação, resultando em perda óssea que aumenta o risco de osteoporose ao longo do tempo. Nestes casos, os suplementos de cálcio atenuam a perda óssea relacionada com o envelhecimento.<sup>2</sup>

No início dos anos 2000, “The National Institutes of Health” concluiu que a ingestão de cálcio é crucial para manter a massa óssea e deve ser mantida entre os 1000-1500 mg/dia nos idosos.<sup>11,12</sup> Todavia, atualmente, uma grande percentagem de pessoas, da população geral, consome quantidades superiores de suplementos multivitamínicos e minerais contendo cálcio.<sup>3</sup>

Alguns estudos mostram que um consumo superior a 1400 mg/dia de cálcio originam um equilíbrio positivo de cálcio em adultos com função renal normal, como também, em doentes com doença renal. Este cálcio adicional, proporcionado pelos suplementos de cálcio,

é pouco incorporado nos ossos dos adultos, porém este equilíbrio positivo de cálcio parece contribuir para a calcificação ectópica.<sup>13</sup>

Como referido anteriormente, este uso generalizado de suplementos de cálcio baseia-se, principalmente, no seu efeito na prevenção da osteoporose e fraturas relacionadas. Apesar de algumas descobertas obtidas, maioritariamente, em doentes com défices de vitamina D e institucionalizados, tenham demonstrado um pequeno efeito da suplementação de cálcio na redução da perda óssea e na diminuição do risco de fratura total, outros não descrevem redução no risco de fratura da anca e um efeito neutro para fraturas não vertebrais.<sup>3</sup> Algumas revisões sistemáticas mostraram que a suplementação combinada de cálcio e vitamina D reduziu o risco de fraturas em idosos, ao passo que RCT mais recentes relataram efeitos inconsistentes para fraturas.<sup>14</sup> Por exemplo, um estudo de 2007 refere que a ingestão de cálcio não está significativamente associada a uma redução no risco da fratura da anca, em ambos os sexos.<sup>15</sup>

Isto é, a suplementação de cálcio tem um papel estabelecido na prevenção da osteoporose, no entanto o seu papel na prevenção de fraturas é fraco e inconsistente entre os vários estudos.<sup>3</sup> Uma revisão sistemática, recentemente publicada por Chung, incluindo estudos em que a dose de suplementação foi fornecida, a suplementação de cálcio não era prejudicial nem benéfica.<sup>14</sup>

Dado isto, Bolland sugere que o uso generalizado de suplementos de cálcio para prevenir fraturas deve ser abandonada, uma vez que não há fortes evidências sobre os benefícios da suplementação de cálcio na população geral e a suplementação em idosos sem défice foi considerada desnecessária.<sup>3,6,12</sup>

## **Suplementação de cálcio no risco cardiovascular**

Muitas células têm recetores que detetam cálcio, com evidência de que as concentrações de cálcio no fluido extracelular regulam diretamente a função celular (por exemplo, paratiroide, túbulo renal e muito mais). A concentração de cálcio extracelular afeta diretamente os potenciais de membrana celular e, portanto, afeta a função de todos os tecidos mais importantes, em particular o sistema nervoso e o coração. O cálcio é um mensageiro chave na contração muscular, incluindo o miocárdio. É um co-fator para muitas enzimas e está intimamente envolvido na coagulação do sangue.<sup>10</sup>

O seu papel na saúde cardiovascular é menos claro. Existem recetores sensíveis ao cálcio nas células do músculo liso vascular, onde o cálcio desempenha um papel na contração do músculo liso. A deposição de cálcio na vasculatura é uma característica consistente da doença vascular e é preditiva de eventos adversos. De fato, a deposição de cálcio em outros tecidos moles (como os rins ou músculos) tem efeitos adversos sobre a função do tecido e, para evitar isso, existe um sistema complexo de inibidores da mineralização (como pirofosfato, fetuína-A, proteína GLA da matriz, etc...). Obviamente, a regulação da mineralização específica de cada tecido é fundamental, de modo que no osso é promovida, mas a de todos os outros tecidos é impedida. Além disso, os níveis de cálcio no sangue parecem influenciar o desenvolvimento da doença vascular.<sup>10</sup>

A ingestão excessiva de cálcio, particularmente a proveniente dos suplementos de cálcio para prevenir ou tratar a osteoporose, parece ter consequências não intencionais ao nível da saúde. A toma destes suplementos contribui para quantidades exageradas de cálcio sérico numa única dose, o que leva a um aumento da sua excreção urinária em adultos com função renal preservada, com ou sem hipercalcemia, e possivelmente à calcificação de tecidos moles ou ectópicos. Gallagher descobriu recentemente que 8,8% das mulheres que tomavam suplementos de cálcio apresentavam hipercalcemia e 30,6% apresentavam hiper-calciúria.<sup>13,16</sup>

Embora este tema permaneça altamente controverso, existem alguns mecanismos propostos pelos quais níveis de cálcio elevados (conferidos por uma grande ingestão de suplementos de cálcio) podem contribuir para um maior risco cardiovascular.<sup>9</sup>

### **Suplementação de cálcio na TA**

O uso de suplementos de cálcio influencia a TA. Alterações nas concentrações extracelulares do cálcio e/ou co-reguladores influenciam a TA através de alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona. O cálcio extracelular ionizado inibe a secreção de renina, devido à interação com um recetor no aparelho justaglomerular. Uma alteração nos níveis do cálcio extracelular pode influenciar os níveis de cálcio intercelular e, assim, aumentar o tónus do músculo liso vascular, funcionando como um modulador da resistência vascular periférica.<sup>17,18</sup>

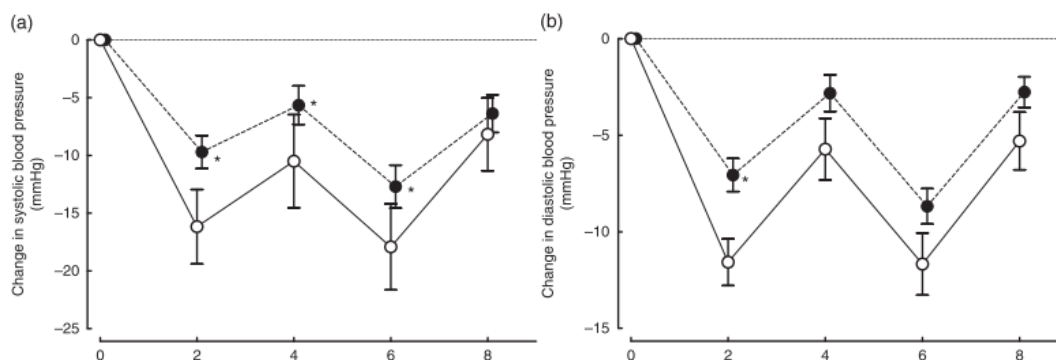
A sua ingestão prolongada tem sido associada a pequenas reduções da TA. Este efeito benéfico tem sido consistente entre os vários estudos, que demonstram uma relação inversa entre a quantidade ingerida de cálcio e os valores da TA.<sup>19</sup>

Uma revisão de 2015 da Cochrane, que abrangia 16 ensaios envolvendo 3048 participantes com níveis normais de TA, mostrou uma redução média na TA sistólica de 1,43 mmHg (IC de 95%, -2,15 a -0,72) e na TA diastólica de 0,96 mmHg (IC de 95%, -1,46 a -0,50), com um maior efeito observado nos participantes com menos de 35 anos e uma dose de suplementação de cálcio superior a 1000 mg.<sup>3,19</sup> No entanto, os autores advertem que estes resultados devem ser interpretados com cuidado, pois o mecanismo pelo qual o cálcio causa uma redução na TA ainda não é claro.<sup>19</sup> Alguns estudos demonstraram que a suplementação de cálcio tem a capacidade de reduzir o risco de distúrbios hipertensivos relacionados com a gravidez, especialmente a pré-eclampsia.<sup>3</sup>

Apesar do mecanismo pelo qual o cálcio influencia a TA não ser totalmente conhecido, foi colocada como hipótese que uma baixa ingestão de cálcio resulta em mudanças no balanço da vitamina D e PTH. Isto é, níveis baixos de cálcio resultam num aumento compensatórios dos níveis de PTH, que por sua vez levam a um aumento dos níveis de vitamina D ativada (calcitriol). O mecanismo explicado é a ligação do calcitriol a recetores da membrana celular adjacentes aos canais de cálcio, com conseqüente abertura desses canais, permitindo a entrada de íões de cálcio. Estas mudanças na vitamina D e PTH resultam num aumento do cálcio intracelular e, portanto, num aumento da reatividade dos músculos lisos vasculares levando a um aumento da resistência vascular periférica e conseqüentemente a um aumento da TA. Em suma, de acordo com esta hipótese, o aumento da TA é um efeito indireto da libertação compensatória da vitamina D e PTH em resposta aos baixos níveis de cálcio no organismo.<sup>3,20</sup>

Ao contrário da ingestão prolongada de cálcio, onde se verificavam pequenas reduções na TA, aumentos agudos do cálcio sérico estão associados a um aumento da TA.<sup>19</sup> Num estudo, em que os participantes eram ratos, a administração aguda com um agonista do recetor de deteção de cálcio, o Cinacalcet, verificou-se um aumento da TA.<sup>17,18,21</sup>

Num RTC recente (2015), Bristow avaliou o efeito do suplemento de cálcio na TA. Para este estudo, foram selecionadas 100 mulheres em pós-menopausa, das quais 79 consumiram 1 g/dia de cálcio e 21 um placebo que não continha cálcio. A TA foi registada no início e a cada 2h até um total de 8h, após a primeira toma. Verificou-se uma diminuição da TA passadas as 8h em ambos os grupos, consistente com o seu ritmo diurno normal. Porém, a redução da TA sistólica foi menor no grupo do cálcio em comparação com o grupo controle em mais de 5 mmHg entre as 2 e 6h e a redução da TA diastólica foi menor às 2h no grupo do cálcio.<sup>17</sup>



**Gráfico 1:** Alterações na TA sistólica (a) e diastólica (b) em mulheres pós-menopáusicas durante 8h após ingestão de 1000 mg de cálcio (bolinha preta) ou um placebo que não contém cálcio (bolinha branca).

### Suplementação de cálcio na calcificação vascular

O desenvolvimento da calcificação vascular não é um processo simples, não depende apenas das propriedades físico-químicas do cálcio e do fosfato. Na calcificação vascular há um aumento do número de vesículas da matriz que se formam dentro das células do músculo liso vascular e subsequentemente são expulsas, resultando em deposição extracelular de cálcio (mineralização).<sup>8,18</sup>

O aumento da exposição das células do músculo liso vascular ao cálcio, resulta na alteração da expressão gênica em que as células passam a expressar um fenótipo mais osteoblástico. Este processo tem semelhanças com a osteogênese. As células da parede arterial expressam recetores de cálcio, que podem estar envolvidos nestas alterações. Foi encontrado um risco aumentado em indivíduos com mutações do recetor de detecção de cálcio, que apoia esta possível via patogênica.<sup>8</sup>

Um outro mecanismo corresponde à modulação de concentrações livres de pirofosfato, um inibidor importante da calcificação dos tecidos moles. Níveis elevados de cálcio parecem estar associados a um aumento do complexo de pirofosfato de cálcio, com níveis mais baixos de pirofosfato livre disponível para inibir a calcificação dos tecidos moles.<sup>18,22</sup>

Um RCT que comparou o carbonato de cálcio (como um aglutinante de fosfato) com Sevelamer (um aglutinante de fosfato livre de cálcio, utilizado no tratamento da hiperfosfatemia) mostrou que houve menor progressão da calcificação da artéria coronária com *Sevelamer*, numa população de 90 doentes em pré-diálise.<sup>22</sup> Outro RCT de um leite fortificado com cálcio ao longo de 2 anos, demonstrou de forma similar um aumento da calcificação aórtica naquelas randomizadas aos suplementos.<sup>18</sup> Em culturas in vitro de células do músculo liso vascular mostraram calcificação quando a concentração de cálcio é aumentada.<sup>8</sup>

O estudo do processo aterosclerótico auxilia a compreensão da associação entre a ingestão de cálcio e o risco cardiovascular. A CAC é um bom marcador da aterosclerose para o risco cardiovascular, pois prediz o risco de doença cardíaca isquémica independentemente de outros fatores de risco.<sup>13</sup>

Para tal, em 2013, Samelson e seus colegas realizaram um estudo de coorte prospetivo, em que pesquisaram a associação entre a ingestão de cálcio, proveniente da dieta e dos suplementos com o desenvolvimento de CAC. O estudo envolveu 690 mulheres e 588 homens (idade média: 60 anos, intervalo 36-83 anos) provenientes do Framingham Offspring Study. Foram realizadas consultas de vigilância e questionários da frequência alimentar entre 1998 e 2001 e passados 4 anos realizado uma TC para avaliar a calcificação da artéria coronária (2002-2005). Após 4 anos de follow-up, não se observou aumento ou diminuição na calcificação vascular destes doentes.<sup>23</sup>

O estudo CAIFOS (“Calcium intake fracture outcome study”), um RTC com 5 anos de duração, juntou 1460 mulheres idosas, com administração de 1,2 g/dia de cálcio na forma de carbonato de cálcio em metade das participantes, sendo que a restante metade recebeu placebo. Bauer, num estudo auxiliar a este selecionou 1103 mulheres idosas (idade média 75,2±2,7 anos) e investigou o efeito da suplementação de cálcio na espessura da camada



íntima da artéria carótida comum e a aterosclerose da carótida, após um total de 3 anos, através da realização de uma ecografia (modo B). Os efeitos da suplementação foram estudados antes e depois do ajuste dos fatores de risco cardiovasculares basais (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*). As mulheres a tomar suplementação não apresentaram diferença após os ajustes das multivariáveis na espessura da camada íntima da artéria carótida comum média (cálcio  $0,778 \pm 0,006$  mm, placebo  $0,783 \pm 0,006$  mm,  $p=0,033$ ) e máxima (cálcio  $0,921 \pm 0,007$  mm, placebo  $0,929 \pm 0,006$  mm,  $p=0,404$ ). Quanto à presença de aterosclerose na artéria carótida, as mulheres que tomaram suplemento não apresentaram aumento da aterosclerose em comparação com as que tomaram placebo (cálcio 47,2%, placebo 52,7%,  $p=0,066$ ).<sup>24</sup>

**Tabela 1:** Espessura da camada íntima da artéria carótida comum e aterosclerose da carótida em análises com intenção de tratar e em pré-protocolo.

Intention-to-treat analysis	Placebo (n = 550)	Calcium (n = 553)	p Value
Mean CCA-IMT (mm)			
Unadjusted	0.780 (0.770–0.791)	0.779 (0.768–0.790)	0.869
Multivariable adjusted <sup>a</sup>	0.783 (0.772–0.794)	0.778 (0.766–0.789)	0.491
Maximum CCA-IMT (mm)			
Unadjusted	0.925 (0.913–0.938)	0.922 (0.910–0.935)	0.729
Multivariable adjusted <sup>a</sup>	0.929 (0.916–0.942)	0.921 (0.908–0.942)	0.404
Presence of carotid atherosclerosis (odds ratio)			
Unadjusted	1.00	0.80 (0.63–1.02)	0.066
Multivariable adjusted <sup>a</sup>	1.00	0.80 (0.62–1.04)	0.095
Per-protocol analysis	Placebo (n = 353)	Calcium (n = 362)	p Value
Mean CCA-IMT (mm)			
Unadjusted	0.785 (0.772–0.798)	0.778 (0.764–0.790)	0.386
Multivariable adjusted <sup>a</sup>	0.788 (0.774–0.801)	0.776 (0.762–0.789)	0.214
Maximum CCA-IMT (mm)			
Unadjusted	0.932 (0.917–0.948)	0.921 (0.905–0.936)	0.295
Multivariable adjusted <sup>a</sup>	0.935 (0.919–0.951)	0.919 (0.903–0.935)	0.172
Presence of carotid atherosclerosis (odds ratio)			
Unadjusted	<b>1.00</b>	<b>0.73 (0.54–0.97)</b>	<b>0.033</b>
Multivariable adjusted <sup>a</sup>	1.00	0.74 (0.54–1.02)	0.064

Ainda no estudo de Bauer, este reparou que as participantes com maior consumo de cálcio (dietético e suplementar) tiveram uma redução da aterosclerose da artéria carótida nos não ajustados e nos com as multivariáveis ajustadas (risco relativo =0,67 (IC de 95% 0,50 a

0,90,  $p=0,008$ )), quando comparadas com as participantes com os consumos mais baixos (risco relativo =0,70 (IC 95% 0,51 a 0,96,  $p=0,028$ )).<sup>24</sup>

**Tabela 2:** Espessura da camada íntima da artéria carótida comum e aterosclerose da carótida, de acordo com os terços da ingestão total de cálcio (dietético e suplementar).

Tertiles of total calcium intake (diet and supplemental)	Multivariable-adjusted values
Mean CCA-IMT (MM)	
Tertile 1 (<1010 mg/d)	0.782 (0.768–0.796)
Tertile 2 (1010–1795 mg/d)	0.790 (0.776–0.804)
Tertile 3 ( $\geq$ 1795 mg/d)	0.769 (0.754–0.783)
<i>p</i> trend	0.107
Maximum CCA-IMT (mm)	
Tertile 1 (<1010 mg/d)	0.927 (0.910–0.944)
Tertile 2 (1010–1795 mg/d)	0.936 (0.919–0.953)
Tertile 3 ( $\geq$ 1795 mg/d)	0.911 (0.895–0.928)
<i>p</i> trend	0.124

Presence of carotid atherosclerosis (odds ratio)	No. (% with carotid atherosclerosis)	Odds ratio
Tertile 1 (<1010 mg/d)	187 (53.4)	1.00 (referent)
Tertile 2 (1010–1795 mg/d)	181 (51.7)	0.97 (0.71–1.34)
Tertile 3 ( $\geq$ 1795 mg/d)	152 (43.4)	0.70 (0.51–0.96)
<i>p</i> trend	0.008	

Portanto, neste estudo não foram observados quaisquer efeitos adversos do suplemento de cálcio no aumento da espessura da camada íntima da artéria carótida comum ou aterosclerose da carótida após os 3 anos de suplementação de cálcio. De facto, houve uma redução da aterosclerose da carótida na análise dos participantes sob suplementação de cálcio.<sup>24</sup>

Mais recentemente, em 2016, Anderson e seus colegas avaliaram a associação entre a ingestão de cálcio, proveniente da suplementação e dos alimentos, na aterosclerose, através da medição da CAC, após um follow-up de 10 anos. Foram estudados 5448 adultos sem doença cardiovascular diagnosticada (52% do sexo feminino, com idades entre os 45 e 84 anos, 4 raças: não-hispânicos brancos, não-hispânicos pretos, hispânicos e chineses) provenientes do estudo MESA (“Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis”). A quantidade total de cálcio ingerida na dieta foi quantificada através de um questionário de frequência alimentar. Já o

registro da ingestão de suplementos de cálcio foi feito através de um inventário de medicamentos, sendo posteriormente dividido em cinco grupos de acordo com a dose diária (313,3; 540,3; 783,0; 1168,9 e 2157,4 mg/dia). A CAC inicial foi medida através de TC e repetida após 10 anos em 2742 participantes. Após o ajuste para os potenciais fatores de confusão, foram analisados os dados de 1567 participantes, sendo que o risco relativo de desenvolver CAC em 10 anos, por de cálcio consumido, foi 1 (referência), 0,95 (0,79 a 1,14), 1,02 (0,85 a 1,23), 0,86 (0,69 a 1,05) e 0,73 (0,57 a 0,93), sendo estes valores referentes aos 5 grupos com diferentes doses diárias de cálcio (313,3; 540,3; 783,0; 1168,9 e 2157,4 mg/dia, respectivamente).<sup>13</sup>

**Tabela 3:** Risco relativo de desenvolver CAC após um follow-up de 10 anos.

Calcium Intake Quintile at Baseline	Relative Risk	95% CI Limits	P Value
<b>Model 1*</b>			
Q1: <434.9	1	Reference	—
Q2: 434.9–650.7	0.96	0.80–1.16	0.69
Q3: 650.7–936.5	1.13	0.95–1.34	0.17
Q4: 936.5–1453.5	0.92	0.76–1.12	0.41
Q5: ≥1453.5	0.83	0.67–1.03	0.09
<b>Model 2†</b>			
Q1: <434.9	1	Reference	—
Q2: 434.9–650.7	0.95	0.79–1.14	0.59
Q3: 650.7–936.5	1.02	0.85–1.23	0.84
Q4: 936.5–1453.5	0.86	0.69–1.05	0.15
Q5: ≥1453.5	0.73	0.57–0.93	0.01

**Legenda:**

Model 1: Ajustado pela idade, sexo, raça, IMC, tabaco, álcool, educação, seguros de saúde e total de calorias.  
 Model 2: ajustado pelo model 1 + TA sistólica e diastólica, história familiar de doença cardíaca, colesterol total, colesterol HDL, uso de medicação para redução de lípidos, diabetes *mellitus*, taxa de filtração glomerular, total de homocistefínia, uso corrente de aspirina e uso de suplemento de cálcio.

Após ter considerado a ingestão total de cálcio, o uso de suplementos de cálcio foi associado a um aumento de risco na CAC (risco relativo =1,22 (1,07 a 1,39)).<sup>13</sup>

**Tabela 4:** Risco relativo de desenvolver CAC pelos consumidores de suplemento de cálcio após um follow-up de 10 anos.

Quintile of Calcium Intake	N	Average Calcium Intake From Diet	Average Calcium Intake From Supplements	% Supplement Users	RR Calcium (No Sup)	RR Calcium (w/Sup)
Q1	521	306.0 (76.9) N=521	90.6 (60.5) N=70	13	Reference (1)	1.41 (1.02, 1.97) P=0.038
Q2	544	491.9 (100.2) N=544	165.0 (70.9) N=162	30	0.96 (0.77, 1.19) P=0.71	1.22 (0.96, 1.56) P=0.10
Q3	570	670.0 (170.7) N=570	248.6 (167.4) N=268	46	1.08 (0.87, 1.36) P=0.46	1.22 (0.99, 1.51) P=0.063
Q4	573	870.8 (329.5) N=573	492.6 (329.5) N=346	60	0.90 (0.69, 1.17) P=0.43	1.06 (0.85, 1.31) P=0.60
Q5	534	1280.5 (779.7) N=534	1123.3 (717.7) N=410	75	0.74 (0.51, 1.07) P=0.11	0.91 (0.72, 1.15) P=0.45

**Legenda:** Ajustado pelo Model 2 descrito em cima.

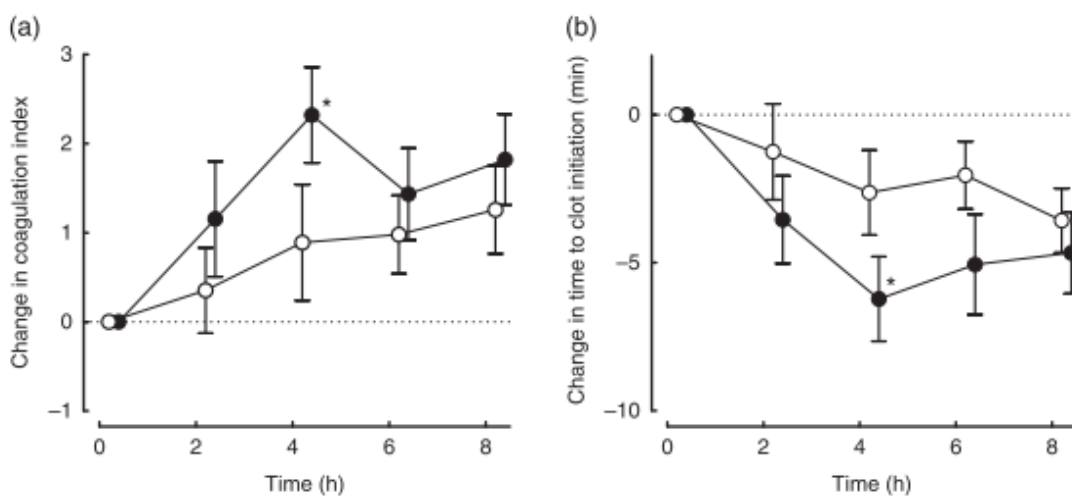
Com este estudo Anderson verificou que uma alta ingestão de cálcio na dieta associa-se a uma diminuição do risco de aterosclerose durante os 10 anos de seguimento, particularmente sem o uso de suplementos. No entanto, o uso de suplementos de cálcio aumenta o risco de CAC.<sup>13</sup>

### Suplementação de cálcio na coagulação

O cálcio é um elemento essencial para vários componentes da cascata de coagulação. Existem recetores plaquetares sensíveis ao cálcio, de modo a possibilitar a regulação da função das plaquetas.<sup>18</sup>

Por exemplo, a indução aguda de hipercalcemia grave em ratos reduz os tempos de coagulação para cerca de metade.<sup>18</sup> Um RCT com 100 mulheres pós-menopausa mostrou que a suplementação de cálcio reduz o tempo de iniciação do coágulo em comparação com o placebo.<sup>9</sup> Se cada dose de suplemento de cálcio produz um estado de hipercoagulação, isto poderia explicar o aumento do risco de enfarte do miocárdio após o início de suplementos de cálcio.<sup>9,18</sup>

Bristow citado anteriormente, que investigou o efeito do suplemento de cálcio na TA através de um RCT, investigou também os efeitos agudos da suplementação de cálcio a nível da coagulação sanguínea. A coagulação foi avaliada através de tromboelastografia, num subgrupo de participantes (40), até um total de 8h. A coagulabilidade aumentou ao longo das 8h no grupo sob cálcio e no grupo de controlo. Às 4h, o aumento do índice de coagulação foi maior no grupo sob cálcio em comparação com o grupo controlo, que pareceu ser devido a uma maior redução no tempo de início do coágulo.<sup>17</sup>



**Gráfico 2:** Alterações da tromboelastografia no índice de coagulação (a) e no tempo de iniciação do coágulo (b) em mulheres pós-menopáusicas durante 8h após a ingestão de 1000 mg de cálcio (bolinha preta) ou um placebo (bolinha branca).

Recentemente, demonstrou-se que a ativação das plaquetas é maior em doentes com hiperparatiroidismo primário em relação aos que foram tratados cirurgicamente, sugerindo que o cálcio sérico elevado pode ativar diretamente essas células.<sup>17</sup>

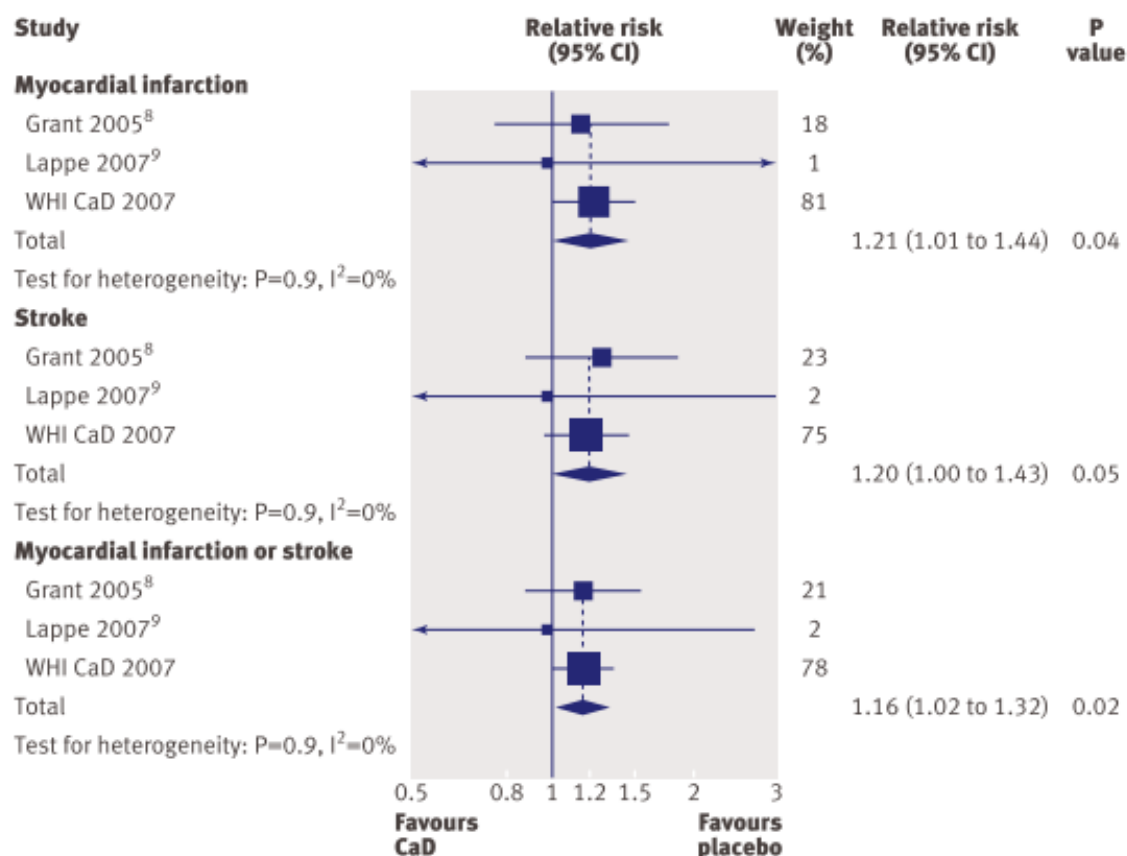
Se os suplementos de cálcio e/ou as alterações do cálcio extracelular influenciaram a coagulação, então isso pode ser mediado através do aumento da ativação da cascata da coagulação, na qual o cálcio é um co-fator importante. As plaquetas, que têm um papel essencial no início da coagulação, também expressam o recetor sensível ao cálcio, sugerindo que as concentrações extracelulares de cálcio podem influenciar a sua atividade.<sup>9,17</sup>

## Suplementação de cálcio nas doenças cardiovasculares

Uma meta-análise de 2010, levada a cabo por Bolland, investigou se os suplementos de cálcio sem vitamina D co-administrada aumentam o risco de eventos cardiovasculares. Foram selecionados RCT com suplementos de cálcio ( $\geq 500$  mg/dia), em que 100 ou mais participantes tinham idade média superior a 40 anos e com follow-up superior a 1 ano. Estudos de suplemento de cálcio com vitamina D foram excluídos. No total foram selecionados 15 estudos, 5 com dados de doentes (8151 participantes, acompanhamento médio de 3,6 anos, 2,7–4,3 anos) e 11 com dados de ensaios (11921 participantes, duração média de 4,0 anos). Nos 5 estudos com dados de doentes, 143 pessoas que tomavam suplemento de cálcio sofreram EAM em comparação com as 111 atribuídas ao placebo (HR= 1,31, IC de 95%: 1,02 a 1,67,  $p=0,035$ ). Em relação à incidência de AVC não ocorreram aumentos significativos (HR=1,20, IC de 95%: 0,96 a 1,50,  $p=0,11$ ). Nos 11 estudos com dados de ensaios apresentaram resultados semelhantes, onde 236 pessoas tiveram EAM (166 atribuídas ao cálcio, 130 ao placebo), com aumento da incidência de EAM nos consumidores de suplemento de cálcio (RR=1,27, IC de 95%: 1,01 a 1,59,  $p=0,038$ ). No entanto, Bolland refere algumas limitações no seu estudo, como o fato de nenhum dos RCT ter como *outcome* primordial a avaliação do efeito dos suplementos de cálcio nos eventos cardiovasculares.<sup>6</sup> Posteriormente, Reid constatou que 23% dos EAM foram auto-relatados, sendo que com a sua exclusão o uso de suplemento de cálcio tinha um acréscimo de risco relativo para 1.44 (IC de 95%: 1,08 a 1,91).<sup>10</sup> Em suma, esta meta-análise sugere que os suplementos de cálcio sem vitamina D co-administrada estão associados a uma maior incidência de EAM.<sup>6</sup>

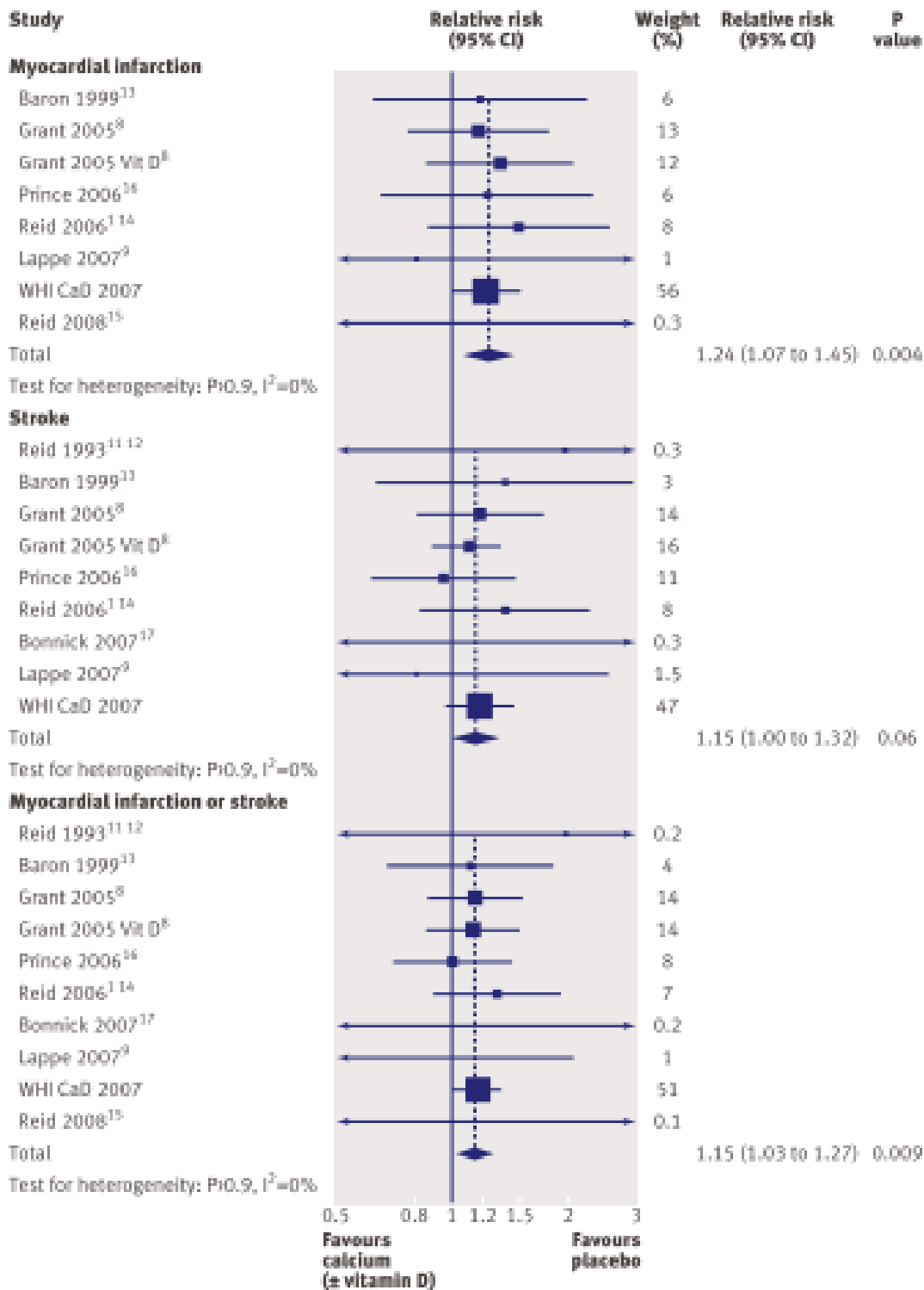
Mais tarde em 2011, Bolland atualizou a sua meta-análise com dados do estudo “Women`s Health Initiative Calcium/Vitamin D supplementation”, em que pretendia investigar o efeito dos suplementos de cálcio com ou sem co-administração de vitamina D no risco cardiovascular. Nos 3 RCT em que foi administrado suplemento de cálcio com vitamina

D, houve um aumento do risco de EAM (risco relativo =1,21 (IC de 95%: 1,01 a 1,44, p=0,04)), AVC (risco relativo: 1,20 (IC de 95%: 1,00 a 1,43, p=0,05) e o composto pelo EAM ou AVC (risco relativo =1,16 (IC de 95%: 1,02 a 1,32, p=0,02)).<sup>25</sup>



**Gráfico 3:** Efeito do suplemento de cálcio com vitamina D nas doenças cardiovasculares.

Nos 8 RCT incluídos por Bolland, o uso de suplemento de cálcio com ou sem vitamina D, um total de 1384 indivíduos tiveram EAM e AVC. O cálcio com ou sem vitamina D aumentou o risco de EAM (risco relativo =1,24 (IC de 95%: 1,07 a 1,45, p=0,004) e o composto de EAM e AVC (risco relativo =1,15 (IC de 95%: 1,03 a 1,27, p=0,009)).<sup>25</sup> Posteriormente Reid excluiu 9% dos EAM, os que tinham sido auto-reportados, aumentando o risco relativo para 1,29 (IC de 95%: 1,10–1,52).<sup>10</sup>



**Gráfico 4:** Efeito do suplemento de cálcio com ou sem vitamina D no risco cardiovascular.

Segundo esta meta-análise, os suplementos de cálcio com ou sem vitamina D aumentam modestamente o risco de eventos cardiovasculares, especialmente EAM. Contudo,



Bolland fez uma revisão deste estudo, criticando os resultados, pois alguns participantes do grupo controle administraram suplementos de cálcio a título pessoal.<sup>25</sup>

No mesmo ano (2011), Lewis recorreu aos dados do estudo CAIFOS, mencionado previamente, de modo a investigar os eventos cardiovasculares que levaram a internamento ou à morte. As características de base dos participantes do grupo do cálcio com o grupo placebo não diferem entre si. Ao longo dos 5 anos, 104 pessoas tratadas com suplemento de cálcio e 103 com placebo tiveram um evento cardiovascular que levaram ao internamento ou à morte. Foi também realizado um novo follow-up após o término do RCT de 4,5 anos. No total dos 9,5 anos, 200 pessoas do grupo placebo e 195 do grupo cálcio foram internadas ou faleceram devido a eventos cardiovasculares. O grupo sob cálcio não apresentou maior risco cardiovascular que justificasse o internamento ou a morte, tanto no RCT de 5 anos (HR=0,93, IC de 95% 0,690 a 1,275) ou durante os 9,5 anos do estudo observacional (HR=0,919, IC de 95%, 0,737 a 1,146). Lewis diz que as preocupações sobre o risco cardiovascular associado ao uso de suplementos de cálcio dependem de estudos que utilizaram comparações de diversas populações e múltiplos objetivos, enquanto o seu estudo se centrou apenas nesta variável, não encontrando nenhuma evidência de que a suplementação de cálcio aumente o risco de doença cardiovascular.<sup>26</sup>

Um estudo observacional, realizado em 2013 por Qian Xiao, analisou a relação entre a ingestão de cálcio, proveniente da dieta e dos suplementos, com a mortalidade causada por doenças cardiovasculares. Inicialmente foram analisados 338,229 homens e mulheres provenientes do estudo da National Institutes of Health com idades entre os 50 e 71 anos. Durante os 12 anos de seguimento, foram identificados 7904 falecimentos devido a doenças cardiovasculares em homens e 3874 mortes em mulheres. Os suplementos de cálcio foram utilizados por 51% dos homens e 70% das mulheres. Em relação aos homens, a suplementação de cálcio superior a 1000 mg/dia foi associada a um maior risco de morte por

doença cardiovascular (risco relativo =1,20, IC de 95%: 1,05 a 1,36) em comparação com aqueles que não usam suplemento (risco relativo =1,14, IC de 95%: 0,81 a 1,61). Nas mulheres, a ingestão de suplemento de cálcio não foi associada à morte por doença cardiovascular (risco relativo =1,06, IC de 95%: 0,93 a 1,18) ou morte por doença cerebrovascular (risco relativo =1,08, IC de 95%: 0,87-1,33). Já a ingestão de cálcio somente da dieta não foi relacionada com a morte devido a doença cardiovascular em ambos os sexos. Qian aponta algumas limitações ao estudo, como ausência de informação quanto à duração do uso de suplemento e a falta de informação sobre a história familiar de doenças cardiovasculares.<sup>27</sup>

Em 2014, Paik realizou um estudo observacional, apenas em mulheres, em que observou os efeitos do suplemento de cálcio e o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, durante 24 anos. O estudo envolveu 74,245 mulheres do Nurses Health Study (1984-2008) sem qualquer doença cardiovascular diagnosticada. A ingestão de suplementos de cálcio foi avaliada a cada 4 anos. Os *outcomes* avaliados foram doença coronária e o AVC, tendo sido confirmados por revisão dos registos médicos. Durante o follow-up de 24 anos ocorreram 4565 eventos cardiovasculares (2709 doenças coronárias e 1856 AVCs). Após o ajuste das multivariáveis (idade, índice de massa corporal, cálcio dietético, uso de vitamina D e outros fatores de risco relativo) o risco relativo de desenvolver doenças cardiovasculares para mulheres com toma superior a 1000 mg/dia de suplementos de cálcio em comparação com as que não usam foi de 0,82 (IC de 95%, 0,74 a 0,92;  $p<0,001$ ). Para mulheres que tomaram mais de 1000 mg/dia de suplementos de cálcio o risco relativo para doença coronária ajustado às multivariáveis foi de 0,71 (0,61 a 0,83;  $p<0,001$ ) e para AVC foi 1,03 (0,87 a 1,21;  $p=0,61$ ). Os riscos relativos foram semelhantes em análises limitadas a não fumantes, mulheres sem hipertensão e mulheres que tiveram exames físicos

regulares. Neste estudo de longo prazo, a ingestão de cálcio não aumenta o risco de DCV no sexo feminino.<sup>28</sup>

Outro estudo observacional de 2014, levado a cabo por Raffield, analisou a associação entre a ingestão de cálcio proveniente da dieta e/ou dos suplementos com o risco de desenvolver calcificação (da artéria coronária, da artéria carótida e aorta abdominal) e da mortalidade em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. Foram selecionadas 720 pessoas provenientes do estudo “Diabetes Heart Study”. Raffield não observou associação significativa de cálcio derivado da dieta ou suplemento com nenhuma das medidas de calcificação, nem observou maior risco de mortalidade com o aumento da ingestão de cálcio. O uso de suplemento de cálcio foi modestamente associado a uma redução de todas as causas de mortalidade nas mulheres (HR: 0,62, IC 95%: 0,42 a 0,92, p=0,017).<sup>29</sup>

Em 2016, Raffield faz outro estudo observacional em que investiga a associação entre o uso de suplementos de cálcio e a ocorrência de enfarte do miocárdio ou de outras doenças cardiovasculares, durante uma média de 10,3 anos, usando 6236 homens e mulheres provenientes do estudo MESA, referido anteriormente. Neste estudo, não foram observadas associações convincentes entre o uso de suplementos de cálcio com a ocorrência de doenças cardiovasculares após o ajuste das multivariáveis. Foi observada uma associação com menor risco de enfarte para aqueles com baixos níveis de uso de suplemento de cálcio (1-499 mg/dia) em comparação com os que não utilizam suplementos de cálcio (HR=0,69, 95% IC 0,48 a 0,98, p=0,039).<sup>30</sup>

**Tabela 5:** Associação entre o uso de suplementos de cálcio com o risco de enfarte do miocárdio e eventos cardiovasculares.

Trait	Number of events	Model 1			Model 2			Model 3					
		Hazard ratio	95% CI		p-Value	Hazard ratio	95% CI		p-Value	Hazard ratio	95% CI		p-Value
Myocardial infarction	0 mg (n = 3370)	130	1.00		Ref.	1.00			Ref.	1.00			Ref.
	1–499 mg (n = 1550)	43	0.70	0.50 0.99	0.044	0.66	0.46 0.93	0.018	0.69	0.48 0.98	0.039		
	500–999 mg (n = 620)	16	0.64	0.38 1.07	0.090	0.76	0.45 1.29	0.311	0.88	0.51 1.50	0.633		
	≥1000 mg (n = 696)	19	0.67	0.42 1.09	0.108	0.75	0.45 1.24	0.258	0.87	0.52 1.44	0.585		
	Test for trend		0.84	0.73 0.97	0.020	0.87	0.75 1.02	0.080	0.92	0.79 1.08	0.315		
	Any calcium supplements		0.68	0.51 0.90	0.007	0.69	0.52 0.93	0.014	0.75	0.56 1.02	0.065		
CVD (all events)	0 mg (n = 3370)	364	1.00		Ref.	1.00			Ref.	1.00			Ref.
	1–499 mg (n = 1550)	149	0.87	0.72 1.05	0.156	0.81	0.67 0.99	0.036	0.87	0.71 1.06	0.160		
	500–999 mg (n = 620)	55	0.78	0.59 1.04	0.085	0.87	0.65 1.17	0.352	1.02	0.75 1.37	0.920		
	≥1000 mg (n = 696)	73	0.93	0.72 1.20	0.568	0.97	0.75 1.27	0.847	1.16	0.88 1.53	0.281		
	Test for trend		0.95	0.88 1.02	0.175	0.97	0.89 1.05	0.411	1.03	0.95 1.12	0.501		
	Any calcium supplements		0.87	0.74 1.01	0.069	0.86	0.73 1.01	0.064	0.95	0.80 1.12	0.551		

**Legenda:** Model 1: Não ajustado.

Model 2: Ajustado pela idade, sexo, gênero, raça.

Model 3: Ajustado pela idade, sexo, raça, educação, renda, HDL, uso de medicação para redução de lípidos, TA sistólica e diastólica, estado da diabetes, IMC, taxa de filtração glomerular estimada pela equação (CKD-EPI), atividade física, tabaco.

Francisco Abajo em 2017, realizou um RCT que avaliou os efeitos do suplemento de cálcio com ou sem vitamina D no desenvolvimento de AVC isquêmico utilizando doentes da BIFAP (Base de dados para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria). Foram estudados 2690 doentes com idades entre os 40 e 89 anos com um primeiro episódio de AVC isquêmico não mortal. Este estudo demonstrou que o suplemento de cálcio com vitamina D não está associado a um aumento de AVC isquêmico (OR=0,85, IC de 95%, 0,67 a 1,08) na população como um todo ou sob qualquer uma das condições examinadas (dose, duração, background cardiovascular, sexo ou idade).<sup>5</sup>

**Tabela 6:** Risco de AVC isquêmico associado ao uso de suplemento de cálcio com vitamina D.

	Cases (%) n=2690	Controls (%) n=19 538	Nonadjusted OR* (95% CI)	Adjusted OR† (95% CI)
<b>CaD</b>				
Nonuse	2462 (91.52)	17 825 (91.23)	1 (ref)	1 (ref)
Current	87 (3.23)	743 (3.80)	0.83 (0.66–1.05)	0.85 (0.67–1.08)
Recent	80 (2.97)	516 (2.64)	1.11 (0.87–1.41)	1.09 (0.85–1.40)
Past	61 (2.27)	454 (2.32)	0.95 (0.72–1.24)	0.92 (0.69–1.21)
<b>Calcium dose‡</b>				
<1000 mg/d	35 (1.30)	342 (1.75)	0.73 (0.51–1.03)	0.76 (0.53–1.08)
≥1000 mg/d	37 (1.38)	247 (1.26)	1.07 (0.75–1.51)	1.07 (0.74–1.53)
Unknown	15 (0.56)	154 (0.79)	0.70 (0.41–1.19)	0.73 (0.42–1.25)
<b>Duration‡</b>				
≤180 d	41 (1.52)	371 (1.90)	0.79 (0.57–1.10)	0.81 (0.58–1.13)
>180 d	46 (1.71)	372 (1.90)	0.88 (0.64–1.20)	0.90 (0.65–1.23)

Em relação ao uso de suplemento de cálcio isolado, sem vitamina D, não foi associado a um risco aumentado na população como um todo (OR=1,18, IC de 95%, 0,86 a 1,61), mas apresentou um risco significativo aumentado para doses elevadas (≥1000 mg/dia: OR=2,9, IC de 95%, 1,25 a 3,49; <1000 mg: OR=0,76, IC de 95%, 0,45 a 1,26) em comparação com os não utilizadores.<sup>5</sup>

**Tabela 7:** Risco de AVC isquêmico associado ao uso de suplemento de cálcio sem vitamina D.

	Cases (%) n=2690	Controls (%) n=19 538	Nonadjusted OR* (95% CI)	Adjusted OR† (95% CI)
<b>CaM</b>				
Nonuse	2578 (95.84)	18 769 (96.06)	1 (ref)	1 (ref)
Current	50 (1.86)	293 (1.50)	1.25 (0.92–1.69)	1.18 (0.86–1.61)
Recent	32 (1.19)	214 (1.10)	1.09 (0.75–1.59)	1.04 (0.71–1.53)
Past	30 (1.12)	262 (1.34)	0.83 (0.56–1.21)	0.79 (0.54–1.17)
<b>Calcium dose‡</b>				
<1000 mg/d	17 (0.63)	155 (0.79)	0.80 (0.48–1.32)	0.76 (0.45–1.26)
≥1000 mg/d	21 (0.78)	67 (0.34)	2.29 (1.40–3.75)	2.09 (1.25–3.49)
Unknown	12 (0.45)	71 (0.36)	1.23 (0.67–2.27)	1.22 (0.65–2.29)
<b>Duration‡</b>				
≤180 d	24 (0.89)	134 (0.69)	1.31 (0.85–2.03)	1.23 (0.79–1.93)
>180 d	26 (0.97)	159 (0.81)	1.19 (0.78–1.81)	1.13 (0.74–1.73)

Este estudo sugere que os suplementos de cálcio administrados em monoterapia em altas doses podem aumentar o risco de AVC isquêmico, enquanto a sua combinação com vitamina D parece compensar esse risco.<sup>5</sup>

## **Discussão e Conclusão**

A osteoporose é um problema crescente e uma causa comum de morbidade. A ingestão adequada de cálcio é essencial para manter uma boa saúde óssea. Os suplementos de cálcio são comumente usados, especialmente pela população geriátrica, para satisfazer as recomendações dietéticas de cálcio. Estes aumentam modestamente a densidade mineral óssea e têm uma eficácia mínima contra fraturas.<sup>2</sup>

Com este trabalho, apresento os resultados de vários RCT, meta-análises e estudos observacionais, de modo a apurar os possíveis efeitos adversos da suplementação com cálcio no sistema cardiovascular dos idosos. A nível da TA, calcificação vascular e coagulação, que levam à ocorrência de doenças cardiovasculares como EAM ou AVC.

Em relação à TA o cálcio parece influenciar controlando a contração das células musculares lisas vasculares, funcionando como um modulador da resistência vascular periférica e/ou inibindo a secreção de renina. No entanto, o uso prolongado de suplementos de cálcio não foi associado a um aumento da TA, como mostra uma revisão da Cochrane, em que houve uma redução quase insignificativa (1,43 mmHg na sistólica e 0,96 mmHg na diastólica) da TA.

Quanto à calcificação vascular, marcador sub-clínico de doença aterosclerótica independente dos restantes fatores de risco, o cálcio parece influenciar alterando a expressão génica das células vasculares para um fenótipo mais osteoblástico e/ou diminuindo as concentrações livres de pirofosfato, um inibidor da calcificação dos tecidos moles. Porém, Samelson num estudo prospetivo não observou aumento ou diminuição na calcificação vascular com a ingestão de cálcio da dieta e/ou dos suplementos. Já Bauer reparou que uma alta ingestão de cálcio da dieta e/ou dos suplementos reduz a CAC. Recentemente, Anderson também verificou que uma alta ingestão de cálcio da dieta e/ou dos suplementos está

associada a uma diminuição da CAC, mas quando analisado apenas o consumo proveniente dos suplementos adquire um risco aumentado de CAC.

Ao nível da coagulação, o cálcio parece influenciar visto ser um co-fator essencial na cascata de coagulação e ligar-se a recetores plaquetares. Num RCT que avaliou a coagulabilidade do sangue num intervalo de 8h, Bristow reparou que o suplemento de cálcio aumentou a coagulação, sendo máxima após 4h. Estudos demonstram que doentes com hiperparatireoidismo primário têm uma maior ativação das plaquetas em relação com aqueles tratados cirurgicamente.

Em termos de doenças cardiovasculares, Bolland na meta-análise de 2010 não verifica um maior risco de EAM associado ao suplemento de cálcio sem vitamina D. Este mesmo autor atualiza a sua meta-análise com dados do estudo “Women`s Health Initiative Calcium/Vitamin D supplementation” e mostra um risco aumentado para AVC e especialmente EAM com o uso de suplementos de cálcio com ou sem vitamina D. Contudo, Bolland critica os seus resultados, pois alguns dos participantes do grupo controlo administraram suplementos de cálcio a título pessoal.

Já Lewis num RCT não encontra nenhuma evidência de que a suplementação de cálcio aumenta o risco de doenças cardiovasculares. Saliencia ainda, que as conclusões de Bolland são precipitadas, referindo que nas suas meta-análises, a comparação entre populações foi realizada sem o devido ajuste dos dados e que o estudo não tinha o risco da ocorrência de doenças cardiovasculares como *outcome* principal.

O estudo observacional de Xiao nota que a toma superior a 1000 mg/dia de suplemento de cálcio foi associado a um maior risco de morte devido a doenças cardiovasculares nos homens mas não nas mulheres. Já a ingestão de cálcio dietético não está associado a um aumento de risco de mortalidade por doenças cardiovasculares em ambos os

sexos. Por sua vez, o estudo observacional de Paik não verificou aumento de doença coronária nem de AVC em mulheres que ingeriam suplemento de cálcio.

Raffield faz dois estudos observacionais, primeiro em 2014 envolvendo doentes com diabetes *mellitus* tipo 2, em que verifica que a ingestão do cálcio da dieta e/ou dos suplementos não está associada ao aumento da calcificação, no entanto o uso de apenas suplemento de cálcio foi modestamente associado à redução da mortalidade nas mulheres. Também no estudo de 2016, Raffield não associa o uso de suplemento com o aumento do risco de ocorrência de doenças cardiovasculares, inclusive a ingestão de 1-499 mg/dia de suplemento de cálcio foi associada a um menor risco de EAM quando comparado com os não utilizadores.

Abajo, num RCT de 2017 relata um aumento do risco de AVC isquémico em consumidores de suplemento de cálcio sem vitamina D superior a 1000 mg/dia, por outro lado o consumo associado à vitamina D não está associado a um aumento do risco de AVC isquémico.

Perante estes estudos, colocando em evidência a heterogeneidade de opiniões acerca dos suplementos de cálcio e a sua relação com o risco cardiovascular no idoso, a ingestão dietética de cálcio parece ser mais segura quando comparada com a proveniente dos suplementos, sendo que o uso da vitamina D parece atenuar os efeitos adversos dos suplementos.

O fator-chave que liga estes dados aos efeitos do suplemento de cálcio é o aumento abrupto do cálcio sérico após a ingestão do suplemento, em contraste com refeições ricas em cálcio que causam alterações mínimas nos níveis de cálcio sérico. Tal deve-se, possivelmente porque a carga de cálcio é absorvida lentamente, como resultado da presença de gordura e proteínas na refeição, e também porque o cálcio na dieta é geralmente tomado em doses menores em comparação com as doses típicas no uso dos suplementos (500–1000 mg).<sup>5</sup>



Estes estudos e meta-análises têm alguns vieses. A maioria recorrem a estudos cujo primeiro objetivo não era determinar os efeitos cardiovasculares dos suplementos de cálcio e no entanto, tentaram avaliar esta possível associação. De referir também que a maioria dos estudos recorre a indivíduos do sexo feminino, e uma vez que a osteoporose é um problema crescente também nos homens, é de extrema importância averiguar o risco cardiovascular no sexo masculino. De notar também, que não há nenhum estudo exclusivamente dirigido à população idosa. Outra problemática que se levanta prende-se com o facto da origem do cálcio dietético não ser considerada, pois a origem varia consoante a região e é diferente consumir fontes de cálcio proveniente de leite gordo, que possuem uma carga substancial de gorduras saturadas que iram produzir mais efeitos adversos, do que uma fonte de cálcio proveniente de queijos com baixo teor de gordura, em que os efeitos podem ser bastante diferentes.

A maioria dos autores acredita que os estudos publicados sobre os suplementos de cálcio e o risco cardiovascular não são suficientes para alterar as recomendações atuais de ingestão de cálcio. Porém, tendo em conta os possíveis efeitos nefastos do suplemento de cálcio, especialmente sem vitamina D, e atendendo às evidências limitadas disponíveis que sugerem que no tratamento da osteoporose as intervenções farmacêuticas com suplemento de cálcio são tão efetivas como naqueles em que não usam<sup>10</sup>, o uso do suplemento de cálcio não deve ser rotineiro no tratamento da osteoporose. O conselho dietético e de estilo de vida dado a pessoas em risco de osteoporose deve-se concentrar na manutenção de um IMC acima de 20, exercício regular para prevenção de quedas, segurança em casa e cessação tabágica. Sendo urgente educar os prestadores de cuidados de saúde sobre o possível risco de suplementação de cálcio excessivo e desnecessário.

Com esta revisão sistemática foi possível concluir que apesar de existir evidência em estudos e algumas hipóteses no qual o cálcio pode influenciar o surgimento de doenças

cardiovasculares, são necessários mais RCT dirigidos há população geriátrica, bem desenhados que incidam na doença cardiovascular.

**Tabela 8:** RCT, meta-análises e estudos observacionais sobre o suplemento de cálcio e risco cardiovascular no idoso.

<b>Nome do primeiro autor, ano da publicação</b>	<b>Tamanho da amostra</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Outcome primário</b>	<b>Follow-up</b>	<b>Resultados relevantes</b>
Bolland, 2010	11921	Ingestão de 500 mg/dia ou mais de suplemento de cálcio sem vitamina D	- EAM - AVC		- Suplemento de cálcio sem vitamina D está associado a um maior risco de EAM.
Bolland, 2011	36 282	Ingestão de suplemento de cálcio com ou sem vitamina D	- EAM - AVC - EAM e AVC	7 anos	- Suplemento de cálcio com ou sem vitamina D está associado a um maior risco de AVC, o composto pelo EM e AVC e especialmente de EAM.
Lewis, 2011	1460	Ingestão de suplemento de cálcio	- Mortalidade e internamento por DCV.	9,5 anos	- Suplemento de cálcio não está associado a um maior risco de DCV.
Xiao, 2013	338,229	Ingestão de cálcio da dieta e/ou suplementos	- Mortalidade por DCV.	12 anos	- Nos homens o suplemento de cálcio superior a 1000 mg/dia foi associada a um maior risco de morte por DCV. - Nas mulheres o suplemento de cálcio não foi associado a um maior risco de morte por DCV. - Ingestão de cálcio dietético não está associado a um maior risco de morte por DCV em ambos os sexos.
Samelson, 2013	690 mulheres e 588 homens	Ingestão de cálcio da dieta e/ou dos suplementos	- CAC	4 anos	- Cálcio da dieta e/ou dos suplementos não está associado a CAC.
Bauer, 2014	1103 mulheres	Ingestão de 1,2 g/dia de suplemento de cálcio.	- Espessura da camada íntima da artéria carótida comum. -Aterosclerose da carótida.	3 anos	- Suplemento de cálcio não está associado a um aumento da espessura da camada íntima da artéria comum nem de aterosclerose da carótida. - Alta ingestão de suplemento de cálcio pode reduzir aterosclerose da carótida.

Raffield, 2014	720 pessoas com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	Ingestão cálcio da dieta e/ou suplementos	- Calcificação da artéria coronária, da carótida e aorta abdominal. - Mortalidade.		- Ingestão de cálcio da dieta e/ou suplementos não está associada ao aumento da calcificação. - Suplemento de cálcio foi modestamente associado à redução da mortalidade nas mulheres.
Paik, 2014	74245 mulheres	Ingestão de suplemento de cálcio	- Doença coronária - AVC	24 anos	- Suplemento de cálcio não aumenta o risco doença coronária nem de AVC nas mulheres.
Raffield, 2016	6236	Ingestão de suplemento de cálcio	- EAM -Eventos DCV	10,3 anos	- Suplemento de cálcio não está associado ao aumento do risco de EAM ou eventos de DCV. - Suplemento de cálcio (1-499mg) foi associado a um menor risco de EAM em comparação com os não utilizadores.
Anderson, 2016	5448	Ingestão cálcio da dieta e/ou suplementos	- CAC	10 anos	- Alta ingestão de cálcio da dieta e/ou suplementos foi associada a uma diminuição da CAC. - Suplemento de cálcio foi associado a um risco aumentado de CAC.
Abajo, 2017	2690	Ingestão suplemento de cálcio com ou sem vitamina D	- AVC isquêmico		- Suplementação de cálcio sem vitamina D superior a 1000 mg/dia foi associada a um aumento do risco de AVC isquêmico. - Suplemento de cálcio com vitamina D não está associada a um aumento do risco de AVC isquêmico.

## Bibliografia

1. Manuscript A, Intake C, Studies P, Trials RC. NIH Public Access. 2013;12:105–116.
2. Patel VB, Vacek JL, Graves L, Bhattacharya RK. Calcium affects on vascular endpoints. *Nutr Metab* BioMed Central Ltd; 2012;9:24.
3. Tankeu AT, Ndip Agbor V, Noubiap JJ. Calcium supplementation and cardiovascular risk: A rising concern. *J Clin Hypertens* 2017;19:640–646.
4. 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. *Food Nutr Res* 2014;58:23229.
5. Abajo FJ De, Rodríguez-Martín S, Rodríguez-Miguel A, Gil MJ. Risk of ischemic stroke associated with calcium supplements with or without vitamin D: A nested case-control study. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
6. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *Bmj* 2010;341:c3691–c3691.
7. Paziana K, Pazianas M. Calcium supplements controversy in osteoporosis: a physiological mechanism supporting cardiovascular adverse effects. *Endocrine* 2015;48:776–778.
8. Reid IR. Cardiovascular effects of calcium supplements. *Nutrients* 2013;5:2522–2529.
9. 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* Current Atherosclerosis Reports; 2017;19.
10. Reid IR, Birstow SM, Bolland MJ. Calcium and Cardiovascular Disease. *Endocrinol Metab* 2017;32:339.
11. Conference C. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. 2013;285.
12. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Calcium supplements and cardiovascular risk: 5 years on. *Ther Adv Drug Saf* 2013;4:199–210.
13. Anderson JJB, Kruszka B, Delaney JAC, He K, Burke GL, Alonso A, Bild DE, Budoff M, Michos ED. Calcium intake from diet and supplements and the risk of coronary

- artery calcification and its progression among older adults: 10-year follow-up of the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc* 2016;5:1–14.
14. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium intake and cardiovascular disease risk: An updated systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:856–866.
  15. Bischoff-ferrari HA, Dawson-hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, Specker B, Orav JE, Wong JB, Staehelin HB, Reilly EO, Kiel DP, Willett WC. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta- analysis of prospective cohort studies and randomized controlled. 2007;1780–1790.
  16. Gallagher JC, Smith LM, Yalamanchili V. Incidence of hypercalciuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium supplementation in older women. *Menopause* 2014;21:1173–1180.
  17. Bristow SM, Gamble GD, Stewart A, Horne AM, Reid IR. Acute effects of calcium supplements on blood pressure and blood coagulation: secondary analysis of a randomised controlled trial in post-menopausal women. *Br J Nutr* 2015;114:1868–1874.
  18. Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ. Cardiovascular Complications of Calcium Supplements. *J Cell Biochem* 2015;116:494–501.
  19. Cormick G, Ciapponi A, MI C, Jm B. Calcium supplementation for prevention of primary hypertension ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD010037.
  20. Heaney RP. Calcium intake and disease prevention. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:685–693.
  21. Fryer RM, Segreti JA, Widomski DL, Franklin PH, Banfor PN, Koch KA, Nakane M, Wu-Wong JR, Cox BF, Reinhart GA. Systemic activation of the calcium sensing receptor produces acute effects on vascular tone and circulatory function in uremic and normal rats: focus on central versus peripheral control of vascular tone and blood pressure by cinacalcet. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323:217–226.
  22. Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, Russo L, Scafarto A, Andreucci VE. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007;72:1255–1261.

23. Samelson EJ, Booth SL, Fox CS, Tucker KL, Wang TJ, Hoffmann U, Cupples LA, Donnell CJO, Kiel DP. Calcium intake is not associated with increased coronary artery calcification : the Framingham Study 1 – 3. *Am J Clin Nutr* 2013;96:1274–1280.
24. Bauer DC. The calcium supplement controversy: Now what? *J Bone Miner Res* 2014;29:531–533.
25. 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–d2040.
26. 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. *J Bone Miner Res* 2011;26:35–41.
27. Xiao DQ, Murphy R. Dietary and supplemental calcium intakes in relation to mortality from cardiovascular diseases in the NIH-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern ...* 2013;173:639–646.
28. Paik JM, Curhan GC, Sun Q, Rexrode KM, Manson JE, Rimm EB, Taylor EN. Calcium supplement intake and risk of cardiovascular disease in women. *Osteoporos Int* 2014;25:2047–2056.
29. Raffield LM, Agarwal S, Cox AJ, Hsu F, Carr JJ, Freedman BI, Xu J, Bowden DW, Vitolins MZ. Cross-sectional analysis of calcium intake for associations with vascular calcification and mortality in individuals with type 2 diabetes from the Diabetes Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1029–1035.
30. Raffield LM, Agarwal S, Hsu FC, Boer IH de, Ix JH, Siscovick D, Szklo M, Burke GL, Frazier-Wood AC, Herrington DM. The association of calcium supplementation and incident cardiovascular events in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:899–907.