

RELAÇÃO DA VITAMINA D EM IDOSOS HIPERTENSOS: UMA REVISÃO

Flaviana Maria de Sousa Melo¹
Anna Beatriz Silva de Mascena²
Davi Azevedo Ferreira³
Isabel Luiza do Nascimento Ginú⁴
Naijany Aparecida Pacheco de Sousa⁵

RESUMO

A vitamina D apresenta um papel fundamental na homeostase humana. Além da saúde osteomineral, está envolvida em processos anti-inflamatórios, controle da pressão arterial e participação nos processos de multiplicação e diferenciação celular. Globalmente, assim como a hipovitaminose D, a hipertensão arterial é altamente prevalente em idosos. Os idosos possuem maior risco de deficiência de vitamina D, devido à redução da ingestão de vitamina D e à síntese cutânea reduzida. Visto que o avanço da idade está associado a incidência de hipertensão e deficiência de vitamina D. Logo, objetivou-se revisar as evidências recentes dos efeitos da vitamina D em relação a hipertensão em indivíduos idosos. O trabalho consiste de uma revisão bibliográfica, do tipo integrativa. Foram consultadas plataformas científicas e bases de dados de artigos científicos. Em relação aos resultados, observou-se que, a hipovitaminose D modula a função endotelial vascular com o envelhecimento e, portanto, aumenta a prevalência de hipertensão. Desse modo, verificou-se que baixos níveis de 25(OH)D está relacionado com o aumento da pressão arterial. Esta revisão demonstrou que há associação entre a hipovitaminose D com o aumento do risco de hipertensão em idosos. Portanto, a suplementação de vit. D pode reduzir os níveis de pressão arterial em idosos hipertensos com deficiência/insuficiência de vit. D.

Palavras-chave: Vitamina D, Deficiência de vitamina D, Hipertensão arterial, Idoso.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das doenças cardiovasculares mais frequentes no nosso cotidiano, principalmente entre os idosos com prevalência de 60 a 80%. No Brasil, a HAS tem prevalência de 44% em idosos com idade entre 60-64 anos, 52% na faixa etária entre 65-74 anos e 55% em indivíduos com mais de 75 anos (ÇAKAN, 2017; SOUSA et al., 2019).

¹ Graduando do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, flavianamelo13@gmail.com;

² Graduando do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, bia_cn@live.com;

³ Graduando do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, davi2574azevedoferreira@gmail.com;

⁴ Graduando do Curso de Enfermagem da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE, isabelluiza_010@outlook.com;

⁵ Orientador: mestre em Zootecnia, Centro de Ciências Agrárias - Universidade Federal da Paraíba - UFPB, naijany.nadjy@hotmail.com.

Apesar da alta prevalência de HAS em idosos no Brasil, apenas um quarto dos indivíduos em tratamento possuem a pressão arterial (PA) controlada, sendo preocupante, pois os níveis elevados de PA podem causar complicações cardíacas, cerebrovasculares e renais (MENEZES et al., 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 54% dos acidentes vasculares cerebrais e 47% dos casos de cardiopatia isquêmica estão diretamente interligadas com a pressão alta, sendo, portanto, um dos principais fatores de risco para morbimortalidade cardiovascular em nível mundial (JORDAN; KURSCHAT; REUTER, 2018).

Geralmente, o envelhecimento se refere a um complexo processo biológico, senescência celular, associado a um declínio gradual das funções e capacidades fisiológicas. Ocasionalmente maior vulnerabilidade aos indivíduos, como a diminuição de capacidades pulmonares, neuronais, gastrointestinais e cardiovasculares, até a capacidade de gerar vitamina D na pele (WIMALAWANSA, 2019).

A nível celular, a vitamina D exerce efeitos anti-hipertensivos por meio da função endotelial, reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias, diminui atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e reduz níveis de hormônio paratireóide (MIRHOSSEINI; VATANPARAST; KIMBALL, 2017).

Por outro lado, a deficiência de vitamina D é um grande problema de saúde pública, a prevalência na população em geral varia entre 30% a 50%. Visto que a deficiência de vitamina D está associada a diversos distúrbios cardiovasculares, como hipertensão, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana e fibrilação atrial (MIRDAMADI; MOSHKDAR, 2016; CERIT et al., 2017).

Nesse sentido, objetivou-se revisar as evidências recentes dos efeitos da vitamina D em relação a hipertensão em indivíduos idosos.

METODOLOGIA

O presente trabalho consiste de uma revisão de literatura do tipo integrativa, por meio de levantamento bibliográfico em portais de busca especializados em artigos científicos. A pesquisa foi realizada no período de abril a julho de 2020. Foram consultadas as seguintes plataformas científicas e bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Portal de Periódicos CAPES, *Lilacs*, *Science Direct* e PubMed. Para a construção desse trabalho, os artigos encontrados foram lidos e interpretados na íntegra.

Como estratégia de busca, utilizou-se os seguintes descritores: idosos, vitamina D, envelhecimento, hipertensão arterial, hipovitaminose D, bem como suas combinações e traduções para o inglês.

As referências foram obtidas de artigos originais e de revisões sistemáticas, meta-análises, estudos clínicos randomizados, controle de estudos intervencionais e estudos observacionais, sendo incluídos na pesquisa artigos científicos que abordavam o assunto de forma geral ou pontual.

Como critérios de inclusão: foram incluídos artigos originais, escritos em inglês ou português, publicados em bancos de dados confiáveis. Foram priorizados trabalhos publicados nos últimos 5 anos (2015 a 2020). Além desses, foram excluídos artigos que não abordaram as ideias principais a serem expostas nessa revisão e não se enquadram nos critérios de inclusão.

Sendo assim, foram encontrados aproximadamente 80 artigos. Destes, foram selecionados 43 trabalhos para realização dessa revisão.

REFERENCIAL TEÓRICO

A vitamina D é um hormônio esteroide multifuncional, essencial para a saúde humana. Esta vitamina lipossolúvel está envolvida na homeostase de vários processos celulares, tais como a modulação da imunidade e produção de interleucinas inflamatórias, participação nos processos de multiplicação e diferenciação celular e controle da PA (JORGE et al., 2018).

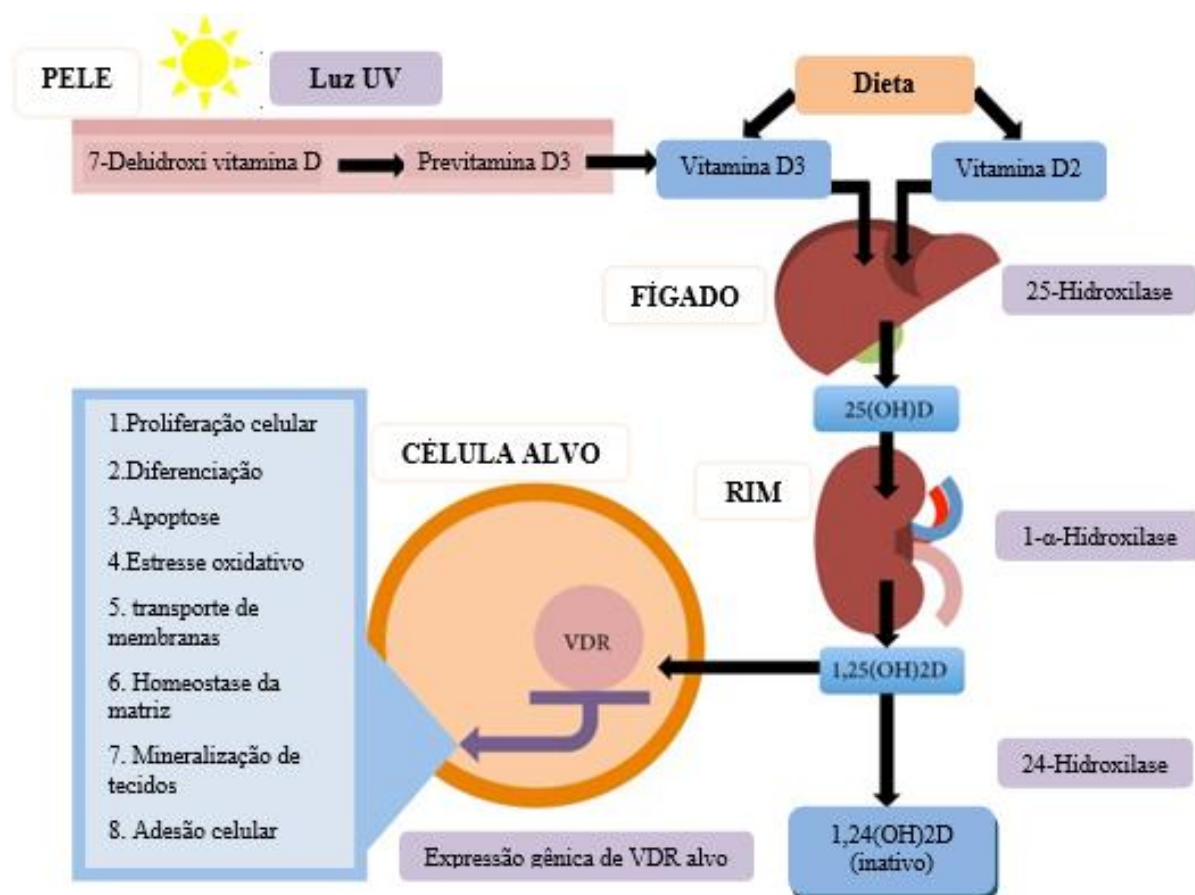
A obtenção de vitamina D realiza-se através de dieta, suplementação e síntese na pele sob a ação da luz solar. Embora, possa ser obtida através da ingestão de alimentos, a principal fonte de vitamina D é representada por sua síntese no próprio corpo (MAJEED, 2017; FRAGA; SCHUCH; SILVA, 2018).

Portanto, a síntese cutânea de vitamina D₃ representa cerca de 80-90% da vitamina D nos seres humanos. Apesar, do suprimento alimentar de vit. D atingir apenas 10 a 20% da Vit. D total, pode ser uma fonte significativa quando associado com a suplementação de vit. D (MATUSZEK; LIPÍŃSKA; WOŹNIAKOWSKA, 2015; JORGE et al., 2018).

A vitamina D pode ser encontrada sob duas formas, a vitamina D₂ (ergocalciferol) derivada de fontes vegetais e a vitamina D₃ (colecalfiferol) é obtida através da ingestão de alimentos de origem animal, bem como da radiação solar ultravioleta UVB. Porém, ambos são precursores biologicamente inativos e passam por um fluxo metabólico semelhante

(FIGURA 1) (LUGG; HOWELLS; THICKETT, 2015; MANDARINO et al., 2015; GIL; PLAZA-DIAZ; MESA, 2018).

FIGURA 1. Metabolismo da Vitamina D.



A ativação do VDR pode causar efeitos sobre a regulação da proliferação celular (1), diferenciação (2), apoptose (3), estresse oxidativo (4), transporte de membranas (5), homeostase da matriz (6), mineralização tecidual (7) e adesão celular (8).

Fonte: Adaptado de LUGG; HOWELLS; THICKETT, 2015.

Na pele, a luz ultravioleta (UV) cliva fotoquimicamente o 7-desidrocolesterol em pre vitamina D3, ocorrendo espontaneamente a isomerização para formar o colecalciferol (vitamina D3). A vitamina D é metabolizada no fígado em 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), em seguida, é convertida através da enzima 1 α -hidroxilase em 1,25-di-hidroxivitamina D (calcitriol) nos rins, agonista biologicamente ativo do receptor de vitamina D (VDR). Os níveis séricos de vitamina D são regulados pela homeostase do cálcio e pelo hormônio da paratireóide (PTH), uma vez que baixos níveis de cálcio e altos de PTH induzem a síntese de vitamina D aumentando a atividade da 1 α -hidroxilase (LUGG; HOWELLS; THICKETT, 2015; JORGE et al., 2018; SASSI; TAMONE; D'AMELIO, 2018; SORRIENTO et al., 2018).

A nível celular, a vit. D atua através do receptor VDR, encontrado em quase todas as células humanas, incluindo cardiomiócitos e células endoteliais e vasculares dos músculos lisos. Além disso, todas as células alvo expressam 24-hidroxilase que converte calcitriol em uma forma inativa 1,24(OH)₂D (OBEROI; MEHROTRA; RAWAT, 2019).

A principal forma circulante de vitamina D é a 25(OH)D, portanto, geralmente é considerada um biomarcador circulante para o status de vitamina D, pois o calcitriol possui meia-vida curta de circulação, apenas algumas horas, sendo considerado um biomarcador menos adequado para verificar os níveis de vitamina D (LUGG; HOWELLS; THICKETT, 2015).

Aproximadamente 3% do genoma humano pode ser regulado pela vit. D, o que indica que a deficiência desse pró hormônio está associada a várias complicações clínicas. Alguns fatores de risco para a hipovitaminose D vêm sendo observados e estão relacionados com a exposição solar, hábitos alimentares e absorção intestinal (MANDARINO et al., 2015; MATUSZEK; LIPÍŃSKA; WOŹNIAKOWSKA, 2015).

Destacando o estilo de vida de privação de sol, uso excessivo de protetores solares, idade avançada, pele negra, poluição do ar, medicamentos e doenças hepáticas e renais (MATUSZEK; LIPÍŃSKA; WOŹNIAKOWSKA, 2015). Idosos possuem maior risco de desenvolver hipovitaminose D devido a senescência orgânica, possuindo diminuição da capacidade da pele em sintetizar a vit. D, baixa exposição solar, doenças crônicas, menopausa e alterações na dieta (KHEIRI et al., 2018; CICILINI et al., 2019).

O SRAA desempenha um papel importante na regulação fisiológica dos íons sódio e potássio, na homeostase do líquido intravascular e PA. O excesso de atividade do SRAA aumenta o risco de doenças cardiovasculares e hipertensão. Portanto, a associação de deficiência de vitamina D com a HAS é baseado no SRAA (MANDARINO et al., 2015; JORGE et al., 2018; UMAR; SASTRY; CHOUCANE, 2018).

A renina é sintetizada pelas células justaglomerulares renais, estimula a produção de angiotensina II e aldosterona, que aumentam a PA diretamente por vasoconstrição e indiretamente por retenção hidrossalina. A vitamina D atua inibindo a expressão gênica da renina, diminuindo sua síntese e, com isso, impede a hiperestimulação desse sistema, melhorando assim, as complicações associadas à atividade excessiva do SRAA (JORGE et al., 2018; UMAR; SASTRY; CHOUCANE, 2018).

O VDR, a 1,25- α -hidroxilase e as proteínas ligadoras de cálcio dependentes de vitamina D (DBP) que estão presentes no tecido pancreático fundamentam que a vitamina D

regula a função das células β , indiretamente, através das concentrações de cálcio ou diretamente, agindo em seu receptor (KHEIRI et al., 2018; CICILINI et al., 2019).

Outro mecanismo envolvido na relação dos níveis baixos de vitamina D e hipertensão é através da interação com o endotélio e a vasculatura. No qual, a hipovitaminose D acarreta um aumento na secreção de PTH, que inicialmente relaxa a vasculatura e depois contrai, causando hipertensão, isso ocorre devido ao aumento dos níveis intracelulares de cálcio, resultando em disfunção do crescimento endotelial e vascular (PÉREZ-HERNÁNDEZ et al., 2016).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prevalência de hipertensão aumenta com a idade, no qual há uma diferença significativa em indivíduos maiores de 50 anos. Em relação a vitamina D em humanos, a capacidade de absorver e metabolizar a vitamina D diminui com o crescimento da idade, resultando em deficiência de vitamina D em idosos (KHEIRI et al., 2018; CICILINI et al., 2019; HE; HAO, 2019).

Por conseguinte, o envelhecimento está associado à diminuição da síntese de vitamina D no organismo, ocasionando maior vulnerabilidade nesses indivíduos a um risco aumentado de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), tais como diabetes, câncer, esclerose múltipla, doenças musculoesqueléticas, doenças cardiovasculares, hipertensão, dentre outras (FRAGA; SCHUCH; SILVA, 2018; MIRHOSSEINI; RAINSBURY; KIMBALL, 2018). Desse modo, baixos níveis de vitamina D vem sendo associados ao aumento da prevalência de hipertensão ou pressão arterial diastólica elevada (OZCAN et al., 2015; GRUEBLER et al., 2016; MELO et al., 2017). Em um estudo realizado por Alagacone et al. (2020), mostraram que a prevalência de deficiência de vitamina D no grupo de hipertensão resistente foi de 61%.

Krzowski et al. (2016), em estudo de coorte observacional prospectivo, observaram que 72% de mulheres com deficiência de vitamina D apresentaram hipertensão. Como também, Joukar et al. (2020) realizando um estudo no Irã (N=9520), neste caso com método de base populacional, demonstrou que níveis séricos mais baixos de vitamina 25(OH)D foram associados a pressão arterial sistólica (PAS) mais alta, no entanto, não foi associado à pressão arterial diastólica (PAD) e presença de hipertensão. Por outro lado, Trummer et al. (2017), em um ensaio clínico randomizado, analisaram um aumento nas concentrações de 1,25(OH)₂D após a suplementação de vit. D em pacientes hipertensos no grupo vitamina D quando comparado ao grupo placebo.

Um estudo realizado por Pinto et al. (2020), verificaram que a insuficiência de vitamina D foi associada a PA mais alta, visto que indivíduos com deficiência ou insuficiência de vitamina D apresentaram PA mais alta e risco de 25-29% maior de PA não controlada em comparação com aqueles tratados com pelo menos 75 nmol/L de vitamina D.

Uma metanálise de oito ensaios clínicos randomizados com indivíduos que receberam tratamento com vitamina D por mais de três meses, evidenciou que a suplementação de vitamina D diminuiu ligeiramente a PAS, mas não houve alteração na PAD (QI et al., 2017).

Em um estudo de caso controle, demonstrou que concentrações ≥ 100 nmol/L de 25(OH)D em hipertensos está associado a uma diminuição significativa da PAS, PAD e da PA média. Ressaltando que para atingir e manter uma concentração sérica de 25(OH)D de 100 nmol/L, são necessários ao menos 4000 UI/dia (100 μ g/dia) de vitamina D (MIRHOSSEINI; VATANPARAST; KIMBALL, 2017).

Em contrapartida, Zhang (2020), indica que a suplementação de vitamina D não diminui a PA na população em geral e não recomendam a suplementação de vitamina D para prevenir a hipertensão.

Enquanto, a metanálise realizada por Mirhosseini; Rainsbur; Kimball, (2018), relatam que a suplementação de vitamina D altera as concentrações séricas de 25(OH)D, reduz significativamente a pressão sanguínea, PTH sérico, PCR-us, CT, LDL e TG e aumentou o HDL, sugere-se ainda que, para melhores efeitos nos fatores de risco para DCV, é necessária a suplementação de vitamina D ≥ 4.000 UI/dia e concentrações séricas ≥ 86 nmol/L de 25(OH)D.

Um estudo transversal, comparou o nível sérico de vitamina D em hipertensos com o grupo não hipertensivo, pontuou que o valor médio da vitamina D no grupo que não possuía hipertensão foi superior em relação aqueles que tinham hipertensão diastólica isolada (IDH) e hipertensão sístole-diastólica (SDH) (KAR; DATTA, 2018).

A 1,25(OH)₂D está envolvido em muitas atividades genômicas intracelulares, reações bioquímicas e enzimáticas, enquanto as concentrações de 25(OH)D são importantes para controlar a inflamação, destruição de microrganismos e parasitas, reduzir o estresse oxidativo após a exposição de agentes tóxicos e controle do processo de envelhecimento (JORGE et al., 2018; WIMALAWANSA, 2019). Ademais, a vitamina D sérica pode ser utilizada como marcador de perfil para doenças cardiovasculares, inclusive a hipertensão (OBEROI; MEHROTRA; RAWAT, 2019).

A análise de subgrupos mostrou que a suplementação oral de vitamina D₃ pode reduzir os níveis de PAS e PAD em pacientes com hipertensão essencial, mas não altera a pressão arterial em pessoas sem hipertensão (ZHEN et al., 2017). Resultado semelhante foi encontrado em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados, a vitamina D₃ possui efeito hipotensor em hipertensos, porém foi inútil em indivíduos não hipertensos (HE; HAO, 2019).

Na metanálise de subgrupos revelou que a terapia diária de vitamina D₃ em doses acima 800 UI/dia por <6 meses em indivíduos com idade ≥50 anos reduziu a PAS e a PAD. Além disso, a suplementação de vit D₃ mostrou efeitos hipotensores em indivíduos saudáveis e hipertensos (GOLZARAND et al., 2016).

Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, analisou pacientes hipertensos com insuficiência de 25(OH)D que utilizaram 2800 UI de Vitamina D₃ por 8 semanas, obtiveram uma redução significativamente na concentração plasmática de aldosterona, porém ainda são necessários investigações adicionais sobre o efeito clínico da vitamina D e o SRAA (GRUEBLER et al., 2016).

No estudo realizado por Nakamura et al. (2019), demonstraram a correlação entre ingestão alimentar de cálcio, concentrações séricas de 25(OH)D e hipertensão, confirmando que a alta ingestão de vitamina D na dieta e o consumo regular de cálcio, além da exposição à luz solar podem contribuir para a prevenção e tratamento da hipertensão em indivíduos com deficiência de vitamina D.

Indivíduos acima de 50 anos com deficiência de vit. D reduziu significativamente a PAS e os níveis de vitamina D voltaram ao normal após a suplementação de vitamina D₃, logo a vitamina D₃ pode ser utilizado como adjuvante para controlar a hipertensão em idosos hipertensos com deficiência de vitamina D (HE; HAO, 2019). Visto que, a vitamina D possui efeitos benéficos na biologia vascular, modulando a função endotelial e o estado inflamatório, suprimindo o SRAA, sendo importante, porque os idosos são mais suscetíveis à insuficiência de vitamina D e conseqüentemente, ao aumento do risco de hipertensão. Dessa forma, a suplementação de vitamina D a longo prazo está associada a uma redução significativa na pressão arterial, podendo ser utilizada como coadjuvante na prevenção e tratamento da HAS (LLOPIS-GONZÁLEZ et al., 2015; MOZOS; MARGINEAN, 2015; KAR; DATTA, 2018; MAO et al., 2018; VATAKENCHERRY; SARASWATHY, 2019).

No entanto, além, da mudança de estilo de vida (MEV) e prescrição de medicamentos anti-hipertensivos, a suplementação de vitamina D pode oferecer um método simples, seguro

e econômico para reduzir a pressão arterial em idosos hipertensos (LLOPIS-GONZÁLEZ et al., 2015; MIRHOSSEINI; VATANPARAST; KIMBALL, 2017; HE; HAO, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo demonstram haver relação entre a deficiência dos níveis séricos de 25(OH)D com o aumento da prevalência de hipertensão, sendo importante a monitorização dos níveis séricos de vitamina D em hipertensos, em especial, em idosos com deficiência/insuficiência de vitamina D. Contudo, a suplementação oral de vitamina D pode reduzir os níveis de pressão arterial em indivíduos com hipertensão. Entretanto, estudos adicionais são necessários para determinar as consequências ao longo prazo da deficiência de vitamina D, forma de prevenção e/ou tratamento da hipertensão, como também, dose, via de administração e duração.

REFERÊNCIAS

- ALAGACONE, S. et al. The association between vitamin D deficiency and the risk of resistant hypertension. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 42, n. 2, p. 177-180, 2020.
- ÇAKAN, F. Ö. Yaşlılarda hipertansiyon. **Turk Kardiyol Dern Ars**, v. 45, n. 5, p. 29-31, 2017.
- CERIT, L. et al. Relationship between Vitamin D and the development of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery. **Cardiovascular journal of Africa**, v. 28, n. 2, p. 104-107, 2017.
- CICILINI, A. L. et al. Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D em idosos com Diabetes mellitus tipo 2 atendidos em um Hospital Universitário de Ribeirão Preto (SP). **Revista de Ciências da Saúde da Amazônia**, n. 1, p. 3-24, 2019.
- FRAGA, A. S. A.; SCHUCH, N. J.; DA SILVA, M. C. Vitamina D na geriatria: por que suplementar?. **Disciplinarum Scientia| Saúde**, v. 19, n. 3, p. 339-352, 2018.
- GIL, A.; PLAZA-DIAZ, J.; MESA, M. D. Vitamin D: classic and novel actions. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 72, n. 2, p. 87-95, 2018.
- GOLZARAND, M. et al. Effect of vitamin D3 supplementation on blood pressure in adults: an updated meta-analysis. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 26, n. 8, p. 663-673, 2016.
- GRUEBLER, M. R. et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Plasma Aldosterone and Renin—A Randomized Placebo-Controlled Trial. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 18, n. 7, p. 608-613, 2016.

HE, S.; HAO, X. The effect of vitamin D3 on blood pressure in people with vitamin D deficiency: A system review and meta-analysis. **Medicine**, v. 98, n. 19, 2019.

JORDAN, J.; KURSCHAT, C.; REUTER, H. Arterial hypertension: diagnosis and treatment. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 115, n. 33-34, p. 557, 2018.

JORGE, A. J. L. et al. Deficiência da Vitamina D e Doenças Cardiovasculares. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, n. 4, p. 422-432, 2018.

JOUKAR, F. et al. Association of Serum Levels of Vitamin D with Blood Pressure Status in Northern Iranian Population: The PERSIAN Guilan Cohort Study (PGCS). **International Journal of General Medicine**, v. 13, p. 99, 2020.

KAR, A.; DATTA, S. A study of serum Vitamin D level and its association with hypertension. **Journal of family medicine and primary care**, v. 7, n. 3, p. 546, 2018.

KE, L. et al. Vitamin D status and hypertension: a review. **Integrated blood pressure control**, v. 8, p. 13, 2015.

KHEIRI, B. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. **Clinical hypertension**, v. 24, n. 1, p. 1-9, 2018.

KRZOWSKI, B. et al. Association between vitamin D levels and arterial hypertension in women at very high cardiovascular risk. **Arterial Hypertension**, v. 20, n. 3, p. 102-107, 2016.

LLOPIS-GONZÁLEZ, A. et al. Hypertension and the fat-soluble vitamins A, D and E. **International journal of environmental research and public health**, v. 12, n. 3, p. 2793-2809, 2015.

LUGG, S. T.; HOWELLS, P. A.; THICKETT, D. R. Optimal vitamin D supplementation levels for cardiovascular disease protection. **Disease markers**, v. 2015, 2015.

MAJEED, F. Low levels of Vitamin D an emerging risk for cardiovascular diseases: A review. **International journal of health sciences**, v. 11, n. 5, p. 71, 2017.

MANDARINO, N. R. et al. Is vitamin D deficiency a new risk factor for cardiovascular disease?. **The Open Cardiovascular Medicine Journal**, v. 9, p. 40, 2015.

MAO, X. et al. Vitamin D levels correlate with lymphocyte subsets in elderly patients with age-related diseases. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2018.

MATUSZEK, B. M.; LIPÍŃSKA, M. L.; WOŹNIAKOWSKA, E. Clinical implications of vitamin D deficiency. **Przegląd menopauzalny= Menopause review**, v. 14, n. 2, p. 75, 2015.

MELO, J. M. M. et al. Insuficiência de vitamina D e risco cardiovascular em idosos. **Gep News**, v. 1, n. 1, p. 12-16, 2017.

MENEZES, T. N. et al. Prevalência e controle da hipertensão arterial em idosos: um estudo populacional. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p. 117-124, 2016.

- MIRDAMADI, A.; MOSHKDAR, P. Benefits from the correction of vitamin D deficiency in patients with pulmonary hypertension. **Caspian Journal of Internal Medicine**, v. 7, n. 4, p. 253, 2016.
- MIRHOSSEINI, N.; RAINSBURY, J.; KIMBALL, S. M. Vitamin D supplementation, serum 25 (OH) D concentrations and cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in cardiovascular medicine**, v. 5, p. 87, 2018.
- MIRHOSSEINI, N.; VATANPARAST, H.; KIMBALL, S. M. The association between serum 25 (OH) D status and blood pressure in participants of a community-based program taking vitamin D supplements. **Nutrients**, v. 9, n. 11, p. 1244, 2017.
- MOZOS, I.; MARGINEAN, O. Links between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.
- NAKAMURA, H. et al. Dietary calcium intake and hypertension: importance of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D. **Nutrients**, v. 11, n. 4, p. 911, 2019.
- OBEROI, D.; MEHROTRA, V.; RAWAT, A. “Vitamin D” as a profile marker for cardiovascular diseases. **Annals of Cardiac Anaesthesia**, v. 22, n. 1, p. 47, 2019.
- OZCAN, O. U. et al. Relation of vitamin D deficiency and new-onset atrial fibrillation among hypertensive patients. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 9, n. 4, p. 307-312, 2015.
- PÉREZ-HERNÁNDEZ, N. et al. Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review. **The Korean journal of internal medicine**, v. 31, n. 6, p. 1018, 2016.
- PINTO, R. et al. Vitamin D and blood pressure control among hypertensive adults: results from NHANES 2001–2014. **Journal of Hypertension**, v. 38, n. 1, p. 150-158, 2020.
- QI, Dan et al. Vitamin D and hypertension: Prospective study and meta-analysis. **PLoS One**, v. 12, n. 3, p. e0174298, 2017.
- SASSI, F.; TAMONE, C.; D’AMELIO, P.. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1656, 2018.
- SORRIENTO, D. et al. The antioxidant therapy: new insights in the treatment of hypertension. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 258, 2018.
- SOUSA, A. L. L. et al. Prevalência, tratamento e controle da hipertensão arterial em idosos de uma capital brasileira. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 3, p. 271-278, 2019.
- TRUMMER, C. et al. Effects of vitamin D supplementation on IGF-1 and calcitriol: a randomized-controlled trial. **Nutrients**, v. 9, n. 6, p. 623, 2017.
- UMAR, M.; SASTRY, K. S.; CHOUCANE, A. I. Role of vitamin D beyond the skeletal function: a review of the molecular and clinical studies. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 6, p. 1618, 2018.

VATAKENCHERRY, R. M. J.; SARASWATHY, L. Association between vitamin D and hypertension in people coming for health check up to a tertiary care centre in South India. **Journal of family medicine and primary care**, v. 8, n. 6, p. 2061, 2019

WIMALAWANSA, S. J. Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. **Biology**, v. 8, n. 2, p. 30, 2019.

ZHANG, D. Effect of Vitamin D on Blood Pressure and Hypertension in the General Population: An Update Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. **Preventing Chronic Disease**, v. 17, 2020.

ZHEN, W. et al. Effect of vitamin D3 supplement on blood pressure: a meta-analysis. **Chin J Hypertension**, v. 25, p. 636–42, 2017.