

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PAULO HENRIQUE GOUVEIA

AVALIAÇÃO DOS RISCOS CARDIOVASCULARES ASSOCIADOS AO USO
DE CÁLCIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

CURITIBA

2024

PAULO HENRIQUE GOUVEIA

AVALIAÇÃO DOS RISCOS CARDIOVASCULARES ASSOCIADOS AO USO
DE CÁLCIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Astrid Wiens Souza.

CURITIBA

2024

Gouveia, Paulo Henrique

Avaliação dos riscos cardiovasculares associados ao uso de cálcio [recurso eletrônico]: uma revisão sistemática e meta-análise / Paulo Henrique Gouveia – Curitiba, 2024.

1 recurso online : PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2024.

Orientador: Profa. Dra. Astrid Wiens Souza

1. Cálcio. 2. Compostos de cálcio. 3. Fatores de risco de doenças cardíacas.
4. Revisão sistemática. I. Souza, Astrid Wiens. II. Universidade Federal do Paraná.
III. Título.

CDD 546.3932

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **PAULO HENRIQUE GOUVEIA** intitulada: **AValiação DOS RISCOS CARDIOVASCULARES ASSOCIADOS AO USO DE CÁLCIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**, sob orientação da Profa. Dra. ASTRID WIENS SOUZA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 29 de Novembro de 2024.



ASTRID WIENS SOUZA

Presidente da Banca Examinadora



HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



YANNA DANTAS RATTMANN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a mim mesmo por toda determinação e empenho durante todas as etapas da minha vida acadêmica, em especial nesta pesquisa.

Agradeço a meus pais, Kátia e Paulo, por todo apoio emocional e incondicional em todos os momentos de minha vida.

Agradeço ao meu companheiro de vida, Lucas, sempre me fazendo acreditar em dias melhores, com muito carinho, amor e companheirismo. Obrigado por ter formado uma família comigo.

Agradeço aos meus guias de fé por sempre me protegerem e nunca me deixarem desistir.

Agradeço às minhas amigas e irmãs de alma, por absolutamente todo apoio e amor que recebo de cada uma.

Agradeço a minha orientadora Prof^a Astrid, sempre disposta a me auxiliar e me guiar durante a execução da pesquisa.

E agradeço à ciência e toda sociedade brasileira por viabilizar essa pesquisa dentro de uma Universidade pública e de qualidade.

“Aconteça o que acontecer, amanhã você vai ter sorte.”

História de Dona Josefa contada por Andréia Freitas

RESUMO

O cálcio, além de ser essencial na formação óssea, desempenha papéis vitais em processos fisiológicos e patologias. Seu uso como terapia é indicado principalmente para osteoporose e osteopenia, estando incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). No Brasil, é classificado como medicamento isento de prescrição no Brasil, facilitando o acesso aos usuários. Porém, estudos indicam que o cálcio pode aumentar riscos cardiovasculares, podendo aumentar a morbimortalidade cardiovascular. O objetivo desse trabalho foi sintetizar as evidências disponíveis acerca dos riscos cardiovasculares em pacientes em uso de medicamentos e suplementos à base de cálcio. Foi conduzida uma revisão sistemática com meta-análise. Os estudos foram buscados no PubMed, Scopus e Lilacs, publicados até julho de 2024. Foram incluídos estudos de intervenção e estudos observacionais comparativos com dados sobre a ingestão de medicamentos ou suplementos à base de cálcio, por populações adultas, e desfechos cardiovasculares. Os critérios de exclusão basearam-se em estudos publicados em caracteres não romanos, estudos com dados incompletos, estudos em que a população-alvo não era adulta e estudos em que o medicamento e/ou suplemento foi administrado por outra via de administração que não a oral. As etapas de triagem, elegibilidade, extração de dados e análise de risco de viés foram realizadas por dois revisores independentes. Já a síntese e avaliação dos resultados obtidos, meta-análises e análise da recomendação de evidências através da ferramenta GRADE foram realizadas pelo pesquisador principal. Como resultados, 14 artigos foram incluídos, sendo 3 estudos de intervenção pivotais e 4 análises post-hoc destes, além de 7 estudos observacionais. Os desfechos avaliados foram mortalidade por evento cardiovascular, infarto, acidentes vasculares cerebrais e doença arterial coronariana (DAC). Além disso, através das meta-análises encontrou-se evidência significativa de aumento de casos de DAC em usuários de medicamentos ou suplementos de cálcio (RR 1,08; IC 95%, 1,02; 1,15), mas não se observou maior risco de mortalidade cardiovascular, infarto ou acidente vascular cerebral. No entanto, a qualidade da evidência foi considerada baixa ou muito baixa para todos os desfechos, devido à análise de risco de viés e limitações das próprias meta-análises. Por isso, recomenda-se cautela ao interpretar esses resultados, especialmente na criação de protocolos clínicos. Além disso, destaca-se a importância do acompanhamento farmacoterapêutico para pacientes em uso desses medicamentos ou suplementos e sugere-se futuras pesquisas para explorar outros desfechos relacionados ao uso de cálcio nessa população.

Palavras-chave: cálcio; compostos de cálcio; risco cardiovascular; revisão sistemática.

ABSTRACT

Calcium, in addition to being essential for bone formation, plays vital roles in physiological processes and pathologies. Its therapeutic use is primarily indicated for osteoporosis and osteopenia, and it is included in the Brazilian National List of Essential Medicines (RENAME). In Brazil, calcium is classified as an over-the-counter medication, facilitating user access. However, studies suggest that calcium may increase cardiovascular risks, potentially elevating cardiovascular morbidity and mortality. This study aimed to synthesize the available evidence regarding cardiovascular risks in patients using calcium-based medications and supplements. A systematic review with meta-analysis was conducted. The studies were retrieved from PubMed, Scopus, and Lilacs databases, including publications up to July 2024. Intervention and comparative observational studies reporting data on calcium-based medication or supplement intake by adult populations and cardiovascular outcomes were included. Exclusion criteria encompassed studies published in non-Roman characters, those with incomplete data, studies targeting non-adult populations, and studies where the medication and/or supplement was administered via non-oral routes. The processes of screening, eligibility assessment, data extraction, and risk of bias analysis were independently conducted by two reviewers. The synthesis and evaluation of the obtained results, meta-analyses, and evidence recommendation analysis using the GRADE tool were performed by the principal researcher. Fourteen articles were included: three pivotal intervention studies, four post-hoc analyses of these, and seven observational studies. The assessed outcomes were cardiovascular event-related mortality, myocardial infarction, stroke, and coronary artery disease (CAD). Additionally, the meta-analyses revealed significant evidence of an increased incidence of CAD among users of calcium-based medications or supplements (RR 1.08; 95% CI, 1.02–1.15). However, no elevated risk was observed for cardiovascular mortality, myocardial infarction, or stroke. Nevertheless, the quality of the evidence was considered low or very low across all outcomes due to risk of bias analysis and limitations inherent to the meta-analyses. Consequently, caution is advised when interpreting these results, particularly in developing clinical protocols. Furthermore, the importance of pharmacotherapeutic monitoring for patients using these medications or supplements is emphasized. Future research is recommended to explore additional outcomes associated with calcium use in this population.

Keywords: calcium; calcium compounds; cardiovascular risk factors; systematic review.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Trocas de cálcio entre os diferentes compartimentos teciduais	21
FIGURA 2 – Efeitos do PTH e da vitamina D na manutenção da homeostasia do cálcio no organismo	23
FIGURA 3 – Ciclo da remodelação óssea e a ação de alguns fármacos	27
FIGURA 4 – Estrutura de placa ateromatosa	32
FIGURA 5 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos.....	45

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Meta-análise de mortalidade por evento cardiovascular – estudos de intervenção	68
GRÁFICO 2 – Meta-análise de mortalidade por evento cardiovascular – estudos observacionais.....	69
GRÁFICO 3 – Meta-análise de mortalidade por evento cardiovascular – estudos observacionais – subgrupo cálcio + vitamina D	69
GRÁFICO 4 – Meta-análise de incidência de casos de infarto – estudos de intervenção	70
GRÁFICO 5 – Meta-análise de incidência de casos de infarto – estudos observacionais.....	71
GRÁFICO 6 – Meta-análise de incidência de casos de acidentes vasculares cerebrais – estudos de intervenção.....	71
GRÁFICO 7 – Meta-análise de incidência de casos de acidentes vasculares cerebrais – estudos observacionais	72
GRÁFICO 8 – Meta-análise de incidência de casos de DAC – estudos de intervenção	72
GRÁFICO 9 – Meta-análise de incidência de casos de DAC – estudos observacionais.....	73

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Formas de calcificação vascular, manifestações clínicas mais frequentes e fatores de risco na população em geral.....	32
--	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Apresentações disponíveis do Carbonato de Cálcio na RENAME	29
TABELA 2 – Características principais dos estudos de intervenção.....	47
TABELA 3 – Características e desfechos avaliados principais dos estudos do tipo Intervenção.....	52
TABELA 4 – Características principais dos estudos observacionais	56
TABELA 5 – Características e desfechos avaliados principais dos estudos Observacionais	61
TABELA 6 – Aplicação da ferramenta ROB 2.0.....	64
TABELA 7 – Aplicação da ferramenta ROBINS-I	65
TABELA 8 – Aplicação da ferramenta GRADE – estudos de intervenção	75
TABELA 9 – Aplicação da ferramenta GRADE – estudos observacionais.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATS - Avaliações de Tecnologias em Saúde

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CBAF - Componente Básico da Assistência Farmacêutica

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

DAC – Doença Arterial Coronariana

EUA – Estados Unidos da América

GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HA – Hipertensão Arterial

HR – *Hazard Ratio*

IC – Intervalo de Confiança

IM – Infarto do Miocárdio

JBI - Instituto Joanna Briggs

MH - Mantel-Haenszel

MIP - Medicamentos Isentos de Prescrição

NI – Não Informado

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PTH - Paratormônio

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

REVMAN - *Review Manager*

ROB 2.0 - *Risk-Of-Bias Tool for Randomized Trials*

ROBINS-I - *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*

RR – Risco relativo

SBE - Saúde Baseada em Evidências

SUS – Sistema Único de Saúde

LISTA DE SÍMBOLOS

® - marca registrada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
3.1 O PAPEL DO CÁLCIO NA FISIOLÓGIA DO ORGANISMO	19
3.1.1 Aspectos fisiológicos e bioquímicos.....	19
3.1.2 Metabolismo do cálcio	20
3.1.3 Regulação hormonal do metabolismo de cálcio.....	22
3.2 FARMACOLOGIA DE MEDICAMENTOS E SUPLEMENTOS À BASE DE CÁLCIO	24
3.2.1 Indicações farmacológicas.....	24
3.2.2 Acesso aos medicamentos	28
3.3 FISIOLÓGIA E METABOLISMO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	30
3.3.1 O sistema cardiovascular.....	30
3.3.2 O papel do cálcio e o risco cardiovascular	31
3.4 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS.....	33
3.4.1 Tipos de desenhos de estudos	35
3.4.2 Estudos de intervenção	35
3.4.3 Estudos observacionais	36
3.4.4 Revisão Sistemática	37
3.4.5 Meta-análise	38
3.4.6 Sistema GRADE	39
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	40
4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	40
4.2 SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	41
4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS	41
4.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	42
4.5 SÍNTESE DE DADOS.....	43
4.6 ANÁLISE DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA – SISTEMA GRADE.....	43
5 RESULTADOS.....	44
5.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	46

5.1.1 Detalhamento dos estudos de intervenção	46
5.1.2 Detalhamento dos estudos incluídos do tipo observacionais	55
5.2 ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS	64
5.2.1 Estudos de intervenção	64
5.2.2 Estudos observacionais	65
5.3 META-ANÁLISES	67
5.3.1 Mortalidade por evento cardiovascular	67
5.3.2 Infarto	69
5.3.3 Acidentes vasculares cerebrais	71
5.3.4 Doença Arterial Coronariana.....	72
5.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	73
6 DISCUSSÃO	77
7 CONCLUSÃO	81
REFERÊNCIAS	82
APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA	91
APÊNDICE 2 – ESTUDOS EXCLUÍDOS NA ETAPA DE ELEGIBILIDADE.....	92
APÊNDICE 3 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA	98
APÊNDICE 4 – PRISMA CHECKLIST PARA REVISÕES SISTEMÁTICAS	99

1 INTRODUÇÃO

O cálcio é o mineral mais abundante em nosso organismo (Hall, Hall, 2023). Além de sua função estrutural essencial na formação da matriz óssea, desempenha também papéis críticos e vitais que envolvem diversos processos fisiológicos, além da participação em algumas patologias importantes (Reid *et al.*, 2017).

Os processos bioquímicos e metabólicos que controlam a concentração de íons cálcio no organismo são complexos e envolvem os sistemas gastrointestinal, renal e ósseo. Esses sistemas, através de ações de transporte, têm a função de manter a concentração de cálcio no líquido extracelular e circulante em valores constantes (Hall, Hall, 2023).

O controle de todos esses processos envolve a ação de hormônios, tendo destaque o paratormônio (PTH), a vitamina D, a calcitonina e os hormônios estrógenos (como estriol e estradiol), sendo estes principalmente em mulheres (Barrett, 2014; Hall, Hall, 2023). Isso porque todas essas substâncias afetam diretamente o processo de remodelagem óssea, principal reserva e responsável por grande parte do cálcio circulante disponível (Amadei *et al.* 2006; Eriksen, *et al.*, 1988; Hall, Hall 2023).

O uso do cálcio como terapia medicamentosa ou suplementação tem sido prescrito ou indicado para pacientes, incluindo atualizações em protocolos e diretrizes clínicas para certas condições de saúde, especialmente os casos de osteoporose e osteopenia (Gonçalves de Souza, 2010; Karaguzel, Holick, 2010). Com o aumento da concentração de cálcio circulante no organismo, promovido pelo cálcio ingerido em medicamentos e suplementos, existe a possibilidade de reposição desses íons na matriz óssea, em especial nos casos em que reabsorção óssea encontra-se exacerbada. Além disso, estudos têm demonstrado que a administração isolada de cálcio também pode ser eficiente na diminuição da incidência de fraturas (Karaguzel, Holick, 2010).

No Brasil, todas as apresentações comerciais envolvendo o cálcio são classificadas como medicamentos isentos de prescrição ou suplementos alimentares, e são dispensados de forma livre em farmácias, sem necessidade de prescrição. A indicação desses compostos segue principalmente o que é preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, na prevenção de fraturas e casos de osteoporose, com ou sem período de menopausa como característica presente

(Ministério da Saúde, 2023). Através do Sistema Único de Saúde (SUS), o carbonato de cálcio, associado ou não à vitamina D, está incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais de 2022, sendo parte da lista de medicamentos do componente básico da assistência farmacêutica (Ministério da Saúde, 2022).

Considerando a atuação do cálcio sobre outros sistemas do organismo, podemos destacar sua ação no sistema cardiovascular. Estudos publicados trouxeram o papel do cálcio em alguns processos envolvendo aumento de riscos cardiovasculares. O destaque se dá entre a correlação do cálcio e os processos de calcificação vascular e aterosclerose, levando assim a um aumento da morbimortalidade cardiovascular (Barrett, 2014; Wayhs, *et al.*, 2002; Wilson *et al.*, 2001).

Além disso, é importante pontuar a lacuna de que o acesso a medicamentos e suplementos de cálcio é relativamente fácil e de baixo custo, com distribuição gratuita através do SUS. Tal acesso ampliado permite que um maior número de pessoas se beneficie da suplementação, especialmente em grupos de risco como idosos e mulheres na pós-menopausa. Em contrapartida, existem evidências que demonstram maior risco cardiovascular em pacientes em uso de medicamentos ou suplementos de cálcio.

Diante disso, o objetivo deste trabalho foi sintetizar as evidências disponíveis acerca da existência de riscos cardiovasculares em pacientes em uso de medicamentos e suplementos a base de cálcio.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os riscos cardiovasculares associados ao uso de cálcio como medicamentos e/ou suplementos em indivíduos adultos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar as evidências disponíveis acerca dos riscos cardiovasculares associados ao uso de cálcio como medicamentos e/ou suplementos em indivíduos adultos.
- Graduar o nível da evidência disponível considerando desfechos críticos e importantes.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O PAPEL DO CÁLCIO NA FISIOLOGIA DO ORGANISMO

3.1.1 Aspectos fisiológicos e bioquímicos

O cálcio é o mineral em maior abundância em nosso organismo (Hall, Hall 2023). Assim sendo, ele também exerce funções críticas e vitais na fisiologia e da patologia do organismo, além de sua função estrutural primária, formando a maior parte da matriz óssea corporal (Reid *et al.*, 2017).

Normalmente, a concentração de cálcio no líquido extracelular se dá através de uma regulação fina e precisa, raramente sofrendo alterações dos valores basais e fisiológicos. Esse controle é extremamente essencial e necessário, uma vez que, como citado anteriormente, o cálcio é envolvido em diversos processos fisiológicos, os quais podem ser citados: contração de células musculares do tipo esqueléticas, cardíacas e lisas, participação na ativação da cascata de coagulação sanguínea e a transmissão de impulsos nervosos através dos neurônios, para citarmos alguns exemplos (David; Cox, 2019; Hall, Hall 2023).

Uma característica importante da regulação extracelular do cálcio é em relação à sua distribuição pelo organismo. Apenas cerca de 0,1% do cálcio total do organismo encontra-se no líquido extracelular, enquanto cerca de 1% localiza-se dentro das células e suas organelas, e o restante, por vez, é armazenado nos ossos. Logo, todo o sistema ósseo cumpre o papel de grande reservatório de cálcio, permitindo o armazenamento ou liberação do íon para o meio extracelular, sempre que necessário (Barrett, 2014; Hall, Hall, 2023).

Quando os níveis séricos de cálcio diminuem abaixo dos valores de referência, temos a apresentação do quadro de hipocalcemia. Em suma, esse quadro causa a excitação do sistema nervoso e leva a episódios de tetania (Hall, Hall, 2023). Com o sistema nervoso tornando-se progressivamente mais excitável, à medida que a permeabilidade das membranas neuronais ao sódio aumenta, maiores potenciais de ação são desencadeados, fazendo com que fibras nervosas periféricas tornem-se extremamente excitáveis e comecem a desencadear uma série de impulsos nervosos. Esses impulsos são então transmitidos para os músculos esqueléticos periféricos, provocando a contração muscular tetânica (Barrett, 2014; David; Cox, 2019).

Ocasionalmente, é importante também citar que a hipocalcemia também pode causar crises epiléticas devido ao aumento da excitabilidade das células neuronais na região cerebral (David, Cox, 2019).

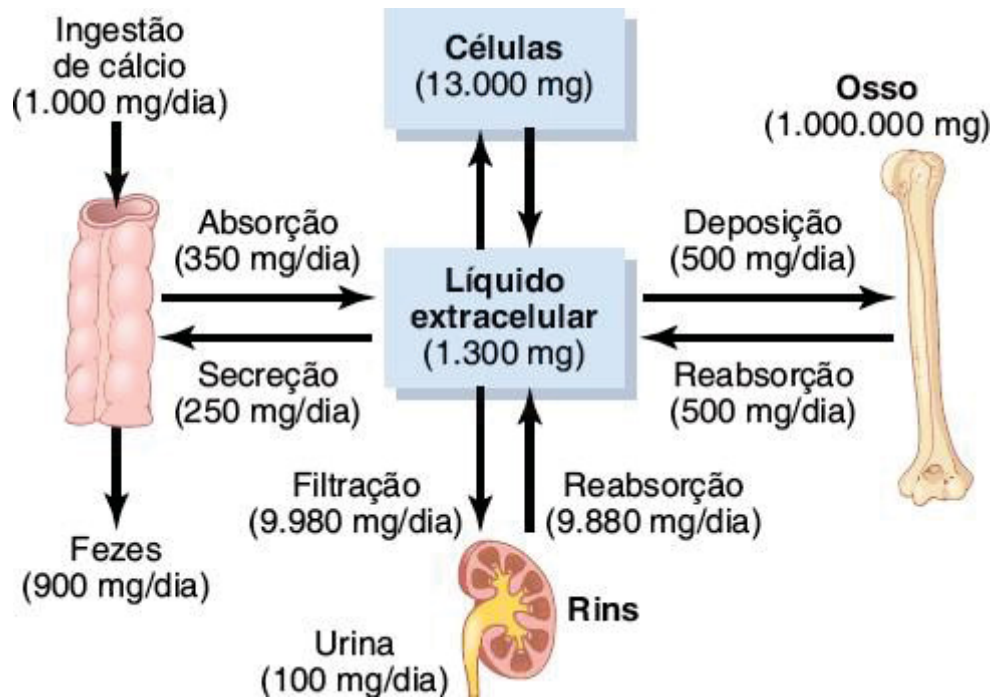
Por outro lado, quadros de hipercalcemia ocorrem quando os níveis séricos de cálcio aumentam acima dos valores de referência. Os efeitos dessa condição podem ser interpretados como praticamente os efeitos opostos ao quadro de hipocalcemia (Hall, Hall, 2023). Nesse caso temos a depressão do sistema nervoso e da atividade muscular, tendo as atividades reflexas do sistema nervoso central alentecidas. Além disso, o aumento da concentração de cálcio iônico causa a redução do intervalo QT dos batimentos cardíacos e provoca alterações no sistema gastrointestinal como a falta de apetite e a constipação intestinal (Barrett, 2014; Hall, Hall, 2023).

Como citado anteriormente, o sistema ósseo é o grande reservatório do cálcio iônico em nosso organismo e, através de regulações fisiológicas, é o grande responsável por controlar a quantidade do íon circulante. Por isso, é importante também entendermos como é o funcionamento do metabolismo ósseo e, consequentemente, do próprio cálcio.

3.1.2 Metabolismo do cálcio

O metabolismo do cálcio envolve processos que vão desde de sua ingestão diária via trato gastrointestinal, passando pelo metabolismo ósseo e culminando em sua excreção através dos rins e/ou dos intestinos (Barrett, 2014; Reid *et al.*, 2017). A FIGURA 1 nos traz uma visão geral da troca de íons cálcio entre os diferentes compartimentos teciduais em um organismo que, a exemplo, ingere 1.000 mg de cálcio por dia.

FIGURA 1 – Trocas de cálcio entre os diferentes compartimentos teciduais



FONTE: Hall, Hall, 2023.

Considerando os processos ocorridos ao longo do trato gastrointestinal, podemos considerar que, com uma taxa usual de ingestão de 1000mg/dia de cálcio de absorção intestinal e excreção fecal de cálcio e fósforo. As taxas usuais de ingestão são aproximadamente 1.000 mg/dia de cálcio, cerca de 35% (350 mg/dia) costumam ser absorvidos, sendo o remanescente excretado através das fezes (Barrett, 2014; Hall, Hall, 2023).

Aproximadamente 10% do cálcio ingerido são excretados na urina. Quando os íons encontram-se na circulação sanguínea, cerca de 41% do cálcio plasmático estão ligados às proteínas plasmáticas, não sendo filtrados pelos capilares glomerulares. O restante é combinado aos ânions como fosfato (9%) ou ionizado (50%), sendo filtrado pelos glomérulos para os túbulos renais (Hall, Hall, 2023).

Já na questão renal, ocorre a reabsorção de 99% do cálcio que foi filtrado nos glomérulos, sendo reabsorvido nos túbulos proximais, alças de Henle e nos túbulos distais iniciais. Nos túbulos distais finais e nos ductos coletores iniciais, a reabsorção é variável, a depender da concentração de íons cálcio no sangue (Barrett, 2014; Hall, Hall, 2023).

Adentrando ao tópico do metabolismo ósseo, devemos lembrar que os ossos do corpo humano são formados por uma matriz orgânica resistente, sendo essa extremamente fortalecida através dos depósitos de sais cristalinos de cálcio e também de fósforo em seu interior (Hall, Hall, 2023; Reid, *et al.* 2017).

O processo pelo qual a matriz óssea é formada ou degradada para manutenção da homeostasia do cálcio na circulação sanguínea é conhecido como o mecanismo da remodelagem óssea (Hall, Hall, 2023).

Nesse ponto, é importante destacar o papel de dois tipos de linhagens celulares responsáveis por esse processo: os osteoblastos e os osteoclastos. Os osteoblastos são responsáveis pela deposição de matriz óssea, isso é, a retirada de cálcio circulante no líquido extracelular para a síntese dos ossos. Eles são encontrados nas superfícies externas dos ossos e nas cavidades trabeculares ósseas. Já os osteoclastos desempenham exatamente o papel contrário, sendo responsáveis pela reabsorção da matriz óssea. Com isso, essas células promovem a degradação de forma controlada da matriz orgânica do osso, liberando os produtos do processo na circulação sanguínea, como os próprios íons cálcio (Barrett, 2014; David, Cox, 2019; Hall, Hall, 2023). O cálcio desempenha papel importante nesse processo pois, na matriz óssea, ele participa na composição do cristal de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) o qual confere resistência mecânica ao osso, chegando a até 65% da composição da matriz óssea (Gonçalves de Souza, 2010).

É importante destacar que, ao longo da vida, a matriz óssea é constantemente reabsorvida e nova matriz é formada num processo de homeostasia e equilíbrio, com as taxas de deposição e as de reabsorção óssea normalmente iguais. O controle do processo de remodelagem é feito pelo sistema endócrino com quatro hormônios tendo participação fundamental nesse processo: PTH, vitamina D, calcitonina e estrógenos (este último, em especial, em mulheres) (Barrett, 2014; Hall, Hall, 2023).

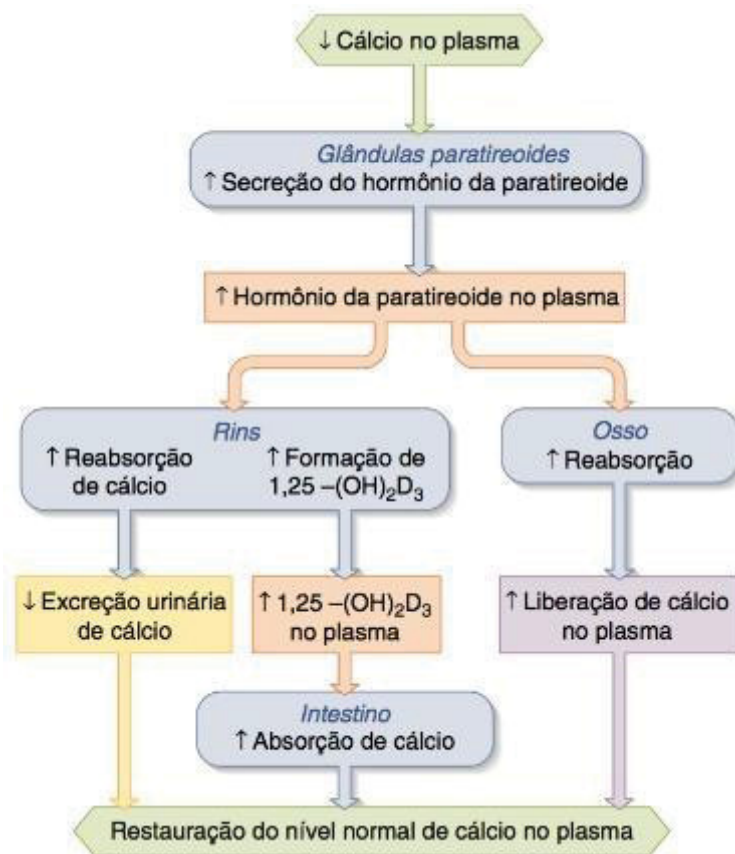
3.1.3 Regulação hormonal do metabolismo de cálcio

Todos os mecanismos supracitados para controle da concentração de íons cálcio circulante no organismo são regulados através da ação de alguns hormônios. A seguir, veremos o papel de cada um deles nessa regulação.

Os efeitos principais da homeostasia de cálcio é desempenhado pelo PTH e pela vitamina D. Através do processo de retroalimentação negativa, o nível de cálcio

circulante atua diretamente nas glândulas paratireoides, regulando assim a produção de PTH. Dessa forma, quando a concentração de cálcio circulante é alta, a secreção de PTH é inibida e o processo de deposição da matriz óssea é estimulado. O efeito contrário, ou seja, a reabsorção de matriz óssea e aumento de níveis de cálcio circulante é obtido quando PTH é produzido e secretado, estimulado pela baixa concentração de cálcio circulante (Barrett, 2014). Já em relação à vitamina D, a ação dessa molécula em sua forma ativa (1,25-di-hidroxicolecalciferol) promove os mesmos efeitos que o PTH, tendo sua síntese estimulada pela ação desse hormônio (Hall, Hall, 2023). A FIGURA 2 traz os principais efeitos de ambos os hormônios na manutenção do cálcio circulante.

FIGURA 2 – Efeitos do PTH e da vitamina D na manutenção da homeostasia do cálcio no organismo



FONTE: Barrett, 2014.

Um terceiro hormônio também exerce participação na homeostasia do cálcio: a calcitonina. Sua ação é menos expressiva em relação ao PTH e cálcio, uma vez que seu tempo de meia-vida é de 10 minutos, o que torna mais curto o seu tempo de ação

no organismo (Barrett, 2014). Como os receptores para a calcitonina encontram-se nos ossos e rins, sua ação ocorre justamente nesses órgãos alvo, levando a redução dos níveis de cálcio em circulação por meio da inibição da reabsorção óssea e aumento da excreção urinária de cálcio (Barrett, 2014; Hall, Hall, 2023). Logo, podemos considerar que seu papel é exatamente oposto ao exercido pelo PTH e pela vitamina D.

Devemos também considerar o papel dos hormônios estrógenos, como estriol e estradiol, na homeostasia do cálcio, principalmente sua atuação no processo de remodelagem óssea. Esses hormônios possuem importante papel no crescimento ósseo e na manutenção do pico de massa óssea (Amadei, *et al.*, 2006). Com isso, a diminuição ou ausência de estrógenos pode levar a uma progressiva redução da massa óssea. Isso ocorre principalmente pela presença de receptores estrogênicos em osteoblastos ou em células de linhagem osteoblástica (Eriksen, *et al.*, 1988). A ausência desses hormônios, o que pode ser acentuado em mulheres em idade avançada pelo evento da menopausa, leva a um aumento da atividade osteoclástica, aumentando o processo de reabsorção e degradação da matriz óssea por essa linhagem celular (Amadei, *et al.*, 2006; Eriksen, *et al.*, 1988).

3.2 FARMACOLOGIA DE MEDICAMENTOS E SUPLEMENTOS À BASE DE CÁLCIO

3.2.1 Indicações farmacológicas

Dentro do contexto apresentado até o momento, o uso do cálcio como terapia medicamentosa ou suplementação tem sido praticado há certo tempo, com uma crescente nos últimos anos devido a atualizações em protocolos e diretrizes clínicas de algumas condições de saúde, principalmente nos casos de osteoporose e osteopenia (Gonçalves de Souza, 2010; Karaguzel, Holick, 2010).

Nos casos envolvendo a osteopenia, o que ocorre é uma redução gradual da massa óssea ou da densidade óssea, ou seja, a diminuição de matriz óssea propriamente dita (Karaguzel, Holick, 2010). Já nos casos da osteoporose, a diminuição da massa óssea progride, resultando em uma deterioração da microarquitetura óssea, aumentando a fragilidade óssea e a suscetibilidade a fraturas (Gonçalves de Souza, 2010; Ministério da Saúde, 2023).

Ambos os sexos podem ser afetados por essas patologias, porém a incidência de casos é maior em mulheres (Karaguzel, Holick, 2010). O principal motivo para isso seria a alta atividade dos osteoclastos devido à diminuição de hormônios estrógenos que ocorre no período de menopausa nessa população (Eriksen, *et al.*, 1988; Gonçalves de Souza, 2010; Ministério da Saúde, 2023). Com isso, o objetivo principal no manejo de casos de fragilidade óssea se dá pelo diagnóstico, tratamento e rastreabilidade de quadros de fragilidade e osteopenia, a fim de evitar o desenvolvimento de quadros de osteoporose (Karaguzel, Holick, 2010).

Aprofundando-se um pouco mais no quadro de osteoporose, a mesma pode ser classificada como primária ou secundária, a depender de sua etiologia. No caso da forma primária, que é a de maior prevalência na população, a perda de massa óssea é atribuída ao processo de envelhecimento ou pós-menopausa, sendo diagnosticada na ausência de doenças ou de outras condições associadas à fragilidade óssea. Já a osteoporose secundária ocorre na presença de uma condição já associada a um quadro de fragilidade óssea prévia (Ministério da Saúde, 2023).

É nesse contexto que os medicamentos e suplementos a base de cálcio são prescritos e/ou indicados para a população. Porém, neste ponto é importante diferenciarmos os conceitos de medicamentos e suplementos.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define medicamentos como sendo:

produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos (Ministério da Saúde, 2007).

Já para definir suplementos, o conceito adotado pela ANVISA no Brasil considera que:

suplemento trata-se de produto para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados (Ministério da Saúde, 2018).

O cálcio, na forma química de sais em algumas formas e apresentações, pode estar presente tanto em medicamentos como em suplementos para que seja administrado em populações e façam seu mecanismo de ação no organismo

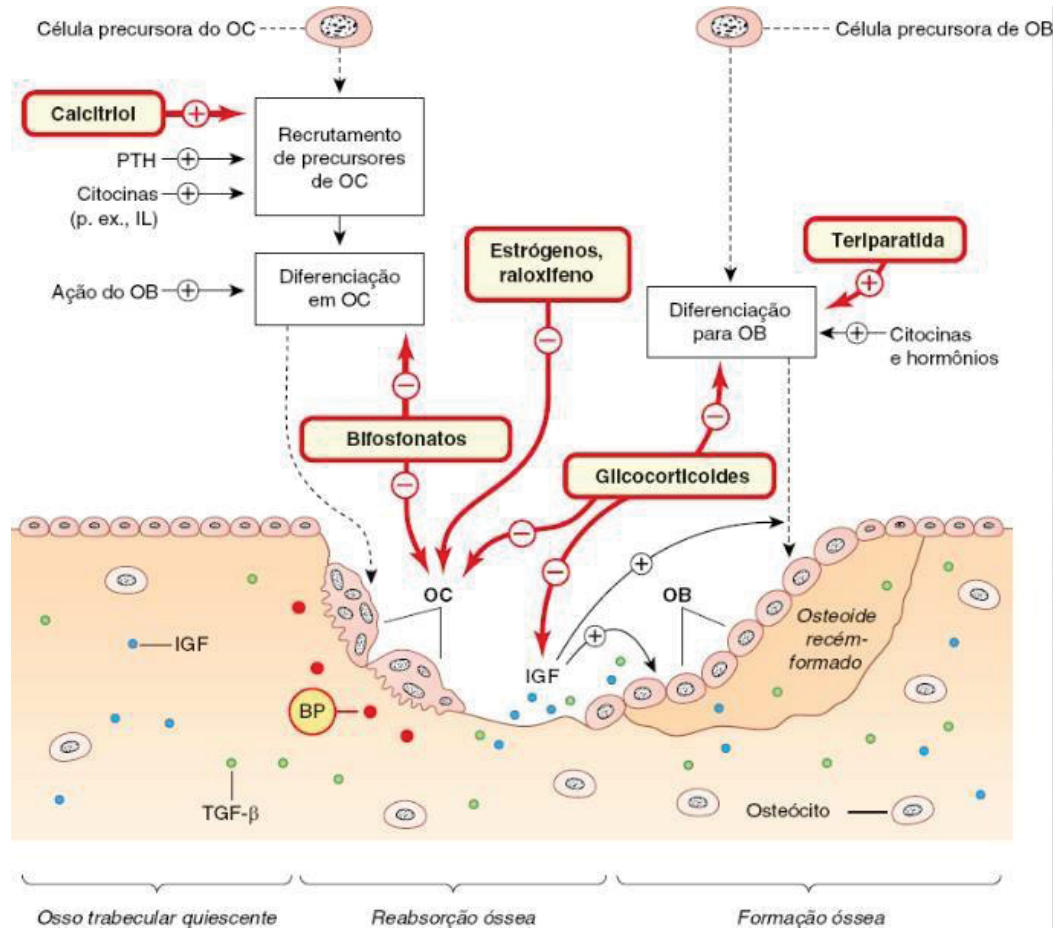
(Gonçalves de Souza, 2010). Além disso, outra fonte importante de cálcio a ser considerada é também a alimentação, na qual o mineral pode ser encontrado principalmente em leite e seus derivados, sardinha, feijão e vegetais folhosos de cor verde escura (Gonçalves de Souza, 2010; Ministério da Saúde, 2023). Apesar de não serem o foco do presente trabalho, é interessante citar que a ingestão do mineral também pode ser realizada, de preferência com o devido acompanhamento de um profissional de saúde, através da ingestão desses alimentos.

Além disso, O Ministério da Saúde, através da Instrução Normativa - IN nº 28, de 26 de Julho de 2018 determina que os limites máximos de cálcio em suplementos alimentares varia de acordo com o grupo populacional, variando entre 800mg a 2082,58mg. Quaisquer dosagens acima dos valores para cada grupo populacional é restrita apenas a medicamentos (Ministério da Saúde, 2018).

Com isso, o uso de cálcio, seja na forma de medicamentos ou suplementos, é indicado principalmente para os casos de osteoporose e/ou osteopenia.

O tratamento farmacológico dessas patologias se dá com diferentes tipos e classes de medicamentos e substâncias. Dentre elas, podemos destacar o uso de bifosfonatos, glicocorticóides, estrógenos, raloxifeno, teriparatida, calcitriol, vitamina D e os próprios sais de cálcio (Ritter, *et al.*, 2020). A ação de cada um deles pode ser observada na FIGURA 3.

FIGURA 3 – Ciclo da remodelação óssea e a ação de alguns fármacos



Legenda: OC – Osteoclasto, OB – Osteoblasto, PTH – Paratormônio, IL – Interleucina, IGF – Fator de crescimento insulina-like.

FONTE: Ritter, *et al.*, 2020.

Nesse sentido, temos dois sais de cálcio utilizados na farmacologia de reposição do cálcio no organismo: o carbonato de cálcio (CaCO_3) e o citrato de cálcio ($\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$). O carbonato de cálcio é solúvel e absorvível em pHs ácidos, enquanto o citrato de cálcio possui perfil de absorção maior, porém leva a um quadro de acidificação da urina (Brunton, *et al.*, 2019; Gonçalves de Souza, 2010; Ritter, *et al.*, 2020). Aumentando a oferta de cálcio circulante no organismo, acredita-se ser possível a reposição desses íons na matriz óssea, principalmente quando o processo de reabsorção se encontra exacerbado. Além disso, estudos têm demonstrado que a administração isolada de cálcio, concomitante ou não a vitamina D, pode ser eficiente na diminuição da incidência de fraturas (Karaguzel, Holick, 2010).

3.2.2 Acesso aos medicamentos

Os sais de cálcio disponíveis em território nacional podem ser encontrados tanto na forma de medicamentos (como é o caso do carbonato de cálcio) como de suplementos, associados ou não a outras substâncias. No Brasil, todas as apresentações comerciais são classificadas como MIPs (medicamentos isentos de prescrição), podendo ser vendidos livremente em farmácias sem a necessidade de prescrição e/ou retenção desta (Ministério da Saúde, 2023).

A indicação principal desses compostos, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose seria a ingestão para a prevenção de fraturas e casos de osteoporose, com ou sem período de menopausa como característica presente (Ministério da Saúde, 2023).

Esse documento possui o objetivo de conceituar a condição clínica da osteoporose, os critérios de diagnóstico, os critérios de inclusão e de exclusão, o tratamento e os mecanismos de regulação, controle e avaliação da patologia. Por ser de caráter nacional, serve como instrumento para que seja utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes (Ministério da Saúde, 2023).

O tratamento preconizado pelo PCDT inclui medidas não farmacológicas e farmacológicas. Dentro desta última, o preconizado é a reposição de cálcio e de colecalciferol (vitamina D) associada ao uso de um bisfosfonato (alendronato e risedronato), sendo o tratamento preferencial.

Ainda seguindo o Protocolo, é necessário assegurar a suplementação de cálcio caso a ingestão mínima diária de alimentos lácteos não for atingida. A quantidade recomendada de cálcio pode variar ao longo da vida, porém, de maneira geral, deve-se manter entre 1.000 e 1.200 mg de cálcio elementar por dia. Algumas situações especiais, como gravidez, lactação e síndromes de má absorção intestinal, podem exigir doses maiores, sempre conforme orientação clínica (Ministério da Saúde, 2023).

Isso vai ao encontro ao que alguns autores citam em trabalhos anteriormente publicados, em que a reposição de cálcio, seja ele associado ou não à vitamina D, pode contribuir com a diminuição do risco de fraturas, a prevenção da osteoporose e

a diminuição da progressão dessa condição quando já instalada (Amadei, *et al.* 2006; Eriksen, *et al.*, 1988; Gonçalves de Souza, 2010; Karaguzel, Holick, 2010).

Ao considerarmos o acesso dos medicamentos através do Sistema Único de Saúde (SUS), destaca-se que o carbonato de cálcio, associado ou não à vitamina D, está incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) de 2022, sendo parte da lista de medicamentos do componente básico da assistência farmacêutica (CBAF) no SUS (TABELA 1) (Ministério da Saúde, 2022).

TABELA 1 – Apresentações disponíveis do Carbonato de Cálcio na RENAME

Denominação genérica	Concentração/composição	Forma farmacêutica
Carbonato de Cálcio	1250mg (correspondente a 500mg de Cálcio)	Comprimido
Carbonato de Cálcio + Colecalciferol (vitamina D)	1250mg (correspondente a 500mg de Cálcio) + 200 unidades internacionais	Comprimido
Carbonato de Cálcio + Colecalciferol (vitamina D)	1500mg (correspondente a 600mg de Cálcio) + 400 unidades internacionais	Comprimido
Carbonato de Cálcio + Colecalciferol (vitamina D)	1250mg (correspondente a 500mg de Cálcio)	Comprimido

FONTE: O autor, baseado em Ministério da Saúde, 2022.

É importante destacar que o CBAF possui o objetivo de promover o acesso a medicamentos e insumos para o tratamento dos principais problemas e condições de saúde da população brasileira, com foco principal na Atenção Primária à Saúde (APS), onde esses medicamentos serão então dispensados à população. O financiamento desse componente é responsabilidade dos três entes federados e a organização das ações do ciclo de assistência farmacêutica é de responsabilidade da esfera municipal através da inclusão dos medicamentos na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) (Ministério da Saúde, 2017).

Com base no que foi apresentado, o acesso ao carbonato de cálcio pela população se dá através do elenco desse medicamento na REMUME dos municípios, devendo ser dispensados à população conforme critérios e fluxogramas baseados nos PCDTs e demais protocolos e diretrizes disponibilizados pelas secretarias municipais, estaduais e ministério da saúde.

3.3 FISILOGIA E METABOLISMO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

3.3.1 O sistema cardiovascular

O sistema cardiovascular é um sistema complexo e vital para a manutenção da circulação sanguínea no organismo como função principal. É composto pelo coração, sangue circulante e conjunto de rede de vasos, sendo estes subdivididos em artérias, arteríolas, capilares sanguíneos, vênulas e veias (Barrett, 2014; Hall, Hall, 2023).

As funções primordiais da circulação podem ser classificadas como: transporte de nutrientes aos tecidos para suprir as necessidades celulares, remoção de produtos de degradação e metabolismo celular, transferência de moléculas entre diferentes partes do corpo e, de forma geral, manutenção das condições homeostáticas dos líquidos teciduais para a sobrevivência e o funcionamento das células. A circulação é dividida entre a circulação pulmonar, que envolve os pulmões e é responsável principalmente pelo transporte e troca gasosa de oxigênio e gás carbônico, e a circulação sistêmica (também conhecida como circulação periférica), que envolve o transporte de substâncias entre os demais tecidos do corpo (Hall, Hall, 2023).

Os detalhes do funcionamento circulatório são complexos mas três princípios básicos fundamentam as principais funções do sistema. São eles: fluxo sanguíneo para a maioria dos tecidos ser controlado de acordo com as necessidades teciduais; débito cardíaco representar a soma de todos os fluxos sanguíneos teciduais locais e pressão arterial frequentemente controlada independentemente do controle do fluxo sanguíneo local ou do controle do débito cardíaco (Hall, Hall, 2023).

Além disso, o controle do fluxo sanguíneo e suas características fisiológicas é realizado através de diversos sistemas como o nervoso, endócrino e renal. Diversas moléculas, substâncias e íons têm sua participação nos processos, inclusive o cálcio, sendo importante pontuar que processos patológicos podem influenciar negativamente o controle do fluxo sanguíneo (Barrett, 2014; Liberman, *et al.*, 2013).

No controle endócrino da circulação, podemos destacar o papel de algumas substâncias como sendo vasodilatadoras ou vasoconstritoras. As principais representantes do primeiro grupo são: prostaglandinas da série E, prostaciclina, bradicinina e histamina, enquanto no segundo grupo temos a ação de: catecolaminas

como adrenalina e noradrenalina, angiotensina II, vasopressina, tromboxano A₂ e prostaglandinas da série A (Hall, Hall, 2023).

Já no controle por íons e fatores químicos, destaca-se o papel do aumento da concentração de cálcio intracelular como vasoconstritor e o aumento da concentração de potássio, magnésio, sódio, íons hidrogênio, dióxido de carbono e óxido nítrico como vasodilatadores (Hall, Hall, 2023).

3.3.2 O papel do cálcio e o risco cardiovascular

No contexto do funcionamento adequado do sistema cardiovascular, existem processos fisiopatológicos que podem interferir e prejudicar a circulação sanguínea e, consequentemente, aumentar os riscos de eventos cardiovasculares danosos ao organismo. Alguns exemplos são o infarto do miocárdio, problemas circulatórios como trombose e acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, fragilidade capilar, perda de motilidade de vasos e até mesmo mortalidade devido à essas ou outras condições (Liberman, *et al.*, 2013; Reid, *et al.*, 2017).

Com isso, estudos vêm sendo publicados na tentativa de investigação do papel do cálcio em alguns processos que envolvem riscos cardiovasculares. A maior parte dos estudos investiga a correlação entre o cálcio e o processo de calcificação vascular, processo fisiopatológico intimamente relacionado ao processo de aterosclerose de vasos, levando a um aumento da morbimortalidade cardiovascular.

A calcificação da aorta, por exemplo, possui valor preditivo positivo quanto à morbidade e à mortalidade cardiovascular em pacientes assintomáticos com risco intermediário. Além disso, considerando-se especificamente a calcificação da aorta abdominal, esta associa-se a um aumento da mortalidade cardiovascular em qualquer idade (Wayhs, *et al.*, 2002; Wilson, *et al.*, 2001).

Já na calcificação de artérias coronárias a correlação é a de maior risco de infarto do miocárdio e com incidência aumentada de eventos adversos durante a revascularização miocárdica percutânea e cirúrgica (Wayhs, *et al.*, 2002; Wilson *et al.*, 2001).

As diferentes formas de calcificação vascular são exacerbadas proporcionalmente à concentração de cálcio na circulação sanguínea. Isso porque, com a oferta de íons cálcio circulante, os mesmos participam dos processos fisiopatológicos da calcificação de vasos. As lesões desse tipo podem ser variadas,

ter diferentes manifestações clínicas e trazer possíveis fatores de risco para a população geral (QUADRO 1) (Lieberman, *et al.*, 2013).

QUADRO 1 – Formas de calcificação vascular, manifestações clínicas mais frequentes e fatores de risco na população em geral

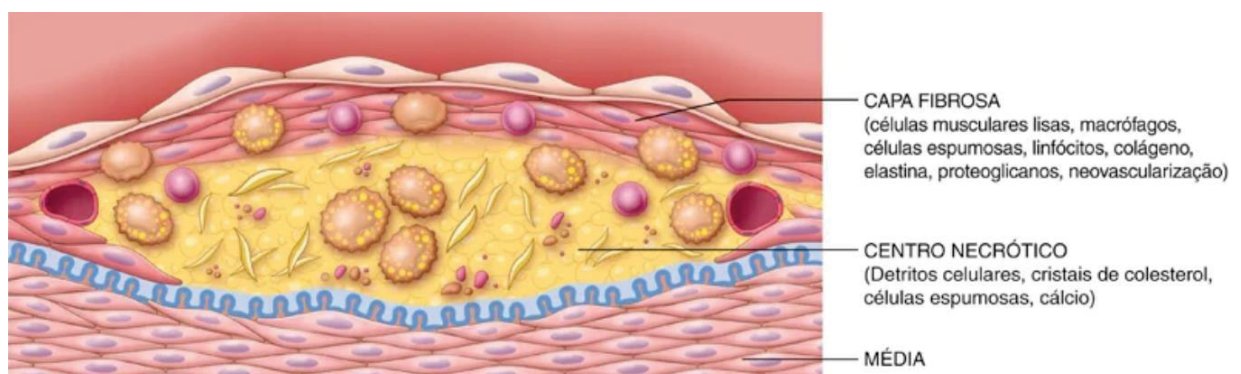
Lesão	Manifestação clínica	Possíveis fatores de risco na população geral
Aterosclerose: placas ou lesões circunferenciais	Doença arterial coronária, arritmia, morte súbita, doença vascular periférica, estenose da artéria renal	Predisposição genética, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, inflamação
Calcificação da média	Aumento da pressão de pulso, isquemia de múltiplos órgãos, estenose valvar aórtica	Diabetes, envelhecimento
Arteriopatia calcífica urêmica (calcifilaxia)	Lesões isquêmicas de pele	Não observados

FONTE: Lieberman, *et al.*, 2013.

Outra condição que merece destaque e possui participação dos íons cálcio é a aterosclerose. Essa é uma condição caracterizada por lesões chamadas ateromas (ou placas ateromatosas ou ateroscleróticas) que avançam sobre o lúmen vascular e podem se romper causando oclusão súbita (Kumar, *et al.*, 2018).

Essas placas ateromatosas são compostas por um centro lipídico grumoso que é formado principalmente por ésteres de colesterol e colesterol, com debris celulares e que são recobertas por uma capa fibrosa (Kumar, *et al.*, 2018). (FIGURA 4).

FIGURA 4 – Estrutura de placa ateromatosa



FONTE: Kumar, *et al.*, 2018.

À medida que aumentam, essas placas podem levar a uma obstrução mecânica do lúmen vascular, levando à estenose. Também são propensas à ruptura, podendo resultar em trombose e oclusão súbita do vaso (Filho, 2021; Kumar, *et al.*, 2018).

Além disso, o espessamento das lesões na camada íntima também pode impedir a perfusão da camada média subjacente, a qual fica enfraquecida pela isquemia e por alterações na matriz extracelular, levando a quadros subsequentes de inflamações crônicas. De forma conjunta, ambos os fatores enfraquecem a camada média, contribuindo assim na formação de aneurismas (Filho, 2021; Kumar, *et al.*, 2018). Além disso, a aterosclerose predispõe também a quadros de infarto do miocárdio, outras alterações circulatórias como trombose cerebral e gangrena isquêmica de extremidades devido aos mecanismos supracitados (Barrett, 2014).

A participação do cálcio no processo inflamatório e de espessamento das placas ateromatosas se dá pela deposição desses íons no lúmen da cama íntima, seja por mobilização a partir de células do processo inflamatório ou pela deposição no processo de calcificação. Com isso, a capa fibrosa torna-se cada vez mais espessa, diminuindo a mobilidade dos vasos, aumentando o risco de rupturas e a diminuição do fluxo sanguíneo. O conjunto desses fatores eleva os riscos de eventos cardiovasculares já citados (Barrett, 2014; Filho, 2021; Wayhs, *et al.*, 2002; Wilson, *et al.*, 2001).

3.4 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A partir do final do século XX, profissionais da saúde deram os passos iniciais para a criação da Saúde Baseada em Evidências (SBE). Estes profissionais estavam em busca da otimização dos serviços prestados à população, redução de custos operacionais e garantia da qualidade da evidência médica científica incorporada na prática clínica (Akobeng, 2005).

Acompanhando a evolução tecnológica e o grande aumento no volume de produção de evidências científicas, incluindo-se a variabilidade na qualidade destas, surge a necessidade de elaboração de sínteses que facilitem o acesso e possibilitem conclusões baseadas em diversas fontes de evidência. Dessa forma, é possível fornecer subsídio científico para tomadas de decisão a níveis clínicos (Akobeng, 2005; Ministério da Saúde, 2016).

Para esse processo de síntese são utilizadas fontes primárias e secundárias de evidência científica, sendo as revisões sistemáticas, fontes secundárias de evidência, essenciais no desenvolvimento de diretrizes clínicas (Akobeng, 2005; Ministério da Saúde, 2016).

A SBE é caracterizada por empregar o uso da epidemiologia clínica como ferramenta no respaldo de tomadas de decisão individuais ou coletivas. Além de conhecimento técnico, experiência clínica e valores e preferências dos pacientes envolvidos também devem ser considerados no processo. Além disso, as práticas baseadas em evidências podem contribuir para a fundamentação de uma decisão clínica ou de saúde pública (Akobeng, 2005; Ministério da Saúde, 2021).

Adentrando no campo da saúde pública, a SBE é uma das bases utilizadas para as Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS). A ATS engloba medidas implementadas em conjunto com órgãos e instâncias governamentais de países, com o objetivo de reduzir e solucionar problemas em saúde da população (Ministério da Saúde, 2021). Além disso, a ATS utiliza processos contínuo de análise e síntese de benefícios que o uso de tecnologias em saúde, sendo essas: equipamentos, medicamentos, procedimentos e modelos técnico-assistenciais, proporciona à saúde das pessoas, além de considerar as consequências econômicas e sociais resultantes desse uso. Assim, a ATS não se limita a avaliar apenas se a nova tecnologia é eficaz e segura, isto é, seus benefícios e a ausência de danos para os pacientes (Nita, 2010).

Especificamente no Brasil, a CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), em conjunto com o Ministério da Saúde, atua frente às decisões envolvendo tecnologias em saúde no país que estarão disponíveis no âmbito da saúde pública à população do país. Tais decisões podem envolver a incorporação ou exclusão de novas tecnologias, ou ainda alterações de tecnologias já existentes e implantadas no país. Com disso, a comissão também atua, por exemplo, na incorporação de mudanças em protocolos e diretrizes de tratamentos e diagnósticos de doenças, além de outras providências (Ministério da Saúde, 2016).

3.4.1 Tipos de desenhos de estudos

Quando abordamos os estudos dentro do contexto da epidemiologia clínica, algumas classificações são possíveis de serem feitas. A primeira delas é classificar os estudos como sendo primários e secundários. Os estudos primários podem ser considerados como sendo investigações originais, tendo como exemplo estudos de coorte, ensaios clínicos randomizados e relatos ou séries de casos. Os estudos secundários, por sua vez, têm o objetivo de extrair dados e conclusões baseando-se nos estudos primários, tendo-se como exemplo as revisões sistemáticas ou revisões de escopo (Costa, *et al.*, 2003; Rouquayrol, Gurgel, 2017; Vieira, Hossne, 2021).

Uma outra classificação válida é abordar os estudos com relação ao tipo de intervenção ou observacionais. Os estudos de intervenção, como o próprio nome cita, envolvem intervenções clínicas em organismos, sejam elas *in vivo* ou *in vitro*, avaliando dessa forma os dados e medidas dessas intervenções para a regulação e tratamento de doenças ou condições de saúde. Já os estudos observacionais têm como objetivo avaliar a população em relação aos seus diferentes desfechos clínicos e à exposição a possíveis fatores causais, num contexto social de inserção da população, não ocorrendo a intervenção clínicas, apenas realizando-se a observação da população (Busato, 2016; Costa, *et al.*, 2003; Rouquayrol, Gurgel, 2017).

3.4.2 Estudos de intervenção

Os estudos de intervenção clássicos são representados pelos ensaios clínicos randomizados. Consistem em um método de pesquisa no qual os participantes são designados prospectivamente a uma ou mais intervenções para que possam ser avaliados os efeitos dessas intervenções em forma de resultados mensuráveis (Vieira; Hossne, 2021).

Os termos e classificações dentro do campo dos ensaios clínicos pode variar. Porém, os estudos podem ser classificados em relação a algumas características como: randomização, cegamento e braços de estudo (Vieira; Hossne, 2021). É possível também obtermos resultados das intervenções através dos estudos classificados como pesquisa de campo (Costa, *et al.*, 2003; Rouquayrol, Gurgel, 2017).

Em relação à randomização especificamente, além dos ensaios clínicos randomizados, é interessante citar a existência dos estudos *quasi*-randomizados ou *quasi*-experimentais, e os ensaios não randomizados. O primeiro grupo aborda um método para distribuição dos indivíduos em que permite identificar a alocação do participante seguinte e/ou permite com que os participantes tenham diferentes probabilidade de serem alocados em um dos grupos de comparação. Como exemplos de *quasi*-randomização tem-se os métodos de alternância, ou de acordo com o número final do prontuário (par ou ímpar). Já no segundo grupo, como o próprio nome sugere, não é empregado nenhum método aleatório foi utilizado para distribuir os participantes (Costa, *et al.*, 2003; Rouquayrol, Gurgel, 2017).

3.4.3 Estudos observacionais

Os estudos observacionais seguem uma classificação englobando-os em estudos descritivos ou estudos analíticos (Busato, 2016).

Os estudos descritivos possuem o objetivo de determinar a distribuição de doenças ou condições de saúde com base no tempo, lugar e características dos indivíduos. Além disso, esses estudos são responsáveis pela avaliação de fatores epidemiológicos, caracterizando os indivíduos incluídos nas pesquisas e analisando taxas de incidência e prevalência de eventos avaliados (Busato, 2016; Costa, *et al.*, 2003). Os estudos englobados nessa categoria são os estudos de relatos de caso e de séries de casos.

Já os estudos analíticos, por sua vez, são projetados para examinar a possível existência de associações entre uma exposição e uma doença ou até mesmo uma condição de saúde. Seu objetivo principal, portanto, é compreender estas determinadas associações, proporcionando uma análise detalhada das relações entre fatores de risco e desfechos de saúde (Costa, *et al.*, 2003). Os estudos que compõem essa categoria são os estudos transversais, estudos de caso-controle, estudos de coorte e estudos ecológicos (Busato, 2016; Costa, *et al.*, 2003).

3.4.4 Revisão Sistemática

As revisões sistemáticas, fontes secundárias de evidência, são essenciais no desenvolvimento de protocolos e diretrizes clínicas. Por possuírem processos sistemáticos e metodologia definida e reproduzível de revisão de literatura, permitem um embasamento crítico e preciso para avaliação de evidências (Akobeng, 2005).

Uma revisão sistemática possui o objetivo de revisar, combinar e sintetizar resultados de diferentes estudos, a fim de responder uma única questão norteadora de pesquisa. Deve ser realizada de maneira reproduzível, utilizando-se de processo de busca, seleção, avaliação e síntese das evidências disponíveis em estudos publicados, a partir de metodologia confiável e rigorosa (Ministério da Saúde, 2012). Além disso, é importante que a revisão informe com clareza qual é o grau de certeza e confiabilidade dos diferentes estudos incluídos como um todo, gerando assim, subsídios para tomadas de decisão (Akobeng, 2005; Ministério da Saúde, 2012).

Para a condução de uma revisão sistemática, algumas etapas devem ser seguidas e respeitadas. De acordo com o Manual para Síntese de Evidências do Instituto Joanna Briggs (JBI) (2024), o Manual para Revisões Sistemáticas de Intervenção da Cochrane (2019) e as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (2021), essas etapas compreendem:

- 1) Formulação da questão norteadora da pesquisa, preferencialmente seguindo o acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparação, Desfechos [*Outcomes*] e Tipos de estudos incluídos [*Study design*]), fazendo referência aos critérios de elegibilidade;
- 2) Revisão de literatura a fim de confirmar justificativa do estudo;
- 3) Registro do protocolo de pesquisa em plataformas para este fim (por exemplo, Plataforma PROSPERO - *International prospective register of systematic reviews*) e declaração de eventuais conflitos de interesses;
- 4) Elaboração de estratégia de busca objetiva para cada base de dados a ser utilizada na identificação dos estudos;
- 5) Realização da etapa de triagem dos estudos através da análise de títulos e resumos, sendo pré-selecionados os artigos que cumprem os critérios de seleção do PICOS;

6) Realização da etapa de elegibilidade através da leitura na íntegra dos estudos selecionados na etapa anterior, incluindo-se os estudos que atendam todos os critérios de elegibilidade;

7) Extração dos dados dos estudos incluídos e realização de avaliação da qualidade metodológica ou risco de viés;

8) Avaliação dos dados qualitativamente e/ou quantitativamente através de análises estatísticas (meta-análise);

9) Síntese e apresentação dos dados obtidos (Aromataris, 2024; Higgins, Thomas, 2019; Ministério da Saúde, 2012).

Com a crescente difusão da SBE e a constante necessidade de soluções e respostas rápidas frente às questões clínicas, as revisões sistemáticas e meta-análises têm sido amplamente utilizadas. (Ministério da Saúde, 2012).

3.4.5 Meta-análise

Meta-análise pode ser definida como uma técnica estatística que permite combinar resultados provenientes de diferentes estudos. O resultado de uma meta-análise são estimativas, denominadas estimativas metanalíticas, e que resumem a totalidade dos dados coletados dos estudos analisados (Rodrigues, Klarmann, Ziegelmann, 2010).

Dentro do contexto da SBE, a meta-análise é utilizada para combinar resultados de estudos que comparam diferentes tecnologias como, por exemplo, medicamentos, tratamentos, procedimentos, intervenções cirúrgicas, dentre outros (Rodrigues, Klarmann, Ziegelmann, 2010). Contextualizando, as revisões sistemáticas com meta-análises promovem a otimização dos resultados de um estudo, uma vez que a análise quantitativa dos estudos incluídos na revisão fornece informações adicionais e de grande interesse aos resultados finais (El Dib, 2022).

As revisões sistemáticas podem ou não conter meta-análises em seus resultados, a depender dos estudos incluídos. Quando incluídas, as meta-análises apresentam um cálculo estatístico aplicado aos estudos incluídos em uma revisão, aumentando assim poder estatístico para detectar possíveis diferenças estatísticas entre os grupos estudados. Com isso, aumenta-se a precisão da estimativa dos dados, diminuindo o intervalo de confiança. Além disso, as meta-análises são de fácil

interpretação, auxiliando na tomada final de decisão por base do leitor (El Dib, 2022; Higgins, Thomas, 2019).

3.4.6 Sistema GRADE

O *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) trata-se de um sistema criado por um grupo colaborativo de pesquisadores, com o objetivo de desenvolver um método universal, transparente e preciso para classificar a qualidade das evidências e a força das recomendações obtidas através de revisões sistemáticas (Ministério da Saúde, 2021). O próprio Ministério da Saúde faz uso de determinada ferramenta através da CONITEC na avaliação da qualidade e força das evidências apresentadas na incorporação de novas tecnologias.

A avaliação da qualidade da evidência é feita para cada desfecho analisado em relação a uma determinada tecnologia, utilizando o conjunto de evidências disponível. No GRADE, a qualidade da evidência é dividida em quatro níveis: alta, moderada, baixa e muito baixa, os quais refletem o grau de confiança que temos na estimativa dos efeitos apresentados (Guyatt, 2008).

A partir da classificação inicial, critérios são definidos, sendo que a análise e julgamento destes levam a redução ou elevação do nível de evidência. Os fatores responsáveis pela redução no nível de evidência são: viés de publicação, imprecisão, evidência indireta, inconsistência e limitações metodológicas (risco de viés) (Ministério da Saúde, 2021).

O GRADE também pode apresentar algumas limitações durante seu uso e aplicação, como a complexidade em sua aplicação e a necessidade de um julgamento qualitativo por parte do avaliador para analisar cada um dos domínios considerados. Assim, diferentes avaliadores independentes podem, ocasionalmente, atribuir classificações distintas aos níveis de evidência. Para lidar com essa situação, o GRADE recomenda a apresentação dos resultados em tabelas (perfis de evidência e sumários de resultados) para cada questão. Essas tabelas detalham o delineamento dos estudos e o julgamento sobre cada aspecto que pode aumentar ou diminuir a classificação final, além de referenciar as publicações utilizadas. Essa prática é essencial para garantir a transparência do processo e não pode ser omitida na avaliação (Balslem, *et al*, 2011; Guyatt, 2008).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Para conduzir e reportar os dados da revisão sistemática foram utilizadas, respectivamente, a diretriz metodológica internacional “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*” e as recomendações do PRISMA (Higgins, Thomas, 2019; Page, *et al.*, 2021).

A estratégia de busca contemplou descritores referentes a medicamentos e suplementos a base de cálcio e riscos cardiovasculares, os quais foram combinados por meio dos operadores Booleanos OR e AND. As estratégias completas para cada base de dados utilizada estão apresentadas no APÊNDICE 1.

As buscas sistemáticas foram conduzidas em julho de 2023 no PubMed, EMBASE e Lilacs, sem restrição de data e atualizadas em julho de 2024. A busca manual foi realizada nas listas de referências dos artigos incluídos.

Além disso, foi também preenchido o PRISMA checklist para revisões sistemáticas (Page, *et al.*, 2021) e anexado no APÊNDICE 4.

Esse trabalho possui protocolo registrado na plataforma PROSPERO (Número de registro: CRD42023429824).

4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos estudos primários observacionais e de intervenção que avaliaram algum risco cardiovascular em indivíduos em uso de medicamentos ou suplementos a base de cálcio. Além disso, também foi incluída a avaliação de estudos post-hoc de estudos pivotais anteriormente publicados, mesmo não previsto no protocolo. Tal decisão foi tomada, em comum acordo por todos os membros da pesquisa pois, durante a etapa de elegibilidade, percebeu-se que várias análises post-hoc poderiam ser incluídas pois encaixavam-se nos critérios da pesquisa, sendo assim incluídas na pesquisa e posterior análise. Artigos publicados em caracteres não romanos (e.g., chinês, japonês) foram excluídos, bem como os estudos em que a população alvo não era adulta e/ou sendo administrado o medicamento e/ou suplemento por outra via de administração que não a oral.

A pergunta PICOS utilizada na busca de dados deu-se por:

- P (participantes): Indivíduos adultos.

- I (intervenção): Uso de medicamentos ou suplementos (com/contendo) à base de Cálcio.
- C (comparador): Qualquer outro tratamento ativo; Uso de qualquer tipo de suplementação; Placebo; Sem tratamento.
- O (desfecho): Mortalidade por eventos cardiovasculares ou qualquer outro evento ou risco cardiovascular envolvido/ocorrido
- S (tipo de estudo): Estudos de intervenção e Estudos observacionais com comparador.

4.2 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Previamente à seleção, os artigos em duplicata foram identificados e excluídos utilizando-se o programa Endnote[®]. Após, os estudos remanescentes recuperados pela busca sistemática nas bases de dados eletrônicas foram selecionados em duas etapas (triagem e elegibilidade), por dois revisores independentes, com uma reunião de consenso ao final de cada uma delas, utilizando o aplicativo web Rayyan[®]. Na etapa de triagem foi realizada a leitura de títulos e resumos, sendo mantidos para a etapa subsequente os artigos que atendessem os critérios de elegibilidade. Na etapa de elegibilidade, os artigos incluídos anteriormente foram lidos na íntegra e, em caso de discordâncias, um terceiro revisor foi consultado.

Os estudos excluídos na etapa de elegibilidade podem ser consultados no APÊNDICE 2.

4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados dos estudos selecionados na etapa de elegibilidade foram extraídos por dois revisores, de maneira independente, realizando-se reunião de consenso ao final a fim de comparação e conciliação dos dados coletados. Foram extraídos os seguintes dados:

- Referentes ao estudo: desenho e tipo de estudo, ano de publicação, país em que o estudo foi conduzido e número de participantes;
- Referentes às características dos participantes: dados como idade, sexo, etnia, comorbidades, tipo de terapia utilizada e avaliada (uso de medicamento

ou suplemento), bem como dosagem, posologia e duração do acompanhamento no estudo;

- Referentes aos desfechos: risco cardiovascular associado, método utilizado para avaliação do risco cardiovascular, qualquer outra condição de saúde significativa e principais conclusões do estudo.

A planilha completa com os dados extraídos pode ser consultada no APÊNDICE 3.

4.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores, de maneira independente, realizando-se reunião de consenso ao final a fim de comparação e conciliação das análises realizadas.

Os estudos primários do tipo observacionais foram avaliados aplicando-se a ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions* (ROBINS-I) e os do tipo intervenção através do uso da ferramenta *Risk-of-bias tool for randomized trials* (ROB 2.0). Ambas as ferramentas foram avaliadas utilizando-se ferramentas macros para Excel obtidas através da Cochrane.

A ROBINS-I é uma ferramenta da plataforma Cochrane que avalia o risco de viés estimado em estudos não randomizados. Essa avaliação é feita considerando cada desfecho avaliado de forma isolada em que sete domínios são avaliados e o resultado final de viés, para cada desfecho, pode variar entre baixo, moderado, sério, crítico ou não informado (Higgins, Thomas, 2019).

Já a ROB 2.0 é uma ferramenta também da plataforma Cochrane que avalia o risco de viés estimado em estudos de intervenção do tipo ensaio clínico randomizado. Tal avaliação é feita considerando cada desfecho avaliado de forma isolada em que cinco domínios são avaliados e o resultado final de viés, para cada desfecho, pode variar entre baixo, alto ou com algumas preocupações (Higgins, Thomas, 2019).

4.5 SÍNTESE DE DADOS

Os resultados foram sumarizados de forma descritiva, através de textos e quadros, e discutidos em sequência.

A análise estatística (meta-análise) foi conduzida através do software Review Manager® (RevMan), utilizando-se dos dados extraídos dos estudos.

As análises foram realizadas utilizando-se modelo de efeitos randômicos, através do método de Mantel-Haenszel para efeitos dicotômicos. Todas as meta-análises realizadas levaram em consideração a apresentação dos na forma de risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) dos resultados em 95%. A heterogeneidade foi analisada através do valor de I^2 e a sensibilidade foi explorada em análises em que o valor de I^2 ficou acima de 50%, considerado um valor alto de heterogeneidade (Higgins, Thomas, 2019).

Tais decisões foram tomadas e acordadas entre todos os pesquisadores no sentido de padronizar de todas as análises, além de diminuir os riscos de vieses ao proporcionalizar a contribuição de cada estudo na meta-análise, considerando a diferença populacional e de desfechos obtidos em cada estudo.

A análise de subgrupos foi realizada em populações previstas no protocolo e envolveu pacientes em uso de cálcio associado à vitamina D e pacientes do sexo feminino.

4.6 ANÁLISE DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA – SISTEMA GRADE

Os resultados dos desfechos obtidos através da meta-análise foram submetidos à ferramenta GRADE para análise da qualidade de evidência obtida. A análise foi realizada seguindo as Diretrizes Metodológicas Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde do Ministério da Saúde de 2014 (Ministério da Saúde, 2021) e *Guidelines* e guias de utilização da ferramenta GRADE (Schünemann, *et al.*, 2022). Os resultados foram apresentados em forma descritiva e através do uso de tabelas, tanto para os estudos de intervenção quanto para os estudos observacionais. A ferramenta foi avaliada utilizando-se ferramenta macro para Excel.

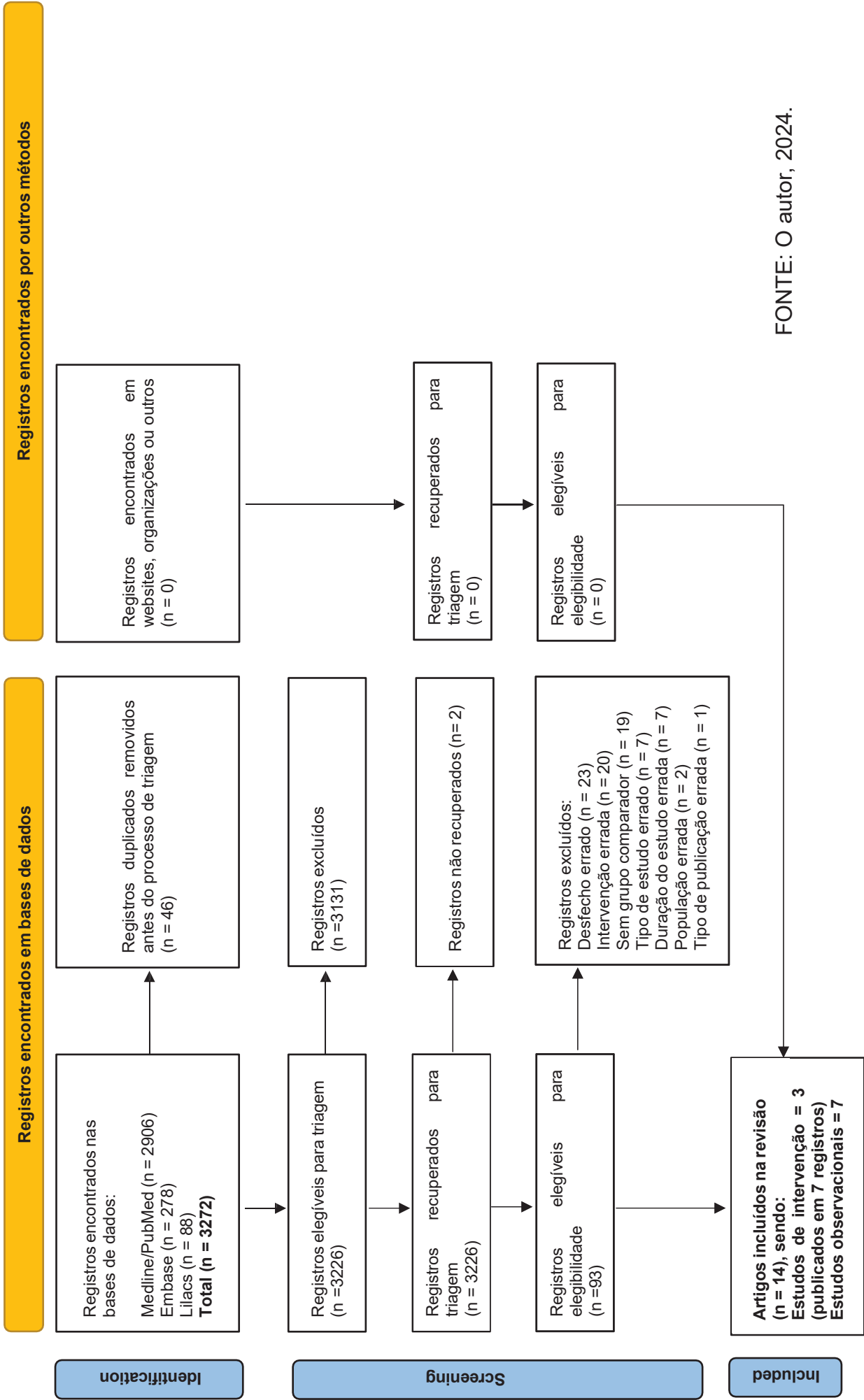
5 RESULTADOS

A busca no PubMed, EMBASE e Lilacs encontrou 3.272 artigos no total, dos quais 46 foram removidos por se tratar de duplicatas. Para a etapa de triagem, 3.226 estudos foram avaliados e, dentre eles, 95 foram selecionados para a leitura na íntegra.

Ao final dessa etapa, foram incluídos 14 estudos na presente revisão sistemática. Nenhum estudo foi recuperado pela busca manual ou por outros métodos de busca.

A FIGURA 5 apresenta o fluxograma das etapas da revisão.

FIGURA 5 – Fluxograma do processo de seleção de estudos



FONTE: O autor, 2024.

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

5.1.1 Detalhamento dos estudos de intervenção

Sete artigos incluídos, referentes a três estudos, foram do tipo intervencionais. As principais características de cada podem ser observadas no TABELA 2.

Todos os estudos foram classificados como sendo ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, em que as intervenções comparadas foram cálcio em determinadas formas moleculares em comparação ao placebo. Os estudos de Bolland *et al.*, 2008 e Boursiquot *et al.*, 2019 compararam o cálcio na forma de citrato, enquanto Cauley *et al.*, 2013 e Hsia *et al.*, 2007 utilizaram cálcio elementar e Kato *et al.*, 2022, Lewis *et al.*, 2011 e Prentice *et al.*, 2013 fizeram uso de cálcio na forma de carbonato.

É interessante destacar que apenas os estudos de Bolland *et al.*, 2008 e Lewis *et al.*, 2011 avaliaram o cálcio de forma isolada, enquanto os outros cinco estudos avaliaram associação de vitamina D juntamente ao cálcio, com doses variando entre 400 e 600 UI diárias.

Todos os estudos avaliaram apenas pacientes do sexo feminino, sendo que Bolland *et al.*, 2008, Boursiquot *et al.*, 2009, Cauley *et al.*, 2013 e Hsia *et al.*, 2007 restringiram a população apenas a mulheres em período pós-menopausa, ou seja, mulheres em que essa condição já havia sido pré-estabelecida e em ocorrência no momento da realização do estudo.

Quanto a eventuais conflitos de interesses, a principal pesquisadora do estudo Hsia *et al.*, 2007, Judith Hsia, declarou ter recebido financiamento oriundo da Glaxo Smith Kline (GSK), companhia farmacêutica multinacional. Os demais estudos relataram não possuir.

TABELA 2 – Características principais dos estudos de intervenção

Nome do estudo	Autores, ano	Título	Tipo de estudo experimental	País	Intervenção	População
-	Bolland <i>et al.</i> 2008	Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial	Ensaio clínico randomizado duplo-cego – post-hoc	Nova Zelândia	Citrato de Cálcio 1000mg diariamente <i>versus</i> Placebo	Mulheres em período pós-menopausa
WHI (<i>Women's Health Initiative</i>)	Hsia <i>et al.</i> 2007	Calcium/Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Events	Ensaio clínico randomizado duplo-cego – estudo pivotal	Estados Unidos da América	Cálcio elementar 1000mg associado a Vitamina D 400UI diariamente <i>versus</i> Placebo	Mulheres em período pós-menopausa
	Boursiquot <i>et al.</i> 2019	Vitamin D with calcium supplementation and risk of atrial fibrillation in postmenopausal women	Ensaio clínico randomizado duplo-cego – post-hoc	Estados Unidos da América	Citrato de Cálcio 1000mg associado a Vitamina D 400UI diariamente <i>versus</i> Placebo	Mulheres em período pós-menopausa
	Cauley <i>et al.</i> 2013	Calcium Plus Vitamin D Supplementation and Health Outcomes Five Years After Active Intervention Ended: The Women's Health Initiative	Ensaio clínico randomizado duplo-cego – post-hoc	Estados Unidos da América	Cálcio elementar 1000mg associado a Vitamina D 400UI diariamente <i>versus</i> Placebo	Mulheres em período pós-menopausa
	Kato <i>et al.</i> 2022	Association of calcium and vitamin D supplementation with cancer incidence and cause-specific mortality in Black women: Extended follow-up of the Women's Health Initiative	Ensaio clínico randomizado duplo-cego – post-hoc	Estados Unidos da América	Carbonato de Cálcio 1000mg associado a Vitamina D 400UI diariamente <i>versus</i> Placebo	Mulheres negras
	Prentice <i>et al.</i> 2013	Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study	Ensaio clínico randomizado duplo-cego – post-hoc	Estados Unidos da América	Carbonato de Cálcio 1000mg associado a Vitamina D 400UI diariamente <i>versus</i> Placebo	Mulheres em período pós-menopausa
CAIFOS	Lewis <i>et al.</i> 2011	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	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Austrália	Carbonato de Cálcio 1200mg diariamente <i>versus</i> Placebo	Mulheres

FONTE: O autor, 2024

Detalhadamente, na TABELA 3 são apresentadas as demais características e desfechos avaliados nos estudos de intervenção incluídos no presente trabalho.

No estudo de Bolland *et al.*, 2008, foi realizada uma análise post-hoc de dados de um estudo primário que investigou os efeitos do cálcio na densidade óssea e na incidência de fraturas em mulheres pós-menopáusicas na Nova Zelândia. Durante o estudo, foi permitido que as pacientes associassem cálcio na forma de dieta alimentar (consumo de alimentos e/ou bebidas ricas no mineral), em ambos os grupos, caso desejassem. O estudo abrangeu um período de avaliação de 5 anos e focou nos riscos cardiovasculares, avaliando mortalidade total, mortalidade por eventos cardiovasculares, infarto, acidente vascular cerebral e angina. Os principais achados indicaram que as pacientes do grupo de intervenção apresentaram uma maior incidência de infartos em comparação ao grupo placebo (RR=2,12, IC 95%, p=0.047). Esses resultados sugerem que o uso de cálcio deve ser feito com cautela e avaliado cuidadosamente pelo prescritor, considerando os potenciais riscos cardiovasculares para os pacientes. Além disso, não foram realizadas análises que avaliassem os desfechos no grupo de pacientes que associou cálcio da dieta alimentar ou ainda em pacientes com casos pregressos e diagnosticados de hipertensão arterial, doença arterial coronariana ou *Acidentes Vasculares Cerebrais*. O estudo também apresentou dados do desfecho de angina, no qual foram registrados 50 casos no grupo intervenção e 71 no grupo controle, não sendo incluído na meta-análise do presente trabalho.

Em seguida temos cinco estudos incluídos referentes ao estudo WHI (*Women's Health Initiative*), sendo eles: Hsia *et al.* 2007, Boursiquot *et al.*, 2009, Cauley *et al.*, 2013, Kato *et al.*, 2022 e Prentice *et al.*, 2013.

O estudo de Hsia *et al.*, 2007, corresponde ao estudo pivotal, com reporte dos dados primários do estudo WHI (*Women's Health Initiative*), que analisou os efeitos do cálcio associado à vitamina D versus placebo em mulheres em período de pós-menopausa nos EUA. Durante o estudo, foi permitido que as pacientes associassem cálcio na forma de suplementos em dosagens de até 1000mg ao dia, em ambos os grupos, caso desejassem. O período de avaliação incluiu 7 anos de dados do período de intervenção. O estudo avaliou a ocorrência de mortalidade por evento cardiovascular, infarto, acidente vascular cerebral do tipo hemorrágico, isquêmico ou outro, insuficiência cardíaca e angina. Os principais achados indicaram que a suplementação de cálcio e vitamina D não aumentou o risco de infarto do miocárdio,

morte por doença coronariana, acidente vascular cerebral, revascularização coronariana, angina, insuficiência cardíaca ou ataque isquêmico transitório. Dessa forma, o uso de cálcio não apresentaria riscos cardiovasculares aos pacientes que fazem uso de medicamentos e/ou suplementos que contenham cálcio. Assim como os reportes nos estudos de Boursiquot *et al.*, 2009 e Cauley *et al.*, 2013, não foram realizadas análises que avaliassem os desfechos no grupo de pacientes que associou suplementos de cálcio em doses até 1000mg ao dia. E não há dados específicos para pacientes com casos pregressos e diagnosticados de hipertensão arterial ou doença arterial coronariana. Além dos desfechos incluídos na meta-análise, este estudo também trouxe dados de insuficiência cardíaca, com 394 casos no grupo intervenção e 407 no grupo controle e de angina, com 404 casos no grupo intervenção e 377 no grupo controle.

Já no estudo de Boursiquot *et al.*, 2009, foi realizada uma análise post-hoc dos dados do estudo primário da WHI (Women's Health Initiative). Durante o estudo, foi permitido que as pacientes associassem cálcio na forma de suplementos em dosagens de até 1000mg ao dia, em ambos os grupos, caso desejassem. O período de avaliação foi de 9,1 anos, durante o qual foi examinada a ocorrência de fibrilação atrial nas pacientes. Os principais achados do estudo revelaram que não houve diferença na incidência de casos de fibrilação atrial entre os grupos de intervenção e placebo, tanto no grupo principal quanto nos subgrupos avaliados. Esses resultados sugerem que a suplementação de cálcio e vitamina D não aumenta o risco de fibrilação atrial em mulheres pós-menopáusicas. Destaca-se que não foram realizadas análises que avaliassem os desfechos no grupo de pacientes que associou suplementos de cálcio em doses até 1000mg ao dia. Também não há dados específicos para pacientes com casos pregressos e diagnosticados de hipertensão arterial, doença arterial coronariana, *Acidentes Vasculares Cerebrais*, infartos do miocárdio ou insuficiência cardíaca. Foi o único estudo selecionado que apresentou dados do desfecho de fibrilação atrial, no qual foram registrados 729 casos no grupo intervenção e 724 no grupo controle, não sendo incluído na meta-análise do presente trabalho.

No estudo de Cauley *et al.*, 2013, também foi realizado uma análise post-hoc com reporte de dados pós-intervenção do estudo primário da WHI (Women's Health Initiative). Durante o estudo, foi permitido que as pacientes associassem cálcio na forma de suplementos em dosagens de até 1000mg ao dia, em ambos os grupos,

caso desejassem. O período de avaliação incluiu 4,9 anos de dados pós-intervenção, totalizando 11,1 anos de dados avaliados. O estudo examinou a ocorrência de casos de mortalidade total, câncer, fraturas e eventos cardiovasculares específicos, como acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca. Os principais achados indicaram que não houve diferença na incidência de fratura de quadril, câncer colorretal e câncer de mama entre os grupos de intervenção e placebo. Em relação aos riscos cardiovasculares, também não houve diferença na incidência de doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca entre os grupos. Esses resultados sugerem que a suplementação de cálcio e vitamina D não aumenta o risco de fraturas, câncer ou eventos cardiovasculares em mulheres pós-menopáusicas. Destaca-se que não foram realizadas análises que avaliassem os desfechos no grupo de pacientes que associou suplementos de cálcio em doses até 1000mg ao dia. Além disso, também não há dados específicos para pacientes com casos pregressos e diagnosticados de *Acidentes Vasculares Cerebrais* ou infarto do miocárdio.

O estudo de Kato *et al.*, 2022, também se trata de uma análise post-hoc com reporte de dados pós-intervenção do estudo primário da WHI (Women's Health Initiative), porém focando especificamente na população de mulheres negras participantes do estudo. O período de avaliação variou de 7 anos para eventos de mortalidade total e câncer a 15,7 anos para evento de mortalidade por evento cardiovascular. Os principais achados do estudo indicaram que a suplementação de cálcio com vitamina D nas doses do estudo não teve efeito benéfico na mortalidade geral, incidência de câncer, doenças cardiovasculares ou mortalidade específica por causa. Também não há dados específicos para pacientes com casos pregressos e diagnosticados de hipertensão arterial.

Encerrando os estudos relativos ao WHI, o estudo de Prentice *et al.*, 2013, também se tratou de uma análise post-hoc com reporte de dados de pós-intervenção do estudo primário da WHI. Durante o estudo, foi permitido que as pacientes associassem cálcio na forma de suplementos em dosagens de até 1000mg ao dia, em ambos os grupos, caso desejassem. O período de avaliação incluiu 7 anos de fase de intervenção e 7 anos de dados pós-intervenção, totalizando 14 anos de dados avaliados. Foram avaliados os eventos de mortalidade total, (DAC), infarto e *Acidentes Vasculares Cerebrais*. Os autores concluem que, embora o estudo pivotal da WHI indicasse que o uso de cálcio não apresentaria riscos cardiovasculares para os

pacientes, os novos dados deste follow-up não confirmam nem refutam esses achados em relação aos desfechos avaliados

Por fim, no estudo de Lewis *et al.*, 2011, foram reportados dados do estudo primário denominado *Calcium Intake Fracture Outcome Study* (CAIFOS), o qual analisou os efeitos do carbonato de cálcio versus placebo em mulheres na Austrália. O estudo incluiu dados do período de intervenção, com tempo de duração e reporte de 5 anos, e do período de acompanhamento pós-intervenção (follow-up), que somou mais 4,5 anos, totalizando assim 9,5 anos de dados coletados e avaliados. Foram examinadas a ocorrência de mortalidade por evento cardiovascular, doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca e arritmia cardíaca. Os principais achados do estudo não indicam evidências de que a suplementação de cálcio aumentasse o risco de doença cardiovascular aterosclerótica. Além disso, os autores ainda citam que preocupações prévias correlacionando a suplementação de cálcio como a causa ou potencialização de doenças cardiovasculares ateroscleróticas dependem da metodologia empregada nos estudos. Isso porque muitos destes utilizaram comparações de múltiplos desfechos em populações variadas, muitas vezes com métodos de avaliação menos ideais. Destaca-se que não há dados específicos para pacientes com casos pregressos e diagnosticados de doença arterial coronariana. Além dos desfechos incluídos na meta-análise, este estudo também trouxe dados de IC, com 22 casos no grupo intervenção e 30 no grupo controle e de arritmia, com 39 casos no grupo intervenção e 40 no grupo controle.

TABELA 3 – Características e desfechos avaliados principais dos estudos do tipo Intervenção

Nome do estudo	Autores, ano	Desfechos avaliados	Intervenção / Comparador	N	Idade (média)	Pacientes com casos progressos de HA	Pacientes com casos progressos de DAC	Pacientes com casos progressos de AVC	Pacientes com casos progressos de IM	Pacientes com casos progressos de Insuficiência Cardíaca
-	Bolland <i>et al.</i> , (2008)	Mortalidade total; Mortalidade por evento cardiovascular; Infarto; Acidente vascular cerebral; Angina	Citrato de Cálcio 1000mg diariamente	732	74,2 (p NI)	220 (p NI)	59 (p NI)	12 (p NI)	NI	NI
			Placebo	739	74,2 (p NI)	207 (p NI)	54 (p NI)	7 (p NI)	NI	NI
WHI (Women's Health Initiative)	Hsia <i>et al.</i> , (2007)	Mortalidade por evento cardiovascular; Infarto; Acidente vascular cerebral; Insuficiência Cardíaca; Angina	Cálcio elementar 1000mg associado a Vitamina D 400UI diariamente	18176	62,4 (p 0,97)	5447 (p 0,03)	487 (p 0,34)	NI	NI	NI
			Placebo	18106	62,4 (p 0,97)	5476 (p 0,03)	456 (p 0,34)	NI	NI	NI
	Boursiquot <i>et al.</i> , (2009)	Fibrilação atrial	Citrato de Cálcio 1000mg associado a Vitamina D 400UI diariamente	8040	66,9 (p NI)	3693 (p NI)	225 (p NI)	90 (p NI)	174 (p NI)	49 (p NI)

	Prentice <i>et al.</i> , (2013)	Mortalidade total; Infarto; Acidente vascular cerebral; DAC	Carbonato de Cálcio 1000mg associado a Vitamina D 400UI diariamente	18176	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
CAIFOS	Lewis <i>et al.</i> , (2011)	Mortalidade por evento cardiovascular; DAC; Insuficiência Cardíaca; Arritmia cardíaca	Placebo	18106	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
			Carbonato de Cálcio 1200mg diariamente	730	75,2 (p 0,51)	NI	NI	108 (p 0,882)	NI	NI	NI
			Placebo	730	75,1 (p 0,51)	NI	NI	104 (p 0,882)	NI	NI	NI

Legenda: N – número de participantes, HA - Hipertensão arterial, DAC – Doença arterial coronariana, AVC – Acidentes vasculares cerebrais, IM – Infarto do miocárdio, NI – Não informado.

FONTE: O autor, 2024

5.1.2 Detalhamento dos estudos incluídos do tipo observacionais

Foram incluídos sete estudos observacionais. As principais características de cada podem ser observadas no TABELA 4.

O estudo de Godinho *et al.*, 2021, foi o único estudo brasileiro e também o único estudo transversal. A metodologia baseou-se em coletar dados de mulheres sobre o uso ou não de medicamentos ou suplementos a base de cálcio no momento do estudo, e se as mesmas possuíam relatos de desfechos avaliados. Por tratar-se de dados em um momento pontual na linha do tempo de avaliação, o estudo foi incluído mas não foi possível realizar meta-análise com os dados obtidos.

Todos os outros seis estudos foram coortes, sendo Harvey *et al.* 2018, Li *et al.*, 2012 e Pentti *et al.*, 2009, coortes prospectivas e Kassis *et al.*, 2022, Kim *et al.*, 2022 e Park *et al.*, 2022, coortes retrospectivas.

É importante destacar que os estudos avaliaram o cálcio na forma de suplementos, sem especificação de dosagens. A única exceção foi o estudo de Kassis *et al.*, 2022, que especificou as dosagens entre 500 e 2000mg de cálcio. Além disso, três estudos avaliaram o cálcio em associação à vitamina D, sendo eles Godinho *et al.*, 2021, Kassis *et al.*, 2022 e Kim *et al.*, 2022. Os demais não citam a possibilidade de associação de vitamina D nos suplementos administrados pelos participantes.

Os estudos de Godinho *et al.*, 2021 e Pentti *et al.*, 2009, foram os únicos a avaliar apenas a população de mulheres enquanto os demais avaliaram tanto homens como mulheres.

Quanto a eventuais conflitos de interesses, dois pesquisadores do estudo de Harvey *et al.*, 2018, declararam ter recebido financiamento oriundos de diferentes empresas: AMGEN, GSK, Alliance for Better Bone, Health, MSD, Eli Lilly, Pfizer, Novartis, Servier, Medtronic e Roche. Os demais estudos relataram não possuir.

TABELA 4 – Características principais dos estudos Observacionais

Autores, ano	Título	Tipo de estudo observacional	País	Intervenção	População (%)
Godinho <i>et al.</i> (2021)	Calcium supplementation and cardiovascular disease in postmenopausal women: a study in South Brazil	Transversal	Brasil	Uso de medicamentos ou suplementos à base de cálcio <i>versus</i> não uso	Mulheres
Harvey <i>et al.</i> (2018)	Calcium and Vitamin D Supplementation Are Not Associated With Risk of Incident Ischemic Cardiac Events or Death: Findings From the UK Biobank Cohort	Coorte prospectiva	Reino Unido	Uso de suplementos à base de cálcio <i>versus</i> não uso	Mulheres (55,8%) e homens (44,2%)
Kassis <i>et al.</i> (2022)	Supplemental calcium and vitamin D and long-term mortality in aortic stenosis	Coorte retrospectiva	Estados Unidos da América	Uso de suplementos à base de cálcio entre 500 a 2000mg associados a Vitamina D diariamente <i>versus</i> não uso	Mulheres (44,8%) e homens (55,2%)
Kim <i>et al.</i> (2022)	Cardiovascular risks associated with calcium supplementation in patients with osteoporosis: a nationwide cohort study	Coorte retrospectiva	Coréia do Sul	Uso de suplementos à base de cálcio <i>versus</i> não uso	Mulheres (88%) e homens (12%)
Li <i>et al.</i> (2012)	Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with	Coorte prospectiva	Alemanha	Uso de suplementos à base de cálcio <i>versus</i> não uso	Mulheres (72,4%) e homens (27,6%)

	myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the e European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg)				
Park <i>et al.</i> (2022)	Calcium Supplementation, Risk of Cardiovascular Diseases, and Mortality: A Real-World Study of the Korean National Health Insurance Service Data	Coorte retrospectiva	Coréia do Sul	Uso de suplementos à base de cálcio <i>versus</i> não uso	Mulheres (78,6%) e homens (21,4%)
Pentti <i>et al.</i> (2009)	Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52–62-year-old women: The Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study	Coorte prospectiva	Finlândia	Uso de suplementos à base de cálcio <i>versus</i> não uso	Mulheres

FONTE: O autor, 2024

A TABELA 5 apresenta as demais características e desfechos avaliados nos estudos de intervenção incluídos no presente trabalho.

No estudo de Godinho *et al.*, 2021, foi realizado um estudo transversal com dados coletados através de entrevistas com pacientes durante trinta dias no ano de 2013, analisando os efeitos da suplementação de cálcio *versus* a não suplementação relatada pelas pacientes. Foram avaliadas ocorrências de acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana (DAC) e insuficiência cardíaca, sendo esses eventos

autorrelatados pelas pacientes. Os principais achados indicaram que não foi possível avaliar os níveis totais, dietéticos e suplementares de ingestão de cálcio no estudo, impossibilitando a estimativa de relações dose-resposta entre os níveis de cálcio e possíveis desfechos cardiovasculares. Além disso, o fato de tratar-se de um estudo transversal e com eventos autorrelatados pode introduzir fatores de confundimento, que devem ser considerados na interpretação dos resultados.

Já Harvey *et al.*, 2018, realizou um estudo sobre associações específicas entre a suplementação de cálcio, associado ou não à vitamina D e o risco de hospitalização por doença cardíaca isquêmica, infarto ou mortalidade devido a estes eventos, em uma grande coorte populacional de homens e mulheres denominado *UK Biobank*. Tais associações foram avaliadas de acordo com o sexo dos pacientes. O período de avaliação incluiu 10 anos de dados. O estudo não forneceu informações sobre associações de outros suplementos ou medicamentos permitidos aos pacientes durante a avaliação. Os principais achados indicaram que, através do grande número de participantes, com cerca de meio milhão de indivíduos, o uso de suplementação de cálcio, com ou sem vitamina D, não foi associado a um aumento do risco de internação hospitalar ou morte após eventos cardiovasculares isquêmicos.

No trabalho de Kassis *et al.*, 2022, o objetivo foi identificar as associações entre a suplementação de cálcio versus não suplementação de cálcio e vitamina D com a mortalidade e a progressão da estenose aórtica. Foram avaliadas mortalidade total, mortalidade por evento cardiovascular e índice de troca de válvula aórtica, sendo este último o desfecho principal na avaliação da ocorrência e progressão da estenose. Os dados foram coletados durante 8 anos de duração do estudo. O estudo não forneceu informações sobre associações de outros suplementos ou medicamentos permitidos aos pacientes durante a avaliação. Os principais achados indicaram que a suplementação de cálcio associada à vitamina D levou a um aumento na incidência de mortalidade geral (HR=1.31, p=0.009), na incidência de mortalidade relacionada a evento cardiovascular (HR=2.0, p=0.001) e na troca de válvulas aórticas (HR=1.48, p<0.001). No entanto, são necessárias investigações adicionais em relação aos mecanismos pelos quais o cálcio afeta principalmente a estenose aórtica, elucidando os efeitos da ingestão de cálcio na fisiologia cardiovascular. É importante destacar que o desfecho de estenose aórtica foi observado apenas neste estudo e, apesar de incluído no presente trabalho, não possível a realização de meta-análise com os dados obtidos.

Já no trabalho de Kim *et al.*, 2022, o objetivo foi avaliar a associação entre a suplementação de cálcio e eventos cardiovasculares em pessoas previamente diagnosticadas com osteoporose em uma região específica sul coreana com baixa ingestão diária de cálcio. Foram avaliados pacientes do estudo *Korean National Health Insurance Service Health Screening Cohort* (NHIS-HEALS), com resultados subdivididos entre pacientes em uso de cálcio isolado, cálcio em associação com vitamina D e não uso de cálcio, com dados coletados ao longo de 4,5 anos. O estudo analisou mortalidade por evento cardiovascular, infarto, acidente vascular cerebral e doença arterial coronariana (DAC), sem informações sobre a associação de outros suplementos ou medicamentos permitidos aos pacientes. Os principais achados indicaram que a suplementação de cálcio não foi associada a um aumento no risco dos desfechos avaliados. No entanto, uma análise específica de subgrupo mostrou que pacientes que usavam doses acima de 1000 mg diárias de cálcio por mais de 12 meses apresentaram um risco maior para os desfechos avaliados (HR 1.05, IC 95% 0.89–1.23).

Li *et. al*, 2012 teve o objetivo de avaliar as associações entre a ingestão de cálcio, tanto ingerido na dieta total e separada por fontes lácteas e não lácteas, quanto através da suplementação com o risco de infarto, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular na população da coorte. O estudo foi realizado na Alemanha como parte do *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), abrangendo 16 anos de dados avaliados. Associações com outros suplementos foram permitidas para todos os grupos populacionais avaliados. Os principais achados indicaram que a suplementação de cálcio pode aumentar o risco de infarto (HR 1.66, IC 95% 0.95-2.93), devendo ser administrada com cautela. No entanto, não foram encontrados riscos significativos para acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular geral.

No trabalho de Park *et al.*, 2022, o objetivo foi examinar a associação entre a suplementação de cálcio e desfechos cardiovasculares na população coreana, através de uma grande coorte retrospectiva utilizando o *National Health Insurance Service* (NHIS). Os dados da NHIS provêm do sistema de saúde coreano, e os pacientes foram selecionados, com base nos critérios do estudo, e acompanhados através desse sistema, com um período de avaliação de 8 anos. Foram avaliadas a ocorrência de infarto, doença arterial coronariana (DAC) e mortalidade geral. Os principais achados indicaram que a incidência cumulativa e o risco de infarto agudo

do miocárdio (HR 1.14, IC 95% 1.03-1.27), DAC (HR 1.12, IC 95% 1.05-1.20) e mortalidade geral (HR 1.40, IC 95% 1.32-1.50) aumentaram com a suplementação de cálcio em comparação com aqueles que não utilizaram a suplementação.

Por fim, o trabalho de Pentti *et al.*, 2009, teve o objetivo de determinar o efeito dos suplementos de cálcio em associação à vitamina D na incidência de doença arterial coronariana (DAC) em mulheres. O estudo fez parte do *Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention* (OSTPRE) e incluiu um período de avaliação de 7 anos na Finlândia. Durante o estudo, foi permitido às pacientes a ingestão de cálcio proveniente da dieta alimentar. Os principais achados indicaram que os suplementos de cálcio estão associados a um aumento do risco de DAC na população avaliada (HR 1.26, IC 95% 1.01-1.57). Como a intervenção envolveu suplementos de cálcio associados à vitamina D, os autores confirmam que não é possível determinar se os resultados se devem ao cálcio ou à vitamina D isolados, ou à combinação de ambos.

TABELA 5 – Características e desfechos avaliados principais dos estudos Observacionais

Autores, ano	Desfechos avaliados	Intervenção / Comparador	N	Idade (média) em anos	Pacientes com casos pregressos de HA	Pacientes com casos pregressos de DAC	Pacientes com casos pregressos de AVC	Pacientes com casos pregressos de IM	Pacientes com casos pregressos de Insuficiência a Cardíaca
Godinho <i>et al.</i> , (2021)	Acidente vascular cerebral; Doença Arterial Coronariana (DAC); Insuficiência Cardíaca	Uso de suplementos de cálcio diariamente	193	69,3 (p<0,0001)	121 (p 0,866)	17 (p 0,115)	13 (p 0,307)	NI	11 (p 0,443)
		Não uso de suplementos de cálcio	843	67,2 (p<0,0001)	534 (p 0,866)	110 (p 0,115)	69 (p 0,307)	NI	65 (p 0,443)
Harvey <i>et al.</i> , (2018)	Mortalidade por evento cardiovascular; Infarto; DAC	Uso de suplementos de cálcio diariamente	3343 7	60 (p <0,001)	12952 (p <0,001)	NI	NI	NI	NI
		Não uso de suplementos de cálcio	4419 18	57 (p<0,001)	184277 (p<0,001)	NI	NI	NI	NI

Kassis <i>et al.</i> , (2022)	Mortalidade total; Mortalidade por evento cardiovascular; Estenose aórtica	Uso de suplementos de cálcio 500 a 2000mg associado a Vitamina D 400 UI diariamente	1033	73,9 (p 0,12)	837 (p 0,39)	573 (p<0,001)	NI	NI	213 (p <0,001)
		Não uso de suplementos de cálcio	1292	74,6 (p 0,12)	1036 (p 0,39)	495 (p<0,001)	NI	NI	176 (p <0,001)
Kim <i>et al.</i> , (2022)	Mortalidade por evento cardiovascular; Infarto; Acidente vascular cerebral; DAC	Uso de suplementos de cálcio associado ou não a Vitamina D diariamente	1129 7	60 (p 0,02)	3693 (p<0,01)	NI	NI	NI	NI
		Não uso de suplementos de cálcio	1129 7	59,9 (p 0,02)	3676 (p<0,01)	NI	NI	NI	NI
Li <i>et al.</i> , (2012)	Mortalidade por evento cardiovascular;	Uso de suplementos de cálcio diariamente	851	53,6 (p< 0,05)	227 (p NI)	NI	NI	NI	NI

	Infarto; Acidente vascular cerebral	Não uso de suplementos de cálcio	1595 9	50 (p< 0,05)	4564 (p NI)	NI	NI	NI	NI
Park <i>et al.</i> , (2022)	Mortalidade total; Infarto; DAC	Uso de suplementos de cálcio diariamente	8271	61,5 (p 0,054)	NI	NI	NI	NI	NI
		Não uso de suplementos de cálcio	8210 3	62 (p 0,054)	NI	NI	NI	NI	NI
Pentti <i>et al.</i> (2009)	DAC	Uso de suplementos de cálcio diariamente	2723	57,2 (p NI)	538 (p<0,05)	NI	NI	NI	NI
		Não uso de suplementos de cálcio	7832	57,1 (p NI)	1968 (p<0,05)	NI	NI	NI	NI

Legenda: N – número de participantes, HA - Hipertensão arterial, DAC – Doença arterial coronariana, AVC – Acidentes vasculares cerebrais, IM – Infarto do miocárdio, NI – Não informado.

FONTE: O autor, 2024

5.2 ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS

5.2.1 Estudos de intervenção

A análise do risco de viés dos estudos do tipo intervenção foi realizada a partir da ferramenta ROB 2.0. Os dados reportados foram relacionados aos dados dos desfechos meta-analisados na presente revisão e os resultados finais podem ser observados na TABELA 6.

Destaca-se que os estudos incluídos apenas na síntese qualitativa dos resultados foram analisados para risco de viés, mas não foram incluídos nas análises quantitativas (meta-análises) pois tratam-se de análises post-hoc do estudo pivotal Hsia et al, 2007, sendo priorizada a inclusão desse estudo nas meta-análises realizadas.

TABELA 6 – Aplicação da ferramenta ROB 2.0

Estudos incluídos somente na síntese qualitativa							
Desfecho	Estudos	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Mortalidade por evento cardiovascular	Cauley <i>et. al</i> , 2013	+	+	+	+	x	x
	Kato <i>et. al</i> , 2022	+	+	+	+	x	x
Infarto	Cauley <i>et. al</i> , 2013	+	+	+	+	x	x
	Prentice <i>et. al</i> , 2013	+	+	+	+	x	x
Acidentes Vasculares Cerebrais	Cauley <i>et. al</i> , 2013	+	+	+	+	x	x
	Prentice <i>et. al</i> , 2013	+	+	+	+	x	x
Doença Arterial Coronariana	Cauley <i>et. al</i> , 2013	+	+	+	+	x	x
Estudos incluídos na síntese quantitativa – meta-análise							
Desfecho	Estudos	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Mortalidade por evento cardiovascular	Bolland <i>et. al</i> , 2008	+	+	+	+	x	x
	Hsia <i>et. al</i> , 2007	+	+	+	+	x	x
	Lewis <i>et. al</i> , 2011	+	+	+	+	+	+
Infarto	Bolland <i>et. al</i> , 2008	+	+	+	+	x	x
	Hsia <i>et. al</i> , 2007	+	+	+	+	x	x
Acidentes Vasculares Cerebrais	Bolland <i>et. al</i> , 2008	+	+	+	+	x	x
	Hsia <i>et. al</i> , 2007	+	+	+	+	x	x
Doença Arterial Coronariana	Lewis <i>et. al</i> , 2011	+	+	+	+	+	+
	Prentice <i>et. al</i> , 2013	+	+	+	+	x	x
Domínios:		Julgamento:					
D1 - Viés no processo de randomização		x Risco alto de viés					
D2 – Viés devido a desvios da intervenção pretendida		- Risco médio de viés					
D3 - Viés devido a dados faltantes		+ Risco baixo de viés					
D4 - Viés na aferição dos desfechos							
D5 - Viés no relato dos desfechos reportados							

FONTE: O autor, 2024

Nos domínios 1, 2, 3 e 4, referentes respectivamente ao viés no processo de randomização, viés devido a desvios da intervenção pretendida, viés devido a dados faltantes e viés na aferição dos desfechos, nenhum artigo foi penalizado, sendo todos classificados como baixo risco de viés.

No domínio 5, referente ao viés no relato dos desfechos reportados, temos duas situações principais de penalização. O estudo de Bolland *et. al*, 2008 foi penalizado por não apresentar plano detalhado para análises de sensibilidade nos resultados obtidos, o que ocorreu com os artigos que não foram penalizados. E os estudos de Hsia *et. al*, 2007, Cauley *et. al*, 2013, Kato *et. al*, 2022 e Prentice *et. al*, 2013 foram penalizados pois, após consulta ao registro de informações sobre o ensaio clínico do estudo pivotal (NCT00000611), verificou-se que não estavam previstas análises como: estudo de subgrupos e desfechos que não fossem relacionados às fraturas ou ocorrência de doenças cardiovasculares (estas sem especificação de desfechos), sendo os estudos penalizados por esse motivo.

5.2.2 Estudos observacionais

A análise do risco de viés dos estudos do tipo observacional foi realizada a partir da ferramenta ROBINS-I para estudos observacionais. Os dados reportados foram relacionados aos dados dos desfechos meta-analisados na presente revisão e os resultados finais podem ser observados na TABELA 7.

Destaca-se que os estudos de Godinho *et. al*, 2021 e Harvey *et. al* 2019 foram analisados para risco de viés, mas foram incluídos apenas em análise qualitativa de resultados uma vez que a metodologia do estudo de Godinho e a falta de dados de Harvey impossibilitaram suas inclusões na meta-análise.

TABELA 7 – Aplicação da ferramenta ROBINS-I

Estudos incluídos somente na síntese qualitativa									
Desfecho	Estudos	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Total
Mortalidade por evento cardiovascular	Harvey <i>et. al</i> , 2018	x	+	+	+	!	!	+	!
Infarto	Harvey <i>et. al</i> , 2018	x	+	+	+	!	!	+	!
Acidentes Vasculares Cerebrais	Godinho <i>et. al</i> , 2021	x	+	-	+	!	+	+	!
Doença Arterial Coronariana	Harvey <i>et. al</i> , 2018	x	+	+	+	!	!	+	!
	Godinho <i>et. al</i> , 2021	x	+	-	+	!	+	+	!

Estudos incluídos na síntese quantitativa – meta-análise									
Desfecho	Estudos	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Total
Mortalidade por evento cardiovascular	Kassis <i>et. al</i> , 2022	+	+	-	+	+	+	+	-
	Kim <i>et. al</i> , 2022	+	+	+	+	+	+	+	+
	Li <i>et. al</i> , 2012	x	+	+	+	+	+	+	x
Infarto	Kim <i>et. al</i> , 2022	+	+	+	+	+	+	+	+
	Li <i>et. al</i> , 2012	x	+	+	+	+	+	+	x
	Park <i>et. al</i> , 2022	+	+	+	+	+	+	+	+
Acidentes Vasculares Cerebrais	Kim <i>et. al</i> , 2022	+	+	+	+	+	+	+	+
	Li <i>et. al</i> , 2012	x	+	+	+	+	+	+	x
Doença Arterial Coronariana	Park <i>et. al</i> , 2022	+	+	+	+	+	+	+	+
	Pentti <i>et. al</i> , 2009	x	+	+	+	+	+	+	x
Domínios: D1 - Viés de confundimento D2 - Viés de seleção de pacientes D3 - Viés de classificação de intervenção D4 - Viés devido desvio das intervenções pretendidas D5 - Viés devido ausência de dados D6 - Viés de mensuração dos desfechos D7 - Viés de seleção dos resultados reportados									
Julgamento:  Risco crítico de viés  Risco alto de viés  Risco médio de viés  Risco baixo de viés									

FONTE: O autor, 2024

No domínio 1, referente ao viés de confundimento, alguns artigos receberam penalização com risco alto de viés devido à inclusão de pacientes com características diferentes estatisticamente, sem justificativa apresentada no detalhamento do estudo, no caso dos estudos de Harvey *et. al*, 2018 e Godinho *et. al*, 2021. Já os estudos de Li *et. al*, 2012 Pentti *et. al*, 2009 e ambos os estudos citados anteriormente foram penalizados com risco alto de viés devido à não realização de análises de pareamento ou utilização de scores de propensão dos indivíduos da pesquisa. A utilização de escores de propensão, balanceando características dos pacientes em ambos os grupos não foram penalizados.

No domínio 2, referente ao viés de seleção, nenhum artigo foi penalizado, sendo todos classificados como baixo risco de viés.

No domínio 3, referente ao viés de classificação das intervenções, a penalização para viés moderado ocorreu por dois motivos principais: não haver descrição detalhada sobre o tempo de acompanhamento de cada grupo de pacientes avaliados e falta de clareza na diferenciação dos pacientes entre os dois grupos avaliados, nesse desfecho.

No domínio 4, referente ao desvio das intervenções pretendidas, nenhum artigo foi penalizado, sendo todos classificados como baixo risco de viés.

No domínio 5, referente ao viés de ausência de dados, foi avaliado como risco crítico de viés os estudos que não apresentaram dados referentes à ocorrência dos desfechos avaliados em pacientes do grupo controle e variação numérica de pacientes ao longo do período de avaliação sem as devidas justificativas desta ocorrência no estudo.

No domínio 6, referente ao viés de medida dos desfechos, o estudo foi penalizado como risco crítico de viés pela ausência de dados do grupo controle, podendo acarretar diretamente no resultado final de avaliação do desfecho.

Por fim, no domínio 7, referente a seleção do resultado reportado, nenhum artigo foi penalizado, sendo todos classificados como baixo risco de viés.

5.3 META-ANÁLISES

Dentre os desfechos elegíveis para realização de meta-análises, quatro foram incluídos, sendo eles: mortalidade por evento cardiovascular, ocorrência de infartos, ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (acidente vascular cerebral do tipo isquêmicos) e ocorrência de DAC.

As meta-análises foram divididas de acordo com os tipos de metodologia de estudos. Uma análise de subgrupo foi possível de ser realizada, sendo a de pacientes em uso de cálcio associado à vitamina D. A análise que considerava condições de saúde pré-estabelecidas, proposta no protocolo PROSPERO, não foi realizada devido à falta de dados disponíveis coletados dos estudos incluídos.

Além disso, nas meta-análises envolvendo estudos de intervenção, foi priorizada inclusão apenas do estudo pivotal e não das análises post-hoc, sempre que possível, de acordo com os estudos publicados a partir do mesmo estudo pivotal.

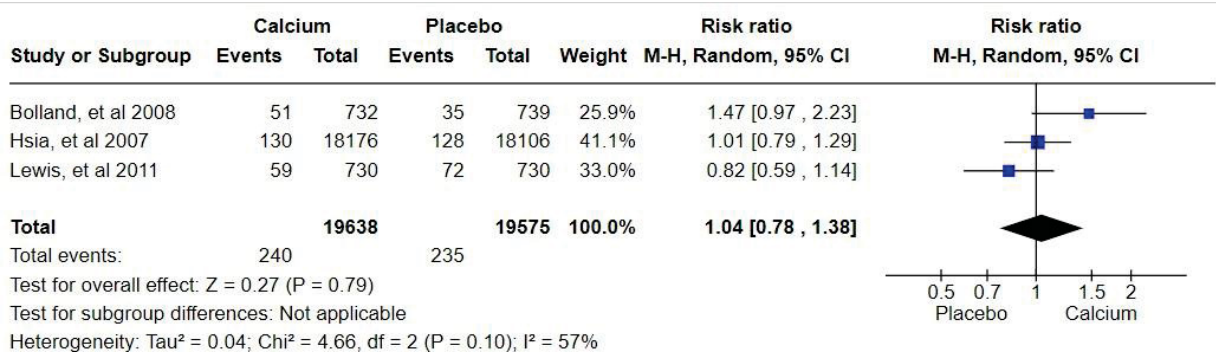
Os resultados obtidos são apresentados na sequência considerando cada desfecho avaliado.

5.3.1 Mortalidade por evento cardiovascular

A meta-análise de ocorrência de mortes por eventos cardiovasculares (GRÁFICO 1) nos estudos de intervenção incluiu 3 estudos, sem demonstrar diferença entre o grupo de pacientes em uso de cálcio e em uso de placebo (RR 1,04; IC 95%, 0,78; 1,38), com uma heterogeneidade alta ($I^2 = 57\%$; $p = 0,10$). Foi realizada análise

de sensibilidade e, através da remoção hipotética de cada um dos estudos, verificou-se que o estudo de Bolland *et. al*, 2008, é o responsável por tal valor. O estudo foi revisado em busca de possível variabilidade clínica, metodológica e/ou estatística, porém não foram encontrados características na revisão do estudo que justificassem o ocorrido.

GRÁFICO 1 – Meta-análise de mortalidade por evento cardiovascular – estudos de intervenção



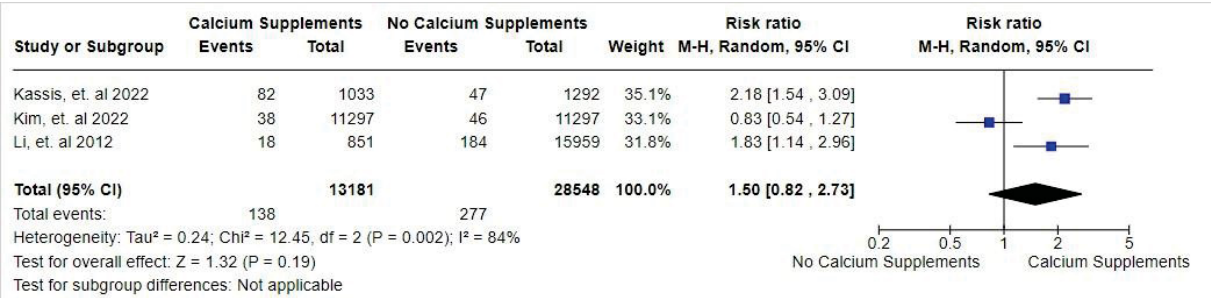
FONTE: O autor, 2024

A meta-análise de ocorrência de mortes por eventos cardiovasculares (GRÁFICO 2) nos estudos observacionais incluiu 3 estudos, sem demonstrar diferença entre o grupo de pacientes em uso de suplementos de cálcio e não uso de suplementos (RR 1,50; IC 95%, 0,82; 2,73), porém com uma heterogeneidade alta (I²= 84%; p=0,002). Foi realizada análise de sensibilidade e, através da remoção hipotética de cada um dos estudos, verificou-se que o estudo de Kim *et. al*, 2022, é o responsável por tal valor. O estudo foi revisado em busca de possível variabilidade clínica, metodológica e/ou estatística, e uma possível diferença entre os estudos é a população do estudo ser de origem asiática, enquanto os demais estudos incluíram população caucasiana, prioritariamente. Demais pontos de diferença não foram encontrados na revisão do estudo.

Também é importante destacar que, ao fazer a remoção hipotética do estudo de Kim *et. al*, 2022, a meta-análise mostra diferença significativa entre o grupo de pacientes em uso de suplementos de cálcio e não uso de suplementos (RR 2,05; IC 95%, 1,55; 2,72), com heterogeneidade baixa (I²= 0%; p 0,56). Tal resultado indicaria maior incidência de casos de mortalidade por evento cardiovascular em pacientes em

uso de cálcio do que pacientes do grupo controle considerando apenas os estudos de Kassis, *et. al*, 2022 e Li, *et. al*, 2012.

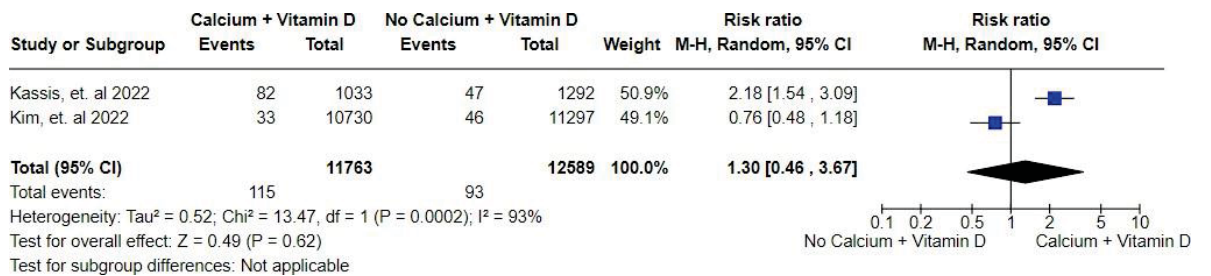
GRÁFICO 2 – Meta-análise de mortalidade por evento cardiovascular – estudos observacionais



FONTE: O autor, 2024

Também foi realizada meta-análise considerando apenas o subgrupo de estudos do tipo observacional em que a intervenção comparada foi o uso de suplementos cálcio associado à vitamina D (GRÁFICO 3). 2 estudos foram avaliados, sem demonstrar diferença entre o grupo de pacientes em uso de suplementos de cálcio e vitamina D e não uso de suplementos (RR 1,30; IC 95%, 0,46; 3,67, porém com uma heterogeneidade alta (I²= 93%; p=0,0002). Não foi possível a exploração de análises de sensibilidade por se tratar apenas de 2 estudos analisados.

GRÁFICO 3 – Meta-análise de mortalidade por evento cardiovascular – estudos observacionais – subgrupo cálcio + vitamina D



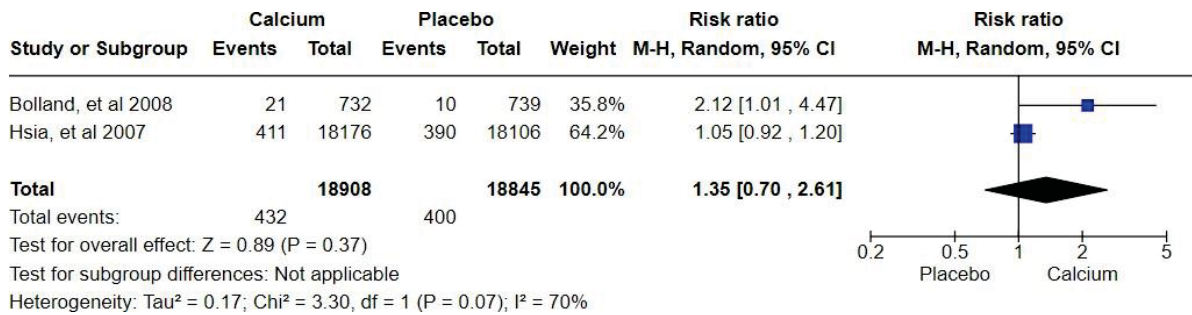
FONTE: O autor, 2024

5.3.2 Infarto

A meta-análise de ocorrência de casos de infarto (GRÁFICO 4) nos estudos de intervenção incluiu 2 estudos, sem demonstrar diferença entre o grupo de pacientes

em uso de cálcio e em uso de placebo (RR 1,35; IC 95%, 0,70; 2,61), com uma heterogeneidade alta ($I^2= 70\%$; $p=0,07$). Não foi possível a exploração de análises de sensibilidade por se tratar apenas de 2 estudos analisados.

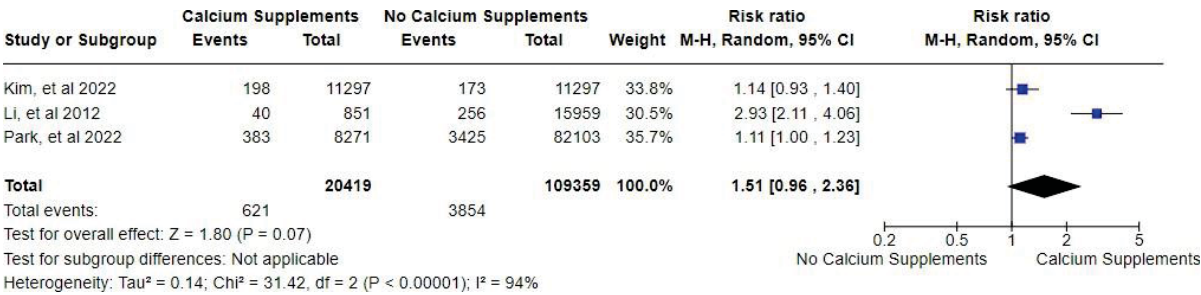
GRÁFICO 4 – Meta-análise de incidência de casos de infarto – estudos de intervenção



FONTE: O autor, 2024

A meta-análise de ocorrência de casos de infarto (GRÁFICO 5) nos estudos observacionais incluiu 3 estudos, sem demonstrar diferença entre o grupo de pacientes em uso de suplementos de cálcio e não uso de suplementos (RR 1,51; IC 95%, 0,96; 2,36), porém com uma heterogeneidade alta ($I^2= 94\%$; $p<0,00001$). Foi realizada análise de sensibilidade e, através da remoção hipotética de cada um dos estudos, verificou-se que o estudo de Li *et. al*, 2012, é o responsável por tal valor. O estudo foi revisado em busca de possível variabilidade clínica, metodológica e/ou estatística, e uma possível diferença entre os estudos é a população do estudo ser de origem caucasiana, enquanto os outros dois estudos incluíram população asiática, prioritariamente. Demais pontos de diferença não foram encontrados na revisão do estudo.

GRÁFICO 5 – Meta-análise de incidência de casos de infarto – estudos observacionais



FONTE: O autor, 2024

5.3.3 Acidentes vasculares cerebrais

A meta-análise de ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (acidente vascular cerebral isquêmicos) (GRÁFICO 6) nos estudos de intervenção incluiu 2 estudos, sem demonstrar diferença entre o grupo de pacientes em uso de cálcio e em uso de placebo (RR 1,07; IC 95%, 0,75; 1,51), com uma heterogeneidade baixa (I²= 49%; p=0,16).

GRÁFICO 6 – Meta-análise de incidência de casos de acidentes vasculares cerebrais – estudos de intervenção

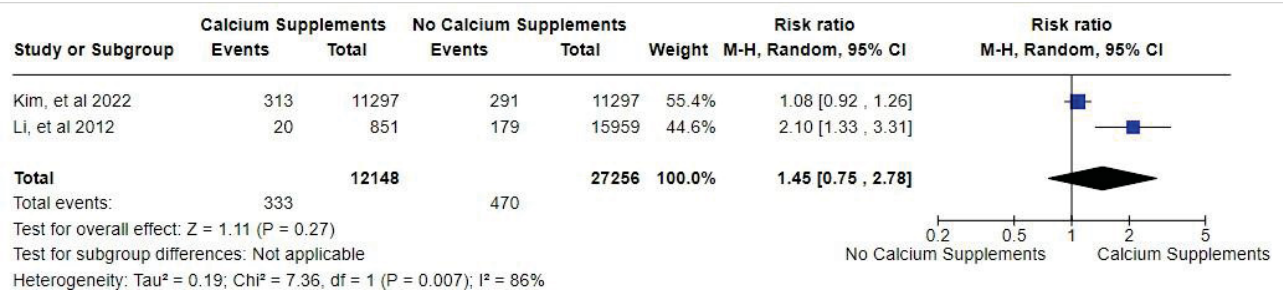


FONTE: O autor, 2024

Já considerando-se os estudos observacionais, neste mesmo desfecho (GRÁFICO 7), a meta-análise incluiu 2 estudos, sem demonstrar diferença entre o grupo de pacientes em uso de suplementos de cálcio e não uso de suplementos (RR 1,45; IC 95%, 0,75; 2,78), porém com uma heterogeneidade alta (I²= 86%; p<0,00001).

Não foi possível a exploração de análises de sensibilidade por se tratar apenas de 2 estudos analisados.

GRÁFICO 7 – Meta-análise de incidência de casos de acidentes vasculares cerebrais – estudos observacionais

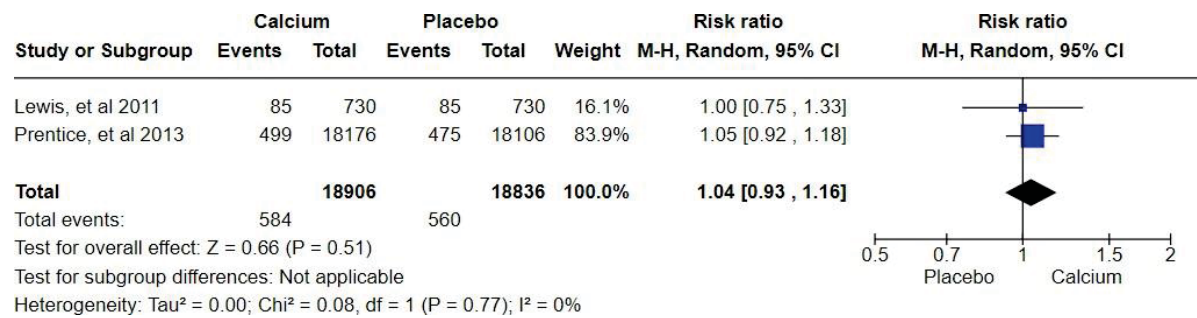


FONTE: O autor, 2024

5.3.4 Doença Arterial Coronariana

A meta-análise de ocorrência de DAC (GRÁFICO 8) nos estudos de intervenção incluiu 2 estudos, sem demonstrar diferença entre o grupo de pacientes em uso de cálcio e em uso de placebo (RR 1,04; IC 95%, 0,93; 1,16), porém com uma heterogeneidade baixa (I²= 0%; p 0,77).

GRÁFICO 8 – Meta-análise de incidência de casos de DAC – estudos de intervenção

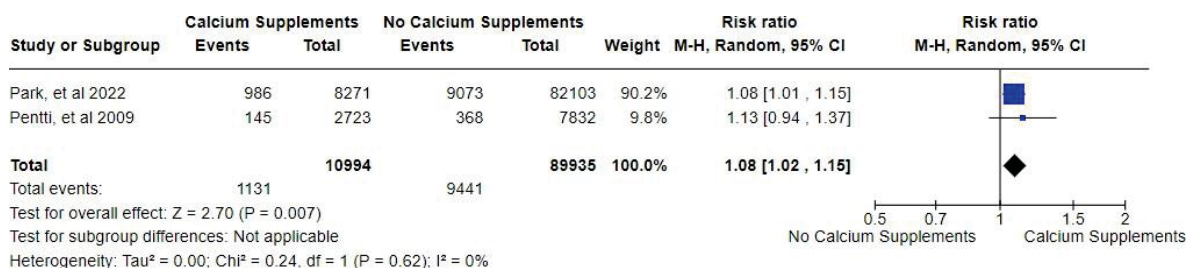


FONTE: O autor, 2024

Considerando-se os estudos observacionais, neste mesmo desfecho (GRÁFICO 9), a meta-análise incluiu 2 estudos, demonstrando diferença significativa entre o grupo de pacientes em uso de suplementos de cálcio e não uso de suplementos (RR 1,08; IC 95%, 1,02; 1,15), com heterogeneidade baixa (I²= 0%; p

0,62). Tal resultado mostra maior incidência de casos de DAC em pacientes em uso de cálcio do que pacientes do grupo controle.

GRÁFICO 9 – Meta-análise de incidência de casos de DAC – estudos observacionais



FONTE: O autor, 2024

5.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Foi realizada análise de recomendação das evidências geradas por esta revisão através da ferramenta GRADE.

Os resultados foram agrupados e encontram-se nas TABELAS 8, para estudos de intervenção, e 9 para estudos observacionais. As análises foram baseadas nas Diretrizes Metodológicas do Manual GRADE de Graduação da Qualidade da Evidência e Força de Recomendação para Tomada de Decisão em Saúde. Ministério da Saúde (2014).

A análise foi composta pelos seguintes domínios:

- Relacionado ao risco de viés: adicionado a penalização como grave devido a estudos incluídos nos desfechos apresentarem inconsistências em algum domínio nas avaliações via ROB 2.0 para estudos de intervenção e ROBINS-I para estudos observacionais.
- Relacionado a inconsistência: os desfechos foram penalizados por apresentarem heterogeneidade, considerando valores de I² altos e p significativos estatisticamente, além de estudos que não compartilham intervalo de confiança com o diamante.
- Relacionado a evidência indireta: não houve penalização dos desfechos uma vez que todos estiveram previstos em pergunta PICOS inicial da revisão sistemática, além de todas as meta-análises corresponderem ao planejado.

- Relacionado a imprecisão: houve penalização por intervalo de confiança maior ou menor que 50% do basal e não simetria dos resultados finais dos diamantes obtidos.

TABELA 8 - Aplicação da ferramenta GRADE – estudos de intervenção

Avaliação de certeza										Certeza sobre a evidência	
Desfecho	Delineamento do estudo	Nº de estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes			Efeito
								Cálcio	Placebo		
Mortalidade por evento cardiovascular	Estudo de intervenção	3	Grave ¹	Grave ²	Não grave	Não grave	-	19638	19575	RR 1,04 [1,04; 1,38]	⊕⊕ Baixa
Infarto	Estudo de intervenção	2	Grave ³	Grave	Não grave	Seramente grave ⁴	-	18908	18845	RR 1,35 [0,70; 2,61]	⊕ Muito Baixa
Acidentes vasculares cerebrais	Estudo de intervenção	2	Grave ⁵	Não grave	Não grave	Seramente grave ⁶	-	18908	18845	RR 1,07 [0,75; 1,51]	⊕ Muito baixa
DAC	Estudo de intervenção	2	Grave ⁷	Não grave	Não grave	Não grave	-	18906	18836	RR 1,04 [0,93; 1,16]	⊕⊕⊕ Moderada

DAC: Doença Arterial Coronariana. **IC:** Intervalo de confiança; **RR:** Risco Relativo

[1] Apresentou risco grave de viés em pelo menos um domínio em 2 dos 3 estudos incluídos (Bolland *et. al*, 2008 e Hsia *et. al*, 2017), relacionado a viés no relato dos desfechos reportados, sendo definido como grave e descontado 1 nível de evidência. [2] A heterogeneidade apresentada na meta-análise foi alta ($I^2= 95\%$; $p<0,00001$), sendo definido como grave e descontado 1 nível de evidência. [3] Apresentou risco grave de viés em pelo menos um domínio nos 2 estudos incluídos (Bolland *et. al*, 2008 e Hsia *et. al*, 2017), relacionado a viés no relato dos desfechos reportados, sendo definido como grave e descontado 1 nível de evidência. [4] Um estudo (Bolland *et.al*, 2008) apresentou intervalo de confiança alto e amplo (50% a mais do valor basal), portanto definido como seriamente grave e descontado 2 níveis de evidência. [5] Apresentou risco grave de viés em pelo menos um domínio nos 2 estudos incluídos (Bolland *et. al*, 2008 e Hsia *et. al*, 2017), relacionado a viés no relato dos desfechos reportados, sendo definido como grave e descontado 1 nível de evidência. [6] Um estudo (Bolland *et. al*, 2008) apresentou intervalo de confiança alto e amplo (50% a mais do valor basal), portanto definido como seriamente grave e descontado 2 níveis de evidência. [7] Apresentou risco grave de viés em pelo menos um domínio em 1 dos 2 estudos incluídos (Prentice, *et. al* 2016), relacionado a viés no relato dos desfechos reportados, sendo definido como grave e descontado 1 nível de evidência.

FONTE: O autor, 2024

TABELA 9 - Aplicação da ferramenta GRADE – estudos observacionais

Desfecho	Delineamento do estudo	Nº de estudos	Avaliação de certeza					Nº de pacientes		Efeito	Certeza sobre a evidência
			Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Uso de Cálculo	Não uso de Cálculo		
Mortalidade por evento cardiovascular	Estudo observacional	3	Grave ¹	Grave ²	Não grave	Grave ³	-	13181	28548	RR 1,50 [0,82; 2,73]	⊕ Muito baixa
Infarto	Estudo observacional	3	Grave ⁴	Grave ⁵	Não grave	Seramente grave ⁶	-	20419	109359	RR 1,51 [0,96; 2,36]	⊕ Muito Baixa
Acidentes vasculares cerebrais	Estudo observacional	2	Grave ⁷	Grave ⁸	Não grave	Seramente grave ⁹	-	12148	27256	RR 1,45 [0,75; 2,78]	⊕ Muito baixa
DAC	Estudo observacional	2	Grave ¹⁰	Não grave	Não grave	Não grave	-	10994	89935	RR 1,08 [1,02; 1,15]	⊕⊕⊕ Moderada

DAC: Doença Arterial Coronariana. **IC:** Intervalo de confiança; **RR:** Risco Relativo

[1] Apresentou risco grave de viés em pelo menos um domínio em 1 dos 3 estudos incluídos (Kassis *et. al*, 2022), relacionado a viés de classificação da intervenção, sendo definido como grave e descontado 1 nível de evidência. [2] A heterogeneidade apresentada na meta-análise foi alta ($I^2= 84\%$; $p=0,002$), sendo definido como grave e descontado 1 nível de evidência. [3] A amplitude de efeito resultou em um diamante não simétrico, definido como grave e descontado 1 nível de evidência. [4] Apresentou risco grave de viés em pelo menos um domínio em 1 dos 3 estudos incluídos (Li *et. al*, 2012), relacionado a viés de classificação da confundimento, sendo definido como grave e descontado 1 nível de evidência. [5] A heterogeneidade apresentada na meta-análise foi alta ($I^2= 94\%$; $p<0,00001$), sendo definido como grave e descontado 1 nível de evidência. [6] A amplitude de efeito resultou em um diamante não simétrico, além de 1 estudo (Li *et. al*, 2012) não compartilhar intervalo de confiança com o intervalo do diamante, definido como seriamente grave e descontado 2 níveis de evidência. [7] Apresentou risco grave de viés em pelo menos um domínio em 1 dos 2 estudos incluídos (Li *et. al*, 2012), relacionado a viés de classificação da confundimento, sendo definido como grave e descontado 1 nível de evidência. [8] A heterogeneidade apresentada na meta-análise foi alta ($I^2= 86\%$; $p=0,007$), sendo definido como grave e descontado 1 nível de evidência. [9] Um estudo (Li *et. al*, 2012) apresentou intervalo de confiança alto e amplo (50% a mais do valor basal), portanto definido como seriamente grave e descontado 2 níveis de evidência. [10] Apresentou risco grave de viés em pelo menos um domínio em 1 dos 2 estudos incluídos (Pentti *et. al*, 2009), relacionado a viés de classificação da confundimento, sendo definido como grave e descontado 1 nível de evidência.

FONTE: O autor, 2024

6 DISCUSSÃO

Na presente pesquisa, foi estatisticamente atestada a ocorrência de mais casos de DAC em pacientes em utilização de medicamentos ou suplementos a base de cálcio quando comparados ao grupo controle, nos estudos observacionais. Considerando os outros três desfechos principais avaliados nas meta-análises, além da ocorrência de DAC nos estudos observacionais, não foi atestada maior ocorrência de eventos cardiovasculares associados ao uso de medicamentos ou suplementos a base de cálcio.

Além disso, o nível de certeza sobre a evidência de DAC para os estudos observacionais, de acordo com a ferramenta GRADE, forneceu um nível moderado de evidência, corroborando e reforçando o grau de importância na evidência obtida.

Considerando outros trabalhos publicados que abordam o tema de forma similar, foram identificadas três revisões sistemáticas com meta-análise com resultados que podem ser úteis e comparáveis com este presente estudo.

O estudo de Yang *et al.*, 2020, realizou meta-análise de estudos de coorte prospectivos na relação entre cálcio ingerido na dieta e mortalidade por eventos cardiovasculares. Tal estudo não encontrou relação entre a quantidade ingerida de cálcio pelos pacientes e o aumento do risco para o determinado desfecho. Apesar deste estudo considerar apenas a quantidade de cálcio ingerida através da dieta, é possível estabelecer uma boa correlação entre os dados da pesquisa e os obtidos na presente meta-análise. Isso porque as dosagens de cálcio avaliadas por Yang *et al.*, 2020, variaram entre 250 a 1600mg de cálcio por dia, em populações do sexo feminino e masculino e período de coleta de dados e acompanhamento dos pacientes entre 5,5 e 28 anos, sendo todas essas características também encontradas na presente meta-análise.

É importante destacar que, na presente meta-análise, o objetivo principal foi analisar o cálcio na forma de medicamentos ou suplementos, porém foi permitida a inclusão de estudos em que o cálcio ingerido através da dieta fosse associado ao dos medicamentos e suplementos avaliados. Em todos os estudos em que essa associação foi permitida e citada, não foi realizada diferenciação entre os eventos ocorridos em pacientes apenas em uso do medicamento ou suplemento daqueles em uso dos mesmos em associação ao cálcio da dieta, o que poderia apresentar certa fragilidade nos dados obtidos e analisados.

Já no estudo de Asemi *et al.*, 2015, foi avaliado estatisticamente a associação entre o cálcio e a ocorrência de desfechos de mortalidade total, por câncer ou por eventos cardiovasculares, também em estudos observacionais. Os autores não encontraram evidências estatisticamente significativas entre a ocorrência de mortes por eventos cardiovasculares em nenhum dos três grupos avaliados, sendo eles considerando a ingesta de cálcio através de suplementos, através da alimentação ou a ingesta total de ambas as fontes de cálcio.

Por fim, o estudo de Chung *et al.*, 2016, avaliou o risco de mortalidade devido a eventos cardiovasculares, como DAC e acidente vascular cerebral, em comparação à população em uso de cálcio proveniente de dieta ou suplementos e grupos controle. Apesar de não terem sido encontradas evidências estatisticamente significativas para o aumento da ocorrência de nenhum desfecho avaliado entre os grupos populacionais avaliados, os autores citam cautela na avaliação e interpretação de tais resultados. Isso deve-se principalmente à quatro fatores: a possibilidade de viés de publicação com relação ao idioma, uma vez que apenas trabalhos publicados na língua inglesa foram incluídos, a falta de dados sobre a ingesta total de cálcio pelos pacientes, principalmente nas quantidades ingeridas através de dieta, a falta de dados para eventos ocorridos em populações em que a doses mais altas do que as usuais de cálcio diárias e, por fim, diferentes estudos incluídos possuem alta variabilidade nos métodos estatísticos de análises de seus desfechos, sendo difícil a comparação ou realização de análises estatísticas na meta-análise que pudessem diminuir os vieses decorridos desta situação.

Não foram encontradas revisões sistemáticas com meta-análises que avaliassem desfechos cardiovasculares como DAC, infarto e acidente vascular cerebral isquêmicos em estudos de intervenção ou ainda, especificamente, o desfecho de infarto avaliado no presente estudo, seja em estudos de intervenção ou observacionais. Com isso, a primeira e principal potencialidade do presente estudo foi a realização de meta-análise dos estudos de intervenção incluídos para os quatro desfechos avaliados, incluindo três ainda não analisados anteriormente. Além disso, também foi possível o levantamento de resultados para o desfecho de infarto em estudos tanto de intervenção como observacionais. Tais ações trouxeram luz a novos dados da ocorrência dos desfechos cardiovasculares antes não elucidados, contribuindo para a investigação da ocorrência destes na população avaliada.

Já em relação às possíveis fragilidades do estudo, podemos destacar o baixo número de estudos em que foi possível a realização de meta-análises, considerando tanto as análises principais quanto o único subgrupo possível de ser analisado, que foi o uso do cálcio em associação à vitamina D, avaliado apenas na ocorrência de mortalidade por evento cardiovascular. Com isso, não foi possível determinar com alto nível de clareza e precisão a exata contribuição desse fator nos desfechos analisados. Ou seja, não é possível determinar, partindo de um alto grau de evidência, o grau de impacto da participação da vitamina D nos desfechos analisados.

Também podemos destacar que nenhum estudo apresentou resultado para os desfechos avaliados considerando subgrupos de pacientes com algum tipo de comorbidade relatada. Ao considerarmos os desfechos avaliados, seria interessante avaliação de resultados para esse subgrupo de pacientes, uma vez que a presença de comorbidades poderia influenciar os resultados finais. Uma vez que esse processo não foi possível de ser realizado, não existe a possibilidade de precisar a participação de comorbidades na ocorrência dos desfechos.

Além disso, outro ponto importante a ser considerado é a avaliação da qualidade das evidências obtidas através da análise GRADE. Ao considerarmos os estudos de intervenção, apenas o desfecho de DAC obteve grau de certeza moderado, enquanto os outros três desfechos apresentaram grau de certeza baixo ou muito baixo. Tal resultado ocorreu principalmente por estudos incluídos na meta-análise apresentarem certo grau de risco de viés de acordo com a ferramenta ROB 2.0, além de elevado grau de heterogeneidade da análise e estudos com intervalos de confiança fora do resultado final da meta-análise. Já considerando os estudos observacionais, o grau de certeza de três dos quatro desfechos avaliados foi determinado como muito baixo, pelos mesmos motivos apresentados pelos estudos de intervenção. Com isso, é necessária cautela na recomendação dos resultados para decisões clínicas dentro do tema. Isso porque, mesmo considerando os novos desfechos avaliados (de estudos intervencionais e o desfecho de infarto), apenas o desfecho de DAC para os estudos de intervenção e observacionais obteve grau médio de recomendação de evidência, tendo os demais desfechos baixos graus de recomendação de evidência. Com isso, o próprio Ministério da Saúde recomenda que, ao utilizar o GRADE para auxiliar na tomada de decisão da evidência gerada, também é necessário considerar outros pontos para auxiliar na tomada de decisão final, sendo eles: a importância do problema, a qualidade geral da evidência gerada, o balanço

entre riscos e benefícios, os valores e preferências, a utilização de recursos, a equidade, a aceitabilidade e a viabilidade (Ministério da Saúde, 2021).

Em relação à análises de viés dos estudos, destaca-se que de todos os estudos incluídos nas análises quali e quantitativas, apenas 3 estudos (Lewis *et. al*, 2012, Kim *et. al*, 2022 e Park *et. al*, 2022) não tiveram nenhum tipo de penalização nos domínios das ferramentas utilizadas. Tal informação demonstra necessidade de maior rigor e controle metodológico na condução e publicação de estudos, uma vez que isso reflete diretamente nas análises realizadas em revisões sistemáticas com ou sem meta-análises.

Acredita-se que o objetivo principal do estudo foi cumprido uma vez que foi possível elencar e determinar os principais riscos cardiovasculares associados ao uso de cálcio em pacientes adultos. A proposta de analisar tanto estudos de intervenção como observacionais justificou-se no interesse em avaliar resultados em ambientes clínicos controlados, através dos estudos intervencionais, mas também situações envolvendo o mundo real, em que os pacientes estivessem inseridos em seus contextos sociais e de saúde através dos estudos observacionais.

Conforme apresentado em referencial teórico, grande parte dos pacientes em uso de cálcio são predominantemente do sexo feminino, muitas vezes utilizando os medicamentos ou suplementos para fins preventivos ou de tratamento por motivos de idade e situação de saúde, além do fácil acesso a estes no país. Com isso, os resultados do presente estudo contribuem para a tomada de decisão na criação, controle e manutenção de protocolos clínicos envolvendo o uso do cálcio, com indispensável acompanhamento farmacoterapêutico na prescrição e utilização dos medicamentos ou suplementos.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados deste estudo, especialmente nas meta-análises, foi encontrada evidência estatisticamente significativa para aumento de casos de DAC em pacientes em uso de medicamentos ou suplementos a base de cálcio a partir de estudos observacionais, quando comparados a pacientes do grupo controle. Já para os demais desfechos, não foi encontrada evidência estatisticamente significativa que associe o uso de cálcio em medicamentos ou suplementos a um maior risco de mortalidade por eventos cardiovasculares, infartos ou acidente vascular cerebral isquêmicos. Esses achados indicam que, de acordo com os dados analisados, o cálcio não parece aumentar o risco de tais condições.

Entretanto, a partir dos resultados obtidos através da ferramenta GRADE, a maioria dos resultados obtidos apresentou qualidade de evidência gerada baixa ou muito baixa. Isso se deve, principalmente, à questões relacionadas aos riscos de vieses e as limitações das meta-análises dos estudos incluídos. Portanto, é essencial ter cautela na interpretação de tais resultados, especialmente quando se considera a criação ou modificação de protocolos clínicos para pacientes que utilizam esses medicamentos ou suplementos.

Grande parte dos pacientes que utilizam cálcio é composta predominantemente por mulheres, muitas vezes para fins preventivos ou de tratamento relacionados à idade ou condições de saúde, além do fácil acesso a esses produtos no país. Assim, os resultados deste estudo contribuem para a tomada de decisões na criação, controle e manutenção de protocolos clínicos envolvendo o uso de cálcio, ressaltando a importância do acompanhamento farmacoterapêutico na prescrição e utilização desses medicamentos ou suplementos.

Além disso, como perspectiva para futuros estudos na área, seria possível a pesquisa e desenvolvimento de meta-análise com outros desfechos relacionados ao tema e que ainda não foram analisados neste ou em outros estudos, bem como o acompanhamento de novos estudos de intervenção ou observacionais que possam ser incluídos para atualização dos dados do presente estudo.

REFERÊNCIAS

AKOBENG, A. K. Principles of evidence-based medicine. **Archives of Disease in Childhood**, v. 90, n. 8, p. 837, 2005. Disponível em: </pmc/articles/PMC1720507/>. Acesso em: 17 out 2023. doi: 10.1136/aAVC.2005.071761.

AMADEI, S. U.; SILVEIRA, V. A. S.; PEREIRA, A. C.; CARVALHO, Y. R.; DA ROCHA, R., F. Effect of estrogen deficiency on bone turnover and bone repair. **Bras Patol Med Lab**, v. 42, n. 1, p. 5-12. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/xdYngzHPggJQgn6YZTtVNPpy/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 18 out 2023. • https://doi.org/10.1590/S1676-24442006000100003.

AROMATARIS, E.; MUNN, Z. **JB1 Manual for Evidence Synthesis**. Joanna Briggs Institute. E-book. 2024. Disponível em: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/355599504/Downloadable+PDF+-+current+version?attachment=/download/attachments/355599504/JBI%20Manual%20for%20Evidence%20Synthesis%202024.pdf&type=application/pdf&filename=JBI%20Manual%20for%20Evidence%20Synthesis%202024.pdf>. Acesso em: 17 out 2023.

ASEMI, Z.; SANEEI, P.; SABIHI, S. S.; FEIZI, A.; ESMAILLZADEH, A. Total, dietary, and supplemental calcium intake and mortality from all-causes, cardiovascular disease, and cancer: A meta-analysis of observational studies. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 25, n. 7, p. 623–634, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25912278/>. Acesso em: 17 out 2023. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.03.008

BALSHAM, H.; HELFAND, M.; SCHÜNEMANN, H. J.; OXMAN, A. D.; KUNZ, R.; BROZEK, J.; VIST, G. E.; FALCK-YTTER, Y.; MEERPOHL, J.; NORRIS, S.; GUYATT, G. H. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, p. 401-406, 2011. Disponível em: <https://www.jclinepi.com/action/showPdf?pii=S0895-4356%2810%2900332-X>. Acesso em: 18 set 2024. doi: : 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015

BARRETT, K. E. **Fisiologia médica de Ganong**. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BOLLAND, M. J.; BARBER, P. A.; DOUGHTY, R. N.; MASON, B; HORNE, A.; GAMBLE, G. D.; GREY, A.; REID, I. R. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: Randomised controlled trial. **BMJ**, v. 336, n. 7638, p. 262–266, 2008. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18198394/>>. Acesso em : 06 jan 2024. doi: 10.1136/bmj.39440.525752.BE

BOURSIQUOT, B. C.; LARSON, J. C.; SHALASH, O. A.; VITOLINS, M. Z.; SOLIMAN, E. Z.; PEREZ, M. V. Vitamin D with calcium supplementation and risk of atrial fibrillation in postmenopausal women. **American Heart Journal**, v. 209, p. 68–78, 2019. Acesso em: 06 jan 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.006>.

BRASIL. **CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS**. Ministério da Saúde: Brasília, 2016.

BRASIL. **Diretrizes metodológicas - Elaboração de Diretrizes Clínicas**. Ministério da Saúde: Brasília, 2016.

BRASIL. **Diretrizes metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. Ministério da Saúde: Brasília, 2021.

BRASIL. **Diretrizes metodológicas - Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. Ministério da Saúde: Brasília, 2014.

BRASIL. **Instrução Normativa – IN nº28 de 26 de Julho de 2018**. Ministério da Saúde: Brasília, 2018.

BRASIL. **Portaria conjunta SAES/SECTICS nº 19, de 28 de Setembro de 2023**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Ministério da Saúde: Brasília, 2023.

BRASIL. **Portaria de Consolidação nº 6, de 28 de Setembro de 2017**. Consolidação das normas sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as

ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2017.

BRASIL. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022**. Ministério da Saúde: Brasília, 2022.

BRASIL. **Resolução da Diretoria Colegiada RAVC nº 16, de 2 de Março de 2007**. Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2007.

BRASIL. **Resolução da Diretoria Colegiada RAVC nº 243, de 26 de Julho de 2018**. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2018.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. Porto Alegre: Artmed, 2019.

BUSATO, I. M. S. **Epidemiologia e processo saúde-doença**. Curitiba: Intersaberes, 2016.

CAULEY, J. A.; CHLEBOWSKI, R. T.; WACTAWSKI-WENDE, J.; ROBBINS, J. A.; RODABOUGH, R. J.; CHEN, Z.; JOHNSON, K. C.; O'SULLIVAN, M. J.; JACKSON, R. D.; MANSON, J. E. Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: The women's health initiative. **Journal of Women's Health**, v. 22, n. 11, p. 915–929, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24131320/>> Acesso em: 06 jan 2024. doi 10.1089/jwh.2013.4270

COSTA, M. F. L.; BARRETO, S. M. Types of Epidemiologic Studies: Basic Concepts and Uses in the Area of Aging. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, n. 12, v. 4, p: 189 - 201. 2003. Disponível em: <<http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v12n4/v12n4a03.pdf>>. Acesso em 07 jan 2024.

CHUNG, M.; TANG, A. M.; FU, Z.; WANG, D. D.; NEWBERRY, S. J. Calcium intake and cardiovascular disease risk: An updated systematic review and meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, n 165, p. 856-866, 2016. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27776363/>>. Acesso em: 19 ago 2024. doi: 10.7326/M16-1165.

DAVID, N. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. Porto Alegre: Artmed, 2019.

EL DIB, R. How to interpret a meta-analysis?. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 21, 2022. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/jvb/a/WfM4BJ3vYrWMB3ybwS3ZfqB/>>. Acesso em: 20 out 2023. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.202200431>.

ERIKSEN, E. F.; COLVARD, D. S.; BERG, N. J.; GRAHAM, M. L.; MANN, K. G.; SPELSBERG, T. C.; RIGGS, B. L. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblas-like cells. **Science**, v. 241, p. 84–86, 1988. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3388021/>> Acesso em: 07 jan 2024. doi: 10.1126/science.3388021.

FILHO, G. B. **Bogliolo - Patologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

GODINHO, R. N.; IHA, T. S. H.; ZORZO, P.; COPÊS, R. M.; VASCONCELLOS, F.; PREMAOR, M. O. Calcium supplementation and cardiovascular disease in postmenopausal women: a study in South Brazil. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd**, v. 19, n.3, p: 149-153, 2021. Disponível em: < <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1391841>>. Acesso em: 06 jan 2024.

GONÇALVES DE SOUZA, M. P. Diagnóstico e tratamento da osteoporose. **Rev Bras Ortop**, v 45, n 3, p: 200 – 229, 2010. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/rbort/a/qpcTVfNMf8FJqMM6wLb3q6t/abstract/?lang=pt>>. Acesso em 10 fev 2024. <https://doi.org/10.1590/S0102-36162010000300002>

GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; VIST, G. E.; KUNZ, R.; FALCK-YTTER, Y.; SCHÜNEMANN, H. J. GRADE: what is “quality of evidence” and why is it important to clinicians?. **BMJ**. v. 336, p: 995-998, 2008. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2364804/pdf/bmj-336-7651-analysis-00995.pdf>> Acesso em: 18 set 2024.

HALL, J. E.; HALL, M. E. **Guyton & Hall Fundamentos de Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023.

HARVEY, N. C.; D'ANGELO, S.; PACCOU, J.; CURTIS, E. M.; EDWARD, M.; ESTABRAGH, Z. R.; BONE, K. W.; PETERSEN, S. E.; COOPER, C. Calcium and Vitamin D Supplementation Are Not Associated with Risk of Incident Ischemic Cardiac Events or Death: Findings From the UK Biobank Cohort. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 33, n. 5, p: 803–811, 2018. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29314248/>>. Acesso em 06 jan 2024. doi: 10.1002/jbmr.3375.

HIGGINS, J.; THOMAS, J. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions - Cochrane Training**. Reino Unido: Cochrane. E-book. 2019. Disponível em: < <https://training.cochrane.org/handbook>>. Acesso em 10 set 2023.

HSIA, J.; HEISS, G.; REN, H.; REN, H.; ALLISON, M.; DOLAN, N. C.; GREENLAND, P.; HECKBERT, S. R.; JOHNSON, K. C.; MANSON, J. E.; SIDNEY, S.; TREVISAN, M. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. **Circulation**, v. 115, n. 7, p: 846–854, 2007. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17309935/>>. Acesso em: 06 jan 2024. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.673491.

KARAGUZEL, G.; HOLICK, M. F. Diagnosis and treatment of osteopenia. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v 11, p: 237 – 251, 2010. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-010-9154-0#citeas>>. Acesso em 12 dez 2023. <https://doi.org/10.1007/s11154-010-9154-0>

KASSIS, N.; HARIRI, E. H.; KARRTHIK, A. K.; AHUJA, K. R.; LAYOUN H.; SAAD, A. M.; GAD, M. M.; KAUR, M.; BAZARBASHI, N.; GRIFFIN, B. P.; POPOVIC, Z. B.;

HARB, S. C.; DESAI, M. Y.; KAPADIA, S. R. Supplemental calcium and vitamin D and long-term mortality in aortic stenosis. **Valvular heart disease**, v. 108, n. 12, p: 964–972, 2022. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35470234/>>. Acesso em 12 dez 2023. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320672>

KATO, I.; SUN, J.; HASTERT, T. A.; ABRAMS, J.; LARSON, J. C.; BAO, W.; SHADYAB, A. H.; MOUTON, C.; QI, L.; MARTIN, L. W.; MANSON, J. E. Association of calcium and vitamin D supplementation with cancer incidence and cause-specific mortality in Black women: Extended follow-up of the Women's Health Initiative calcium-vitamin D trial. **International Journal of Cancer**, v. 153, n. 5, p. 1035–1042, 2022. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36650676/>>. Acesso em 06 jan 2024. doi: 10.1002/ijc.34436.

KIM, K. J.; KIM, M. S.; HONG, N.; BAE, J. H.; KIM, K. J.; KIM, N. H.; RHEE, Y.; LEE, J.; KIM, S. G. Cardiovascular risks associated with calcium supplementation in patients with osteoporosis: a nationwide cohort study. **European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy**, v. 8, n. 6, p. 568–577, 2022. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34244740/>> Acesso em 06 jan 2024. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab054.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Patologia Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

LEWIS, J. R.; CALVER, J.; ZHU, K.; FLICKER, L.; PRINCE, R. L. 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. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 26, n. 1, p. 35–41, 2011. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20614474/>>. Acesso em 06 jan 2024. doi: 10.1002/jbmr.176.

LI, K.; KAAKS, R.; LINSEISEN, J.; ROHRMANN, S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). **Heart**, v. 98, n. 12, p.

920–925, 2012. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626900/>>. Acesso em 06 jan 2024. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301345.

LIBERMAN, M.; PESARO, A. E. P.; CARMO, L. S.; JUNIOR, V. S. C. Calcificação vascular: fisiopatologia e implicações clínicas. **Einstein**, v. 11, n. 3, p: 376 – 382, 2013. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/eins/a/dyJdBt6RDPqjp3SqbcG8rJP/?lang=pt>>. Acesso em 12 mar 2024. /doi.org/10.1590/S1679-45082013000300021.

NITA, M. E. **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

PAGE , M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J. M.; AKL, E. A.; BRENNAN, S. E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J. M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M. M.; LI, T.; LODER, E. W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L. A.; STEWART, L. A.; THOMAS, J.; TRICCO, A. C.; WELCH, V. A.; WHITING, P.; MOHER, D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 71, 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>>. Acesso em: 13 out 2023. doi: 10.1136/bmj.n71.

PARK, J. M.; LEE, B.; KIM, Y. S.; HONG, K. W.; PARK. Y., C.; SHIN, D., H.; KIM, Y.; HAN, K.; KIM, K.; SHIN, J.; KIM, M.; KIM, B., T. Calcium Supplementation, Risk of Cardiovascular Diseases, and Mortality: A Real-World Study of the Korean National Health Insurance Service Data. **Nutrients**, v. 14, n. 12, 2022. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35745268/>>. Acesso em 06 jan 2024. doi: 10.3390/nu14122538.

PENTTI, K.; TUPPURAINEN, M. T.; HONKANEN, R.; SANDINI, L.; KRÖGER, H.; ALHAVA, E. SAAIKOSKI, S. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52-62-year-old women: The Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. **Maturitas**, v. 63, n. 1, p. 73–78, 2009. Disponível em: <

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394167/>>. Acesso em 06 jan 2024. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.03.006.

PRENTICE, R. L.; PETTINGER, M. B.; JACKSON, R. D.; WACTAWSKI-WENDE, J.; LACROIX, A. Z.; ANDERSON, G. L.; CHLEBOWSKI, R. T.; MANSON, J. E.; VAN HORN, L.; VITOLINS, M. Z.; DATTA, M.; LEBLANC, E. S.; CAULEY, J. A.; ROSSOUW, J. E. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. **Osteoporosis International**, v. 24, n. 2, p. 567–580, 2013. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23208074/>>. Acesso em 06 jan 2024. doi: 10.1007/s00198-012-2224-2.

REID, I. R.; BRISTOW, S. M.; BOLLAND, M. J. Calcium and cardiovascular disease. **Endocrinology and Metabolism**, v. 32, n. 3, 2017. Disponível em:< <https://www.e-enm.org/journal/view.php?doi=10.3803/enm.2017.32.3.339>>. Acesso em 12 dez 2023. doi: 10.3803/EnM.2017.32.3.339.

RITTER, J. M.; FLOWER, R.; HENDERSON, G.; LOKE, Y. K. **Rang & Dale Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

RODRIGUES, C. L.; KLARMANN ZIEGELMANN, P. K. Metanálise: um guia prático. **HCPA**, v. 30, n. 4, p. 436–447, 2010. Disponível em: < <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/16571/10735>>. Acesso em 12 out 2023.

ROUQUAYROL, M. Z.; GURGEL, M. **Rouquayrol - Epidemiologia e saúde**. Rio de Janeiro: MedBook, 2017.

SCHÜNEMANN, H. J. *et al.* GRADE guidance 35: update on rating imprecision for assessing contextualized certainty of evidence and making decisions. **Journal of Clinical Epidemiology**, v 150, p: 225 - 242. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435622001883>> Acesso em 06 dez 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.07.015>.

VIEIRA, S.; HOSSNE, W. S. **Metodologia científica para a área de saúde**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

WAYHS, R.; ZELINGER, A.; RAGGI, P. Coronary Artery Disease High Coronary Artery Calcium Scores Pose an Extremely Elevated Risk for Hard Events. **Journal of the American College of Cardiology**, v 39, n 2, p: 225 – 230, 2002. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11788211/>> Acesso em 10 jan 2024. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01737-5.

WILSON, P. W. F.; KAUPPILA, L. I.; O'DONNELL, C. J.; KIEL, D. P.; HANNAN, M.; POLAK, J. M.; CUPPLES, L. A. Abdominal Aortic Calcific Deposits Are an Important Predictor of Vascular Morbidity and Mortality. **American Heart Association**, v 103, n 11, p: 1529 – 1534, 2001. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257080/>>. Acesso em: 08 jan 2024. doi: 10.1161/01.cir.103.11.1529.

YANG, C.; SHI, X.; XIA, H.; YANG, X.; LIU, H.; PAN, D.; SUN, G. The Evidence and Controversy Between Dietary Calcium Intake and Calcium Supplementation and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. **Journal of the American College of Nutrition**, n 4, v. 39, p: 352-370, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31625814/>>. Acesso em 19 ago 2024. doi: 10.1080/07315724.2019.1649219.

APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Base de dados	Estratégia de busca
Pubmed	("Heart Disease Risk Factors"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[Title/Abstract] AND "risk"[Title/Abstract]) OR ("Cardiovascular Diseases"[MeSH Terms] AND "risk"[Title/Abstract])) AND ("calcium"[MeSH Terms] OR "calcium"[Title/Abstract]) AND ("Dietary Supplements"[MeSH Terms] OR "Pharmaceutical Preparations"[MeSH Terms] OR "Supplements"[Title/Abstract] OR "Supplementation"[Title/Abstract] OR "drug"[Title/Abstract] OR "carbonate"[Title/Abstract])
EMBASE	('supplementation'/exp OR 'drug'/exp) AND 'calcium'/exp AND ('cardiovascular risk'/exp OR 'heart disease risk factor'/exp)
LILACS	calcium [Palavras] and "cardiovascular risk" OR "heart disease risk factor"[Palavras]

FONTE: O autor (2024)

APÊNDICE 2 – ESTUDOS EXCLUÍDOS NA ETAPA DE ELEGIBILIDADE

Autor	Título	Motivo da exclusão
Adragão, T. <i>et. al</i>	A plain X-ray vascular calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients	Tipo de intervenção
Al-Delaimy, W. K. <i>et. al</i>	A prospective study of calcium intake from diet and supplements and risk of ischemic heart disease among men	Sem grupo comparador
Anderson, J. J. <i>et. al</i>	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)	Sem grupo comparador
August, P. <i>et. al</i>	A prediction model for superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension during pregnancy	Tipo de desfecho
Billington, E. O. <i>et. al</i>	Acute effects of calcium supplements on blood pressure: randomised, crossover trial in postmenopausal women	Tempo de duração do estudo
Boll	Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set	Tipo de desenho de estudo
Boll <i>et. al</i>	Abdominal aortic calcification on vertebral morphometry images predicts incident myocardial infarction	Tipo de desfecho
Bostick, R. M. <i>et. al</i>	Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women	Sem grupo comparador
Boxer, R. S.	Effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on cardiovascular risk factors in older women with frailty characteristics	Tipo de intervenção
Bristow, S. M. <i>et. al</i>	Acute and 3-month effects of calcium carbonate on the calcification propensity of serum and regulators of vascular calcification: secondary analysis of a randomized controlled trial	Tempo de duração do estudo
Bristow, S. M. <i>et. al</i>	Acute effects of calcium supplements on blood pressure and blood coagulation: secondary analysis of a randomised controlled trial in post-menopausal women	Tempo de duração do estudo
Bristow, S. M. <i>et. al</i>	Acute and 3-month effects of microcrystalline hydroxyapatite, calcium citrate and calcium carbonate on serum calcium and markers of bone turnover: a randomised controlled trial in postmenopausal women	Tipo de desfecho
Bristow, S. M. <i>et. al</i>	Acute effects of calcium citrate with or without a meal, calcium-fortified juice and a dairy product meal on	Tempo de duração do estudo

	serum calcium and phosphate: a randomised cross-over trial	
Burnett-Hartman, A. N. <i>et. al</i>	Supplement use contributes to meeting recommended dietary intakes for calcium, magnesium, and vitamin C in four ethnicities of middle-aged and older Americans: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis	Tipo de desfecho
Burt, M. G. <i>et. al</i>	Acute effect of calcium citrate on serum calcium and cardiovascular function	Tempo de duração do estudo
Chan, R.	A prospective cohort study examining the associations of dietary calcium intake with all-cause and cardiovascular mortality in older Chinese community-dwelling people	Sem grupo comparador
Chen, F. <i>et. al</i>	Association Among Dietary Supplement Use, Nutrient Intake, and Mortality Among U.S. Adults: A Cohort Study	Tipo de intervenção
Cormick, G.	Calcium supplementation for prevention of primary hypertension	Tipo de desenho de estudo
Não informado	ACP Journal Club. Calcium plus vitamin D was associated with increased cardiovascular risk in women not taking personal calcium supplements	Tipo de desenho de estudo
de Abajo, F. J. <i>et. al</i>	Risk of Ischemic Stroke Associated With Calcium Supplements With or Without Vitamin D: A Nested Case-Control Study	Sem grupo comparador
Ferreira, T. D. <i>et. al</i>	No difference in acute effects of supplemental v. dietary calcium on blood pressure and microvascular function in obese women challenged with a high-fat meal: a cross-over randomised study	Tempo de duração do estudo
Galli, L. <i>et. al</i>	Optimal dietary calcium intake in HIV treated patients: no femoral osteoporosis but higher cardiovascular risk	Sem grupo comparador
Galløe, A. M.	Effect of oral calcium supplementation on blood pressure in patients with previously untreated hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study	Estudo não recuperado
Giallauria, F. <i>et. al</i>	Arterial stiffness and vitamin D levels: the Baltimore longitudinal study of aging	Tipo de intervenção
Grey, A. <i>et. al</i>	Calcium supplementation does not affect CRP levels in postmenopausal women--a randomized controlled trial	Tipo de desfecho
Hagen, G.	The predicted lifetime costs and health consequences of calcium and vitamin D supplementation for fracture prevention-the impact of cardiovascular effects	Tipo de intervenção
Hawkesworth, S.	Nutritional supplementation during pregnancy and offspring cardiovascular disease risk in The Gambia	Tipo de população

Hibler, E. A. <i>et. al</i>	Physical activity, dietary calcium to magnesium intake and mortality in the National Health and Examination Survey 1999-2006 cohort	Sem grupo comparador
Hiller, J. E. <i>et. al</i>	Calcium supplementation in pregnancy and its impact on blood pressure in children and women: follow up of a randomised controlled trial	Tipo de desfecho
Hofmeyr, G. J.	Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems	Tipo de desenho de estudo
Jeejeebhoy, F. <i>et. al</i>	Nutritional supplementation with MyoVive repletes essential cardiac myocyte nutrients and reduces left ventricular size in patients with left ventricular dysfunction	Tipo de intervenção
Jorde, R. <i>et. al</i>	No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D3 for 1 year	Tipo de intervenção
Kaats, G. R.	A 7-Year Longitudinal Trial of the Safety and Efficacy of a Vitamin/Mineral Enhanced Plant-Sourced Calcium Supplement	Tipo de intervenção
Kim, J. H. <i>et. al</i>	Increased dietary calcium intake is not associated with coronary artery calcification	Sem grupo comparador
Kim, J. H. <i>et. al</i>	All-cause and cause-specific mortality risks associated with calcium supplementation with or without vitamin D: A nationwide population-based study	Sem grupo comparador
Kong, S. H. <i>et. al</i>	Dietary calcium intake and risk of cardiovascular disease, stroke, and fracture in a population with low calcium intake	Sem grupo comparador
Lewis, J. R. <i>et. al</i>	Association Between High-Sensitivity Cardiac Troponin I and Cardiac Events in Elderly Women	Tipo de intervenção
Lewis, J. R.	Adverse events from calcium supplementation: relationship to errors in myocardial infarction self-reporting in randomized controlled trials of calcium supplementation	Tipo de desenho de estudo
Lewis, J. R. <i>et. al</i>	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	Tipo de desfecho
Liu, J. <i>et. al</i>	Adult serum 25(OH)D3 in Gansu province, northwest China: a cross-sectional study	Tipo de intervenção
Manson, J. E. <i>et. al</i>	Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the Women's Health Initiative	Tipo de desfecho
Margolis, K. L. <i>et. al</i>	Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial	Tipo de desfecho

Mellor-Pita, S. <i>et. al</i>	Calcium and vitamin D supplement intake may increase arterial stiffness in systemic lupus erythematosus patients	Sem grupo comparador
Mitri, J. <i>et. al</i>	The effects of vitamin D and calcium supplementation on cardiovascular risk in adults at high risk for diabetes	Tipo de publicação
Morley, R.	Maternal calcium supplementation and cardiovascular risk factors in twin offspring	Tipo de desfecho
Morris, C. D. <i>et. al</i>	Nutrient intake and hypertensive disorders of pregnancy: Evidence from a large prospective cohort	Tipo de desfecho
Netelenbos, J. C. <i>et. al</i>	Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis--a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands	Tipo de desfecho
Paik, J. M.	Calcium supplement intake and risk of cardiovascular disease in women	Sem grupo comparador
Papari, M. <i>et. al</i>	Persistent hypocalcemia associated with therapeutic plasma exchange performed to reduce HLA antibody levels in cardiac transplant recipients	Tipo de desfecho
Patel, V.	Calcium supplementation and cardiovascular events	Tipo de desenho de estudo
Qiu, Z. <i>et. al</i>	Associations of habitual calcium supplementation with risk of cardiovascular disease and mortality in individuals with and without diabetes	Tipo de população
Raffield, L. M.	Cross-sectional analysis of calcium intake for associations with vascular calcification and mortality in individuals with type 2 diabetes from the Diabetes Heart Study	Sem grupo comparador
Raffield, L. M.	The association of calcium supplementation and incident cardiovascular events in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)	Sem grupo comparador
Rajpathak, S. N. <i>et. al</i>	Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation on change in circulating lipids: results from the Women's Health Initiative	Tipo de desfecho
Rodríguez-Martín, S. <i>et. al</i>	Risk of Myocardial Infarction Among New Users of Calcium Supplements Alone or Combined With Vitamin D: A Population-Based Case-Control Study	Sem grupo comparador
Rogers, M. S.	Calcium and low-dose aspirin prophylaxis in women at high risk of pregnancy-induced hypertension	Tipo de desfecho
Rogers, M. S.	Platelet angiotensin II receptor status during pregnancy in Chinese women at high-risk of developing pregnancy-induced hypertension	Tipo de intervenção
Saftlas, A. F. <i>et. al</i>	Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women	Tipo de desfecho
Samelson, E. J. <i>et. al</i>	Calcium intake is not associated with increased coronary artery calcification: the Framingham Study	Sem grupo comparador

Schleithoff, S. S. <i>et. al</i>	Combined calcium and vitamin D supplementation is not superior to calcium supplementation alone in improving disturbed bone metabolism in patients with congestive heart failure	Tipo de intervenção
Schnatz, P. F. <i>et. al</i>	Effects of Calcium, Vitamin D, and Hormone Therapy on Cardiovascular Disease Risk Factors in the Women's Health Initiative: A Randomized Controlled Trial	Tipo de desfecho
Shah, S. M.	Calcium supplementation, cardiovascular disease and mortality in older women	Tipo de intervenção
Stasinopoulos, L. C.	Association of supplemental calcium and dairy milk intake with all-cause and cause-specific mortality in the UK Biobank: a prospective cohort study	Sem grupo comparador
Thiele, I.	Associations between calcium and vitamin D supplement use as well as their serum concentrations and subclinical cardiovascular disease phenotypes	Tipo de desfecho
Thomson, C. A. <i>et. al</i>	Long-Term Effect of Randomization to Calcium and Vitamin D Supplementation on Health in Older Women : Postintervention Follow-up of a Randomized Clinical Trial	Estudo não recuperado
Torres, M. R. <i>et. al</i>	Effect of a high-calcium energy-reduced diet on abdominal obesity and cardiometabolic risk factors in obese Brazilian subjects	Tipo de intervenção
Uel, T. <i>et. al</i>	A cohort study of the effects of serum osteoprotegerin and osteoprotegerin gene polymorphisms on cardiovascular mortality in elderly women	Tipo de desfecho
Vallentin, M. F. <i>et. al</i>	Effect of Intravenous or Intraosseous Calcium vs Saline on Return of Spontaneous Circulation in Adults With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial	Tipo de intervenção
Vallentin, M. F. <i>et. al</i>	Effect of calcium vs. placebo on long-term outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest	Tipo de desfecho
Van Hemelrijck, M. <i>et. al</i>	Calcium intake and serum concentration in relation to risk of cardiovascular death in NHANES III	Sem grupo comparador
Vatanparast, H. <i>et. al</i>	Calcium Intake from Food and Supplemental Sources Decreased in the Canadian Population from 2004 to 2015	Tipo de desfecho
Vatanparast, H. <i>et. al</i>	Comparative Analysis of Dietary and Supplemental Intake of Calcium and Vitamin D among Canadian Older Adults with Heart Disease and/or Osteoporosis in 2004 and 2015	Tipo de desfecho
Vestergaard, P.	Acute myocardial infarction and atherosclerosis of the coronary arteries in patients treated with drugs against	Tipo de intervenção

	osteoporosis: calcium in the vessels and not the bones?	
Walsh, J. P.	Plasma calcium as a predictor of cardiovascular disease in a community-based cohort	Tipo de intervenção
Wang, C. <i>et. al</i>	Effects of supplementation with multivitamin and mineral on blood pressure and C-reactive protein in obese Chinese women with increased cardiovascular disease risk	Tipo de intervenção
Wang, L. <i>et. al</i>	Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women	Tipo de desfecho
Welles, C. C. <i>et. al</i>	Urine calcium excretion, cardiovascular events, and mortality in outpatients with stable coronary artery disease (from the Heart and Soul study)	Tipo de intervenção
Welsh, P. <i>et. al</i>	Circulating 25OHD, dietary vitamin D, PTH, and calcium associations with incident cardiovascular disease and mortality: the MIDSPAN Family Study	Tipo de intervenção
West, S. L.	Effects of calcium on cardiovascular events in patients with kidney disease and in a healthy population	Tipo de desenho de estudo
Yang, B. <i>et. al</i>	Calcium intake and mortality from all causes, cancer, and cardiovascular disease: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort	Sem grupo comparador
Yaron, M. <i>et. al</i>	Effects of a typical acute oral calcium load on arterial properties and endothelial function in healthy subjects	Tempo de duração do estudo

FONTE: O autor (2024)

APÊNDICE 3 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA

TABELA DE EXTRAÇÃO 1 – Características dos estudos

Essay characteristics									
Authors	Title	Type of Study	Study design	Countries	Randomized	Double-blind	Duration	Drugs	OBS

TABELA DE EXTRAÇÃO 2 – Características da população

Population characteristics												
Authors	Duration	Drugs	Allowed associations	Age (years)	% women	% men	Patients (N)	Patients with previous hypertension (N)	Patients with previous IHD or CAD (N)	Patients with previous stroke (N)	Patients with previous miocard infarction (N)	Patients with previous heart failure (N)

TABELA DE EXTRAÇÃO 3 – Desfechos de segurança avaliados

Safety outcomes															
Authors	Duration	Drugs	Patients (N)	Total discontinuation	Discontinuation due inefficacy	Discontinuation due adverse events	Total Deaths	Deaths due cardiovascular event (N)	Event 1: Myocard infarction (N)	Event 2: Stroke (N)	Event 3: Atrial fibrillation (N)	Event 4: Isquemic/Coronary heart disease (N)	Event 5: Heart failure (N)	Event 6: Angina (N)	Event 7: Arrhythmia (N)

FONTE: O autor (2024)

APÊNDICE 4 – PRISMA CHECKLIST PARA REVISÕES SISTEMÁTICAS

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	7
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	17
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	18
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	40-41
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	40
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	90
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	40-42
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	40-42
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	40-42
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	40-42
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	42
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	41
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	40-42
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	40-42

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	40-42
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	40-42
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	40-42
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	40-42
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	40-42
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	40-42
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	45
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	45 e 91
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	46-63
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	64-66
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	47, 52 a 54, 56 a 57, 61 a 63
	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	46-63
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	67-72
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	67-72
Reporting biases	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	67-72
	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	NA
	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	74-75
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	76-79
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	76-79

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	76-79
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	76-79
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	40
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	40
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	40
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	NA
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	NA
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	NA

FONTE: PAGE, *et al.*, 2021

