



**PERSPECTIVAS SOBRE A RELAÇÃO ENTRE HIPOVITAMINOSE D E DOENÇAS
CARDIOVASCULARES**

**PERSPECTIVES ON THE RELATIONSHIP BETWEEN HYPOVITAMINOSIS D
AND CARDIOVASCULAR DISEASES**

Priscilla Glazielly dos Santos de Moraes
Priscilla.moraes@ebserh.gov.br

Wendel César e Silva Pereira
wendel.cesar@ebserh.gov.br

Simone Patrícia de Freitas Rosa
simone.rosa@ebserh.gov.br

Carla Fernanda Emídio de Barros
carla.barros@ebserh.gov.br

Izabelly Bianca da Silva Santos
izabelly.ufpe@outlook.com

Jussara de Lucena Alves
jussara.alves@ebserh.gov.br

Alexsandra Maria Bezerra
alexsandra.maria@ebserh.gov.br

Wêndeo Kennedy Costa
wendeocosta@gmail.com

RESUMO

As patologias relacionadas ao coração representam um sério agravante para a saúde e são uma das principais causas de mortalidade em escala global. Diversos fatores, provenientes de diferentes etiologias, podem contribuir para essas condições. A hipovitaminose D tem sido identificada como um possível fator de risco, sendo que uma parcela significativa da população mundial apresenta níveis baixos dessa vitamina. Originalmente associada à regulação da homeostase de cálcio e fósforo para a manutenção esquelética, evidências indicam que níveis inadequados podem aumentar o risco de doenças crônicas não transmissíveis. Este estudo teve como objetivo examinar a relação entre níveis baixos de vitamina D e patologias cardíacas. Realizou-se uma busca eletrônica de artigos nas bases de dados da Scielo, Pubmed e Medline, considerando publicações dos últimos dez anos com textos completos em português e inglês. A análise revelou uma associação entre baixos níveis de 25 (OH) D e um aumento do risco de doenças cardiovasculares. No entanto, ensaios clínicos randomizados não confirmaram esses achados. Devido à falta de consenso nos resultados, não se pode afirmar que a vitamina D protege contra essas doenças, e seu uso para esse propósito não é recomendado.

Palavras-Chaves: Suplementação de vitamina D; Insuficiência cardíaca; Colecalciferol; Aterosclerose coronariana.

ABSTRACT

1



Pathologies related to the heart represent a serious aggravating factor for health and are one of the main causes of mortality on a global scale. Various factors, stemming from different etiologies, can contribute to these conditions. Hypovitaminosis D has been identified as a possible risk factor, with a significant portion of the world population having low levels of this vitamin. Originally associated with the regulation of calcium and phosphorus homeostasis for skeletal maintenance, evidence indicates that inadequate levels may increase the risk of non-communicable chronic diseases. This study aimed to examine the relationship between low levels of vitamin D and cardiac pathologies. An electronic search for articles was conducted in the Scielo, Pubmed, and Medline databases, considering publications from the last ten years with full texts in Portuguese and English. The analysis revealed an association between low levels of 25 (OH) D and an increased risk of cardiovascular diseases. However, randomized clinical trials did not confirm these findings. Due to the lack of consensus in the results, it cannot be stated that vitamin D protects against these diseases, and its use for this purpose is not recommended.

Keywords: Vitamin D supplementation; Cardiac insufficiency; Cholecalciferol; Coronary atherosclerosis.

1. INTRODUÇÃO

Dados da Organização Mundial de Saúde revelaram que 17,9 milhões de pessoas foram a óbito em decorrência de doenças cardiovasculares no ano de 2019, representando 32% de todas as mortes no mundo. Referentes aos casos de ocorrência no Brasil, aproximadamente 300 mil indivíduos por ano sofrem Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), havendo óbito em 30% desses. As projeções para 2040 revelam um aumento em torno de 250% desses acontecimentos em todo país (Organização Mundial De Saúde, 2021).

Os agravos de saúde referentes as doenças cardiovasculares (DCVs) encontram-se como as principais causas de mortes no mundo inteiro. Elas compõem um grupo de doenças ligadas ao coração e aos vasos sanguíneos e em decorrência do aumento de casos, merecem destaque a doença arterial coronariana e IAM. Nos últimos anos, observou-se ampliação dessas patologias, especialmente em países de baixa e média renda, e isso é um reflexo tanto do aumento da expectativa de vida da população, como também ao maior tempo de exposição aos fatores de riscos para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (Organização Pan Americana De Saúde, 2021).

Os fatores de riscos considerados desencadeadores dessas doenças são de diversas etiologias, dos quais podem ser citados os modificáveis e os não modificáveis, a exemplo dos modificáveis podemos citar a nutrição, sedentarismo, obesidade, tabagismo, etilismo, dentre outros. Em relação aos não modificáveis, podem ser considerados fatores como idade, etnia e



histórico familiar. Dos fatores modificáveis, o nutricional merece destaque, uma vez que evidências demonstram associação entre deficiências nutricionais e complicações cardíacas. Nesse sentido, a hipovitaminose D vem sendo estudada com o propósito de elucidar mecanismos pelo qual ocorrem essas complicações (Jorge et al., 2018; Nigwekar & Thadhani, 2013).

Estudos epidemiológicos também têm demonstrado que uma quantidade significativa da população no mundo apresenta níveis séricos baixos de vitamina D, isso pode inclusive ocorrer independente de idade, raça e localização geográfica. Nesse contexto, também podem ser levados em consideração outros fatores como a privação de sol, o uso de protetores solares, distância do equador, pele negra, problemas de absorção alimentar, tabagismo, poluição do ar, uso de medicamentos anticonvulsivantes, glicocorticóides bem como doença hepática e renal (Fonseca, 2015; Jorge et al., 2018; Junges et al., 2020).

A vitamina D é um micronutriente do grupo das vitaminas lipossolúveis, e possui como as principais formas de apresentação biológica o ergocalciferol (Vitamina D2), sendo originada de fonte vegetal e colecalciferol (Vitamina D3), esta por sua vez pode ser produzida de forma endógena. Ela também pode ser encontrada naturalmente em alimentos de origem animal tendo como principais fontes leite, ovos e peixes gordurosos (Jorge et al., 2018; Umar et al., 2018).

A função da vitamina D foi durante muito tempo associada a manutenção esquelética normal do corpo através da homeostase do cálcio e do fósforo. Entretanto, nos últimos anos, o interesse de pesquisadores vem aumentando, após evidências de que seus efeitos não estão voltados apenas para o metabolismo ósseo. Relatos apontam ainda que, níveis inadequados de Colecalciferol podem causar aumento do risco de doenças crônicas não transmissíveis, como; diabetes tipo 1 e tipo 2, câncer, doenças respiratórias, doenças autoimunes bem como problemas cardiovasculares (Porto et al., 2018; Rasa et al., 2018; Van Ballegooijen et al., 2014; Wang et al., 2017). Estudos relatam que a hipovitaminose D pode está relacionada com o surgimento de algumas DCVs, como a insuficiência cardíaca, aterosclerótica coronariana e hipertensão arterial (Arnaut, Santos & Jacomini, 2019).

Este artigo tem como objetivo investigar e analisar as perspectivas atuais sobre a relação entre a hipovitaminose D e as doenças cardiovasculares, explorando as evidências científicas disponíveis, identificando os mecanismos fisiopatológicos subjacentes e fornecendo insights relevantes para a compreensão dessa interação complexa.



2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para realização desse estudo, realizou-se uma abordagem qualitativa do tipo revisão de literatura integrativa. Para isso foi realizada uma busca eletrônica de artigos indexados em bases de dados como os sites da Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) no National Library of Medicine (Medline), Biblioteca Virtual em Saúde (Bireme) bem como documentos oficiais oferecidos pelo Ministério da Saúde. Após consulta aos Descritores em ciências da Saúde (DeCS), identificaram-se as palavras-chaves que foram utilizadas para a busca bibliográfica: “vitamina D” OR “colecalfiferol” AND “insuficiência cardíaca”.

A pesquisa considerou como critério de inclusão os artigos publicados nos últimos dez anos que contiveram os textos completos disponíveis online e publicados em português e inglês. Como critério de exclusão foi descartado artigos que não abordassem o tema desejado e que não se enquadrassem dentro do critério de inclusão. Foram encontrados 40 artigos, e desses, foram selecionados 37 artigos para esta revisão. Após a seleção dos artigos realizou-se um processo de análise e síntese dos mesmos com uma leitura exploratória para reconhecimento dos artigos que interessaram à pesquisa de forma geral. Em seguida foi feita uma análise e avaliação dos estudos e dos resultados encontrados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora descrita inicialmente como uma vitamina do grupo das lipossolúveis, hoje pesquisadores afirmam que a mesma pode ser considerada um hormônio esteroide. Possui sua estrutura derivada do colesterol podendo ser produzido endogenamente na presença de luz ultravioleta com ocorrência de uma série de formas ativadas, chamadas de hormônios da vitamina D (Beveridge & Witham, 2013; Tintur & Demer, 2021).

Suas funções bioquímicas são distintas no metabolismo humano, podem atuar no intestino, rins e glândulas paratireóides para manter o cálcio em equilíbrio por todo o corpo. Seus receptores também estão localizados no sistema cardiovascular, pulmões, pâncreas, músculo esquelético, pele e órgãos reprodutivos. É precursora de diversos metabólitos



biologicamente ativos, porém as vitaminas D2 e D3 são as duas principais formas fisiológicas da vitamina D (Mose et al., 2014; Szymczak; Pawliczak, 2016; Simão et al., 2013).

As formas D3 (colecalfiferol) e a D2 (ergocalciferol) em sua estrutura diferem pelo fato do ergocalciferol conter uma dupla ligação e um grupo metila adicional na cadeia lateral. O ergocalciferol possui dupla ligação entre os carbonos 22 e 23 e um grupo metil (CH₃) no carbono 24. Enquanto o colecalfiferol não possui a dupla ligação entre os carbonos 22 e 23, mas também tem um grupo metil (CH₃) no carbono 24. A síntese da vitamina D ocorre a partir da exposição da pele à luz solar com o envolvimento de diversas moléculas procedentes e associadas, por meio de uma cascata de reações, que ocorrem em células de tecidos distintos (Dutra, Souza & Konstantyner, 2021).

O 7-deidrocolesterol (7-DHC), por ação da luz ultravioleta B (UVB) promove a fotólise com ação do calor tendo como produto a pré-vitamina D, o local onde ocorre esse processo é na epiderme do qual tem como resultado o colecalfiferol (vitamina D₃). Esse depois de formado é levado ao fígado, onde sofre ação da enzima 25-hidroxilase, transformando-se em 25-hidroxivitamina D 25(OH)-D. Chegando aos rins a enzima 1 α -hidroxilase converte a 25-hidroxivitamina D em 1 α ,25-di-hidroxivitamina D, forma ativa da vitamina (Dutra et al., 2021; Fernandes & Barreto Junior, 2017; Jorge et al., 2018).

Quando a origem da vitamina D é proveniente da dieta, a absorção ocorre no intestino delgado, depois são incorporadas aos quilomicrons e levada ao fígado. Ao chegar no fígado, as vitaminas D2 e D3 sofrem hidroxilação através do citocromo P450 dando origem a 25-hidroxivitamina D, que é a forma predominante na corrente sanguínea. A partir da chegada ao fígado o metabolismo é o mesmo da sintetizada na pele, uma vez formada, a vitamina D é transferida dos queratinócitos para os leitos capilares da derme. Assim como todos os seus derivados lipossolúveis, circula principalmente ligada à proteína ligadora da vitamina D (VDBP), uma globulina que transporta essas moléculas hidrofóbicas a vários órgãos alvo (Galvão et al., 2013).

Dessa forma, é possível encontrar o metabólito ativo (1 α ,25-diidroxi-vitamina D) como seus precursores entre eles a vitamina D₃ (colecalfiferol), vitamina D₂ (ergosterol) e a 25-hidroxivitamina D (calcidiol). Cerca de 85 a 90% se encontra ligada VDBP e 10 a 15% estão ligadas as albuminas e menos de 1% circula no sangue de forma livre. Na pele a melanina compete como fóton de radiação, causando uma diminuição a disponibilidade de fótons para



fotólise do 7-DHC daí se tem a relação de níveis mais baixos de vitamina D em pessoas de pele negra (Jorge et al., 2018; Cardoso et al., 2020).

Baixo status de vitamina D, ou seja, baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] é comum na maioria da população, isso ocorre devido ao fato da falta de exposição à luz solar ou da ingestão alimentar por si só costumam ser insuficientes na maioria dos indivíduos (Barbarawi et al., 2019; Dziedzic, Przychodzen & Dabrowski, 2016). Diante disso, a suplementação de vitamina D é frequentemente recomendada, no entanto, não há consenso internacional sobre o nível ideal de suplementação dessa vitamina, as recomendações variam de 400 a 2.000 UI por dia (Amrein et al., 2020). As doses para tratamento variam de acordo com o grau de deficiência e com o resultado a ser atingido (Maeda et al., 2014).

O tratamento com vitamina D pode ser feito através da suplementação ou exposição aos raios UV-B. Para isso pode ser utilizada a vitamina D3 ou vitamina D2. Quanto a isso, vários estudos abordaram a questão da superioridade entre as duas formas no aumento e manutenção das concentrações séricas de 25 (OH) D, mas os resultados são inconsistentes, de modo que ainda não está claro qual das duas exerce uma melhor ação. Em relação ao aumento da exposição à luz do sol pela pele, foi comprovado um aumento significativo das concentrações séricas de 25 (OH) D. Pesquisadores afirmam que a síntese de vitamina D induzida pela luz solar na pele pode ser equivalente a uma suplementação diária de vitamina D de 10.000 até 20.000 UI (Pilz et al., 2011).

A 25-hidroxivitamina D é o melhor indicador do status da vitamina D, no entanto, a concentração sérica ideal de 25-hidroxivitamina D leva em consideração apenas a saúde óssea. Nesse caso, a maioria dos especialistas considera a deficiência de vitamina D quando o nível de calcidiol for <20 ng/mL, em relação a insuficiência quando estiverem entre 21–29 ng/mL, e para ser considerada suficiente deve ser >30 ng/mL (Dziedzic et al., 2017; Milazzo et al., 2017; Mozos & Marginean, 2015).

Espera-se que indivíduos possuam níveis de 25(OH)D superiores a 30 ng/mL, em população de risco, entretanto, indicar seu uso para toda a população através da suplementação não é conduta recomendada, portanto, para que as necessidades deste componente sejam atingidos em concentrações adequadas, é necessário analisar as deficiências individuais de cada pessoa (Maeda et al., 2014).



Ainda de acordo com Maeda et al., (2014) existem grupos a quem a suplementação é indicada como alternativas para atingir as necessidades diárias. Nesses casos, o tratamento com intuito de corrigir tal deficiência, deve ser realizada para indivíduos com risco para hipovitaminose D. Também pode-se fazer suplementação pessoas com contra indicação a exposição solar, a exemplo de portadores de câncer de pele, transplantados ou lúpus eritematoso sistêmico. Níveis de 25 (OH) D inferiores ao preconizado (abaixo de 20 ng/mL), indica-se esquema de ataque com intuito de repor as reservas corporais. A indicação mais utilizada é de 50.000UI/ semana ou 7.000UI/ dia por 6 a 8 semanas.

Suplementação de vitamina D em eventos cardiovasculares.

Em relação à suplementação de vitamina D para eventos cardiovasculares, Pilz et al., (2015) em um ensaio randomizado controlado avaliaram o resultado da ingestão de vitamina D3 e seu efeito na pressão arterial sistólica de 24 horas. Para analisar os fatores de risco tiveram como amostra 200 participantes hipertensos, com níveis de 25-hidroxivitamina D inferiores a 30ng/ml. Finalizaram com 188 pacientes observando que não houve efeito significativo da vitamina D3 sobre a pressão arterial e sobre outros fatores de risco cardiovasculares.

Ainda para verificar a influência desta vitamina, Manson et al., (2019) realizaram um estudo randomizado onde suplementaram vitamina D na concentração de (2000 UI/dia) sobre a incidência de doenças cardiovasculares e câncer com utilização de placebo. A pesquisa teve duração de 5 anos somando 25.871 participantes. Também não encontraram resultados que demonstrassem redução de eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e morte por causas cardiovasculares) no grupo que recebeu a substância quando comparado ao grupo que recebeu placebo. Em relação a diminuição de ocorrências de óbitos por câncer no grupo que recebeu vitamina D, também não houve melhora.

Os mecanismos pelos quais a vitamina D pode ter relação com DCVs é devido o receptor da vitamina D está expresso nas células em todo o sistema vascular. Ele tem ampla distribuição nos tecidos, dentre eles músculo liso vascular, endotélio e cardiomiócitos. Células presentes nesses tecidos produzem 1 α -hidroxilase, que converte a 25-hidroxivitamina D em calcitriol, o ligante natural do receptor da vitamina D. Alguns pesquisadores relatam que a hipovitaminose D exerce influência diretamente no influxo de cálcio, relaxamento muscular e na hipertensão arterial. Também são descritas ações no sistema renina-angiotensina-aldosterona e no hormônio da paratireoide (Beveridge & Witham, 2013; Kheiri et al., 2018; Izzo et al., 2021).



A deficiência de vitamina D como um novo fator de risco para essas doenças encontram-se baseadas em estudos observacionais. Nesse sentido, alguns deles apresentam uma forte associação entre a deficiência de vitamina D e adversidade sem relação ao sistema cardiovascular, porém o mecanismo de redução de risco ainda não está bem esclarecido entre os pesquisadores (Pilz et al., 2011). Milazzo et al., (2017) descreveram que o nível de vitamina D parece ter associação com fatores de risco e sua deficiência pode afetar negativamente os desfechos cardiovasculares. Esses autores ao concordarem, não definem com certeza, mas sim afirmam que há evidências.

Em contrapartida, Dziedzic, Przychodzeń & Dąbrowski, (2015) observaram em seus estudos que não houve uma correlação significativa entre o nível de 25 (OH) D e a gravidade da aterosclerose coronariana, porém em um estudo posterior Dziedzic et al., (2017) afirmaram ter observado diferença significativa nos níveis de 25 hidroxivitamina D entre os grupos em relação aos níveis de aterosclerose coronária. Percebe-se então que em relação a aterosclerose coronariana, alguns resultados são positivos para essa associação e outros não apresentam influência.

Ainda em relação aos estudos encontrados, Van Ballegooijen et al., (2014) e Mose et al., (2014) não observaram relação entre hipovitaminose D e função cardíaca na redução da pressão arterial. Já Rasa et al., (2018) percebeu a influência do status da vitamina D e as citocinas inibitórias das células T reguladoras em pacientes que sofrem de doença arterial coronariana. Ainda que as evidências demonstrem uma relação entre hipovitaminose D e DCVs, vários estudos permanecem conflitantes. Uma meta análise de ensaios clínicos randomizados realizada por Barbarawi et al., (2019), incluíram mais de 83.000 participantes e obtiveram como resultado que a suplementação de vitamina D não foi associada a riscos reduzidos de eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, mortalidade por doença cardiovascular em comparação com placebo. Diante disto, não se recomenda a suplementação de vitamina D para a prevenção da doença cardiovascular (Simão et al., 2013).

Os estudos observacionais são insuficientes em sua capacidade de estabelecer uma relação confiável entre a 25-hidroxivitamina D sérica e o risco de doença cardíaca fazendo com que os desfechos cardiovasculares relacionados a este tema tenham sido inconsistentes. Fatores relacionados ao tipo do estudo, diferenças populacionais e variações nas definições



dos estudos tem sido citados para explicar resultados discrepantes. Outro fator a ser investigado é a forçada associação entre 25-hidroxivitamina D biodisponível, uma vez que a maioria dos estudos até o momento relatou níveis totais de 25-hidroxivitamina D e não sua forma biodisponível (Nigwekar & Thadhani, 2013).

4. CONCLUSÃO

Embora o efeito protetor da vitamina D em eventos cardiovasculares tenha sido evidenciado em alguns estudos, não há comprovação suficiente para se recomendar sua suplementação com finalidades de prevenção da doença cardiovascular. Muitos estudos clínicos foram desenvolvidos com base em estudos observacionais e relacionaram uma associação entre níveis séricos baixos e risco cardiovascular aumentado. No entanto, outras pesquisas foram conflitantes com estes resultados o que ainda sugere mais investigação na tentativa de se chegar a uma conclusão confiável.

REFERÊNCIAS

AKTER, K. et al. Level of Serum Vitamin D, To Which People Are at Risk of Developing Acute Myocardial Infarction in Bangladesh. **Mymensingh medical journal** v.30, n.1 p.176-181, 2021.

AMREIN, K. et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, n. 11, p. 1498–1513, 2020.

ARNAUT, K. E; SANTOS, M. A; JACOMINI, D. L. J. A influência da Hipovitaminose D nas doenças cardiovasculares. **Revista Medicinae Saúde**, v. 2, n. 3, p. 25-42, 2019.

BARBARAWI, M. et al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. **JAMA Cardiology**, v. 4, n. 8, p. 765–775, 2019.



BEVERIDGE, L. A.; WITHAM, M. D. Vitamin D and the cardiovascular system.

OsteoporosisInternational, v. 24, n. 8, p. 2167–2180, 2013.

CARDOSO, F. E. L. et al. Suplementação de vitamina D e seus análogos para tratamento de disfunção endotelial e doenças cardiovasculares. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, p. 1–6, 2020.

DZIEDZIC, E. A; PRZYCHODZEN, S; DABROWSKI, M. The effects of vitamin D on severity of coronary artery atherosclerosis and lipid profile of cardiac patients. **Arch Med Sci**. v. 12 p. 1199-1206, 2015.

DZIEDZIC, E. A. et al. Association of vitamin D deficiency and degree of coronary artery disease in cardiac patients with type 2 diabetes. **Journal of Diabetes Research**. v.2017 p. 11. 2017.

DZIEDZIC, E. A; PRZYCHODZEN, S; DABROWSKI, M. The effects of Vitamin D on severity of coronary artery atherosclerosis and lipid profile of cardiac patients. **Archives of Medical Science**, v. 12, n. 6, p. 1199-1206, 2016.

DUTRA, L. V SOUZA, F. I. S; KONSTANTYNER, T. Efeitos da suplementação de vitamina D durante a gestação no recém-nascido e lactente: uma revisão integrativa. **Rev. paul. pediatr.** v. 39, e2020087, 2021.

FERNANDES, M. R; BARRETO JUNIOR, W. R.

Association between physical activity and vitamin D: A narrative literature review. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 63, n. 6, p. 550-556, 2017.

FONSECA, M. I. H. Hipertensão arterial, risco cardiovascular e vitamina D.

Rev Bras Hipertens. v. 22, n.1, p.2-8, 2015.

GALVÃO, L. O. et al. Considerações atuais sobre a vitamina D. **Brasília Med.** v. 50 n.4,



p.324-332, 2013.

IZZO, M. et al. Vitamin D: Not just bone metabolism but a key player in cardiovascular diseases. **Life**, v. 11, n. 5, p. 1–21, 2021.

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

JORGE, A. J. L. et al. Deficiência de vitamina D em pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca e fração de ejeção normal. **Rev Bras Cardiol**, v. 26, n. 4, p. 253–258, 2013.

JUNGES, C. et al. Vitamin D deficiency in pediatric patients using antiepileptic drugs: systematic review with meta-analysis. **J. Pediatric** v. 96, p. 547-56, 2020.

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

MANSON, J. E. et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. **The new england journal of medicin**. v. 380, n.1, p. 33-44, 2019.

MAEDA, S.S. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arq. Bras. Endocrinol .Metab.** v.8, n.5, p.411-433, 2014.

MILAZZO, V. et al. Vitamin D and acute myocardial infarction. **World Journal of Cardiology**, v. 9, n. 1, p. 14, 2017.

MOSE, F. H. et al. Cardiovascular effects of cholecalciferol treatment in dialysis patients - A randomized controlled trial. **BMC Nephrology**, v. 15, n. 1, p. 1–11, 2014.



MOZOS, I.; MARGINEAN, O. Links between Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. **BioMed Research International**, v. 2015, 2015.

NIGWEKAR, S. U.; THADHANI, R. Vitamin D receptor activation: cardiovascular and renal implications. **Kidney Int., New York**, v. 3, n. 5, p. 427-30, 2013.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Doenças cardiovasculares**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>. Acesso em: 05/06/21.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Doenças Cardiovasculares (DCVs). Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) acesso em 05/06/21.

PEIXOTO, P. V. et al. Hipervitaminose D em animais. **Pesq. Vet. Bras.** v.32, n. 7, p.573-594, 2012.

PILZ, S; TOMASCHITZ, A. et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. **Clinical Endocrinology**, v. 75, n. 5, p. 575–584, 2011.

PILZ, S. et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. **Hypertension**. v.65, n.6, p.1195-201, 2015.

PORTO, C. M. et al. Association between vitamin D deficiency and heart failure risk in the elderly. **ESC Heart Failure**, v.5, n. 1, p. 63–74, 2018.

RASA, F. et al. Vitamin D status in coronary artery disease: association with IL-35 and TGF- β 1 and disease severity. **Endocrine, metabolic&immunedisordersdrug targets** v. 18, n..5 p. 522-529, 2018.



SIMÃO, A. F. et al. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 6, 2013.

SZYMCZAK; PAWLICZAK, R. The active metabolite of vitamin D³ as a potential immunomodulator. **Scandinavian Journal of immunology**. v. 83, p. 83-91, 2016.

TINTUT Y; DEMER L. Potential impact of the steroid hormone, vitamin D, on the vasculature. **American heart journal**, v. 239, p. 147-153, 2021.

UMAR, M. et al. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 31, n. 2, p. 74–86, 2018.

VAN BALLEGOIJEN, A. J. et al. Association of 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone with Incident Hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 12, p. 1214–1222, 2014.

WANG, H. et al. Vitamin D and Chronic Diseases. **Aging and disease**, v. 8 n.3, p. 346–353, 2017.