



**FACULDADE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS DE AIMORÉS
MANTIDA PELO INSTITUTO EDUCACIONAL ALMENARA
CURSO DE FARMÁCIA**

**ADAUTO COSTA JÚNIOR
ALEX FERREIRA DOS REIS**

A DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E O RISCO DE DOENÇAS CARDÍACAS

**AIMORÉS
2021**

RESUMO

A vitamina D é um micronutriente de suma importância para a manutenção dos níveis de cálcio e fósforo orgânicos, auxiliando no correto funcionamento do metabolismo mineral. Entre as doenças crônicas não transmissíveis, as doenças cardiovasculares tem sido objeto de estudo científico acerca da sua relação com a deficiência de vitamina D no organismo humano. O objetivo do estudo é analisar a relação entre a deficiência da vitamina D e o risco de doenças cardíacas. O trabalho é baseado em uma revisão bibliográfica de caráter exploratório, qualitativo, quantitativo e descritivo. Em conclusão, com alta prevalência global, a deficiência de vitamina D é não é raro. Está associado a problemas adversos relacionados à saúde, e o benefício da suplementação com vitamina D para amenizar os principais problemas cardiovasculares doenças e hipertensão estão em conflito com muitos vieses cientificamente ainda inexplorados. Portanto, são necessários ensaios clínicos aleatórios maiores para explorar os benefícios de suplemento de vitamina D, o que reduziria pelo menos o impacto de tão altos problemas de saúde.

Palavras-chave: Hipovitaminose. Vitamina D. Doenças Cardíacas.

ABSTRACT

Vitamin D is a micronutrient of paramount importance for maintaining the levels of organic calcium and phosphorus, helping in the correct functioning of the mineral metabolism. Among chronic non-communicable diseases, cardiovascular diseases have been the subject of scientific study about their relationship with vitamin D deficiency in the human body. The aim of the study is to analyze the relationship between vitamin D deficiency and the risk of heart disease. The work is based on an exploratory, qualitative, quantitative and descriptive literature review. In conclusion, with high global prevalence, vitamin D deficiency is not uncommon. It is associated with adverse health-related problems, and the benefit of vitamin D supplementation to alleviate major cardiovascular problems, diseases and hypertension are in conflict with many scientifically untapped biases. Therefore, larger randomized clinical trials are needed to explore the benefits of vitamin D supplementation, which would at least reduce the impact of such high health problems.

Keyword: Hypovitaminosis. D vitamin. Heart diseases.

1 INTRODUÇÃO

A vitamina D é formada por um grupo de moléculas secasteroides derivadas do 7-deidrocolesterol, incluindo a forma ativa 1,25-diidroxi-vitamina D, seus precursores e metabólitos, sua proteína transportadora (DBP), seu receptor nuclear (VDR) e as enzimas do complexo do citocromo P450 envolvidas nos processos de ativação e inativação destas moléculas, cujo metabólico ativo é o 1,25 di-hidroxivitamina D (1,25 (OH)² D).

A hipovitaminose D, que tem sido considerada como um problema de saúde pública mundial, implica diretamente no desenvolvimento de doenças metabólicas e aumento de risco cardiovascular. A hipovitaminose D pode estar relacionada a diversos fatores, como fatores culturais; geográficos; alimentares; condição da saúde, entre outros, contudo basicamente podemos considera-la é uma consequência da exposição reduzida de radiação UVB (ultravioleta B).

A vitamina D é um micronutriente de suma importância para a manutenção dos níveis de cálcio e fósforo orgânicos, auxiliando no correto funcionamento do metabolismo mineral. A atuação deste nutriente se dá por três principais vias orgânicas: intestino delgado, ossos e rins, no qual a sua ausência pode resultar, principalmente em raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos. Porém há outras morbidades, doenças crônicas não transmissíveis, que severamente podem ser encontradas devido a deficiência desse nutriente.

Entre as doenças crônicas não transmissíveis, que são consideradas como uma das principais causas de óbitos no Brasil e no mundo, correspondendo a uma taxa de 70% da taxa de mortalidade mundial, o que significa aproximadamente 38 milhões de mortes por ano, podemos destacar: diabetes mellitus, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares, que incluem a doença arterial coronária (DAC), doença arterial periférica (DAP), insuficiência cardíaca (IC), doenças vasculares cerebrais (DVC) e acidente vascular cerebral (AVC), que são objetos de estudos científicos acerca da sua relação com a deficiência de vitamina D no organismo humano.

À medida que a população aumenta, também aumenta a expectativa de vida, que acompanha a melhora dos padrões de vida, o que também contribui para os indicativos de doenças. Muitos fatores como a alimentação e sedentarismo, principalmente, contribuem para as principais causas de morte no planeta. Portanto,

questiona-se: em que medida a hipovitaminose D influencia no risco de doenças cardiovasculares?

A relevância desse estudo está no fato de que as doenças cardiovasculares, entre elas doença coronária (DAC), doença arterial periférica (DAP), insuficiência cardíaca (IC), doenças vasculares cerebrais (DVC) e acidente vascular cerebral (AVC), são a principal causa de morte no mundo. Neste sentido, o objetivo do estudo é analisar a relação entre a deficiência da vitamina D e o risco de doenças cardíacas. O risco de doenças cardiovasculares e de mortalidade por estes eventos é mais evidente quando a deficiência de vitamina D é combinada com outros fatores, como pacientes portadores de diabetes e hiperparatireoismo secundário, pois estão mais propensos a desenvolver “calcificações cardiovasculares, hipertrofia do ventrículo esquerdo e disfunção do ventrículo esquerdo”. Portanto, o trabalho pretende contribuir cientificamente tanto no âmbito acadêmico, como no âmbito social, visto que a hipovitaminose D é um problema de saúde pública mundial, assim como as doenças cardíacas. Desse modo, almeja-se alcançar a sociedade e despertá-los para esse cuidado.

Baseado em uma revisão bibliográfica de caráter exploratório, qualitativo, quantitativo e descritivo, dividido nas seguintes etapas: escolha do tema; levantamento bibliográfico preliminar; elaboração do plano provisório de assunto; busca das fontes; leitura do material; fichamento; organização lógica do assunto; e redação do texto.

A coleta de dados foi realizada através de estudos pertinentes ao assunto, seja via online como também em livros. Os sites eletrônicos onde é consultado os periódicos são de embasamentos concretos e científicos como: Pubmed/MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Bireme (Biblioteca Regional de Medicina) e NCBI (National Center for Biotechnology Information), através das palavras-chaves “Deficiência de vitamina D”, “Insuficiência de Vitamina D”, “Doenças Cardíacas” e “Risco de Doenças Cardíacas”.

Os critérios de inclusão para este trabalho são de artigos recentes ou com embasamentos atuais tendo como base nos anos de 2010 a 2020, entretanto citações mais antigas quais não foram atualizadas cientificamente foram incluídas para embasamento teórico, bem como artigos internacionais, e somente foram utilizados artigos na íntegra.

2. OS EFEITOS BIOLÓGICOS DA VITAMINA D

Os efeitos biológicos da vitamina D são mediados pelo VDR, um fator de transcrição ativado por ligante, presente em quase todas as células humanas, e que pertence à família de receptores nucleares. Além dos clássicos papéis de reguladora do metabolismo do cálcio e da saúde óssea, evidências sugerem que a vitamina D, module direta ou indiretamente, cerca de 3% do genoma humano (CASTRO, 2011). Assim, a vitamina D participa do controle de funções essenciais à manutenção da homeostase sistêmica além de ser indispensáveis que o tecido ósseo se desenvolva e para a manutenção da homeostase do cálcio e do fósforo. Por esse motivo, muitos estudos têm demonstrado que a vitamina D atua no sistema imune e em outras doenças crônicas, como diabetes mellitus e hipertensão arterial (RAFAELLI et al., 2015).

A atuação da vitamina D nestes casos se dá através do crescimento, diferenciação e apoptose celular, regulação dos sistemas imunológico, cardiovascular e musculoesquelético e no metabolismo da insulina, influenciando nos processos do equilíbrio metabólico sistêmico (CASTRO, 2011). Assim, a vitamina D afeta o crescimento e a diferenciação celular, como macrófagos, células dendríticas e linfócitos T e B, relacionados diretamente com doenças autoimunes, doenças crônicas não transmitidas e doenças inflamatórias (KRATZ; SILVA; TENFEN, 2018).

Outros estudos sugerem ainda que a vitamina D está envolvida nos mecanismos moleculares regulatórios da pressão arterial, na síntese de insulina nas células β -pancreática e a sensibilidade dos tecidos a este hormônio, entre outros.

Logo sua deficiência tem mostrado correlação com doenças crônicas tais como diabetes, hipertensão arterial, obesidade (JORGE et al, 2018 RAFAELLI et al, 2015).

De acordo com Zaninelli (2018), não há evidências sobre o nível de 25(OH)D para a população adulta sem comorbidades, entretanto, há uma dosagem do nível sérico de 25(OH)D indicada diante da presença de algumas situações clínicas especiais. Neste sentido, o grupo de risco, como idosos, pacientes com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, pacientes que possuem osteoporose, doenças osteometabólicas, doença renal crônica, síndromes de má-absorção,

medicações que podem interferir na formação e degradação da vitamina D (terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes), neoplasias malignas, sarcopenias e diabetes, devem manter valores de 25(OH)D entre 30 e 60ng/mL.

Ainda, para aqueles que tenham risco de toxicidade e hipercalcemia, o indicativo é a manutenção de 25(OH)D acima de 100ng/mL. Para indivíduos que não se expõem ao sol ou que tenham contraindicação à exposição solar, obesos e de pele escura, a dosagem indicada é que seja pelo menos acima de 30 ng/mL. Enquanto, para aqueles que estão na fase adulta, antes dos 60 anos de idade e saudável, o ideal é a manutenção dos níveis de 25(OH)D em pelo menos 20ng/mL (ZANINELLI, 2018).

Nos últimos anos, a vitamina D passou a ser também definida como um hormônio esteróide de amplo espectro de atuação no organismo humano e não mais exclusivamente como uma vitamina, graças a sua capacidade de atuar através de mecanismos de ação semelhante a hormônios (CATARINO et al., 2016; JORGE et al., 2018). A vitamina D é o termo genérico que inclui um conjunto de moléculas lipossolúveis, denominadas secosteroides, os quais são derivadas de esteróides. A biossíntese destas moléculas se inicia com uma molécula de colesterol ou ergosterol, e envolve reações químicas fotolíticas e enzimáticas, que originam vitamina D3 (ou colecalciferol) e vitamina D2 (ou ergocalciferol), respectivamente. No caso do organismo humano, estas reações ocorrem em células hepáticas e renais a partir de (7-deidrocolesterol). A forma ativa, denominada 1,25-diidroxicolecalciferol (1,25(OH)D) ou calcitriol é sintetizada a partir destes precursores (CASTRO, 2011).

De forma sucinta, os efeitos biológicos da vitamina D são mediados por receptores intracelulares ou transmembrana (PREMAOR & FURLANETTO, 2006). O mais conhecido é denominado VDR (*Vitamin D Receptor*) intracelular, que pertence à superfamília de receptores nucleares. Ao entrar em uma célula-alvo, a forma ativa da vitamina D (calcitriol) é reconhecida pelo VDR e opera como um fator de transcrição. Este complexo calcitriol-VDR, com o auxílio de proteínas co-regulatórias, liga-se ao elemento responsivo à vitamina D (VDRE) nos promotores de genes alvo e modula a expressão gênica (CASTRO, 2011; JORGE et al., 2018).

O VDR também apresenta respostas rápidas não genômicas pela indução de canais de cálcio voltagem-dependentes, levando a um aumento do influxo celular de cálcio e ativação de outros mensageiros, como o AMP cíclico, a proteína quinase A e a fosfolipase C (JORGE et al., 2018). Assim, além de seu importante papel

regulatório no metabolismo de cálcio e da saúde óssea, estudos sugerem que este complexo module, direta ou indiretamente, cerca de 3% do genoma humano (CASTRO, 2011; CATARINO et al., 2016; JORGE et al., 2018).

Inúmeras outras funções foram atribuídas a vitamina D. Para exemplificar, o calcitriol parece estar envolvido nos mecanismos moleculares de crescimento e diferenciação celular, como no caso de macrófagos, células dendríticas e linfócitos T e B, relacionados diretamente com doenças crônicas não transmissíveis, doenças inflamatórias e doenças autoimunes, como a encefalite autoimune, os lúpus eritematosos sistêmicos, a doença inflamatória intestinal (DII) e a tireoidite autoimune. No entanto, mais pesquisas para a confirmar estas funções são necessárias (KRATZ; SILVA; TENFEN, 2018).

3. A HIPOVITAMINOSE D E SUAS CONSEQUÊNCIAS

Diversos fatores podem explicar a deficiência de vitamina D, entre elas:

A inadequada exposição solar da pele aos raios UVB, deficiente ingestão de vitamina D pelos alimentos fontes, anormalidade de origem genética na funcionalidade da enzima hepática 25-hidroxilase ou até mesmo um aumento no catabolismo do composto 25-hidroxixolecalciferol. (ENVERNIZE, 2008, p.47).

Para Shardlow, et al (2017, p.3)

A deficiência de vitamina D aumenta o risco de mortalidade por eventos cardíacos, uma vez que essa deficiência pode desenvolver múltiplos de marcadores de doença cardíaca, como: “aterosclerose, calcificação arteriosclerótica, hipertrofia ventricular esquerda e ativação do sistema renina-angiotensina.

Por outro lado, Zheng et al. (2013) também explica que o aumento do nível de concentração de vitamina D tem como consequência diversos mecanismos, como a

redução do risco de mortalidade cardiovascular, já que a presença de 25-hidroxicolecalciferol protege a função normal do endotélio e modula os processos inflamatórios, além de inibir as atividades anticoagulantes, a hipertrofia e a proliferação das células no miocárdio, melhorando a secreção de insulina e atuando na região do sistema de renina angiotensina.

Apesar da 1,25(OH)D ser o metabólito ativo, a avaliação clínica da vitamina D é realizada pela dosagem sérica de 25-hidroxicolecalciferol (25-(OH)D), metabólito anterior a forma ativa da vitamina D. Entre as motivações clínicas existentes está a meia vida destas duas moléculas: a 1,25-(OH)D tem meia vida curta, de cerca de 4 a 6 horas, enquanto 25-(OH)D tem meia vida é de 2 a 3 semanas. Há outros motivos. Por exemplo, quadros clínicos que podem resultar em falsos dados. Segundo um posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), os intervalos de referência dos valores séricos normais de 25(OH)D devem estar ≥ 20 ng/mL (≥ 50 nmol/L). Afirmam ainda que não há necessidade de solicitar dosagens séricas de pacientes sem comorbidades, ou seja, não há necessidade de triagem populacional. Esta solicitação deve ser somente feita em casos clínicos especiais. Neste sentido, os grupos mais vulneráveis, como longevos, pacientes com rupturas e quedas frequentes, grávidas, crianças, pacientes com osteoporose, osteometabólicas, doença renal crônica, redução na captação e transporte de nutrientes, ou em uso de medicações que podem interferir na composição e decomposição da Vit. D (inibição da replicação viral, glicocorticoides e anticonvulsivantes), neoplasias malignas, sarcopenias e diabetes, devem manter parâmetros de 25(OH)D próximos a 30 e 60ng/ml. Para aqueles que tenham risco de intoxicação e índices altos de cálcio no sangue, o indicativo é a manutenção de 25(OH)D superior a 100ng/ml. Para pessoas que não se expõem aos raios solares ou que tenham restrições a esta exposição, obesos e de pele escura, a dosagem indicada é que seja pelo menos acima de 30 ng/ml. Enquanto, para aqueles que estão na fase adulta, antes dos 60 anos de idade e saudável, o ideal é a conservação dos parâmetros de 25(OH)D em pelo menos 20ng/ml (ZANINELLI, 2018).

4. A DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E O RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A deficiência de vitamina D foi ligada a vários fatores de risco cardiovascular através do aumento da renina e síntese de angiotensina II, a deficiência de vitamina D pode aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio e G proteína RhoA, resultando na inibição dos caminhos necessário para o transporte intracelular de glicose e, portanto, o desenvolvimento da resistência à insulina e da síndrome metabólica. Além disso, os efeitos diretos da vitamina D sobre a calcificação e proliferação muscular suave poderiam contribuir para seus efeitos sobre a saúde cardiovascular. Em o estudo Inter 99 de 6784 indivíduos, com alto teor de vitamina D nível foi associado a um perfil lipídico favorável e menor incidência da síndrome metabólica (SKAABY et al., 2012).

É possível que a deficiência de vitamina D aumenta a pressão sanguínea através do sistema renina-angiotensina. Estudos anteriores com animais demonstraram que os ratos receptores de vitamina D (VDR-null) têm um aumento da expressão de renina e angiotensina de plasma II que leva à hipertensão, à hipertrofia cardíaca e ao aumento da ingestão de água. Além disso, a renina foi observada a supressão em ratos do tipo selvagem após 1,25(OH)2D3 injeção. Portanto, 1,25(OH)2D3 foi considerado um novo regulador endócrino negativo do eixo renina-angiotensina. Um estudo posterior mostrou uma hipertrofia profunda do coração no nocaute do receptor de vitamina D (VDR-KO), que sugeria o embotamento direto da hipertrofia dos cardiomiócitos por calcitriol. Através de um mecanismo central antioxidante, 1,25(OH)2D3 normalizou a reativação excessiva da renina-angiotensina central em ratos knockout de 1 alfa-hidroxilase (ZHANG et al., 2015).

Além disso, utilizando modelos de mouse, a eliminação do VDR em células endoteliais vasculares resultou em uma redução de expressão do óxido nítrico sintase endotelial e relaxamento endotelial prejudicado (NI et al., 2014). Em 2011, um estudo conduzido por Argacha et al. revelou que os ratos machos com deficiência de vitamina D aumentaram a sistólica pressão arterial, produção de ânions superóxidos, angiotensina II e peptídeo natriurético atrial com observação mudanças em 51 expressões gênicas cardíacas importantes na regulação do estresse oxidativo e da hipertrofia miocárdica (ARGACHA et al., 2011).

Além disso, outro estudo sobre a deficiência de vitamina D em ratos mostraram aumento da pressão arterial sistólica, diastólica e pressão arterial média, alta atividade plasmática renina-angiotensina e redução da excreção urinária de sódio, que foi revertida após 6 semanas de uma dieta de vaca com vitamina D suficiente. No mesmo estudo, ratos com deficiência de vitamina D em uma dieta rica em gorduras tinham aumentado a aterosclerose em sua aorta com aumento da infiltração de macrófagos, deposição de gordura, e ativação do retículo endoplasmático. Estes resultados indicam que a deficiência de vitamina D está associada com o desenvolvimento da hipertensão e aterosclerose acelerada (WENG et al., 2011).

Em outro estudo sobre a dupla transgênese em ratos, ratos com vitamina D depleta mostraram que exacerbaram hipertensão (HTN) e impacto da renina-angiotensina que pode contribuir para os danos aos órgãos finais (ANDERSEN et al., 2015). Pela primeira vez em humanos, uma coorte prospectiva no estudo de 3316 pacientes (1997-2000) no sudoeste Ludwigshafen (Ludwigshafen Risco e Cardiovascular Estudo LURIC em Saúde) mostrou um aumento constante de concentração de renina de plasma com níveis decrescentes de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D, assim como um aumento semelhante em angiotensina 2 (TOMASCHITZ et al., 2010).

Outro estudo mostrou um aumento da atividade do sistema renina-angiotensina em hipertensos obesos indivíduos com baixos 25(OH)D. Além disso, outro estudo, que incluiu 375 indivíduos hipertensos e 146 indivíduos normotensos, mostrou que a variação genética no polimorfismo Fok1 do receptor de vitamina D e níveis de 25(OH)D foram associados ao plasma atividade de renina em hipertensão, uma descoberta que apoia o complexo de vitamina D-VDR como um regulador de renina em humanos (VAIDYA et al., 2011). Portanto, os análogos de vitamina D têm sido sugeridos para ser usado como inibidor de renina semelhante à ECA inibidores e ARBs para pacientes com hiperreninemia, que pode beneficiar pacientes com síndrome metabólica e/ou hipertensão.

Um estudo prospectivo adicional do banco de dados do Sistema Integrado Intermediário de Saúde de 41.504 pacientes têm mostrado uma associação entre deficiência de vitamina D e um aumento na prevalência de DM, HTN, hiperlipidemia e doença vascular periférica (DVP) bem como com morte por acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, doença coronária, doença arterial/ enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e seu composto (ANDERSON et al., 2010). Também, o soro baixo 25(OH)D foi

identificado como casualmente associado ao aumento do risco de CVD na base dos critérios de causalidade de Hill em um sistema biológico (WEYLAND et al., 2014).

Ainda, Heston et al. (2010) encontraram um alto prevalência de hipovitaminose D em indivíduos com doenças cardiovasculares, ou seja, doenças coronárias e insuficiência cardíaca, após controle por idade, raça e sexo, usando dados da NHANES 2001-2004. Bem como, de acordo com um estudo realizado por Zittermann, Schleithoff e Koerfer (2006), com vários grupos de pacientes portadores de insuficiência cardíaca, avaliando e quantificando os níveis de 25-hidroxicolecalciferol, foi verificado que, com apenas a exceção de um grupo de pacientes, todos os outros demonstraram concentrações médicas abaixo de 50nmol/l, sendo classificados em uma escala de deficiência ou insuficiência de vitamina D.

Em um país multicêntrico estudo de coorte avaliando pacientes admitidos com síndrome coronariana (SCA), cerca de 95% dos pacientes relataram ter baixos níveis de vitamina D (LEE et al., 2011). Em um estudo de controle de casos (n = 240), Roy et al. relataram que a deficiência grave de vitamina D estava associada com risco aumentado de infarto agudo do miocárdio após ajuste para fatores de risco (ROY et al., 2015).

Em um grande estudo prospectivo baixos níveis de vitamina D foram associados ao aumento do risco de doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio e morte prematura durante 9 anos de acompanhamento (BRØNDUM-JACOBSEN et al., 2012). Além disso, em um meta-análise de 18 estudos, baixos níveis de vitamina D foram descobriu ter um risco aumentado de doença cardíaca isquêmica e morte prematura (BRØNDUM-JACOBSEN et al., 2012).

Em um estudo de coorte prospectivo de 3258 pacientes no sudoeste da Alemanha (Cardiac Center Ludwigshafen) com um acompanhamento mediano de 7,7 anos mostrou que o baixo teor de vitaminas O nível D está independentemente associado a causas mais elevadas mortalidade e mortalidade cardiovascular (DOBNIG et al., 2008). Além disso, no Estudo Longitudinal Uppsala de Adultos Homens de 1194 homens idosos, tanto de soro baixo como alto 25(OH)D foram associados ao aumento do risco de mortalidade geral e câncer, no entanto, apenas um nível baixo foi associado à mortalidade cardiovascular (MICHAËLSSON et al., 2010).

Um estudo realizado por Wang, et al. (2008) com 1739 pacientes de idade média entre 59 anos, durante cinco anos, verificando que aqueles com níveis de 25(OH)D <15ng/mL apresentaram um risco relativo para a ocorrência de eventos cardiovasculares de 1,62, quando comparados com aqueles em que os níveis > 15 ng/mL, mesmo após ajustes para fatores de riscos convencionais. Bem como, o estudo de Giovannucci (2008) que acompanhou 18225 homens, com idades entre 40- 75 anos, durante dez anos, observando que os participantes com níveis de 25(OH)D ≤15ng/mL apresentaram uma incidência de infarto do miocárdio significativamente maior do que aqueles com níveis ≥30ng/mL, com risco relativo de 2,42, após análise multivariada.

5. RESULTADO E DISCUSSÃO

A deficiência de vitamina D pode aumentar o risco de morte por eventos cardiovasculares, pois está associada ao aumento dos níveis séricos de PTH, cálcio e fósforo, entretanto, os estudos não se quedaram conclusivos, e ainda precisam de um amadurecimento científico e de mais pesquisas relacionadas ao tema.

É possível perceber uma associação entre a vitamina D e a pressão sanguínea. Também demonstraram uma associação inversa entre a vitamina D e o risco de incidentes hipertensão

Há provas acumuladas para a associação entre a vitamina D e a pressão sanguínea. Uma análise anterior do NHANES III 1988-1994 de 12.644 participantes com idade > 20 anos mostrou uma associação inversa entre nível de vitamina D e pressão sanguínea.

Resultados similares foram obtidos da análise de NHANES 2003-2006 de 7228 participantes, a Família de Aterosclerose de Resistência à Insulina Estudo (IReSFS), e o Kaiser Permanente Southern Plano de saúde da Califórnia (BHANDARI et al., 2011). Forman e colegas também demonstraram uma associação inversa entre a vitamina D e o risco de incidentes hipertensão de dois estudos de coorte prospectivos incluindo 613 (seguidos por 4-8 anos) e 38.388 (seguidos por 16-18 anos) homens dos Profissionais da Saúde.

Estudos mundiais também demonstraram uma associação desse tipo. Em um estudo transversal de 833 homens em Uppsala (centro da Suécia), três vezes mais

alta prevalência de hipertensão confirmada foi encontrada em participantes com níveis de 25(OH)D < 37,5 nmol/L (BURGAZ et al., 2011). Além disso, uma análise transversal de 1460 participantes em Xangai mostrou alta prevalência de vitamina D deficiência (55,8%) em chineses de meia idade e idosos homens (DORJGOCHOO et al., 2012). Em adolescentes (13-15 anos de idade), um estudo de 1441 Os peruanos mostraram uma associação inversa entre deficiência de vitamina D e pressão sanguínea, que pode predispor o risco de HTN mais tarde na vida adulta (TOMAINO et al., 2015).

Ainda, vários estudos têm demonstrado a relação entre a vitamina D e a hipertensão resistente. Em um estudo de 150 pacientes, foi associado um nível inferior de vitamina D com hipertensão resistente (BELEN et al., 2016). Além disso, em um estudo de pacientes com hipertensão resistente que foi submetido a uma denervação simpática renal (RD), baixa vitamina D foi associada a uma diminuição do sangue sistólico resposta de pressão ao RD. O acidente vascular encefálico (AVC) é a mais devastadora das condições neurológicas que podem causar deficiência física e até mesmo a morte. As evidências acumuladas sugerem que a deficiência de vitamina D está associada ao aumento risco de CVA. Os mecanismos subjacentes têm sido largamente atribuída à associação da vitamina D com fatores de risco cardiovascular, tais como hipertensão e DM. Além disso, estudos epidemiológicos sugeriram que a deficiência de vitamina D é um fator de risco independente para o CVA (PILZ et al., 2011)

É atribuído como fator para o desenvolvimento da hipertensão resistente causas como a obesidade e excesso de tecido adiposo, bem como o hiperaldosteronismo. A baixa vitamina D estava ligada à hipertensão resistente secundário ao aumento da adiposidade e distúrbios metabólicos, incluindo a resistência à insulina. Além disso, a deficiência de vitamina D se associa ao aumento dos níveis de aldosterona.

A hipertensão resistente é um fator cada vez mais comum e considerado como um forte fator de risco de doença cardiovascular. É definido como qualquer pressão arterial acima da meta, apesar da adesão a três agentes anti-hipertensivos, incluindo um diurético, com doses ótimas ou o uso de pelo menos quatro agentes anti-hipertensivos, independentemente do nível de pressão arterial.

Em uma análise de NHANES III 1988 a 1994, a baixa vitamina D foi associada à cardiovascular (CVD) selecionando os fatores de risco de CVD, incluindo diabetes

mellitus (DM), obesidade e hipertrigliceridemia. Em um estudo prospectivo de casos-controle aninhados entre 1993 e 1999 de 18.225 homens americanos (Saúde Estudo de Acompanhamento de Profissionais), o baixo teor de vitamina D foi associado a um maior risco de infarto do miocárdio em comparação com suficiente 25(OH)D após multivariada ajustada.

Mesmo com a comprovação e evidências demonstradas sobre os benefícios da suplementação da vitamina D para pacientes portadores de doenças cardiovasculares, ainda se busca por mais ensaios clínicos e de estudos a nível de pacientes, não sendo devidamente e comprovadamente atestados, estando ainda em fase de estudos observacionais, de acordo com parâmetros não mensurados entre a relação do nível de concentração de vitamina D no organismo e o risco de doenças cardiovasculares.

Contudo, podemos encontrar algumas divergências de estudos que apontam sobre os benefícios da farmacologia da vitamina D em relação ao risco de doenças cardíacas e a mortalidade decorrente da mesma doença. O surgimento de dúvidas está vinculado pelo fato de serem estudos observacionais e ainda pequenos ensaios clínicos, o que é apontado como uma necessidade de melhores comprovações da relação entre a deficiência e da insuficiência de vitamina D para prever a mortalidade de doenças cardíacas.

Sabendo que os adultos mais velhos correm maior risco de deficiência de vitamina D, em grande parte devido à redução da ingestão de vitamina D e à diminuição da síntese cutânea. Além do esqueleto saúde, ligam a deficiência de vitamina D a doenças cardiovasculares e hipertensão arterial em pacientes mais velhos. O avanço da idade está associado ao aumento das doenças cardiovasculares devido a disfunções endoteliais vasculares, conforme indicado pela diminuição da periferia e a dilatação arterial dependente do endotélio.

Os mecanismos que sustentam esta associação têm sido atribuídos principalmente às reduções na síntese de óxido nítrico e ao aumento do estresse oxidativo com o envelhecimento. Além disso, o avanço da idade está associado à redução conformidade das paredes dos vasos sanguíneos e aumento da incidência de hipertensão. A deficiência de vitamina D tem sido encontrado para modular a função endotelial vascular com envelhecimento e, portanto, aumentar a incidência de hipertensão (BOUCHER, 2012).

Em um estudo conduzido por Kestenbaum et al., (2011) 2312 participantes mais velhos (≥ 65 anos) sem doença cardiovascular na linha de base foram seguidos por um período médio de 14 anos. Seus resultados mostraram que a baixa 25(OH)D foi associada a doenças cardiovasculares incidentes e mortalidade. Além disso, em um estudo transversal realizado por Dorjgochoo et al., baixos níveis 25(OH)D foram associados com hipertensão entre os adultos mais velhos (DORJGOCHOO et al., 2012). (MANCIA et al., 2013).

Em um estudo conduzido por Sun et al. (2012) níveis baixos de vitamina D foram associados ao aumento do risco de desenvolvimento de CVA em comparação com o alto níveis. Nas Razões para os níveis geográficos e raciais Diferenças no estudo do AVC (REGARDS), a deficiência de vitamina D foi considerada como um fator de risco para o AVC incidente sem relação com a raça. Além disso, o nível de vitamina D era considerado como um preditor de ambas as severidades na admissão e resultado funcional favorável em pacientes com AVC isquêmico. (JUDD et al., 2016).

Todavia, a associação inversa linear entre 25(OH)D e o risco de CVD, e alguns benefícios da suplementação de vitamina D na insuficiência cardíaca, ela não mostra benefícios em infarto do miocárdio. Com a associação comprovada entre vitamina D e hipertensão, pesquisa-se para ver se a suplementação de vitamina D ajudaria no tratamento da hipertensão. Entretanto, diferentes resultados e recomendações surgem com relação a isto.

Alguns estudos têm mostrado alguns resultados benéficos com a vitamina D suplementação na redução da pressão arterial em pacientes com baixos níveis básicos de vitamina. Em um estudo de 112 pacientes realizado na Dinamarca, um estudo de 20 semanas de fornecimento de 3000 IU de colecalciferol no inverno resultou em uma redução não significativa de 3/1 mmHg, no entanto, foram obtidos resultados significativos em pacientes com linha de base baixa 25(OH)D (< 32 ng/ml) de 4/3 mmHg (LARSEN et al., 2012).

Além disso, dois sistemas revisões e meta-análises atribuíram a inconsistência em evidência sobre o efeito da suplementação de vitamina D sobre a pressão arterial à heterogeneidade no projeto do estudo (UPALA et al., 2016). Entretanto, em uma randomização mendeliana Rodriguez et al. (2016) encontraram uma evidência genética que o aumento das concentrações de vitamina D está associado de forma causal à redução da pressão arterial e ao risco de hipertensão.

No entanto, em uma escala pequena e recente, a ensaio clínico, uma única dose de 6 UI de Cholecalciferol em lactação A injeção intramuscular (IM) foi associada a uma melhoria significativa no resultado do AVC após três meses (SHUBA & PRAKASH, 2017). Esperamos que a Vitamina D e O ensaio do Omega-3 (VITAL) lançaria alguma luz sobre a papel da suplementação de vitamina D na redução de eventos cardiovasculares, incluindo o AVC (ARUNA & JOANN, 2016).

Entretanto, apesar das divergências, vê-se que a vitamina D exerce efeitos positivos sobre o risco de doenças cardíacas, e embora ainda se tenha pesquisas, apenas em nível laboratorial e em observações, é possível constatar que a deficiência de vitamina D está relacionada com o risco de doenças cardíacas, se apresentando como uma contribuição importante no âmbito científico.

Com as evidências acima mencionadas, as inconsistências entre os diferentes resultados apresentados por pesquisadores, poderiam ser devidas às diferenças nos preparados de vitamina D, duração do acompanhamento, conformidade do paciente com os medicamentos, diferenças em características básicas das populações estudadas, tamanho da amostra e a heterogeneidade metabólica entre os incluídos pacientes. Portanto, há um apelo mundial para um maior ensaio de controle randomizado.

Sendo assim, entre as pesquisas realizadas para compreender a deficiência da vitamina D e o risco de doenças cardiovasculares, não se apresenta tais dúvidas e divergências, enquanto autores como (citar um autor aqui), evidenciaram em seus estudos, entre ensaios clínicos e modelos laboratoriais, que a deficiência e a insuficiência de vitamina D estão relacionados com o risco de doenças cardíacas e também pela mortalidade relacionada pela mesma doença, além indicarem que a suplementação de vitamina D ativa os receptores de absorção e reduz os níveis séricos, a formação de placas de ateroma e melhora a modulação de agentes inflamatórios, conseqüentemente atenuando a aterosclerose e reduzindo o risco de eventos cardiovasculares.

6. CONCLUSÃO

Com alta prevalência global, a deficiência de vitamina D não é raro. Está associado a problemas adversos relacionados à saúde. As evidências atuais sugerem um risco maior de doenças cardiovasculares e fatores de risco com menor níveis de vitamina D. Além disso, níveis baixos de vitamina D estão associados à hipertensão e níveis mais altos de vitamina D e mortalidade por todas as causas. O benefício da suplementação com vitamina D para amenizar os principais problemas cardiovasculares doenças e hipertensão estão em conflito com muitos vieses confusos. Portanto, são necessários ensaios clínicos aleatórios maiores para explorar os benefícios de suplemento de vitamina D, o que reduziria pelo menos o impacto de tão altos problemas de saúde.

Os CVDs continuam sendo a principal causa de mortalidade em vários países do mundo. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, assim como seus fatores de risco, é essencial para o planejamento de estratégias de prevenção e tratamento. Nos últimos anos, muitos estudos mostraram uma relação entre deficiência de vitamina D e DCV, com uma influência direta no prognóstico. Com base no entendimento desta associação, o foco dos pesquisadores tem sido a correção da deficiência de vitamina com o objetivo de prevenir doenças e melhorar o prognóstico de doenças estabelecidas. Entretanto, ainda não existem dados consistentes para recomendar a reposição de vitamina D no contexto de doenças cardíacas.

Um ponto que merece atenção é a ampla variação mundial na prevalência da deficiência de vitamina D. Como a síntese endógena de vitamina D depende da exposição solar, que por sua vez varia de acordo com a latitude, talvez o nível de referência para a vitamina D sérica também difira entre os países dependendo da exposição à luz solar. Não está claro se a decepção dos resultados dos estudos com suplementação de vitamina D é devida a uma incapacidade da vitamina em exercer efeitos sobre doenças estabelecidas, ou o uso de doses inadequadas de suplementação. É importante entender as doses necessárias para manter os níveis séricos de vitamina D acima do nível desejado, bem como as medições em série de 25-hidroxivitamina D com o objetivo de manter níveis adequados desta vitamina durante toda a duração do acompanhamento.

Com alta prevalência global, a deficiência de vitamina D não é incomum. Ela está associada a problemas adversos relacionados à saúde. As evidências atuais sugerem um maior risco de doenças cardiovasculares e fatores de risco com níveis mais baixos de vitamina D. Além disso, baixa vitamina D está associada à hipertensão e maior mortalidade cardiovascular e de todas as causas. O benefício da suplementação com vitamina D para amenizar as principais doenças cardiovasculares adversas e a hipertensão estão em conflito com muitos preconceitos confusos. Portanto, são necessários testes clínicos aleatórios maiores para explorar os benefícios da suplementação com vitamina D, o que reduziria pelo menos o impacto de tão altos problemas de saúde

REFERÊNCIAS

- ABBASI F, et al. **Relationship among 25-hydroxyvitamin D concentrations, insulin action, and cardiovascular disease risk in patients with essential hypertension.** Am J Hypertens. 2015;28:266–72.
- AMER M, QAYYUM R. **Relationship between 25-hydroxyvitamin D and all-cause and cardiovascular disease mortality.** Am J Med. 2013;126:509–14.
- ANDERSEN LB, et al. **Vitamin D depletion aggravates hypertension and target-organ damage.** J Am Heart Assoc. 2015;4:1–11.
- ANDERSON JL, et al. **Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population.** Am J Cardiol. 2010;106:963–8.
- ARAÚJO, Ivo Mendes de. **Deficiência de vitamina d e mortalidade cardíaca na doença renal crônica: revisão integrativa.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.
- ARGACHA J, et al. **Vitamin D deficiency-induced hypertension is associated with vascular oxidative stress and altered heart gene expression.** J Cardiovasc Pharmacol. 2011;58:65–71.
- ARUNA DP, JOANN EM. **Update on the vitamin D and omega-3 trial (VITAL).** J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;155:252–6.
- BEVERIDGE LA, et al. **Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data.** JAMA Intern Med. 2015;175:745–54.
- BHANDARI S, et al. **25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates.** J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13:170–7.
- BOUCHER BJ. **The problems of vitamin d insufficiency in older people.** Aging Dis. 2012;3:313–29.
- BRØNDUM-JACOBSEN P, BENN M, JENSEN GB, NORDESTGAARD BG. **25-Hydroxyvitamin D levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death,** Arter. Thromb Vasc Biol. 2012;32:2794–802.
- BURGAZ A, et al. **Confirmed hypertension and plasma 25(OH)D concentrations amongst elderly men.** J Intern Med. 2011;263:211–8.
- CASTRO, Luiz Claudio Gonçalves. **O sistema endocrinológico vitamina D.** Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, vol.55, nº.8, nov. 2011.
- CORREIA, Joana Alexandra Leitão. **Efeitos da vitamina D na fisiopatologia das doenças cardiovasculares.** Monografia (Ciências da Nutrição e Alimentação) – Universidade do Porto, Porto, 2010.

COZZOLINO M, et al. **Vitamin D receptor activation and prevention of arterial ageing.** Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012;22:547–52.

DOBNIG H, et al. **Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality.** Arch Intern Med. 2008;168:1340–9.

DORJGOCHOO T, et al. **Circulating 25-hydroxyvitamin D levels in relation to blood pressure parameters and hypertension in the shanghai Women's and Men's health studies.** Br J Nutr. 2012;108:449–58.

ENVERNIZE, Ana Paula Dândaro. **Vitamina d e insuficiência cardíaca: uma revisão de literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso (Especialista em Nutrição) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

GIOVANNUCCI, E.; et al. **25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study.** Arch Intern Med., 168(11):1174-80, 2008.

HESTON TF. **Hypovitaminosis D in hypertension.** South Med J. 2010;103:723–4.

HOLICK, M. F. **Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis.** The American Journal of Clinical Nutrition, Bethesda, v. 79, n. 5, p. 362-371, 2004.

KESTENBAUM B, et al. **Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults.** J Am Coll Cardiol. 2011;58:1433–41.

KRATZ, Daniela Barbosa; SILVA, Giancarlos Soares e; TENFEN, Adrielli. **Deficiência de vitamina D (25OH) e seu impacto na qualidade de vida: uma revisão de literatura.** Revista Brasileira de Análises Clínicas, 2018. Disponível em :<http://www.rbac.org.br/artigos/deficiencia-de-vitamina-d-250h-e-seu-impacto-na-qualidade-de-vida-uma-revisao-de-literatura/>. Acesso em: 05 jul. 2021.

KUMAR N, CALHOUN D, DUDENBOSTEL T. **Management of patients with resistant hypertension: current treatment options.** Integr Blood Press Control. 2013;6:139–51.

LARSEN T, MOSE FH, BECH JN, HANSEN AB, PEDERSEN EB. **Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial.** Am J Hypertens. 2012;25:1215–22.

LAVIE CJ, LEE JH, MILANI RV. **Vitamin D and Cardiovascular disease: will it live up to its hype?** J Am Coll Cardiol. 2011;58:1547–56.

LEE JH, GADI R, SPERTUS JA, TANG F, O'KEEFE JH. **Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction.** Am J Cardiol. 2011;107:1636–8. 48.

MAGALHÃES, L.P; et al. **Predictive Factors of One-Year Mortality in a Cohort of Patients Undergoing Urgent-Start Hemodialysis.** PLOS ONE, 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0167895>. Acesso em: 05 jul. 2021.

MANCIA G, et al. **Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).** J Hypertens. 2013;31:1281–357.

MICHAËLSSON K, et al. **Plasma vitamin D and mortality in older men: a communitybased prospective cohort study.** Am J Clin Nutr. 2010;92:841–8.

MILAZZO V, DE METRIO M, COSENTINO N, MARENZI G, TREMOLI E. **Vitamin D and acute myocardial infarction.** World J Cardiol. 2017;9:14–20.

NEVES, Úrsula. **As dez principais causas de morte no mundo.** PEBMED, 2019. Disponível em: <https://pebmed.com.br/as-dez-principais-causas-de-morte-no-mundo/>. Acesso em: 05 jul. 2021.

NI W, WATTS SW, NG M, CHEN S, GLENN DJ, GARDNER DG. **Elimination of vitamin D receptor in vascular endothelial cells alters vascular function.** Hypertension. 2014;64:1290–8. 59.

OPAS. **Organização Pan-Americana de Saúde. Doenças cardiovasculares.** 2017. Disponível em https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096. Acesso em: 05 jul. 2021.

PARIKH, C.; et al. **Vitamin D and Clinical Outcomes in Dialysis.** Semin Dial, 28(6), p.604-609, 2015.

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

PILZ S, et al. **Vitamin D, cardiovascular disease and mortality.** Clin Endocrinol (Oxf). 2011;75:575–84.

RAFAELLI, Rafael Augusto; et al. **Influência da vitamina D nas doenças endocrinometabólicas.** Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 36, n. 1, supl, p. 333-348, ago. 2015.

RODRIGUEZ AJ, SCOTT D, SRIKANTH V, EBELING P. **Effect of vitamin D supplementation on measures of arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84:645–57.

ROY A, LAKSHMY R, TARIK M, TANDON N, REDDY KS, PRABHAKARAN D. **Independent association of severe vitamin D deficiency as a risk of acute myocardial infarction in Indians.** Indian Heart J. 2015;67:27–32.

SCHÖTTKER B, et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ*. 2014;348:1–15.77.

SCRAGG R, et al. **Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial.** *JAMA Cardiol.* 2017;2:608–16. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0175>. Acesso em: 05 jul. 2021.

SCRAGG R, et al. **Long-term high-dose vitamin D3 supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial.** *Hypertension*. 2014;64:725–31.

SHARDLOW, Adam; et al. **Associations of fibroblast growth factor 23, vitamin D and parathyroid hormone with 5-year outcomes in a prospective primary care cohort of people with chronic kidney disease stage 3.** Shardlow A, et al. *BMJ Open* 2017;7: e016528.

SHUBA N, PRAKASH B. **Role of vitamin D in the outcome of ischemic stroke- a randomized controlled trial.** *J Clin Diagn Res*. 2017;11:CC06–10.

SKAABY T, et al. **Vitamin D status and changes in cardiovascular risk factors: a prospective study of a general population.** *Cardiology*. 2012;123:62–70.

SUN Q, PAN A, HU F, MANSON J, REXRODE KM. **25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis.** *Stroke*. 2012;43:1470–7.

TOMAINO K, et al. **Association between serum 25-Hydroxy vitamin D levels and blood pressure among adolescents in two resource-limited settings in Peru.** *Am J Hypertens*. 2015;28:1017–23.

TOMASCHITZ A, et al. **Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study.** *Clin Chim Acta*. 2010;411:1354–60.

UPALA S, SANGUANKEO A, CONGRETE S. **Effect of cholecalciferol supplementation on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis.** *Scand Cardiovasc J*. 2016;50:230–5.

VIRTANEN JK, NURMI T, VOUTILAINEN S, MURSU J, TUOMAINEN T-P. **Association of serum 25-hydroxyvitamin D with the risk of death in a general older population in Finland.** *Eur J Nutr*. 2011;50:305–12.

WANG, T.J.; et al. **Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease.** *Circulation*, 117(4):503-11, 2008.

WENG S, et al. **Vitamin D deficiency induces high blood pressure and accelerates atherosclerosis in mice.** PLoS One. 2013;8:e54625.

WEYLAND PG, GRANT WB, HOWIE-ESQUIVEL J. **Does sufficient evidence exist to support a causal association between vitamin D status and cardiovascular disease risk? An assessment using Hill's criteria for causality.** Nutrients. 2014;6:3403–30.

WU L, SUN D. **Effects of calcium plus vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** J Hum Hypertens. 2017;31:547–54.

ZANINELLI, Daniele. **Intervalos de referência da vitamina D: sociedades brasileiras fazem posicionamento oficial.** PEBMED, 2018. Disponível em <https://pebmed.com.br/intervalos-de-referencia-da-vitamina-d-sociedades-brasileiras-fazem-posicionamento-oficial/>. Acesso em: 05 jul. 2021.

ZHANG W, CHEN L, ZHANG L, XIAO M, DING J, GOLTZMAN D, MIAO D. **Administration of exogenous 1,25(OH)2D3 normalizes overactivation of the central reninangiotensin system in 1 α (OH)ase knockout mice.** Neurosci Lett. 2015;588:184–9. 58.

ZHAOA G, FORDA ES, LIB C, CROFT JB. **Serum 25-hydroxyvitamin D levels and all- cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension: the NHANES linked mortality study.** J Hypertens. 2012;30:284–9.

ZHENG, Z.; et al. **Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies.** BMC Nephrol. 2013 Sep 25;14:199.

ZITTERMANN A, et al. **Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily.** Eur Heart J. 2017;38:2279–86. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx235>. Acesso em: 05 jul. 2021.

ZITTERMANN, A. **Vitamin D in preventive medicine – are we ignoring the evidence?** Br J Nutr, v. 89, p. 552–72, 2003.

ZITTERMANN, A.; SCHLEITHOFF, S.S.; KOERFER, R. **Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: Why and what to do about it?** Heart Fail Rev, v. 11, p. 25–33, 2006.

ZOCCALI C, MALLAMACI F. **Does a vitamin D boost help in resistant hypertension control?** Hypertension. 2014;63:672–4.