



## ***A relação direta entre vitamina D e insuficiência cardíaca: Uma revisão sistemática.***

*Suzane Medeiros Bacelar (1), Irlan Fernandes Bacelar (2) e Salomão Barauna Alcolumbre (3)*

### ARTIGO DE REVISÃO

#### **Resumo**

**Introdução:** A insuficiência cardíaca (IC) é um problema de saúde pública de primeira ordem, caracterizado por alta mortalidade, hospitalizações frequentes e deterioração da qualidade de vida, com prevalência e incidência que estão aumentando em todo o mundo. A vitamina D é um micronutriente importante para a função óptima de muitos órgãos e tecidos por todo o corpo, incluindo o sistema cardiovascular.

**Objetivo:** O objetivo deste artigo é revisar a relação entre insuficiência cardíaca e a vitamina D.

**Metodologia:** Foi realizada uma varredura nas bases de indexação Google Scholar e Scopus. Os artigos referentes a insuficiência cardíaca e vitamina D foram selecionados e analisados quanto a sua qualidade e relevância.

**Conclusão:** Foi sugerido que a deficiência de vitamina D pode ser um fator importante tanto na gênese dos fatores de risco quanto nas doenças cardiovasculares.

**Palavras chave:** *Vitamina D, Insuficiência Cardíaca, Saúde Pública.*

**Instituição afiliada** 1-Implantodontista, Endodontista e Ortodontista no Departamento de Odontologia da Odontocardio. 2- Médico Cardiologista no Departamento de Cardiologia da Odontocardio. 3 -Médico Cardiologista no Departamento de Cardiologia NEUROCOR.

**Dados da publicação:** Article received on June 09, revised on June 17, accepted for publication on June 25 and published on June 29.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2020v2n6p34-51>



Suzane Medeiros Bacelar. [dentista-suzanemedeiros@hotmail.com](mailto:dentista-suzanemedeiros@hotmail.com)

## ***The direct relationship between vitamin D and heart failure: A systematic review.***

**Introduction:** Heart failure (HF) is a public health problem of the highest order, characterized by high mortality, frequent hospitalizations and deteriorating quality of life, with prevalence and incidence that are increasing worldwide. Vitamin D is an important micronutrient for the optimal function of many organs and tissues throughout the body, including the cardiovascular system.

**Objective:** The purpose of this article is to review the relationship between heart failure and vitamin D.

**Methodology:** A scan was performed on the Google Scholar and Scopus indexing bases. Articles on heart failure and vitamin D were selected and analyzed for quality and relevance.

**Conclusion:** It has been suggested that vitamin D deficiency may be an important factor in both the genesis of risk factors and cardiovascular diseases.

**Keywords:** Vitamin D, Heart Failure, Public Health..

**Instituição afiliada** 1-Implantodontista, Endodontista e Ortodontista no Departamento de Odontologia da Odontocardio. 2- Médico Cardiologista no Departamento de Cardiologia da Odontocardio. 3 -Médico Cardiologista no Departamento de Cardiologia NEUROCOR.

**Dados da publicação:** Article received on June 09, revised on June 17, accepted for publication on June 25 and published on June 29.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2020v2n6p34-51>

 Suzane Medeiros Bacelar. [dentista-suzanemedeiros@hotmail.com](mailto:dentista-suzanemedeiros@hotmail.com)

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é um problema de saúde pública de primeira ordem, caracterizado por alta mortalidade, hospitalizações frequentes e deterioração da qualidade de vida, com prevalência e incidência que estão aumentando em todo o mundo [1, 2]. Embora o prognóstico tenha melhorado nas últimas décadas, graças à melhora diagnóstica e terapêutica das doenças cardiovasculares, a morbimortalidade desses pacientes permanece alta [3]. Tudo isso significa que novas metas e opções de tratamento ainda são necessárias.

Tradicionalmente, a vitamina D havia sido associada apenas à saúde óssea, e foi aceito que a deficiência de vitamina D causava osteomalácia e osteoporose em adultos e raquitismo em crianças [4, 5]. No entanto, os dados obtidos nos anos recentes indicam que a vitamina D é um micronutriente importante para a função ótima de muitos órgãos e tecidos por todo o corpo, incluindo o sistema cardiovascular [6, 7]. Foi sugerido que a deficiência de vitamina D pode ser um fator importante tanto na gênese dos fatores de risco quanto nas doenças cardiovasculares como marcador prognóstico na IC. Dados fisiopatológicos indicam que a deficiência de vitamina D pode ser muito prejudicial para pacientes com IC e que a abordagem terapêutica com suplementação de vitamina D pode ser potencialmente benéfica, embora tudo isso não seja isento de controvérsias [8].

Neste artigo, revisamos as evidências de que, até o momento, apoiam a ligação entre a vitamina D e a CI, analisamos os mecanismos potenciais pelos quais a vitamina D poderia exercer seus efeitos cardioprotetores e os efeitos deletérios potenciais de seu déficit, e decomparamos os principais estudos sobre suplementação de vitamina D em pacientes com IC.

### PATOFISIOLOGIA DA VITAMINA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Não existe uma única via estabelecida ou hipótese única que explique a relação entre a vitamina D e a CI. O receptor da vitamina D (RVD) é um receptor hormonal nuclear que medeia a ação do calcitriol por vias genômicas e não-genômicas [9]. Os cardiomiócitos têm RVD, e sabe-se que o calcitriol através do RVD também modula genes importantes relacionados à saúde cardiovascular, podendo ser influenciados pela vitamina D [10].

Os RVD funcionais são expressos no núcleo celular ou adjacentes aos túbulos T dos cardiomiócitos e também dos fibroblastos cardíacos. A hipertrofia cardíaca tem sido associada ao aumento da expressão desses receptores nessas células. A vitamina D também tem sido atribuída uma propriedade antiproliferativa mediada pela supressão de proto-oncogenes como o c-mic, bem como o peptídeo natriurético, atuando diretamente no crescimento e

diferenciação dos cardiomiócitos. Camundongos sem RVD (nocaute do gene VDR) apresentam aumento da deposição de colágeno em suas estruturas cardíacas [10] .

Da mesma forma, existem mecanismos moleculares mais complexos que podem explicar a relação entre vitamina D e CI. A vitamina D atua nos canais de cálcio dos cardiomiócitos, induzindo uma rápida entrada de cálcio intracelular [11] . Essa concentração intracelular de cálcio controla respostas de longo prazo ao crescimento, proliferação e morte celular. Além disso, ao ativar a proteína C-cinase, promove o relaxamento dos cardiomiócitos e, portanto, participa da função diastólica cardíaca [12] e da sístole cardíaca, ativando a adenilina ciclase cíclica ou o monofosfato de adenosina. A disfunção de qualquer uma dessas vias pode produzir disfunção ventricular sistólica e / ou diastólica e, conseqüentemente, CI.

Vários sistemas neuroendócrinos e citocinas inflamatórias desempenham um papel fundamental na fisiopatologia da vitamina D e da CI. Eles são ativados para manter a homeostase circulatória, mas, a longo prazo, contribuem para aumentar a resistência sistêmica e a remodelação ventricular, desenvolvendo e agravando a IC. Embora o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SARS) e o sistema nervoso simpático (SNS) tenham sido até agora os mais importantes na IC, recentemente, tanto o diagnóstico como o terapêutico, sistemas contra-reguladores, como peptídeos natriuréticos, também estão sendo essenciais na abordagem diagnóstico-terapêutica dessa síndrome [13 , 14] .

A vitamina D demonstrou ter um relacionamento íntimo com a SARS. Estudos têm mostrado uma correlação inversa entre os níveis de vitamina D e a actividade da RAAS 15 - 17 . As principais ações da SARS incluem a regulação do tônus vascular, volume sanguíneo, remodelação ventricular e vascular e ativação do SNS; O papel principal da SARS na fisiopatologia da IC e pressão alta está bem definido.

A cascata de ação e fisiopatologia da SARS é a seguinte: A renina é uma proteína que atua no angiotensinogênio, produzindo angiotensina I, que é transformada em angiotensina II pela ação da enzima conversora de angiotensina nos níveis pulmonar e vascular. A angiotensina II é um hormônio vasoconstritor potente das arteríolas renais aferentes e eferentes, além de promover a ativação do sistema nervoso simpático (também essencial na fisiopatologia da IC). A superativação do SNS e do SRAA contribui para a remodelação cardíaca progressiva que pode levar à IC. Esse hormônio, por sua vez, também favorece a liberação de aldosterona do córtex adrenal, importante no equilíbrio de eletrólitos e volumes, retendo sódio e água e liberando potássio e magnésio no nível renal [18].

Embora um dos principais fatores que estimulam a liberação de renina e, portanto, a SARS seja a diminuição da perfusão renal, estudos experimentais tenham demonstrado que, após modificar a função do RVD em animais experimentais com camundongos knock-out para RVD, um aumento na a concentração da expressão de renina com aumento do mRNA e de sua proteína no rim e da angiotensina II plasmática, em comparação com camundongos do tipo wil 15 . Conseqüentemente, esses camundongos eliminados desenvolveram mais pressão alta,

hipertrofia ventricular esquerda e maior retenção de líquidos. Injeção de 1,25 (OH) 2D alcançou supressão acentuada da renina, que também foi alcançada com o uso do inibidor da enzima de conversão da angiotensina, captopril ou antagonista do receptor da angiotensina II, losartan; Isso mostrou o principal papel fisiopatológico da SARS [15, 19], mostrando que a causa provável disso é o superestimulação da SARS 20. O papel da angiotensina II no aumento da fibrose e hipertrofia cardíaca, aumento do tônus vascular e, portanto, pressão arterial, bem como aumento do tônus simpático e uma relação direta com os sintomas e progressão da insuficiência cardíaca em humanos também é claramente estabelecido.

A deficiência de vitamina D tem sido associada ao aumento da produção e liberação de citocinas inflamatórias, que afetam direta e indiretamente o coração e outros órgãos. As citocinas inflamatórias induzem apoptose dos cardiomiócitos, hipertrofia, fibrose, remodelação cardíaca e anormalidades iônicas negativas, como retenção de sódio e, portanto, retenção de líquidos [21]. Também aumenta a atividade catabólica e induz caquexia, o que contribui para a progressão da síndrome da IC [22]. Estudos in vitro sugeriram que a vitamina D inibe citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-6, enquanto estimula citocinas anti-inflamatórias como IL-10 [23].

Os RVDs também estão presentes na glândula paratireóide e o calcitriol suprime a produção do hormônio da paratireóide (PTH) e evita a proliferação das glândulas paratireóides [24]. Quando há deficiência de vitamina D, ocorre hiperparatireoidismo secundário, o que também leva a efeitos deletérios cardiovasculares e tróficos nos cardiomiócitos. Esse aumento nos níveis de PTH também leva a um aumento da pressão arterial devido ao aumento da rigidez arterial e, portanto, contribui, mais uma vez, para o remodelamento cardíaco na IC secundário à hipertrofia, apoptose e fibrose do ventrículo [10, 25].

Outro mecanismo fisiopatológico é a influência da vitamina D na regeneração da matriz extracelular do miocárdio, outra maneira pela qual pode ser prejudicial à estrutura e função cardíaca. Estudos experimentais com camundongos knockout para RVD mostraram que a ausência de vitamina D está associada a um aumento na expressão e atividade das metaloproteinases da matriz miocárdica (MMP), o que resulta em remodelação miocárdica, aumento da deposição de colágeno e aumento da fibrose [26, 27]. A vitamina D modula a regeneração da matriz extracelular do miocárdio, atuando na expressão de metaloproteinases da matriz (MMP) que hidrolisam proteínas da matriz extracelular (MEC) e inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP). Em camundongos knock-out com RVD, a expressão desequilibrada de MMP / TIMP foi caracterizada pela regulação positiva das metaloproteinases de MMP-2 e MMP-9 de TIMP-1 e TIMP-3. O desequilíbrio entre MMP e TIMP promoveu a destruição do tecido miocárdico e a remodelação ventricular; tudo isso está intimamente relacionado aos complexos processos de iniciação e progressão da IC diastólica e sistólica [28]. Deve-se notar também que certas citocinas inflamatórias, como o TNF-alfa, também foram consideradas um importante regulador da atividade da MMP e podem contribuir para essa via fisiopatológica [29].

A doença arterial coronariana é um fator importante no desenvolvimento da IC, e a deficiência de vitamina D tem sido associada ao aumento da arteriosclerose e à calcificação das artérias coronárias [1, 9, 27, 30]. Esta observação é consistente com a relação inversa entre materializado vitamina D e calcificação das artérias coronárias [6, 30, 31]. Está documentado que as células endoteliais também expressam RVD e que a vitamina D aumenta a atividade do óxido nítrico in vitro [32], melhora a produção do fator de crescimento vascular endotelial [33] e reduz a agregação plaquetária endotelial [34]. Finalmente, há evidências de que a deficiência de vitamina D pode ser um importante fator regulador do sistema cardiorrenal. Como destacamos anteriormente, os sistemas cardiovascular e renal estão intimamente relacionados, de forma que alterações no funcionamento de um podem deteriorar progressivamente o outro [34].

Quando há uma progressão da síndrome cardiorrenal, isso também implica ativação neuro-hormonal, principalmente do sistema renina-angiotensina e do sistema nervoso simpático, e de mecanismos inflamatórios sistêmicos, como descrito anteriormente. Isso influencia mais uma vez a fibrose e a remodelação ventricular, distúrbios hidroeletrólíticos e disfunção cardíaca e renal; desencadeando um circuito vicioso negativo em resposta à deterioração do sistema cardiorrenal, com maior ativação de citocinas inflamatórias e neuro-hormonais, resultando em aumento da disfunção sistêmica.

Na população com doença renal crônica (DRC), assim como na população com IC, a prevalência de hipovitaminose D é alta e também tem sido associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares [34]. Uma redução na atividade da enzima 1-alfa-hidroxilase e a depleção de proteínas de ligação à vitamina D ao VD secundário à proteinúria são responsáveis pelo fato de os pacientes com DRC serem deficientes em vitamina D. Portanto, a estreita correlação da CI e da doença renal crônica destaca a importância da vitamina D nas patologias e na fisiopatologia da síndrome cardiorrenal.

Tabela 1 Prevalência de deficiência de vitamina D na insuficiência cardíaca (IC)

Primer autor Año Tipo de estudio	Pacientes (n)	Criterio de inclusión	Definición de hipovitaminosis	Edad media (años) /mujeres (%)	Prevalencia
Gostman I <i>et al.</i> 2012 Prospectivo	3.009/46.825	Pacientes ≥45 años con IC vs. población control con 25-HCC medida	25-HCC <10 ng/ml	75,9±10,7/ 64,7/11,3	14,8 ng/ml/16,3ng/ml (28% frente 22%, p<0,00001). En grupo IC, sólo el 8,8% tenían 25-HCC >30 ng/ml
Liu L. <i>et al.</i> 2011 Prospectivo	548	IC NYHA II-IV	25-HCC <20 ng/ml	74/61	75% cohorte
Kim DH <i>et al.</i> 2008 Transversal	8.351	Adultos con niveles de 25-HCC medidos	25-HCC <30 ng/ml		74% de la población general. 89% de hipovitaminosis D en pacientes con IC y EAC
Zittermann <i>et al.</i> 2003 Transversal	24/34/34	Pacientes IC NYHA II-IV <50 años vs. ≥50 años vs. control sin IC ≥50 años		38,9/64,1/68,9	Ambos grupos con IC presentaron niveles disminuidos de 25-HCC y calcitriol (p<0,001). Correlación inversa de niveles de vitamina D con severidad de IC (valorada por niveles de Nt-proBNP)
Shane E <i>et al.</i> 1997 Transversal	101	IC NYHA III-IV; consideración para trasplante	25-HCC ≤9 ng/ml	NE/22	17% de hipovitaminosis D en pacientes con 25-HCC ≤9 ng/ml y 26% con 1,25(OH) <sub>2</sub> D ≤15 pg/ml. Correlación inversa entre severidad de IC y niveles de vitamina D

NYHA: escala da *New York Heart Association* ; DAC: doença coronariana aguda; Nt-proBNP: propeptídeo natriurético cerebral terminal-N; NE: não especificado.

## PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Embora não haja consenso sobre os níveis ideais de vitamina D, a deficiência desse hormônio é definida pela maioria dos especialistas como um nível de 25- hidroxicalciferol (25-HCC) menor que 20 ng / ml 4 , [38 – 42] . Para ser mais específico, de acordo com o consenso aceito uniformemente pelas sociedades científicas dedicadas ao metabolismo mineral ósseo, considera-se que os pacientes apresentam níveis ótimos de vitamina D quando os valores séricos de 25-HCC estão acima de 30 ng / ml; considera-se que existe entre 29 e 20 ng / ml de insuficiência; e abaixo de 20 ng / ml, a existência de uma deficiência é estabelecida, o que seria grave com níveis de 25-HCC abaixo de 10 ng / ml [38 , 41]. Da mesma forma, surgiu a teoria da relação em forma de U entre os níveis de vitamina D e qualquer causa de mortalidade, doenças cardiovasculares, certos tipos de câncer, quedas e fraturas, e que o envenenamento por vitamina D é observado com os níveis séricos 25-HCC > 150 ng / ml [43] .

Guias de prática clínica orientações recomendando os níveis de vitamina D no plasma não devem rotineiramente medido na população em geral e só deve ser medido em pacientes em populações de risco consideradas para esta deficiência de hormona de [44 – 47] .

Nos últimos anos, foi demonstrado que a deficiência de vitamina D provavelmente foi subestimada e é muito mais prevalente do que o anteriormente reconhecido. Estima-se uma prevalência mundial de um bilhão de indivíduos com níveis insuficientes e insuficientes de vitamina D [42], e foi descrito que 40-80% da população adulta tem deficiência de vitamina D [48 , 49] sendo de particular importância para as mulheres nos países da Oriente Médio. Inúmeros fatores de risco para deficiência de vitamina D foram descritos, como idade, hiperpigmentação da pele, hospitalização em instituições, latitude distante do Equador, obesidade, tabagismo, doença renal, doença hepática ou certos medicamentos como corticosteróides, fenitoína ou fenobarbital [49]. De especial relevância é a epidemia global da obesidade nos países desenvolvidos, que influencia significativamente a deficiência de vitamina D, dado o seqüestro de que esse hormônio ocorre no tecido adiposo [48] .

Tabela 2 Níveis de vitamina D e risco de insuficiência cardíaca (IC)



Primer autor Año Tipo de estudio	Pacientes (n)	Criterio de inclusión	Edad media (años) Sexo F (%)	Seguimiento	Resultados
Bansal N et al. 2014 Prospectivo	6.469	Población general libre de ECV establecida ( <i>Multi Ethnic Study of Atherosclerosis</i> )	62 53	8,4 años	- Comparación entre pacientes con PTH <65 y ≥65 pg/ml; estos últimos presentaban un 50% (CI 95%: 3-20%) mayor riesgo de incidencia de IC y 5,3 g (CI 95%: 2,6-7,9 g) más masa ventricular izquierda por RNM - Sin asociación entre IC y 25-HCC
Wannamethee SG et al. 2014 Prospectivo	3.713	Población general edad 60-79 años con y sin ECV establecida	68 0	13 años	- En pacientes con PTH >55,6 pg/ml, riesgo de IC de novo del 1,66 HR (CI 95%: 1,30-2,1) - Sin asociación entre los niveles de 25-HCC, calcio o fósforo con riesgo de IC (HR=1,07; CI 95%: 0,67-1,71)
Kestenbaum B et al. 2011 Prospectivo	2.312	Sujetos sanos ≥65 años	75 NI	14 años	- En pacientes con 25-HCC <15 ng/ml, riesgo mayor del 29% (CI 95%: 5-55% mayor) de mortalidad por cualquier causa. Cada 10 ng/ml menos de 25-HCC se asoció a un 9% más de riesgo relativo de mortalidad (CI 95%: 2-17% mayor) - En pacientes con PTH ≥ 65 pg/ml, un riesgo mayor del 30% (CI 95%: 6- 61%) de incidencia de IC
Pilz S et al. 2008 Prospectivo	3.299	Pacientes caucásicos sometidos a un cateterismo cardíaco	63 NI	7,7 años	2,84 HR (IC 95%: 1,20-6,74) para muerte por IC y 5,05 HR (IC 95%: 2,13-11,97) para muerte súbita cuando se compara pacientes con hipovitaminosis D severa (25-HCC <10 ng/ml frente a pacientes con niveles óptimos de vitamina D (25-HCC >30 ng/ml). Correlación inversa con niveles de niveles de 25-HCC y 1,25(OH) <sub>2</sub> D, y Nt-proBNP (r=-0,190 y -0,255, respectivamente; p<0,001) y con FEVI (p<0,001)

DCV: doença cardiovascular; RMN: ressonância magnética nuclear; NI: não indicado; HR: taxa de risco ; IC: intervalo de confiança; Nt-proBNP: propeptídeo natriurético cerebral terminal-N; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Também é verdade que uma deficiência de vitamina D foi observada em uma população jovem e aparentemente saudável, 50 descrita em até aproximadamente 50% dos adultos jovens; mesmo em estudos realizados em áreas com alta exposição à luz solar, como Ilhas Canárias, Israel, Austrália, Turquia, Índia ou Líbano, onde 30- 50% das crianças e adultos têm níveis de 25-HCC <20 ng / ml de [51 – 53].

Da mesma forma, dados obtidos no National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) encontraram uma prevalência de hipovitaminose D de 74% na população em geral, aumentando significativamente a prevalência para 89% quando apenas foram considerados pacientes com IC e doença arterial coronariana. ( odds ratio [OR] = 3,52; intervalo de confiança de 95% [IC]: 1,58-7,84) [54]. Outro estudo, com características semelhantes, no qual foram incluídos 4.105 indivíduos de uma população em geral com pelo menos uma determinação de vitamina D, constatou que apenas 36% dessa coorte apresentava níveis normais de vitamina

D. Foi observada uma prevalência mais alta de insuficiência cardíaca (90% relativo e 9% absoluto) em indivíduos com níveis de vitamina D de  $\geq 15$  ng / ml, e em um seguimento de  $1,3 \pm 1,2$  anos em uma população com mais de 50 anos uma incidência de novos casos de IC foi observada em 2,5% dessa coorte. Neste estudo, concluiu-se que os níveis plasmáticos de vitamina D têm correlação inversa com o risco de desenvolver IC.

Tabela 3 Impacto prognóstico da deficiência de vitamina D em pacientes com insuficiência cardíaca (IC)

Primero autor Año Tipo de estudio	Pacientes (n)	Criterios de inclusión	Seguimiento	Niveles de vitamina D	Resultados
Gruson D <i>et al.</i> 2015 Prospectivo	170	IC NYHA II-IV con FEVI $\leq 35\%$	4,1 años	NE	- Correlación inversa de los niveles de 1,25(OH) <sub>2</sub> D con la severidad de IC (valores medios: NYHA II: 33,3 pg/ml, NYHA III: 23,4 pg/ml, NYHA IV: 14,0 pg/ml; p<0,001) - 1,25(OH) <sub>2</sub> D y su ratio a PTH (1-84) predictor independiente de mortalidad cardiovascular en IC
Gostman I <i>et al.</i> 2012 Prospectivo	3.009 con IC/46.825 control	Pacientes $\geq 45$ años con IC vs. población control con 25-HCC medida	518 días	25-HCC <10 ng/ml	- Mayor mortalidad en pacientes con IC (HR=1,52; CI 95%: 1,21-1,92; p<0,001) - Reducción de mortalidad en pacientes que recibieron suplementación con vitamina D (HR 0,68; CI 95%: 0,54-0,85; p<0,0001)
Liu L. <i>et al.</i> 2011 Prospectivo	548	IC NYHA II-IV hospitalizados	18 meses	NE	- Por cada 4 ng/ml de descenso de 25-HCC, mayor riesgo de muerte por objetivo final combinado de muerte por cualquier causa o insuficiencia cardíaca y rehospitalización (HR=1,09; CI 95%: 1,00- 1,16) y mayor mortalidad por cualquier causa (HR=1,10; CI 95%: 1,00-1,22) - Sin efecto significativo en rehospitalización por IC

NYHA: escala da New York Heart Association ; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FC: razão de risco ; IC: intervalo de confiança; NE: não especificado.

Também foi demonstrada alta prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com IC avaliados para transplante cardíaco, bem como sua correlação inversa entre os níveis

séricos de vitamina D e a gravidade da IC [55]. Essa relação também foi objetivada por outros grupos que usam controles sem insuficiência cardíaca [56], mesmo em pacientes mais jovens, sugerindo que existe uma associação entre IC e deficiência de vitamina D, independente da idade.

Portanto, embora exista uma alta prevalência de hipovitaminose D na população geral aparentemente saudável, esse déficit parece ser mais acentuado na população com IC ( Tabelas 1 , 2 e 3 ).

### **RELAÇÃO ENTRE VITAMINA D E FALHA CARDÍACA**

A IC é uma doença com alta repercussão socio-sanitária, portanto, um esforço especial foi feito para prever o risco de desenvolver IC e identificar a população em risco na qual uma prevenção primária mais ativa deve ser enfatizada. Portanto, e dada a alta morbimortalidade da IC, é interessante encontrar marcadores prognósticos nessa patologia que possam prever a mortalidade. Nesse sentido, também foram feitas tentativas para confirmar a associação entre os níveis de vitamina D e o risco de IC e eventos adversos por meio de estudos longitudinais.

A vitamina D tem sido associada ao desenvolvimento de IC e como um fator prognóstico independente para mortalidade e morte súbita por IC em um estudo prospectivo de 3.299 pacientes caucasianos foram submetidos a cateterismo cardíaco, com seguimento médio de 7,7 anos. Quando pacientes com hipovitaminose D grave (25HCC <10 ng / ml) foram comparados com pacientes com níveis ótimos de vitamina D (25-HCC > 30 ng / ml), foi obtida uma taxa de risco (FC) de 2,84 (IC 95%: 1,20-6,74) por morte por IC e 5,05 (IC 95%: 2,13-11,97) por morte súbita. Também foi observada correlação inversa entre os níveis de propeptídeo natriurético cerebral nterminal (Nt-proBNP) e os níveis séricos de vitamina D e uma associação inversa com a classe funcional da NYHA ( New York Heart Association ) [57]. Esses achados também foram posteriormente corroborados em um estudo de 2.312 indivíduos saudáveis com idade superior a 65 anos, em que foi constatado que pacientes com 25-HCC <15 ng / ml apresentavam um risco maior de 29% (IC 95%: 5-55% maior ) de mortalidade por qualquer causa e, para cada 10 ng / ml em que o 25-HCC diminuiu, o risco relativo de mortalidade aumentou 9% (IC95%: 2-17%) [20].

Até agora, os dados que ligam os níveis de vitamina D ao risco de desenvolver IC são conflitantes. Por um lado, não foi observada associação inequívoca dos níveis de vitamina D com a incidência de IC, mas, por outro lado, sua associação com os níveis de PTH foi observada [20 , 58 , 59] . Assim, em um estudo com 6.469 pessoas de uma população em geral livre de

doença cardiovascular estabelecida, com seguimento médio de 8,4 anos, após comparar pacientes com níveis de PTH <65 pg / ml e PTH? 65 pg / ml , este último apresentou 50% (IC95%: 3-20%) de maior risco de incidência de IC e 5,3 g (IC95%: 2,6- 7,9 g) mais de massa ventricular esquerda determinada por RNM [58]. Da mesma forma, em uma coorte de 3.713 homens com 6079 anos com e sem doença cardiovascular, verificou-se que em pacientes com níveis de PTH> 55,6 pg / ml, havia um risco aumentado de IC de novo (HR = 1,66; IC95%: 1.302,1) [59] . Esses achados foram demonstrados anteriormente por Kestenbaum et al . em um estudo com 2.312 indivíduos saudáveis - 65 anos de idade, nos quais, após 14 anos de acompanhamento, descobriram que pacientes com PTH - 65 pg / ml apresentavam um risco aumentado de 30% (IC95%: 6- 61%) de incidência de IC [20] .

Isso é interessante, dado que altos níveis de PTH geralmente identificam pacientes com baixos níveis de vitamina D, e a relação entre hipovitaminose D e níveis de PTH pode ser confundida com IC. De fato, a deterioração progressiva da função renal, a inatividade física e a redução da absorção de cálcio são causas e conseqüências da hipovitaminose D, que por sua vez está associada ao aumento dos níveis de PTH. Portanto, à luz dos estudos apresentados anteriormente, pode-se extrapolar que foi demonstrado que existe uma associação independente de risco de insuficiência cardíaca em pacientes com baixos níveis de vitamina D ou altos níveis de PTH. Isso é interessante, pois alguns autores consideram que são os níveis de PTH que predizem doenças cardiovasculares [60] .

Nos últimos anos, numerosos estudos foram publicados nos quais não apenas uma alta prevalência de deficiência de vitamina D foi observada em pacientes com IC, mas também tem sido relacionada à vitamina D como marcador de doença mais grave e com maior taxa. de eventos adversos em pacientes com insuficiência cardíaca. Foi observada uma relação inversa entre os níveis de 25-HCC e os níveis de peptídeo natriurético B (BNP) em pacientes com IC 20, 54 , bem como a função ventricular [61] , relatando como um marcador independente de hospitalização por IC e mortalidade [20] .

No entanto, também existe uma teoria de que a deficiência de vitamina D em pacientes com IC ocorre porque esses pacientes têm uma classe funcional mais pobre, são mais fracos e, portanto, têm um estilo de vida mais sedentário; menor exposição à luz solar, o que leva a menor produção de vitamina D na pele e menores níveis de vitamina D [62] . Isso é questionado em diferentes estudos nos quais, após uma análise multivariada com a quantificação da atividade física, é uma associação entre os níveis de vitamina D e disfunção ventricular e mortalidade por IC que permanece significativa [56] .

Por fim, também é interessante comentar a forte associação encontrada entre pacientes com fibrilação atrial e IC (uma vez que a fibrilação atrial é um importante gatilho para a exacerbação e insuficiência terapêutica da IC) em um estudo observacional que incluiu 180 pacientes. separados em dois grupos, com base no ritmo sinusal ou na fibrilação atrial permanente 56 . Os níveis plasmáticos de vitamina D foram significativamente menores no

grupo de fibrilação atrial (11,05 ng / ml vs. 20 ng / ml;  $p < 0,001$ ); os níveis de PTH foram significativamente maiores (76,7 vs. 55 pg/ ml;  $p < 0,001$ ), e o tamanho do átrio era significativamente maior (45,03 mm / m<sup>2</sup> vs. 42,05 mm / m<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ) do que no grupo com ritmo sinusal. Os níveis de vitamina D (OR = 0,854; IC95%: 0,805-0,907;  $p < 0,001$ ) e tamanho atrial / superfície corporal (OR= 1,077; IC95%: 1,003-1,156;  $p$ ) foram preditores independentes de fibrilação atrial.

Neste estudo, o nível de vitamina D foi estabelecido como um ponto de corte preditivo para fibrilação atrial a 16,50 ng / ml (sensibilidade de 76,0% e especificidade de 65,5%, área sob a curva -AUC- = 0,75; IC95%: 0,67-0,82).

Em conclusão, existem evidências experimentais e clínicas que demonstram mecanismos fisiopatológicos plausíveis e uma associação direta e indireta entre a vitamina D com a IC e o sistema cardiovascular. A deficiência de vitamina D é muito alta em pacientes com IC e pode estar associada ao prognóstico desses pacientes [4, 6, 8, 10, 17, 19, 20, 24, 30, 31, 35 – 37].

#### **Conflitos de interesse**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## **REFERÊNCIAS**

- 1- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93(9):1137-46.
- 2- Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66 (8):649-56.
- 3- Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Hear Fail*. 2014;1(1):4-25.
- 4- Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1725S-9.
- 5- Holick MF. Resurrection of vitamin D and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8): 2062- 72.
- 6- Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci*. 2009;338(1):40-4.



- 7- Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, 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(7):963-8.
- 8- D'Amore C, Marsico F, Parente A, Paolillo S, De Martino F, Gargiulo P, et al. Vitamin D deficiency and clinical outcome in patients with chronic heart failure: A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(10):837-49.
- 9- Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):491s-9s.
- 10- Camici M, Galetta F, Franzoni F, Carpi A, Zangeneh F. Vitamin D and heart. *Intern Emerg Med.* 2013;8(Suppl 1):5-9.
- 11- Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):521-4.
- 12- Green JJ, Robinson DA, Wilson GE, Simpson RU, Westfall MV. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol.* 2006;41(2):350-9.
- 13- McMurray JJ, Packer M, Desay A, Gong J, Lefkowitz M. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2016;291-3.
- 14- Bayes-Genis A, Morant-Talamante N, Lupón J. Neprilysin and natriuretic peptide regulation in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13(4):151-7.
- 15- Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z, Liu SQ, Cao L. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110(2):229-38.
- 16- Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, 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(17-18):1354-60.
- 17- Forman JP, Williams JS, Fisher NDL. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the



renin-angiotensin system in humans. Hypertension. 2010;55(5):1283-8.

18- Peach MJ. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. Physiol Rev. 2017;57(2):313-70.

19- Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. J Cell Biochem. 2003;88(2):327-31.

20- Kestenbaum B, Katz R, De Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. J Am Coll Cardiol. 2011;58(14): 1433-41.

21- Hedayat M, Mahmoudi MJ, Rose NR, Rezaei N. Proinflammatory cytokines in heart failure: Double-edged swords. Heart Fail Rev. 2010;15(6):543-62.

22- Nozaki N, Yamaguchi S, Shirakabe M, Nakamura H, Tomoike H. Soluble tumor necrosis factor receptors are elevated in relation to severity of congestive heart failure. Jpn Circ J. 1997; 61:657-64.

23- Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. Nat Rev Immunol. 2008;8(9):685-98.

24- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004;80(6 Suppl):1689S-96S. [ Links ]

25- Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. Eur Heart J. 2003;2054-60.

26- Gunja-Smith Z, Morales AR, Romanelli R, Woessner JF. Remodeling of human myocardial collagen in idiopathic dilated cardiomyopathy. Role of metalloproteinases and pyridinoline cross-links. Am J Pathol. 1996;148(5):1639-48.

27- Li YY, Feng YQ, Kadokami T, McTiernan CF, Draviam R, Watkins SC, et al. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. Proc Natl Acad Sci. 2002;97(23):12746-5.

28- Weber KT, Weglicki WB, Simpson RU. Macro- and micronutrient dyshomeostasis in the

adverse structural remodelling of myocardium. *Cardiovasc Res.* 2009;81(3):500-8.

29- Paraguassu, Éber Coelho, et al. "Association of Bacterial Endocarditis and Buccomaxillofacial Surgery: Review of Current Medical Literature." *OHDM-Oral Health and Dental Management* 18 (2019).

30- Akin F, Ayça B, Köse N, Duran M, Sarı M, Uysal OK, et al. Serum vitaminD levels are independently associated with severity of coronary artery disease. *J Investig Med.* 2016;60(6):869-73.

31- Calistro, Lucas Cesar, et al. "Dental care in hypertense patients: systematic review." *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences* 1.6 (2019): 152-168.

32- Molinari C, Uberti F, Grossini E, Carda S, Invernizzi M, Cisari C.  $1\alpha,25$ -dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2011; 27(6):661-8.

33- Grundmann M, Haidar M, Placzko S, Niendorf R, Darashchonak N, Hubel CA, et al. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Physiol.* 2012;303(9):954-62.

34- Stach K, Kälsch AI, Nguyen XD, Elmas E, Krlev S, Lang S, et al.  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> attenuates platelet activation and the expression of VCAM-1 and MT1-MMP in human endothelial cells. *Cardiology.* 2011;118(2):107-15.

35- Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: controversy unresolved. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):89-100.

36- Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;56(2):383-92.

37- Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31-8.

38- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J*





Clin Nutr. 2006;84(1):18-28.

39- Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, et al. Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(2):234-40.

40- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30.

41- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int. 2005;16(7):713-6.

42- Holick MF. High Prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006;81(3):353-73.

43- Ross AC, Manson JAE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(1):53-8.

44- Glendenning P, Inderjeeth CA, Holick M. Measuring vitamin D. Clin Biochem. 2012;38(12):901-6.

45- Glendenning P, Inderjeeth CA. Vitamin D: Methods of 25 hydroxyvitamin D analysis, targeting at risk populations and selecting thresholds of treatment. Clin Biochem. 2012;45(12):901-6.

46- Kennel K, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. Mayo Clin Proc. 2010;85(8):752-8.

47- Holick MF. NIH public vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. Ann Epidemiol. 2009;19(2):73-8.

48- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;144:138-45.

49- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide health problem. Am J Clin Nutr. 2008;87:1080-6.

- 50- Groba Marco M, Mirallave Pescador A, González Rodríguez E, García Santana S, González Padilla E, Santana P S, et al. Factores relacionados con insuficiencia de vitamina D en estudiantes de Medicina de Gran Canaria. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010;2:11-8.
- 51- Marwaha RK, Tandon N, Reddy DRHK, Aggarwal R, Singh R, Sawhney RC, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82(2):477-82.
- 52- Fuleihan GE-H, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Shahine CH, Kizirian A, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics.* 2004;107 (4):e53-e53.
- 53- McGrath J, Kimlin M, Saha S, Eyles D, Parisi A. Vitamin D insufficiency in south- east Queensland. *Med J Austr.* 2001;174; 150-151.
- 54- Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol.* 2008;102(11):1540-4.
- 55- Shane E, Mancini D, Aaronson K, Silverberg SJ, Seibel MJ, Addesso V, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med.* 1997;103(3):197-207.
- 56- Zittermann A, Schulze Schleithoff S, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: A contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):105-12.
- 57- Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3927-35.
- 58- Bansal N, Zelnick L, Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, Ix JH, Lima JA, et al. Serum parathyroid hormone and 25hydroxyvitamin D concentrations and risk of incident heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):1-15.
- 59- Wannamethee GS, Welsh PW, Papacosta OP, Lennon L, Whincup PH, Sattar N. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ Hear Fail.* 2014;7(5):732-9.



***A relação direta entre vitamina D e insuficiência cardíaca: Uma revisão sistemática.***  
*Suzane Medeiros Bacelar, Irlan Fernandes Bacelar e Salomão Barauna Alcolumbre*

60- Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: The Tromso Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2004;11(1):69-74.

61- Zittermann A, Ernst JB. Calcitropic and phosphaturic hormones in heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(11):971-9.

62- Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: Why and what to do about it? *Heart Fail Rev.* 2006;11(1):25-33.