

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA  
CURSO DE MESTRADO

CATARINA MAGALHÃES PORTO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E RISCOS  
CARDIOVASCULAR E DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM IDOSOS**

Recife

2016

CATARINA MAGALHÃES PORTO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E RISCOS  
CARDIOVASCULAR E DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM IDOSOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Gerontologia.

**Área de concentração:** Envelhecimento e Saúde

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vera Magalhães da Silveira

**Co-orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vanessa de Lima Silva

Recife

2016

Catálogo na Fonte:  
Bibliotecária: Gláucia Cândida, CRB4-1662

P853a Porto, Catarina Magalhães.  
Associação entre deficiência de vitamina D e riscos cardiovascular e de insuficiência cardíaca em idoso / Catarina Magalhães Porto. – 2016.  
241 f.: il. ; 30 cm.

Orientadora: Vera Magalhães da Silveira.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Gerontologia. Recife, 2016.  
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Vitamina D. 2. Idoso. 3. Risco. I. Silveira, Vera Magalhães da (Orientador). II. Título.

610 CDD (23. ed.)

UFPE (CCS2016-210)



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
GERONTOLOGIA



---

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, NO DIA 31 DE MAIO DE 2016.

Aos trinta e um dias do mês de maio de dois mil e dezesseis, às oito horas, nas dependências do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, em sessão pública, teve início a defesa da Dissertação intitulada **“Risco Cardiovascular, de Insuficiência Cardíaca e Deficiência de Vitamina D em Idosos”** da aluna **CATARINA MAGALHÃES PORTO**, na área de concentração Gerontologia, sob a orientação da Profa. Dra. Vera Magalhães da Silveira e coorientadora Profa. Dra. Vanessa de Lima Silva. A mestrande cumpriu todos os demais requisitos regimentais para a obtenção do grau de Mestre em Gerontologia. A Banca Examinadora foi indicada pelo programa e homologada pela Diretoria de Pós-Graduação, através do Processo Nº. 23076.023676/2016-69 em 19/05/2016, composta pelos docentes: Profa. Dra. Vera Magalhães da Silveira (PPGERO/Orientadora), Prof. Dr. Rafael da Silveira Moreira (PPGERO - Membro Titular Interno), Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho (Depto. de Cardiologia HC/UFPE - Membro Titular Externo), Profa. Dra. Márcia Carrera Campos Leal (PPGERO - Membro Suplente Interno) e Inês Maria Remigio (Depto. de Cardiologia HC/UFPE - Membro Suplente Externo). Após cumpridas as formalidades, a candidata foi convidada a discorrer sobre o conteúdo da dissertação.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
GERONTOLOGIA



---

Concluída a explanação, a candidata foi arguida pela Banca Examinadora que, em seguida, reuniu-se para deliberar e conceder a mesma a menção da referida Dissertação, que foi a de: **“APROVADA”**. E, para constar, lavrei a presente Ata que vai por mim assinada, Secretário do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia, e pelos membros da Banca Examinadora.

Recife, 31 de maio de 2016.

**SECRETÁRIO**

Manoel Raymundo de Carvalho Neto  
SIAPE 1731938

**MESTRANDA**

Catarina Magalhães Porto

**BANCA EXAMINADORA**

Profa. Dra.Vera Magalhães da Silveira  
(PPGERO/Orientador)

Prof. Dr. Rafael da Silveira Moreira  
(PPGERO - Membro Titular Interno)

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho  
(Depto. de Cardiologia HC/UFPE - Membro Titular Externo)



**REITOR**

PROFESSOR ANÍSIO BRASILEIRO DE FREITAS DOURADO

**VICE-REITOR**

PROFESSORA FLORISBELA DE A. C. E S. CAMPOS

**PRÓ-REITORIA PARA ASSUSTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

ERNANI RODRIGUES DE CARVALHO NETO

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA**

**COORDENADORA:** PROFESSORA MÁRCIA CARRÉRA CAMPOS LEAL

**VICE-COORDENADORA:** PROFESSORA ANA PAULA DE O. MARQUES

**CORPO DOCENTE**

ADRIANA FALANGOLA BENJAMIN

ALCIDES DA SILVA DINIZ

ANA PAULA DE OLIVEIRA MARQUES

ANTÔNIO CARLOS GOMES DO ESPÍRITO SANTO

CARLA CABRAL DOS SANTOS ACCIOLY LINS

EDILSON FERNANDES SOUZA

ELIANE MARIA RIBEIRO DE VASCONCELOS

EULER ESTEVES RIBEIRO

GILSON EDMAR GONÇALVES E SILVA

ILMA KRUIZE GRANDE DE ARRUDA

ISOLDA BELO DA FONTE

MÁRCIA CARRÉRA CAMPOS LEAL

MARIA DA CONCEIÇÃO LAFAYETTE DE ALMEIDA

MARIA DAS GRAÇAS WANDERLEY DE SALES CORIOLANO

MARIA LÚCIA GURGEL DA COSTA

RAFAEL DA SILVEIRA MOREIRA

ROGÉRIO DUBOSSELARD ZIMMERMANN

VANESSA DE LIMA SILVA

VERA MAGALHÃES DA SILVEIRA

Dedico aos meus pais, Giovanni Rodrigues Porto e Maria Pureza Magalhães Porto, por toda dedicação e amor, pelos esforços, incentivos em todas as fases da minha educação, pelos ensinamentos de vida e respeito às pessoas.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me fortalecer e me instruir ao longo da vida profissional, capacitando-me no exercício da Medicina, assim como neste Mestrado.

A meu esposo Emerson Fernando Mendes Paes Barreto, por todo apoio e colaboração em todas as fases deste Mestrado.

A meu irmão Wilson Magalhães Porto, por sempre me apoiar e pela inestimável ajuda na correção desta Dissertação.

Ao meu irmão Marlos Magalhães Porto, pela grande ajuda para elaboração da aula para a defesa do Mestrado.

À minha irmã Helena Magalhães Porto, por todo apoio que tenho recebido.

À Professora Dra. Vera Magalhães da Silveira, orientadora e amiga, que com sua capacidade de repassar o conhecimento científico e experiência na pós-graduação, muito me auxiliou nesta Pesquisa.

À Professora Dra. Vanessa de Lima Silva, minha co-orientadora, pelo incentivo e colaboração, de importância fundamental na metodologia e elaboração desta Dissertação.

Ao Professor Dr. Brivaldo Markman Filho, pelos seus conhecimentos, entusiasmo e condução brilhantes na Cardiologia do HC-UFPE e pela disponibilidade em participar da Banca Examinadora.

Ao Professor Dr. Rafael da Silveira Moreira, pela dedicação e profissionalismo como professor do Mestrado, assim como pela disponibilidade em participar da Banca Examinadora.

À Professora Doutora Márcia Carréra Campos Leal, pelo aprendizado em sala de aula e pela dedicação e esforço na criação do Mestrado de Gerontologia, assim como pelo ambiente acolhedor com o qual proporcionou a todos os alunos deste Curso, e por aceitar participar da Banca Examinadora.

À Doutora Inês Remígio, pela dedicação e amor à Cardiologia, assim como pela Coordenação do Setor de Ergometria-HC e também pela disponibilidade em participar da Banca Examinadora.

À Professora Doutora Ana Paula de Oliveira Marques, pelo aprendizado nas aulas do Curso do Mestrado e por toda dedicação à criação e aprimoramento do Mestrado de Gerontologia.

Ao Professor Ítalo Rachid, que nas suas aulas de Fisiologia Hormonal, tanto me incentivou nos estudos sobre a Vitamina D.

Aos meus Professores da Cardiologia, Prof. Dr Edgar Guimarães Victor, Prof. Dr. Éfrem de Aguiar Maranhão que muito contribuíram e me inspiraram no meu aprendizado e nesta Especialidade tão querida.

À amiga Rita de Cássia Hoffmann Leão, pelo apoio, amizade, coleguismo e grande auxílio nesta Dissertação.

Ao amigo Dr. João Soares, pelo seu empenho na realização dos exames laboratoriais dos pacientes no Hospital das Clínicas e no Hospital Agamenom Magalhães.

À amiga Dra. Rosário Monteiro, pelo apoio do Laboratório do Hospital das Clínicas.

Ao Professor Lair Ribeiro, por sua sabedoria e conhecimentos ministrados nas aulas sobre a Vitamina D.

Aos colegas cardiologistas do Setor de Ecocardiografia do HC-UFPE, Dra. Mônica Chaves, Dra Ana Elizabete e Dra Eveline Calado que foram de extrema importância na avaliação dos pacientes desta Pesquisa.

À Priscila Gonçalves da Silva, pela grande e fundamental ajuda na análise estatística.

À Viviane de Paula, amiga e Secretária Executiva da Cardiologia-HC-UFPE, pela relevante ajuda na formatação desta Dissertação.

À Profa. Vânia Pinheiro e Mércia Araújo, pela solicitude no encaminhamento do projeto inicial para aprovação.

À Hilda Tahim, Weine Bezerra e à Luciana Paula da Silva Gonzaga, pelo apoio aos pacientes presentes nesta Pesquisa.

Ao professor Dr. Francisco Bandeira pelo apoio inicial ao Projeto desta Pesquisa.

Aos meus pacientes do Ambulatório de Cardiologia do HC-UFPE e do NAI, cujos dados dos prontuários me permitiram realizar este Estudo.

A minha sobrinha Cecília Magalhães Porto Lira, pela revisão e tradução da língua inglesa.

A bibliotecária Sandra Maria Neri Santiago, pela formatação da dissertação conforme as Normas da ABNT.

Aos colegas e amigos do PPGERO, pela boa convivência, aprendizado e companheirismo ao longo de todo o Curso do Mestrado.

Aos amigos do Núcleo de Atenção ao Idoso, especialmente a Mário Roberto Agostinho da Silva, por todo carinho, organização e habilidade na coordenação do NAI, pelo acolhimento e incentivo à pesquisa científica.

Ao secretário do PPGERO, Manoel Raymundo de Carvalho Neto, pelo apoio, boa vontade e dedicação aos alunos, de grande importância em todo o Curso.

Aos professores do PPGERO, por transmitirem entusiasmo, dinamismo e profissionalismo em várias áreas na Gerontologia e pelo ambiente acolhedor que proporcionam aos alunos do Mestrado.

A todos do NAI/UFPE, servidores, terceirizados, estagiários e estudantes da graduação de Medicina e de Enfermagem, por toda ajuda e apoio nos atendimentos.

Muito obrigada!!!

"Não é preciso ter pressa. A impaciência acelera o envelhecimento, eleva a pressão arterial e apressa a morte. Tudo chega a seu tempo" (TANIGUCHI, 2016).

## RESUMO

Avaliar associação de deficiência de vitamina D com risco cardiovascular e risco de insuficiência cardíaca em idosos atendidos em ambulatório de cardiologia. Estudo de corte transversal com abordagem analítica. Foram coletados dados de prontuários de pacientes com idade a partir dos 60 anos, no Núcleo de Atenção ao Idoso e no ambulatório de cardiologia, do Hospital das Clínicas da UFPE do período de agosto a novembro de 2015. As variáveis dependentes (Sheffield e o risco de insuficiência cardíaca avaliado pelo questionário ABC), e a independente, a deficiência de vitamina D. A idade, sexo, escolaridade, etnia, hipertensão, diabetes mellitus, hipotireoidismo, insuficiência renal, demência, acidente vascular cerebral, dislipidemia, depressão, tabagismo, etilismo, obesidade, andropausa, arritmia cardíaca foram consideradas intervenientes. Na análise dos dados, para testar a associação entre as variáveis foram empregados o teste Qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher. Na análise logística multivariada admitiu-se ponto de corte  $p\text{-valor} \leq 0,20$ , fornecido pela análise bivariada. No modelo de regressão logística foi utilizado o método stepwise. Para análise da significância das variáveis foi feita utilizando-se o teste Wald e para a associação entre o risco cardiovascular e o de insuficiência cardíaca foi utilizado o teste Qui-quadrado. Dentre os 137 idosos, mulheres (75,9%), sobrepeso (48,2%) ou obesidade (30,6%); aumento do índice cintura/quadril (88,3%) e dislipidemia (94,2%). Identificou-se 91,2% hipertensos; 35,0% com doença coronariana definida ou possível e 27,7% com arritmia cardíaca ou hipertrofia de ventrículo esquerdo. 65% dos idosos tinham deficiência de vitamina D, com maiores riscos: sexo masculino (OR: 3,94; IC 95%=1,41-11,04;  $p=0,006$ ), faixa etária  $\leq 70$  anos (OR:2,06; IC 95% =1,01-4,20;  $p=0,04$ ); tabagistas (OR: 5,0; IC95% =2,02-12,34;  $p=0,000$ ); obesos (OR: 8,19; IC95%=2,71-24,78;  $p=0,000$ ); diabéticos (OR: 3,39; IC 95%=1,50-7,64;  $p=0,002$ ), com pontuação compatível com demência (OR: 4,79; IC 95% =1,56-14,66;  $p= 0,003$ ); depressão (OR: 2,679; IC 95% =1,155-6,214;  $p=0,02$ ), arritmia cardíaca (OR: 2,54; IC 95%=1,05-6,11;  $p=0,034$ ), doença coronariana (OR:15,34; IC 95%=4,43-53,03;  $p=0,000$ ); hipertrofia ventricular esquerda ou redução da fração de ejeção ventricular esquerda (OR: 33,44; IC95%= 4.41-253,37;  $p=0,000$ ). 56,9% dos idosos apresentaram risco aumentado de insuficiência cardíaca e 67,2% tinham alto risco cardiovascular. Houve associação entre ambos os riscos ( $p<0,001$ ). O risco de insuficiência cardíaca esteve associado

significativamente à deficiência de vitamina D (OR:4,53; IC95%=1,94-10,59; p=0,000); sexo masculino (OR: 15,32; IC 95%=3,39-69,20; p=0,000); obesidade (OR: 4,17; IC95%=1,36-12,81; p= 0,012); arritmia cardíaca (OR 3,69; IC 95% = 1,23-11,11; p=0,020). O risco cardiovascular foi fortemente associado com deficiência de vitamina D (OR: 4,53; IC95% = 1,94-10,59; p=0,000); baixa escolaridade (OR: 1,91;IC 95%=0,81-4,48; p=0,134); depressão (OR:3,22;IC95%=1,14-9,09; p=0,027) e obesidade (OR: 3,03;IC95%=0,98-9,37;p=0,054). Houve alta prevalência de deficiência de vitamina D nos idosos e forte associação entre deficiência de vitamina D e aumento dos riscos cardiovascular e de insuficiência cardíaca nesta população.

**Palavras chave:** Vitamina D. Idosos. Risco.

## ABSTRACT

To assess vitamin D deficiency associated with cardiovascular risk and risk of heart failure in elderly patients in outpatient cardiology clinics. Cross-sectional study with analytical approach. Data were obtained from files of patients older than 60, in the Care Center for Aged People and in the Cardiology Ambulatory of the Clinic Hospital of the Federal University of Pernambuco, the period from August to November 2015. The dependent variables (Sheffield and risk of heart failure as appraised by the ABC questionnaire), while the independent variable is the vitamin D deficiency. Age, gender, level of education, ethnic group, hypertension, diabetes mellitus, hypothyroidism, renal failure, dementia, stroke, dyslipidemia, cardiac arrhythmia, depression, smoking, alcoholism, obesity, andropause were intervening variables. In the data analysis, to test the association between variables were used the chi-square test of Pearson and Fisher's exact test. In multivariate logistic analysis was admitted to p-point valor  $\leq 0.20$  cut, provided by bivariate analysis. In the logistic regression model was used the stepwise method. To analyze the significance of the variables was made using the Wald test and the association between cardiovascular risk and heart failure was performed using Chi-square test. Of the 137 elderly women (75.9%), overweight (48.2%) or obese (30.6%); increasing the index waist / hip (88.3%) and lipids (94.2%). It was identified 91.2% hypertensive; 35.0% with definite or possible coronary artery disease and 27.7% with cardiac arrhythmia or left ventricular hypertrophy. 65% of the elderly were deficient in vitamin D, with higher risks: males (OR: 3.94; 95% CI = 1.41 to 11.04, p = 0.006), age  $\leq 70$  years (OR: 2.06; 95% = from 1.01 to 4.20; p = 0.05); smokers (OR: 5.0; 95% CI = 2.02 to 12.34, p = 0.000); obese (OR: 8.19, 95% CI 2.71 to 24.78; p = 0.000); diabetes (OR: 3.39; 95% CI = 1.50 to 7.64; p = 0.003), with scores compatible with dementia (OR: 4.79; 95% CI = 1.56 to 14.66; p = 0.003); depression (OR: 2.679; 95% CI = 1.155 to 6.214; p = 0.02), cardiac arrhythmia (OR: 2.54; 95% CI = 1.05 to 6.11; p = 0.045), coronary heart disease (OR: 15.34; 95% CI = 4.43 to 53.03, p = 0.000); left ventricular hypertrophy or reduced left ventricular ejection fraction (OR: 33.44; 95% CI = 4.41-253,37; p = 0.000). The sample revealed 56,9% of the aged with increased risk of heart failure and 67,2% with high cardiovascular risk. Association between both risks became clear (p < 0.001). The risk of heart failure was significantly associated with vitamin D deficiency (OR 12.19, 95% CI 4.23 - 35.16; p = 0.000); male (OR: 15.32;

95% CI = 3.39 - 69.20,  $p = 0.000$ ); obese (OR: 4.17, 95% CI 1.36- 12.81;  $p = 0.012$ ); cardiac arrhythmia (OR 3.69, 95% CI = 1.23 to 11.11,  $p = 0.020$ ). Cardiovascular risk was strongly associated with vitamin D deficiency (OR: 4.53, 95% CI 1.94 - 10.59;  $p = 0.000$ ); low educational level (OR: 1.91; 95% CI = 0.81- 4.48;  $p = 0.134$ ); depression (OR: 3.22; 95% CI = 1.14 - 9.09;  $p = 0.027$ ) and obesity (OR: 3.03; 95% CI = 0.98 - 9.37;  $p = 0.054$ ). There was a high prevalence of vitamin D deficiency in the elderly and strong association between vitamin D deficiency and increased cardiovascular risk and heart failure in this population.

**Keywords:** Vitamin D. Elderly. Risk.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> –	Representação esquemática da síntese e metabolismo da vitamina D para a função esquelética e não esquelética .....	92
<b>Quadro 1</b> –	Caracterização da variável independente .....	134
<b>Quadro 2</b> –	Caracterização da variáveis dependentes .....	134
<b>Quadro 3</b> –	Caracterização da variáveis intervenientes .....	135
<b>Quadro 4</b> –	Pressão arterial sistólica .....	140
<b>Quadro 5</b> –	Pontuação atribuída segundo concentração de colesterol total .....	141
<b>Quadro 6</b> –	Pontuação atribuída segundo concentração de colesterol HDL .....	141
<b>Quadro 7</b> –	Pontuação atribuída segundo parâmetros do idoso .....	141
<b>Quadro 8</b> –	Pontuação atribuída a cada parâmetro do idoso, para cálculo do risco de insuficiência cardíaca (ABC Heart Failure) .....	142
<b>Quadro 9</b> –	Conversão da pontuação do ABC em classificação e percentual do risco de insuficiência cardíaca .....	143
<b>Gráfico 1</b> –	Distribuição das classes de concentração de vitamina D dos idosos–NAI, Hospital das Clínicas, Recife-2015 .....	147

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Distribuição das características sociodemográficas dos idosos – NAI, Hospital das Clínicas, Recife – 2015 .....	145
<b>Tabela 2</b> – Distribuição de frequência de fatores de risco para doença cardiovascular e doenças prévias dos idosos – NAI, Hospital das Clínicas, Recife – 2015 – 2015 .....	146
<b>Tabela 3</b> – Associação de variáveis sociodemográficas e clínicas com concentração de Vitamina D – NAI, Hospital das Clínicas, Recife – 2015 .....	149
<b>Tabela 4</b> – Distribuição das classes de risco cardiovascular e de insuficiência cardíaca dos idosos – NAI, Hospital das Clínicas, Recife – 2015 .....	150
<b>Tabela 5</b> – Relação entre risco de insuficiência cardíaca e risco cardiovascular de idosos – NAI, Hospital das Clínicas, Recife – 2015 .....	150
<b>Tabela 6</b> – Associação de variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais com o risco de insuficiência cardíaca – NAI-Hospital das Clínicas-Recife – 2015 .....	152
<b>Tabela 7</b> – Associação de variáveis clínicas e laboratoriais com o risco cardiovascular – NAI, Hospital das Clínicas, Recife – 2015 .....	154

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25(OH)D3	25-Hidroxivitamina D3
AAA	Aneurisma de Aorta Abdominal
AFIRMAR	The Acute Myocardial Infarction Risk Factor Assessment in Brazil
AGEs	Produtos finais de glicação avançada
AKT	Proteína quinase B
ASSIGN	Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment
AVC	Acidente vascular cerebral
CAC	Calcificação Arterial Coronariana
CD	Cluster of differentiation
CDK	Quinases dependentes de ciclina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisas
CHS	Cardiovascular Health Study
CYP27B1	1 alfa Hidroxilase
CYP2R1	25- Hidroxilase
cIMT	Espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas
CPK	Creatinofosfoquinase
CTLA	Proteína citotóxica associada aos linfócitos
DAC	Doença arterial coronariana
DBD	Domínio de ligação ao DNA
DBP	Proteína transportadora da vitamina D
DCV	Doença cardiovascular
DRT	Doença Renal Terminal
DRC	Doença Renal Crônica
DHCR7	7-dehidrocolesterol redutase
DSM	Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais
DHT	Dihidrotestoterona

DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DRC	Doença renal crônica
ERG	Escore de Risco Global
EROs	Espécies reativas de oxigênio
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilação Atrial
FEVE	Fração de Ejeção Ventricular esquerda
FGF23	Fração de Ejeção Ventricular esquerda
FOXP3	Fator de crescimento dos fibroblastos 23
FRICAS	Estudo sobre os Fatores de Risco para Insuficiência Coronariana na América do Sul
FHS	Framingham Heart Study
FRS	Escore de Framingham
GDNF	Fator neurotrófico derivado de células gliais
GDS	Escala de Depressão Geriátrica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HEALTH ABC HEART FAILURE	Health Age and Body Composition Heart Failure
HMG-CoA	Hidroxi-metilglutaril coenzima A redutase
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
HPFS	Health Professionals Follow-up Study
HR	Hazard ratio
HVE	Hipertrofia Ventricular esquerda
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMcSST	Infarto Agudo do Miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Insuficiência Cardíaca
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ICD	Insuficiência Cardíaca Diastólica

ICFEP	Insuficiência Cardíaca com Função sistólica Preservada
ICFER	Insuficiência Cardíaca com Função sistólica Reduzida
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IL	Interleucinas
IMC	Índice de massa corpórea
InCHIANTI	Invecchiare in Chianti, Aging in the Chianti Area
ITB	Índice tornozelo braquial
JNK	Cinase c-jun N-terminal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LURIC	Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Cohort
M-CSF	Fator estimulador de colônias de macrófagos
MAPK	Proteína quinase ativadora da mitogênese
MCP	Proteína quimiotática de monócitos
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
miR	Micro RNA
MMPs	Metaloproteinases de Matriz Extracelular
mRNA	RNA mensageiro
MS	Morte súbita
MSC	Morte Súbita Cardíaca
mVDR	Receptor de membrana da vitamina D
NCEP ATPIII	National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel IIT
NCoA-62	Receptor nuclear coativador
NcoR	Receptor nuclear correpressor
NF	Fator nuclear kappa B
NHANES III	Third National Health and Nutrition Examination Survey
NT-proBNP	Peptídeo Atrial Natriurético Tipo B
OR	Odds ratio
PAD	Pressão arterial diastólica
PAI-1	Inibidor do Ativador do Plasminogênio tipo 1
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C Reativa
PPAR	Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma

	gama
PTH	Paratormônio
RANK	Receptor do Ativador do NF Kapa Beta
RANKL	Ligante do Receptor do NF Kapa Beta
Relação E/A	Onda E/onda A, velocidade diastólica precoce/tardia
RNA	Ácido ribonucleico
ROR $\gamma$ t	Receptor <i>orphan nuclear</i> relacionado ao ácido retinóico
RR	Risco relativo
RXR	Receptor X do ácido retinóico
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SHADES	Study of Health and Drugs in the Elderly
SHBG	Globulina Ligadora dos Hormônios Sexuais
SHHEC	Scottish Heart Health Extended Cohort
SIMD	Scottish Index of Multiple Deprivation
SNP	Polimorfismo de um único nucleotídeo
SOCS	Supressor da sinalização das citocinas
SR-A1	Receptor Scavenger
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SRC	Receptor esteroide coativador
TIMPs	Inibidores das metaloproteinases de Matriz Extracelular
TLR	Receptor Toll-like
TOTG	Teste de Tolerância à glicose
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
THS	Hormônio Estimulante da Tireóide
TNS	alfa = Fator de Necrose Tumoral alfa
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UVB	Ultravioleta B
VDR	Receptor da vitamina D
VDREs	Elementos responsivos a vitamina D

VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
VOP	Velocidade de onda de Pulso
VSMC	Células musculares lisas vasculares
WHI	Women's Health Initiative
WHO	World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>25</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>28</b>
2.1	ENVELHECIMENTO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR .....	28
2.2	FATORES E ESCORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NO IDOSO .....	31
2.3	DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E DESFECHOS CARDIOVASCULARES .....	41
2.3.1	<b>Deficiência de Vitamina D e Mortalidade</b> .....	<b>44</b>
2.3.2	<b>Deficiência de Vitamina D e Hipertensão Arterial Sistêmica</b> .....	<b>47</b>
2.3.3	<b>Deficiência de Vitamina D e Aterosclerose</b> .....	<b>49</b>
2.3.4	<b>Deficiência de vitamina D e Insuficiência Cardíaca</b> .....	<b>52</b>
2.3.5	<b>Deficiência de Vitamina D e Doença Arterial Coronariana</b> .....	<b>55</b>
2.3.6	<b>Deficiência de Vitamina D e Arritmia</b> .....	<b>58</b>
2.3.7	<b>Deficiência de Vitamina D e AVC</b> .....	<b>61</b>
2.3.8	<b>Deficiência de Vitamina D e Diabetes Mellitus/Síndrome Metabólica</b> .....	<b>63</b>
2.4	DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E OUTROS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR .....	66
2.4.1	<b>Deficiência de Vitamina D e Hipotireoidismo</b> .....	<b>66</b>
2.4.2	<b>Deficiência de Vitamina D e Doença Renal Crônica</b> .....	<b>70</b>
2.4.3	<b>Deficiência de Vitamina D e Andropausa</b> .....	<b>72</b>
2.4.4	<b>Deficiência de Vitamina D e Demência</b> .....	<b>75</b>
2.4.5	<b>Deficiência de Vitamina D e Depressão</b> .....	<b>78</b>
2.4.6	<b>Deficiência de Vitamina D e Etilismo</b> .....	<b>79</b>
2.4.7	<b>Deficiência de Vitamina D e Obesidade</b> .....	<b>83</b>
2.4.8	<b>Deficiência de Vitamina D e Dislipidemia</b> .....	<b>86</b>
2.4.9	<b>Deficiência de Vitamina D e Tabagismo</b> .....	<b>89</b>
2.5	FISIOLOGIA DA VITAMINA D E SISTEMA HORMONAL DA VITAMINA .....	91

2.6	A VITAMINA D COMO FATOR DE CARDIOPROTEÇÃO .....	95
2.6.1	Vitamina D e Proteção no Diabetes .....	99
2.6.2	Vitamina D e Proteção na Hipertensão Arterial Sistêmica .....	102
2.6.3	Vitamina D e Proteção na Doença Arterial Coronariana .....	104
2.6.4	Vitamina D e Proteção na Insuficiência Cardíaca .....	105
2.6.5	Vitamina D e Proteção no AVC .....	111
2.6.6	Vitamina D e Proteção na Aterosclerose .....	112
2.6.7	Vitamina D e Proteção na Arritmia Cardíaca .....	113
2.6.8	Vitamina D e Proteção na Doença Renal Crônica .....	114
2.6.9	Vitamina D Como Proteção na Andropausa .....	121
2.6.10	Vitamina D e Proteção na Depressão .....	122
2.6.11	Vitamina D e Proteção na Demência .....	122
2.6.12	Vitamina D e Proteção no Etilismo .....	125
2.6.13	Vitamina D e Proteção na Obesidade .....	127
2.6.14	Vitamina D e Proteção na Dislipidemia .....	128
2.6.15	Vitamina D e Proteção no Tabagismo .....	129
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	131
3.1	OBJETIVO GERAL .....	131
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	131
4	<b>PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS</b> .....	132
4.1	DESENHO DE ESTUDO .....	132
4.2	LOCAIS DE ESTUDO .....	132
4.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO E PERÍODO DE REFERÊNCIA .....	133
4.4	AMOSTRA E TAMANHO AMOSTRAL .....	133
4.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	133
4.6	VARIÁVEIS DE ESTUDO .....	134
4.7	INSTRUMENTOS DE COLETA .....	137
4.8	COLETA DE DADOS .....	139
4.9	ANÁLISE DE DADOS .....	140
4.10	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	144
5	<b>RESULTADOS</b> .....	145

<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	156
6.11	LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS .....	169
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	171
7.1	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	172
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	173
<b>APÊNDICE A –</b>	Protocolo de Coleta de Dados .....	231
<b>ANEXO A –</b>	Mini-Exame do Estado Mental .....	235
<b>ANEXO B –</b>	Escala Geriátrica de Depressão (Yesavage et al., 1983) .....	236
<b>ANEXO C –</b>	Parecer do Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco .....	237

## 1 INTRODUÇÃO

As modificações do cuidado à saúde, especialmente a partir da terapêutica antibiótica, das vacinações e da melhoria dos serviços de saúde, aumentaram consideravelmente a esperança de vida em todos os países, passando de 62 anos, em 1990, para 68 anos, em 2008, segundo dados da Organização Mundial de Saúde. No Brasil, a esperança de vida aumentou de 64,57 anos para 74,23 anos, no mesmo período, sendo estimada, em 2013, em 75,14 anos, quando considerados ambos os sexos (IBGE, 2014).

Esse aumento da esperança de vida fez com que se considerasse não somente o prolongamento dos anos de vida, mas a vivência de autonomia e independência. Foram realizados diversos estudos para identificação de fatores de risco que podem comprometer o envelhecimento saudável (FILLENBAUM, 1984; JAGGER; SPIERS; CLARKE, 1993; MOSSEY; SHAPIRO, 1982; RAMOS et al., 2003; RAMOS; SIMÕES; ALBERT, 2000). Além dos fatores de risco cardiovascular comuns aos indivíduos, de modo geral, como os biológicos (idade, sexo, etnia, hereditários), de estilo de vida e metabólicos (tabagismo, sedentarismo, etilismo, hábitos alimentares inadequados, obesidade, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia), e os socioambientais (estresse no trabalho, baixa escolaridade, classe social e renda familiar), no que concerne à população idosa, encontram-se também a redução gradual das reservas cardiovasculares e o declínio das funções endócrinas, aumentando o risco de doenças cardiovasculares.

Como os dados estatísticos apontam, as doenças cardiovasculares são a maior causa de morbimortalidade no mundo (SMITH et al., 2012). No Brasil, também figuram como a maior causa de mortalidade entre idosos, com as doenças cerebrovasculares em primeiro lugar (34%) e doença isquêmica coronariana em segundo lugar (29%). A mortalidade por doenças cardiovasculares em idosos tem diminuído no Brasil e nos países desenvolvidos, nas últimas duas décadas (BRASIL, 2010), provavelmente por conta das melhorias tecnológicas de diagnóstico e tratamento, pelo menor tempo entre o início do infarto agudo do miocárdio (IAM) e o tratamento, assim como pelo melhor controle da hipertensão arterial sistêmica (HAS), redução do tabagismo e da hipercolesterolemia (BOVET; PACCAUD, 2013).

A importância de tais dados deriva não apenas de as doenças cardiovasculares serem a principal causa de mortalidade em idosos, como também

de incapacidade crônica, dado que se constitui em importante indicador da efetividade de medidas de saúde pública.

No sistema cardiovascular do idoso, arteriosclerose, diminuição da distensibilidade das artérias, redução da função barorreceptora, alterações da condução cardíaca e da função miocárdica ventricular esquerda são importantes características fisiopatológicas que contribuem para as doenças cardiovasculares (LAKATTA, 2003).

É importante ressaltar que o estágio final comum da maioria das cardiopatias é a insuficiência cardíaca (IC), que tem alta prevalência, representa importante problema de saúde pública no Brasil e se configura como a maior causa de internação hospitalar em idosos (SCHMIDT et al., 2011).

Apesar das evidências acumuladas, Butler et al. (2008) afirmam que os estudos sobre insuficiência cardíaca subclínica em idosos são escassos e contêm erros metodológicos impossibilitando o uso dos resultados no diagnóstico precoce dessa população. Esses estudos incluem pacientes selecionados de uma população com características próprias, não generalizáveis, ou investigam prevalência de fatores de risco individuais, mas não desenvolvem uma pontuação para avaliação de risco cardiovascular.

No Brasil, não se localizaram estudos empregando qualquer das escalas *Health ABC* ou *Sheffield Risk*. Um único estudo foi localizado para avaliação do risco cardiovascular para uso na atenção primária, baseado na escala de Framingham, realizado por D'Agostino et al. (2008), empregando fórmula, porém não avaliando os benefícios de tratamento de idosos.

A avaliação cardiológica tem especial relevância no cuidado da população idosa, para permitir-lhes uma condição de saúde que prolongue sua qualidade de vida e sua autonomia. Como essa população apresenta características peculiares ao envelhecimento, sua avaliação cardiológica deve ser o mais abrangente possível, para permitir identificação precoce de disfunções cardíacas. No entanto percebia-se que a avaliação cardiológica não permitia quantificar ou categorizar o risco dos idosos de desenvolverem insuficiência cardíaca, o que era motivo de preocupação, pelo fato de essa disfunção ter instalação lenta, gradual, porém contínua em virtude do envelhecimento.

Como as orientações em prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares geralmente referem-se a pacientes com até 75 anos de idade, o

*New Sheffield Risk* que identifica o risco de doença cardiovascular e o benefício do tratamento para prevenir doenças cardiovasculares em termos de anos livres da doença veio como ferramenta de grande utilidade na avaliação cardiovascular do idoso (WEATHERLEY; JACKSON, 2011). Aliado a este escore, o *Health ABC* possibilita, por meio dos critérios clínicos, laboratoriais e sociodemográficos, quantificar o risco de insuficiência cardíaca no idoso, sendo de relevante importância para desenvolvimento de estratégias de prevenção cardiovascular (BUTLER et al., 2008).

Assegurar tal abrangência significou buscar na literatura as melhores evidências que pudessem respaldar condutas diagnósticas e prognósticas. As evidências das funções da vitamina D no metabolismo apontam para a saúde cardiovascular. Desde de 1981, com a pesquisa de Scragg (1981), comprovando que a deficiência de vitamina D se associava ao aumento da formação de trombos, houve aumento das evidências dessa relação. Ao longo da década de 1980, vários estudos demonstraram diferenças na mortalidade por cardiopatia isquêmica, com aumento relacionado à distância do Equador e à quantidade de exposição à radiação solar, sugerindo que um fator ambiental, como a vitamina D, poderia ser responsável por estas alterações (FLECK, 1989; GRIMES; HINDLE; DYER, 1996), até que se admitisse ser essa deficiência um fator de risco para eventos cardiovasculares (LEE et al., 2008; PAREJA-GALEANO et al., 2015).

O emprego das escalas *Health ABC Heart Failure* e *New Sheffield Risk*, associadas à investigação da vitamina D poderá representar uma mudança na rotina de acompanhamento cardiológico de idosos, com uma relação custo/benefício compatível com a viabilidade econômica. Daí decorre que o tema pode se converter em benefício social, na medida em que condutas guiadas pela avaliação de risco cardiovascular poderão ser mais eficazes e eficientes. Adicionalmente, a vivência em cardiologia e o trabalho junto aos participantes do Núcleo de Assistência a Idosos da Universidade Federal de Pernambuco reforçaram essa motivação.

Para o presente estudo, admitiu-se o risco cardiovascular segundo os pontos de corte obtidos na escala *New Sheffield Risk* e o risco para insuficiência cardíaca a partir da escala *Health ABC Heart Failure*. Diante do exposto, este estudo tem como objeto a associação de deficiência de vitamina D e riscos cardiovascular e de insuficiência cardíaca em idosos.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ENVELHECIMENTO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Ao longo do tempo, o aparelho cardiovascular vai sofrendo alterações estruturais, tais como degradação da matriz extracelular pelas metaloproteinases de matriz extracelular (MMPs), redução das fibras de elastina e conseqüente diminuição da elasticidade da parede vascular, resultando em dilatação e calcificação arterial e aumento da espessura da camada íntima, causando maior rigidez arterial, como também redução da produção de óxido nítrico pelo endotélio levando ao declínio da resposta vasodilatadora nas coronárias e artérias periféricas. Em decorrência destas mudanças relatadas, há predisposição a um progressivo aumento na pressão arterial sistólica, assim como na pressão e velocidade de onda de pulso, que são características do idoso (BIZBIZ et al., 1997).

Um grande estudo populacional envolvendo 1389 indivíduos entre 59 a 71 anos, o Estudo EVA, avaliou as relações entre fatores de risco cardiovascular para aterosclerose e marcadores biológicos da matriz extracelular, encontrando uma redução moderada da elastina em mulheres com histórico de doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) e *diabetes mellitus* (DM); inibidores da elastase também foram mais elevados nas mulheres que nos homens, porém moderadamente elevados nos pacientes com antecedentes de DAC, assim como correlacionados com fibrinogênio e proteína C reativa (PCR) em ambos sexos, sugerindo que as alterações da matriz extracelular com redução da elastina e aumento dos inibidores de elastase participem da gênese da aterosclerose e das DCV decorrentes desta (BIZBIZ et al., 1997).

Segundo Kamenskly et al. (2015), no tocante à árvore arterial, o envelhecimento atua aumentando o diâmetro, comprimento e tortuosidade das grandes artérias com predomínio de fibras elásticas, enquanto nas artérias de predomínio muscular ocorre principalmente maior tortuosidade, com os fatores de risco como sexo masculino, maiores índices de massa corpórea (IMC) e a hipertensão arterial levando a aumentos significativos de diâmetro arterial como da aorta abdominal, paravisceral e arco aórtico.

No tecido valvar ocorre um contínuo espessamento, rigidez e calcificações, principalmente nas valvas mitral e aórtica. A calcificação degenerativa senil da valva

aórtica tem aumentado de prevalência, sendo a principal causa de troca valvar aórtica por estenose aórtica, já demonstrada por Passik, desde 1987 (PASSIK, 1997; WAJNGARTEN; RODRIGUES, 2008) e no pericárdio, encontra-se acúmulo de gordura, especialmente sobre o ventrículo direito e faixas de espessamento em sua extensão (WALLER; BLOCK; BARKER, 1984). O septo ventricular também apresenta aumento significativo entre a 3<sup>o</sup> e 10<sup>o</sup> décadas de vida ( $P < 0,001$ ) (KITZMAN; EDWARDS, 1990). O acúmulo de tecido adiposo também envolve o sistema de condução elétrico cardíaco, com depósitos em torno do nó sinusal, redução do número de células marcapasso, com substituição por tecido fibroso, adiposo e depósito amiloide sendo frequente a disfunção do nó sinusal nesta faixa etária (BHARATI; LEV, 1992; DAVIES; HRUSKA, 2001; KITZMAN; EDWARDS, 1990; WEI, 1992).

Estas mudanças estruturais no sistema de condução elétrica do coração podem comprometer até 50 a 75% das células marcapasso do nódulo, levando à queda da frequência sinusal intrínseca e máxima, como também afetar o nódulo atrioventricular, podendo ocorrer atraso na condução atrioventricular e prolongamento do intervalo PR, acometer o feixe de His e seus ramos, e surgir bloqueios atrioventriculares e de ramo (BHARATI; LEV, 1992; LAKATTA et al., 2003).

Há uma diminuição da atividade parassimpática com o envelhecimento, e conseqüente redução na prevalência de bradicardia sinusal, porém com aumento do intervalo PR, representando retardo na condução atrioventricular, principalmente acima dos 60 anos (FLEG, LAKATTA, 2005) e mudanças do eixo QRS para a esquerda, possivelmente devido a um aumento na espessura da parede do ventrículo esquerdo(VE) (FLEG et al., 1990; OURO; GOLDEN, 1974).

Com o progredir da idade, o miocárdio sofre bastantes alterações em sua matriz extracelular, com aumento do colágeno (com maior proporção de colágeno tipo I em relação ao tipo III), redução do conteúdo de elastina e aumento da fibronectina. O equilíbrio entre a produção e a degradação da matriz extracelular pelas metaloproteinases (MMPs) e pelos inibidores das metaloproteinases (TIMPs) é alterado, levando a maior atividade das MMPs as quais degradam moléculas da matriz extracelular, como colágeno, fibronectina e laminina (CHIAO et al., 2016; OPDENAKKER et al., 2001). Além disso, a angiotensina, fatores teciduais de crescimento tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e o fator de

crescimento derivado de plaquetas (PDGF), induzem a proliferação de fibroblastos e redução progressiva da população de cardiomiócitos e hipertrofia destes, assim como aumento de células adiposas, depósito de tecido amilóide e fibroso (FOLKOW; SVANBORG, 1993; KITZMAN; EDWARDS, 1990), e deste modo ocasionando menor resposta cardiovascular aos estímulos beta-adrenérgicos, provavelmente devido à diminuição dos receptores adrenérgicos e da sensibilidade barorreceptora e consequente redução das respostas reflexas da frequência cardíaca e da variabilidade da frequência cardíaca (STRAIT, LAKATTA, 2012; STRATTON ET AL., 2003).

As alterações miocárdicas descritas no idoso, tornam o relaxamento ventricular mais lento pelo aumento da rigidez parietal esquerda, necessitando mais energia para o relaxamento, redução da velocidade de enchimento ventricular e consequente tempo de enchimento ventricular esquerdo mais prolongado, caracterizando a disfunção diastólica, que é muito prevalente e importante causa de insuficiência cardíaca no idoso, que geralmente antecede a disfunção sistólica e a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) (DAVIES; HRUSKA, 1996; STRAIT; LAKATTA, 2012).

Com o envelhecimento, ocorre alterações da coagulação, com um estado pró-trombótico, pelo aumento das concentrações de fibrinogênio, dos fatores de coagulação V, VII, VIII e IX e aumento dos níveis do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) e consequente prejuízo da fibrinólise, contribuindo para aumento do risco cardiovascular e de AVC em idosos (HOFFMAN et al., 2014), assim como aumento de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6, que tem ação pró-trombótica, podendo ser implicada na patogênese das síndromes coronarianas agudas (DOBBS et al., 1999; MORLEY; THOMAS; WILSON, 2006).

Em virtude destas modificações do sistema cardiovascular inerentes ao envelhecimento, assim como das doenças crônicas associadas a este sistema, passou a ser incentivada a adoção de estilo de vida saudável, com redução dos fatores de risco biológicos e socioambientais para doenças crônicas não transmissíveis, assim como dos fatores de risco cardiovasculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010 apud GRAVINA, C. F. et al., 2010). Além dos fatores de risco cardiovasculares comuns aos indivíduos em geral, na população idosa estão presentes a redução gradual das reservas cardiovascular e o declínio das funções endócrinas levando à necessidade de novas recomendações de

condutas para um envelhecimento saudável. Estatísticas internacionais demonstram que a mortalidade por doenças cardiovasculares tem declinado, mas o número de pacientes com DCV crônica sintomática tem aumentado (BOVET; PACCAUD, 2013; GRAVINA et al., 2010; PARIKH; SHARKEY; WORKMAN, 2012) o que suscitou pesquisas para identificação de outros fatores de risco (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

## 2.2 FATORES E ESCORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NO IDOSO

Em decorrência do aumento da expectativa de vida em idosos, associado ao declínio da mortalidade por DAC, é justificável a preocupação em identificar os fatores de risco cardiovascular para orientar uma gestão preventiva nesta faixa etária (KANDEL, 2002). Neste contexto, Ford et al. (2007), avaliando o grau de redução da DAC em americanos no período de 1980-2000, verificou que houve uma diminuição dos óbitos por DAC, sendo 47% decorrente de terapias de prevenção secundária e 44% por mudanças nos fatores de risco.

Quanto aos escores de risco cardiovascular, os quais foram validados em diferentes populações e com heterogeneidade de desfechos, fizeram com que as diretrizes internacionais de prevenção cardiovascular não chegassem a um consenso de qual modelo é mais eficaz e adequado, principalmente no tocante à população idosa (GREENLAND et al., 2010; MATHENY, 2011; PETERLE; POLANCZYK, 2011; SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINE NETWORK, 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007).

Desde o marco epidemiológico que foi o *Framingham Heart Study* (FHS), Estudo de Framingham, desde 1948, com objetivo de elucidar os fatores de risco para o desenvolvimento de DAC inicialmente, e sua consequente importância para a saúde pública, como forma de atuação preventiva destas doenças nos EUA e em todo o mundo, derivou-se o escore de Framingham, que avalia o risco de IAM ou morte por DAC em 10 anos, podendo ser calculado através dos fatores de risco como idade, colesterol total e lipoproteína de alta densidade (HDL), pressão arterial sistólica, DM e tabagismo (THE FRAMINGHAM..., 2015). Posteriormente, Anderson et al. (1991), através de estudo com população do FHS, apresentou equações que ampliaram este escore para avaliar risco cardiovascular de modo geral e D'Agostino et al. (2001), avaliando seis coortes prospectivas, validaram este escore para

populações de várias etnias, tais como brancos, negros, índios nativos norte-americanos, americanos descendentes de japoneses, hispânicos, entre outros, utilizando para estimar morte súbita e IAM.

Como limitação, o escore de Framingham apresenta estimativas de risco variáveis para DAC segundo o tipo de população estudada, provocando tanto subestimação de eventos em população de alto risco quanto superestimação nas de baixo risco, como demonstrado por Brindle e colaboradores, após revisão sistemática publicada em 2006 (BRINDLE et al., 2006).

Após o escore de Framingham (FRS), outros escores de risco cardiovascular foram desenvolvidos em vários países, para identificação do risco de doença cardiovascular, através de modelos de regressão matemática aplicados a um conjunto de variáveis que melhor identifica os pacientes que apresentaram desfechos cardiovasculares em coortes prospectivas. Tais modelos ou equações necessitam de validação externa em outras populações e deste modo tornam-se importantes ferramentas na identificação de indivíduos em risco cardiovascular (ALEXANDRE, 2010).

O estudo de coorte *Prospective Cardiovascular Münster Study* (PROCAM), iniciado em 1979, com população de funcionários de empresas da Alemanha, com seguimento de 10 anos ou até o primeiro evento, tendo como variáveis idade, concentração plasmática de lipoproteína de baixa densidade (LDL), HDL e Triglicerídeos, tabagismo, diabetes mellitus, história familiar de IAM e pressão arterial sistólica, com desfechos de DAC, IAM fatal e não fatal e morte súbita cardíaca (MSC), demonstrou associação entre DAC aterosclerótica com dislipidemia em hipertensos e diabéticos, sendo considerado melhor que o FRS para estimar o risco para DCV (ASSMANN; CULLEN; SCHULTE, 2002).

Outro escore, publicado em 2003, o *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) reuniu informações de doze estudos europeus de coorte, com 205.178 pacientes, com duração de 24 anos, dos quais 7.934 foram a óbito atribuído a causas cardiovasculares, sendo 5.652 provocados por DAC. O SCORE, escolhido por várias sociedades europeias pelo fato da população do Framingham ser diferente quanto à etnia, assim como menor incidência de doença cardiovascular produziu efeito relevante, estimando o risco de morte em dez anos tendo como desfechos eventos de causa aterosclerótica, incluindo IAM, AVC e aneurisma de aorta, porém não considerou os eventos não fatais. Para o cálculo do risco de óbito,

a variável idade entrou como medida de tempo de exposição à doença e não como fator de risco. No SCORE, a partir dos riscos estimados, foram criados quatro modelos com variáveis de entrada comuns tais como gênero, tabagismo, idade, pressão arterial sistólica, dos quais dois modelos utilizando colesterol total e outros dois a relação entre colesterol total e HDL-C, assim como dois modelos para as regiões europeias de alto e baixo risco e além disso, foram desenvolvidas duas equações para DAC e outra para DCV não coronariana. Como limitações deste escore, os autores citam o fato de que as medidas foram isoladas, não representativas da situação usual dos pacientes, sendo este viés confirmado para riscos extremos, assim como as variáveis de entrada das cartelas são insuficientes, faltando fatores de risco importantes como diabetes e história familiar (CONROY et al., 2003).

Similar ao Framingham, o estudo caso-controle internacional *INTERHEART* (YUSUF et al., 2004), realizado em 52 países, encontrou associação entre IAM e fatores de risco como dislipidemia, tabagismo, hipertensão, diabetes, obesidade abdominal, fatores psicossociais, o consumo de frutas e legumes, álcool e atividade física regular, sugerindo abordagens para a prevenção contra o IAM.

O escore de risco da Organização Mundial da Saúde, em colaboração com a Sociedade Internacional de Hipertensão, *WHO/ISH Risk Prediction Charts* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007), elaborado a partir de vários estudos de coorte, apesar de não ter validação externa em população real, analisou os fatores de risco e os riscos relativos para as doenças cardiovasculares associadas em várias regiões do mundo e incluíram desfechos fatais e não fatais de DAC, AVC para estas populações.

O *Reynolds Risk Score* (RIDKER et al., 2007) deriva-se de uma coorte prospectiva, desenvolvida em 2007, para validar um modelo de risco cardiovascular global, com trinta e cinco fatores em mulheres americanas previamente saudáveis, com seguimento de 10,2 anos. Este estudo teve como variáveis idade, pressão arterial sistólica, hemoglobina glicosilada (nas pacientes diabéticas), tabagismo, colesterol total, HDL e desfecho combinado de IAM, acidente vascular encefálico isquêmico, revascularização do miocárdio e morte por causas cardiovasculares. Como limitação deste estudo, os fatores de risco pressão arterial e peso corporal não foram medidos diretamente, e sim informados pelas pacientes, assim como não teve validação externa com outras populações. Posteriormente, o novo Escore

Reynolds (RIDKER et al., 2008) incluiu os homens e PCR de alta sensibilidade, bem como história familiar de IAM prematuro (antes de sessenta anos), otimizando a estimativa de risco cardiovascular global.

Outro importante escore de risco cardiovascular foi desenvolvido na Escócia, o *Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment* (ASSIGN), publicado em 2007, que utilizando dados da coorte *Scottish Heart Health Extended Cohort* (SHHEC) estimou o risco para os próximos dez anos, incluindo morte súbita, eventos cerebrovasculares e coronarianos. Como característica relevante, o ASSIGN, no intuito de melhorar as condições de saúde pública na prevenção cardiovascular, incluiu as condições sócioeconômicas e histórias familiares extraídos do índice oficial do governo escocês, o *Scottish Index of Multiple Deprivation* (SIMD) que inclui renda atual, emprego, saúde, educação e capacitação, acesso geográfico, criminalidade e condições de moradia e comparado com o risco estimado pelo FRS aplicado nos mesmos pacientes. Neste estudo foram incluídos todos pacientes da Escócia, de 1984-1987 e do norte de Glasgow (1989, 1992 e 1995), com idade entre 35 e 74 anos e sem doença cardiovascular prévia e aplicados o SIMD junto com os fatores de risco tradicionais como idade, gênero, história familiar, diabetes mellitus, número de cigarros consumidos por dia, pressão arterial sistólica, colesterol total e HDL e obesidade. Deste modo, este estudo concluiu que os riscos para os próximos dez anos estimados pelos dois escores tiveram forte correlação. Contudo na análise por condições socioeconômicas, o escore ASSIGN teve um maior valor preditivo positivo que o FRS (WOODWARD; BRINDLE; TUNSTALL-PEDOE, 2007). Acrescentando-se a dosagem plasmática do fibrinogênio e utilizando os dados da coorte SHHEC, Woodward et al. (2009) encontraram uma relação logaritmo-linear entre a concentração plasmática de fibrinogênio e risco observado de DCV, de tal forma que após o ajuste para idade, o aumento de cada g/L de fibrinogênio foi associado a um aumento no risco observado em 19% nos homens.

O escore *Cardiovascular Risk Algorithm* QRESEARCH publicado também em 2007 (HIPPISEY-COX et al., 2007), cujos modelo e validação foram comparados ao FRS e ao ASSIGN, utilizou população de 1,8 milhão de indivíduos entre 35 a 74 anos, de 1995 a 2007, tendo como fatores de risco idade, gênero, tabagismo, pressão arterial sistólica, razão entre a concentração plasmática de colesterol total e de HDL, índice de massa corporal, história familiar de DAC em parente de primeiro

grau com menos de 60 anos de idade, classificação socioeconômica extraída do SIMD e uso atual de medicação anti-hipertensiva, além de desfechos, como primeiro evento diagnosticado de doença cardiovascular (incluindo IAM, DAC, acidente vascular encefálico isquêmico, isquemia transitória), com objetivo de ser um escore mais adaptado à população do Reino Unido.

Desta coorte, derivou-se o algoritmo QRISK em relação à coorte de validação, no tocante ao risco de eventos cardiovasculares em 10 anos, o FRS superestimou em 35%, o ASSIGN em 36% e o QRISK em 0,4% de risco de DCV, tendo como conclusão que o escore QRISK, apesar de não ter validação com outras populações, tem desempenho similar ao FRS, porém com melhor calibração para a população do Reino Unido, principalmente pela relação socioeconômica (HIPPISEY-COX et al., 2007). Em 2008, foi publicado o QRISK 2, com intuito de aprimorar a acurácia da predição do risco cardiovascular em pacientes de várias etnias no Reino Unido, comparando com o FRS modificado e tiveram as mesmas coortes de derivação e de validação do escore anterior, porém com melhores resultados que o FRS modificado também quanto às condições socioeconômicas e quanto às diferentes etnias (HIPPISEY-COX et al., 2008).

O Escore de risco global (ERG) publicado por D'Agostinho et al. (2008), teve como objetivo reunir os riscos de eventos específicos de doença cardiovascular aterosclerótica como DAC, AVC, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca em um só algoritmo, utilizando população 8491 indivíduos do FHR, com média de 49 anos e sem doença cardiovascular diagnosticada. Os fatores de risco utilizados foram: idade, sexo, colesterol total, HDL colesterol, hipertensão arterial, tabagismo e diabetes, com seguimento de 12 anos, tendo os autores encontrado que todos estes fatores clássicos previram o risco de doença cardiovascular (multivariada ajustada  $p < 0,0001$ ) e concluíram que este escore pode ser utilizado para avaliar o risco geral de DCV e risco de eventos cardiovasculares individuais (DAC, AVC e doença arterial periférica e insuficiência cardíaca).

O escore de risco por tempo de vida também foi derivado de estudo com população do FRS, em indivíduos livres de doenças cardiovasculares aos 50 anos de idade, estimando-se o risco de vida aos 95 anos, tendo como desfecho morte sem doença cardiovascular, tem importante função para promoção de medidas preventivas mais eficazes na população mais jovem, com objetivo de reduzir seus fatores de risco ao longo do tempo. Os resultados do estudo mostraram que os

participantes que tinham 2 ou mais fatores de risco elevaram substancialmente seu risco em relação aos que não apresentavam estes fatores (68,9% versus 5,2% para os homens e 50,2% versus 8,2% para as mulheres), assim como tiveram menor sobrevida (28 anos versus 39 anos para os homens e 31 anos versus 39 anos nas mulheres), ou seja, a ausência de fatores de risco estabelecidos aos 50 anos, segundo os autores, está associada com risco muito baixo de morte para doenças cardiovasculares, assim como a um significativo ganho de sobrevida (LLOYD-JONES et al., 2006).

Berry et al. (2012) utilizando este escore por tempo de vida, avaliando dados de 18 coortes, com população de mais de 250.000 participantes, durante um período de mais de 50 anos, verificou que mesmo uma carga relativamente baixa dos fatores de risco tradicionais foi associado com um aumento significativo no risco de longo prazo de doenças cardiovasculares, e a ausência destes fatores de risco foi associada a um escore muito baixo do risco por tempo de vida.

Segundo Kannel (2002), o risco relativo de doença cardíaca coronariana em idosos diminui com o passar dos anos, porém com aumento do risco absoluto, por aumento de vários fatores de risco, como DM, que teve alarmante crescimento de sua prevalência, principalmente entre as mulheres, as quais se equipararam aos homens neste risco, assim como aumentos da resistência insulínica, da pressão arterial sistólica, pressão de pulso, hipertrofia ventricular esquerda, dislipidemia (redução do HDL, aumento dos triglicerídeos), hiperfibrinogenemia, leucocitose, homocisteinemia, aumento de lipoproteína A e da PCR.

Apesar do Escore de Framingham ser amplamente difundido em todo o mundo, este torna-se ineficaz em idosos acima de 75 anos, necessitando de outros fatores de risco com valores preditivos para doenças cardiovasculares. Para incrementar estratégias de prevenção primária de doenças cardiovasculares em idosos mais velhos (igual ou maior que 85 anos), assim como avaliar fatores associados ao envelhecimento bem sucedido foi desenvolvido o estudo de coorte prospectivo *Leiden 85-plus Study* de base populacional na Holanda, acompanhando os indivíduos em 5 anos quanto à mortalidade cardiovascular e não cardiovascular. Este estudo utilizou, além dos critérios do escore de Framingham, hipertrofia ventricular esquerda ao ECG e biomarcadores tais como homocisteína, ácido fólico, PCR e interleucina 6, concluindo que a homocisteinemia foi o melhor preditor de mortalidade cardiovascular em idosos mais velhos (RUIJTER et al., 2009).

Com enfoque nos idosos, na grande prevalência de insuficiência cardíaca (IC) e na falta de um escore validado para previsão do risco de insuficiência cardíaca para esta população, Butler et al. (2008) desenvolveram *A Health Age and Body Composition Heart Failure* (identificado pela sigla *ABC Heart failure*). Este escore utilizou como base 2.935 idosos sem IC, oriundos do ABC study, de base populacional de um total de 3.075 idosos com boa capacidade funcional, residentes na comunidade com idades entre 70 a 79 anos no início do estudo, 47,9% do sexo masculino, 58,6% de brancos, com acompanhamento em torno de 7 anos, tendo como desfechos IC, definida como hospitalização por IC de início recente, diagnosticada através dos sintomas e sinais clínicos, radiografia de tórax e ecocardiograma, tendo como variáveis independentes idade, história de DAC (definida ou provável), tabagismo, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, glicemia de jejum, creatinina e albumina, e hipertrofia ventricular esquerda.

No escore *Health ABC Heart Failure*, a história de DAC foi definida como passado de cirurgia de revascularização do miocárdio, intervenção coronariana percutânea, infarto do miocárdio ou angina, ou a história autorreferida de DAC acompanhada por uso de medicação anti-anginosa (bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores ou nitratos) e DAC provável foi considerada quando presente uma história autorrelatada de doença coronariana sem informação consistente de angina, uso de medicamentos ou qualquer informação sobre a história de revascularização do miocárdio, intervenção coronariana percutânea, infarto do miocárdio ou angina. Para cada nível da pontuação total do escore, o risco de IC em 5 anos foi calculado; sendo assim dividido em 4 categorias de risco (<5%, 5% a 10%, 10% a 20%, e > 20%) e estes riscos de IC destes idosos foram de 2,9%, 5,7%, 13,3% e 36,8%, respectivamente (BUTLER et al., 2008).

Posteriormente, em 2010, esta escala foi testada em população do *Cardiovascular Health Study* (CHS) e durante o seguimento, 7,5% de 5.335 participantes desenvolveram insuficiência cardíaca ao longo de 5 anos versus 6,8% previstas pelo modelo do *Health ABC Heart Failure Saúde ABC HF*, resultando em um modelo de ótimo desempenho e consistente com todas as faixas etárias, fornecendo suporte para a validade externa deste escore (KALOGEROPOULOS et al., 2010).

Outra escala que passou a ser utilizada em idosos, com objetivo de alcançar os pacientes com mais de 75 anos, que não estavam sendo avaliados de forma

eficaz nos demais escores de risco cardiovascular, assim como dos benefícios do tratamento de idosos com mais de 60 anos de idade foi a *New Sheffield Risk*. Para desenvolvimento dessa escala, os autores realizaram revisão sistemática para identificar estudos epidemiológicos prospectivos nas duas últimas décadas, cuja população tinha mais de 65 anos, com desfechos de doença cardiovascular como IAM, angina do peito e AVC, com o objetivo de obter evidências a partir das quais pudessem desenvolver uma equação de risco. Nessa revisão, a partir de 4.898 artigos identificados, foram escolhidos 80 para posterior análise, sendo o estudo Dubbo o escolhido como o mais adequado para aplicação de um modelo de risco em idosos, tratando-se de coorte longitudinal de todos australianos idosos não institucionalizados, residentes na cidade de Dubbo, tendo como objetivos identificar preditores de mortalidade, hospitalização e colocação de idosos em cuidados de longa permanência e como objetivos específicos o estudo dos fatores de risco para doenças crônicas e deficiência (SIMONS et al., 1990).

Como variáveis ou fatores de risco, os idosos foram avaliados quanto à hipertensão arterial sistólica ( $\geq 140$ mmHg), uso de medicação anti-hipertensiva, diabetes mellitus (glicemia em jejum  $\geq 7,0$ mmol/L, diabetes mellitus autorreferida ou fazendo uso de terapia para diabete); tabagismo em qualquer quantidade, colesterol total e HDL, triglicérides séricos e glicemia de jejum, com seguimento médio de 13 anos e tendo como desfechos incluídos DCV, doença coronária e acidente vascular cerebral. Dos resultados do Dubbo, derivou-se a equação para cálculo do risco de doença cardiovascular, com tabelas representando dois limiares de risco de 20 e 40% em 10 anos, que além de calcular o risco cardiovascular, tem utilidade para auxiliar na decisão de iniciar o tratamento anti-hipertensivo e de um inibidor de redutase de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA-redutase (estatinas). Os autores concordam que, enquanto a maioria dessas pessoas estarão em risco moderado ou alto de DCV, esta ferramenta oferece aos pacientes as informações individuais que precisam para decidir sobre se devem ou não aceitar o tratamento e os benefícios que tais medidas terapêuticas possam proporcionar (SIMONS et al., 1990; WEATHERLEY; JACKSON, 2011).

No Brasil, foram desenvolvidos estudos para identificar fatores de risco cardiovascular, especialmente tendo como desfecho infarto agudo do miocárdio, como o caso-controle “Estudo sobre os Fatores de Risco para Insuficiência Coronariana na América do Sul” (FRICAS), desenvolvido em 20 centros médicos, de

1994 a 1995, tendo identificado fatores de risco associados ao IAM, tais como hipercolesterolemia, HAS, DM, sobrepeso, e história familiar positiva e condições socioeconômicas (SILVA; SOUSA; SCHARGODSKY, 1998). O *The Acute Myocardial Infarction Risk Factor Assessment in Brazil* (AFIRMAR), realizado em 104 hospitais em 51 cidades do Brasil, que avaliou os fatores de risco independentes para IAM, também demonstrou associação deste desfecho com fatores de risco tradicionais, como tabagismo, diabetes mellitus, obesidade central, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia (PIEGAS et al., 2003).

Outro estudo brasileiro (AVEZUM; PIEGAS; PEREIRA, 2006), também teve como objetivo identificar os fatores de risco associados com IAM, na região metropolitana de São Paulo, confirmando a importância dos fatores de risco tradicionais (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade central, níveis de LDL e HDL, história familiar de doença coronariana na associação com este desfecho).

Estudo transversal de base populacional, envolvendo fatores de risco para DCV em idosos, tal como síndrome metabólica, com objetivo de identificar sua prevalência nesta população foi desenvolvido no sul do Brasil, e demonstrou que a prevalência da síndrome metabólica foi sempre maior entre as mulheres na amostra estudada, independente dos critérios utilizados, tais como o *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP ATPIII) (2002), do NCEP ATPIII revisado (2005) e do *International Diabetes Federation* (IDF) (RIGO et al., 2009).

Uma coorte prospectiva, realizada em ambiente hospitalar, em Brasília-DF, acompanhou 355 pacientes consecutivos com diagnóstico de IAM com supra-desnivelamento do segmento ST (IAMcSST) no momento da admissão no serviço de emergência, aplicando os escores de risco cardiovascular Framingham, PROCAM, Reynolds, ASSIGN, QRISK e SCOR, realizando-se dosagens plasmáticas de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCRas) e submetendo-se estes pacientes às tomografias cardíacas computadorizadas e ultrassonografias de artérias carótidas para estratificação de risco por meio do escore de cálcio da artéria coronária (CAC), espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas (cIMT) e a presença de placas ateroscleróticas carotídeas. O resultado deste estudo revelou, de forma surpreendente, que todos os escores de risco cardiovascular testados falharam em identificar ao menos metade dos pacientes de alto risco,

sendo sugerido a necessidade de exames complementares mais específicos para identificar presença de aterosclerose coronariana e carotídea (ALEXANDRE, 2010).

Outro estudo brasileiro transversal, em 2014, procurou estratificar o risco de evento cardiovascular por sexo em idosos portadores de hipertensão arterial sistêmica e diabetes, sem doença coronariana identificada, segundo os critérios do FRS, encontrando que os idosos do sexo masculino estão mais suscetíveis a desenvolverem DCV (SANTOS et al., 2014).

Em uma revisão sistemática sobre os modelos de risco, desenvolvida em 2011, foram identificados 102 tipos de escore, através de 84 artigos originais e entre os mais utilizados e validados externamente encontram-se o *Framingham Heart Study* (modelo 1991, 1998, ATP-III), o *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE), o Qrisk (Inglaterra), o PROCAM (Alemanha), o *AHA Women's Health Study*, o ASSIGN, o *World Health Organization CV assessment* e o escore de Reynolds, sugerindo que estes modelos de risco geralmente são precisos apenas nos indivíduos que são representativos da população de origem (MATHENY et al., 2011).

Atualmente, as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), no tocante à estratificação do risco cardiovascular, se dão em 4 etapas, tendo a primeira etapa o objetivo de determinar a presença de doença aterosclerótica significativa (DAC, AVC, doença arterial obstrutiva periférica) de forma clínica ou subclínica, procedimentos de revascularização arterial ou de seus equivalentes, como DM, DRC e caso o paciente apresente qualquer um destes critérios, é considerado como de alto risco, ou seja, com risco maior que 20% de desenvolver um primeiro ou novos eventos cardiovasculares em 10 anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013a).

Na segunda etapa, quando o paciente não for classificado como de alto risco, a SBC preconiza a utilização do escore de risco global (ERG) em 10 anos e o escore de risco por tempo de vida para indivíduos com idade superior a 45 anos. São considerados de baixo risco por esta Diretriz, aqueles com probabilidade < 5% de apresentarem os principais eventos cardiovasculares em 10 anos, porém se presente história familiar de doença cardiovascular prematura, este indivíduo é reclassificado para risco intermediário. Este risco intermediário é considerado quando encontra-se  $\geq 5\%$  e  $\leq 20\%$  nos homens e  $\geq 5\%$  e  $\leq 10\%$  em mulheres e alto

risco quando for maior que 20% para os homens e maior que 10% para mulheres em 10 anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013a).

A reclassificação do risco, quando este for intermediário pelo ERG se dá pela presença de pelo menos um dos fatores agravantes do risco, tais como história familiar de DAC prematura, ou seja, em parente de primeiro grau masculino < 55 anos ou feminino < 65 anos, critérios de síndrome metabólica de acordo com a *International Diabetes Federation* (IDF), microalbuminúria ou macroalbuminúria, hipertrofia ventricular esquerda, proteína-C reativa de alta sensibilidade, evidência de doença aterosclerótica subclínica, como estenose/espessamento de carótida, escore de cálcio coronário > 100 ou > percentil 75 para idade ou sexo, índice tornozelo braquial (ITB) < 0,9 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013a).

Por último, as Diretrizes da SBC recomendam a aplicação do escore de risco por tempo de vida, por conta de que grande percentual de pacientes de baixo risco tornam-se de alto risco com o passar dos anos, assim como objetivando tornar as medidas de prevenção cardiovascular mais eficazes nesta população mais jovem (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013a ). Utilizando como fatores de risco o diabetes, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, colesterol total e tabagismo e dependendo dos seus valores, estes são classificados conforme o nível de importância como ótimos, não ótimos, elevados e principais. Desta forma, nos indivíduos acima de 45 anos, com risco baixo ou intermediário, é aplicado o Escore por Tempo de Vida, baseado na exposição destes pacientes aos fatores de risco ao longo do tempo de vida, sendo considerado alto risco cardiovascular quando maior que 39% nos homens e 20,2% nas mulheres (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013a).

### 2.3 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E DESFECHOS CARDIOVASCULARES

O Consenso sobre Diretrizes Nutricionais a respeito da Vitamina D (*Workshop Consensus for Vitamin D Nutritional Guidelines*), publicado em 2010, destacou que mais de 50% dos idosos em todo o mundo não têm níveis satisfatórios de vitamina D (HENRY et al., 2010) e desde a década de 80, vários estudos têm demonstrado associação transversal com deficiência de vitamina D e maior prevalência de angina, infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC) e doença vascular

periférica em relação aos indivíduos com níveis mais altos de vitamina D (GRANDI; BREITLING; BRENNER, 2010; MAEDA et al., 2013; PARKER et al., 2012; WANG et al., 2008).

Estudo realizado entre 1988 e 1994 nos Estados Unidos, acompanhando 15.088 adultos, registrou associação de deficiência de vitamina D com importantes fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia (MARTINS et al., 2007). Kendrick et al. (2009), ao avaliarem transversalmente a população adulta do National Examination Study (NHANES), no período de 2001 a 2004, de 16.603 pessoas, encontrou que aqueles indivíduos com doenças cardiovasculares tinham maior prevalência de níveis de calcidiol ou 25(OH)D < 20ng/mL que o grupo controle, com 25(OH)D > 30 ng/mL (29,3% vs. 21,4%; p <0,0001) concluindo que há uma associação forte e independente da deficiência de vitamina D com doença cardiovascular. Estes autores, em 2009, também avaliando esta população do NHANES, concluíram que a prevalência da insuficiência cardíaca e da doença arterial periférica também esteve elevada quando os níveis de 25(OH)D estavam < 20ng/mL (ORs 2,10 e 1,82, respectivamente) (KENDRICK et al., 2009).

Em 2008, dois grandes estudos prospectivos (GIOVANNUCCI et al., 2008; WANG et al., 2008) avaliaram níveis de vitamina D e desfechos cardiovasculares a longo prazo em indivíduos sem antecedentes de doença cardiovascular. O primeiro, o *Health Professionals Follow-up Study* (HPFS) ao longo de 10 anos, com 18.225 homens encontrou que os indivíduos com níveis de 25(OH)D < 15 ng/mL tinham duas vezes mais IAM (p<001) e o grupo com níveis de 25(OH)D até 30 ng/mL tinham aproximadamente metade do risco de IAM, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares. Outrossim, o *Framingham Offspring Study*, com população de 1739 indivíduos sem histórico de doença cardiovascular, demonstrou que aqueles com deficiência grave de vitamina D (25OHD < 15ng/mL) apresentaram uma taxa de risco maior para um primeiro evento cardiovascular após 5 anos de acompanhamento em relação aqueles com melhores níveis de vitamina D.

Essas comprovações da associação de níveis reduzidos de vitamina D e aumento do risco de doenças cardiovasculares foram corroboradas por duas metanálises, em 2010, apoiando a tese de que baixos níveis de vitamina D estão associados com DCV (GRANDI; BREITLING; BRENNER, 2010; PARKER et al., 2012), e por grande metanálise realizada em 2012 com 65.994 pacientes oriundos

de 19 estudos prospectivos, que encontraram associação inversa entre 25-hidroxivitamina D e risco de doenças cardiovasculares (WANG et al., 2012).

Anderson et al. (2010) analisaram prospectivamente um grande banco de dados com 41.504 registros de pacientes com intuito de avaliar a associação entre níveis de vitamina D e fatores de risco cardiovasculares, incidência e prevalência de doenças cardiovasculares, incluindo mortalidade. Encontrou que a prevalência de deficiência de vitamina D foi de 63,6%, com alta significância quando associada com DM, HAS, Dislipidemia e doença vascular periférica ( $p < 0,0001$ ). Importante também o achado de elevada associação entre deficiência de vitamina D e DAC, IAM, ICC e AVC (todos com  $p < 0,0001$ ). Houve correlação de deficiência de vitamina D com a incidência de morte por insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana / infarto do miocárdio (todos  $p < 0,0001$ ), acidente vascular cerebral ( $p = 0,003$ ), e a sua composição ( $p < 0,0001$ ), concluindo que, em decorrência da associação entre deficiência de vitamina D e fatores de risco, prevalência e incidência de doenças cardiovasculares na população geral, a vitamina D pode desempenhar um papel fundamental como modificadora do risco cardiovascular (ANDERSON et al., 2010).

Em 2013, foram publicados também dois grandes estudos prospectivos que avaliaram níveis de vitamina D e risco cardiovascular: Tomson et al. (2013), utilizando os dados do *Whitehall Study* realizado com funcionários públicos de Londres, avaliando 3.215 óbitos, encontraram associação inversa de concentração de vitamina D e mortes por causas vasculares (RR 0,80; IC95% 0,70-,91) e não vasculares (RR 0,77; IC95% 0,65-0,86) e Karakas et al. (2013) com o *MONIKA/KORA Augsburg Case-Cohort Study* avaliando população saudável de 1.783 indivíduos alemães de meia idade, encontrou que aqueles com altos níveis de vitamina D tinham menor risco de doença arterial coronariana, principalmente entre as mulheres.

Corroborando os estudos descritos anteriormente sobre deficiência de vitamina D e desfechos cardiovasculares, recente revisão da literatura, abrangendo 107 revisões sistemáticas, 74 meta-análises de estudos observacionais avaliando associação de níveis de vitamina D e várias doenças ou condições mórbidas e de 87 meta-análises de ensaios clínicos controlados de suplementação de vitamina D, encontrou significativa associação ( $p \leq 0.001$ ) entre altos níveis de vitamina D com baixo risco de doença cardiovascular, hipertensão arterial, AVC e AVC isquêmico (THEODORATOU et al., 2014).

### 2.3.1 Deficiência de Vitamina D e Mortalidade

Nos EUA, nas últimas décadas, a população idosa vem envelhecendo com maior prevalência de idosos mais velhos (faixa etária igual ou acima de 85 anos) aumentando de 8,8 % em 1980 para 13,6 % em 2010 (WEST et al., 2014) e do mesmo modo também aumentando o número de idosos com doenças ou deficiências (HE; LARSEN, 2014).

Considerando-se que os centenários tem 20 anos a mais que a expectativa de vida do mundo ocidental, aliado com o contínuo progresso na melhoria de saúde dos idosos, ressaltando-se que a população com idade  $\geq 90$  anos, especialmente no subgrupo com idade  $\geq 100$  anos, é o que apresenta a maior crescimento entre os idosos, constitui-se um desafio tentar elucidar quais os mecanismos e fatores associados a este grupo que os protegem das doenças comuns relacionadas à idade e instituir medidas destinadas às melhorias contínuas de saúde no idoso (HE; MUENCHRATH, 2011).

Segundo Khaw et al. (2014), altas concentrações de vitamina D3 predizem treze anos a menos de mortalidade e de incidência de DCV. Recente estudo de julho de 2015, avaliando longevidade de centenários e sua relação com níveis de vitamina D, comparando com pacientes com IAM precoce e com indivíduos saudáveis da mesma faixa etária, encontraram que os centenários apresentaram maiores níveis de vitamina D que os adultos normais e aqueles com IAM, concluindo que esses níveis de vitamina D por conferirem vantagens fisiológicas e melhor função cardiovascular, estão associados com envelhecimento bem sucedido (PAREJA-GALEANO et al., 2015).

A mortalidade associada com deficiência de vitamina D em idosos foi avaliada pela mortalidade por todas as causas, por causas cardiovasculares e por morte súbita cardíaca (MSC). Grandes estudos prospectivos abordando a mortalidade por causas cardiovasculares relacionadas à deficiência de vitamina D nos idosos foram desenvolvidos. O *Third National and Nutritional Examination Survey* (NHANES III), avaliando 3.408 idosos não institucionalizados, durante 7,3 anos, encontrou associação inversa independente entre níveis de vitamina D e morte por causas cardiovasculares e não cardiovasculares (GINDE et al., 2009). O *Invecchiare in Chianti, Aging in the Chianti Area* (InCHIANTI) também encontrou significativa

associação entre deficiência de vitamina D e maior risco de morte por DCV e por todas as causas ( $p < 0,0001$ ) (SEMBA et al., 2010).

Em referência à MSC, esta é definida, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) como um evento natural, inesperado, que ocorre em menos de uma hora do início dos sintomas, em indivíduos sem qualquer condição prévia diagnosticada potencialmente fatal, assim como estar assintomático nas últimas 24 horas antes do evento, já que em 40% dos casos de MSC são não testemunhados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1985). Vale salientar que a DAC é responsável por cerca de 80% das causas de MSC, a qual aumenta com a idade devido à maior prevalência de DAC na população de idosos (ZIPES, WELLENS, 1998).

Deo et al. (2011), no *Cardiovascular Health Study* (CHS), avaliando a associação entre marcadores do metabolismo ósseo e morte súbita em 2.312 idosos sem doença cardiovascular conhecida, identificaram que a combinação de baixos níveis de vitamina D e alta concentração de paratormônio aumentaram em duas vezes o risco de morte súbita cardiovascular (DEO et al., 2011). No entanto esse estudo não comprovou ser a vitamina D fator preditivo isolado de desfecho cardiovascular. Outro estudo, com esta população do CHS encontrou que a deficiência de 25(OH)D está associada com infarto do miocárdio e maior risco de mortalidade nestes pacientes (KESTENBAUM et al., 2011).

Estudo retrospectivo realizado no Brasil (BRAGGION, 2012) avaliando 4.501 necrópsias, de 2006 a 2010 encontrou que a MSC foi responsável por 899 (20%) de todos os óbitos, sendo 64% destes devido à Síndrome Coronariana Aguda (SCA), seguida pela miocardiopatia (isquêmica e não isquêmica), com 32% dos óbitos. Vale salientar que a maioria dos casos de MSC ocorreram em homens idosos, entre a sexta e sétima décadas de vida.

Lerchbaum et al. (2012) estudando 2.069 homens idosos oriundos do *The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health* (LURIC) submetidos à angiografia coronariana, de 1997 a 2000, encontraram associação significativa entre combinação de deficiências de testosterona e vitamina D com eventos fatais por causa cardiovascular assim como por mortalidade por causa não cardiovascular.

Em metanálise de 12.000 mortes por causas vasculares e não vasculares, Tomson et al. (2013) encontraram forte associação inversa com níveis de 25(OH)D. Samefors et al. (2014) avaliando 333 mulheres idosas institucionalizadas na Suécia, participantes do SHADES (The Study of Health and Drugs in the Elderly), de 2010 a

2012, encontraram que aquelas com deficiência de vitamina D, tinham aumento da mortalidade, propondo estratégias de prevenção com suplementação desta vitamina.

Perna et al. (2013) publicou estudo com população de 9.949 indivíduos pertencentes ao estudo de coorte ESTHER, que avaliou a associação de níveis de 25(OH)D com doença cardiovascular fatal e não fatal, durante 9,2 anos de acompanhamento para mortalidade e 6,5 anos para outros desfechos cardiovasculares encontrando aumento significativo (62%) do risco de de DCV fatal e aumento moderado (27%) do risco de todas as DCV.

Zittermann et al. (2012), em metanálise de 14 coortes prospectivas, avaliando associações de concentração de vitamina D e risco relativo de mortalidade na população geral, encontraram um declínio não-linear na mortalidade total da população com o aumento das concentrações séricas da 25(OH)D, detectando redução em 31% do risco de mortalidade em pacientes com níveis de 25(OH)D de 50nmol/l em comparação com indivíduos com níveis de 27,5 nmol/L.

Em metanálise de 8 estudos de coorte prospectivos, realizada em 2014, com população de 26.018 indivíduos na faixa etária de 50-79 anos, de diferentes países europeus e dos EUA, com objetivo de avaliar concentrações séricas de hidroxivitamina D e mortalidade por todas as causas, por causas cardiovasculares e por câncer, encontrou-se que os níveis séricos mais baixos de 25 (OH) D foram associados com o aumento de todas as causas de mortalidade, como também de mortalidade cardiovascular, com uma associação curvilínea entre concentrações de 25 (OH) D e esses resultados (SCHÖTTKER et al., 2014).

Porém dados da revisão sistemática publicada por Bjelakovic et al. (2011), com intuito de analisar estudos que utilizaram suplementação de vitamina D, independentemente de qualquer dose, via de administração ou duração versus placebo, para prevenção de mortalidade, encontraram benefícios apenas em mulheres idosas, assim como apenas o calcidiol (vitamina D3) demonstrou redução de mortalidade, em detrimento do ergocalciferol (vitamina D2) e do alfacalcidiol e calcitriol. Esta revisão também ressaltou aumento do risco de nefrolitíase com a suplementação conjunta de D3 e cálcio e hipercalcemia com alfacalcidiol e calcitriol (BJELAKOVIC et al., 2011). Posteriormente, os mesmos autores publicaram recente revisão sistemática, aos moldes da revisão anterior, esta nova incluindo 56 estudos, com população na maioria de mulheres (77%) idosas, com mais de 70 anos, com a vitamina D administrada em média por 4,4 anos, encontrando que a vitamina D3

reduziu mortalidade em todos os 56 estudos, e da mesma forma, a vitamina D2, alfalcidol e calcitriol não tiveram importância significativa na mortalidade (BJELAKOVIC et al., 2011).

Outra revisão sistemática de 2014 (LEBLANC et al., 2014) avaliando 11 estudos quanto ao efeito do tratamento com vitamina D3 sobre a mortalidade em populações deficientes de vitamina D, encontrou que a terapia com vitamina D3 (com ou sem cálcio) foi associada com a diminuição do risco de mortalidade versus placebo / nenhum tratamento.

### **2.3.2 Deficiência de Vitamina D e Hipertensão Arterial Sistêmica**

Em idosos, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada por marcante elevação da pressão arterial sistólica, assim como da pressão de pulso, a qual está relacionada com rigidez arterial que tem importante valor preditivo de futuros eventos (CUNHA, 2006).

Na década de 90, Rostand, estudando correlação de hipertensão arterial sistêmica com deficiência de vitamina D, avaliou o efeito da exposição à radiação UVB em hipertensos expostos em solarium por 3 meses, e constatou que estes tiveram aumento dos níveis de vitamina D e tornaram-se normotensos (ROSTAND, 1997). Vários estudos observacionais foram consistentes em demonstrar que há uma associação inversa entre concentração de 25-hidroxitamina D e níveis arteriais pressóricos (BOUILLON, 2009; FORMAN et al., 2007; SCHMITZ et al., 2009; SCRAGG; SOWERS; BELL, 2007).

Esta associação entre vitamina D e HAS também foi tema de três estudos prospectivos que merecem menção, ainda que não apresentem delineamento específico para idosos. O *Health Professionals' Follow-Up Study* incluiu 613 homens não hipertensos e os acompanhou por quatro a oito anos, demonstrando que a hipovitaminose D os expunha a risco de hipertensão três a seis vezes maior em relação àqueles com níveis ótimos de vitamina D (FORMAN et al., 2007).

No estudo *Nurses' Health Study* (FORMAN; CURHAN; TAYLOR, 2008), 1.484 mulheres com grave deficiência de 25(OH)D foram acompanhadas por oito anos, possibilitando mostrar associação inversa entre níveis de vitamina D e incidência de HAS. O terceiro grande estudo também de coorte, realizado no Reino Unido com 6.810 indivíduos durante 2002-2004 também detectou associação inversa entre nível

de vitamina D e desenvolvimento de componentes da síndrome metabólica, incluindo a hipertensão arterial sistêmica (HIPPÖNEN et al., 2008).

Dois estudos duplos cegos, relacionando hipertensão arterial com deficiência de vitamina D em mulheres, tiveram resultados discordantes, como o estudo duplo-cego placebo-controlado realizado com 148 mulheres atendidas em ambulatório acima de 70 anos, com objetivo de avaliar a suplementação de cálcio e vitamina D quanto à pressão arterial e metabolismo ósseo, verificou que as mulheres que receberam suplementação de vitamina D tiveram redução da pressão arterial sistólica mais evidente em relação às suplementadas apenas com cálcio (PFEIFER et al., 2001). No entanto, no outro estudo duplo cego, o WHI *study*, os autores avaliando 36.282 mulheres na pós-menopausa com suplementação de 1.000 mg de cálcio elementar mais 400 UI de vitamina D3 por dia ou placebo, por sete anos, não encontraram redução da PA, provavelmente decorrente de doses insuficientes de vitamina D para obtenção dos efeitos anti-hipertensivos (MARGOLIS et al., 2008).

Outro estudo abordando suplementação de vitamina D, este realizado em populações de 283 adultos negros, dentre os quais 50% eram hipertensos, demonstrou que houve decréscimo da pressão arterial sistólica com a suplementação do colecalciferol (1,4 mmHg para cada dose de 1.000 UI/dia) (FORMAN et al., 2013).

Enquanto à maioria dos estudos observacionais demonstraram associação entre vitamina D e redução da pressão arterial, metanálise de 46 estudos intervencionais, em 2015, não comprovaram benefícios da suplementação da vitamina D na redução dos níveis arteriais sistólicos ou diastólicos (BEVERIDGE et al., 2015).

Em recente estudo controlado mendeliano, avaliou-se a existência de associação causal entre níveis de vitamina D e hipertensão arterial, utilizando variantes dos genes relacionados a 25(OH)D, como CYP2R1 (relacionado com a síntese) e DHCR7 (codificação da 7-deidrocolesterol redutase), encontrando-se que o aumento das concentrações plasmáticas de 25(OH)D pode reduzir o risco de hipertensão arterial sistêmica (VIMALESWARAN et al., 2014).

Estudo realizado no Brasil, abordando HAS no idoso, em associação com vitamina D nos hipertensos, teve como desfechos níveis pressóricos, bioquímicos, dietéticos, antropométricos, tipo de pele, exposição ao sol e prevalência de hipovitaminose D. A conclusão foi que a elevada prevalência de hipovitaminose D

nos idosos está relacionada com maiores níveis de pressão arterial sistólica (NEVES et al., 2012).

### **2.3.3 Deficiência de Vitamina D e Aterosclerose**

A aterosclerose vascular se caracteriza principalmente pelo acometimento da camada íntima de artérias de médio e grande calibre, que após terem seu endotélio lesado, desencadeiam o processo de formação da placa ateromatosa, envolvendo disfunção endotelial, aumento da permeabilidade às lipoproteínas que são retidas no subendotélio, sofrendo oxidação, com liberação de LDL-oxidado, liberação de moléculas de adesão leucocitária, migração de linfócitos e monócitos, formação de células espumosas, liberação de citocinas inflamatórias, proliferação de células musculares lisas na camada média e progressão da placa de ateroma (HANSSON, 2005; ROSS, 1999).

A calcificação vascular na camada íntima, caracterizada pela formação de placa aterosclerótica primária, evolui para oclusão vascular. Quando o processo ocorre na camada média, mais frequente no idoso e nos pacientes com doença renal crônica, caracterizando a esclerose média de Monckeberg, é acompanhado de espessamento, por redução da elastina e aumento do tecido colágeno e, conseqüentemente, ocasionando dilatação, espessamento difuso e redução da distensibilidade vascular, com enrijecimento do vaso, caracterizando as alterações hemodinâmicas (como o aumento isolado da pressão arterial sistólica e/ou redução da pressão diastólica), elevando-se, assim, a pressão de pulso e aumento da velocidade de onda de pulso (VOP) (ADRAGÃO et al., 2009b; GIANNATTASIO; MANCIA, 2002; LONDON et al., 2001). A VOP, como marcador de rigidez arterial e aterosclerose, é a distância percorrida pelo fluxo sanguíneo dividida pelo tempo que este leva para percorrer a distância (metros/ segundo), comumente é mensurada pelo intervalo de tempo entre o início da onda carotídea comum direita e femoral direita (PIZZI et al., 2006).

A deficiência de vitamina D, atuando como fator inflamatório e de diferenciação celular, poderia ser o fator de associação entre osteoporose e calcificação vascular, como foi sugerido por Watson et al. (1997), após encontrarem em 173 pacientes com moderado a alto risco de DAC, submetidos à

angiocoronariografia, níveis de calcitriol inversamente associados à extensão das calcificações das artérias coronarianas.

A calcificação vascular, que é marcador de risco cardiovascular em pacientes com doença renal crônica, principalmente coronariana está correlacionada com a deficiência de vitamina D (DAVIES; HRUSKA, 2001; GARCIA-CANTOR et al. 2011; WATSON et al., 1997), avaliando a associação entre vitamina D e calcificação vascular em pacientes pré-dialíticos segundo os escores de Adragão para calcificação vascular e Kaupilla para calcificação aórtica, encontraram associação inversa significativa entre concentração de vitamina D e calcificações vascular e aórtica (GARCÍA-CANTON et al., 2011). Outro estudo, no entanto, não encontrou correlação entre vitamina D e calcificação coronariana, avaliando 50 pacientes submetidos à angiocoronariografia (ARAD et al., 1998).

O escore de Adragão et al. simples e baseado em radiografias de mãos e pelve, desenvolvido pelos autores em pacientes renais crônicos em tratamento dialítico, acompanhados por 37 meses, demonstrou incidência de 61% de calcificação vascular nestes locais radiografados, e foi encontrada associação entre este escore com desfechos de mortalidade cardiovascular, hospitalização por causas cardiovasculares, diagnóstico de doença vascular, eventos cardiovasculares fatais e não fatais (ADRAGÃO et al., 2004). Já o escore de Kaupilla, utilizando radiografias simples da coluna lombar em perfil avalia a calcificação vascular em aorta abdominal quanto à localização, gravidade e progressão destas alterações ateroscleróticas. Foi criado após estudo com 617 pacientes oriundos do estudo Framingham e acompanhados durante 25 anos, com desfechos de **DAC**, doença cardiovascular e mortalidade por DCV. Posteriormente Wilson et al. (2001), quando relacionaram este escore com doenças cardiovasculares em 2.515 idosos com idade média de 61 anos, participantes deste mesmo estudo, concluíram que a calcificação da parede da aorta abdominal visualizada a nível da primeira à quarta vértebras lombares, medida por este índice, é um marcador de doença aterosclerótica subclínica e preditor independente de morbi-mortalidade cardiovascular (KAUPILLA et al., 1997; WILSON et al., 2001).

Estudo mais recente avaliando aterosclerose coronariana subclínica com fatores de risco de doença cardiovascular e sua associação com calcificação coronariana foi realizado em 1.607 indivíduos assintomáticos residentes em comunidade, através do escore de cálcio coronariano, encontrando que mais de

98% dos participantes tinham mais de um fator de risco, com a obesidade, diabetes e história familiar de DAC aumentando significativamente os riscos de calcificação arterial coronariana, com a pontuação aumentando progressivamente com o aumento do número de fatores de risco (MAMUDU et al., 2016).

Calcificações vasculares ocorrem na íntima vascular, associada com aterosclerose e acúmulo lipídico ou na camada média, relacionada com aterosclerose secundária a diabetes, envelhecimento e falência renal em estágio terminal (DAVIES; HRUSKA, 2001; NOONAN et al., 2008). Outras ações fisiológicas vasculares da vitamina D incluem seu mecanismo anti-inflamatório, com inibição do processo pró-aterogênico e da calcificação íntima e média arterial, incluindo liberação de citocinas pró-inflamatórias, de moléculas de adesão e migração, e da proliferação de células musculares lisas vasculares (JEFFERY et al., 2009; VON ESSEN et al., 2010).

Giallauria et al. (2012), avaliando voluntários do *Baltimore Longitudinal Study of Aging* (BLSA) quanto à presença de aterosclerose identificada pelo espessamento arterial avaliado pela VOP, encontraram maior rigidez arterial associada a baixos níveis de vitamina D. Kutlay et al. (2014), detectaram níveis de vitamina D inversamente proporcionais à rigidez arterial em idosos, pela VOP, sendo este marcador um fator de risco independente para DCV. Van de Luijtgarden et al. (2012) estudando pacientes com doença oclusiva arterial periférica ou aneurisma aórtico em associação com marcadores de aterosclerose e DCV, detectaram aumento da espessura das carótidas, elevação dos níveis da proteína C reativa ultrasensível (PCRus) e diminuição do ITB, assim como DCV (IC, DAC e AVC), relacionados com níveis baixos de 25(OH)D.

Oz et al. (2013) avaliando fluxo coronariano epicárdico em 222 pacientes submetidos à angiografia coronariana por suspeita de doença cardíaca isquêmica, espessamento da íntima e média carotídeas por ultrassom como marcador de aterosclerose subclínica e dilatação fluxo mediada da artéria braquial como indicador de disfunção endotelial, encontrou forte associação entre insuficiência de vitamina D e fluxo lento coronariano assim como a disfunção endotelial e aterosclerose subclínica foram mais prevalentes entre os indivíduos com insuficiência de vitamina D.

Estudo populacional na China (*Shangai Obesity Study-SHOS*), publicado em 2014, com objetivo de avaliar a relação de vitamina D com placas de ateroma em

carótidas em 1001 homens de meia idade e idosos, durante 1 ano, através de ultrassonografia, encontrou que níveis séricos de 25 (OH) D foram independentemente associados com placa ateromatosa de carótida e que esta vitamina é um fator protetor independente contra o aumento da espessura das camadas íntima e media carotídeas, concluindo que existe uma associação inversa entre níveis de vitamina D e Aterosclerose (HAO et al., 2014). O espessamento médio-intimal carotídeo como marcador de aterosclerose subclínica e preditor de AVC isquêmico foi correlacionado com vários fatores de risco, inclusive com a deficiência de vitamina D (QU, B.; QU, T., 2015).

A deficiência de vitamina D, atuando como fator inflamatório e de diferenciação celular, poderia ser o fator de associação entre osteoporose e calcificação vascular, como foi sugerido por Watson *et al*, após encontrarem em 173 pacientes com moderado a alto risco de DAC, submetidos à angiocoronariografia, níveis de calcitriol inversamente associados à extensão das calcificações das artérias coronarianas (WATSON et al., 1997).

Wong et al. (2013), objetivando investigar a associação entre concentração de 25(OH)D, com a presença de aneurisma de aorta abdominal (AAA) e diâmetro aórtico, em 4.233 idosos, encontraram AAA > 35 mm e  $\geq$  40 mm, como resultado de baixos níveis de vitamina D associados inversamente à presença de AAA e também ao diâmetro do aneurisma.

#### **2.3.4 Deficiência de vitamina D e Insuficiência Cardíaca**

Do ponto de vista epidemiológico, a prevalência e a incidência de insuficiência cardíaca (IC) na população de idosos vêm aumentando, apesar dos progressos desenvolvidos no tratamento desta condição e esta tendência pode ser atribuída tanto pelo aumento da longevidade desta população, como pelo aumento da prevalência de doenças como diabetes mellitus e obesidade. Estima-se que, em 80% dos portadores de IC acima de 65 anos morrerão em 8 anos. Nos EUA, a IC é mais comum no sexo masculino, porém, pela maior longevidade das mulheres, a descompensação, ou seja a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é mais comum no sexo feminino (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2009; CHEN et al., 1999; MOKDAD et al., 2001). Em estudo de base populacional americano, a prevalência de IC foi de 2,2% (IC 95 de 1,6% para 2,8%), passando de 0,7% em pessoas com

idades entre 45 a 54 anos e para 8,4% para aqueles com idade maior ou igual a 75 anos (REDFIELD et al., 2003).

Entre os fatores de risco independentes associados à IC, encontram-se a idade avançada, sexo masculino, diabetes mellitus, pressão de pulso e IAM, encontrados por Chen et al. (1999), avaliando 1.749 idosos da coorte *Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly* (EPESE). Dados do estudo MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) demonstram que diabetes e hipertensão são os fatores de risco responsáveis pela maior incidência de IC em afro-americanos. Neste mesmo estudo, interleucina 6, ou proteína C reativa, e macroalbuminúria foram preditores independentes do desenvolvimento de IC (BAHRAMI et al., 2008).

Outro fator de risco para IC é a disfunção diastólica, bastante prevalente nos idosos, sendo considerada importante indicador prognóstico de várias doenças cardíacas e relacionada ao desenvolvimento da fibrilação atrial. A disfunção diastólica sintomática pode ocorrer associada à disfunção sistólica do VE ou ser determinante da IC com função sistólica preservada (ICFEP), ou seja, com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) acima de 50% (GOTTDIENER et al., 2002; GROSSMAN, 2000; TSANG et al., 2002).

A IC, como síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, tem como mecanismos responsáveis pelo quadro clínico a disfunção sistólica, diastólica ou ambas, acometendo um ou ambos os ventrículos (BOCCHI et al., 2012). De acordo com a European Cardiology Society (2000), os pacientes com IC podem ser classificados em dois tipos, como IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) ou também chamada IC diastólica (ICD), e aqueles com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), mais conhecida como IC sistólica (ICS) (EUROPEAN CARDIOLOGY SOCIETY, 2000). Apesar da ICFEP ter sido considerada como benigna por longo tempo, os estudos epidemiológicos demonstraram que o prognóstico desses pacientes é tão ruim como o daqueles que apresentam IC sistólica (ICS) (BHATIA et al, 2006; FONTES-CARVALHO; LEITE-MOREIRA, 2011; TRIBOUILLOY et al., 2008), salientando-se que no idoso, a disfunção diastólica precede habitualmente a disfunção sistólica e inclusive o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda. A proporção de insuficiência cardíaca diastólica nessa população é elevada, podendo corresponder a 40 a 50% dos casos nos indivíduos acima de 75 anos, com aproximadamente 30-50% das internações

hospitalares atribuídas à IC descompensada ocorrerem em pacientes sem disfunção sistólica (DAUTERMAN et al., 2001; GOLDRAICH et al., 2010; PEYSTER; NORMAN; DOMANSKI, 2004).

Em decorrência do progressivo envelhecimento populacional, a ICFEP é responsável por cerca de 50% de todos os doentes internados com IC, assim como pelo aumento da prevalência desta condição, associado com a maior tendência de hipertensão arterial, diabetes e obesidade (FONAROW et al., 2007; MOUTINHO et al., 2008; OWAN et al., 2006; YANCY et al., 2006). No Brasil, também a ICFEP também demonstrou ter prevalência similar aos demais estudos da literatura, com Moutinho et al. (2008), demonstrando esta condição em 64,2% dos idosos atendidos em comunidade com diagnóstico de IC e Goldraich et al. (2010), avaliando 721 internações consecutivas por IC descompensada em idosos, encontraram que 31% destes pacientes tinham FEVE preservada, com a disfunção diastólica identificada mais frequentemente, apresentando características clínicas preditivas como idade mais avançada, sexo feminino, etiologia não-isquêmica, fibrilação atrial crônica, anemia, pressão de pulso elevada e complexos QRS estreitos.

Vários trabalhos demonstraram associação entre o papel da vitamina D com mecanismos desencadeadores da IC, tais como modulação pelo SRAA, envolvida com a hipertrofia ventricular esquerda, ação reguladora das metaloproteinases da matriz extracelular na remodelação da matriz extracelular do miocárdio (AFZAL; BOJESEN; NORDESTGAARD, 2013; ARTAZA; MEHROTRA; NORRIS, 2009; COVIC; VORONEANU; GOLDSMITH, 2010; KHALILI; TALASAZ, A. H.; SALARIFAR, 2012; MICHOS; MELAMED, 2008; NIBBERLINK et al., 2007; PILZ et al., 2008a; POTTEAUX et al, 2004; TIMMS et al., 2002), como também relatada a atuação do calcitriol na regulação e equilíbrio das células Treg e Th17 (MA, 2015).

Estudos com suplementação de vitamina D no tratamento da ICC demonstraram diminuição das concentrações séricas de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), uma citocina inflamatória e o aumento das concentrações de interleucina (IL) 10, uma citocina anti-inflamatória, sugerindo que a vitamina D tem efeitos cardioprotetores (POTTEAUX et al., 2004; TORRE-AMIONE, 2005). Entretanto, Schleithoff et al. (2006), não encontraram efeito da vitamina D sobre a função ventricular esquerda em relação ao tratamento com placebo em homens com ICC, porém as concentrações de TNF alfa foram suprimidas e as de IL-10 aumentadas, assim como o PTH, que está relacionado à hipertrofia dos cardiomiócitos, também

foi reduzido após suplementação com vitamina D, concluindo que a vitamina D pode servir como um agente anti-inflamatório e desta forma podendo ser útil para o tratamento da ICC.

Importantes estudos abordaram a deficiência de vitamina D associada à IC, como o estudo prospectivo, LURIC, realizado com 3.299 pacientes com diagnóstico de doença cardiovascular e grande prevalência de disfunção miocárdica identificada por angiografia coronariana e ventriculografia. A essas alterações esteve associada deficiência grave de vitamina D, com risco de morte três a cinco vezes maior por insuficiência cardíaca e morte súbita durante um período de sete anos. Calcitriol e calcidiol foram ambos ( $p < 0,001$ ) inversamente relacionados com déficit da função ventricular esquerda e também baixos níveis de calcidiol e calcitriol foram associados com maior Classe NYHA (PILZ et al., 2008a).

O padrão geométrico do VE tem grande importância no desenvolvimento de IC, com evidências revelando que a hipertrofia concêntrica é o padrão geométrico ventricular mais associado à progressão para IC, e em especial, para sua forma diastólica (MELENOVSKY; BORLAUG; ROSEN, 2007; DE SIMONE et al., 2008), tendo sido utilizado por Fall et al. (2012), avaliando 870 idosos oriundos do estudo PIVUS, na Suécia. Estes idosos, sem doença cardiovascular prévia tiveram um seguimento de 5 anos, e esta pesquisa, com objetivo de estudar a doença cardíaca subclínica, utilizando medidas de geometria e função miocárdica pela ecocardiografia e dosagens séricas de 25(OH)D, encontrou que altas concentrações de vitamina D ( $>75$  nmol/L) foram associadas com melhor função sistólica do VE (FEVE, fração de encurtamento) e menor diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE) (FALL et al., 2012).

### **2.3.5 Deficiência de Vitamina D e Doença Arterial Coronariana**

A história de IAM prévio tem sido demonstrada como sendo um fator preditivo de risco independente para eventos cardíacos (MARKMAN FILHO et al., 2006), assim como mantendo-se como principal causa de óbitos nos países desenvolvidos, apesar de progressos significativos nas estratégias de prevenção e de tratamento primário da DAC, principalmente na população geriátrica, os quais estão expostos a maiores riscos de piores desfechos após síndrome coronariana aguda (KUNADIAN et al., 2014). Em recente estudo, Ipek et al. (2016), avaliaram octogenários

submetidos à intervenção coronariana percutânea, encontraram que estes tem 10,6 vezes maior risco de mortalidade após IAM com supradesnivelamento do segmento ST, como também que trombose aguda do stent, IAM anterior, insuficiência cardíaca, baixa fração de ejeção ventricular esquerda, arritmias ventriculares e lesões multiarteriais são os fatores de risco independentes para mortalidade hospitalar nesta população. Como explicação para estes piores resultados de DAC nos idosos poderia ser devido à má nutrição e baixos níveis de vitamina D nesta população favorecendo a patogênese destas complicações (KUNADIAN et al., 2014).

Com intuito de avaliar a doença arterial coronariana associada com níveis de vitamina D em diferentes etnias, foi realizada análise com 6.436 participantes no Estudo Multi-Étnico de Aterosclerose (MESA), recrutados a partir de julho de 2000 até setembro de 2002, que estavam livres de doença cardiovascular, encontrando associação de baixos níveis de calcidiol com aumento do risco de DAC em brancos e chineses mas não em negros ou hispânicos (ROBINSON-COHEN et al., 2013).

Um dos primeiros estudos, uma coorte prospectiva norueguesa, o *Copenhagen City Heart Study* (LUND et al., 1978), com objetivo de avaliar associação entre DAC e níveis séricos de vitamina D em 128 pacientes admitidos por doença cardíaca isquêmica (75 com angina do peito e 53 com IAM), comparando-se com 409 indivíduos do grupo controle, encontraram que os níveis de 25(OH)D foram significativamente mais baixos nos pacientes com angina do peito (23ng/mL), com IAM (24ng/mL) em relação aos controles (28,8ng/mL). Posteriormente, em 2012, com esta mesma coorte do estudo dinamarquês, já com média de 21 anos de seguimento, Brondum-Jacobsen et al. (2012), observaram que baixos níveis de vitamina D, estão ligados a maior risco de doença cardíaca isquêmica em 40%, de IAM em 64%, de morte prematura em 57% e maior risco de morte por doença cardíaca isquêmica e IAM em 81%. Avaliando-se resultados de duas meta-análises de 18 e de 17 estudos populacionais, o risco de doença isquêmica do coração e morte prematura foram aumentadas respectivamente em 39% (25% -54%) e 46% (31% -64%) para os níveis mais baixos, em relação aos níveis mais altos de 25 (OH)D.

Um dos principais estudos sobre a associação de DAC com deficiência de vitamina D foi realizado por Giovannucci e col, os quais avaliaram prospectivamente 18.225 homens entre 40 e 75 anos, do *Health Professionals Follow-up Study*, livres

de doença cardiovascular, com objetivo de analisar associação entre as concentrações plasmáticas de 25-hidroxivitamina D e risco de doença cardíaca coronariana. Após 10 anos de seguimento, 454 homens desenvolveram infarto do miocárdio não fatal ou doença cardíaca coronária fatal, com os autores concluindo que os baixos níveis de 25-hidroxivitamina D estão associados com maior risco de infarto do miocárdio, de forma gradual, mesmo após o controle dos fatores de risco conhecidos para doença arterial coronária (GIOVANNUCCI et al., 2008).

De acordo com Capitanio et al. (2013), ao analisar a biodisponibilidade do calcitriol ou 1,25(OH)<sub>2</sub>D quanto à regulação da microcirculação coronariana por meio da reserva fluxo coronariano, avaliada por cintilografia miocárdica com dipiridamol em idosos e associando com risco cardiovascular, concluiu que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D biodisponível modula a função dessa microcirculação. Dessa forma, sua diminuição crônica contribui para aumento do risco cardíaco.

A associação de DAC com vitamina D foi avaliada em alguns estudos, apesar de não serem específicos para idosos. O *Framingham Offspring Prospective Study* avaliou 1.739 indivíduos demonstrando associação inversa de concentração de vitamina D e DAC (WANG et al., 2008). No entanto, o *MINI-Finland Health Survey*, também com população de meia idade, com seguimento por 27,1 anos não confirmou associação independente de vitamina D e DAC após ajustar os tradicionais fatores de risco e sazonalidade (KILKKINEN et al., 2009). Ao contrário deste, o *Cardiovascular Health Study* avaliando 2.312 indivíduos livres de doença cardiovascular, associou baixos níveis de vitamina D com maior risco de DAC (25% de maior risco de IAM) (KESTENBAUM et al., 2011) e no *MONIKA/KORA Augsburg Case-Cohort Study*, grande estudo prospectivo alemão com seguimento de 11 anos, concluiu que a vitamina D tem valor preditivo para eventos coronarianos futuros em mulheres de meia idade aparentemente saudáveis, independente de outros fatores de risco tradicionais e de sensíveis marcadores inflamatórios (KARAKAS et al., 2013).

A aterosclerose coronariana subclínica foi investigada em recente estudo, por Satilmis et al. (2015), através de angiotomografia coronariana computadorizada, avaliando-se associação entre níveis de 25 (OH)D com aterosclerose coronária medindo a carga da placa coronariana e composição, com os autores encontrando uma associação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e a presença e

gravidade de aterosclerose coronariana subclínica determinada pela carga da placa, independente de outros fatores de risco tradicionais.

### 2.3.6 Deficiência de Vitamina D e Arritmia

Na população geriátrica, em decorrência das alterações estruturais do miocárdio atrial, são muito prevalentes as arritmias supraventriculares, que tendem a aumentar com o envelhecimento, sendo a Fibrilação Atrial (FA) a arritmia mais frequente na prática clínica, com prevalência global de 1% a 2% da população geral, com incidência aumentada nas últimas décadas, em decorrência do envelhecimento da população e pela maior prevalência dos fatores de risco cardiovascular tais como hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade (LIP; TSE; LANE, 2012; 1982; MIYASAKA et al., 2006; PICCINI et al., 2012).

A FA tem sua prevalência aumentada com a idade (0,4% a 1% por cada aumento da idade), do que decorre sua relevante importância na saúde pública, devido a promover aumento do risco de mortalidade, AVC e IC e, conseqüentemente, aumento do número de internações (FALK, 2001; GO et al., 2001; MIYASAKA et al., 2006; PATEL et al., 2014), principalmente entre as idades de 80 a 89 anos, com aumento de quase 25% no risco de acidente vascular cerebral isquêmico (WOLF; ABBOTT; KANNEL, 1991). Vale ressaltar que o fato de idade  $\geq$  75 anos, por si só é considerada um importante fator de risco em esquemas de estratificação de risco para AVC, respondendo por dois pontos no sistema de pontuação CHA2DS2-VASc, acrônimo de “**C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge, **D**iabetes mellitus, **S**troke, **V**ascular disease, **A**ge, **S**ex category” (LIP et al., 2010). Há estimativas de que a prevalência da FA, por conta do envelhecimento populacional dobre nos próximos 50 anos (DISERTORI et al., 2011; MIYASAKA et al., 2006; MOZAFFARIAN et al., 2016; PATEL et al., 2014). Na União Européia, há estimativas de que entre 2010-2060, o número de adultos de 55 anos ou mais com FA será maior que o dobro, com importantes implicações para a saúde pública (KRIJTHER et al., 2013).

As taquiarritmias atriais subclínicas foram associados com 5,6 vezes maior risco de FA e por aproximadamente 13% dos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos por embolia (MOZAFFARIAN et al., 2016). A evolução clínica dos pacientes com IC é frequentemente complicada por taquiarritmias

supraventriculares, que podem ocorrer nos casos de doença miocárdica estrutural dos átrios ou quando estes encontram-se dilatados em decorrência de alterações de pressão ou sobrecarga de volume dos ventrículos direito e esquerdo, sendo a FA a arritmia atrial tratável mais comum na IC, acometendo 10% a 30% dos pacientes com esta condição clínica, como também associada a uma redução na capacidade de exercício e um pior prognóstico a longo prazo (JESSUP et al., 2009; QASEEM; SNOW; SHEKELLE, 2008).

No importante estudo prospectivo *Copenhagen Stroke Study*, analisando 1.197 pacientes com AVC agudo em admissão hospitalar, 18% destes tinham FA, que aumentou acentuadamente com a idade, chegando a mais de 40% nos pacientes com idade  $\geq 90$  anos. A FA foi associada, além da idade, com DAC, AVC, pressão arterial sistólica e com maior tempo de internação e mortalidade, assim como a uma chance duas vezes maior de demência, atribuída aos infartos cerebrais silenciosos, no estudo prospectivo de Rotterdam (JØRGENSEN et al., 1996). Em estudo mais recente, o ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in AF-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 study*) ECHOCARDIOGRAPHIC SUBSTUDY, avaliando 21.105 indivíduos com FA não valvular, foi demonstrado que maior dimensão do VE, pressão de enchimento final ventricular esquerdo (PDFVE) e índice do volume diastólico final do ventrículo esquerdo foram significativamente associados com risco aumentado de morte, valorizando a importância da estrutura atrial esquerda como fator desencadeante para FA (GUPTA et al., 2016).

No Brasil, apesar de haver poucos estudos epidemiológicos finalizados concernentes à FA, as Diretrizes da SBC divulgaram dados de cerca de 1,5 milhão de indivíduos com FA no País (ALMEIDA et al., 2015; ZIMERMANN et al., 2009) e em estudo transversal retrospectivo, realizado com 407 pacientes atendidos com FA e Flutter atrial em hospital de emergência avaliou-se o tipo de FA e Flutter comparando com perfil de comorbidades, risco de eventos tromboembólicos e uso de anticoagulantes. O achado deste estudo revelou que nos pacientes com FA persistente, houve maior prevalência de idosos, em relação à FA paroxística, assim como nos pacientes com FA permanente e Flutter atrial apresentaram maior diâmetro atrial, menor fração de ejeção ventricular esquerda, maior prevalência de AVC e de IC comparando-se com aqueles com FA paroxística (ALMEIDA et al., 2015).

A associação entre FA e deficiência de Vitamina D foi avaliada em vários estudos (CHEN et al., 2014; DEMIR; UYAN; MELEK, 2014; FROST et al., 2002; HANAFY; CHANG, 2014; MURPHY et al., 2004; RIENSTRA et al., 2011; THOMPSON et al., 2015; VITEZOVA et al., 2015) abordados a seguir. Grandes estudos populacionais, como na Escócia, com 68.045 indivíduos, principalmente idosos (MURPHY et al., 2004) e na Dinamarca, com 32.992 habitantes, em torno de 13 anos de seguimento (FROST et al., 2002), tem mostrado que a FA é mais incidente nos meses de inverno e que é reduzida no verão, compatível com a sazonalidade sinusoidal dos níveis de vitamina D, também demonstrado no *Cardiovascular Health Study* (SHOBEN et al., 2011).

Outros dois estudos, em 2014, foram favoráveis à associação de deficiência de vitamina D e fibrilação atrial. Demir, Uyan e Melek (2014) avaliaram a relação entre a deficiência de vitamina D e fibrilação atrial (FA), comparando-se níveis de 25(OH)D nos pacientes com FA não valvular, valvular e grupo controle em ritmo sinusal e obtiveram, como resultado, uma associação inversa entre a deficiência de vitamina D e fibrilação atrial não valvar. No mesmo ano, Chen et al. (2014) também avaliaram a associação de baixos níveis de vitamina D e fibrilação atrial, em 162 chineses com FA não valvular persistente, sem nenhuma outra doença cardiovascular, comparando-se com indivíduos saudáveis. Como resultados, os níveis de 25(OH)D foram significativamente inferiores nos pacientes com FA não valvular em relação ao grupo controle, assim como a PCR de alta sensibilidade e o diâmetro médio do átrio esquerdo também foram maiores nos pacientes com FA não valvar. Os níveis de vitamina D tiveram correlação negativa com o diâmetro do átrio esquerdo, com a pressão sistólica na artéria pulmonar e com nível de PCR de alta sensibilidade, conseqüentemente, concluindo-se que a FA está associada com baixos níveis de vitamina D.

Vitezova et al. (2015), analisando a coorte prospectiva do *Rotterdam Study*, com 7.983 habitantes da cidade holandesa de Roterdam, com seguimento em torno de 12 anos, não encontrou associação entre níveis de vitamina D e FA em idosos. Similar ao Estudo de Rotterdam, outros estudos não encontraram associação positiva entre vitamina D e FA (QUAYYUM et al., 2012; RIENSTRA et al., 2011; SMITH et al., 2011), no entanto estes últimos estudos foram submetidos às críticas quanto a erros de metodologia tais como a questão da sazonalidade, tipos de

medidas de conversão laboratoriais, população estudada, entre outras (THOMPSON et al., 2015).

Quanto ao mecanismo fisiopatológico da FA, apesar de não totalmente elucidado, cogita-se que o processo de remodelação estrutural e eletrofisiológico do átrio desempenhe um importante papel, tendo a inflamação como um fator desencadeante para esta remodelação, provocada pelo estresse oxidativo, causado pela formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), assim como desencadeado pela própria FA, gerando um circuito de perpetuação da arritmia (THOMPSON et al., 2015).

### **2.3.7 Deficiência de Vitamina D e AVC**

O AVC é a segunda causa de morte em idosos e terceira de aposentadoria por incapacidade no mundo (HANKEY, 2014). Sem intervenção, o AVC deverá causar aumento de 7,8 milhões de mortes em 2030 (TIKHONOFF, ZHANG, 2009). Reavaliando fatores de risco para o AVC em estudos prospectivos, nota-se que a idade, hipertensão arterial, diabetes, hipercolesterolemia, tabagismo, história de DCV, fibrilação atrial, doença valvular cardíaca e HVE são os que apresentam maior prevalência (FAHIMFAR et al., 2012; GHANDEHARI, IZADI-MOOD, 2007).

Estudos epidemiológicos mostraram que a deficiência de vitamina D é um fator de risco independente para HAS e AVC (KIENREICH et al., 2013) e abordando a deficiência de vitamina D como fator de risco para o AVC (isquêmico ou hemorrágico) em 3.316 idosos, o *Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study* LURIC Study, grande estudo prospectivo alemão (PILZ et al., 2008b), detectaram que os baixos níveis de 25(OH)D e 1,25(OH)<sub>2</sub>D ( $\leq 25$  nmol/L e  $\leq 66,6$  pmol/L respectivamente) são fatores preditivos significativos e independentes para AVC fatal, sugerindo que a suplementação com vitamina D é uma abordagem promissora na prevenção de AVC. Em concordância com o estudo anterior, apesar de não ter desenho específico para idosos e avaliando 13.065 pessoas do NHANES III, os autores concluíram que a deficiência de vitamina D foi associada com um risco aumentado de AVC e morte em brancos, mas não em negros, apesar dos negros possuírem taxa mais elevada de AVC fatal e níveis baixos de vitamina D (MICHOR et al., 2012).

Poole et al. (2006), avaliando 44 idosos admitidos após primeiro AVC tinham níveis mais baixos de vitamina D que o grupo controle, com 77% dos pacientes com deficiência de vitamina D. Em sobreviventes de AVC, a longo prazo, há uma associação entre redução da DMO e baixos níveis de vitamina D, justificados pela ingesta alimentar pobre, diminuição da exposição solar ou ambos (SATO, 2000), levando a um significativo aumento de fraturas de quadril em ambos os sexos e em toda faixa etária após AVC (KANIS; ODEN; JOHNELL, 2001).

A deficiência de vitamina D também está relacionada ao dano cortical difuso, relacionado à doença cerebral de pequenos vasos, relacionada à inflamação e à trombogenicidade, com estudos de neuroimagem com ressonância magnética cerebral, demonstrando relação inversa de níveis de vitamina D e aumento em 33% do grau de severidade de hiperintensidade na substância branca periventricular em 133 idosos (ANNWEILER et al., 2014) , assim como em outro estudo avaliando 759 idosos com AVCI agudo e AVCI transitório encontraram a vitamina D inversamente associada com o AVCI, hiperintensidade da substância branca, e microhemorragias cerebrais profundas (CHUNG et al., 2015). É conhecido que a presença de micro-sangramentos na ressonância magnética cerebral está associada a um aumento do risco de acidente vascular cerebral na população em geral, sendo estas micro-hemorragias marcadores de progressão de doença cerebrovascular e representam um precursor de acidente vascular cerebral, como demonstrado no recente Estudo de Rotterdam (AKOUDAD et al., 2015).

Em uma ampla revisão da literatura, foram identificados 107 avaliações sistemáticas e 74 meta-análises de estudos de observacionais das concentrações plasmáticas de vitamina D e 87 meta-análises de ensaios clínicos controlados de suplementação de vitamina D, relacionando inúmeras condições mórbidas, assim como demonstrando evidências sugestivas de associação entre altas concentrações de vitamina D e baixo risco da AVC, hipertensão arterial, e doenças cardiovasculares, entre outras (THEODORATOU et al., 2014).

Em recente estudo em 2015, o *Athualpa Project*, realizado no Equador, demonstrou associação de deficiência de vitamina D com dano subcortical difuso em idosos vivendo em região tropical e corroborando outros estudos realizados em regiões com altas latitudes (DELBRUTTO, 2015). Com objetivo de investigar a associação entre 25(OH)D e resultado funcional em 3 meses em pacientes submetidos à trombólise intravenosa após AVCI, os autores encontraram que níveis

baixos de vitamina D estão associados com pior resultado funcional em pacientes com AVCI tratados com trombólise intravenosa (DAUMAS et al., 2016).

### **2.3.8 Deficiência de Vitamina D e Diabetes Mellitus/Síndrome Metabólica**

Dados da World Health Organization (2016) estimam, de modo global, a existência de 422 milhões de diabéticos em 2014, em comparação a 108 milhões em 1980, com prevalência mundial quase que duplicando desde 1980, passando de 4,7% para 8,5% na população adulta, em decorrência do aumento nos fatores de risco associados, tais como o sobrepeso e obesidade. Estes informes também registraram que o diabetes causou 1,5 milhões de mortes em 2012, que a intolerância à glicose causou um adicional de 2,2 milhões de mortes, aumentando os riscos de doenças cardiovasculares, com 43% das mortes ocorrendo antes dos 70 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Com o envelhecimento, ocorre uma maior prevalência de alterações do metabolismo glicêmico, obesidade central, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica, caracterizando-se a Síndrome Metabólica (SM) (FORD; GILES; DIETZ, 2002; HILDRUM et al., 2007), tornando-se relevante sua identificação pelo fato desta aumentar 2,5 vezes o risco de doenças cardiovasculares e de cinco vezes o risco de DM (KAHN et al., 2005), aumentando a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes (I-DBSM, 2005). Segundo o *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol* (NCEP-ATP III), assim como a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM) a síndrome metabólica representa a combinação de pelo menos três componentes tais como: Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal (homens > 102 cm e mulheres > 88 cm), Triglicérides  $\geq 150$  mg/dL, colesterol HDL (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL), Pressão arterial  $\geq 130$  mmHg ou  $\geq 85$  mmHg e Glicemia de jejum  $\geq 110$  mg/dL (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005).

No entanto, estudo recente com objetivo de avaliar o valor clínico da síndrome metabólica com base em diferentes definições [*American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA / NHLBI), *Internacional Diabetes Federation* (IDF) e Grupo Europeu para o Estudo da

Resistência à Insulina (EGIR)] em população com predomínio de idosos foi realizado com 8.643 participantes do Estudo de Roterdan. Os resultados demonstraram alta prevalência da síndrome metabólica, em geral associada ao diabetes tipo II, com fracas associações com DAC, AVC e mortalidade cardiovascular. No entanto, quando as associações são corrigidas para os componentes individuais da síndrome metabólica, elas desapareceram, com os autores concluindo que a síndrome metabólica não oferece valor adicional na estimativa de risco de diabetes mellitus, DAC, AVC e mortalidade acima dos seus componentes individuais (VAN HERPT et al., 2016).

A hipovitaminose D é altamente prevalente em diabéticos em comparação aos indivíduos não diabéticos, como bem demonstrou Targher et al. (2006), assim como associada à aterosclerose de carótidas e também relacionada à diminuição da sensibilidade à insulina, como Scragg avaliou transversalmente em grande estudo populacional americano (NHANES III), através de glicemia de jejum e níveis séricos de insulina, encontrando associação inversa entre vitamina D e resistência insulínica (SCRAGG; SOWERS; SINO, 2004). Ainda utilizando a população do NHANES III, Martins et al. (2007) demonstraram maior prevalência de HAS, DM, níveis de triglicérides com deficiência de vitamina D.

Em relação à resistência insulínica, dois estudos avaliando suplementação de vitamina D e metabolismo glicídico demonstraram melhora da secreção de insulina e retorno da tolerância à glicose. O primeiro, em 95, avaliando efeito da suplementação de vitamina D, em população com alta prevalência de diabetes mellitus sugeriu que a reposição precoce e sustentada com a vitamina D na profilaxia de diabetes devem ser considerada em comunidades onde a depleção de vitamina D (BOUCHER et al., 1995) é comum, enquanto que Borissova et al. (2003), avaliando a suplementação de vitamina D em mulheres quanto à secreção e resistência insulínica encontrou que a deficiência de vitamina D contribui para a redução da secreção e da ação da insulina.

Hyponen (2006) detectaram associação de distúrbio do metabolismo glicídico e obesidade com deficiência de vitamina D e em 80% dos indivíduos obesos foi encontrado níveis de 25(OH)D abaixo de 75nmol/L em relação com aqueles com peso normal ( $P < 0,0001$ ). Uma metanálise encontrou associação inversa entre 25OHD e prevalência de diabetes mellitus tipo II (PITTAS et al., 2007c).

Gradinaru et al. (2012) avaliaram o nível de vitamina D em idosos na Romênia, com glicemia de jejum alterada ou DM2 e a associação com stress oxidativo sistêmico e marcadores de função endotelial, tendo como desfecho estresse oxidativo, disfunção endotelial e metabólica e risco cardiovascular. Comprovaram níveis de vitamina D inversamente associados aos marcadores de estresse oxidativo, disfunção endotelial e metabólica (colesterol de alta densidade-HDL, colesterol de baixa densidade-LDL, triglicerídeos, LDLoxidado, LDL/HDL, colesterol total/ HDL, índice aterogênico, produtos finais de glicação avançada, produtos avançados de oxidação proteica, dentre outros) e risco cardiovascular (GRADINARU et al., 2012). Conclusões semelhantes foram enunciadas por Kuloglu et al. (2013), avaliando idosos na Turquia, recentemente diagnosticados com DM2 em relação às propriedades elásticas da aorta tendo como desfechos índice de massa ventricular esquerda (IMVE) e distensibilidade da aorta ascendente medidos por ecodopplercardiografia, IMC e inflamação (PCR us). Esses autores identificaram associação independente de baixos níveis de vitamina D com menor distensibilidade aórtica, maior hipertrofia ventricular esquerda e inflamação nos diabéticos (KULOĞLU et al., 2013).

Recentemente, outro estudo analisou a relação entre vitamina D e diabetes mellitus tipo II quanto à composição corporal em mulheres pós-menopausada, encontrando alta prevalência de hipovitaminose D em 89%, assim como detectaram que a obesidade é um fator de risco para a insuficiência de vitamina D na mulher pós-menopausada com DM2 ( RASKA et al., 2016).

Uma abrangente meta-análise de 11 estudos prospectivos, com pouca heterogeneidade, envolvendo 3612 casos e 55,713 participantes, utilizando a coorte *European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk*, foi realizada com objetivo de avaliar a associação entre vitamina D e diabetes tipo II. Os resultados demonstraram uma forte relação inversa entre 25(OH)D e incidência de diabetes tipo II, como também que o risco de diabetes no futuro pode ser reduzido em 41% se níveis de 25(OH)D acima de 32 ng/mL (FOROUHI et al., 2012).

## 2.4 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E OUTROS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

### 2.4.1 Deficiência de Vitamina D e Hipotireoidismo

Segundo dados da American Thyroid Association (2016 apud AMINO et al., 1988), 20 milhões de americanos tem doença tireoidiana, com as mulheres apresentando 5 a 8 vezes mais doenças da tireóide que os homens. Considera-se que 90% dos casos de hipotireoidismo são causados por auto-imunidade, sendo a Tireoidite de Hashimoto a mais frequente e com alta prevalência entre os idosos (AMINO et al., 1988). Desde que o primeiro caso descrito de associação de hipotireoidismo com doença cardiovascular, em 1878, por Greenfield (1878), após achado de sinais de aterosclerose no coração em necropsia de paciente com mixedema, muitos estudos abordando este tema foram desenvolvidos até a compreensão dos mecanismos de regulação do hormônio tireoidiano sobre o metabolismo lipídico e homocisteína, efeitos sobre a reatividade vascular e pressão arterial, e modulação de outros fatores ateroscleróticos que puderam esclarecer parcialmente o papel do hipotireoidismo como fator de risco cardiovascular (CAPPOLA, LADENSON, 2003).

São vários mecanismos pelos quais o hipotireoidismo eleva o risco cardiovascular, tais como pelo aumento do colesterol LDL, da lipoproteína A e da apolipoproteína B, aumento da pressão arterial diastólica por aumento da rigidez arterial, hipercoagulabilidade, atuação na musculatura lisa vascular com vasoconstrição e também aumentando a resistência à insulina e aos riscos do tabagismo (CAPPOLA, LADENSON, 2003). Desta forma, pela alta prevalência de IC na população idosa (CURTIS et al., 2008), sendo um relevante problema de saúde pública, tornando-se imprescindível investigar os fatores de risco para tal condição (KALOGEROPOULOS et al., 2010), o ACC/AHA recomendam o rastreio de dosagens hormonais tiroidianas para avaliar situações que possam desencadear ou exacerbar a IC, como o hipo ou hipertireoidismo (JESSUP et al., 2009).

Efeitos do hormônio tiroidiano triiodotironina (T3) no coração e vasculatura periférica incluem diminuição da resistência vascular sistêmica (RVS) e aumento da frequência cardíaca em repouso, a contratilidade ventricular esquerda, da volemia, diminuição da resistência nas arteríolas periféricas através de um efeito direto sobre

as células do músculo liso vascular (VSM), reduzindo a pressão arterial média, atua nos rins, ativando o sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumenta a absorção de sódio renal (KLEIN, DANZI, 2007), liberação de óxido nítrico pelas VSM, reduzindo a RVS (VARGAS et al, 2006). No hipotireoidismo, a complacência arterial é reduzida, como resultado da redução da disponibilidade do óxido nítrico, o que leva a um aumento da RVS (TADDEI et al., 1997).

Os efeitos relatados do hipotireoidismo no sistema cardiovascular vão desde elevação da pressão arterial diastólica por aumento da RVS, redução do débito cardíaco até derrame pericárdico nos casos mais graves (LARSEN et al., 2015), aumento do risco de IAM e calcificação aórtica (HAK et al., 2000). Quanto às arritmias, o hipotireoidismo pode cursar com bradicardia sinusal, aumento do intervalo QT e achatamento ou inversão da onda T, associados a baixa voltagem difusa de todos os complexos, taquicardias ventriculares do tipo "torsade de pointes" e episódios de fibrilação ventricular repetidos (FREDLUND, OLSSON, 1983). Deste modo, a FA persistente esteve relacionada com hipotireoidismo subclínico em 55,7% dos pacientes submetidos à ablação de FA. A pressão média atrial esquerda foi significativamente maior nos pacientes com hipotireoidismo subclínico que nos eutiroides (SAIRAKU et al., 2016).

O hipotireoidismo subclínico é caracterizado por uma concentração elevada de hormônio estimulante da tireóide (TSH) sérico (acima de 4,5 e menor que 20 mUI/L) com níveis de T4 e T3 normais (COOPER et al., 2012; GHARIB et al., 2005), representando a fase inicial da disfunção tireoidiana que tende a evoluir para o hipotireoidismo clínico, com taxa de progressão de cerca de 3% ao ano (FATOURECHI, 2001), sendo muito comum em idosos, com prevalência de até 10% (BIONDI, COOPER, 2008).

A associação entre risco cardiovascular e hipotireoidismo subclínico foi bem analisada em estudo transversal com 1.149 mulheres oriundas do estudo de Roterdam, onde foi detectada prevalência de hipotireoidismo subclínico em 10,8%, assim como associação com aterosclerose aórtica e IAM, em relação às mulheres eutiroides e quando presente a tireoidite, esta prevalência aumentou. No entanto, apenas a tireoidite sem alterações da função tireoidiana não aumentou o risco de aterosclerose aórtica nem de IAM, sugerindo que o risco cardiovascular está mais relacionado à disfunção tireoidiana do que aos mecanismos imunológicos e apontando o hipotireoidismo subclínico como um fator de risco para DAC similar aos

fatores de risco tradicionais (HAK et al., 2000). Desta forma, torna-se importante a detecção precoce do hipotireoidismo subclínico em decorrência de sua associação ao risco aumentado de DAC e mortalidade cardiovascular, como bem demonstrada em metanálise com 14.449 indivíduos de 10 estudos populacionais (OCHS et al., 2008).

Ressaltando a relevância da pesquisa de hipotireoidismo subclínico como fator de risco cardiovascular, Rodoni et al. (2010), em grande estudo analisando associação entre esta disfunção tireoidiana e doença cardiovascular, em 55.287 participantes, oriundos de 11 coortes prospectivas nos EUA, Europa, Brasil, Japão e Austrália, com desfechos de doença cardiovascular e mortalidade cardiovascular, encontraram que o hipotireoidismo subclínico foi associado com aumento de doenças cardiovasculares e mortalidade cardiovascular, principalmente quando os níveis de TSH estavam igual ou maior que 10 mIU/L. Entre as alterações cardíacas mais frequentes no hipotireoidismo subclínico encontram-se a disfunção diastólica ventricular esquerda, a redução da fração de ejeção ventricular esquerda e prejuízo na capacidade cardiopulmonar ao exercício (MAINENTI et al., 2010; KAHALY, 2000).

Muitos estudos correlacionaram o hipotireoidismo com a deficiência de vitamina D (AGBAHT et al., 2014; ANTICO et al., 2012; BOZKURT et al., 2013; DJUROVIC et al., 2015; GUNGOR et al., 2016; MAC KAWY; AL-AYED; AL-RASHIDI., 2013; METWALLEY et al., 2016; TAMET et al., 2011; YLMAZ et al., 2015), principalmente quanto à auto-imunidade, pelas propriedades desta vitamina na regulação do sistema imune, sendo implicada na fisiopatologia da Tireoidite de Hashimoto (BOZKURT et al., 2013; SZYPER-KRAVITZ; MARAI; SHOENFELD et al., 2005). Em pesquisa realizada avaliando-se a associação entre níveis séricos de vitamina D com Tireoidite de Hashimoto, foi detectada prevalência de baixos níveis de vitamina D nestes pacientes (TAMET et al., 2011), assim como foi demonstrada associação entre auto-imunidade tireoidiana em 548 pacientes obesos, com dosagens séricas de TSH, Anti-TPO e 25(OH) D, no intuito de avaliar presença de síndrome metabólica, resultando em associação inversa entre níveis de 25(OH)D com grau de obesidade, porém não houve associação com síndrome metabólica, detectando-se maior prevalência de auto-imunidade com hipotireoidismo em obesos, mas sem síndrome metabólica (AGBAHT et al., 2014).

O papel da vitamina D no desenvolvimento e progressão da Tireoidite de Hashimoto foi pesquisado por Bozkurt et al. (2013), avaliando 180 pacientes com Tireoidite de Hashimoto, porém eutiroidianos, investigados com ultrassonografia da tireóide, anticorpo anti-tireoide peroxidase (anti-TPO), anti-tireoglobulina (anti-TG) e 25(OH)D, comparando-se com controles saudáveis. Os autores encontraram que os níveis séricos de 25(OH)D nos pacientes com Hashimoto eram mais baixos que nos controles, do mesmo modo que o grau de deficiência de vitamina D foi correlacionada com a duração da tireoidite, com o volume da tireóide e com os níveis de anticorpos, sugerindo desta maneira que potencialmente a vitamina D tem papel determinante no desenvolvimento da Tireoidite de Hashimoto e na sua progressão para o hipotireoidismo (BOZKURT et al., 2013).

A vitamina D associada à Tireoidite de Hashimoto também foi abordada no estudo de Mansournia et al. (2014), onde foi encontrado que os níveis mais elevados de 25OHD séricos foram associados com uma diminuição do risco de Tireoidite de Hashimoto (HT), de modo a que cada 5 ng / ml em aumento dos níveis de 25OHD, houve um decréscimo em 19% de probabilidades de Tireoidite de Hashimoto.

O estudo de Mackawy, Al-Ayed e Al-Rashidi (2013) indicou que os pacientes com hipotireoidismo sofriam de hipovitaminose D com hipocalcemia e que os níveis de vitamina D estavam associados com o grau e severidade da disfunção tireoidiana, sugerindo a adequada suplementação com vitamina D3, assim como a triagem dos níveis séricos de vitamina D e cálcio em todos pacientes com hipotireoidismo.

Quando analisada a função diastólica em pacientes com deficiência de vitamina D e hipotireoidismo subclínico, encontrou-se nestes pacientes uma maior deterioração da função diastólica do VE, pelas alterações na regulação do cálcio intracelular e estímulo à resposta inflamatória (YLMAZ et al., 2015). A vitamina D também foi associada com hipotireoidismo e aterosclerose, como demonstrada recentemente por Gungor et al. (2016) onde pacientes com hipotireoidismo tinham níveis mais elevados de marcador endoCAM (endotelial cell adhesion molecule) para aterosclerose em conjunto com deficiência de vitamina D.

#### 2.4.2 Deficiência de Vitamina D e Doença Renal Crônica

A doença renal crônica consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina), tendo em sua fase mais avançada, ou insuficiência renal crônica terminal (IRCT), os rins não conseguindo mais manter a normalidade do meio interno do paciente (ROMÃO JUNIOR, 2004).

A deficiência de vitamina D é um problema de saúde pública cada vez mais reconhecido na população (HOLICK, 2007) e a doença renal crônica (DRC), considerada um fator de risco para o desenvolvimento de deficiência/insuficiência de vitamina D está associada com aumento da morbimortalidade (ECHIDA et al., 2012), principalmente por doenças cardiovasculares, que são mais prevalentes em doentes renais crônicos em comparação com pacientes com função renal normal, assim como piores desfechos cardiovasculares (NIGWEKAR; THADHANI, 2013). Especificamente em pacientes com IC, foi detectada prevalência de até 29,6% de insuficiência renal (REIS et al., 2009), sendo este comprometimento renal considerado como fator de mau prognóstico nestes pacientes (FEOLA et al., 2011), assim como a prevalência de IR é maior nos pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (VILLACORTA et al., 2010).

Desta forma, é de grande importância avaliar a função cardíaca no início do tratamento dialítico, para detectar a disfunção sistólica assintomática, que acarreta um alto risco de complicações cardiovasculares, da prevalência de IC ser de 4 a 7 vezes maior em indivíduos em diálise que na população normal e considerando-se que a presença desta condição no início do tratamento dialítico implica em maior mortalidade (TRESPALACIOS et al., 2003). Vale ressaltar a relevância da incidência de DAC nos pacientes com DRC, com o IAM presente em torno de 30% nos pacientes em início da diálise, elevando-se para 52% do primeiro ao segundo ano de diálise, com pior evolução clínica, apresentando uma mortalidade estimada de 60% em um ano após sua ocorrência (HERZOG et al., 2007).

Sabe-se que a população com DRC em estágio terminal tem aumentado nos últimos anos, principalmente devido ao envelhecimento da população geral e ao aumento no número de pacientes com hipertensão arterial (35%) e diabetes mellitus (29%) que, atualmente, são as principais causas da Insuficiência Renal Crônica Terminal (IRCT) no Brasil (OLIVEIRA; ROMÃO JÚNIOR; ZATZ, 2005; SOCIEDADE

BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010). Os dados do último Censo Brasileiro de Diálise de 2015, da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) indicaram que houve importante crescimento de pacientes em tratamento dialítico registrados de 2000 até 2015 (42.695 a 111.303, respectivamente), assim como cerca de 33,7% dos pacientes em diálise são idosos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010), ressaltando-se que aqueles em hemodiálise possuem maior número de comorbidades, tem maior prevalência de internações, fazem uso de mais medicamentos e, proporcionalmente, utilizam mais os serviços de saúde do que a população mais jovem (KUSUMOTA et al., 2008).

Como causas para justificar a elevada prevalência de deficiência/insuficiência de 25(OH)D nos pacientes com DRC, encontram-se a falta de exposição à luz solar, redução da síntese cutânea de colecalciferol em resposta à luz solar, ingestão reduzida de alimentos com vitamina D, e perda urinária de 25(OH)D em nefropatias proteinúricas (HOLICK, 1987). Outras causas consideradas como associadas entre deficiência de vitamina D e DRC são a redução progressiva da megalina renal que liga a vitamina D ao túbulo renal proximal relacionada à progressão da queda da taxa de filtração glomerular (TAKEMOTO et al., 2003), aumento dos níveis séricos de fosfatos reduzindo a síntese de calcitriol e elevando o fator de crescimento de fibroblastos -23 (FGF-23) (SHIMADA et al., 2004).

Vários estudos transversais e coortes publicados na literatura, tem identificado associação entre vitamina D e DRC (FIGUEIREDO-DIAS et al., 2012; ISAKOVA et al., 2011; LaCLAIR et al., 2005; LEVIN et al., 2007; LONDON et al., 2007; PETCHEY et al., 2011; PILZ et al., 2011; SANTORO et al., 2011; SATIRAPO et al., 2013). Nos pacientes com insuficiência renal moderada a grave em tratamento não dialítico, coorte prospectiva realizada para determinar os níveis de calcidiol nestes indivíduos de diversas regiões geográficas dos Estados Unidos encontrou alta prevalência de deficiência de calcidiol nesta população (LaCLAIR et al., 2005). London et al. (2007), avaliando níveis de vitamina D e fatores de risco cardiovascular em 104 doentes em estágio final de DRC detectaram que a deficiência de calcidiol e calcitriol podem estar associadas com aterosclerose e disfunção endotelial nos pacientes em hemodiálise.

Em 2011, avaliando associação entre mortalidade e níveis de vitamina D, Pilze col, em coorte prospectiva com 444 pacientes com DRC, encontraram que a deficiência de vitamina D foi associada com aumento de mortalidade por todas as

causas e por causas cardiovasculares (PILZ et al., 2011) e Santoro et al. (2011) em estudo transversal com 104 pacientes com DRC, estágios 3 a 5, também encontraram redução de eventos cardiovasculares e renais, em pacientes com ingestão de vitamina D por mais de 12 meses, reduzindo o risco em 11,42%. Ainda nesse ano, estudo transversal, oriundo de coorte multicêntrica com 1.847 indivíduos, com objetivo de avaliar associação entre vitamina D, albuminúria e marcadores inflamatórios, encontrou que tanto a deficiência de 25(OH)D quanto 1,25(OH<sub>2</sub>)D foram independentemente associados à albuminúria e à inflamação (ISAKOVA et al., 2011).

Em relação às condições cardiovasculares dos pacientes com DRC, Petchey et al. (2011) encontraram a vitamina D independentemente associada a capacidade aeróbica máxima ao teste ergométrico, em 85 pacientes oriundos do estudo australiano MARCO-3. Em um estudo transversal, com objetivo de investigar os fatores de risco para hipovitaminose D em 120 pacientes com DRC em estágios de 2 a 5 em terapia não dialítica, pesquisadores encontraram o diabetes mellitus e obesidade independentemente associados à hipovitaminose D (FIGUIREDO-DIAS et al., 2012). Em 2013, outro estudo transversal populacional com 2.895 pacientes com DRC, também associou hipovitaminose D a maior risco de redução de função renal, principalmente em estágios mais avançados (SATIRAPO et al., 2013).

#### **2.4.3 Deficiência de Vitamina D e Andropausa**

As concentrações de testosterona em homens diminuem com o aumento da idade, provocando sinais e sintomas similares aos encontrados em pacientes com hipoandrogenismo de causas hipofisárias ou testiculares, tais como redução da massa muscular e mobilidade musculo-esquelética, declínio cognitivo, redução da densidade mineral óssea e consequente aumento do risco de fraturas, intolerância à glicose, disfunção sexual e redução de energia (HARMAN et al., 2001; SNYDER et al., 2016; WU et al., 2008).

Segundo o Projeto Diretrizes, da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina, a andropausa cursa com sintomas e sinais clínicos tais como diminuição da libido e disfunção erétil, depressão, diminuição da massa e força muscular, aumento do tecido adiposo total e redistribuição de gordura, osteopenia e osteoporose e diminuição do volume testicular, associados com exames

laboratoriais de dosagem de testosterona total abaixo de 300ng/mL. Como a fração biologicamente ativa da testosterona é a livre e biodisponível, já que a ligada à SHBG não é disponível aos tecidos alvo, o melhor método é calcular tanto a testosterona livre como a biodisponível pela fórmula de Vermeule, com valores considerados normais para homens como sendo de 131 a 640 pmol/L pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2004).

As sociedades de endocrinologia recomendam a terapia de reposição de testosterona em doentes com sinais e sintomas de hipogonadismo e evidência documentada de baixos níveis de testosterona (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2004; BHASIN et al., 2010) e dados apresentados do *Aging Study Male from Massachusetts* revelam que cerca de 2,4 milhões de homens com idade 40- 69 sofrem de hipogonadismo nos EUA (ARAÚJO et al., 2004).

A suplementação com testosterona em idosos com níveis baixos de testosterona, sem doença grave, em revisão de 29 estudos, a maioria ensaios clínicos aleatórios, resultou em aumento da massa muscular e redução do percentual de gordura corporal, melhora da função cognitiva, aumento da força nos membros inferiores, melhora da função sexual, do humor e, do ponto de vista cardiovascular, melhora da isquemia miocárdica induzida pelo exercício e redução dos níveis de colesterol LDL concluindo que a suplementação pode ser útil em homens com baixos níveis de testosterona, com ou sem hipogonadismo (GRUENEWALD; MATSUMOTO, 2003).

No entanto, outros estudos avaliando o tratamento com reposição de testosterona em idosos tiveram associação positiva com ganho de massa muscular, porém com resultados inconsistentes quanto aos demais quesitos, levando o Instituto de Medicina, em 2003 a recomendar a criação de conjunto coordenado de trabalhos clínicos para determinar se a testosterona seria benéfica em idosos com níveis reduzidos deste hormônio (SNYDER et al., 2016).

Em concordância a estas recomendações, foi desenvolvido estudo de 7 ensaios clínicos duplo-cegos controlados com placebo, com total de 705 homens utilizando testosterona em gel durante 1 ano, com eficácia avaliada em 3,6,9 e 12 meses. Os participantes tiveram taxas relativamente elevadas de obesidade (62,9%), de hipertensão arterial sistêmica (71,6%) e 14,7% tinham passado de IAM. O tratamento com testosterona aumentou a concentração mediana de testosterona,

testosterona livre, estradiol e dihidrotestosterona, porém não da globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG); melhora da função sexual, relatando melhora na capacidade para andar, porém sem melhora no grau de energia ou vitalidade na escala de fadiga FACIT, assim como melhora nos sintomas de humor e depressão. Não houve um padrão de uma diferença de risco quanto aos eventos adversos cardiovasculares (SNYDER et al., 2016).

Em relação à atuação da testosterona no sistema cardiovascular, metanálise realizada por Haddad et al. (2007) de 30 ensaios com 1642 homens, entre os quais 802 tratados com testosterona, não detectou associação com efeitos cardiovasculares importantes. Entretanto, em metanálise realizada em 2012, com participantes com média de idade de 67 anos, procurou determinar se a terapia com testosterona melhora a capacidade funcional em pacientes com IC crônica estável, encontrando um aumento significativo na capacidade de exercício após terapia com testosterona nesta condição cardiovascular (TOMA et al., 2012). De forma controversa, alguns estudos associaram a terapia com testosterona a maior risco cardiovascular (FINCKLE et al., 2014; VIGEN et al., 2013). Se contrapondo a estes resultados, outra revisão sistemática e metanálise realizada em 2014 com 75 artigos analisados, com 5464 pacientes, concluiu que a terapia de reposição com testosterona em homens melhora o perfil metabólico, reduz a gordura corporal, aumenta a massa muscular magra e conseqüentemente reduz o risco de doença cardíaca (CORONA et al., 2014). Mais recentemente Sharma et al., (2015) com objetivo de investigar associação entre normalização dos níveis de testosterona e doenças cardiovasculares e todas as causas de mortalidade, avaliando 83.010 homens com baixos níveis de testosterona total, sem relato de DCV, encontrando que a normalização dos níveis de testosterona total após a terapia com testosterona reduziu significativamente, IAM e AVC e todas as causas de mortalidade.

Em importante revisão da literatura de estudos desde a década de 40 até 2014, Morgentaler et al. (2015), avaliando nível de evidência nestes trabalhos, encontraram dezenas de estudos relatando efeitos benéficos dos níveis de testosterona normais sobre os riscos cardiovasculares e mortalidade, com incidência e gravidade de DAC inversamente associadas com níveis séricos de testosterona, assim como relacionada a melhor controle glicêmico, redução da obesidade, da circunferência abdominal e do percentual de gordura corpórea. Outrossim, estes autores também detectaram vários estudos clínicos aleatórios revelando melhora da

DAC e da IC em doentes que receberam testosterona quando comparados com placebo e finalizam relatando não haver evidências convincentes de aumento do risco cardiovascular com o tratamento da andropausa com testosterona.

Quanto à relação da andropausa com deficiência de vitamina D, Pilz et al. (2011) avaliaram homens em programa de redução do peso para detectar se a suplementação com vitamina D (3.332 UI dia) durante 1 ano melhora os níveis de testosterona e encontraram aumento tanto da testosterona total, quanto da livre e da biodisponível no grupo tratado com vitamina D.

Em recente estudo coreano, a deficiência de vitamina D foi associada a um risco aumentado de deficiência de testosterona, mesmo após ajuste para idade, estação, índice de massa corporal, composição corporal, doença crônica, tabagismo e uso de álcool (TAK et al., 2015).

#### **2.4.4 Deficiência de Vitamina D e Demência**

De acordo com os dados do Alzheimer's Disease International e British United Provident Association (2013), a demência, incluindo doença de Alzheimer, se constitui em um dos maiores problemas de saúde pública, principalmente em decorrência do envelhecimento populacional, afetando mais de 35 milhões de pessoas em todo o mundo, com expectativas deste número dobrar até 2030 e triplicar até 2050, chegando a cerca de 115 milhões de pessoas afetadas, com aumento mais acentuado para mais de dois terços dos casos nos países de baixa a média renda (principalmente a América Latina), como também gerando altos custos financeiros, estimando-se que em 2010 a América teve custo de 235,800 milhões de dólares em assistência médica, cuidados informais e assistênciasocial.

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de síndrome demencial, responsável por 50 a 60% dos casos de demência na população idosa (GRATÃO, 2006), assim como apresentando-se como terceira causa de doença terminal mais comum, após as doenças cardiovasculares e o câncer (AIMMINGS, MENDEZ, 2005), seguida pela demência vascular, com cerca de mais de 20% dos casos de demência nos Estados Unidos (ROMAN, 2003; VERMEER et al., 2003).

Segundo os critérios da Associação Psiquiátrica Americana, para o diagnóstico de Transtornos Neurocognitivos, apresentado no DSM-5, como a doença de Alzheimer, demência vascular, frontotemporal, por corpos de Lewy,

doença de Parkinson, entre outros transtornos, são baseados na evidência de um declínio de uma ou mais áreas de domínio cognitivo relatado e documentado através de testes padronizados, causando prejuízo na independência do indivíduo para as suas atividades da vida diária (ARAÚJO; LOTUFO NETO, 2014).

Em virtude dos fatores nutricionais exercerem relevante papel na promoção da saúde, um corpo de evidências associou deficiências nutricionais, como carência de vitaminas B, vitamina E, entre outras, exacerbando a deterioração cognitiva, detectando-se que os idosos com essas deficiências, apresentavam pontuação mais baixa nos testes de função cognitiva (CHERUBINI et al., 2005; MASAKI et al., 2000; TUCKER et al., 2005) e a vitamina D, com seu papel anti-oxidante neuroprotetor também foi avaliado quanto à preservação cognitiva (BUELL; DAWSON-HUGHES, 2008). Com o progresso dos conhecimentos sobre a atuação da vitamina D sobre a função cerebral, cada vez mais vão somando-se evidências de que a insuficiência de vitamina D pode ser um fator de risco modificável para a demência (McCANN, AMES, 2008).

Deficiências nutricionais na população idosa são comuns, apesar de suplementação, as inadequações nutricionais persistem como problema e principalmente aumentando o risco de deficiência de vitamina D nesta população, em decorrência da falta de exposição à luz solar, nutrição inadequada, mal-absorção gastrointestinal, alterações dermatológicas relacionadas com a idade e deficiências na função renal (BUELL, DAWSON-HUGHES, 2008).

Em uma investigação transversal de dados oriundos do NHANES III, McGrath et al. (2003), encontraram associação significativa entre níveis de 25(OH)D e testes de aprendizagem e memória no grupo dos idosos, porém não encontrada entre adolescentes e adultos. Outros estudos investigando associação entre deficiência e vitamina D e declínio cognitivo em idosos foram realizados (KATZMAN et al., 1983; PRZYBELSKI; BINKLEY 2007), com resultados demonstrando associação positiva entre níveis séricos de vitamina D e desempenho em testes de função cognitiva.

Com objetivo de avaliar a associação entre a função cognitiva e demência com concentração de vitamina D em adultos, foi realizada revisão sistemática e metanálise, a partir de 37 estudos, com resultados sugerindo que as concentrações inferiores de vitamina D estão associados com a pior função cognitiva e um maior risco da Doença de Alzheimer (BALION et al, 2012).

Quanto ao declínio cognitivo leve ou Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) em idosos, segundo Petersen e Negash (1998), refere-se a um estado de transição entre alterações cognitivas do envelhecimento normal e quadro demencial precoce, com estudos de base populacional demonstrando uma taxa acelerada de progressão para demência, sendo útil na pesquisa clínica para identificar indivíduos que tem risco aumentado na progressão para DA. Apesar da literatura conter muitos estudos correlacionando a deficiência de vitamina D com demência na população de idosos, poucos estudos avaliaram o declínio cognitivo leve e com objetivo de determinar esta associação, Annweiler et al. (2012), realizaram estudo transversal de base comunitária, avaliando 95 idosos sem demência, com comprometimento cognitivo leve ou saudáveis, oriundos do *Gait and Alzheimer Interaction Tracking (GAIT) study*, com base nas dosagens séricas de 25(OH)D, avaliação sociodemográfica, comorbidades, estado mental pelo Miniexame do Estado Mental (MEEM), Bateria de Avaliação Frontal, Escala de Depressão Geriátrica, além de clearance de creatinina, encontrando que, em comparação com os indivíduos saudáveis, aqueles idosos com CCL apresentaram menores níveis séricos de 25(OH)D.

Em revisão sistemática e metanálise com oito estudos para avaliar a associação entre vitamina D, declínio cognitivo e demência detectou-se que baixos níveis de vitamina D estão associados com pior função cognitiva pelo MMSE e alto risco de Alzheimer (BALION et al., 2012). Outros trabalhos também utilizando o MMSE, encontraram uma relação linear entre cognição e níveis séricos de vitamina D (LLEWELLYN et al., 2009, 2010, 2011).

Outra causa de declínio cognitivo, tal como a andropausa, condição esta relacionada à deficiência de vitamina D (PILZ et al., 2011; TAK et al., 2015), foi avaliada em estudos transversais *European Male Aging Study* e o *Baltimore Longitudinal Study of Aging* encontrando que o declínio da memória e de outras funções cognitivas, com o aumento da idade, foi associado com redução gradual dos níveis de testosterona (PRICE; SAID; HAALAND, 2004; SNYDER et al., 2016).

Em revisão publicada em 2015, a vitamina D foi considerada um hormônio neuroesteróide essencial na função de regulação e proteção cerebral, ressaltando-se as evidências crescentes dos efeitos negativos da deficiência de vitamina D na doença de Alzheimer, assim como em decorrência dos benefícios com a sua

suplementação, propondo medidas de triagem na população de risco para a adequada reposição de vitamina D (KEENEY, BUTTERFIELD, 2015).

Desta forma, a vitamina D por apresentar atributos funcionais de neuroproteção, através de mecanismos antioxidantes, regulação do cálcio neuronal, imunomodulação, condução nervosa melhorada e mecanismos de desintoxicação, e em decorrência das evidências crescentes de associações clínicas entre concentrações de vitamina D e áreas globais e específicas da função cognitiva, tornam-se importantes a modulação da vitamina D como fator de risco para demência vascular e de Alzheimer (BUELL, DAWSON-HUGHES, 2008; KEENEY, BUTTERFIELD, 2015).

#### **2.4.5 Deficiência de Vitamina D e Depressão**

Segundo dados da OMS, a depressão é a principal causa de incapacidade em todo o mundo, afetando cerca de 121 milhões de pessoas, sendo considerada em quarto lugar na carga global de doenças, com estimativas de crescimento para tornar-se a segunda carga global mais prevalente até o ano de 2020 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

A depressão, de acordo com a Sociedade Brasileira de Psiquiatria, é uma condição médica comum, crônica e recorrente, freqüentemente associada à limitação funcional e ao comprometimento da saúde, do bem estar, afetando a qualidade de vida (FLECK et al., 2003). Considerada um fator de risco cardiovascular, a depressão aumenta o risco relativo em até 2 vezes para o aparecimento de DAC em indivíduos saudáveis, e elevando em 1,5 a 2,5 o risco de morbidade e mortalidade cardíaca nestes pacientes com DAC (LETT et al., 2004), assim como um quinto dos pacientes com doença cardiovascular, incluindo aqueles que sofreram um IAM, pode ter depressão maior concomitante, sendo a depressão um preditor independente de eventos até 1 ano após diagnóstico (SHEPS; SHEFFIELD, 2001). Além de está relacionada com fatores clássicos de redução do humor, tais como eventos de vida interpessoais, eventos de reforço, distorções cognitivas, tipo de personalidade, entre outros, a depressão é um marcador de gravidade para a DAC (DOYLE et al., 2011). É importante ressaltar que o tratamento da depressão em pacientes com doença cardiovascular, melhora a sua disforia, outros sinais e sintomas de depressão, como também melhora a qualidade de vida,

proporcionando aumento da longevidade (MUSSELMAN; EVANS; NENEROFF, 2008).

Como fatores causais para a depressão, encontram-se os psicossociais, como condições adversas que podem influenciar o início e a persistência dos episódios depressivos, fatores genéticos e biológicos, ressaltando-se que entre a população de idosos, os fatores estressantes e negativos são frequentemente associados a esta condição (FLECK et al., 2003).

A deficiência de vitamina D esteve associada com depressão em vários estudos (ARMSTRONG et al., 2007; HOOGENDIJK et al., 2008; JORDE et al., 2006; MOY et al., 2016; WILKINS et al., 2006). Para avaliar a associação existente entre deficiência de vitamina D e incidência de depressão, May et al. (2010) realizaram estudo prospectivo com 7.358 indivíduos com  $\geq 50$  anos de idade, sem histórico de depressão, com doença cardiovascular (DAC, IAM, IC, AVC, AVCI, FA e doença vascular periférica), com seguimento em torno de 9 anos, encontrando que níveis de vitamina D estão associados positivamente com depressão e mais recentemente, com estudo em mulheres professoras na Malásia, onde houve alta prevalência de deficiência de vitamina D, com baixos níveis desta vitamina significativamente associados com depressão e pior qualidade de vida (MOY et al., 2016).

#### **2.4.6 Deficiência de Vitamina D e Etilismo**

O alcoolismo, pelo National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), de 2016, é um dos principais problemas de saúde pública no mundo, não apresentando um padrão homogêneo em sua etiologia, quadro clínico e evolução, e, principalmente com o crescimento da população idosa, o diagnóstico e tratamento deste transtorno se tornam cada vez mais importantes e justificam a elaboração de um programa terapêutico específico para esse segmento da população.

Segundo dados do National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2016), a prevalência do alcoolismo nos EUA é de cerca de 6,8% em adultos, que inclui 16,3 milhões de pessoas, entre essas com 9,2% em homens; é a quarta causa de mortalidade evitável, com cerca de 88.000 mortes ao ano, com altos custos (US\$ 249 bilhões) aos cofres públicos nos EUA em 2010. A dependência de álcool acomete de 10% a 12% da população mundial e 11,2% dos brasileiros que vivem

nas 107 maiores cidades do país, segundo levantamento domiciliar sobre o uso de drogas (MARQUES; RIBEIRO, 2002).

Na população idosa, 40% dos indivíduos consomem bebidas alcoólicas e o alcoolismo severo está associado ao agravamento de condições mórbidas como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, doença hepática crônica, osteoporose, declínio cognitivo e transtornos do humor, além do fato de que os idosos têm sensibilidade aumentada ao álcool, com maior risco de quedas, acidentes automobilísticos e outros traumatismos não intencionais e maior risco de interações medicamentosas (NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM, 2016).

Avaliando-se os efeitos cardiovasculares em relação ao consumo alcoólico regular usual e o excessivo e isolado (consumir de oito ou mais doses de bebidas alcoólicas de uma só vez) em 1.154 indivíduos canadenses do estudo prospectivo *The Manitoba Health Services Commission (Manitoba Health)*, os autores encontraram que o consumo excessivo de álcool aumenta o risco de doença cardíaca coronariana em homens e mulheres, porém aumenta o risco de hipertensão em homens, mas não em mulheres. Em contraste, beber de forma regular normal teve efeitos cardioprotetores significativos em ambos os sexos, e como proteção para DAC ocorreu apenas em homens com uso de mais de 18,1 g de álcool por dia (MURRAY et al., 2002).

Metanálise de 6 estudos observacionais com objetivo de avaliar as evidências na literatura sobre a associação do padrão de consumo alcoólico e risco de DAC, com os autores encontrando que os indivíduos que fizeram uso regular de álcool tiveram um risco de DAC menor que aqueles com uso irregular e excessivo, com a relação dose-resposta entre a quantidade de ingestão alcóolica e o risco de DAC diferente entre etilistas com alto consumo de forma regular e irregular, com curva em forma de joga, com dose protetora de 131 gramas por semana de álcool (BAGNARDI et al., 2008).

Outro estudo relacionando consumo de álcool e DAC em dois países com estilos de vida contrastantes, Irlanda do Norte (Belfast) e França, avaliou 9.778 participantes, oriundos da coorte prospectiva de IAM, o Estudo Epidemiológico Prospectivo de Infarto do Miocárdio (PRIME), com seguimento de 10 anos tendo como desfechos IAM, morte por DAC e angina, resultando em informações de que a média de consumo de álcool foi 22,1 gr na Irlanda e 32,8 gr na França, porém com

incidência de IAM e morte por DAC foi de 5,63 e 2,78 respectivamente, assim como apenas o consumo de vinho foi associado com menor risco de eventos coronarianos mais graves (IAM e morte por DAC), concluindo os autores que o padrão típico de consumo regular em homens de meia idade da França está associado a um baixo risco de DAC, enquanto o padrão compulsivo irlandês confere um risco mais elevado (RUIDAVETS et al., 2010).

As evidências contidas nos estudos denotam a presença de associação em curva de joga ou em forma de U entre o consumo de álcool e IAM, hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2, condições estas que são relevantes preditoras de risco de IC, por conseguinte, o consumo alcoólico excessivo demonstrou aumentar o risco de IC, enquanto o consumo leve a moderado, ou seja, 1 dose por dia para mulheres e até duas doses ao dia para homens foi associado a um menor risco de IC (KLONER; REZKALLA, 2007).

Apesar de estudos de cunho epidemiológico demonstrarem efeitos deletérios secundários ao consumo abusivo de álcool, a maioria tem relatado benefícios cardiovasculares associados ao consumo leve a moderado de álcool, com menor risco para Insuficiência Cardíaca (ABRAMSON et al., 2001; BRYSON et al., 2006; KLONER; REZKALLA, 2007; WALSH et al., 2002). Em relação ao risco de IC por cardiomiopatia alcoólica com antecedentes de DAC, também houve benefícios da ingestão leve a moderada de álcool, com redução de 40% a 50% do risco de IC com passado de IAM, assim como quando comparando-se os indivíduos com padrão de consumo excessivo sem passado de IAM, o risco de IC foi maior em relação aos abstêmios (KLATSKY et al., 2005). Outro importante estudo avaliando o risco de IC em pacientes com passado de IAM relacionado ao padrão de ingestão alcoólica foi *Physicians' Health Study* (PHS), realizado com 21.601 médicos do sexo masculino livres de IC com relato sobre o consumo de álcool, com seguimento médio por 18,4 anos, resultando em taxas de incidência de IC de 25,0; 20,0; 24,3 e 20,6 casos por 10.000 pessoas ao ano, para os grupos de consumo de álcool de <1, 1-4, 5-7 e >7 doses por semana, respectivamente, demonstrando associação entre o consumo alcoólico e redução do risco de IC, principalmente com passado de IAM, sugerindo efeitos benéficos do álcool sobre a DAC (DJOUSSE; GAZIANO, 2007).

O consumo excessivo de álcool é considerado a principal causa de cardiomiopatia dilatada não isquêmica nos Estados Unidos da América, em ambos os sexos e em todas as raças, ressaltando-se que esta cardiomiopatia alcoólica,

específica do miocárdio, cursa com fase assintomática e outra sintomática, com o risco de desenvolvimento para a fase assintomática por um consumo alcoólico acima de 90 gr diárias (cerca de 7 a 8 doses ao dia), durante mais de 5 anos. Com o progredir da ingesta alcoólica vai haver a evolução para a forma sintomática, com sinais e sintomas IC (PIANO, 2002). De modo similar às cardiomiopatias dilatadas de outras etiologias, a cardiomiopatia alcoólica é caracterizada por alterações como a dilatação e aumento da massa do ventrículo esquerdo, com paredes ventriculares de espessura normal ou reduzida. No entanto, ao contrário de outras cardiomiopatias, não há critérios histopatológicos, laboratoriais ou de qualquer outro tipo que, pela sua especificidade, nos permitam classificar inequivocamente uma cardiomiopatia como sendo de etiologia alcoólica (MIRANDA, 2014).

Alguns estudos realizados evidenciaram associação significativa entre consumo de álcool e arritmias principalmente as supraventriculares com a fibrilação atrial como a mais frequente (DJOUSSE et al., 2004; FROST; VESTERGAARD, 2004; MUKAMAL et al., 2005).

Deste modo, baseando-se em informações consistentes na literatura, os padrões de consumo alcoólico vão determinar a associação entre etilismo e risco cardiovascular, com o consumo excessivo de bebidas alcoólicas relacionadas a piores defechos cardiovasculares, enquanto que o padrão de consumo leve a moderado confere proteção cardiovascular (ELLISON, 2005; EVANS et al., 2007; O'KEEFE; BYBEE; LAVIE, 2005; TOLSTRUP et al., 2006).

Além das alterações cardiovasculares provocadas pelo alcoolismo, o fígado também é acometido, com a doença hepática alcoólica (DHA), induzida pelo etanol e/ou seus metabólitos, representando grave afecção desencadeada pelo próprio homem e relacionada com diversos fatores biológicos, clínicos, epidemiológicos e psicológicos, com alta incidência em quase todos os países, inclusive no Brasil, sendo a causa mais frequente de disfunção hepática nos Estados Unidos (MINCIS, M.; MINCIS, R., 2010). A DHA, provoca o desenvolvimento da osteodistrofia hepática (OH), que é caracterizada por ser uma doença osteometabólica, com osteopenia e osteoporose, com prevalência de 12 a 55% em diferentes estudos (BOTINA et al., 2011). Vale salientar que a doença hepática alcoólica, além de causar a osteodistrofia hepática também cursa com deficiência de vitamina D e queda dos níveis de cálcio (MOREIRA; DUARTE; FARIAS, 2004).

Em pesquisa para analisar a relação entre deficiência de vitamina D e mortalidade em etilistas em 128 pacientes, com seguimento de 40 meses, incluindo estado nutricional através de percentuais de gordura e massa magra em diferentes compartimentos corporais, encontrou-se que os níveis mais baixos de vitamina D foram observados em doentes com pior função hepática, com menor massa magra, assim como nos indivíduos não cirróticos, os baixos níveis de vitamina D estiveram associados com maior mortalidade a longo prazo (QUINTERO-PLATT et al., 2015). Estes autores justificam os possíveis efeitos do alcoolismo no aumento da mortalidade relacionada com a deficiência de vitamina D em decorrência da atuação direta do etanol nos órgãos vitais como fígado, coração, sistema imune e sistema nervoso central, assim como por deficiência da vitamina D, a qual está relacionada à mortalidade por todas as causas (WANG et al., 2008), por disfunção hepática na síntese de vitamina D, nos distúrbios de absorção desta vitamina (SONG, ROCKEY, 2013) e por fibrose hepática progressiva na deficiência de vitamina D (ABRAMOVITH; DAHAN-BACHAR; SHARVIT, 2011).

#### **2.4.7 Deficiência de Vitamina D e Obesidade**

Os ganhos na esperança de vida, ocorrida na segunda metade do século 20, em grande parte decorrentes das melhorias na prevenção e tratamento das doenças crônicas degenerativas, levando a um aumento da longevidade podem tornar-se ineficazes nas próximas gerações, caso não sejam medidas preventivas para conter a epidemia de obesidade, podendo estas gerações mais jovens apresentar menor expectativa de vida que as anteriores (FRIED et al., 2012; OLSHANSKY; PASSARO; HERSHOW, 2005).

Dados do National Cholesterol Education Program (2002) revelam que 97 milhões de adultos nos Estados Unidos estão com sobrepeso ou obesos, com obesidade definida como um índice de massa corporal (IMC) (peso em kg dividido pelo quadrado da altura em metros) do  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup> e sobrepeso como 25-29,9 kg / m<sup>2</sup> e estão relacionados à predisposição à doença coronariana, acidente vascular cerebral e a todas as causas de mortalidade.

Obesidade e o sobrepeso compartilham com outros fatores para o aumento do risco para DAC, como a dislipidemia (elevação de colesterol LDL, VLDL e triglicerídeos e redução do colesterol HDL), hipertensão arterial e diabetes tipo II

(BLAIR et al., 1984; DENKE; SEMPOS; GRUNDY, 1993; STERN, HAFFNER, 1986). O risco para DCV é particularmente elevado quando a obesidade abdominal está presente, sendo definida por uma circunferência abdominal maior que 102 cm em homens ou 88 cm nas mulheres (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002) Mais recentemente, em estudo transversal com residentes em comunidade, a obesidade foi associada com aterosclerose subclínica, calcificação arterial coronariana como um dos fatores de risco para DAC (MAMUDU et al., 2016) e com espessamento médio-intimal carotídeo e aumento do risco para AVC isquêmico (QU, B.; QU, T., 2015).

No intuito de avaliar a obesidade com a saúde cardiovascular em diversas etnias e em vários países, foi realizado estudo através de 7 coortes em quatro continentes, com 31.118 indivíduos através do IMC e circunferência abdominal, com resultados apontando associação entre elevação do IMC com aumento da probabilidade de diabetes e hipertensão arterial, o aumento da circunferência abdominal também associado com aumento do risco de diabetes e hipertensão arterial, concluindo que a circunferência abdominal e IMC são preditores razoáveis de prevalência de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica tornando-se importantes para identificação dos pacientes com maior risco cardiovascular (PATEL et al., 2016).

Outro estudo analisando obesidade em idosos oriundos do Estudo de Rotterdam quanto ao IMC e síndrome metabólica, encontrou que esta síndrome foi fortemente associada com risco de doença cardiovascular e a todas as categorias de IMC (DHANA et al., 2016).

A obesidade está relacionada com a doença microvascular coronariana ou disfunção coronariana microvascular, condição em que está presente o quadro clínico de DAC porém com artérias coronarianas angiograficamente normais (PATEL et al., 2010), caracterizada por ter como base um grupo de doenças, além da obesidade, como diabetes mellitus tipo II, hipertensão arterial, dislipidemia (que compartilham mecanismos fisiopatológicos de disfunção endotelial e marcadores de inflamação subclínica (BORGES; RESENDE, 2015; SELTHOFER-RELATIC; BOSNJAK; KIBEL, 2016).

A disfunção coronariana microvascular na obesidade é mediada através de adipocinas induzindo inflamação crônica subclínica, com redução da dilatação mediada pelo óxido nítrico, disfunção endotelial, desenvolvimento de diabetes por

hiperinsulinemia e resistência à insulina, disfunção vasomotora da microcirculação coronariana, angiogênese e remodelação vascular e indução de hipertensão arterial com sobrecarga de volume e hipertrofia dos cardiomiócitos, provocando alterações na regulação da perfusão tecidual e maior predisposição a isquemia miocárdica (SELTHOFER-RELATIC; BOSNJAK; KIBEL, 2016).

A obesidade, apesar de aumentar o risco de insuficiência cardíaca (KENCHIAH et al., 2002) tem sido encontrada em alguns estudos como melhorando o prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca, achados estes que levaram ao conceito do paradoxo da obesidade (HORWICH et al., 2001; LOPRINZI, 2016; PIEPOLI et al., 2016; ZAMORA et al., 2016). No entanto, a redução do peso corporal está associado à benefícios na insuficiência cardíaca, tais como melhora da função diastólica e sistólica, estrutura cardíaca e comportamento hemodinâmico, como demonstrado por Lavie, Lee e Milani (2015), porém os achados de Zamora et al. (2016) contradisseram esses autores, reforçando o paradoxo da obesidade na insuficiência cardíaca. Deste modo, os posicionamentos do American College of Cardiology, American Heart Association (YANCY et al., 2013) e da European Society of Cardiology (2000) não são conclusivos no tocante às recomendações sobre perda de peso na IC, por faltar, ainda um corpo de evidências que comprovem que esta redução do peso melhore a sobrevida na IC (ZAMORA et al., 2016). Foi relatado que a incorporação da atividade física e treinamento com exercícios físicos direcionados a um programa de perda de peso para os obesos, demonstrou benefícios em pacientes com IC (OREOPOULOS et al., 2008; PIEPOLI; MECK, 2016), avaliando a relação entre o IMC, a aptidão cardiorrespiratória pelo teste de esforço cardiopulmonar e desfechos cardiovasculares e mortalidade nos pacientes obesos com insuficiência cardíaca, demonstrou que a aptidão cardiorrespiratória atenua o paradoxo da obesidade.

A obesidade associada com a deficiência de vitamina D tem sido evidenciada em vários estudos (GRIMES; HINDLE; DYER, 1996; JORDE et al., 2010; LIU et al., 2016; MCGILL et al., 2008; NEED et al., 2005; PANNU; CALTON; SOARES, 2016), justificando-se em decorrência da baixa exposição à radiação solar pela limitação de locomoção pelos obesos (COMPSTON et al., 2008), menor síntese de vitamina D3 pelo fígado, após exposição solar (<57% nos obesos), e maior captação de vitamina D nos depósitos de gordura corporal (WORTSMAN et al., 2000).

A deficiência de 25-hidroxivitamina D está associada à obesidade e a fatores de risco cardiometabólico, como demonstrado em estudo realizado em adultos chineses de meia-idade, sendo sugerida a necessidade de estudos randomizados controlados para estabelecer uma relação de causa-efeito entre a deficiência de vitamina D, obesidade e suas consequências metabólicas, assim como avaliar o uso da suplementação da vitamina D3 em pacientes com síndrome metabólica (YIN et al., 2012). Neste contexto de suplementação de vitamina D na obesidade, um grande estudo longitudinal de base populacional (*The Tromsø study*) aleatório controlado com placebo já havia sido realizado em 2010, com 10.229 indivíduos, com seguimento de 1 ano foi realizado para analisar as relações entre níveis séricos de 25(OH)D e IMC antes e após suplementação com vitamina D, encontrando uma associação inversa significativa entre os níveis de calcidiol e IMC a qual se manteve após intervenção com a vitamina D (JORDE et al., 2010). A obesidade, principalmente abdominal foi avaliada em 10.331 participantes com objetivo de averiguar a associação com níveis séricos de vitamina D e hipertensão arterial sistêmica resultando em uma significativa associação inversa entre vitamina D e pressão arterial sistólica, sendo esta relação mais forte quando presente a obesidade abdominal (VOGT et al., 2016).

#### **2.4.8 Deficiência de Vitamina D e Dislipidemia**

Considerando a DAC como a primeira causa de mortalidade no mundo e segunda no Brasil (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013b), com a elevação do colesterol sendo o principal fator de risco modificável com base em estudos observacionais, de caso-controle, de base genética e de tratamento (BAIGENT et al., 2010; FERENGE et al., 2012; LEWINGTON et al., 2007; YUSUF et al., 2004), torna-se coerente que as reduções deste, principalmente do colesterol LDL com mudanças de estilo de vida ou medicamentos impliquem, ao longo da vida, em benefícios na redução do risco cardiovascular. Apesar do AVC não compartilhar a mesma relação epidemiológica com o colesterol que a DAC, as estatinas tiveram benefício em reduzir a incidência deste evento, assim como relacionados a discreta redução do níveis arteriais pressóricos, redução da inflamação, do risco trombótico, melhora da função endotelial, mobilização de células endoteliais progenitoras, e

maior estabilização de placas vulneráveis (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013b; FONSECA et al., 2010).

Segundo o National Cholesterol Education Program (2002), cerca de dois terços dos primeiros eventos coronários principais ocorrem em pessoas com 65 anos ou mais e que muitos idosos assintomáticos exibem aterosclerose coronária em grau avançado e ressaltando que a terapia de redução do LDL é eficaz na redução do risco de DAC. Nos idosos raramente são encontradas grandes elevações, características de caráter genético e sim elevações discretas a moderadas de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides. São mais frequentes as dislipidemias secundárias a hipotireoidismo (principalmente nas mulheres), diabetes mellitus, intolerância à glicose, síndrome nefrótica, obesidade, alcoolismo ou uso de medicamentos, como diuréticos tiazídicos e bloqueadores beta-adrenérgicos não seletivos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

Considerando-se que as técnicas para avaliar risco absoluto em idosos não tem fortes evidências na literatura e no tocante à redução do colesterol, como preditor de DAC não ter evidências tão robustas como nos adultos não idosos, se faz necessária uma avaliação clínica mais criteriosa (PSATY et al., 1999), como a seleção destes idosos por meio do escore de Framingham, assim como estimando o número de pessoas necessário para tratar (NNT) para atingir o benefício (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002). Outrossim, considerando-se que o risco relativo que acompanha alguns fatores de risco são minimizados com o envelhecimento, com o risco relativo de DAC apresentando tendência a diminuir com o aumento da idade, esta redução é acompanhada por uma elevação do risco absoluto e da frequência da doença, de forma significativa, a detecção da aterosclerose subclínica propicia melhor subsídio para a avaliação clínica e para implementar terapia farmacológica intensiva (KULLER et al., 1998; NEWMAN et al., 1993). As medidas recomendadas como intensivas baseiam-se na redução do colesterol LDL com fármacos (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002), utilizando-se de medidas não invasivas tais como o índice tornozelo braquial (NEWMAN et al., 1993; PSATY et al., 1999; SABEDOTTI; SARMENTO-LEITE; QUADROS, 2014), fração de ejeção ventricular esquerda pelo ecodopplercardiograma, detecção de isquemia miocárdica, espessamento médio-intimal das carótidas pela ultrassonografia com doppler (NEWMAN et al., 1993;

PSATY et al., 1999) e escore de cálcio coronariano (MENEGHELO et al., 2003; TAYLOR et al., 2001).

O estudo *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER), com delineamento para a população idosa sem manifestação prévia de aterosclerose forneceu relevantes evidências para a prevenção primária e secundária, através da terapia para redução do colesterol, utilizando 5.804 indivíduos com idade entre 70 a 82 anos, com seguimento por 3,2 anos, demonstraram os benefícios do tratamento com estatina para essa faixa etária, com redução dos eventos coronarianos (IAM, morte por DAC), com preservação de funções cognitivas.

Vale ressaltar que na população idosa, o hipotireoidismo tanto clínico quanto o subclínico, é importante causa de dislipidemia, sendo caracterizada por aumento do colesterol LDL, devido à redução dos receptores hepáticos que depuram estas lipoproteínas e por hipertrigliceridemia em decorrência do aumento da síntese hepática da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2013). O tratamento com a reposição hormonal geralmente regulariza o perfil lipídico e o terapia com estatinas está indicado após a regularização dos níveis hormonais, em função do risco aumentado de miosite nesses pacientes (LADENSON et al., 2010).

A dislipidemia, através da hipertrigliceridemia e redução do colesterol lipoproteico de alta densidade (HDL), contribui para a Síndrome Metabólica, junto com hiperglicemia, circunferência abdominal (CirA) aumentada e pressão arterial elevada, perfazendo, deste modo o diagnóstico com o conjunto de pelo menos 3 destes 5 fatores (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002; GRUNDY et al., 2005).

A associação entre níveis de vitamina D e perfil lipídico forma um corpo de evidências bem demonstrada na literatura (ANDERSON et al., 2010; BOTELHA-CARRETERO et al., 2007; GAGNOM et al., 2012; HYPONEN et al., 2008; YIN et al., 2012), com estudo transversal avaliando 73 indivíduos com obesidade mórbida quanto à associação entre vitamina D, presença de síndrome metabólica e perfil lipídico, demonstrando que os pacientes com níveis de 25(OH)D < 20ng/mL tinham baixas concentrações de HDL e altos níveis de triglicerídeos, assim como foi evidenciada prevalência de deficiência de vitamina D em obesos mórbidos com síndrome metabólica (BOTELHA-CARRETERO et al., 2007). Em consonância com o

estudo anterior, estudo populacional chinês objetivando analisar a associação entre deficiência de vitamina D e fatores de riscos cardiometabólico, encontraram uma prevalência de deficiência ou insuficiência de vitamina D em 66% da população. As baixas concentrações de 25(OH)D estiveram associadas com pacientes obesos ou com sobrepeso, com síndrome metabólica, inversamente com níveis de colesterol LDL e triglicerídeos e positivamente associado com níveis de colesterol HDL (YIN et al., 2012).

O perfil lipídico e sua correlação com níveis de vitamina D foi bem avaliado em estudo com amostra da população brasileira, com 322 voluntários saudáveis, correlacionando com fatores de risco pra síndrome metabólica, encontrando associação inversamente proporcional entre níveis séricos de vitamina D e triglicérido, colesterol LDL, circunferência abdominal, glicemia, onde após análise multivariada apenas o colesterol LDL manteve associação inversa com níveis de vitamina D. Apesar do colesterol HDL ter apresentado associação inversa com a concentração de vitamina D, esse estudo brasileiro confirmou a existência de uma correlação entre os níveis de vitamina D e o perfil lipídico desfavorável (PESARINI, 2013).

Quanto à relação entre vitamina D e níveis de triglicerídeos, foi demonstrada associação inversamente proporcional em outros estudos (GAGNON et al., 2012; HYPPÖNEN et al., 2008; MOY; BULGIBA, 2011), além do realizado por Pesarini (2013). A associação de vitamina D com concentrações séricas do colesterol HDL foi avaliada em estudos que encontraram a vitamina D como fator de aumento do HDL (YIN et al., 2012). Outro estudo mais recente, polonês, avaliou níveis de 25(OH)D com síndrome metabólica, demonstrando maior prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com Síndrome Metabólica, principalmente com concentrações mais reduzidas em idosos (GODALA et al., 2015).

#### **2.4.9 Deficiência de Vitamina D e Tabagismo**

Dados da OMS apontam que o tabagismo é responsável por 50% das mortes evitáveis, principalmente por doenças cardiovasculares, com risco relativo de IAM duplicado nos idosos, aumentado em cinco vezes nos indivíduos abaixo de 50 anos. Desde o Estudo Framingham, o tabagismo foi definitivamente associado ao aumento do risco cardiovascular (D'AGOSTINO et al., 2001) e posteriormente outros

estudos prospectivos, escores de risco cardiovascular foram desenvolvidos incluindo o tabagismo como fator preditivo de risco, tais como o *INTERHEART Study* (YUSUF et al., 2004), escore de risco global (D'AGOSTINO et al., 2008), O *Reynolds Risk Score* (RIDKER et al., 2007), O escore *Cardiovascular Risk Algorithm* QRESEARCH (HIPPISEY-COX et al., 2007), escore de risco global (D'AGOSTINO et al., 2008), Health ABC Heart Failure). (BUTLER et al., 2008). No Brasil, o estudo caso-controle *The Acute Myocardial Infarction Risk Factor Assessment in Brazil* (AFIRMAR), avaliou os fatores de risco para o IAM, encontrando o tabagismo (> ou = 5 cigarros por dia) como fator preditivo independente de risco de IAM, aumentando em 5 vezes o risco em torno de (odds ratio [OR] 4,90, P <0,00001) (PIEGAS et al., 2003).

A associação de tabagismo com risco de aneurismas de aorta abdominal foi avaliado por Alvarez et al. (2016) estudando 212 idosos durante cerca de 6 meses, encontrando alto percentual (76,1%) de tabagistas entre os portadores de AAA.

A deficiência de vitamina D é considerada um fator de risco para várias doenças, inclusive respiratórias. Em um relatório sobre indivíduos do *third national health and nutrition examination survey* (NHANES III), baixos níveis séricos de vitamina D foram associados com declínio da função pulmonar em termos de volume expiratório forçado num segundo (FEV<sub>1</sub>) e a capacidade vital forçada (FVC)(BLACK, SCRAGG, 2005). A asma brônquica e suas exacerbações também estão associadas à deficiência de vitamina D (DEVEREUX et al., 2007), assim como os baixos níveis de vitamina D também estão relacionados às infecções respiratórias (CANNELL et al., 2006; GINDE; MANSBACH; CAMARGO, 2009) e com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (JANSSENS et al., 2010; FORLI et al., 2004).

Estudos demonstraram que os pacientes com DPOC tem maior prevalência de deficiência de vitamina D, com Persson et al. (2012) encontrando uma associação significativa entre os níveis de vitamina D e FEV<sub>1</sub>, assim como o DPOC duplicou o risco de deficiência de vitamina e Janssen et al. (2010), também detectaram que em pacientes com DPOC, a redução do FEV<sub>1</sub> esteve relacionada com baixos níveis de vitamina D.

Quanto à extensão da associação entre deficiência de vitamina D com declínio da função respiratória induzida pelo tabagismo, o estudo transversal de população norueguesa do *Nord-Trøndelag Health* (HUNT) *Study*, avaliou a associação entre níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e função pulmonar, pela espirometria em tabagistas, encontrando que 40% dos indivíduos tinham deficiência

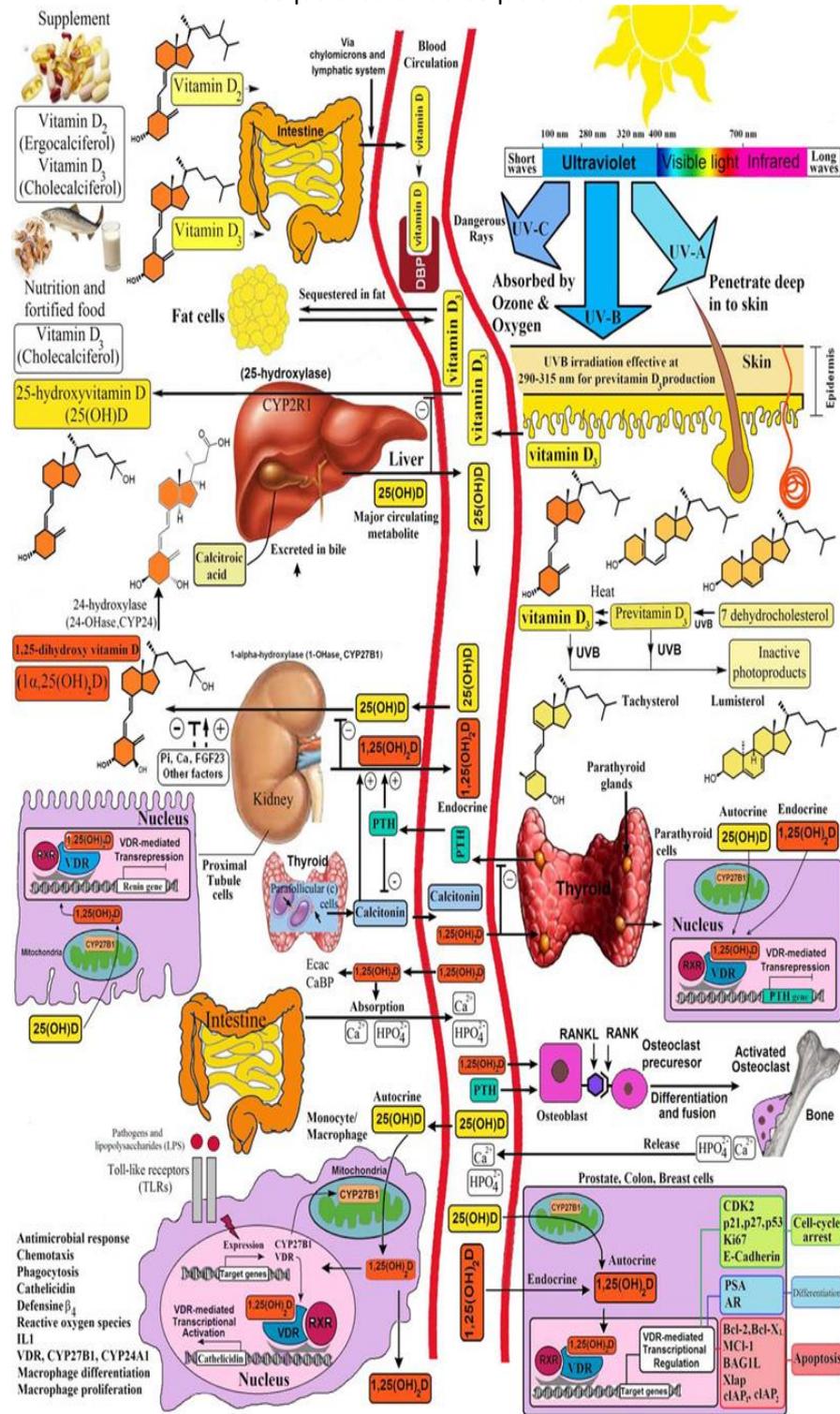
de vitamina D e que estes apresentavam pior função pulmonar em comparação com aqueles com níveis normais de vitamina D, sendo essa associação mais forte entre os tabagistas de longa duração, os quais tiveram maior declínio com declínio no volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) e da capacidade vital forçada (CVF), não havendo associação entre os não fumantes (LAROSE et al., 2015). Outra avaliação sobre o mesmo estudo (HUNT Study), esta prospectiva com seguimento de 11 anos em população de asmáticos, encontrou associação de deficiência de vitamina D e asma, com declínio da FEV1, porém nos não fumantes (BRUMPTON et al., 2016).

## 2.5 FISILOGIA DA VITAMINA D E SISTEMA HORMONAL DA VITAMINA D

A vitamina D é um hormônio secosteróide, introduzido no organismo pela dieta sob a forma de vitamina D2 (ergocalciferol) ou vitamina D3 (colecalfiferol) e é produzida principalmente pela pele, após exposição solar à radiação ultravioleta B (UVB) com comprimento de onda de 290 e 315 nanômetros, onde ocorre a conversão fotolítica do 7-deidrocolesterol (7-DHC) em pré-vitamina D3. A concentração do 7-DHC é dependente da 7-deidrocolesterol-redutase (DHCR7), que converte esta molécula em colesterol e deste modo o aumento da atividade desta enzima leva a níveis insuficientes de 7-DHC, impossibilitando a fotoconversão (NEED et al., 1993). A pré-vitamina D é termoinstável e sofre uma reação de isomerização induzida pelo calor, assumindo uma configuração espacial mais estável, a vitamina D3 (ou colecalfiferol), biologicamente inativa para depois cair na corrente sanguínea, transportada pela proteína de ligação da vitamina D (PLD), sofrendo a hidroxilação hepática no carbono 25, mediada pela enzima microssomal do citocromo P450, a 25 hidroxilase ou CYP2R1 em 25 -hidroxi vitamina D (25 (OH)D ou calcidiol, sendo a forma mais estável da vitamina D, a qual é utilizada para a mensuração nos testes laboratoriais (HOLICK et al., 1977).

Na **figura 1**, a seguir, pode-se ver a representação esquemática da síntese e do metabolismo da vitamina D.

**Figura 1** – Representação esquemática da síntese e metabolismo da vitamina D para a função esquelética e não esquelética



**Legenda:** 1-OHase = 25-hidroxivitamina D-1α-hidroxilase; 24-OHase = 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilase; 25(OH)D = 25-hidroxivitamina D; 1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25-di-hidroxivitamina D; CaBP = calciumbinding proteína; PAD = proteína de ligação da vitamina D; CEAC canal = epitelial de cálcio; fator de crescimento de fibroblasto FGF-23 =; PTH = hormônio da paratireóide; RANK = ativador do receptor da NF-κB; RANKL = ativador do receptor do ligando NF-κB; RXR = receptor do ácido retinóico; TLR2 / 1 = receptor Toll-like 2/1; VDR = receptor de vitamina D; vitamina D = vitamina D<sub>2</sub> ou vitamina D<sub>3</sub>

**Fonte:** Extraído e modificado de Hossein-Nezhad, Holick (2013).

A 25(OH)D é transportada acoplada à proteína transportadora de vitamina D a vários tecidos cujas células expressam a enzima mitocondrial 1- $\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1), também pertencente à família do citocromo P450. Nas células epiteliais dos túbulos renais proximais, sob ação do paratormônio (PTH) ocorre a segunda hidroxilação no carbono 1 do anel alfa da 25(OH)D, pela CYP27B1, formando a 1- $\alpha$  25-diidroxi-vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) ou calcitriol, que é a molécula metabolicamente ativa (NORMAN, 2008). A 1- $\alpha$  hidroxilase ou CYP27B1 é inibida pelo fator de crescimento de fibroblastos 23(FGF23), produzido nos osteócitos pela concentração de fosfatos. Nos rins, a expressão da enzima CYP27B1 é estimulada pelos níveis séricos do PTH e inibida pelo fósforo, FGF-23 e pela proteína Klotho (WÖHRLE et al., 2011). A interação do PTH com o seu receptor PTH/PTHrP da membrana das células epiteliais dos túbulos renais induz a um aumento do gene CYP27B1, que expressa a enzima hidroxilase CYP27B1. O FGF23 também aumenta a excreção renal de fósforo (LIU; QUARLES, 2007). Desse modo, a queda dos níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> estimula a produção do PTH. No intestino, a vitamina D estimula a absorção do cálcio e fósforo da dieta (LIEBEN et al., 2008; SOMJEN et al., 2005; XUE; FLEET, 2009).

O calcitriol desempenha papel autócrino e parácrino nos demais tecidos, onde a regulação da CYP27B1 é independente do PTH, sendo modulada principalmente por citocinas e fatores locais específicos de cada célula, como interferon gama e interleucina 1 (HEWISON, 2010). Para sua atuação, o calcitriol penetra nas células alvo, ligando-se à porção hidrofóbica do VDR (*vitamin D receptor*) no citoplasma, formando o complexo hormônio-receptor que é heterodimerizado com o ácido retinóico, formando um complexo sendo transportado ao núcleo onde se liga a uma sequência específica do DNA nos seus genes alvo, ou seja, VDRE (*vitamin D response element*) modulando e otimizando a transcrição destes genes regulados pela vitamina D (McKENNA; O'MALLEY, 2002; VERSTUYF et al., 2010). Este complexo de heterodímero para atuar na modulação gênica e produzir o efeito biológico, necessita de proteínas correguladoras, como membros da família SRC (*steroid receptor coactivator*) e o NCoA-62, que são ativadoras e NcoR (*nuclear receptor corepressor*) e SMRT (*silent mediator for retinoid and thyroid hormone receptors*), que são correpressoras do VDR (McKENNA; O'MALLEY, 2002).

O calcitriol se liga aos receptores específicos (VDR) dos osteoblastos estimulando a expressão RANK-L (ligante do NF- $\kappa$ B). Este interage com o

receptor ativador do fator nuclear  $\kappa$  (RANK), que induz monócitos imaturos a se transformarem em osteoclastos maduros, que por sua vez liberam os estoques de cálcio dos ossos, mantendo a homeostase do cálcio no corpo. Quando há normalização dos níveis séricos de cálcio, há liberação de FGF23 pelos ossos, interrompendo o processo (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005).

A vitamina D é um hormônio multifuncional, com seu receptor se distribuindo de forma universal na maior parte dos tecidos de vários órgãos, participando provavelmente, de modo direto ou indireto da regulação de cerca de 3% do genoma humano (BOUILLON et al., 2008). Além dessa presença quase universal dos receptores de vitamina D, alguns tipos de células como por exemplo, queratinócitos, monócitos, ósseas, da placenta, células endoteliais e células do músculo liso vascular (VSMC) são capazes de metabolizar o calcidiol em calcitriol pela CYP27B1, sendo esta combinação de CYP27B1 ao VDR a responsável pela ideia de uma função parácrina/autócrina para a vitamina D (RAJASREE et al., 2002; SOMJEN et al., 2005; VERSTUYF et al., 2010). Os receptores para vitamina D não foram detectados apenas em algumas células, tais como as células musculares estriadas, hemácias, células de Purkinje e os neurônios do setor CH4 do prosencéfalo basal (EYLES et al., 2005).

Do ponto de vista cardiovascular, o VDR e seu sistema enzimático, presente nas células endoteliais e VSMC, fazem com que estas sintetizem localmente metabolitos ativos de vitamina D (DEB et al., 2009; MERKE et al., 1987; RAJASREE et al., 2002; RAZZAQUE, 2009; SOMJEN et al., 2005; VALDIVIELSO et al., 2009; VERSTUYF et al., 2010), assim como as VSMC também são estimuladas pelos polifosfatos de diadenosina, através dos seus receptores de adenosina (VERSPOHL; HAGEMANN; LEMPKA, 2004; SOMJEN et al., 2005). Há evidências demonstrado que o calcitriol pode aumentar a expressão do VDR, e diminuir a proliferação das VSMC (CARTHY et al., 1989; RAJASREE et al., 2002), como também pode acelerar a migração celular e promover a transição de VSCMs contráteis para o fenótipo osteoblasto (TUKAJ; KUBASIK-JURANIEC; KRASZPULSKI, 2000; REBSAMEN et al., 2002).

Outra importante função do calcitriol é seu poder de induzir o FGF23 e Klotho, dois fatores importantes que mantêm o cálcio fisiológico e o equilíbrio de fosfato (OHNISHI et al., 2009; SHIMADA et al., 2005). A FGF-23 induz à fosfatúria e tem sido demonstrado que suprime diretamente a atividade e expressão da  $1-\alpha$ -

hidroxilase. Além disso, a produção de FGF-23 induz a expressão da 24-hidroxilase (enzima responsável pela degradação de  $1,25(\text{OH})\text{D}_2$ , diminuindo assim a biodisponibilidade da vitamina D. O FGF3, além de inibir a 1-alfa-hidroxilase, exerce ação fosfatúrica, aumentando a excreção renal de fósforo, através da ligação com seu receptor (FGFR), necessitando de cofatores como proteoglicanos e a proteína de membrana Klotho (LIU; QUARLES, 2007; MATSUMARA et al., 1998). Além destas funções, o FGF-23 induz a expressão da 24-hidroxilase, que degrada a  $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ , reduzindo deste modo a biodisponibilidade da vitamina D (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005; SHIMADA et al., 2004).

Quanto à degradação do calcidiol e do calcitriol, estes vão sofrer hidroxilações, liderada pela enzima mitocondrial 24-hidroxilase (CYP24A1) gerando o ácido caltróico, após hidroxilação no carbono 24 e a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -lactona, após a hidroxilação no carbono 23, os quais são excretados pela bile (HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013). A CYP24A1 está distribuída na sua grande maioria nos rins e intestinos, e em menor proporção nas outras células como fibroblastos, linfócitos, queratinócitos e macrófagos, tendo sua expressão regulada pelo calcitriol e pelo PTH, que podem agir sinergicamente (ZIEROLD; MINGS; DELUCA, 2003).

## 2.6 A VITAMINA D COMO FATOR DE CARDIOPROTEÇÃO

A relação entre nível de vitamina D e sistema cardiovascular incentivou pesquisas de outros aspectos desse constituinte essencial ao metabolismo celular, as quais promoveram grandes mudanças em antigos conceitos, construídos desde 1968, quando foi isolada, identificada e determinada a atividade biológica da molécula da 25-hidroxivitamina D, como sendo o composto mais potente e capaz de induzir mais rapidamente a absorção intestinal do cálcio, a mobilização óssea e a mineralização do esqueleto (HOLICK, 2007; PIKE et al., 2007).

O trabalho de Boyle e col foi a principal evidência que levou a compreensão do sistema endócrino vitamina D (BOYLE; 1971; GRAY; De LUCA, 1972). Atualmente, cristalizou-se o conceito do sistema endocrinológico vitamina D, formado pelas moléculas que compõem o grupo vitamina D, sua proteína carreadora, DBP (vitamin D binding protein), seu receptor VDR e pelas diversas enzimas que participam da cascata de reações de ativação e inativação (BOUILLON; OKAMURA; NORMAN, 1995; NORMAN, 2008).

Em 1983, finalmente determinou-se a existência dos receptores de vitamina D (VDR). Esta forma ativa da vitamina D penetra nas células alvo, ligando-se no citoplasma ao receptor da vitamina D (VDR) e sendo transportado ao núcleo com o receptor de heterodimerizes X retinóico (RXR) formando um complexo que se liga ao DNA otimizando a transcrição dos genes regulados pela vitamina D (HOLICK, 2007; ROWLING et al., 2006).

Ao identificar que a localização dos VDR, assim como a 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1), não estavam restritos a células envolvidas no metabolismo do cálcio, mas esses receptores e enzima estavam presentes numa enorme variedade de tipos celulares como miócitos, células beta-pancreáticas, neurônios, células imunológicas, endotélio vascular e cardiomiócitos, desta forma se pode compreender que a deficiência de vitamina D poderia predispor o indivíduo a diversas alterações, dentre as quais as doenças cardiovasculares (SIMPSON; HERSHEY; NIBBELINK, 2007; LI et al., 2004).

Os efeitos anti-inflamatórios da Vitamina D foram demonstrados em vários estudos e na revisão de Mozos, em 2014, regulando e modulando a produção de citocinas inflamatórias inibindo a proliferação de células pró-inflamatórias, que são atuam na fisiopatogênese da aterosclerose e doenças cardiovasculares (KASSI et al., 2013; MOZOS; MARGINEAN, 2014; YIN; AGRAWAL, 2014; YIN et al., 2011), como também esta ação anti-inflamatória pode ser exercida pela regulação da via *Receptor Toll-like* (TLR), estimulando o supressor da sinalização das citocinas (SOCS) 1 por inibição do micro RNA (miR-155) em macrófagos, levando ao *feed-back* negativo no controle da imunidade e consequente inflamação (CHEN et al., 2005).

A vitamina D atua diretamente na indução de células T efetoras, assim como inibindo a proliferação dos linfócitos T (TAKEDA, 2010), assim como também inibe a produção das citocinas pró-inflamatórias, tais como interferon gama (IFN- $\gamma$ ), IL-17 e IL-21 em Linfócitos T CD4 + CD25, estimulando a IL-10, que é anti-inflamatória, promovendo o desenvolvimento de Linfócitos T reguladores, aos quais expressam antígenos de linfócitos T citotóxicos e promovem, também, a expressão da proteína citotóxica associada aos linfócitos (CTLA)-4 e FoxP3 (forkhead box P3) (JEFFERY et al., 2009; MAYNE et al., 2011; VON ESSEN et al., 2010).

Ressaltando, ainda o papel da vitamina D na ação anti-inflamatória através da regulação imune, esta modula a sinalização do TLR pela estimulação SOCSI,

inibição da fosforilação da proteína quinase ativadora da mitogênese (MAPK) e também ativando o fator de transcrição nuclear kappa beta (NF- $\kappa$ B) nos macrófagos, deste modo reduzindo a expressão do gene e liberando citocinas pró-inflamatórias como TNF alfa, IL-6 e proteína quimiotática de monócitos (MCP)-1 provocando diminuição do recrutamento dos monócitos e macrófagos e reduzindo a inflamação tecidual (JEFFERY et al., 2009; YIN; AGRAWAL, 2014). Atualmente, cristalizou-se o conceito do sistema endocrinológico vitamina D, formado pelas moléculas que compõem o grupo vitamina D, sua proteína carreadora, DBP, seu receptor VDR e pelas diversas enzimas que participam da cascata de reações de ativação e inativação (BOUILLON; OKAMURA; NORMAN, 1995; NORMAN, 2008).

Desde que o calcitriol, atuando através do VDR citosólico que está presente na maioria das células do corpo, incluindo os cardiomiócitos, células endoteliais e musculares lisas dos vasos, tem papel como agente cardioprotetor (ZITTERMANN, KOEFER, 2008). A vitamina D, pela sua ação cardioprotetora e anti-inflamatório, reduz níveis plasmáticos de citocinas, atuando nos cardiomiócitos, na vasculatura lisa arterial aumentando a complacência e elasticidade vascular e melhorando a função endotelial com redução da pressão arterial (BRAAM et al., 2004), contribui para regulação do fluxo sanguíneo no músculo esquelético e na microcirculação coronariana; inibindo a expressão de renina, com efeitos em redução da pressão arterial, da hipertrofia ventricular esquerda e melhora na contratilidade miocárdica, com sua deficiência relacionada com aumento da morbidade cardiovascular, com maior risco de doença arterial coronariana tanto crônica quanto aguda e aumento do risco de IAM (KARAKAS et al., 2013), aneurisma de aorta abdominal (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 2000), aterosclerose subclínica, fluxo coronariano lento e hipertensão arterial sistêmica (OZF et al., 2013). Além disso, a vitamina D ativada promove angiogênese por aumentar a proliferação das células da camada muscular lisa vascular através do fator de crescimento (CARDÚS et al., 2006).

Uma atuação bem documentada da vitamina D se dá pela inibição da síntese da renina, com efeitos em redução da pressão arterial, da hipertrofia ventricular esquerda (LI et al., 2004). O Calcitriol exerce efeito protetor na função renovascular, restaurando os efeitos do relaxamento dependente do endotélio acompanhadas pela normalização das proteínas relacionadas ao stress oxidativo (DONG et al., 2012).

Estudos demonstraram que a vitamina D diminui a atividade do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), suprimindo o gene da expressão da renina.

A vitamina D regula o gene envolvido na produção de renina, através da cis-DNA, elemento do gene promotor de renina, inibindo o SRAA. Nas situações de deficiência de vitamina D, o aumento da síntese de renina leva à elevação da produção de angiotensina II, que é um potente vasoconstrictor, favorecendo o desenvolvimento de hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda (TAMEZ; KALIM; THADHANI, 2003).

O aumento da produção das EROs (espécies reativas de oxigênio) é induzido pela angiotensina II em artérias renais humanas e células endoteliais e prejudicando função endotelial, provocando aparecimento de hipertensão arterial. In vitro, o receptor da vitamina D ativado induz o aumento da produção do óxido nítrico nas células endoteliais e aumenta as propriedades angiogênicas das células progenitoras endoteliais (MOLINARI et al., 2011).

Por atuação em via genômica, a vitamina D através de sua ligação com o VDR, exerce ação direta ou indireta em grande número de genes (0,8 a 5% do genoma total), que estão envolvidos em mecanismos de crescimento celular, metabolismo, adesão celular e estresse oxidativo (HOLICK, 2016). São conhecidos três polimorfismos comuns relacionados ao VDR, BsmI, ApaI e TaqI, que foram associados à várias enfermidades, desde alterações do metabolismo ósseo diabetes mellitus, câncer, inflamação até complicações cardiovasculares em doentes renais crônicos (TESTA et al., 2010).

Há um corpo de evidências sobre a associação entre deficiência de vitamina D e intolerância às estatinas, na população idosa (AHMED et al., 2009; GLUECK et al., 2011; LEE et al., 2009; PALAMANER et al., 2014; SCOTT et al., 2009), como mialgia, até mionecrose, entre as principais, com consequente redução do desempenho muscular, por diminuição da massa muscular e consequente tendência à quedas, principalmente na população idosa (THOMPSON; CLARKSON; KARAS, 2003), como também sobre a atuação da vitamina D revertendo esta intolerância (FANG; WU, 2011; JETTY et al., 2016; KHAYZNIKOV et al., 2015; MERGENHAGEN et al., 2014). Em recente estudo, para avaliar a segurança e eficácia da terapia com suplementação da vitamina D3 em pacientes com baixos níveis de 25 hidroxivitamina D3 (<32 ng/mL), foi realizada pesquisa com 282 pacientes com hipercolesterolemia intolerantes às estatinas, utilizando doses de vitamina D3 de 50.000-100.000 UI / semana por 6 a 12 meses, com os autores não relatando complicações por conta das dosagens utilizadas de vitamina D3, tais como

hipervitaminose D, hipercalcemia, alterações da taxa de filtração glomerular ou nefrocalcinose, assim como revertendo a intolerância às estatinas em pacientes com deficiência de vitamina D, concluindo que este tratamento foi seguro e eficaz para reverter a intolerância às estatinas nos pacientes hipercolesterolêmicos (JETTY et al., 2016).

A definição de deficiência de vitamina D é controversa em relação ao ponto de corte dos níveis séricos de 25(OH)D, em relação às evidências relacionadas à proteção óssea, com o Instituto de Medicina (IOM) conceituando como deficiência níveis abaixo de 20 ng/ml (50nmol/L) e insuficiência de 21 a 29 ng/mL. (HOLICK et al., 2011). Deste modo, a maioria dos estudos considera deficientes níveis de 25(OH)D menores de 30 ng/mL, como *Endocrine Society*, o *National Osteoporosis Foundation* (NOF), *International Osteoporosis Foudation* (IOF) e a *American Geriatric Society* (AGS) e deficiência severa quando menor de 20 ng/mL, como também os estudos com resultados expressos em nmol/L classificaram a deficiência severa na presença de níveis abaixo de 25 nmol/L, moderada de 25 a 49,9 nmol/L, insuficiência de 51 a 75 nmol/L (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY CONSENSUS STATEMENT, 2014; DAWSON-HUGHES et al., 2010; HOLICK et al., 2011). Quanto à proteção extra-esquelética da vitamina D, considera-se quando os níveis de vitamina D encontram-se em torno de 50 ng/mL(125 nmol/L) (SANDERS et al., 2010).

### **2.6.1 Vitamina D e Proteção no Diabetes**

Desde o pioneiro estudo experimental de Norman (1980), que demonstrou que a deficiência de vitamina D inibia a secreção e insulina pelas células beta pancreáticas, a fisiopatogenia da deficiência de vitamina D no metabolismo glicídico tem sido elucidada, com a identificação de receptores para 1,25(OH)2D3 e a expressão da enzima  $1\alpha$  - hidroxilase nas células  $\beta$  pancreáticas confirmando o papel da vitamina D na regulação da função do pâncreas endócrino (BLAND et al., 2004; NORMAN et al., 1980).

Quanto ao efeito da vitamina D no metabolismo glicídico, no pâncreas vai ocorrer a conversão da 25(OH)D na forma ativa (1,25(OH)2D) a qual modula o influxo e reserva de cálcio citoplasmático, por mecanismos não genômicos do VDR da membrana das células betapancreáticas, ocorrendo a transformação da pró-

insulina em insulina pelas endopeptidases cálcio-dependentes e induzindo também a liberação dos grânulos de insulina, com estudos demonstrando prejuízos na secreção de insulina, assim como resistência a esta quando coexiste deficiência de vitamina D (ZIEROLD; MINGS; DELUCA, 2003). Esta ação direta da vitamina D no pâncreas pode ser mediada pela ligação do calcitriol com o VDR na célula beta, assim como a ativação da vitamina D pode ocorrer dentro da célula pela enzima beta-1 alfa-hidroxilase, que foi demonstrada ser expressa em células beta (BLAND et al., 2004), enquanto sua atuação indireta podem ser mediada através da regulação do fluxo do cálcio para o intracelular, modulando a secreção de insulina, que é dependente do cálcio (MILNER, HALES, 1967). Pittas et al. (2007c) em metanálise também sinalizou o papel indireto da vitamina D na regulação do cálcio extracelular e no fluxo deste íon através da célula beta, influenciando a secreção de insulina, por conseguinte, as alterações no fluxo de cálcio podem ter efeitos adversos sobre a função de secreção das células beta, interferindo com a liberação de insulina, especialmente em resposta a uma carga aumentada de glicose.

Alguns estudos experimentais avaliaram a influência das concentrações da vitamina D na resistência e disfunção das células beta pancreáticas, demonstraram que o calcitriol pode aumentar a sensibilidade insulínica nos tecidos periféricos por estimular a expressão de receptores de insulina nesses tecidos e a resposta insulínica no transporte de glicose, por provável atuação direta do calcitriol na ativação transcricional do gene do receptor de insulina em ratos diabéticos, assim como por mecanismos genômicos, ativação da transcrição direta do gene do receptor de insulina (CHIU, 2004; CALLE; MAESTRO; GARCÍA-ARENCEBIA, 2008; MAESTRO, 2000).

Outro importante mecanismo de atuação da vitamina D é inibindo a formação de células espumosas e suprimindo a absorção do colesterol pelos macrófagos, demonstrado no estudo experimental de Oh et al. (2009), que avaliaram 76 pacientes obesos, diabéticos e hipertensos com deficiência de vitamina D, com objetivo de identificar os fatores, independentes da glicose, que modulam colesterol e a deposição de macrófagos e infiltração vascular que fazem parte do desenvolvimento de DCV em diabéticos. Os macrófagos de pacientes deficientes de vitamina D, em diabéticos obesos, exibiam aumento significativo de formação de células espumosas quando expostas ao LDL oxidado e LDL acetilada. Os autores demonstraram que o calcitriol, atua nos receptores CD36 e SR-A1, presentes na

membrana dos macrófagos, reduzindo em 6 vezes a quantidade do CD 36 e em 20 vezes a quantidade do SR-A1, assim como atua suprimindo a cinase c-jun N-terminal (JNKp), evitando a formação de células espumosas. A vitamina D também suprime a expressão do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR $\gamma$ ), que é expresso em células espumosas ateroscleróticas, através da regulação negativa do JNK. Os resultados deste estudo sugerem que a vitamina D regula o metabolismo do colesterol, independente das condições de glicose e da ingestão de inibidores da 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) pelos pacientes (OH et al., 2009).

A inflamação sistêmica subclínica está associada ao DM tipo II, principalmente com a resistência à insulina, com liberação de citocina pró-inflamatórias, tais como IL-6, TNF-alfa, PCR, ocasionando disfunção e apoptose nas células beta pancreáticas (HU et al., 2004), onde a vitamina D vai atuar no seu papel anti-inflamatório, melhorando a sensibilidade à insulina, modulando a liberação das citocinas e desta forma promovendo a sobrevivência das células beta (DUNCAN et al., 2003; PRADHAM et al., 2001).

O calcitriol, na medida que pode aumentar a expressão do VDR e diminuir a proliferação das VSMC, atuam na fisiopatogenia do diabetes, assim como pelo fato da proliferação das VSMC está relacionada com aterosclerose e o diabetes e que também são estimuladas pelos polifosfatos de diadenosina, através dos seus receptores de adenosina (VERSPOHL; HAGEMANN; LEMPKA, 2004).

Foram identificados vários polimorfismos do gene VDR, envolvidos na fisiopatogênese de doenças cardiovasculares, câncer, autoimunidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dentre os quais o rs11568820, rs11574129, rs2228570 e rs739837, com o rs739837 no gene VDR associado com aumento do risco de DM2 na população chinesa, assim como o polimorfismo do VDR rs1156882 também relacionado com DM tipo II, em estudo italiano que avaliou 1.788 adultos e 878 genotipados para o polimorfismo rs11568820. Em todos os participantes deste estudo italiano, foram realizados testes de tolerância à glicose oral (TOTG), glicemia, insulinemia, índices de resistência e secreção de insulina, sendo encontrado associação entre o polimorfismo rs11568820, genótipo AA e maior risco de DM2, com redução do índice da secreção de insulina pancreática em adultos e com alteração da glicemia pós-prandial em crianças.

No estudo coreano, realizado com objetivo de testar a frequência do polimorfismo de Bsm, genótipo e alelos (rs1544410; BB, Bb, bb) associados com complicações diabéticas em população de diabéticos, encontrando que o polimorfismo BSM1 no gene VDR está associado com menor risco de retinopatia diabética em pacientes com diabetes tipo 2, sugerindo os autores que o polimorfismo BSM1 poderia ser utilizado como um marcador de susceptibilidade para prever o risco de complicações diabéticas (HONG et al., 2015).

### **2.6.2 Vitamina D e Proteção na Hipertensão Arterial Sistêmica**

A vitamina D, atuando diretamente na vasculatura lisa vai aumentar a complacência vascular e melhorar a função endotelial, com redução da pressão arterial, contribuir para regulação do fluxo sanguíneo no músculo esquelético e na microcirculação coronariana e indiretamente, reduzindo as citocinas inflamatórias 6 e 8 que atuam na remodelação miocárdica após lesão, protegendo contra a insuficiência cardíaca e DAC (RAHMAN et al., 2007).

A explicação para o efeito benéfico da vitamina D na redução da pressão arterial também pode ser explicado pela ação desta promovendo a vasodilatação e aumentando a elasticidade dos vasos sanguíneos (BRAAM et al., 2004). Além disso, a vitamina D ativada promove angiogênese por aumentar a proliferação das células da camada muscular lisa vascular através do fator de crescimento (CARDÚS et al., 2006).

Como em outras doenças cardiovasculares, um importante mecanismo de atuação da vitamina D é sobre o SRAA, o qual mantém a resistência vascular devido à síntese da angiotensina II e a homeostase do fluido extracelular, através a liberação da aldosterona, como demonstrado em estudos experimentais em animais e humanos, com o calcitriol reduzindo a atividade do SRAA, suprimindo o gene da expressão da renina (LI, 2003; LI et al., 2002; TAMEZ; KALIM; THADHANI, 2013).

O SRAA ativado promove estresse oxidativo e ativação excessiva das metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs), que degradam componentes da matriz extracelular e desse modo promovendo um remodelamento vascular patológico, entre estas, as MMP-2 e MMP-9, mais envolvidas na fisiopatogênese das doenças cardiovasculares e por consequência, prejudicando o relaxamento vascular dependente do endotélio, levando à hipertrofia arterial, especialmente da camada

média, com deposição excessiva de colágeno e elastina, causando disfunção e remodelamento vascular hipertensivo. A Inibição de metaloproteinases da matriz extracelular sofre um desequilíbrio nas condições patológicas, como a hipertensão arterial (GUIMARÃES et al., 2010; NAGASE; WOESSNER JR., 1999; VISSE; NAGASE, 2003; SLUIJTER; KLEIJN; PASTERKAMP, 2006).

Do ponto de vista de mecanismos genômicos, o calcitriol suprime a expressão de renina, como demonstrada em experimentos animais, onde na ausência do VDR, há elevação mantida da renina e conseqüente produção da angiotensina II, com seus efeitos vasoconstrictores levando ao desenvolvimento da hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda. O ponto chave do papel da vitamina D é o seu receptor, que é um fator de transcrição nuclear, codificado pelo gene localizado em 12q13.1 do cromossomo, que pode sofrer polimorfismos, como o Bsm, associado à hipertensão arterial. Este mecanismo de ação foi demonstrado em estudo espanhol, onde este genótipo Bsm foi associado à hipertensão arterial em homens (MURAY et al., 2003).

Estudo coreano avaliando trabalhadores sob exposição ao chumbo e hipertensão arterial demonstrou que os indivíduos portadores do alelo do VDR B principalmente heterozigoto tinham pressão arterial sistólica mais elevada que aqueles portadores do genótipo bb, assim como os indivíduos com alelo B tinham maiores níveis de pressão arterial diastólica que aqueles com genótipo bb e que este alelo B do VDR tende a aumentar com a idade e associado a maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica (LEE et al., 2001). Posteriormente, Wang et al. (2013) em coorte prospectiva com 1.211 homens livres de hipertensão arterial seguidos em média por 15 anos, encontraram evidências sugestivas de associação inversa entre concentrações séricas de 25(OH)D e risco de hipertensão, com associações entre polimorfismos de VDR BSM1 e FokI com o risco de hipertensão arterial.

Outro efeito protetor da vitamina D na hipertensão arterial é a sua atuação, através do seu VDR, induzindo ao aumento da produção do óxido nítrico pelas células endoteliais e aumentando as propriedades angiogênicas das células progenitoras endoteliais (GRUNDMANN et al., 2012; MOLINARI et al., 2011).

Hiperparatireoidismo secundário também pode contribuir para aumento da pressão arterial, por estimulação da renina, considerando que a infusão de PTH

aumenta a atividade plasmática da renina e a liberação desta (BROULICK; HORKY; PACOVSKY, 1986; SMITH; MOUW; VANDER et al., 1983).

Estudos utilizando artérias renais de hipertensos reportaram que o calcitriol reduz a expressão do receptor da angiotensina I em células endoteliais de artérias renais de hipertensos, melhorando a função endotelial e prevenindo a superprodução de espécies reativas de oxigênio, reduzindo o estresse oxidativo (DONG et al., 2012).

### **2.6.3 Vitamina D e Proteção na Doença Arterial Coronariana**

Um dos mecanismos pelos quais a vitamina D exerce seu efeito cardioprotetor na fisiopatogenia da DAC é quanto à calcificação arterial aterosclerótica, com estudos associando vitamina D com calcificação arterial coronariana (DASTANI, RICHARDS, 2010; KUNADIAN et al., 2014; SHEN et al., 2010; TASHIRO et al., 2004;). A calcificação, como característica comum da aterosclerose, encontra-se em quase todas as lesões coronarianas angiograficamente significativas (HONYE et al., 1992) e associadas a maior risco de IAM, assim como os níveis de vitamina D foram inversamente associados a calcificação vascular (GIOVANNUCCI et al., 2008). A calcificação arterial coronariana (CAC) foi avaliada em estudo delineado com objetivo de investigar a associação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes envolvidos no metabolismo da vitamina D com CAC. O fenótipo de CAC foi quantificada como a soma dos escores de calcificação em ambas as artérias coronárias esquerda e direita, encontrando 4 polimorfismos no gene do CYP 24 A1 associados com CAC (SHEN et al., 2010).

Os polimorfismos dos genes do VDR, podem explicar a discrepância nos estudos associando vitamina D e risco cardiovascular e entre os mais frequentemente estudados estão: BsmI, Apal e o TaqI (LUCOCK et al., 2015). Um estudo com 3.441 pacientes submetidos à angiografia coronariana não encontrou associação entre o polimorfismo VDR BsmI com prevalência ou severidade da DAC (ORTLEPP et al., 2003).

Quanto à etiopatogênese da aterosclerose, da formação da placa de ateroma, das alterações do metabolismo lipídico com benefícios documentados das estatinas, as quais são atribuídos os efeitos na redução dos lipídeos, ação anti-inflamatória e

protetora endotelial, tem-se postulado que estes fármacos ativem os VDRs (GRIMES, 2006). Perez-Castrillón et al. (2007), seguindo esta relação de vitamina D com estatina, revelou que o tratamento com atorvastatina aumentou significativamente os níveis de 25(OH)D nos pacientes que tiveram um evento coronariano agudo. Diminuição dos níveis da proteína transportadora da vitamina D foi encontrada no plasma de sobreviventes ao IAM em idade jovem (menos de 60 anos), estatisticamente correlacionada com número de artérias coronarianas afetadas (ROCCHICCIOLI et al., 2012). Baixos níveis de vitamina D estão relacionados à inflamação, alto escore de cálcio coronariano, aumento do volume médio das plaquetas e aumento da rigidez arterial vascular (KUNADIAN et al., 2014) e este mecanismo inflamatório que a deficiência de vitamina D provoca com o estresse oxidativo e liberação de citocinas pró-inflamatórias causa ativação de plaquetas e liberação pela medula de plaquetas imaturas, com aumento do volume e ativadas, com maior velocidade de agregação com colágeno, altos níveis de tromboxano A<sub>2</sub>, favorecendo maior expressão das glicoproteínas Ib e IIb/IIIa, levando ao maior risco de DAC (CURE et al., 2014).

Após o IAM, a vitamina D reduz os níveis das citocinas inflamatórias, de PCR, Il-6, molécula de adesão vascular, em pacientes tratados por curto período de tempo (4000 UI por 5 dias), demonstrando seu efeito cardioprotetor sistema vascular (ARNSON et al., 2013), como também através dos mecanismos anti-inflamatórios, antifibróticos e anti-apoptóticos (BAE et al., 2013).

A aterosclerose subclínica também foi avaliada em estudo que investigou a relação entre os níveis séricos de vitamina D e aterosclerose coronária, carga ou estrutura de placa, em pacientes adultos jovens através de angiotomografia coronariana computadorizada (CCTA), encontrando que os baixos níveis de vitamina D foram associados com aterosclerose coronariana e carga de placa, mas não com morfologia desta placa, sugerindo uma associação inversa entre níveis de vitamina D e presença e gravidade de aterosclerose subclínica (SATILMIS et al., 2015).

#### **2.6.4 Vitamina D e Proteção na Insuficiência Cardíaca**

Dentre os mecanismos fisiopatológicos relacionados com a vitamina D e IC encontram-se a supressão do SRAA pela vitamina (LI, 2003; PARK et al., 1999; XIANG et al., 2005), assim como uma gênese inflamatória, com Schleithoff e col

abordando o papel da deficiência de vitamina D estimulando as citocinas pró-inflamatórias como interleucina IL-8 e TNF-alfa e a sua presença suprimindo o estado pró-inflamatório por suprimir a ativação do NF Kappa beta e das IL-6, IL-12, interferon Alfa e TNF alfa e aumentando a IL-10, que é anti-inflamatória (SCHLEITHOFF et al., 2006). Ainda atuando no mecanismo anti-inflamatório, o calcitriol através do VDR, inibe a proliferação de células T efectoras, reduz a produção de IL-2, IFN- $\gamma$  e citotoxicidade (CIPPITELLI, SANTONI, 1998; MEEHAN et al., 1992), e diminui a síntese de IL-17 e IL-23 (CHANG et al., 2010; DANIEL et al., 2008).

A associação da vitamina D com níveis de peptídeos natriuréticos foi avaliada em alguns estudos (PILZ et al., 2008a; PATEL; RIZVI, 2011; ZITTERMANN et al., 2003; MA et al., 2015). No estudo LURIC, os pacientes que submeteram-se à angiocoronariografia, tiveram seus níveis de peptídeo atrial natriurético tipo B (NT-pro-BNP) significativamente inversamente relacionados aos níveis de 25-OHD ( $p < 0,001$ ) e calcitriol ( $p < 0,001$ ) (PILZ et al., 2008b), assim como Ma et al. (2015), também encontraram que 25 (OH) D foi inversamente correlacionada com NT-pro-BNP, que foi associada à disfunção ventricular e consistiu com maior gravidade clínica. Patel e Rizvil (2011) também encontrou, como entre os efeitos cardioprotetores da vitamina D a redução da expressão de mediadores de hipertrofia miocárdica, como peptídeo atrial natriurético e de fatores de crescimento que promovem a proliferação dos cardiomiócitos, assim como Zittermann et al. (2003) encontrou correlação inversa entre NT-pro ANP, outro peptídeo natriurético, também biomarcador relacionado com a fisiopatogenia da IC com a vitamina D.

Kim et al. (2006), em estudo com calcitriol intravenoso no tratamento do hiperparatireoidismo, em doentes renais crônicos em hemodiálise, encontrou redução da hipertrofia VE e da dispersão do intervalo QT. O cálcio também está envolvido na proliferação celular e ativação da proteína quinase (AKT), relacionada ao desenvolvimento de hipertrofia miocárdica. Quando há elevação das concentrações citoplasmáticas de cálcio, as mitocôndrias tentam intervir para proporcionar um efeito tampão, porém em condições patológicas, com queda do pH intracelular, tais como isquemia e reperfusão, estes efeitos não são contornados pela mitocôndrias, levando a toxicidade celular. Este aumento do cálcio ativa a AKT, uma proteína-quinase que tem um papel no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca. Em algumas condições patológicas, tais como insuficiência cardíaca e doença renal

crônica, esta ativação AKT é maior do que o normal provocando dilatação cardíaca, aumento da angiotensina II e sobrecarga de volume (CHEN et al., 2005; SAVICA et al., 2013).

Zittermann e Koefer (2008), encontraram que o calcitriol atua através do VDR citosólico na maioria das células do corpo incluindo os cardiomiócitos, células endoteliais e musculares lisas dos vasos. A vitamina D também regula a interação das miofibrilas actina e miosina com a homeostase do cálcio intracelular, influenciando a contratilidade miocárdica (WEBER; SIMPSON; CARBONE, 2008; POLYAKOVA et al., 2011).

Ressaltando a importância dos VDRs, estudos em animais confirmaram que estes regulam a hipertrofia miocárdica (CHENG et al., 2011; MANCUSO et al., 2008; XIANG et al., 2005). O calcitriol, através do seu receptor VDR atua na proliferação, morfologia e crescimento dos cardiomiócitos e sua administração aumenta a expressão das proteínas musculares cardíacas, miotrofina e reduz a expressão do Fator Atrial Natriurético e aumenta a expressão e localização nuclear do VDR nestas células (MANCUSO et al., 2008; NIBBELINK et al., 2007; ZITTERMANN; KOEFER, 2008) e Artaza, Norris (2009), detectaram que a Vitamina D diminui a fibrose em células multipotentes mesenquimais através da expressão e translocação nuclear dos VDRs, reduzindo fatores profibróticos (fator de crescimento B1 e inibidor do ativador do plasminogênio) e várias isoformas de colágeno e aumentando a expressão de fatores anti-fibróticos.

Os polimorfismos do gene do VDR, FokI e BSMI são considerados como marcadores confiáveis de alterações na via de sinalização da vitamina D, assim como associados à HVE, que é um forte marcador de risco cardiovascular em pacientes com doença renal terminal (DRT), com estudo demonstrando uma associação altamente significativa do genótipo heterozigoto BsmI Bb com HVE (SANTORO et al., 2014).

Outro importante mecanismo fisiopatológico na IC é a degradação da matriz extracelular pelas metaloproteinase de matriz extracelular (MMPs), liberando moléculas com potente efeito na síntese de matriz, tais como fatores de crescimento de ligação à matriz e as matriquinas, que são peptídeos de matriz fragmentados com atividade biológica na regulação da atividade das células do tecido conjuntivo e deste modo fazendo com que a matriz extracelular sofra alterações na sua conformação, no tipo e arranjo de fibras e ligações cruzadas de colágeno entre os

cardiomiócitos, induzindo a formação de fibrose. O colágeno, um dos principais componentes desta matriz, é degradado por MMPs, que estão em níveis aumentados, e substituído por fibras de colágeno com uma fraca capacidade de interação, levando a dilatação dos ventrículos.

As MMPs, desta forma, degradando componentes proteicos da matriz extracelular são implicadas em uma gama de processos fisiológicos como angiogênese, reparação tecidual, morfogênese, mobilização de células tronco e cicatrização de feridas e estão relacionadas à inflamação e gênese das doenças cardiovasculares, principalmente no remodelamento da matriz cardíaca, após processos inflamatórios, isquemia, IAM e na IC, devendo haver um equilíbrio entre estas e TIMPs, as quais regulam a supressão das MMPs (NAGASE; WOESSNER, 2006; POLYAKOVA et al., 2011).

Os inibidores das metaloproteinases da matriz extracelular (TIMPs) podem ser suprimidos por citocinas, fatores genéticos, epigenéticos e em situações de deficiência de vitamina D, desta forma causando remodelação ventricular progressiva, dilatação e IC mediada pela ausência da inibição das metaloproteinase da matriz extracelular (POLYAKOVA et al., 2011; RAHMAN et al., 2007).

Muitas evidências demonstram que as MMP-2 e MMP-9, que fazem parte das gelatinases, exercendo atividade proteolítica principalmente sobre colágeno IV e gelatina, estão presentes no miocárdio e são capazes de degradar todos os componentes da matriz extracelular entre os cardiomiócitos (POLYAKOVA et al., 2011). Estas MMP-2 e MMP-9, ativadas no miocárdio após a isquemia, correlacionam-se negativamente com o índice de função contrátil do VE e positivamente com a duração da isquemia, estando envolvidas na regulação da resposta inflamatória por clivarem proteínas do sistema imune, como também os filamentos de actina e miosina (GUTIERREZ et al., 2008; SCHULZ, 2007).

Um grande estudo prospectivo recente, realizado por Pandit e col demonstrou relação entre níveis de vitamina D e espessura do septo interventricular, index de massa ventricular esquerda, após ajuste de idade, HAS e terapia com vitamina D, sugerindo a importância da vitamina D no remodelamento ventricular (PANDIT et al., 2014). Ford et al. (2014) avaliando um ensaio controlado, o RECORD, uma revisão sistemática e metanálise, demonstraram que a vitamina D pode proteger contra a IC no idoso, impedindo o desenvolvimento desta e atenuando sua progressão mas não contra o IAM e AVC.

Após identificação de células-tronco cardíacas endógenas, houve uma rotura do conceito de que o coração seria um órgão sem capacidade de regeneração, com estudo demonstrando que estas células tem capacidade de auto-renovação, com papel clonogênico e multipotentes, podendo originar cardiomiócitos e células endoteliais, que quando injetadas num coração isquêmico, essas células clonais reconstituem o miocárdio formando novos cardiomiócitos, englobando aproximadamente 70% do ventrículo (BELTRAMI et al., 2003).

Nadal-Ginard et al. (2003) postularam que, em decorrência da existência de células estaminais no miocárdio, a homeostase normal cardíaca se dá pelo equilíbrio entre a morte e regeneração dos cardiomiócitos, ocorrendo durante o crescimento normal cardíaco na fase adulta nova geração de cardiomiócitos e de vasos coronarianos, além de hipertrofia dos cardiomiócitos, predominando em relação à morte celular. Porém em condições patológicas, como isquemia ou no envelhecimento cardíaco, a gênese dos cardiomiócitos é menor que a morte celular, havendo redução do número de cardiomiócitos e hipertrofia destes, ocasionando o desenvolvimento da IC crônica, no entanto sob condições de aumento da tensão da parede ventricular, por demandas fisiológicas ou patológicas, a taxa de renovação dos cardiomiócitos podem aumentar significativamente.

Hsieh et al. (2007), relataram evidência de que as células estaminais podem contribuir para a substituição de cardiomiócitos de mamíferos adultos após lesão, mas não contribuem de forma significativa para a renovação de cardiomiócitos durante o envelhecimento normal. Hsieh et al. (2007) e Willems et al. (2011), partindo deste conceito de que células estaminais embrionárias humanas podem se diferenciar em cardiomiócitos, procurou avaliar quais condições ou vias de sinalização que controlam a cardiogênese celular, encontrando uma molécula pequena com potente inibição na transdução da resposta de Wnt canônica dentro da célula, o que demonstrou que a inibição de Wnt sozinha foi suficiente para gerar cardiomiócitos a partir de células da mesoderme derivadas de células estaminais embrionárias humanas. Estudos posteriores demonstraram que a inibição da sinalização de Wnt canônica (via de Wnt/ Beta-catenina) é essencial para a atividade cardiogênica.

Importante estudo experimental realizado por Hlaing et al. (2014), avaliou a atuação do calcitriol sobre a proliferação, apoptose, fenótipo celular, progressão da divisão celular e diferenciação dos cardiomiócitos. Estes autores encontraram que

administração do calcitriol em cardiomiócitos inibiu a proliferação celular destes, sem promover a apoptose; regulou negativamente a expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA), diminuindo a expressão de genes relacionados com a regulação do ciclo celular; promoveu a formação cardiomiótubos; reduziu a expressão de ciclinas quinases (CDKs), que são proteínas envolvidas com a regulação do ciclo celular, diminuindo a CDK2 e CDK4 e a Chek1. O calcitriol também induziu a expressão de caseína quinase-1- $\alpha$ , um regulador negativo da via de sinalização Wnt canônica ou comum; e aumentou a expressão do Wnt não-canônico, que foi demonstrado para induzir a diferenciação cardíaca durante o desenvolvimento embrionário em células adultas, ou seja, houve um efeito sinérgico provocado pela inibição da via de sinalização Wnt canônica e o efeito antiproliferativo promovido pela vitamina D. Neste trabalho, os autores encontraram um elo entre o papel da vitamina D e as alterações na diferenciação dos cardiomiócitos, muito importantes como mecanismo fisiopatológico da IC, concluindo que a vitamina D promove a diferenciação cardíaca através de uma modulação negativa da via de sinalização Wnt canônica e por regulação negativa da expressão de Wnt11, sugerindo que a reposição de vitamina D possa prevenir ou melhorar distúrbios cardiovasculares que estão ligadas à remodelação e diferenciação cardíaca anormal.

Considerando que a IC crônica é um distúrbio complexo com envolvimento de múltiplos sistemas fisiológicos envolvidos na sua patogênese, com ativação do sistema imune e liberação da cascata inflamatória, além do conhecimento da atuação das células Treg e TH17 na inflamação (LI, 2010; YAMAOKA TOJO et al., 2002) realizaram grande estudo pioneiro com objetivo de investigar a correlação entre os níveis de vitamina D e a composição do compartimento de células T e subpopulações de Foxp3 + Treg in vivo em pacientes com ICC. Os autores confirmaram que o aumento da Th17 e diminuição da população de células Treg foram correlacionados com o desenvolvimento dos estágios clínicos da ICC, como também a proporção de Treg / Th17 foi menor nos pacientes com ICC avançada. Além desses achados, também houve redução da expressão Foxp3 e do fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ) e elevado receptor *orphan nuclear* relacionado ao ácido retinóico (ROR $\gamma$ t) e expressão IL-17, com esses resultados sugerindo que o desequilíbrio Treg / Th17 pode participar no desenvolvimento e progressão da ICC, onde a diminuição da vitamina D está correlacionada com a

diminuição da Treg e aumento das células Th17 e principalmente o calcitriol tem a capacidade de melhorar a imunomodulação de células CD4 + CD45RA + T através do VDR, na ICC. Estes pesquisadores ainda sugerem que a suplementação de vitamina D pode ser uma estratégia não farmacológica que pode ajudar a prevenir o desenvolvimento e progressão de ICC através do seu papel imunoregulador.

### **2.6.5 Vitamina D Proteção e no AVC**

O AVC é a segunda causa de morte em idosos e terceira de aposentadoria por incapacidade no mundo (HANKEY, 2014). Sem intervenção, o AVC deverá causar aumento de 6,5 milhões de mortes no ano em 2015 e 7,8 milhões em 2030 (TIKHONOFF; ZHANG, 2009). Cerca de 87% dos AVC são isquêmicos, por oclusão de vasos sanguíneos, que levam ao início de resposta imune responsável pelo stress oxidativo (CHAN et al., 2012). O stress oxidativo como mecanismo de lesão cerebral desencadeado pela obstrução dos vasos cerebrais e consequente resposta imune e inflamatória, vai explicar o papel protetor antioxidante da vitamina D pós AVC (CHEN; YOSHITA, 2011). Afshari e Amani (2015) recentemente, avaliou esta ação anti-oxidante da vitamina D em pacientes com AVC, relacionando hábitos alimentares, ação de enzimas como a superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPX), perfil lipídico e exposição solar, encontrando que a deficiência severa de vitamina D foi vista em 30% dos pacientes com AVC versus 11% daqueles sem AVC ( $p < 0,05$ ).

O papel da vitamina D como antioxidante pode ser através do efeito nas enzimas antioxidantes, entre elas as SOD e GPX que são as mais importantes e exercem esta ação nas doenças crônico degenerativas (JAVANBACKT et al., 2010). No AVCI agudo, Cherubini et al. (2000) concluíram que a atividade da SOD e GPX, como enzimas antioxidantes plasmáticas tiveram redução imediata após o ictus, em consequência do stress oxidativo aumentado e progressivo.

Com objetivo de investigar a associação entre 25(OH)D e resultado funcional em 3 meses em pacientes submetidos à trombólise intravenosa após AVCI, os autores encontraram que níveis baixos de vitamina D estão associados com pior resultado funcional em pacientes com AVCI tratados com trombólise intravenosa (DAUMAS et al., 2015).

### 2.6.6 Vitamina D e Proteção na Aterosclerose

O cenário principal de atuação da vitamina D na aterosclerose é sobre a inflamação, através de múltiplos mecanismos, tais como a supressão do SRAA, inibição da via da prostaglandina e da ciclo-oxigenase, estimulação de citocinas anti-inflamatórias, diminuição da expressão das citocinas inflamatórias e a redução da metaloproteinase de matriz 9 (FERDER et al., 2013; KUNADIAN et al., 2014). A deficiência de vitamina D é considerada um fator de risco cardiovascular, relacionado com a aterosclerose, demonstrada por estudos epidemiológicos (NORMAN; POWELL, 2005; WANG et al., 2008), exercendo estímulo do SRAA, provocando disfunção endotelial, estimulando o fator nuclear Kapa Beta e desencadeando a inflamação sistêmica e vascular e consequente formação da placa aterosclerótica (KUNADIAN et al., 2014; FERDER et al., 2013; LEE et al., 2008).

Entre os mecanismos de atuação da deficiência de vitamina D na aterosclerose encontram-se o hiperparatireoidismo secundário, inibição da formação das células espumosas e da captação de colesterol LDL oxidado pelos macrófagos a hiperresistência à insulina, disfunção de células beta pancreáticas e desenvolvimento do diabetes mellitus e síndrome metabólica (KUNADIAN et al., 2014; MAKI et al., 2009; WANG et al., 2008).

Como o VDR encontra-se presente nas células endoteliais, nas musculares lisas do leito vascular e nos cardiomiócitos, assim como a 1,25 hidroxilase, ocorre a conversão de calcidiol em calcitriol, que está envolvido na regulação da hipertrofia e hiperplasia das células musculares lisas e cardiomiócitos (DAVIES; HRUSKA, 2001; O'CONNELL et al., 1997).

Como proteção anti-inflamatória modulando o sistema imune, a vitamina D suprime os linfócitos T, através da inibição da síntese de ILI-2, de linfocinas, interferon gama pelos linfócitos T, regulando também a expressão do receptor da transferrina (TIR), inibem a proliferação de células da musculatura lisa e preservando a função endotelial (MANSON et al., 2012; RIGBY; DENOME; FANGER, 1987).

A deficiência de vitamina D como bem associada com rigidez vascular, que é um dos marcadores de aterosclerose subclínica e de aumento da morbi-mortalidade cardiovascular (AGGARWAL; REIS; MICHOS, 2010) também está relacionada ao mecanismo anti-inflamatório das estatinas, as quais exercem efeito benéfico no diabetes, metabolismo ósseo e estado inflamatório, não só por baixarem o

colesterol, mas também por relacionar-se com a vitamina D (GRIMES, 2006). Esta associação entre estatina e vitamina D foi demonstrada por Perez-Catrillon et al. (2007) com a atorvastatina, utilizada na DAC, diminuindo níveis de colesterol e aumentando significativamente os níveis de vitamina D pelo fato de compartilharem a mesma via metabólica do colesterol (PEREZ-CASTRILLON et al., 2007).

### **2.6.7 Vitamina D e Proteção na Arritmia Cardíaca**

A FA, sendo a arritmia cardíaca sustentada mais frequente, tem sua prevalência aumentada com a idade (0,4% a 1% para cada aumento da idade), do que decorre sua relevante importância na saúde pública, devido a promover aumento do risco de mortalidade, AVC e IC e, conseqüentemente, aumento do número de internações (GO et al., 2001; FALK, 2001).

Os mecanismos pelos quais a deficiência de vitamina D atua no início e manutenção da FA pode ser justificado pelo fato desta regular as respostas inflamatórias e estimula a expressão de PCR, como demonstrada no estudo JUPITER, onde a PCR foi associada com risco aumentado da FA, assim como a rosuvastatina reduziu este risco (PEÑA et al., 2012), e citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 (CANNING et al., 2001), Além de PCR e IL-6, um número de outros marcadores inflamatórios têm sido associados com o desenvolvimento de FA, tais como a proteína quimiotática de monócitos-1 (CCL2) (ALEGRET et al., 2013), YKL-40, fibrinogênio produzido no fígado, foi avaliado nos 8.731 participantes do Estudo populacional de Copenhague, sendo fortemente associado com o aumento do risco para FA (MAROTT et al., 2012), IL-6 e CA125 elevados, relacionados com a classe funcional prejudicada em indivíduos com FA (DE GENNARO et al., 2012). Os produtos de glicação avançada (AGEs) e seus receptores (RAGEs) estão elevados na FA, independentemente do diabetes, como relatado por Raposeiras-Roubin et al. (2012), em estudo transversal com 97 pacientes ambulatoriais, correlacionados com o tamanho atrial e a remodelação arritmogênica.

Além disso, a vitamina D regula o SRAA que quando ativado induz ao estresse oxidativo e inflamação ambos os quais podem culminar em FA (LAPPERGAD et al., 2013). Supõe-se que a angiotensina II, pode induzir apoptose de cardiomiócitos e desta forma podem contribuir para alterações na estruturais atriais na fibrilação (CARDIM et al., 2003). Outra forma de como SRAA pode estar

envolvido na fisiopatologia da FA, foi evidenciada por Goethe et al. (2000), com a expressão atrial alterada de receptores da angiotensina, havendo infra-regulação dos receptores AT(1) e sobre regulação dos AT-2, na FA. Além disso, os antagonistas da angiotensina, como revelado com o captopril e o candesartan impediram a remodelação atrial eléctrica visto na FA (NAKASHIMA et al., 2000), assim como a vitamina D, regulando negativamente a atividade do SRAA, diminuindo o risco de hipertensão arterial e hipertrofia cardíaca, indiretamente reduz o risco da FA (ZHOU et al., 2008).

O tabagismo, considerado fator de risco para FA, pelo estudo de Rotterdam (HEERINGA et al., 2008), pode alterar o metabolismo e função da vitamina D e inversamente a vitamina D pode modificar os efeitos carcinogênicos do tabaco em alguns tipos de câncer, como demonstrado no estudo *Copenhagen City Heart Study*, com 9.791 participantes com seguimento de 28 anos (AFZAL; BOJESEN; NORDESTGAARD et al., 2013).

Por conta de seu papel anti-oxidante, a vitamina D pode causar impacto reduzindo produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) no átrio e subsequentemente inibir a formação de substrato pró-arrítmico, minimizam a remodelação estrutural atrial observada na FA (LI, 2003).

Em relação ao metabolismo do cálcio, a vitamina D influencia o potencial de ação, como demonstrado em estudo experimental avaliando os efeitos eletromecânicos em átrios de coelhos após ligação das suas coronárias esquerdas, para avaliar potenciais e ação, encontrou que o calcitriol tem um efeito direto atrial anti-arrítmico devido ao prolongamento da duração do potencial de ação, através da regulação do cálcio (HANAFY; CHANG, 2014).

No entanto, Vitezova et al. (2015) investigando a associação entre níveis de vitamina D e risco de FA em 3.395 participantes da coorte prospectiva Rotterdam não confirmaram os achados de outros estudos.

### **2.6.8 Vitamina D e Proteção na Doença Renal Crônica**

A importância da vitamina D na função renal é primordial, em decorrência do rim ser o principal órgão responsável pela síntese do calcitriol e sede de relevantes mecanismos metabólicos envolvendo o equilíbrio de cálcio e fósforo, ressaltando-se que a DRC, na qual há redução do calcitriol, se constitui um importante fator de

risco de deficiência de vitamina D (HUETHER; McCANCE, 2012). Contribuição de grande importância para a compreensão do metabolismo renal da vitamina D foi dado por Levin e col, quando avaliando 1814 pacientes em diversos estágios de DRC oriundos do SEEK (Screening and Early Evaluation of Kidney Disease) *Study*, uma coorte prospectiva de 153 centros americanos (LEVIN et al., 2007), objetivando identificar o papel da vitamina D, relacionando com TFG e desenvolvimento de Hiperparatireoidismo secundário, através de dosagens de vitamina D, PTH, cálcio e fósforo. Os dados relevantes encontrados neste estudo foram a alta prevalência de baixos níveis de calcitriol nos pacientes com DRC, mesmo com níveis mais elevados de TFG, níveis de PTH inversamente associados com TFG, com a redução do calcitriol ocorrendo precocemente, antes da elevação do PTH; hiperfosfatemia e hipocalcemia estiveram presentes nas fases mais avançadas da DRC e, como preditores de deficiência de vitamina D, o DM, redução da TFG, assim como aumento da relação albumina/creatinina urinária e maior prevalência de hiperparatireoidismo secundário associado a baixos níveis de vitamina D (LEVIN et al., 2007).

Estudos aleatórios duplos cegos controlados com placebo, avaliando o papel da vitamina D como agente terapêutico nos pacientes com DRC foram realizados tais como (ALVAREZ et al., 2012; MOLINA et al., 2014). Outros estudos investigaram o papel da suplementação com colecalciferol (D3) oral nos pacientes com DRC, detectando o aumento dos níveis de calcidiol e redução do PTH (JEAN et al., 2008; MATIAS et al., 2010), citocinas inflamatórias e melhoria da disfunção cardíaca (MATIAS et al., 2010). A vitamina D em altas doses, de 50000 UI semana durante 12 semanas foram avaliados em 3 estudos, com resultados de redução de calcidiol e MCP-1 na DRC em estágio inicial (ALVAREZ et al., 2012; ALVAREZ et al., 2013; CHANDRA et al., 2008). Nos renais crônicos em tratamento não dialítico, a suplementação do colecalciferol com 40.000 UI/semana durante 8 semanas, aumentou significativamente os níveis de calcitriol e reduziu PTH e citocinas inflamatórias (KOOIENGA et al., 2009; SHROFF et al., 2012). Porém, em estudo multicêntrico controlado com objetivo de determinar os efeitos do pericalcitol sobre a massa ventricular esquerda em pacientes com DRC, pré-dialíticos, não conseguiu demonstrar redução do índice de massa ventricular esquerda após 48 semanas de suplementação com pericalcitol (THADHANI et al., 2012).

A suplementação com ergocalciferol ou colecalciferol para o tratamento da hipovitaminose D, com níveis de 25(OH)D <30ng/mL, nos pacientes com DRC em estágios 3 e 4, é recomendada pelas Diretrizes do National Kidney Foundation (2003).

Quanto à redução da mortalidade na DRC pela suplementação da vitamina D, Shoji et al. (2004) mostraram menor risco de mortalidade cardiovascular nos doentes renais crônicos usando orais 1 $\alpha$ -hidroxi vitamina D3 em uma população com tratamento dialítico em comparação com não usuários de hemodiálise (SHOJI et al., 2004) e em outro estudo similar, foi demonstrada melhora da sobrevida em pacientes renais crônicos em tratamento conservador após terapia de suplementação com calcitriol oral (SHOBEN et al., 2008).

Em 2011, metanálise que incluiu 22 estudos (17 observacionais e 5 estudos aleatórios controlados), investigou os benefícios e efeitos colaterais da suplementação com ergocalciferol e colecalciferol nos pacientes com DRC tanto em diálise quanto em tratamento conservador não dialítico, demonstrando melhora significativa dos níveis de 25-(OH)D e queda dos níveis do PTH, principalmente dos doentes em diálise e nos estudos aleatórios controlados, também houve melhora dos níveis de 25(OH)D e do PTH, assim como houve baixa incidência de hipercalcemia e hiperfosfatemia (KANDULA et al., 2011). No entanto, no mesmo ano, Kovesdy e col não demonstraram redução do PTH com ergocalciferol e apenas com o pericalcitol (KOVESDY et al., 2012).

Como causas da redução do calcitriol na DRC, encontra-se a redução da TFG que limita o fornecimento de 25(OH)D para que a 1-alfa-hidroxilase realize a conversão e conseqüentemente comprometendo a síntese do calcitriol (SATO; GRAY; LEMANN et al., 1992), aumento do FGF-23, que se eleva já no início da DRC em resposta à elevação do fosfato, inibindo a produção do calcitriol (SHIMADA et al., 2004).

Como proteção contra a doença óssea metabólica, ou osteodistrofia renal, a vitamina D tem papel crucial, em virtude desta condição ser decorrente do hiperparatireoidismo secundário (SHPT), por excesso de estimulação das paratireoides, com hipersecreção de PTH causado por baixos níveis de fósforo e cálcio circulantes e de calcitriol, conseqüentes à redução da função renal, ressaltando que a osteodistrofia renal está associada a alto risco de mortalidade, fraturas e calcificação vascular (BLOCO et al., 2004; KALANTAR-ZADEH et al.,

2006; MELAMED et al., 2006). A suplementação de calcitriol e análogos da vitamina D tem demonstrado ser de fundamental importância na terapia da doença osteometabólica renal, reduzindo os níveis séricos de PTH, tanto em pacientes pré dialíticos quanto em hemodiálise (BERL et al., 1978; PALMER et al., 2009).

A calcificação vascular é considerada um processo patológico complexo, pois envolve não só a precipitação local de cálcio e fosfato na parede do vaso, como também trata-se de uma condição regulada e mediada por células, que está sob o controle de proteínas tanto inibitórias, estimulantes e de fatores não peptídicos, cujo equilíbrio fisiológico normal é quebrado na DRC, favorecendo o início e a progressão da calcificação vascular em concomitância com a diminuição progressiva da função renal (OLIVEIRA et al., 2013). Vários estudos têm demonstrado associação entre calcificação vascular e osteoporose em pacientes com DRC, principalmente calcificações coronarianas e aórticas relacionadas com baixa densidade mineral óssea e anormalidades na remodelação óssea (ADRAGAO et al., 2009a; LONDON et al., 2008; TOUSSAINT et al., 2008).

A cardiomiopatia urêmica tem a elevação do PTH como fator contribuinte para a sua instalação, demonstrado pelas associações entre HVE e PTH (WANIK-KOSSOWSKA et al., 2005) e quando suplementada em pacientes submetidos à hemodiálise promove regressão da HVE e redução da dispersão do intervalo QT, o qual é marcador de risco de arritmias ventriculares (KIM et al., 2006).

Segundo Razzaque (2011), a calcificação vascular também pode ser desencadeada pela toxicidade do fosfato, o qual promove a deposição de cristais de hidroxiapatita na parede vascular, como também causando apoptose em células endoteliais e em células da musculatura lisa vascular.

Outro papel protetor desempenhado pela vitamina D na DRC é atuando na proteína Klotho, cofator para o FGF-23, como relatado por Lim et al. (2012) observando que o calcitriol e pericalcitol elevam significativamente o Klotho, que encontra-se reduzido nos renais crônicos, em decorrência de condições metabólicas, de estresse, uremia e citocinas inflamatórias, assim como recuperam a expressão do receptor 1 do FGF-23 no RNAm das células musculares lisas vasculares das artérias e assim inibindo os efeitos pró-calcificantes da resistência do FGF-23 (LIM et al., 2012).

De fundamental relevância na atuação da vitamina D é sobre o sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), provocando inibição da ativação

sequencial da angiotensina II e conseqüentemente, evitando os efeitos danosos sobre a pressão arterial e vasculatura, minimizando as lesões do parênquima renal (LI, 2010). A ausência do VDR, em estudos experimentais, ocasiona uma expressão aumentada de renina e conseqüente produção de angiotensina II promovendo hipertensão arterial, HVE e retenção hídrica e quando os análogos da vitamina D são administrados, os efeitos deletérios do SRAA são revertidos, atenuando os danos teciduais do parênquima renal e melhorando os níveis artérias pressóricos (ZHANG et al., 2008). A vitamina D atuando no SRAA vai desempenhar importante papel protetor na nefropatia diabética, pois tanto a hiperglicemia quanto a deficiência de vitamina D são ativadores do SRAA, podendo levar, nos diabéticos, a aumento 1000 vezes a mais dos níveis de angiotensina intersticial e relação aos níveis normais (CAREY, SIRAGY, 2003) e quando são administrados análogos da vitamina D, ocorre benefícios terapêuticos por inibição deste SRAA (ZHANG et al., 2008).

Muitos estudos tem demonstrado ser a albuminúria, que é característica das nefropatias, um elo entre a DRC e vitamina D, se constituindo um importante marcador de risco para o declínio progressivo da função renal, com associação inversa entre níveis de vitamina D e grau de albuminúria (DE BOER et al., 2007; ISAKOVA et al., 2011), e um efeito anti-albuminúrico de análogos da vitamina D em pacientes com nefropatia secundária ao DM tipo II, como demonstrado em estudo multinacional aleatório duplo cego controlado com placebo, o Estudo Vital, onde 281 pacientes com DRC, estágios 2 a 4, em tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina utilizaram pericalcitol ou placebo, por 24 semanas, com reduções reversíveis significativas em 28% da albuminúria nos doentes que receberam altas dose de pericalcitol, concluindo que o pericalcutol junto com inibidores do SRAA reduzem a albuminúria de forma significativa e pacientes com nefropatia diabética (DE ZEEUM et al., 2010). Isakova et al. (2011), avaliando albuminúria como marcador de risco renal e cardiovascular, através dos níveis de calcidiol, calcitriol, marcadores de inflamação e albuminúria, e coorte multicêntrico com 1.847 indivíduos, encontraram que níveis mais baixos de vitamina D estão associados a um risco 2 a 3 vezes maior de albuminúria, sendo a vitamina D promotora de saúde cardiovascular em modo geral e na doença renal crônica através da inibição do sistema renina-angiotensina e efeitos anti-inflamatórios.

A ação da vitamina D sobre o mecanismo da albuminúria também pode ser explicado pela redução da inflamação, com a estimulação do VDR, que codifica genes associados com a função endotelial e regeneração celular (ALBORZI et al., 2008), como demonstrado por Wu-Wong et al. (2006), os quais utilizando o paricalcitol, houve aumento da expressão da endotelina B que aumenta síntese de óxido nítrico, reduz a expressão do receptor da vasopressina ocasionando vasoconstrição, aumenta a expressão da cicloxigenase levando à vasodilatação. A melhora da função endotelial em decorrência da atuação da vitamina também se deve ao fato de que as células endoteliais expressam a 1-alfa-hidroxilase e daí a ativação do VDR pelas citocinas inflamatórias (ZEHNDER et al., 2002) Assim, a redução induzida por paricalcitol na albuminúria e inflamação pode ser mediada independente dos seus efeitos sobre a hemodinâmica ou supressão do PTH (ALBORZI et al., 2008).

Outro mecanismo associando vitamina D e DRC é através dos polimorfismos do gene do VDR, FokI e BSMI os quais são considerados marcadores de anormalidades das vias relacionadas à vitamina D, com estudos relacionando os genótipos VDR e hipertrofia ventricular esquerda e estudo realizado em 145 pacientes renais crônicos que não estavam em tratamento dialítico revelou uma associação altamente significativa do genótipo heterozigoto BsmI Bb com HVE, assim como em DRC estágio 3, o alelo B BsmI foi independentemente associado à HVE (SANTORO et al., 2014), assim como El-Shehaby et al. (2010) também encontrou que pacientes com genótipo BB apresentaram concentrações séricas significativamente mais baixas de 25-hidroxi vitamina D em comparação com os pacientes com genótipos bb, como também o número de alelos B foi positivamente correlacionada com o índice de massa ventricular esquerda (EL-SHEHABY et al., 2010). Marco et al. (2001), detectaram que o polimorfismo BsmI do VDR, em conjunto com a idade, diabetes e tratamento com calcitriol influenciou fortemente a sobrevivência em 143 pacientes em hemodiálise acompanhados por 4 anos.

Segundo Santoro et al. (2014), os possíveis mecanismos pelos quais o polimorfismo do VDR aumenta o risco cardiovascular e mortalidade em pacientes com DRC em hemodiálise são através de ação direta no VDR, expressa em tecidos cardíacos e endotélio vascular ou modificando os níveis circulantes de níveis de vitamina D e desta forma, regulando a atividade da 1-alfa –hidroxilase, alterando o

equilíbrio do cálcio e fósforo no hiperparatireoidismo e conseqüentemente predispondo à calcificação vascular e cardíaca.

Como mecanismo anti-inflamatório na DRC, a vitamina D promove redução significativa na produção de IL-6, IL-8 e depois TNF como demonstrado em estudos com suplementação com colecalciferol em pacientes com insuficiência renal terminal em hemodiálise (BUCHARLES et al., 2012; STUBBS et al., 2010). A via NF Kapa BETA, constituída por um grupo de fatores de transcrição que modulam genes envolvidos no sistema imune e conseqüentemente, na resposta inflamatória e fibrose, as quais fazem parte da patogênese da DRC é outro mecanismo regulado e inibido pela ação nefroprotetora da vitamina D. Principalmente na nefropatia diabética, a ativação do NF kapa beta, pela angiotensina II, vai atuar na progressão da lesão renal, desencadeando liberação de citocinas inflamatórias que vão definir a lesão tecidual na nefropatia diabética e também estimular a expressão do angiotensinogênio nas células renais (ZHANG et al., 2007).

Atuando na resposta imune, através da ativação do VDR e da expressão do gene da 1-alfa-hidroxilase, a vitamina D promove aumento da expressão da catelicidina, peptídeo com atividade anti-microbiana, ressaltando que baixos níveis de catelicidina estão associados a maior risco de morte por infecções nos pacientes submetidos a tratamento dialítico (BHAN et al., 2011; GOMBART et al., 2009; LIU et al., 2006). Desta forma, a deficiência ou insuficiência de vitamina D na DRC pode contribuir para uma resposta imune alterada, predispondo o paciente a morbidade e mortalidade precoces a partir da infecção (INDA FILHO; MELAMED, 2013).

Por causa das altas taxas de hipovitaminose D e progressão da DRC para fase final da doença renal, a abordagem terapêutica de suplementação com vitamina D é de alta importância para a gestão de políticas de saúde pública para reduzir as disparidades na saúde, principalmente na atenção de cuidados primários, com objetivo de reduzir a crescente epidemia de deficiência de vitamina D, especialmente nos renais crônicos (WILLIAMS; MALATESTA; NORRIS, 2009).

### 2.6.9 A Vitamina D como Proteção na Andropausa

Como justificativa para a associação de deficiência de vitamina D e baixos níveis de testosterona, Pilz et al. (2011) relatam que níveis de vitamina D estão positivamente associados às concentrações de testosterona, como também que o trato reprodutor masculino é alvo para a atuação da vitamina D, como também foi demonstrado que animais sem VDR desenvolvem hipogonadismo hipergonadotrófico (KINUTA et al., 2000).

Nimptsch et al. (2012) também encontraram em estudo aleatório controlado, um aumento significativo dos níveis de testosterona no grupo suplementado pela vitamina D. A deficiência de vitamina D foi associada significativamente com hipogonadismo secundário, em estudo transversal comunitário com 3369 homens com faixa etária entre 40 a 79 anos, de 8 centros europeus, oriundos da coorte europeia European Male Ageing Study (EMAS) (LEE et al., 2012).

Como mecanismos pelos quais a deficiência de vitamina D atua na redução dos níveis de testosterona, pode-se aferir que esta é essencial para a função reprodutiva masculina normal, pela existência do VDR e das enzimas CYP2R1, CYP27A1 e CYP27B1) nas células germinativas testiculares e nas células de Leydig, onde há síntese de testosterona (BLOMBERG JENSEN et al., 2010; KINUTA et al., 2000; NANGIA et al., 2007). Outro mecanismo para explicar esta associação entre deficiência de vitamina D e de testosterona é através do metabolismo do cálcio, indispensável para a espermatogênese, motilidade dos espermatozoides e reação do acrossoma (BLOMBERG JENSEN et al., 2011; LEE et al., 2012; NIMPTSCH et al., 2012).

Considerando-se que em animais experimentais, a ausência do VDR leva ao hipogonadismo hipergonadotrófico, com aumento do LH e FSH, e conseqüentemente a uma ligação entre vitamina D e o eixo hipotalâmico hipofisário testicular, sendo demonstrado nestes animais redução da contagem e motilidade de espermatozoides, diminuição da expressão dos genes da aromatase em testículos e epidídimo (KINUTA et al., 2000), além disso, na orquiectomia bilateral foi demonstrada redução significativa do calcidiol, mesmo com reposição da testosterona, sugerindo que as células testiculares expressem a CYP 2R1 e desta forma estando ausentes, prejudiquem a ativação da vitamina D (FORESTA et al., 2010).

### **2.6.10 Vitamina D e Proteção na Depressão**

A depressão, que aumentou significativamente ao longo do último século, é acompanhada concomitantemente pela redução da exposição à luz solar, do aumento da urbanização, industrialização e utilização de filtros solares levando a diminuição dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (MAY et al., 2010). Considerando-se que os receptores da vitamina D e as enzimas responsáveis pela hidroxilação da vitamina D estão presentes no cérebro, e em todo o sistema nervoso central, é plausível a associação entre a vitamina D e a atividade cerebral, assim como a depressão (ZEHNDER et al., 2001).

Como um dos mecanismos para justificar a associação entre depressão e deficiência de vitamina D, encontra-se alterações do PTH, com o hiperparatireoidismo primário, caracterizado por distúrbio do equilíbrio do cálcio que ocorre mais comumente em idosos, tem como resultado a hipercalcemia, a qual é acompanhada de sintomas neuropsiquiátricos, que vão desde a depressão leve e alterações cognitivas a extrema agitação e psicose (WATSON; MARX, 2002). O PTH também foi associado inversamente aos níveis de vitamina D em estudo prospectivo, assim como foi significativamente associado com a depressão, sugerindo que o PTH pode ter um papel na patogênese da depressão sendo a vitamina D um fator de intermediação, visto que tanto a deficiência de vitamina D quanto a elevação do PTH aumentam a inflamação (MAY et al., 2010).

Como fator causal para depressão em homens idosos, encontram-se níveis reduzidos de testosterona, com prevalência de 17% (FLECK et al., 2003).

### **2.6.11 Vitamina D e Proteção na Demência**

A demência como declínio progressivo na função cognitiva devido à presença de doença ou dano estrutural no cérebro tem fisiopatologia complexa, envolvendo vários mecanismos, incluindo a oxidação, a inflamação, a doença induzida por neurotoxicidade, e vulnerabilidade genética (BUELL, DAWSON-HUGHES, 2008). Sua relação com a vitamina D é decorrente da presença do VDR, da 1-alfa hidroxilase nos neurônios especialmente no hipotálamo, no interior da substância nigra, o cérebro tem capacidade de sintetizar o calcitriol, o qual desempenhando seu papel na regulação dos genes alvo, proporciona a síntese de proteínas importantes

para que estes neurônios exerçam suas funções fisiológicas em resposta a sinais de rotina e estímulos (EYLES et al., 2005).

Como mecanismo de proteção no cenário das demências, a vitamina D com seu papel neuroprotetor atua na estrutura e integridade de neurônios através de vias de desintoxicação e síntese de neurotrofina (KANG; SCHUMAN, 1995, 2000), como anti-oxidante, inibindo a síntese de enzima relacionada com óxido nítrico (iNOS), a qual é expressada em eventos isquêmicos, na doença de Alzheimer e na de Parkinson (GARCION et al., 1998), assim como aumentando os níveis de glutathione, um anti-oxidante natural relacionado com a proteção dos oligodendrócitos e integridade das vias de condução neurais fundamentais para o processamento mental (BAAS et al., 2000).

O calcitriol atua sobre as neurotrofinas do hipocampo, essenciais para a sobrevivência neuronal em condições de envelhecimento normal e neuropatológico, as quais quando reduzidas, prejudicam a percepção espacial, processamento e aprendizagem, através da regulação positiva dos fatores neurotróficos como neurotrofina-3(NT-3), que protege a transmissão sináptica e nervosa (SIEGEL; CHAUHAN, 2000) e como indutor potente da expressão do (NAVEILHAN et al., 1994). O GDNF foi demonstrado proteger a sobrevivência e diferenciação das células dopaminérgicas, tendo seus níveis aumentados e reduzido o estresse oxidativo após tratamento com calcitriol na doença de Parkinson (WANG et al., 2001).

Outro papel neuroprotetor da vitamina D é na regulação do equilíbrio do cálcio intracelular nos neurônios, principalmente no hipocampo, onde as alterações neurodegenerativas revelam depovoamento neuronal nesta região, assim como aumento da entrada de cálcio pelos canais tipo L, desta forma a vitamina D reduzindo a entrada excessiva de cálcio intracelular, minimizando os efeitos isquêmicos e excitotóxicos cerebrais, evitando as lesões isquêmicas (BREWER et al., 2001).

Através de polimorfismos do VDR, a vitamina D pode associar-se à redução da função cognitiva, como demonstrado por Kuningas avaliando 563 idosos, encontrando pior desempenho global nos testes cognitivos nos portadores do polimorfismo BsmI, TaqI, e do haplótipo 2(MTD), concluindo que a variância genética influencia as alterações cognitivas relacionadas à idade e aos sintomas depressivos (KUNINGAS et al., 2007).

Do ponto de vista vascular, a vitamina D vai exercer neuroproteção na demência vascular modulando as respostas inflamatórias, como estimulando a produção de citocinas anti-inflamatórias e PCR, (TIMMS et al., 2002), reduzindo a expressão do NF-kapa Beta (KONG et al., 1999), além dos efeitos indiretos pelo seu papel na proteção das doenças cardiovasculares e do AVC (CHUNG et al, 2015; THEODORATOU et al, 2014; ZITTERMANN et al., 2005). Em estudos com modelos experimentais sem o VDR, houve desenvolvimento de alterações comportamentais como agressividade e ansiedade (KALUEFF et al., 2006).

O calcitriol reduz a atrofia dos neurônios hipocâmpais, característica da doença de Alzheimer, aumentando a densidade neuronal, protegendo contra esta doença, como demonstrado experimentalmente em animais (LANDFIELD; CADWALLADER-NEAL, 1998).

Em estudo anatomo-patológico em cérebros humanos, foi demonstrado que nas células hipocâmpais CA1 e piramidais CA2 no Alzheimer, os níveis de mensagem para o VDR foram reduzidos, em média a 34% e 31% respectivamente, concluindo-se que nestas células hipocâmpais a expressão do RNAm VDR é reduzida, diminuindo a expressão da proteína calbindina-28k (proteína de ligação ao cálcio) em 35% (SUTHERLAND et al., 1992).

A agregação de formas patológicas de peptídeos amilóide (peptídeos Ap) é considerado como desempenhar um papel fundamental na doença de Alzheimer e estes são formados pela clivagem da proteína precursora da amiloide, através das secretases beta e gama (WEIDEMANN et al., 1999). Para investigar a capacidade do calcitriol em reduzir o acúmulo de peptídeo Ap cerebral, foi desenvolvido estudo em animais, encontrando que a ativação precoce e prolongada do VDR reduz o acúmulo do peptídeo amilóide, diminui a carga da placa amiloide e melhora a função cognitiva, sugerindo que o VDR é um alvo na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer (DURK et al., 2014).

Outro estudo com objetivo de avaliar as relações entre níveis séricos de 25(OH)D, função cognitiva, biomarcadores no LCR da doença de Alzheimer e volumes de tecido cerebral, pesquisou transversalmente 75 pacientes ambulatoriais atendidos em clínica de memória, com transtornos cognitivos subjetivos e cognitivos leves, encontrando que os pacientes com níveis mais baixos de 25(OH)D tinham pior função cognitiva, assim como concentrações mais elevadas de 25(OH)D no LCR foram associadas com aumento das concentrações do peptídeo beta amiloide

1-42, refletindo menor depósito deste no tecido cerebral e aumento das medidas de volume cerebral, incluindo estruturas do lobo temporal medial, como amígdala e hipocampo (HOOSHMAND et al., 2014).

### **2.6.12 Vitamina D e Proteção no Etilismo**

Como mecanismo fisiopatológico no desenvolvimento da cardiomiopatia alcoólica, encontra-se o efeito cardiotoxico direto do etanol, com indução da apoptose dos cardiomiócitos (LAONIGRO et al., 2009), levando à progressiva redução destas células, causando disfunção ventricular (CARTWRIGHT; SMITH, 1995; CHEN; WANG, I.; WANG, P., 2000), ação do etanol e seus metabólitos aumentando a liberação dos radicais livres com seus efeitos cardiotoxicos (KANNAN; WANG; KANG, 2004), disfunção mitocondrial, com alterações estruturais e funcionais na captação do cálcio e respiração celular, assim como alterações sarcoplasmáticas, secundárias ao desequilíbrio do metabolismo cálcico (SCHOPPET; MAISCH, 2001) interferindo com a síntese de proteínas miofibrilares, interferindo com o inotropismo miocárdico (SIDDIQ et al., 1993). O etanol também induz o acúmulo de ésteres etílicos de ácidos graxos nas mitocôndrias, prejudicando a função celular (BECKEMEIER; BORA, 1998).

O sistema nervoso simpático também é superestimulado sob efeito do etanol, com aumento de adrenalina e noradrenalina que atuam induzindo hipertrofia e apoptose dos cardiomiócitos e daí provocando o remodelamento ventricular e a IC (AISTRUP et al., 2006). Do ponto de vista genético, as variantes genéticas das enzimas envolvidas no metabolismo do etanol, como a álcool desidrogenase e a aldeído desidrogenase, catalase e citocromo P450(CYP2E1) alteram a capacidade de metabolização e aumentam a sensibilidade ao álcool (GOODMAN; GILMAN, 2001). A cardiomiopatia alcoólica está associada a polimorfismos no gene que codifica a enzima conversora da angiotensina, com o genótipo homozigótico dominante, em 57% dos etilistas, aumentando a suscetibilidade ao desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda nos etilistas crônicos (FERNANDEZ-SOLA et al., 2002).

A deficiência de vitamina D está implicada nas complicações secundárias ao alcoolismo, pela doença hepática alcoólica, com tendência à redução dos níveis

séricos de cálcio e do calcidiol, pela redução da hidroxilação da vitamina D pela lesão hepática com aumento compensatório do PTH, assim como pela presença de inadequações na dieta, redução da exposição solar, culminando com osteopenia e osteoporose (POSTNER et al., 1978; LALOR et al., 1986).

Outro mecanismo relacionando deficiência de vitamina D e alcoolismo é através dos baixos níveis de magnésio na doença hepática alcoólica, em virtude da ingestão inadequada e do aumento da excreção do magnésio, pela depleção do fosfato, causada pela diminuição da absorção intestinal pela carência da vitamina D (POSTNER et al., 1978).

Em decorrência das alterações da homeostase entre vitamina D, cálcio e PTH presentes na doença hepática alcoólica, desencadeia-se a osteodistrofia hepática, com perda de massa óssea, levando à osteopenia e osteoporose (GONZALEZ – CALVIN et al., 1993; MOREIRA; DUARTE; FARIAS, 2004), assim como a osteocalcina, que é responsável pela fixação do cálcio e da hidroxiapatita na matriz extracelular, ou seja, pela mineralização do tecido ósseo, encontra-se reduzida com o consumo crônico do etanol, retornando aos seus níveis normais, após sete dias de abstinência, deste modo os etilistas apresentam atividade osteoblástica diminuída (DIAMOND et al., 1989a), ressaltando-se que a osteocalcina tem sua síntese estimulada pelo calcitriol (OWEN et al., 1990).

Em consequência da hipocalcemia induzida pela deficiência de vitamina D, pela redução da absorção intestinal, os níveis do cálcio iônico sofrem queda com o progredir da lesão hepática alcoólica, como também ocorre maior excreção renal de cálcio, resultando em desmineralização óssea (LARABOUTIN et al., 1980).

### **2.6.13 Vitamina D e Proteção na Obesidade**

O tecido adiposo é considerado uma fonte de mediadores pró-inflamatórios que contribuem para injúria vascular, resistência insulínica e aterogênese. As chamadas adipocinas incluem: TNF-alfa, IL-6, leptina, inibidor do ativador de plasminogênio (PAI)-1, angiotensinogênio, resistina e proteína C-reativa (PCR). Algumas possuem ação protetora contra inflamação vascular e resistência insulínica, dentre as quais figuram a adiponectina e o óxido nítrico. As adipocinas estão elevadas em pacientes obesos e com resistência insulínica, sendo mais produzidas

em tecido adiposo abdominal do que em outros locais. A perda de peso está associada à diminuição dos níveis dessas substâncias (LAU et al., 2002).

Como mecanismos pelos quais a vitamina D está associada à obesidade, também encontram-se a capacidade dos depósitos de gordura corpórea captarem mais vitamina D (WORTSMAN et al., 2000), a atuação na regulação e diferenciação dos adipócitos, com o calcitriol inibindo a fase inicial de diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos maduros (BURTON et al., 2002; KONG, LI, 2006), através do bloqueio da expressão do proliferador do peroxissoma gama (PPAR), o qual está relacionado com a diferenciação dos adipócitos, no VDR pelo calcitriol, inibindo a diferenciação dos adipócitos, por provável competição entre o VDR e o receptor PPAR gama visto que ambos compartilham uma mesma quantidade do receptor retinóide X (RXR) (KONG, LI, 2006; WOOD, 2008).

O mecanismo inflamatório na obesidade também está relacionado com a síntese aumentada de citocinas como leptina e interleucina 6(IL-6), com a leptina encontrando-se inversamente proporcionais aos níveis de vitamina D (VILARRASA et al., 2010); como bem demonstrado a IL-6 e leptina sendo preditoras de deficiência de vitamina D em 859 idosos, assim como os idosos com deficiência de vitamina D tiveram um maior IMC e maior percentual de gordura torácica, como demonstrado na coorte *Tasmania Older Adult Cohort (TASOAC) Study* (DING et al., 2010).

Segundo Yin et al. (2012), a deficiência de 25-hidroxivitamina D está associada à obesidade e aos fatores de risco cardiometabólico sugerindo a realização de estudos randomizados controlados para estabelecer uma relação de causa-efeito entre a deficiência de vitamina D, obesidade e suas consequências metabólicas, assim como para avaliar a suplementação com vitamina D3 em pacientes com síndrome metabólica.

#### **2.6.14 Vitamina D e Proteção na Dislipidemia**

Os mecanismos pelos quais a vitamina D exerce seu papel protetor em relação à dislipidemia ocorre por várias maneiras, tais como sobre os níveis do colesterol LDL, reduzindo sua concentração sérica e regulando atividade dos macrófagos que possuem o VDR, deste modo evitando que o LDL oxidado pelos radicais livres desencadeie todo o processo inflamatório, sendo fagocitado pelos macrófagos, com formação de células espumosas que se depositam nas paredes

das artérias levando à formação da placa de ateroma (TEDGUI; MALLAT, 1999). Outro mecanismo relacionado com a vitamina D é através do efluxo ou transporte reverso do colesterol endógeno das células periféricas até o fígado pelo HDL. Como os macrófagos possuem o VDR, a vitamina D regula essa atividade. A correlação observada para vitamina D e LDL foi inversamente proporcional e significativa tanto na análise do conjunto de todos os indivíduos da pesquisa quanto na análise por grupo em função dos níveis de vitamina D. Na tentativa de elucidar os achados, deve-se manter em foco o principal mecanismo da excreção do LDL, o transporte reverso do colesterol. Logo, a vitamina D tem um papel importante na regulação do transporte reverso do colesterol e na prevenção da formação de placas de ateroma (CHUN et al., 2010; COSTET et al., 2000; MATSUURA et al., 2006; OH et al., 2009; RYE et al., 2009).

Quanto aos ácidos graxos livres, a vitamina D atua reduzindo seus níveis séricos, contribuindo para a redução da hiperglicemia e hiperinsulinemia e triglicerídeos. São armazenados nos adipócitos, último parâmetro bioquímico a ser discutido são os ácidos graxos livres. Palou et al. (2010) descreveram que os efeitos causados pelo excesso desses podem ser a hiperglicemia e hiperinsulinemia, além de aumento do triglicérides e diminuição do colesterol HDL; e é essa última biotransformação, que ocorre no fígado, que determina o aparecimento da esteatose hepática. O fato dos ácidos graxos serem armazenados no tecido adiposo (NAPAL; MARRERO; HARO, 2005) permite inferir que a vitamina D contribuiria para a redução da quantidade de ácidos graxos na circulação. Assim, acredita-se que estudos futuros de correlação com parâmetros de ácidos graxos livres, incluindo indivíduos diabéticos ou obesos, devem produzir resultados satisfatórios uma vez que, para estes indivíduos, os valores séricos de ácidos graxos livres podem dobrar (BODEN, 2011).

A associação inversamente proporcional entre vitamina D e triglicérides, comprovada por evidências em estudos publicados na literatura (MOY; BULGIBA, 2011; GAGNOM et al., 2012; HYPPÖNEN et al., 2008; MOY; PESARINI, 2013) pode ser explicada pelo processo de ativação da lipoproteína lipase (LPL) pela vitamina D nos adipócitos. Os adipócitos são as células com maior quantidade de LPL presente no organismo, sendo que sua síntese e controle dependem de hormônios metabólicos. As LPL têm como função a remoção de partículas de triglicérides, por meio de hidrolização (ECKEL, 1989; QUERFELD et al., 1999; SIMSOLO; ONG;

KERN, 1992). A relação LPL e vitamina D, descrita in vitro por Querfeld et al. (1999) envolve ação do calcitriol diretamente sobre os adipócitos, conseqüentemente, sobre a LPL. Os autores confirmaram a expressão do receptor de vitamina D nos adipócitos testados e, após um período de incubação de calcitriol no adipócito, a atividade da LPL aumentou significativamente em 48, 72 e 96 horas. Outro mecanismo que explicaria esta correlação seria oxidação lipídica, descrita por Yin, Y. et al. (2012), atenuando a esteatose hepática bem como o acúmulo de triglicerídeos pela ação do calcitriol.

### **2.6.15 Vitamina D e Proteção no Tabagismo**

Os possíveis mecanismos pelos quais a DPOC está associada à deficiência de vitamina D podem ser pelo envelhecimento cutâneo acelerado pelo tabagismo, insuficiência renal, uso de glicocorticoides (HOLICK, 2007), como também os pacientes com DPOC apresentam limitações físicas e maior sedentarismo, com diminuição da prática de exercícios físicos e menos tempo gasto ao ar livre e à exposição solar (BROT; JORGENSEN; SORENSEN, 1999). Os níveis séricos reduzidos de vitamina D aumentam o risco de infecções respiratórias em pacientes com asma e com DPOC, como demonstrado no NHANES III (GINDE; MANSBACH; CAMARGO, 2009).

Pelo seu papel na regulação imune, ativando células T, atuando na maturação de células dendríticas, e nas células Th1 (PENNA, ADORINI, 2000; LEMIRE et al., 1985), assim como a vitamina D atuando no seu receptor VDR, suprime a proliferação das células T, regulando negativamente o TNF alfa e do receptor Toll-like, reduzindo as infecções respiratórias virais do trato inferior (SADEGHK et al., 2006; BHALLA; AMENTO; KRANE, 1986).

A vitamina D exerce atuação a nível genético na DPOC através de variações do gene da proteína de ligação da vitamina D, onde os dois alelos T da variação rs7041 estão elevados e associados a DPOC (LAURIDSEN et al., 2005), como também foi detectada a presença de polimorfismos no VDR relacionados a DPOC (SCHELLENBERG; PARE; WEIR, 1998).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar associação de deficiência de vitamina D com risco cardiovascular e risco de insuficiência cardíaca em idosos atendidos em ambulatório de cardiologia.

#### 3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) descrever a população de estudo segundo fatores sociodemográficos;
- b) verificar a frequência de tabagismo, alcoolismo, doenças cardiovasculares, metabólicas (diabetes, dislipidemias, obesidade, alterações da função renal), hormonais (andropausa e tireoidiana), depressão e demência nesta população;
- c) detectar a deficiência de vitamina D nos idosos;
- d) verificar a associação entre deficiência de vitamina D e variáveis sociodemográficas e clínicas nos idosos;
- e) quantificar o risco cardiovascular de idosos, obedecendo aos critérios do *New Sheffield*;
- f) quantificar o risco de insuficiência cardíaca de idosos, obedecendo aos critérios do *Health ABC Heart Failure Score e*;
- g) analisar a associação entre deficiência de vitamina D com risco cardiovascular e risco de insuficiência cardíaca.

## 4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

### 4.1 DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de um Estudo Epidemiológico, de corte Transversal e de cunho Analítico.

### 4.2 LOCAIS DE ESTUDO

Os locais de estudo foram o Núcleo de Atenção ao Idoso da Universidade Federal de Pernambuco e o ambulatório de cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

O Núcleo de Atenção ao Idoso (NAI) é uma unidade ambulatorial de atenção à saúde do idoso, criada em dezembro de 1999 na Universidade Federal de Pernambuco e regulamentada pela Portaria Normativa nº 04 de 31 de março de 2004. Tem por objetivos: oferecer atendimentos individuais à população idosa nas áreas de Medicina, Nutrição, Odontologia, Psicologia, Terapia Ocupacional, Fonoaudiologia e Enfermagem, contando com sete profissionais; realizar atendimentos em grupos, por meio de oficinas temáticas, com vistas a promoção/recuperação da saúde e melhoria das condições de saúde integral dos idosos, com a orientação a familiares e cuidadores. O NAI também se caracteriza como um espaço de prática, contribuindo para a formação discente e capacitação de recursos humanos voltados para o atendimento à saúde do idoso (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, 2015).

O ambulatório de cardiologia está localizado no terceiro andar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, o qual tem como missão "prestar um serviço de excelência à sociedade nos âmbitos da assistência, do ensino, da pesquisa e da extensão, com o intuito de avançar nos conhecimentos científicos relacionados à saúde, à promoção e à preservação da vida" (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, 2010). Em 2013, realizou 5.088 consultas ambulatoriais (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES, 2013).

### 4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO E PERÍODO DE REFERÊNCIA

A seleção da população deste estudo foi realizada a partir da análise de Prontuários de pessoas com idade igual ou acima de 60 anos, atendidas em um dos referidos serviços, no período de agosto a novembro de 2015, integraram a população de estudo.

O corte etário adotado obedeceu à legislação brasileira, independentemente do estado de saúde da pessoa, segundo reza a Lei nº. 8.842 de 1994 (BRASIL, 1994). O critério legal brasileiro está pautado na idade mínima para aposentadoria ou encerramento de carreira profissional, mas é, sobretudo uma construção social (BRASIL, 2009).

### 4.4 AMOSTRA E TAMANHO AMOSTRAL

Considerando que, em três ambulatórios semanais, o número médio de pacientes habitualmente atendidos pela pesquisadora nos dois locais de estudo, igualava-se a 30 pessoas por semana. No período de sete meses, esse total foi estimado em cerca de 840 pacientes, cujos prontuários compuseram a população. Admitindo prevalência de 80% de deficiência de vitamina D entre os idosos, efeito de desenho igual a um, o tamanho amostral igualou-se a 137 prontuários, correspondendo a um poder de prova de 95%. Esse número de prontuários deveu-se à modificação na dinâmica de comparecimento dos idosos, explicada pela redução do poder aquisitivo deles, em decorrência do aumento de despesas associada à restrição de renda familiar.

### 4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para inclusão no estudo, admitiu-se que deveriam ser prontuários de pacientes idosos, que se apresentaram para avaliação cardiológica de rotina, foram atendidos pela pesquisadora em ambulatório de cardiologia, por encaminhamento ou demanda espontânea, independentemente de sexo e de restrições motoras, e que se dispuseram a ser submetidos a exames complementares para prevenção primária de envelhecimento.

O critério de exclusão foi ausência de registro de todos os parâmetros de interesse no prontuário ou registro de o idoso apresentar estado de saúde comprometido com indicação de internamento, à consulta cardiológica.

#### 4.6 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis de estudo estão caracterizadas conforme os Quadros 1 a 3.

**Quadro 1 – Caracterização da variável independente**

VARIÁVEL INDEPENDENTE	DEFINIÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
Deficiência de vitamina D	Qualitativa, ordinal, dicotômica, correspondente ao registro em prontuário de concentração sérica de 25-hidroxivitamina D menor que 30 ng/mL	Presente (< 30ng/mL) Ausente (≥ 30ng/mL)

Fonte: Holick et al. (2011)

**Quadro 2 – Caracterização da variáveis dependentes**

VARIÁVEIS DEPENDENTES	DEFINIÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
Risco cardiovascular de Sheffield	Qualitativa, ordinal, obtida a partir das variáveis independentes de concentração de colesterol total, HDL, diabetes, história de tabagismo e pressão arterial sistólica e medicação anti-hipertensiva.	Baixo (< 40 %) Alto (≥ 40 %)
Risco de insuficiência cardíaca	Qualitativa, ordinal, obtida a partir das variáveis independentes de idade, albumina, creatinina, glicemia de jejum, história de tabagismo, pressão arterial sistólica, hipertrofia ventricular esquerda ou outra alteração ecocardiográfica como redução da fração de ejeção, hipertrofia atrial esquerda, aumento da razão E/A ou E'/A', alteração de movimentação de parede ou aumento da área cardíaca, doença arterial coronariana e frequência cardíaca	Baixo (< 5%) Aumentado(≥5)

Fonte: Weatherley e Jackson (2011); Buttler et al. (2008)

Quadro 3 – Caracterização da variáveis intervenientes

VARIÁVEIS INTERVENIENTES	DEFINIÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
<b>Sexo</b>	Nominal, informada pelo paciente e registrada no Prontuário.	Masculino ou Feminino
<b>Escolaridade</b>	Qualitativa, ordinal, informada pelo paciente e registrada no prontuário, correspondente à última série cursada. Será convertida em anos de escolaridade (quantitativa, discreta) e à denominação atual, correspondente ao ensino formal.	Iletrado, fundamental, médio, superior
<b>Estado civil</b>	Nominal, qualitativa, correspondente à informação do paciente.	Solteiro, casado, união estável, viúvo, esquitado/divorciado e dicotomizada como casado ou união estável e as demais categorias (solteiro, viúvo, desquitado e divorciado)
<b>Etnia</b>	Nominal, qualitativa, classificada segundo orientação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística com base na cor da pele autorreferida.	branca, negra, parda, amarela, índio e dicotomizada como branca e não branca
<b>Classe de Renda Brasil</b>	Qualitativa, ordinal, avaliada com base na pontuação de posse de eletrodomésticos, grau de instrução do chefe de famílias e acesso a serviços públicos.	A, B1, B2, C1, C2, D, E
<b>Hipotireoidismo</b>	Qualitativa, ordinal, dicotômica, correspondente ao registro em prontuário de aumento do hormônio tireoestimulante maior que 4,7 mU/L para idade de 60 a 69 anos, 5,6 mU /L, para idade de 70 a 79 anos ou maior que 6,30 mU /L, para idade a partir do 80 anos, independente da concentração do hormônio tetraiodotironina livre e da presença de sinais clínicos sugestivos.	Normotireoideo Hipotireoideo
<b>Insuficiência renal</b>	Qualitativa, ordinal, dicotômica, correspondente ao registro em prontuário de taxa de filtração glomerular menor que 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso presente (albuminúria > 30 mg/24 h ou hematuria glomerular)	Presente Ausente

VARIÁVEIS INTERVENIENTES	DEFINIÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
<b>Demência</b>	Ordinal, qualitativa, caracterizada pela pontuação menor que 17 para pacientes iletrados, menor que 23, para pacientes com um a 11 anos de escolaridade e menor que 28, na presença de mais de 11 anos de escolaridade	Presente Ausente
<b>AVC</b>	Qualitativa, ordinal, dicotômica, correspondente ao registro em prontuário de história ou tratamento prévio de acidente vascular cerebral	Presente Ausente
<b>Depressão</b>	Qualitativa, ordinal, correspondente a distúrbio de humor marcado por irritabilidade durante a maior parte do dia, com lentificação das funções psíquicas e da motricidade do indivíduo, além do prejuízo na capacidade de atenção e concentração	Presente Ausente
<b>Etilismo</b>	Qualitativa, ordinal, dicotômica, correspondente ao Registro em prontuário de pontuação maior que dois no questionário CAGE	Presente Ausente
<b>Obesidade</b>	Qualitativa, ordinal, dicotômica, correspondente ao registro em prontuário de índice de massa corpórea maior que 29,99 kg/m <sup>2</sup>	Presente Ausente
<b>Índice cintura-quadril</b>	Qualitativa, ordinal, dicotômica, correspondente à relação entre circunferência de cintura e de quadril considerada normal menor que 0,99 para homens e 0,97 para mulheres	Presente Ausente
<b>Andropausa</b>	Qualitativa, ordinal, dicotômica, correspondente ao registro em prontuário de concentração de testosterona total menor que 300 ng/dL associada a sinais clínicos compatíveis	Presente Ausente
<b>Arritmia cardíaca</b>	Ordinal, qualitativa, alteração da frequência de formação e/ou condução do impulso elétrico através do miocárdio, identificada pela ausculta cardiológica e eletrocardiograma de repouso ou registro no prontuário.	Presente Ausente

**Fonte:** Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (2015), Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia (2010), Brasil (2013, 2014), Brenta et al. (2013), Brucki et al. (2003), Celano, Loss e Nogueira (2010), Sousa et al. (2007), Mirra et al. (2013), Castells e Furlanetto (2005), Gravina et al. (2010), Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia et al. (2004), Pastore et al. (2009).

#### 4.7 INSTRUMENTOS DE COLETA

Os instrumentos de coleta de dados foram a cópia do protocolo de investigação cardiológica empregado no ambulatório de Cardiologia dos locais de estudo (Apêndice A), acrescido do Mini-Exame do Estado Mental, da Escala de Depressão Geriátrica, bem como da escala *Health Age and Body Composition Heart Failure*, para cálculo do risco de insuficiência cardíaca, e da *New Sheffield Scale* relativa ao risco cardiovascular e aos benefícios do tratamento de idosos com mais de 60 anos de idade.

O mini-exame do estado mental (Anexo A) é um teste de rastreamento para avaliação global do funcionamento cognitivo, contemplando orientação para tempo e para local, registro de três palavras, atenção e cálculo, lembrança das três palavras, linguagem e capacidade construtiva visual (FORSTEIN et al., 1975). Embora seja uma escala muito usada na prática clínica e em pesquisas, tem como limitações a influência da escolaridade e a baixa sensibilidade para identificação de comprometimento cognitivo leve (BUSTAMANTE et al., 2003; BRUCKI et al., 2003; CARNERO-PARDO, 2013; SRINIVASAN, 2010).

A escala de depressão geriátrica (Anexo B), proposta por Yesavage *et al.* (1983), é um instrumento de avaliação especificamente da depressão em idosos. Possui alta consistência interna. No ponto de corte igual a 11, tem especificidade igual a 95% e sensibilidade de 84% na versão longa, composta por 30 itens (YESAVAGE et al., 1983). A pontuação da Escala de Depressão Geriátrica de Yesavage (EGS-30) foi obtida de acordo com as orientações originais do teste, onde ausência de depressão corresponde à soma das pontuações menor ou igual a 10; depressão leve quando a pontuação encontra-se entre 11 e 20 e depressão grave, com soma maior que 20 pontos (BARRETO et al., 2008). Neste estudo foi considerada depressão a pontuação acima de 10 e depressão ausente com pontuação menor ou igual a 10.

Estudos epidemiológicos com idosos demonstraram a necessidade de pontuar o risco cardiovascular e os benefícios do tratamento porque, nessa população, a escolha da terapêutica deve considerar os riscos de morte e de dependência (SCHOUTEN et al., 2012). Para este estudo, investigaram-se, na literatura, escores de risco cardiovascular, empregados na prevenção e no acompanhamento de tratamento da aterosclerose, bem como na estimativa, nos

pacientes assintomáticos, do risco de um primeiro evento coronariano agudo, que pudessem ser calculados com os dados disponíveis nos registros de prontuário.

O escore de Framingham, que avalia o risco de IAM ou morte por DAC em 10 anos, poderia ser calculado, porém os fatores de risco nele considerados perdem importância e força de evidência em idosos (RUIJTER et al., 2009).

O escore de risco de Reynolds foi desenvolvido, em 2007, para detecção de risco de IAM, AVC ou morte e revascularização miocárdica em 10 anos, o qual inclui valores da determinação de proteína C reativa de alta sensibilidade e história parental de doença coronariana. Todavia estudo recente identificou que o escore de Reynolds sobrestima o risco em 9% para homens, mas subestima o risco em 21% em mulheres, não sendo indicado como melhor escore de avaliação de risco cardiovascular (DEFILIPPIS et al., 2015). Adicionalmente, para o presente estudo, o cálculo do escore de Reynolds era inviável pela ausência de resultado de proteína C reativa de alta sensibilidade nos prontuários.

Outra possibilidade era o escore de risco global, utilizado para probabilidade de IAM, AVC, insuficiência vascular periférica e insuficiência cardíaca em 10 anos, recomendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, que consiste na modificação do escore de Framingham. Todavia as tabelas de cálculo não englobam idosos (D'AGOSTINO et al., 2008; XAVIER et al., 2013). A mesma Sociedade também recomenda o emprego do escore de risco por tempo de vida, aplicado em indivíduos com mais de 45 anos de idade, para detecção da probabilidade de um evento isquêmico, em longo prazo, porém as tabelas estão restritas à idade máxima de 65 anos, portanto não atendendo à faixa etária de interesse neste estudo (PERK et al., 2012; XAVIER et al., 2013).

Duas outras escalas para avaliação do risco cardiovascular em idosos foram desenvolvidas e têm sido referidas em trabalhos internacionais, a *Health ABC Heart Failure* e a *New Sheffield Risk*, que foram empregadas no presente estudo.

A *Health Age and Body Composition Heart Failure* (identificado pela sigla *Health ABC Heart Failure*), construída para avaliação do risco de insuficiência cardíaca, está composta por nove fatores clássicos de risco cardiovascular (idade, história de tabagismo e de doença coronariana, alteração ecocardiográfica, pressão sanguínea sistólica, número de batimentos cardíacos por minuto, além de glicemia de jejum, creatinemia e albuminemia), cuja soma permite classificar idosos em quatro grupos de risco (BUTLER et al., 2008).

A escala *Health ABC Heart Failure* foi testada em coorte de cinco anos incluindo 5.335 pacientes com média de idade igual a  $72,6 \pm 5,4$  anos, sem história de doença coronariana, mantendo independência na realização de atividades de vida diária. O modelo pode prever insuficiência cardíaca em 364 dos 400 pacientes que a desenvolveram em cinco anos, sendo considerada um instrumento útil para prevenção de insuficiência cardíaca (KALOGEROPOULOS et al., 2010, 2012).

Outra escala que passou a ser utilizada na avaliação do risco cardiovascular e dos benefícios do tratamento de idosos com mais de 60 anos de idade foi a *New Sheffield Risk*. Para desenvolvimento dessa escala, os autores realizaram revisão sistemática de estudos cuja população tinha mais de 60 anos, com o objetivo de obter evidências a partir das quais pudessem desenvolver uma equação de risco. Essa avaliação foi aplicada em coorte longitudinal com seguimento médio de 13 anos, incluindo idosos australianos, não institucionalizados, com 58 anos ou mais de idade e admitindo como ponto final DCV, DC ou AVC. Esse estudo possibilitou calcular o risco de evento cardiovascular em 10 anos, bem como estimar a expectativa de vida atribuível ao uso de medicação anti-hipertensiva ou estatinas, com base nos riscos de cada idoso. Na prática clínica, o emprego da nova escala de *Sheffield* permite objetivamente incentivar o idoso a manter o uso contínuo de medicação anti-hipertensiva, com base em um benefício numericamente expresso, do que derivou aceitação e utilização da escala na Europa dada a possibilidade de auxiliar decisões terapêuticas em idosos extremos (WEATHERLEY; JACKSON, 2011).

Desta forma, pelo fato de as escalas *New Sheffield Risk* e *Health ABC Heart Failure* empregarem os fatores de risco clássicos para DCV e estarem voltadas para cálculo de risco em idosos, foram escolhidas para compor este estudo.

#### 4.8 COLETA DE DADOS

Após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos, a coleta de dados consistiu em solicitar ao Serviço de Arquivo e Estatística dos locais de estudo os prontuários de pacientes que obedeciam aos critérios de inclusão deste estudo.

#### 4.9 ANÁLISE DE DADOS

Foi elaborado banco de dados com todas as variáveis dependentes, as intervenientes e a variável independente desta pesquisa, constantes de registro nos prontuários, utilizando o programa Epi7, na versão 7.1.5.2, da Organização Mundial de Saúde. Os dados foram analisados com o programa IBM/SPSS *Statistical Package for Social Sciences*, versão 20.0.

Foram consideradas variáveis intervenientes sexo, escolaridade, estado civil, etnia, classe de renda Brasil, hipotireoidismo, insuficiência renal, demência, acidente vascular cerebral, arritmia cardíaca, depressão, etilismo, obesidade, andropausa, assim como se admitiu a concentração de vitamina D como variável independente. As variáveis dependentes foram o risco cardiovascular, avaliado pelo escore de *Sheffield* e o risco de insuficiência cardíaca avaliado pelo questionário *ABC Heart Failure*.

Para cálculo do escore *Sheffield*, foram empregados a probabilidade de desenvolver doença cardiovascular em 10 anos e o benefício do tratamento anti-hipertensivo representado pelo ganho de tempo de vida livre de doença cardiovascular.

Para determinação do risco de desenvolver doença cardiovascular em 10 anos, determinou-se a soma da pontuação atribuída a cada um dos itens do índice, conforme se observa nos Quadros 4 a 7.

**Quadro 4 – Pressão arterial sistólica**

<b>MmHg</b>	<b>Pontos</b>	<b>mmHg</b>	<b>Pontos</b>	<b>mmHg</b>	<b>Pontos</b>
≤ 106	0	132-143	3	169-181	6
107-118	1	144-156	4	182-192	7
119-131	2	157-168	5	≥ 192	8

**Fonte:** Weatherley e Jackson (2011)

**Quadro 5** – Pontuação atribuída segundo concentração de colesterol total

mg/L	Pontos	mg/L	pontos	mg/L	Pontos
≤ 142,0	0	208,1-228,0	4	293,1-317,0	8
143,0-166,0	1	228,1-251,0	5	≥ 317,1	9
166,1-185,0	2	251,1-270,0	6		
185,1-208,0	3	270,1-293,0	7		

Fonte: Weatherley e Jackson (2011)

**Quadro 6** – Pontuação atribuída segundo concentração de colesterol HDL

mg/L	Pontos	mg/L	pontos	mg/L	Pontos
≤ 25,1	5	41,7-58,2	3	74,9-91,1	1
25,2-41,6	4	58,3-74,8	2	≥ 91,2	0

Fonte: Weatherley e Jackson (2011)

**Quadro 7** – Pontuação atribuída segundo parâmetros do idoso

Parâmetro	Presença	Pontos
Diabetes	Sim	9
	Não	0
Medicação anti-hipertensiva	Sim	7
	Não	0
Tabagismo	Sim	5
	Não	0

Fonte: Weatherley e Jackson (2011)

A soma da pontuação de cada idoso foi convertida em percentual, admitindo pontuação máxima de 44 pontos, do que decorreu sua classificação como baixo risco (< 40%) ou alto risco (≥ 40%).

Para cálculo do risco de insuficiência cardíaca, avaliado pelo questionário *ABC Heart Failure*, procedeu-se à pontuação dos fatores de risco de cada idoso, conforme Quadro 8.

**Quadro 8 – Pontuação atribuída a cada parâmetro do idoso, para cálculo do risco de insuficiência cardíaca (ABC Heart Failure)**

<b>Parâmetro</b>	<b>Condição</b>	<b>Pontos</b>
Idade (anos)	≤ 71,99	-1
	72,00-75,99	0
	76,00-78,99	1
	≥ 79,00	2
Batimento cardíaco por minuto (bpm)	< 55	-2
	56 – 64	-1
	65 – 74	0
	75 - 84	1
	85 – 94	2
	≥ 95	3
Glicemia (mg/dL)	< 85,0	-1
	85,0 – 124,99	0
	125,0 – 174,00	1
	175,00 -224,99	2
	225,00 -269,99	3
	≥ 270,00	5
Coronariopatia	Ausente	0
	Possível	1
	Definida	5
Tabagismo	Nunca na vida	0
	Passado	1
	Atual	4
Creatinina (mg/dL)	< 0,8	-2
	0,8 – 0,9	-1
	1,0 – 1,1	0
	1,2 – 1,4	1
	1,5 – 1,8	2
	1,9 – 2,2	3
	≥ 2,3	6
Hipertrofia de ventrículo esquerdo ou redução da fração de ejeção, hipertrofia atrial esquerda, aumento da razão E/A ou E'/A', alteração de movimentação de parede ou aumento da área cardíaca	Ausente	0
	Presente	2
Albumina sérica (mg/dL)	≥ 4,80	-3
	4,50 – 4,79	-2
	4,20 – 4,49	-1
	3,90 – 4,19	0
	3,60 – 3,89	1
	3,30 – 3,59	2
	< 3,29	3
Pressão arterial sistólica (mmHg)	< 95	-4
	95 – 104	-3
	105 – 119	-2
	120 – 129	-1
	130 – 144	0
	145 – 154	1
	155 – 169	2
	170 – 179	3
	180 – 194	4

Parâmetro	Condição	Pontos
	195 – 200	5
	≥ 201	6

Fonte: Buttler et al. (2008)

Determinada a soma da pontuação do ABC, fez-se a classificação de risco de insuficiência cardíaca, bem como a avaliação do risco percentual, conforme apresentado no Quadro 9. Para análise bivariada e multivariada, considerou-se risco normal quando  $< 5\%$  e aumentado quando maior ou igual a  $5\%$ , portanto englobando as classificações correspondentes a risco médio, alto e muito alto.

**Quadro 9** – Conversão da pontuação do ABC em classificação e percentual do risco de insuficiência cardíaca

Pontuação	Classificação do risco	Percentual de risco
$\leq 2$	Baixo	$< 5$
3 – 5	Médio	5- 10
6 – 9	Alto	10- 20
$\geq 10$	Muito alto	$> 20$

Fonte: Buttler et al. (2008)

Todas as variáveis em escala nominal ou ordinal foram resumidas por distribuições de frequências absolutas e relativas, com posterior dicotomização de forma a integrarem as análises inferenciais. As variáveis quantitativas, em escala de razões ou intervalar, foram resumidas por medidas resumo da Estatística Descritiva, para serem categorizadas, de forma a possibilitar inferências.

Na análise bivariada, para testar a existência de associação entre as variáveis foi empregado o teste Qui-quadrado de Pearson e, quando necessário, o teste exato de Fisher. Como critério de entrada das variáveis independente e intervenientes na análise logística multivariada, admitiu como ponto de corte p-valor  $\leq 0,20$  fornecido pela análise logística bivariada. No modelo de regressão logística utilizou o método *stepwise* para selecionar entre todas as variáveis independente e as intervenientes as que tinham influência significativa nos riscos de insuficiência cardíaca e de cardiovascular. Neste método, a análise da significância das variáveis no modelo foi feita utilizando o teste Wald. Todas as conclusões foram tomadas utilizando-se o nível de significância de  $5\%$ .

#### 4.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Esta pesquisa obedeceu às determinações da Resolução nº 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, que rege pesquisas envolvendo seres humanos e foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco sob CAAE nº 47317715.6.0000.5208 (Anexo A).

A coleta de dados foi autorizada por meio das cartas de anuência do Núcleo de Atenção ao Idoso e da Direção do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. A pesquisadora se comprometeu a manter a confidencialidade dos dados e da identificação dos pacientes em qualquer publicação.

## 5 RESULTADOS

Analisando as características dos 137 idosos pesquisados, conforme os dados apresentados na Tabela 1, verificamos que 75,9% deles são do sexo feminino, 50,4% tinham cor da pele parda, 62% são casados ou possui união estável e 69,3% pertencem a classe C. Dos idosos, 66,4% tem uma escolaridade de mínima até ensino fundamental II completo. A idade média do grupo pesquisado foi de 71 anos (desvio padrão = 0,6), cerca de 47% deles, quase a metade, tinham menos de 70 anos.

**Tabela 1** – Distribuição das características sociodemográficas dos idosos – NAI, Hospital das Clínicas, Recife -2015

<b>Características sociodemográficas</b>	<b>Categorias</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	33	24,1
	Feminino	104	75,9
<b>Cor da pele autorreferida</b>	Branca	50	36,5
	Parda	69	50,4
	Negra	18	13,1
<b>Estado civil</b>	Solteiro	10	7,3
	Casado ou união Estável	85	62,0
	Viúvo	37	27,0
	Divorciado ou Desquitado	5	3,6
<b>Escolaridade do idoso</b>	Iletrado	11	8,0
	Fundamental I	39	28,5
	Fundamental II	41	29,9
	Médio Superior	30	21,9
<b>Classes etárias (anos)</b>	60 – 69	16	11,7
	70 -79	64	46,7
	80 +	60	43,8
<b>Classe Econômica Brasil</b>	A	13	9,5
	B1	2	1,5
	B2	2	1,5
	C1	14	10,2
	C2	34	24,8
	D e E	61	44,5
		24	17,5

Fonte: Elaborado pela autora/2016

Quanto às alterações metabólicas, 78,8 % dos idosos estão com sobrepeso ou obesos, a maioria (72,3%) apresentaram o índice de circunferência cintura/quadril maior do que o normal e 94,2% tem dislipidemia. Dentre os idosos do sexo masculino, foi diagnosticado predomínio de andropausa em 72,7% (Tabela 2).

Quanto à avaliação do estado mental, no tocante à avaliação cognitiva, 22,6% dos idosos apresentaram pontuação no teste do mini-mental compatível com demência e 31,4% apresentaram na escala de depressão grau com moderado ou grave. Na avaliação cardiovascular, identificaram-se 91,2% idosos hipertensos, 35% com doença coronariana definida ou possível e 27,7% com arritmia cardíaca, o mesmo percentual tem hipertrofia de ventrículo esquerdo (Tabela 2).

**Tabela 2** – Distribuição de frequência de fatores de risco para doença cardiovascular e doenças prévias dos idosos – NAI, Hospital das Clínicas, Recife – 2014-2015

Fatores de risco e doenças prévias	Categorias	Frequência	Percentual
Tabagismo	Nunca	89	65,0
	Passado	44	32,1
	Atual	4	2,9
Risco de alcoolismo (CAGE)	Sim	4	2,9
	Não	133	97,1
<b>Medidas metabólicas e hormonais</b>			
Obesidade	peso normal	29	21,2
	Sobrepeso	66	48,2
	Obeso	42	30,6
Índice cintura-quadril	Normal	38	27,7
	Aumentado	99	72,3
Dislipidemia	Presente	129	94,2
	Ausente	8	5,8
Andropausa*	Presente	24	72,7
	Ausente	9	27,3
Diabetes mellitus	Presente	52	38,0
	Ausente	85	62,0
Hipotireoidismo	Presente	8	5,8
	Ausente	129	94,2
<b>Avaliação neuropsicológica</b>			
Pontuação compatível com demência	Presente	31	22,6
	Ausente	106	77,4
Depressão GDS	Normal	94	68,6
	Moderada	41	29,9
	Grave	2	1,5
<b>Condições diagnosticadas</b>			
HAS	Presente	125	91,2
	Ausente	12	8,8
Insuficiência renal crônica	Presente	4	2,9
	Ausente	133	97,1
AVC prévio	Presente	9	6,6
	Ausente	128	93,4
Arritmia cardíaca	Presente	38	27,7
	Ausente	99	72,3
Hipertrofia de ventrículo esquerdo	Presente	38	27,7

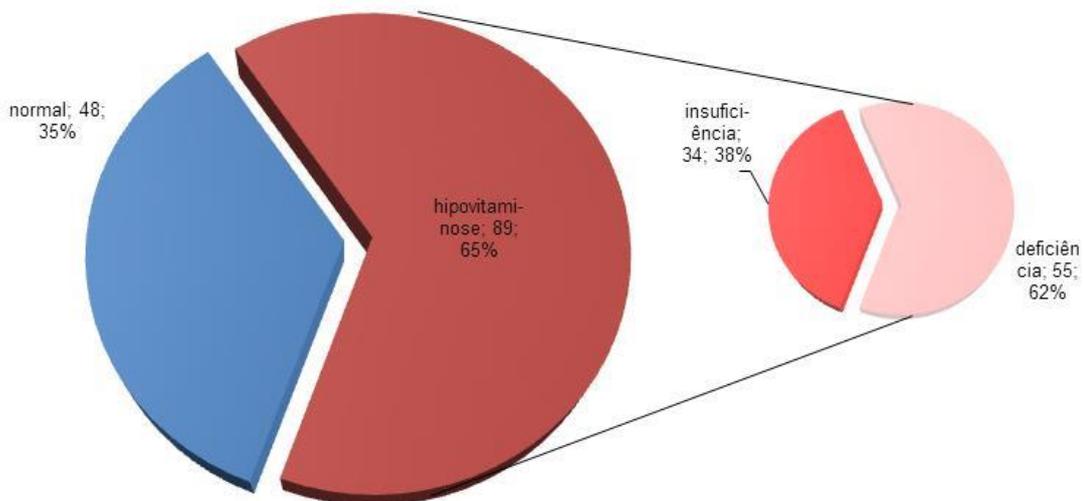
Fatores de risco e doenças prévias	Categorias	Frequência	Percentual
ou redução da fração de ejeção ventricular esquerda	Ausente	99	72,3
Doença coronariana	Ausente	89	65,0
	Possível/ Definida	48	35,0

**Legenda:** \* - percentual calculado com base em 33 idosos do sexo masculino

**Fonte:** Elaborado pela autora/2016

No Gráfico 1, está apresentada a distribuição de frequência da condição de vitamina D dos participantes, observando-se um percentual de 65% desses indivíduos com hipovitaminose, considerada como a presença de deficiência ou insuficiência vitamínica, ressaltando-se que dentre estes, 62% tem deficiência de vitamina D.

**Gráfico 1** – Distribuição das classes de concentração de vitamina D dos idosos– NAI, Hospital das Clínicas, Recife-2015



**Fonte:** Elaborado pela autora/2016

Com a finalidade de verificar a existência de associação da concentração da vitamina D com as variáveis relacionadas às características sociodemográficas dos idosos e as demais variáveis clínicas, aplicou-se o teste exato de Fisher e apresentados na Tabela 3 os resultados em que essa associação foi significativa. Os grupos de idosos com maiores chances de apresentar uma concentração deficiente de vitamina D foram os seguintes: sexo masculino (quase 4 vezes a mais que o

feminino, com idade menor ou igual a 70 anos tiveram o dobro de risco em relação aos maiores de 70 anos, os que já fumaram no passado ou são fumantes (5 vezes a mais que os não-fumantes), os que são obesos (8,2 vezes maior o risco que os não obesos), diabéticos (cerca de 3,4 vezes mais que os não diabéticos), idosos com pontuação para demência (4,8 vezes a mais do que os que não atingiram a pontuação), os que apresentam algum grau de depressão (2,7 vezes a mais que aqueles sem pontuação para depressão), com arritmia cardíaca (2,5 vezes mais dos que não apresentaram), com doença coronariana (15,3 vezes mais dos que não tiveram tal condição) e com hipertrofia de ventrículo esquerdo ou redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (33,4 vezes maior risco que os que não apresentaram estas alterações). Além disso, pelo resultado do teste exato de Fisher, rejeitamos a hipótese de que a concentração da vitamina D esteja associada às demais variáveis.

**Tabela 3 – Associação de variáveis sociodemográficas e clínicas com o concentração de Vitamina D – NAI, Hospital das Clínicas, Recife – 2015**

Variáveis	Categorias	Concentração de Vitamina D				Análise bivariada	
		Deficiente		Suficiente		OR (IC 95%)	p-valor
		N	%	N	%		
<b>Sexo</b>	<b>Masculino</b>	<b>28</b>	<b>84,8</b>	<b>5</b>	<b>15,2</b>	<b>3,948 (1,411-11,041)</b>	<b>0,006</b>
	<b>Feminino</b>	<b>61</b>	<b>58,7</b>	<b>43</b>	<b>41,3</b>	<b>1,000</b>	
<b>Faixa Etária</b>	<b>≤ 70</b>	<b>53</b>	<b>72,6</b>	<b>20</b>	<b>27,4</b>	<b>2,061 (1,010 - 4,205)</b>	<b>0,045</b>
	<b>&gt; 70</b>	<b>36</b>	<b>56,3</b>	<b>28</b>	<b>43,8</b>	<b>1,000</b>	
Etnia	Branca	35	70,0	15	30,0	1,426 (0,678 - 3,000)	0,349
	Não branca	54	62,1	33	37,9	1,000	
	Outros	36	69,2	16	30,8	1,358 (0,652 - 2,831)	
Estado Civil	Casados/União Estável	53	62,4	32	37,6	1,000	0,413
Escolaridade	Iltrado/Fundamental	64	70,3	27	29,7	1,991 (0,956 - 4,149)	0,064
	Médio/Superior	25	54,3	21	45,7	1,000	
<b>Tabagismo</b>	<b>Atual /Passado</b>	<b>41</b>	<b>85,4</b>	<b>7</b>	<b>14,6</b>	<b>5,003 (2,027 - 12,348)</b>	<b>0,000</b>
	<b>Nunca</b>	<b>48</b>	<b>53,9</b>	<b>41</b>	<b>46,1</b>	<b>1,000</b>	
<b>Classe de obesidade</b>	<b>Obeso</b>	<b>38</b>	<b>90,5</b>	<b>4</b>	<b>9,5</b>	<b>8,196 (2,711 - 24,780)</b>	<b>0,000</b>
	<b>Normal/Sobrepeso</b>	<b>51</b>	<b>53,7</b>	<b>44</b>	<b>46,3</b>	<b>1,000</b>	
Índice cintura-quadril	Normal	62	62,6	37	37,4	1,465 (0,651 – 3,295)	0,355
	Aumentado	27	71,1	11	28,9	1,000	
Hipotireoidismo*	Ausente	8	100,0	0	0,0		0,051*
	Presente	81	62,8	48	37,2		
Insuficiência renal*	Presente	4	100,0	0	0,0		0,297*
	Ausente	85	63,9	48	36,1		
AVC	Presente	8	88,9	1	11,1	4,642 (0,563 - 38,276)	0,120
	Ausente	81	63,3	47	36,7	1,000	
<b>Diabetes</b>	<b>Presente</b>	<b>42</b>	<b>80,8</b>	<b>10</b>	<b>19,2</b>	<b>3,396 (1,508 - 7,644)</b>	<b>0,002</b>
	<b>Ausente</b>	<b>47</b>	<b>55,3</b>	<b>38</b>	<b>44,7</b>	<b>1,000</b>	
<b>Pontuação compatível com demência</b>	<b>Presente</b>	<b>27</b>	<b>87,1</b>	<b>4</b>	<b>12,9</b>	<b>4,790 (1,565 - 14,665)</b>	<b>0,003</b>
	<b>Ausente</b>	<b>62</b>	<b>58,5</b>	<b>44</b>	<b>41,5</b>	<b>1,000</b>	
<b>Depressão GDS</b>	<b>Moderada/Grave</b>	<b>34</b>	<b>79,1</b>	<b>9</b>	<b>20,9</b>	<b>2,679 (1,155 - 6,214)</b>	<b>0,019</b>
	<b>Normal</b>	<b>55</b>	<b>58,5</b>	<b>39</b>	<b>41,5</b>	<b>1,000</b>	
Etilismo*	Presente	3	75,0	1	25,0	1,640 (0,166 - 16,205)	1,000*
	Ausente	86	64,7	47	35,3	1,000	
Arritmia cardíaca	Presente	30	78,9	8	21,1	2,542 (1,058 - 6,112)	0,034
	Ausente	59	59,6	40	40,4	1,000	
<b>Doença coronariana</b>	<b>Possível/Definida</b>	<b>45</b>	<b>93,8</b>	<b>3</b>	<b>6,3</b>	<b>15,341 (4,438 - 53,032)</b>	<b>0,000</b>
	<b>Não</b>	<b>44</b>	<b>49,4</b>	<b>45</b>	<b>50,6</b>	<b>1,000</b>	
Hipertrofia ventricular esquerda ou redução da fração de ejeção ventricular esquerda	Presente	37	97,4	1	2,6	33,442 (4,414 - 253,379)	
	Ausente	52	52,5	47	47,5	1,000	0,000

\* Teste exato de Fisher

Fonte: Elaborado pela autora/2016

Na Tabela 4, observa-se que 56,9% dos idosos estavam expostos a risco aumentado de insuficiência cardíaca e 67,2 % tinham um alto risco cardiovascular.

**Tabela 4** – Distribuição das classes de risco cardiovascular e de insuficiência cardíaca dos idosos – NAI, Hospital das Clínicas, Recife-2015

<b>Fatores de risco e doenças prévias</b>	<b>Categorias</b>	<b>Frequência Percentual</b>	
<b>Risco de insuficiência cardíaca (%)</b>	baixo (< 5)	59	43,1
	aumentado (≥ 5)	78	56,9
<b>Risco cardiovascular (%)</b>	baixo (< 40)	45	32,8
	alto (≥ 40)	92	67,2

**Fonte:** Elaborado pela autora/2016

Ao realizar a análise para averiguar se há associação entre o risco cardiovascular e o risco de insuficiência cardíaca, o teste Qui-quadrado forneceu p-valor menor que 0,001, indicando que há uma associação entre ambos os riscos. Através dos dados apresentados na Tabela 5, constata-se que entre os idosos com baixo risco cardiovascular, mais de 75% apresentaram risco baixo de insuficiência cardíaca, já entre os que apresentaram risco cardiovascular alto, esse percentual de normalidade quanto à insuficiência cardíaca cai para quase 27%.

**Tabela 5** – Relação entre risco de insuficiência cardíaca e risco cardiovascular de idosos – NAI, Hospital das Clínicas, Recife -2015

<b>Risco de insuficiência cardíaca (ABC)</b>	<b>Risco cardiovascular (Sheffield)</b>	
	<b>Baixo</b>	<b>Alto</b>
<b>Baixo</b>	34 (75,6%)	25 (27,2%)
<b>Aumentado</b>	11 (24,4%)	67 (72,8%)

**Fonte:** Elaborado pela autora/2016

Os resultados das análises das associações entre as variáveis intervenientes, assim como a variável independente, e o risco de insuficiência cardíaca estão apresentadas na Tabela 6. Na análise bivariada, constatou-se que as variáveis Vitamina D, Sexo, Escolaridade, Faixa Etária, Pontuação para Demência, Obesidade e Arritmia Cardíaca tiveram uma associação significativa com o risco de insuficiência cardíaca. Já na análise multivariada, esse risco pode ser explicado pelas variáveis: Vitamina D, Sexo, Obesidade e Arritmia Cardíaca, as quais são consideradas como variáveis explicativas.

No presente estudo, 78,7% dos idosos com deficiência de vitamina D apresentaram risco aumentado de insuficiência cardíaca. Na análise bivariada, os resultados indicam que os idosos com deficiência de vitamina D, de modo geral, tem 18,4 vezes mais chances de apresentar um risco aumentado de insuficiência cardíaca em relação aos que tem níveis suficientes de vitamina D. Mas, na análise multivariada, ao controlar as demais variáveis explicativas, ou seja, quando considera-se um grupo de idosos em que todos são do mesmo sexo, mesmo nível de obesidade, e com arritmia cardíaca, a chance dos que possuem deficiência de vitamina D de ter risco de insuficiência cardíaca aumentado é 12,2 vezes maior em relação aos que possuem níveis normais de vitamina D.

No geral, a chance de apresentar um risco aumentado de insuficiência cardíaca para os homens é 11,7 vezes maior do que para as mulheres, assim como para os iletrados ou com ensino fundamental é 2,3 vezes maior do que para aqueles que possuem ensino médio ou superior. Da mesma forma, a chance dos idosos com idade maior ou igual à 70 anos apresentar de um risco aumentado de insuficiência cardíaca é 2,5 vezes maior do que para aqueles que com a faixa etária entre 60 e 69 anos. Em relação aos idosos com pontuação compatível com demência, estes apresentam uma chance de ter um risco aumentado de insuficiência cardíaca 4,2 maior do que para os que não apresentam esta condição. Para os obesos a chance de ter um risco aumentado é 6 vezes maior do que para os não obesos e para os idosos que apresentaram arritmia cardíaca, esta aumentou a sua chance em 3,3 vezes em relação aos que não apresentaram arritmia. No entanto, na análise multivariada, ao comparar grupos de idosos que possuem as mesmas características em relação às variáveis explicativas, a chance de apresentar um risco aumentado de insuficiência cardíaca dos homens nesse grupo é de 15,3 maior do que as mulheres, assim como as chances dos obesos de apresentar insuficiência cardíaca, nesta análise multivariada, é 4 vezes maior dos que não são obesos, e os que tem arritmia cardíaca apresentam 3,6 a mais de chance de insuficiência cardíaca em relação aos que nunca tiveram tal condição.

**Tabela 6 – Associação de variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais com o risco de insuficiência cardíaca – NAI, Hospital das Clínicas, Recife -2015**

Variáveis	Categorias	Risco de insuficiência cardíaca				Análise bivariada		Análise multivariada	
		aumentado		normal		OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%)	p-valor (Teste Wald)
		N	%	N	%				
	<b>Deficiente</b>	<b>70</b>	<b>8,7</b>	<b>19</b>	<b>1,3</b>	<b>18,421 (7,394 - 45,894)</b>		<b>12,195 (4,230 - 35,161)</b>	
<b>Vitamina D</b>	<b>Suficiente</b>	<b>8</b>	<b>6,7</b>	<b>40</b>	<b>3,3</b>	<b>1,000</b>	<b>0,000</b>	<b>1,000</b>	<b>0,000</b>
	<b>Masculino</b>	<b>30</b>	<b>0,9</b>	<b>3</b>	<b>,1</b>	<b>11,667 (3,350 - 40,634)</b>		<b>15,325 (3,393 - 69,209)</b>	
<b>Sexo</b>	<b>Femino</b>	<b>48</b>	<b>6,2</b>	<b>56</b>	<b>3,8</b>	<b>1,000</b>	<b>0,000</b>	<b>1,000</b>	<b>0,000</b>
	<b>Iliterado/Fundamental</b>	<b>58</b>	<b>3,7</b>	<b>33</b>	<b>6,3</b>	<b>2,285 (1,109 - 4,707)</b>			
<b>Escolaridade</b>	<b>Médio/Superior</b>	<b>20</b>	<b>3,5</b>	<b>26</b>	<b>6,5</b>	<b>1,000</b>	<b>0,024</b>		
	<b>Outros Casados/União</b>	<b>35</b>	<b>7,3</b>	<b>17</b>	<b>2,7</b>	<b>2,011(0,980 -4,126)</b>			
<b>Estado Civil</b>	<b>Estável</b>	<b>43</b>	<b>0,6</b>	<b>42</b>	<b>9,4</b>	<b>1,000</b>	<b>0,055</b>		
	<b>Branca</b>	<b>31</b>	<b>2,0</b>	<b>19</b>	<b>8,0</b>	<b>1,389 (0,683 - 2,824)</b>			
<b>Etnia</b>	<b>Não branca</b>	<b>47</b>	<b>4,0</b>	<b>40</b>	<b>6,0</b>	<b>1,000</b>	<b>0,364</b>		
	<b>70 +</b>	<b>49</b>	<b>7,1</b>	<b>24</b>	<b>2,9</b>	<b>2,464 (1,232 - 4,929)</b>			
<b>Faixa Etária</b>	<b>60 - 69</b>	<b>29</b>	<b>5,3</b>	<b>35</b>	<b>4,7</b>	<b>1,000</b>	<b>0,010</b>		
	<b>A e B</b>	<b>12</b>	<b>6,7</b>	<b>6</b>	<b>3,3</b>	<b>1,606 (0,656 - 4,565)</b>			
<b>Classe de Renda Brasil</b>	<b>C, D e E</b>	<b>66</b>	<b>5,5</b>	<b>53</b>	<b>4,5</b>	<b>1,000</b>	<b>0,449</b>		
	<b>Presente</b>	<b>6</b>	<b>5,0</b>	<b>2</b>	<b>5,0</b>	<b>2,375 (0,462 - 12,214)</b>			
<b>Hipotireoidismo</b>	<b>Ausente</b>	<b>72</b>	<b>5,8</b>	<b>57</b>	<b>4,2</b>	<b>1,000</b>	<b>0,466*</b>		
	<b>Presente</b>	<b>4</b>	<b>00,0</b>	<b>0</b>	<b>,0</b>				
<b>Insuficiência renal</b>	<b>Ausente</b>	<b>74</b>	<b>5,6</b>	<b>59</b>	<b>4,4</b>		<b>0,134*</b>		
	<b>Presente</b>	<b>25</b>	<b>0,6</b>	<b>6</b>	<b>9,4</b>	<b>4,167 (1,581 - 10,980)</b>			
<b>Demência</b>	<b>Ausente</b>	<b>53</b>	<b>0,0</b>	<b>53</b>	<b>0,0</b>	<b>1,000</b>	<b>0,003</b>		
	<b>Presente</b>	<b>8</b>	<b>8,9</b>	<b>1</b>	<b>1,1</b>	<b>6,629 (0,805 - 54,553)</b>			
<b>AVC</b>	<b>Ausente</b>	<b>70</b>		<b>58</b>		<b>1,000</b>	<b>0,077*</b>		

			4,7		5,3				
	Moderada/ Grave	29	7,4	14	2,6	1,902	(0,894 - 4,049)		
Depressão	Normal	49	2,1	45	7,9	1,000		0,093	
	Presente	3	5,0	1	5,0	2,320	(0,235 - 22,886)		
Etilismo	Ausente	75	6,4	58	3,6	1,000		0,634*	
	<b>Normal/so brepeso</b>	<b>35</b>	<b>3,3</b>	<b>7</b>	<b>6,7</b>	<b>6,047</b>	<b>(2,442 - 14,969)</b>		<b>4,176 (1,361 - 12,811)</b>
<b>Obesidade</b>	<b>Obeso</b>	<b>43</b>	<b>5,3</b>	<b>52</b>	<b>4,7</b>	<b>1,000</b>		<b>0,000</b>	<b>1,000</b>
	<b>Aumentad o</b>	<b>24</b>	<b>3,2</b>	<b>14</b>	<b>6,8</b>	<b>1,429</b>	<b>(0,662 - 3,081)</b>		
<b>Índice cintura- quadril</b>	<b>Normal</b>	<b>54</b>	<b>4,5</b>	<b>45</b>	<b>5,5</b>	<b>1,000</b>		<b>0,362</b>	
	Presente	22	1,7	2	,3	1,375	(0,109 - 17,316)		
Andropausa	Ausente	8	8,9	1	1,1	1,000		1,000*	
	<b>Presente</b>	<b>29</b>	<b>6,3</b>	<b>9</b>	<b>3,7</b>	<b>3,288</b>	<b>(1,412 - 7,657)</b>		<b>3,699 (1,231 - 11,119)</b>
<b>Arritmia cardíaca</b>	<b>Ausente</b>	<b>49</b>	<b>9,5</b>	<b>50</b>	<b>0,5</b>	<b>1,000</b>		<b>0,005</b>	<b>1,000</b>
									<b>0,020</b>

\*Teste exato de Fisher

Fonte: Elaborado pela autora/2016

Os resultados das análises das associações entre as variáveis intervenientes, assim como a variável independente, e o risco cardiovascular determinado pelo escore *New Sheffield* estão apresentados na Tabela 7. As estimativas do *odds ratio* indicam que a chance de um idoso ter um risco cardiovascular alto é maior entre os que tem uma concentração deficiente de vitamina D, entre os que são do sexo masculino, entre os que tem baixa escolaridade, aqueles que apresentaram pontuação compatível com demência, com grau de depressão moderada ou grave e entre os obesos. Entre os idosos com deficiência de vitamina D, 82% apresentaram alto risco cardiovascular. Na análise bivariada, no geral, a chance dos idosos com deficiência de vitamina D de apresentar risco cardiovascular aumentado é quase 7 vezes a mais em relação aos idosos com concentração suficiente de vitamina D, com o sexo masculino com chance de 2,7 vezes maior de risco cardiovascular; entre aqueles com baixa escolaridade, o risco cardiovascular é 2,3 vezes maior que aqueles com escolaridade alta; pontuação compatível com demência aumentou o risco em 6,1 vezes em relação aos que não apresentaram tal pontuação; depressão

moderada ou grave, com chance de apresentar risco cardiovascular alto é de 4,4 maior e os idosos com obesidade apresentaram risco cardiovascular 5,4 vezes maior que os não obesos. Pela análise multivariada entre os grupos com as mesmas características em relação ao nível de vitamina D, sexo, escolaridade, depressão, demência e obesidade, o risco cardiovascular alto no grupo de idosos com deficiência de vitamina D é de 4,5 vezes maior em relação ao grupo com níveis suficientes desta vitamina; baixa escolaridade tem quase o dobro da chance em relação aos que tem ensino médio ou superior e a presença de algum grau de depressão ou a obesidade eleva o risco cardiovascular do idoso em quase 3 vezes mais.

**Tabela 7–** Associação de variáveis clínicas e laboratoriais com o risco cardiovascular – NAI, Hospital das Clínicas, Recife – 2015

Variáveis	Categorias	Risco cardiovascular		Análise bivariada		Análise multivariada	
		Alto	Baixo	OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%)	p-valor (Teste Wald)
		N	%	N	%		
Vitamina D	Deficiente	82,73	16,0	6,964 (3,154 - 15,376)		4,533 (1,940 - 10,592)	
	Suficiente	39,19	29,60,4	1,000	0,000	1,000	0,000
Sexo	Masculino	81,27	8,18,2	2,700 (1,024 - 7,120)			
	Femino	62,65	5,39,37,5	1,000	0,040		
Escolaridade	Iltrado/Fundamental	73,67	6,24,26,4	2,345 (1,114 - 4,936)		1,916(0,818-4,485)	0,134
	Médio/Superior	54,25	3,21,45,7	1,000	0,023	1,000	
Estado Civil	Casados/União	70,60	6,25,29,4	1,500 (0,724 - 3,106)			
	Estável	61,32	5,20,38,5	1,000	0,274		
	Outros	70,35	0,15,30,0	1,228 (0,581 - 2,598)			
Etnia	Branca	65,57	5,30,34,5	1,000	0,591		
	Não branca	71,52	2,21,28,8	1,486 (0,726 - 3,041)			
Faixa Etária	70 +	62,40	5,24,37,5	1,000	0,278		
	60 - 69	67,80	2,39,32,8	1,026 (0,358 - 2,937)			
Classe de Renda Brasil	C, D e E	12,66,	6,33,3	1,000	1,000		
	A e B						

			7						
			75,				1,500	(0,290 -	
	Presente	6	0	2	25,0			7,745)	
Hipotireoidismo			66,						
	Ausente	86	7	43	33,3		1,000	1,000*	
			68,						
	<b>Ausente</b>	<b>91</b>	<b>4</b>	<b>42</b>	<b>31,6</b>				
<b>Insuficiência renal</b>			25,						
	<b>Presente</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>75,0</b>				
			90,				6,125	(1,750 -	
	<b>Presente</b>	<b>28</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>9,7</b>			21,435)	
			60,						
<b>Demência</b>	<b>Ausente</b>	<b>64</b>	<b>4</b>	<b>42</b>	<b>39,6</b>		1,000	0,002	
			88,				4,190	(0,508 -	
	Presente	8	9	1	11,1			34,585)	
			65,						
AVC	Ausente	84	6	44	34,4		1,000	0,271*	
			86,				4,373	(1,682 -	
	<b>Moderada/Grave</b>	<b>37</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>14,0</b>		11,366)	3,228(1,146-9,093)	
			58,						
<b>Depressão</b>	<b>Normal</b>	<b>55</b>	<b>5</b>	<b>39</b>	<b>41,5</b>		1,000	0,001	1,000 0,027
			100						
	Presente	4	,0	0	0,0				
			66,						
Etilismo	Ausente	88	2	45	33,8			0,303	
			88,				5,382	(1,943 -	
	<b>Obeso</b>	<b>37</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>11,9</b>		14,907)	3,031(0,980-9,378)	0,054
			57,						
<b>Obesidade</b>	<b>Normal/sobrepeso</b>	<b>55</b>	<b>9</b>	<b>40</b>	<b>42,1</b>		1,000	0,001	1,000
			71,				1,284	(0,569 -	
	Aumentado	27	1	11	28,9			2,899)	
			65,						
Índice cintura-quadril	Normal	65	7	34	34,3		1,000	0,547	
			83,				1,429	(0,213 -	
	Presente	20	3	4	16,7			9,581)	
			77,						
Andropausa	Ausente	7	8	2	22,2		1,000	1,000*	
			68,				1,083	(0,486 -	
	Presente	26	4	12	31,6			2,415)	
			66,						
Arritmia cardíaca	Ausente	66	7	33	33,3		1,000	0,845	

\*Teste de Fisher

Fonte: Elaborado pela autora/2016

## 6 DISCUSSÃO

As características da amostra da população idosa, com média de 71 anos, analisada neste trabalho são similares aos outros trabalhos quanto às condições sociodemográficas brasileiras, com o predomínio do sexo feminino, em conformidade com a feminização no envelhecimento (CAMARANO, 2004; DAVIDSON; DIGIACOMO; MCGRATH, 2011), a maioria casados ou com união estável, ressaltando-se que este perfil deve-se ao fato da menor proporção de idosos mais velhos, onde é mais predominante a viuvez, principalmente entre as mulheres (CAMARANO, 2006), quase 70% pertencentes à classe C ou nova classe média, em consonância com os dados da Fundação Getúlio Vargas, que ressalta como a classe que mais cresceu no País, com 55,05% da população em 2011 (NERI, 2011), como também com baixa escolaridade, também demonstrada após análise censitárias de coortes dos nascidos nos anos 30 a 50, com baixo percentual de frequência escolar (CAMARANO, KANSO, 2011).

Em relação às alterações metabólicas, a maioria dos idosos neste trabalho estavam acima do peso ideal, com sobrepeso ou com obesidade, assim como apresentando índice cintura quadril acima do normal, alta prevalência de dislipidemia e de hipertensão arterial sistêmica, dados estes que estão de acordo com a literatura, onde o envelhecimento cursa com uma maior prevalência de alterações do metabolismo glicêmico, obesidade central, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica, caracterizando-se a Síndrome Metabólica (FORD; GILES; DIETZ, 2002; RAVAGLIA et al., 2016; HILDRUM et al., 2007). Outra condição com alta prevalência entre os idosos do sexo masculino, neste estudo foi a andropausa, no entanto o número dos homens nesta pesquisa foi apenas de 33 participantes (24,1%). Ressalta-se que a andropausa trata-se do hipogonadismo de início tardio acompanhado de quadro clínico de deficiência androgênica, queda progressiva dos níveis de testosterona, associado ao envelhecimento (LAMBERTS; VAN DEN BELD; VAN DER LELY, 2007), com a presente pesquisa com resultados similares aos americanos, onde há prevalência de andropausa em 70% na faixa etária de 70-80 anos (HIJAZI, CUNNINGHAM, 2005).

Atualmente, a deficiência de vitamina D tem sido reconhecida como uma pandemia com uma constelação de repercussões desfavoráveis para a saúde, com baixos níveis de vitamina D associados a aumento dos riscos de várias condições

clínicas, tais como diabetes mellitus tipo I, doenças cardiovasculares, declínio cognitivo, depressão, doenças de autoimunidade, alguns tipos de câncer, complicações obstétricas, alergias, entre outras (HOLICK, 2012; HOSSEIN-NEZHAD, HOLICK, 2013).

Identificou-se alto percentual (65%) de idosos com deficiência de vitamina D investigados neste estudo, semelhante aos 71,2% dos 177 pacientes institucionalizados com média de idade de 76,6 (9,0) anos, em estudo realizado em São Paulo- Brasil, porém maior que os 43,8% dentre os 243 idosos atendidos em ambulatório (SARAIVA et al., 2007), como também similar aos dados do NHANES III (MARTINS et al., 2007). A prevalência de hipovitaminose D no presente estudo também foi inferior a relatada na população francesa, principalmente acima de 60 anos (80,3%) (SOUBERBIELLE et al., 2016), assim como no norte da Índia, próximo ao Himalaia onde a prevalência de deficiência de vitamina D foi 83%, associada com angina estável crônica (RAINA et al., 2016), considerando-se a maior latitude destes países, onde os invernos são mais longos e os indivíduos utilizam roupas que cobrem praticamente todo o corpo, em contraste com as regiões próximas à linha do Equador, onde predomina clima ensolarado na maior parte do ano. Globalmente, estima-se que mais de 50% das populações mais idosas do mundo não têm níveis satisfatórios de vitamina D (HENRY et al., 2010).

Apesar de a deficiência de vitamina D ser bem documentada em idosos residentes em países do hemisfério norte, no Brasil há evidências de alta prevalência de deficiência de vitamina D. Estudo realizado em várias localidades de São Paulo demonstrou hipovitaminose D em 43,5% dos idosos ativos, 87,6% dos idosos residindo em comunidades e 91,5% dos institucionalizados (MAEDA et al., 2013).

Em Recife, na região nordeste do Brasil, onde predomina o clima tropical na maior parte do tempo, Bandeira et al. (2010) encontraram prevalência de deficiência de vitamina D em 8 a 24% das mulheres menopausadas.

Apesar de não haver uniformidade na literatura quanto aos pontos de corte e ao método de dosagem, a deficiência de vitamina D é considerada, pelo Instituto de Medicina, em concentração de 25-hidroxivitamina D menor que 20 ng/mL e insuficiência, quando há níveis entre 21 e 29 ng/mL. mL e a intoxicação se acima de 150 ng/mL (INSTITUTE OF MEDICINE, 2010).

No entanto, essa nomenclatura sofre alterações. Deste modo, a maioria dos estudos considera deficientes níveis de 25(OH)D menores de 30 ng/mL, como Endocrine Society, o National Osteoporosis Foundation (NOF), International Osteoporosis Foundation (IOF) e a American Geriatric Society (AGS) e deficiência severa quando menor de 20 ng/mL, como também os estudos com resultados expressos em nmol/L classificaram a deficiência severa na presença de níveis abaixo de 25 nmol/L, moderada de 25 a 49,9 nmol/L, insuficiência de 51 a 75 nmol/L (DAWSON-HUGHES; MITHAL; BONJOUR, 2010; HOLICK et al., 2011). Neste presente estudo, foi considerada deficiência/insuficiência de vitamina D ou hipovitaminose D, a presença de níveis de 25(OH)D inferiores a 30ng/mL.

Como justificativa para a alta prevalência de deficiência de vitamina D nos idosos, como demonstrada nesta pesquisa, a literatura expõe vários fatores tais como idade acima de 65 anos, pele escura, obesidade, doenças hepáticas ou renais crônicas, doenças que prejudicam a absorção de gordura, cirurgias bariátricas, fatores de estilo de vida e ambientais, como a institucionalização, diminuição da atividade física ao ar livre, limitação funcional (LAVIE; LEE; MILANI, 2011). Particularmente entre os idosos, a deficiência de vitamina D torna-se mais evidente pelo estilo de vida e limitações funcionais, por ter menor exposição solar, com menos atividades ao ar livre, tipo de vestimentas, dieta inadequada, uso de medicações que podem interferir com o metabolismo da vitamina D, distúrbios de absorção intestinal de nutrientes como vitamina D (HOSSEIN-NEZHAD, HOLICK, 2013), e principalmente pela reduzida produção epidérmica de vitamina D após exposição à radiação UVB solar, por conta de alterações atróficas cutâneas, com diminuição do seu precursor, pré-vitamina D3 (7- deidrocolesterol), que devido ao envelhecimento cutâneo pode sofrer redução em mais de 2 vezes da sua síntese (MACLAUGHLIN, HOLICK, 1985).

A literatura é extensa relatando associação entre deficiência de vitamina D com maior prevalência de desfechos cardiovasculares como angina, infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC) e doença vascular periférica, em relação aos indivíduos com níveis mais altos de vitamina D (GRANDI; BREITLING; BRENNER, 2010; MAEDA et al., 2013; PARKER et al., 2012; WANG et al., 2008), como grandes estudos prospectivos também demonstraram (ANDERSON et al., 2010; GIOVANNUCCI et al., 2008; KARAKAS et al., 2013; TOMSON et al., 2013), assim como associados a maior risco de morte (GINDE; MANSBACH; CAMARGO,

2009; PERNA et al., 2013; TOMSON et al., 2013) e abrangente revisão sistemática e metanálise (THEODORATOU et al., 2014).

Em idosos, a associação entre deficiência de vitamina D com osteoporose, aterosclerose, calcificação arterial e baixa densidade mineral óssea está bem documentada. No entanto, ainda há aspectos não totalmente esclarecidos com relação à associação desta deficiência com risco cardiovascular em idosos, cuja investigação é relevante para redução da mortalidade (VON DER RECKE; HANSEN; HASSAGER, 1999).

A análise das características clínicas prévias da amostra de idosos da presente pesquisa ressalta a importância dessa abordagem, visto que em torno de 30% desses idosos tinham histórico de arritmia cardíaca, hipertrofia de ventrículo esquerdo e doença coronariana. As doenças cardiovasculares em idosos têm sido consideradas um desafio para a saúde pública, são causa de alta mortalidade nessa população, apesar da maior divulgação do envelhecimento saudável, mesmo em países desenvolvidos. Dessa forma, desenvolver pesquisas para identificação de possíveis causas de comprometimento cardiovascular em idosos pode propiciar direcionamento de políticas e ações de saúde pública incluindo a deficiência da vitamina D.

Neste estudo, não se confirmou o achado de outros trabalhos onde os valores foram consideravelmente mais baixos de vitamina D nas mulheres comparadas aos homens (KARAKAS et al., 2013; MOZOS; MARGINEAN, 2015). Maior percentual de deficiência ou insuficiência de vitamina D em mulheres tem como possível explicação sua menor exposição ao sol, dada a dedicação a trabalhos domésticos. No entanto, ao considerar que as mulheres fazem uso de suplementação de vitamina D pelo fato de serem mais acometidas que os homens pela osteoporose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004), assim como frequentam mais os serviços de saúde, submetem-se mais à medicina preventiva que os homens (CHAIMOWICZ, CAMARGOS, 2011). Isso poderia justificar a maior prevalência de deficiência de vitamina nos homens. Uma das limitações deste estudo foi não quantificar os idosos que já faziam uso de suplementação com vitamina D e vale ressaltar que as idosas acompanhadas nos serviços deste estudo também são acompanhadas por ginecologistas e geriatras, onde habitualmente são avaliadas de forma preventiva ou terapêutica quanto à osteoporose. Outro ponto deste estudo que não reflete concordância com a literatura, é a maior proporção de deficiência de

vitamina D na faixa etária menor ou igual a 70 anos, quando o esperado seria uma maior deficiência nos indivíduos mais idosos (LAVIE; LEE; MILANI, 2011).

O alto percentual de idosos com hipertensão arterial sistêmica nesta pesquisa pode estar relacionado à deficiência de vitamina D, por esta ser fator independente para hipertensão (FORMAN et al., 2007; FORMAN; STAMPFER; CURHAN, 2009; HYPPONEN, 2006; NEVES et al. (2012), ainda que no presente estudo não se tenha identificado significância nessa associação, provavelmente por estarem todos os idosos em uso de medicação anti-hipertensiva e serem atendidos em centro de referência para idosos. Esses achados podem contribuir para possíveis evidências de benefício de instituição de terapêutica de reposição de vitamina D para idosos pela possibilidade de fazer com que essa população usufrua os benefícios das propriedades anti-hipertensivas da vitamina D, derivada da supressão do sistema RAA, reduzindo disfunção endotelial, que é o primeiro passo para a formação da placa aterosclerótica (KUNADIAN et al., 2014). Todavia outros mecanismos anti-hipertensivos são exercidos pela vitamina D, como a renoproteção, o efeito anti-inflamatório, a proteção endotelial, a inibição das células musculares lisas, a prevenção do hiperparatireoidismo secundário (AGARWAL; REIS; MICHOS, 2010; KILKKINEN et al., 2009; PILZ et al., 2011).

As condições clínicas apresentadas pelos idosos neste estudo, tais como tabagismo, obesidade, diabetes mellitus tipo II, pontuação compatível com demência, depressão, arritmia cardíaca, doença arterial coronariana, e hipertrofia ventricular esquerda, estiveram relacionadas a maior prevalência de deficiência de vitamina D. A associação entre tabagismo e deficiência de vitamina D, encontrada neste trabalho, encontra-se em concordância com alguns estudos na literatura (BROT; JORGENSEN; SORENSEN, 1999; JANSSEN et al., 2010; PERSSON et al., 2012), relacionados com mecanismos inflamatórios presentes na DPOC (LEMIRE et al., 1985; PENNA, ADORINI, 2000), assim como pelas limitações funcionais e maior sedentarismo que estes pacientes com DPOC apresentam, com menor tempo de exposição solar (BROT; JORGENSEN; SORENSEN, 1999), como também pelo envelhecimento cutâneo acelerado pelo tabagismo, pela disfunção renal e uso de corticoides na DPOC (HOLICK et al., 2007).

A associação entre obesidade e deficiência de vitamina D, encontrada nesta pesquisa, também foi demonstrada em vários estudos (GRIMES; HINDLE; DYER, 1996; JORDE et al., 2010; LIU et al., 2016; VOGT et al., 2016), provavelmente por

mecanismo inflamatório com liberação de adipocinas e citocinas inflamatórias (BURTON et al., 2002; VILARRASA et al., 2010), que foram demonstradas serem preditoras de deficiência de vitamina D em idosos (DING et al., 2010), salientando-se o papel desta na regulação da adipogênese (BURTON et al., 2002). Vale salientar que os idosos obesos, por apresentarem maior dificuldade de locomoção, se expõem menos ao sol, tem menor síntese hepática de vitamina D<sub>3</sub> e maior captação desta pelos depósitos de gordura corporais e desta forma possuem menores níveis séricos de 25 hidroxivitamina D (WORTSMAN et al., 2000).

No tocante à associação entre a deficiência de vitamina D com diabetes encontrada no presente estudo, esta foi amplamente avaliada por vários autores (GRADINARU et al., 2012; KULOĞLU et al., 2013; PITTAS et al., 2007a), que demonstraram a hipovitaminose D tendo alta prevalência entre os diabéticos com aterosclerose de carótidas (TARGHER et al., 2006), resistência insulínica comprovada no NHANES III (SGRAGG; SOWERS; BELL, 2004; MARTINS et al., 2007), associada com obesidade (HYPPONEN, 2006; RASKA et al., 2016), assim como demonstrado que o risco de diabetes tipo II pode ser reduzido em 41% se níveis de 25(OH) D forem suficientes.

O achado da associação entre deficiência de vitamina D e declínio cognitivo, avaliado pelo Miniexame do Estado Mental deste estudo foi similar aos relatados nos três trabalhos de Llewellyn, Langa e Lang (2009, 2010, 2011), assim como revelado por outros autores (ANNWEILLER et al., 2012; BALION et al., 2012; PRZYBELSKI; BINKLEY, 2007), com a vitamina D sendo considerada um hormônio neuroesteróide essencial na função de regulação e proteção cerebral, contra o declínio cognitivo e demência de Alzheimer (BUELL, DAWSON-HUGHES, 2008; KEENEY, BUTTERFIELD, 2015).

A depressão, considerada um fator de risco cardiovascular, aumentando em duas vezes o risco de IAM e até 2,5 o de morbi-mortalidade cardiovascular (LETT et al., 2004) foi correlacionada nesta pesquisa com deficiência de vitamina D, estando de acordo com trabalhos na literatura que encontraram associação entre níveis de vitamina D e depressão (ARMSTRONG et al., 2007; HOOGENDIJK et al., 2008; JORDE et al., 2006; WILKINS et al., 2006). Os achados de Yeshokumar et al. (2015) ao demonstrarem as ações dessa vitamina no sistema nervoso central, bem como a metanálise realizada por Spedding (2014) demonstrando associação positiva entre depressão e deficiência de vitamina D, indica que a suplementação vitamínica pode

promover melhora significativa desse transtorno e mais recentemente, com estudo realizado em professoras na Malásia, onde houve alta prevalência de deficiência de vitamina D, com baixos níveis desta vitamina significativamente associados com depressão e pior qualidade de vida (MOY et al., 2016).

A literatura refere associação entre hipovitaminose D e arritmia cardíaca, principalmente a FA, cujos dados foram confirmados na presente pesquisa (CHEN et al., 2014; DEMIR; UYAN; MELEK, 2014; FROST et al., 2002; HANAFY; CHANG, 2014; MURPHY et al., 2004; RIENSTRA et al., 2011; THOMPSON et al., 2015; VITEZOVA et al., 2015), sendo descritos vários mecanismos para explicar esta associação, tais como a regulação negativa do calcitriol sobre o SRAA, reduzindo o estresse oxidativo e inflamação (LAPPERGAD et al., 2013), e consequente diminuição das espécies reativas de oxigênio (LI, 2003) e prolongamento do potencial de ação através de seu papel na regulação do metabolismo do cálcio (HANAFY; CHANG, 2014). No entanto, outros estudos (QUALYYUM et al., 2012; RIENSTRA et al., 2011; SMITH et al., 2011), realizados, segundo Thompson et al. (2015), com erros de metodologia, não encontraram associação entre baixos níveis de vitamina D e FA, e mais recentemente o de Vitezova et al. (2015), baseado na coorte prospectiva do *Rotterdam Study*, avaliando idosos, com seguimento de 12 anos, também não encontrou esta associação.

A doença arterial coronariana em associação com a deficiência de vitamina D encontrada neste estudo, foi abordada em muitos trabalhos, como o grande estudo prospectivo do HPFS (GIOVANNUCCI et al., 2008) e em outros como o *Framingham Offspring Prospective Study* (WANG et al., 2008), *Cardiovascular Health Study* (KESTENBAUM et al., 2011), *Augsburg Case-Cohort Study* (KARAKAS et al., 2013) revelaram associação inversa entre níveis de vitamina D e DAC. O calcitriol atuando na regulação da microcirculação coronariana, melhora o fluxo coronariano (CAPITANIO et al., 2013), assim como a vitamina D foi demonstrada como sendo marcador preditivo para eventos coronarianos (KARAKAS et al., 2013) e associada com aterosclerose coronariana subclínica (SATILMIS et al., 2015). Baixos níveis de vitamina D estão relacionados à inflamação, alto escore de cálcio coronariano, aumento do volume médio das plaquetas e aumento da rigidez arterial vascular (KUNADIAN et al., 2014) e este mecanismo inflamatório induzido pela deficiência de vitamina D leva ao estresse oxidativo e liberação de citocinas pró-inflamatórias causando ativação de plaquetas e liberação pela medula, de plaquetas imaturas,

aumentadas de volume e ativadas, com maior velocidade de agregação com colágeno, altos níveis de tromboxano A<sub>2</sub>, favorecendo maior expressão das glicoproteínas Ib e IIb/IIIa, levando ao maior risco de DAC (CURE et al., 2014).

Quanto ao percentual de idosos com pior função sistólica ventricular esquerda ou com hipertrofia ventricular esquerda associadas à deficiência de vitamina D, no presente estudo, foi demonstrada esta correlação com dados da literatura (FALL et al., 2012; NEVES et al., 2012; OZ et al., 2013). Considerada de etiopatogenia multifatorial, principalmente relacionada à hipertensão arterial sistêmica, a HVE (NADRUZ, FRANCHINI, 2001) é fator de risco independente para a insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular (DE SIMONE et al., 2008), foi encontrada associada à deficiência de vitamina D nesta pesquisa, em concordância com a literatura, que relata os mecanismos fisiopatológicos pelos quais o calcitriol atua na hipertrofia ventricular esquerda, revertendo-a, através da estimulação do VDR, aumentando a secreção de insulina e redução dos níveis glicêmicos (FAN et al., 2015). O calcitriol, através do seu receptor VDR atua inibindo o SRAA e reduzindo a HVE (LI, 2003; XIANG et al., 2005a), da mesma forma que age regulando a proliferação, morfologia e crescimento dos cardiomiócitos, e reduz a expressão do Fator Atrial Natriurético e aumenta a expressão e localização nuclear do VDR nestas células (MANCUSO, 2008; ZITTERMANN; LOEFER, 2008).

O calcitriol exerce seu papel anti-inflamatório na HVE, reduzindo a IL-2, TNF alfa, Interferon gama, linfócitos TH1 (HELMING et al., 2005) e também reduzindo a expressão do RNA mensageiro do TNF-alfa e NF-kapabeta (AL-RASHEED et al., 2015), estimulando os TIMPs, impedindo a degradação excessiva da matriz extracelular podendo prevenir a evolução para IC (RAHMAN et al., 2007; POLYAKOVA et al., 2011), como também através dos polimorfismos do seu receptor VDR tipo BSMI, que foram relacionados à HVE (SANTORO et al., 2014).

O aumento do risco de insuficiência cardíaca, neste estudo, esteve presente em mais da metade dos idosos e foi significativamente associado com deficiência de vitamina D (aumentando em 12,2 vezes o risco de insuficiência cardíaca) por prováveis mecanismos inflamatórios, além dos mecanismos já mencionados neste estudo quanto à HVE. No entanto, concentrações adequadas de vitamina D podem suprimir a resposta inflamatória pela inibição da via da prostaglandina e cicloxigenase; por superestímulo de citocinas anti-inflamatórias; redução de citocinas induzidas por expressão de moléculas de adesão; redução das metaloproteinasas

da matriz extracelular; inibindo a liberação do fator pró-inflamatório NF-kappa beta, que está relacionado à disfunção endotelial (FERDER et al., 2013; KUNADIAN et al., 2014). O calcitriol atua estimulando os inibidores das metaloproteinases da matriz extracelular (TIMPs), impedindo a degradação excessiva da matriz extracelular pelas metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs), principalmente as MMP-2 e MMP-9 e a consequente remodelação progressiva ventricular, dilatação e insuficiência cardíaca (POLYAKOVA et al., 2011). Outro mecanismo inflamatório pelo qual a deficiência de vitamina D atua aumentando o risco de insuficiência cardíaca é reduzindo as células Treg e aumentando Th17 (MA et al., 2015).

O risco de insuficiência cardíaca, neste estudo também esteve associado de forma significativa, na análise bivariada, além da deficiência de vitamina D, ao sexo masculino, à faixa etária igual ou acima de 70 anos, à baixa escolaridade, à demência, à obesidade e à arritmia cardíaca. Vale ressaltar que o sexo e as variáveis clínicas como demência, obesidade e arritmia cardíaca também estiveram associadas de modo significativo com deficiência de vitamina D. Na análise multivariada, além da deficiência de vitamina D, o risco de insuficiência cardíaca esteve apenas associado ao sexo masculino, à obesidade e à arritmia cardíaca.

O alto risco de insuficiência cardíaca apresentados pelos homens neste trabalho, que foi confirmado após análise multivariada, está em conformidade com a literatura (CHEN et al., 1999), também ressaltando que esta variável esteve significativamente associada à deficiência de vitamina D, em relação às mulheres. De igual importância neste contexto do risco de insuficiência cardíaca mais elevado no sexo masculino, é a elevada associação de andropausa com a deficiência de vitamina D, podendo justificar este alto risco, considerando-se a relação positiva entre a vitamina D e níveis de testosterona, como mencionada na literatura (KINUTA et al., 2000; LEE et al., 2012), assim como melhora dos níveis de testosterona com a suplementação com vitamina D (NIMPTSCH et al., 2012) e principalmente pelo efeito protetor que a testosterona exerce no miocárdio, melhorando a capacidade funcional em pacientes com IC crônica (TOMA et al., 2012) e reduzindo o risco de doença cardíaca (CORONA et al., 2014; MORGENTALER et al., 2015; SHARMA et al., 2015) e de mortalidade (MORGENTALER et al., 2015; SHARMA et al., 2015). Desta forma, os idosos do sexo masculino no presente estudo estão associados de forma significativa com maior risco de deficiência de vitamina D, de insuficiência cardíaca e com maior prevalência de andropausa.

Em relação à associação entre o risco de insuficiência cardíaca maior na faixa etária igual ou maior que 70 anos, encontrada na análise bivariada neste estudo, também está de acordo com os dados descritos na literatura, onde a prevalência de insuficiência cardíaca aumenta com o progredir dos anos e é maior para aqueles com idade maior ou igual a 75 anos (MOSTERD, HOES, 2007; REDFIELD et al., 2003).

O menor grau de escolaridade dos idosos nesta pesquisa esteve associado, na análise bivariada, a maior risco de insuficiência cardíaca, dados estes que estão de acordo com os estudos que correlacionam HVE com graus de escolaridade, os quais apontaram que as pessoas com menor grau de escolaridade apresentavam maior risco de HVE, apesar destes estudos não possuírem desenho específico para a população idosa e estarem mais relacionados às baixas condições socioeconômicas e maior estresse psicossocial (MARTINS et al., 2010; RODRIGUEZ et al., 2004), assim como baixa escolaridade associada a maior risco de doenças cardiovasculares e mortalidade (MORTON et al., 2016), como também associada a pior capacidade física e mental, pelo censo americano publicado em 2014 (WAN, LARSEN, 2014). No entanto, na análise multivariada, não houve associação entre grau de escolaridade e risco de insuficiência cardíaca no presente estudo.

Quanto ao maior risco de insuficiência cardíaca associada à pontuação compatível com demência, há respaldo na literatura relatando pior desempenho da memória em pacientes com insuficiência cardíaca, em relação aos indivíduos saudáveis (CHOU et al., 2014; PIMENTA et al., 2013), ressaltando-se também, como demonstrado neste trabalho, que a maioria desses pacientes com pontuação compatível com demência, também apresentam deficiência de vitamina D, a qual tem um papel de neuroproteção (BUELL, DAWSON-HUGHES, 2008; KEENEY, BUTTERFIELD, 2015) e miocardioproteção (PANDIT et al., 2014; POLYAKOVA et al., 2010; ZITTERMANN, 2008). No entanto, ao se avaliar no modo multivariado esta associação entre insuficiência cardíaca e demência não teve significância estatística.

Na avaliação dos idosos deste estudo, a associação entre insuficiência cardíaca e obesidade demonstrou-se significativa tanto na análise bivariada quanto na multivariada, revelando concordância com dados da literatura (PATEL et al., 2016; RUSSO et al., 2016; WANNAMETHEE et al., 2011), com a obesidade sendo considerada fator de risco para insuficiência cardíaca (KENCHIAH et al., 2002),

como também associada de modo significativo com deficiência de vitamina D, que também aumentou o risco para insuficiência cardíaca. Entretanto, estudos tem revelado que a obesidade, apesar de aumentar o risco para insuficiência cardíaca, não confere maior risco de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca, e sim pode propiciar um melhor prognóstico, sendo isto caracterizado como o paradoxo da obesidade (HOWICH et al., 2001; LOPRINZI, 2016; PIEPOLI et al., 2016).

Com referência à análise da associação entre arritmia cardíaca e aumento do risco de insuficiência cardíaca nos idosos, o atual estudo demonstrou forte associação em ambas análises bivariada e multivariada, achados estes relatados pela literatura, onde as taquiarritmias supraventriculares tem alta prevalência na IC, principalmente a FA, que é a arritmia tratável mais frequente, conferindo pior prognóstico a longo prazo (JESSUP et al., 2009; QASEEM ; SNOW; SHEKELLE, 2008), tendo como característica a maior prevalência com o envelhecimento e aumentando o risco de IC e mortalidade (MIYASAKA et al., 2006; PATEL et al., 2014).

Em relação às arritmias ventriculares, consideradas marcadores independentes de morte súbita cardíaca, estão associadas ao grau de disfunção ventricular esquerda (SINGH, 2002), como também são fatores preditivos independentes, junto com a insuficiência cardíaca, de maior mortalidade hospitalar em idosos octagenários submetidos à intervenção coronariana percutânea após sofrerem infarto agudo do miocárdio (IPEK et al., 2016). As arritmias ventriculares podem ser reduzidas de forma significativa após terapia otimizada da insuficiência cardíaca (GOD et al., 2008), no entanto os melhores resultados para abordagem terapêutica dessas arritmias naqueles pacientes com insuficiência cardíaca em estágio avançado, relatados na literatura são obtidos com a terapia de ressincronização cardíaca (BRISTOW et al., 2004; CLELAND et al., 2005; YONG et al., 2003), reduzindo a mortalidade e a primeira internação hospitalar e quando combinada com o desfibrilador implantável mostrou reduzir significativamente a mortalidade (BRISTOW et al., 2004).

As doenças cardiovasculares em idosos têm sido consideradas um desafio para a saúde pública, sendo causas de alta mortalidade nessa população, apesar da maior divulgação do envelhecimento saudável, mesmo em países desenvolvidos. Daí a importância do desenvolvimento de pesquisas para identificação de possíveis

causas de risco cardiovascular, às quais poderiam ser direcionadas políticas e ações de saúde pública e, dentre tais pesquisas, a deficiência da vitamina D. No presente estudo, mais da metade dos idosos (67,2%) esteve submetida a um alto risco cardiovascular, expresso pelo escore *New Sheffield*. Este alto risco cardiovascular detectado nos idosos esteve significativamente associado à deficiência de vitamina D, com esta aumentando (em 4,5 vezes) o risco cardiovascular. A vitamina D exerce os seus efeitos cardiovasculares, reduzindo a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e conseqüentemente baixando a pressão arterial, e tendo um papel anti-inflamatório, antiproliferativo, anti-hipertrofico, antifibrótico, antidiabético, antitrombótico, causando uma modulação benéfica nos clássicos fatores de risco cardiovasculares (AGGARWAL; REIS; MICHOS, 2010; HYPONEN et al., 2008; KUNADIAN et al., 2014; OZ et al., 2013) daí a provável justificativa para a associação entre seus baixos níveis séricos com o alto risco cardiovascular encontrada neste estudo.

Outra associação detectada nesta pesquisa de forma significativa com alto risco cardiovascular foi a baixa escolaridade, estando de acordo com os trabalhos publicados na literatura, associada com aumento do risco cardiovascular, como no estudo transversal em distrito português com 1.148 pessoas assintomáticas (MACÁRIO, 2012) e com maior risco de doenças cardiovasculares e mortalidade (DI CHIARA, et al., 2015; MORTON et al., 2016).

O alto risco cardiovascular entre os idosos, nesta pesquisa, também esteve significativamente associado à pontuação compatível com depressão moderada ou grave, como relatada em evidências na literatura (LETT et al., 2004; MALYSZCZAK, RYMASZEWSKA, 2016; MAVRIDES, NEMEROFF, 2013), como no estudo SMART-Medea [*Second Manifestations of ARterial disease - Memory, depression and aging (SMART-Medea) study*], (KOOISTRA et al., 2016). Esta associação entre depressão e alto risco cardiovascular pode ser justificada pelo fato de que, no presente estudo, como mencionado anteriormente, a depressão entre os idosos esteve associada de modo significativo com níveis baixos de vitamina D, sendo esta associação amplamente relatada na literatura (ARMSTRONG et al., 2007; HOOGENDIJK et al., 2008; JORDE et al., 2006; MOY et al., 2016; WILKINS et al., 2006; YESHOKUMAR et al., 2015).

A obesidade esteve significativamente associada com alto risco cardiovascular na presente pesquisa, triplicando este risco. Este resultado também

encontra-se em conformidade com as evidências na literatura (BLAIR et al., 1984; DENKE; SEMPOS; GRUNDY, 1993; STERN, HAFFNER, 1986), relacionada com espessamento médio-intimal carotídeo e aumento do risco para AVC isquêmico (QU, B.; QU, T., 2015) e aumento do risco para DAC (MAMUDU et al., 2016).

Pelos resultados expostos no presente estudo, os idosos com deficiência/insuficiência de vitamina D estiveram fortemente associados com aumento dos riscos cardiovascular e de insuficiência cardíaca. Vale salientar que houve uma associação entre ambos os riscos ( $p$ -valor  $< 0,001$ ). Ao considerar os altos percentuais de idosos expostos a risco aumentado de insuficiência cardíaca, bem como com alto risco cardiovascular, a identificação de mais da metade dos idosos com insuficiência/deficiência de vitamina D assume maior importância na investigação clínica de rotina dos níveis séricos de vitamina D, com intenção de prevenção destes riscos. A afirmação é pertinente quando se verificam resultados de pesquisas como o *Third National and Nutricional Examination Survey* (NHANES) (ZIPES; WELLENS, 1998), comprovando associação inversa independente entre níveis de vitamina D e morte por causas cardiovasculares e não cardiovasculares; o *Invecchiare in Chianti, Aging in the Chianti Area* (InCHIANTI) (KUTLAY et al., 2014) que reforçou a evidência de significativa associação entre deficiência de vitamina D e maior risco de morte por doença cardiovascular e por todas as causas ( $p < 0,0001$ ).

Weyland, Grant e Howie-Esquivel et al. (2014) se propuseram a fazer uma busca na literatura por evidências de uma associação causal entre os baixos níveis de vitamina D e o aumento do risco de doenças cardiovasculares, à luz de critérios de Hill e encontraram que todos os critérios de Hill relevantes para uma associação causal em um sistema biológico foram satisfeitos, para indicar que a deficiência de vitamina é um fator de risco para as doenças cardiovasculares.

O ponto forte deste estudo foi a reduzida perda de dados por ausência de registro nos prontuários, assim como o emprego de grande gama de exames complementares, investigando vários aspectos das condições de saúde dos idosos, bem como possibilitando avaliar o envelhecimento cardiológico para guiar a conduta terapêutica.

Todos os pacientes desta pesquisa submeteram-se à ecodopplercardiografia e as alterações de hipertrofia ventricular esquerda e redução da função VE, vistas por este método, estiveram associadas à deficiência de vitamina D, demonstrando a importância deste exame, em virtude das alterações da estrutura e da função

cardíaca em idosos usualmente serem subclínicas, as quais frequentemente precedem o desenvolvimento da insuficiência cardíaca. Desta forma, o ecodopplercardiograma bidimensional é ferramenta fundamental para identificar causas de insuficiência cardíaca, prognóstico e orientação no seu manejo terapêutico (KALOGEROPOULOS et al., 2012).

Embora o número de idosos com hipotireoidismo tenha sido baixo, esta pesquisa hormonal é relevante, pois o *American College of Cardiology*, juntamente com o *American Heart Association* procederam a metanálises com seis coortes incluindo 25.390 idosos dos Estados Unidos da América e da Europa, acompanhados por oito anos, com o objetivo de determinar a associação entre alterações tireoidianas subclínicas e risco de insuficiência cardíaca, independentemente da presença de outros fatores clássicos de risco. Ao comprovarem que níveis de hormônio tireoestimulante maiores que 10,0 mUI/L ou menores que 0,10 mUI/L aumentavam o risco de insuficiência cardíaca, recomendaram a inclusão dessa dosagem em idosos, dada a alta prevalência de disfunções tireoidianas subclínicas (GENCER et al., 2012).

Com base nas evidências apresentadas no presente estudo, respaldadas na literatura, pode-se afirmar que o alto percentual de idosos com deficiência de vitamina D e suas consequências de aumento dos riscos de insuficiência cardíaca e risco cardiovascular, sugere que sejam implantadas recomendações de dosagens desta vitamina especialmente nos serviços de atenção básica à saúde. A facilidade de quantificação de vitamina D, o baixo custo de sua suplementação e a possibilidade de prevenir e tratar as doenças cardiovasculares parecem apontar para a necessidade de maior quantidade de estudos de suplementação com vitamina D em coorte prospectiva, para que a conduta de suplementação seja implantada com uma base de evidências sólidas.

## 6.11 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

Dentre as limitações deste estudo destaca-se a natureza transversal impossibilitando estabelecimento de relações de causalidade, assim como o fato de ter sido realizado através de análises de prontuários, por não conter informações mais detalhadas como prática de exercícios físicos, quantificação dos pacientes que faziam uso de suplementação com vitamina D. No entanto, essa limitação foi

reduzida devido à coleta dos dados ter sido feita em locais especializados para atendimento a idosos, mantendo uma rotina investigatória ampla e sistematizada, com melhores condições de avaliação de risco cardiovascular. Também não foi possível a identificação de densitometria óssea em todos os prontuários dos pacientes desta pesquisa, não podendo ser quantificada a presença de osteoporose nos idosos.

Outra limitação da presente pesquisa foi a não quantificação da disfunção diastólica do VE nos idosos, por ser uma alteração muito frequente. Essa omissão foi motivada pelo emprego de escala avaliativa de risco de insuficiência cardíaca e, portanto, de todos os fatores que a integram. No Escore ABC, a quantificação de disfunção diastólica não é considerada para pontuação (BUTLER et al., 2008).

## 7 CONCLUSÃO

A população de idosos da presente pesquisa, com média de 71 anos, foi caracterizada, do ponto de vista sociodemográfico, por apresentar maior prevalência do sexo feminino, por serem casados ou em união estável, pertencentes à classe C e com baixa escolaridade. Estes idosos estiveram predominantemente expostos aos fatores de risco cardiovascular como hipertensão arterial sistêmica, sobrepeso e obesidade, com maiores índices cintura quadril, dislipidemia, sendo no sexo masculino a andropausa destacando-se com alta prevalência. A doença arterial coronariana, arritmia cardíaca e a hipertrofia do ventrículo esquerdo ou redução da fração de ejeção ventricular esquerda estiveram presentes em torno de um terço dos idosos deste estudo.

Foi detectada alta prevalência de hipovitaminose D, com predomínio de deficiência de vitamina D nesta população de idosos, resultados estes que estiveram significativamente associados, nesta pesquisa, ao sexo masculino e à faixa etária  $\leq$  70 anos, do mesmo modo associados aos fatores de risco cardiovascular, tais como tabagismo, à obesidade, ao diabetes mellitus tipo II, à demência, depressão, arritmia cardíaca e, principalmente, com forte associação com doença arterial coronariana e hipertrofia ou redução da função ventricular esquerda.

O risco de insuficiência cardíaca esteve presente em mais da metade dos idosos desta pesquisa e esteve associado fortemente à deficiência de vitamina D, além da associação com sexo masculino, provavelmente pela alta prevalência de andropausa entre estes idosos, com obesidade, caracterizada como fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e arritmia cardíaca, a qual confere pior prognóstico na insuficiência cardíaca, assim como marcador independente de morte súbita cardíaca e associada com disfunção ventricular esquerda mais grave.

O alto risco cardiovascular calculado pelo escore Sheffield esteve presente em 67,2% dos idosos pesquisados em pauta e fortemente associado à deficiência de vitamina D, à baixa escolaridade, à depressão e à obesidade. É importante ressaltar, neste estudo, a presença da significativa associação entre os riscos cardiovascular e de insuficiência cardíaca.

Nesta pesquisa pode-se comprovar a existência de associação entre deficiência de vitamina D e aumento dos riscos cardiovascular e de insuficiência

cardíaca nos idosos atendidos no NAI e ambulatório de cardiologia, ambos da UFPE.

## 7.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dados observacionais sustentam a relação entre os níveis de vitamina D e doenças cardiovasculares e, portanto, a deficiência de vitamina D pode ser considerada um marcador de risco cardiovascular. Grandes estudos aleatórios controlados são necessários para a criação de protocolos para estabelecer quais níveis ótimos de 25-Hidroxitamina D são recomendáveis para manter um perfil saudável em pacientes com doença cardiovascular. Esta manutenção de um nível sérico ideal de vitamina D é de fundamental importância, não apenas pela regulação do equilíbrio do cálcio, mas também para diminuir o risco cardiovascular, no controle da pressão arterial sistêmica, inibindo a progressão da aterosclerose e consequentemente prevenção da doença arterial coronariana e doença arterial periférica, como agente neuroprotetor na prevenção de AVC, demência e depressão e controlando os elementos constituintes da síndrome metabólica.

As evidências apresentadas no presente estudo, respaldadas na literatura, podem ser relevantes para a atenção primária à saúde, considerando a alta prevalência de deficiência de vitamina D, na população idosa, como também sendo uma condição tratável com a suplementação de baixo custo. A suplementação com a vitamina D pode ser combinada com anti-hipertensivos ou antidiabéticos, como um simples agente profilático de morbidades cardiovasculares, especialmente no idoso, onde mesmo pequenos ganhos em prevenção são importantes do ponto de vista de saúde pública.

Estas ações podem ser muito importantes na orientação de políticas de saúde pública, considerando a alta prevalência de deficiência de vitamina D e envelhecimento da população. Os benefícios desta abordagem em termos de saúde pública quanto à avaliação e tratamento com a vitamina D podem refletir provavelmente na redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS

- ABRAMOVITCH, S.; DAHAN-BACHAR, L.; SHARVIT E, et al. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. **Gut**, London, v. 60, p. 1728–1737, 2011.
- ABRAMSON, J. L. et al. O consumo moderado de álcool e risco de insuficiência cardíaca entre pessoas mais velhas. **JAMA**, Rio de Janeiro, v. 285, p. 1971-1977, 2001.
- ADRAGÃO, T. et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, Oxford, v. 19, p. 1480-1488, 2004.
- \_\_\_\_\_. Low bone volume-a risk factor for coronary calcifications in hemodialysis patients. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, Washington, v. 4, p. 450-455, 2009a.
- \_\_\_\_\_. A plain X-ray vascular calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, Oxford, v. 24, n. 3, p. 997-1002, 2009b.
- AFSHARI, L.; AMANI, R. The relation between sérum vitamin D levels and body antioxidante status in ischemic stroke patients: a case-control study. **Adv. Biomed. Res.**, [S. l.], v. 4, n. 213, Sep. 2015.
- AFZAL, S.; BOJESEN, S. E.; NORDESTGAARD, B. G. Low plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of tobacco-related cancer. **Clin. Chem.**, New York, v. 59, n. 5, p. 771-780, May. 2013.
- AGBAHT, K. et al. Obesity with and without metabolic syndrome: do vitamin D and thyroid autoimmunity have a role? **Diabetes Res. Clin. Pract.**, Amsterdam, v. 106, n. 1, p. 27-34, Oct. 2014.
- AGARWAL, R. et al. Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate. **Kidney Int.**, New York, v. 80, p. 1073-9, 2011.
- AGGARWAL, N.; REIS, J. P.; MICHOS, E. D. Vitamin D deficiency and its implications on cardio vascular disease. **Current Cardiovascular Risk Reports**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 68-75, 2010.
- AHMED, N. et al. Low serum levels of 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng / ml) are associated with myositis, myalgia reversible in patients treated with statins. **Transl Res.**, New York, v. 153, p. 11-6, 2009.
- AIMMINGS, J. L.; MENDEZ, M. F. Doença de Alzheimer e outros distúrbios da cognição. In: CECIL, R. L.; GOODMAN, L.; AUSIELLO, D. **Tratado de medicina interna**. 22. ed. São Paulo: Elsevier, 2005. p. 2636.

AISTRUP, G. L. et al. Biphasic changes in cardiac excitation-contraction coupling early in chronic alcohol exposure. **Am. J. Physiol, Heart Circ. Physiol.**, Bethesda, v. 291, n. 3, p. 1047-1057, 2006.

AKOUDAD, S. et al. Cerebral microbleeds are associated with an increased risk of stroke: the Rotterdam study. **Circulation**, Baltimore, v. 132, n. 6, p. 509-516, Aug. 2015.

ALBORZI, P. et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. **Hypertension**, Dallas, v. 52, n. 2, p. 249-55, Aug. 2008.

ALEGRET, J. M. et al. The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation. **Eur. J. Clin. Invest.**, Berlin, v. 43, p. 324-331, 2013.

ALEXANDRE, A. S. **Avaliação da capacidade de identificação do alto risco cardiovascular pelos algoritmos clínicos, marcadores da atividade inflamatória sistêmica, ultrassonografia de carótida e escore de cálcio estimado pela tomografia computadorizada em pacientes admitidos com infarto do miocárdio.** 2010. 49 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2010.

ALMEIDA, E. D. et al. Diferenças clínicas entre subtipos de fibrilação atrial e flutter: registro transversal de 407 pacientes. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 105, n. 1, jul. 2015.

AL-RASHEED, N. M. et al. Vitamin D attenuates pro-inflammatory TNF- $\alpha$  cytokine expression by inhibiting NF- $\kappa$ B/p65 signaling in hypertrophied rat hearts. **J. Physiol. Biochem.**, Pamplona, v. 71, n. 2, p. 289-299, Jun. 2015.

ALVAREZ, J. et al. Abdominal aneurism screening in Primary Care. **Semergen**, Barcelona, v. 21, p.1138-1359, Apr. 2016

ALVAREZ, J. A. Efeitos de doses elevadas de colecalciferol sobre marcadores séricos de inflamação e imunidade em pacientes com doença renal crônica precoce. **Eur. J. Clin. Nutr.**, London, v. 67, p. 264-269, 2013.

ALVAREZ, J. A. et al. Altas doses de colecalciferol reduz hormônio da paratireóide em pacientes com doença renal crônica precoce: um piloto, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 96, p. 672-9, 2012.

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL; BRITISH UNITED PROVIDENT ASSOCIATION. **La demencia en América: el coste y la prevalencia del alzheimer y otros tipos de demencia.** [S. l.: s. n.], 2013.

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY CONSENSUS STATEMENT. **Vitamin D for prevention of falls and their consequences in older adults year of publication: 2013-2014.** [S. l.]: American Geriatrics Society Language: Clinical Guidelines & Recommendations Number of Resources, 2014.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Heart disease and stroke statistics 2009 update**. Dallas, 2009.

AMINO, N. et al. Autoimmunity and hypothyroidism. **Baillière's Clin. Endocrinol. Metabolism.**, London, v. 2, n. 3, p. 591-617, Aug. 1988.

ANDERSON, J. L. et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. **Am. J. Cardiol.**, New York, v. 106, n. 7, p. 963-968, Oct. 2010.

ANDERSON, K. M. et al. Cardiovascular-disease risk profiles. **Am. Heart J.**, St. Louis, v. 121, n. 1, p. 293-298, 1991.

ANDRESS, D. L. Treatment with vitamin D in chronic kidney disease. **Dial. Semin.**, v. 18, p. 315-321, 2005.

ANNWEILER, C. et al. Vitamin D and white matter abnormalities in older adults: a cross-sectional neuroimaging study. **Eur. J. Neurol.**, Oxford, v. 21, n. 12, p. 1436-95, Dec. 2014.

\_\_\_\_\_. Vitamin D insufficiency and mild cognitive impairment: cross-sectional association. **Eur. J. Neurol.**, Oxford, v. 19, n. 7, p. 1023-1029, Jul. 2012.

ANTICO, A. et al. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? **Autoimmun. Rev.**, Amsterdam, v. 12, n. 2, p. 127-36, Dec. 2012.

ARAD, Y. et al. Serum concentration of calcium, 1, 25 Vitamin D and parathyroid hormone are not correlated with coronary calcifications: an electron beam computed tomography study. **Coron Atery Disease**, [S. l.], v. 9, n. 8, p. 513-8, 1998.

ARAUJO, A. B. et al. The prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates of aging study male from Massachusetts. **J Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 89, p. 5920-6, 2004.

ARAÚJO, A. C.; LOTUFO NETO, F. A. Nova classificação americana para os transtornos mentais – o DSM-5. **Rev. Bras. Ter. Comp. Cogn.**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 67-82, 2014.

ARMSTRONG, D. J. et al. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. **Clin. Reumatol.**, [S. l.], v. 26, n. 4, p. 551-4, Apr. 2007.

ARNSON, Y. et al. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review. **Clin. Rev. Allergy Immunol.**, Totowa, v. 45, n. 2, p. 236-47, Oct. 2013.

ARTAZA, J. N.; MEHROTRA, R.; NORRIS, K. C. Vitamin D and the cardiovascular system. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, Washington, v. 4, p. 1515-22, 2009.

ARTAZA, J. N.; NORRIS, K. C. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. **J. Endocrinol.**, London, v. 200, n. 2, p. 207-21, 2009.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA. **Dados**. Belo Horizonte, 2015.

BAAS, D. et al. Rat oligodendrocytes express the vitamin D(3) receptor and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D(3) Glia., New York, v. 31, n. 1, p. 59-68, 2000.

BAE, S. et al. Vitamin D signaling pathway plays an important role in the development of heart failure after myocardial infarction. **J. Appl. Physiol.**, Washington, v. 114, n. 8, p. 979-87, 2013.

BAGNARDI, V. et al. Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis. **J. Epidemiol. Community Health**, London, v. 62, p. 615-9, 2008.

BAHRAMI, H. et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 51, n. 18, p. 1775-83, 2008.

BAIGENT, C. et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration – efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. **Lancet**, London, v. 376, n. 9753, p. 1670-81, 2010.

BALION, C. et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. **Neurology**, New York, v. 79, n. 13, p. 1397-405, Sep. 2012.

BANDEIRA, F. et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 54, n. 2, p. 227-32, 2010.

BARRETO, J. et al. **M. Grupo de estudos de envelhecimento cerebral e demências**. 2. ed. Lisbon: GEECD, 2008.

BECKEMEIER, M. E.; BORA, P. S. Fatty acid ethyl esters: potentially toxic products of myocardial ethanol metabolism. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, New York, v. 30, n. 11, p. 2487-94, 1998.

BELTRAMI, A. P. et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. **Cell**, Cambridge, v. 114, n. 6, p. 763-76, 2003.

BERL, T. et al. 1,25 efeitos dihydroxycholecalciferol em hemodiálise crônica. Um estudo duplo-cego controlado. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 88, p. 774-80, 1978.

BERRY, J. D. et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 366, n. 4, p. 321-9, 2012.

- BEVERIDGE, L. A. et al. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure A Systematic Review and Meta- analysis incorporating individual patients data. **JAMA**, Chicago, v. 175, p. E1-10, 2015.
- BHAN, I. et al. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and human cathelicidin in healthy adults. **J. Allergy Clin. Immunol.**, St. Louis, v. 127, p. 1302-4, 2011.
- BHARATI, S.; LEV, M. The pathologic changes in the conduction system beyond the age of ninety. **Am. Heart J.**, St. Louis, v. 124, n. 2, p. 486-496, Aug. 1992.
- BHASIN, S. et al. The testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society clinical practice guideline. **J. Clin. Endocrinol. metab.**, Philadelphia, v. 95, n. 6, p. 2536-59, 2010.
- BHATIA, R. S. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 355, n. 3, p. 260-9, 2006.
- BIONDI, B.; COOPER, D. S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 29, p. 76-131, 2008.
- BIZBIZ, L. et al. Aging of the vascular wall: serum concentrations of elastin peptides and elastase inhibitors in relation to cardiovascular risk factors. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 131, p. 73-8, 1997.
- BJELAKOVIC, G. et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Oxford, v. 6, n. 7, Jul. 2011.
- BLACK, P. N.; SCRAGG, R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. **Chest**, Park Ridge, v. 128, p. 3792–3798, 2005.
- BLAIR, D. et al. Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v. 119, p. 526-40, 1984.
- BLAND, R. et al. Expression of 25 hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, Oxford, v. 89, v. 1, p. 121-5, 2004.
- BLOCO, G. A. et al. Metabolismo mineral, mortalidade e morbidade em hemodiálise. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, 15, p. 2208-18, 2004.
- BLOMBERG-JENSEN, M. et al. Receptor de vitamina D e vitamina D que metabolizam enzimas são expressos no tracto reprodutivo masculino humano. **Hum. Reprod.**, Oxford, v. 25, p. 1303-11, 2010.
- \_\_\_\_\_. A vitamina D está positivamente associada com a motilidade dos espermatozóides e aumenta intracelular de cálcio em espermatozóides humanos. **Hum. Reprod.**, Oxford, v. 26, p. 1307-17, 2011.

BOCCHI, E. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de insuficiência cardíaca. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 98, n. 1, p. 1-33, 2012.

BODEN, G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. **Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.**, London, v. 18, p. 139-43, 2011.

BORGES, L. S. R.; RESENDE, E. S. Disfunção Coronariana Microvascular. **Int. J. Cardiovasc. Sci.**, [S. l.], v. 28, n. 2, p. 152-159, 2015.

BORISSOVA, A. M et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. **Int. J. Clin. Pract.**, Oxford, v. 57, p. 573-80, 2003.

BOTELLA-CARRETERO, J. I. et al. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. **Clin. Nutr.**, Edinburgh, v. 26, n. 5, p. 573-580, 2007.

BOTINA, H. D. G. et al. Osteoporosis en pacientes con hepatopatías crónicas: una complicación tardía poco conocida. **Rev. Col. Gastroenterol.**, Bogotá, v. 26, n. 4, Oct./Dec. 2011.

BOUCHER, B.J. et al. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. **Diabetologia**, Berlin, v. 38, n. 10, p. 1239-45, Oct. 1995.

BOUILLON, R. Vitamin D as potential baseline therapy for blood pressure control. **Am. J. Hypertens.**, New York, v. 22, p. 816, 2009.

BOUILLON, R. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 29, n. 6, p. 726-76, 2008.

BOUILLON, R.; OKAMURA, W. H.; NORMAN, A. W. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 16, n. 2, p. 200-57, 1995.

BOVET, P.; PACCAUD, F. Cardiovascular Disease and the Changing Face of Global Public Health : A Focus on Low and Middle Income Countries. **Public Health Rev.**, Tel Aviv, v. 33, n. 2, p. 397-415, 2013.

BOYLE, I. T. et al. Calcium control of the in vivo biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3: Nicolaysen's endogenous factor. In: TAYLOR, S. (Ed.). **Endocrinology**. London: Medical Books, 1972. p. 468-76.

BOYLE, I. T.; GRAY, R. W.; DELUCA, H. F. Regulation by calcium of in vivo synthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 21,25- vivo synthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 21,25-dihydroxycholecalciferol. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, Washington, v. 68, p. 2131-4, 1971.

BOZKURT, N. C. et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. **Endocr Pract.**, Jacksonville, v. 19, n. 3, p. 479-84, May/Jun.2013.

BRAAM, L. A. et al. Beneficial effects of wall in postmenopausal women: a follow-up study. **Thromb. Haemost.**, Stuttgart, v. 91, n. 2, p. 373-80, Feb. 2004.

BRAGGION, M. F. Epidemiologia da morte súbita cardíaca no município de Ribeirão Preto: análise através dos casos encaminhados ao serviço de verificação de óbitos. **Rev. Fac. Med.**, Ribeirão Preto, v. 45, n. 2, p. 263-99, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diabetes mellitus**. Brasília, DF, 2013. (Cadernos de Atenção Básica, 36).

\_\_\_\_\_. **Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica - DRC no Sistema Único de Saúde**. Brasília, DF, 2014.

\_\_\_\_\_. **Estatuto do idoso - Série E - Legislação de Saúde**. 2. ed. Brasília, DF, 2009.

\_\_\_\_\_. **Mortalidade entre idosos no Brasil: tendências em 20 anos (1991 a 2010)**: saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. Brasília, DF, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Envelhecimento e saúde da pessoa idosa**. Brasília, DF, 2007. (Série A: Normas e Manuais Técnicos Cadernos de Atenção Básica).

BRASIL. **Lei nº 8.842, de 4 de janeiro de 1994**. Dispõe sobre a política nacional do idoso, cria o Conselho Nacional do Idoso e dá outras providências. Brasília, DF, 1994. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L8842.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8842.htm)>. Acesso em: 20 dez. 2015. il:

BRENTA, G. et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 57, n. 4, p. 265-99, 2013.

BREWER, L. D. et al. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. **J. Neurosci.**, Baltimore, v. 21, n. 1, p. 98-108, 2001.

BRINDLE, P. et al. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. **Heart**, London, v. 92, n. 12, p. 1752-9, 2006.

BRISTOW MR, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 350, p. 2140-50, 2004.

BRONDUM-JACOBSEN, P. et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and

meta-analyses of 18 and 17 studies. **Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.**, [S. I.], v. 32, n. 11, p. 2794-802, Nov. 2012.

BROT, C.; JORGENSEN, N. R.; OH, SORENSEN. A influência do fumo sobre o status da vitamina D e metabolismo do cálcio **Eur. J. Clin. Nutr.**, London, v. 53, p. 920-926, 1999.

BROULIK, P. D.; HORKY, K.; PACOVSKY, V. Effect of parathyroid hormone on plasma renin activity in humans. **Horm. Metabol. Res.**, Stuttgart, v. 18, n. 7, p. 490-2, 1986.

BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 61, p. 777-781, 2003.

BRUMPTON, B. M. et al. Vitamin D and lung function decline in adults with asthma. **Am. J. epidemiol.**, Baltimore, v. 18, Mar. 2016.

BRYSON, C. L. et al. A associação do consumo de álcool e insuficiência cardíaca incidente: o estudo de saúde cardiovascular. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 48, p. 305-11, 2006.

BUCHARLES, S. et al. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. **J. Ren. Nutr.**, [S. I.], v. 22, p. 284-91, 2012.

BUELL, J. S.; DAWSON-HUGHES, B. Vitamin D and neurocognitive impairment: prevention "D" ecline? **Mol. Asp. Med.**, New York, v. 29, p. 415-22, 2008.

BURTON, G. R. et al. Microarray analysis of gene expression during early adipocyte differentiation. **Gene**, Amsterdam, v. 293, p. 21-31, 2002.

BUSTAMANTE, S. E. Z. et al. Instrumentos combinados na avaliação de demência em idosos: resultados preliminares. **Arq. Neuropsiq.** [S. I.], v. 61, n. 3-A, p. 601-606, 2003.

BUTLER, J. et al. Incident heart failure prediction in the elderly: the health ABC heart failure score. **Circ. Heart Fail.**, Hagerstown, v. 1, n. 2, p. 125-33, 2008.

CAMARANO, A. A. Mecanismos de proteção social para a população idosa brasileira. Texto de discussão. Rio de Janeiro: IPEA, 2006.

CAMARANO, A. A. Mulher idosa: suporte familiar ou agente de mudança. **Rev. Est. Avançados**, São Paulo, p. 35-64, 2004.

CAMARANO, A. A.; KANSO, S. Aspectos Socioeconômicos do Envelhecimento Populacional. In: FREITAS, E. V. de et al. **Tratado de geriatria e gerontologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 1601-13.

CANNELL, J. J. et al. Epidemic influenza and vitamin D. **Epidemiol. Infect.**, Cambridge, v. 134, p. 1129-1140, 2006.

- CANNING, M. O. et al. 1-alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)(2)D(3)) hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes. **Eur. J. Endocrinol.**, Oslo, v. 145, n. 3, p. 351-7, 2001.
- CAPITANIO, S. et al. 1,25- Dihydroxy vitamin D and coronary microvascular function. **Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.**, Berlin, v. 40, n. 2, p. 280-9, 2013.
- CAPPOLA, A. R.; LADENSON, P. W. Hypothyroidism and Atherosclerosis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 88, n. 6, p. 2438-2444, Jun. 2003.
- CARDIN, S. et al. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. **Cardiovasc. Res.**, London, v. 60, n. 2, p. 315-25, Nov. 2003.
- CARDÚS, A. et al. Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. **Kidney Int.**, New York, v. 69, n. 8, p. 1377-84, 2006.
- CAREY, R. M.; SIRAGY, H. M. The intrarenal renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. **Trends Endocrinol. Metab.**, New York, v. 14, p. 274–281, 2003.
- CARNERO-PARDO C. ¿Es hora de jubilar al Mini-Mental? **Neurología**, [S. l.], v. 29, n. 8, p. 473-81, Oct. 2013.
- CARTHY, E. P. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. **Hypertension**, Dallas, v. 13, p. 954-9, 1989.
- CARTWRIGHT, M. M.; SMITH, S. M. Increased cell death and reduced neural crest cell numbers in ethanol-exposed embryos: partial basis for the fetal alcohol syndrome phenotype. **Alcohol. Clin. Exp. Res.**, New York, v. 19, n. 2, p. 378-86, 1995.
- CASTELLS, M. A.; FURLANETTO, L. M. Validade do questionário CAGE para rastrear pacientes com dependência ao álcool internados em enfermarias clínicas. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 27, p. 54-7, May. 2005.
- CELANO, R. M. G.; LOSS, S. H.; NOGUEIRA, R. J. N. **Terapia nutricional nas dislipidemias: projeto diretrizes**. Rio de Janeiro: [s. n.], 2010.
- CHAIMOWICZ, F.; CAMARGOS, M. C. S. Envelhecimento e Saúde no Brasil. **Tratado de geriatria e gerontologia**. FREITAS, E. V. de; PY, L. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 74-98.
- CHAN, C. P. et al. Multiple atherosclerosis-related biomarkers associated associated with short-and-long-term mortality after stroke. **Clin. Biochem. Rev.**, Toronto, v. 45, n. 16-17, p. 1308-15, Nov. 2012.
- CHANDRA, P. et al. Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. **Endocr Pract.** 2008 Jan-Feb;14(1):10-7.

CHANG, J.-H. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits the differentiation and migration of T<sub>H</sub>17 cells to protect against experimental autoimmune encephalomyelitis. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 5, n. 9, 2010.

CHEN, D. B.; WANG, L.; WANG, P.H. Insulin-like growth factor I retards apoptotic signaling induced by ethanol in cardiomyocytes. **Life Sci.**, New York, v. 67, n. 14, p. 1683-93, 2000.

CHEN, W. R. et al. Relation of low vitamin D to nonvalvular persistent atrial fibrillation in Chinese patients. **Ann. Noninvasive Electrocardiol.**, Armonk, v. 19, n. 2, p. 166-173, 2014.

CHEN, X. et al. Ca<sup>2+</sup> influx-induced sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> overload causes mitochondrial-dependent apoptosis in ventricular myocytes. **Circ. Res.**, Baltimore, v. 97, n. 10, p. 1009-17, 2005.

CHENG, S. et al. Cardiomyocyte-specific deletion of vitamin D receptor genes result in cardiac hypertrophy". **Circulation**, Baltimore, v. 124, n. 17, 1838-47, Oct. 2011.

CHERUBINI, A. et al. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. **Stroke**, Dallas, v. 31, n. 10, p. 2295-300, Oct. 2000.

\_\_\_\_\_. Vitamin E levels, cognitive impairment and dementia in older persons: the InCHIANTI study. **Neurobiol. Aging.**, New York, v. 26, n. 7, p. 987-94, 2005.

CHIAO, Y. A. et al. Matrix metalloproteinase-9 suppression attenuates myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in rats envelhecimento. **Cardiovasc. Res.**, London, v. 96, n. 3, June. 2012.

CHIU, K. C. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 79, p. 820-5, 2004.

CHOU, C. C.; PRESSLER, S. J.; GIORDANI, B. et al. Predictors of memory performance among Taiwanese postmenopausal women with heart failure. **J. Card. Fail.**, Naperville, v. 20, n. 9, p. 679-88, Sep. 2014.

CHUN, R. F. et al. Vitamin D-binding protein directs monocyte responses to 25-hydroxy- and 1,25-dihydroxyvitamin D. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 95, p. 3368-76, 2010.

CHUNG, P. W. et al. 25-hydroxyvitamin D status is associated with chronic cerebral small vessel disease. **Stroke**, Dallas, v. 46, n. 1, p. 248-51, Jan. 2015.

CIPPITELLI, M.; SANTONI, A. Vitamin D<sub>3</sub>: a transcriptional modulator of the interferon- $\gamma$  gene. **Eur. J. Immunol.**, Weinheim, v. 28, n. 10, p. 3017–3030, 1998.

CLELAND, J. G. F. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 352, p. 1539-49, 2005.

COMPSTON, J. E. et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 34, p. 2359-63, 2008.

CONROY, R. M. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. **Eur. Heart J.**, London, v. 24, n. 11, p. 987-1003, 2003.

COOPER, D. S.; BIONDI, B. Subclinical thyroid disease. **Lancet.**, London, v. 379, n. 9821, p. 1142-1154, Mar. 2012.

CORONA, G. et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. **Expert Opin. Drug Saf.**, [S. I.], v. 13, p. 1327-51, 2014.

COSTET, P. et al. Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor. **J. Biol. Chem.**, Bethesda, v. 275, p. 28240-5, 2000.

COVIC, A.; VORONEANU, L.; GOLDSMITH, D. The effects of vitamin D therapy on left ventricular structure and function – are these the underlying explanations for improved CKD patient survival? **Nephron. Clin. Pract.**, [S. I.], v. 116, p. 187-95, 2010.

CUNHA, R. S. Abordagem terapêutica da rigidez arterial Arterials tiffness therapeutics Roberto de Sá Cunha. **Rev. Bras. Hipertens.**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 3, p. 208-212, 2006.

CURE, M.C. et al. Mean platelet volume and vitamin D level. **Ann. Lab. Med.**, [S. I.], v. 34, n. 2, p. 98-103, 2014.

CURTIS, L. H. et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. **Arch Intern Med.**, Chicago, v. 168. n. 4, p. 418-24, Fev. 2008.

D'AGOSTINO, R. B. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. **Circulation**, Baltimore, v. 117, n. 6, p. 743-53, 2008.

\_\_\_\_\_. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease prediction scores - Results of a multiple ethnic groups investigation. **JAMA**, Chicago, v. 286, n. 2, p. 180-7, 2001.

DANIEL, C. et al. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. **J. Pharmacol. Experimental Therapeutics.**, Baltimore, v. 324, n. 1, p. 23–33, 2008.

DASTANI, Z, RICHARDS, B. It coronary artery calcification at the intersection of Vitamin D and Coronary Artery Disease ? **Arterioscler. Thrombos. Vasc. Biol.**, Dallas, v. 30, p. 2329-2330, 2010.

DAUMAS, A. et al. Association between admission serum 25-Hydroxyvitamin D levels and functional outcome of thrombolized stroke patients. **J. Stroke Cerebrovasc. Dis.**, Philadelphia, v. 25, n. 4, p. 907-13, Apr. 2016.

DAUMAS, A. et al. The relation between serum Vitamin D levels and body antioxidant status in ischemic stroke patients: a case-control study. **Adv. Biomed. Res.**, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 213, Sep. 2015.

DAUTERMAN, K. W. et al. Congestive heart failure with preserved systolic function in a statewide sample of community hospitals. **J. Card. Fail.**, Naperville, v. 7, p. 211-8, 2001.

DAVIES, M. R.; HRUSKA, K. A. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. **Kidney Int.**, New York, v. 60, n. 2, p. 472-9, 2001.

DAWSON, A. Defining risk drinking. **Alcohol Res. Health.**, Rockville, v. 34, n. 2, p. 144-56, 2011.

DAWSON-HUGHES, B. et al. IOF position statement vitamin D recommendations for older adults. **Osteoporos Int.** [S. l.], v. 21, p. 1151, 2010.

DE BOER, I. H. et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 50, p. 69-77, 2007.

DE GENNARO, L. et al. Inflammatory activation and carbohydrate antigen-125 levels in subjects with atrial fibrillation. **Eur. J. Clin. Invest.**, Berlin, v. 42, p. 371-5, 2012.

DE SIMONE, G. et al. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. **Eur. Heart J.**, London, v. 29, p. 741-7, 2008.

DE ZEEUW, D. et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. **Lancet**, London, v. 376, p. 1543-51, 2010.

DEB, D.K. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses high glucose-induced angiotensinogen expression in kidney cells by blocking the NF- $\kappa$ B pathway. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, Bethesda, v. 296, p. 1212-8, 2009.

DEFILIPPIS, A.P. et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 162, n. 4, p. 266-75, 2015.

DEL BRUTTO, O. H. Cerebrovascular correlates of vitamin D deficiency in older adults living near the Equator: result from Atahualpa Project. **Int. J. Stroke**, Oxford, v. 10, n. 8, p. 1301-3, Dec. 2015.

DeLUCA, H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 80, n. 6, p. 1689-96, 2004.

DEMIR, M.; UYAN, U.; MELEK, M. The effects of vitamin D deficiency on atrial fibrillation. **Clin. Appl. Thromb. Hemost.**, New York, v. 20, n. 1, p. 98-103, Jan. 2014.

DENKE, M. A.; SEMPOS, C. T.; GRUNDY, S. M. Excess body weight: an under-recognized contributor to dyslipidemia in white American women. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 154, p. 401-10, 1994.

\_\_\_\_\_. Excess body weight: an under recognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 153, p. 1093-103, 1993.

DEO, D. et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and sudden cardiac death results from the cardiovascular health study. **Hypertension**, Dallas, v. 58, n. 6, p. 1021-8. 2011.

DEVEREUX G, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and early childhood wheezing. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v 85, p. 853-859, 2007.

DHANA, K. et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease in the elderly population. **PLoS One**, São Francisco, v. 11, n. 4, Abr. 2016.

DIAMOND, T. et al. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. **Am. J. Med.**, New York, v. 86, p. 282-8, 1989a.

\_\_\_\_\_. Hepatic osteodystrophy. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 96, p. 213-21, 1989b.

DI CHIARA, T. et al. Association between low education and higher global cardiovascular risk. **J. Clin. Hypertens**, Greenwich, v. 17, n. 5, p. 332-7, May, 2015.

DING, C. et al. Not a simple fat-soluble vitamin: changes in serum 25-(OH)D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults. **J. Intern. Med.**, Oxford, v. 268, p. 501-10, 2010.

DISERTORI, M. et al. Clinical characteristics of patients with asymptomatic recurrences of atrial fibrillation in the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation (GISSI-AF) trial. **Am. Heart J.**, St. Louis, v. 162, p. 382-9, 2011.

DJOUSSE, L. Alcohol Consumption and Heart Failure. **Curr. Atheroscler. Rep.**, Philadelphia, v. 10, n. 2, p. 117-20, Apr. 2008.

DJOUSSE, L. et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 93, n. 6, p. 710-3, 2004.

DJOUSSE, L.; KOCHAR, J.; GAZIANO, J. M. Secular trends of heart failure among US Male physicians. **Am. Heart J.**, St. Louis, v. 154, p. 855-60, 2007.

DJUROVIC, J. et al. Association between FokI, ApaI and TaqI RFLP polymorphisms in VDR gene and Hashimoto's thyroiditis: preliminary data from female patients in Serbia. **Int. J. Immunogenet.**, Oxford, v. 42, n. 3, p. 190-4, Jun. 2015.

DOBBS, R. J. et al. Association of circulating TNF-alpha and IL-6 with ageing and Parkinsonism. **Acta Neurol. Scand.**, Copenhagen, v. 100, p. 34-41, 1999.

DONG, J. et al. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. **Eur. Heart J.**, London, v. 33, n. 23, p. 2980-90, 2012.

DOYLE, F. et al. What predicts depression in cardiac patients: sociodemographic factors, disease severity or theoretical vulnerabilities? **Psychol. Health.**, Chur, v. 26, n. 5, p. 619-34, May. 2011.

DUNCAN, B. B. et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. **Diabetes**, New York, v. 52, p. 1799-805, 2003.

DURK, M. R. et al. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces cerebral amyloid- $\beta$  accumulation and improves cognition in mouse models of Alzheimer's disease. **J Neurosci**, Baltimore, v. 34, n. 21, p. 7091-101, May. 2014.

DUSSO, A. S.; BROWN, A. J.; SLATOPOLSKY, E. Vitamin D. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, Bethesda, v. 289, p. F8-F28, 2005.

ECHIDA, Y. et al. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with chronic kidney disease. **Intern Med**, Tokyo, v. 51, p. 845-50, 2012.

ECKEL, R. H. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 320, n. 16, p. 1060-1068, 1989.

ELLISON, R.C. Importance of pattern of alcohol consumption. **Circulation**, Baltimore, v. 112, p. 3818-9, 2005.

EL-SHEHABI, A. M. et al. Apelin: a potential link between inflammation and cardiovascular disease in end stage renal disease patients. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, Oslo, v. 70, n. 6, p. 421-7, Oct. 2010.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. **Dimensionamento de serviços assistenciais e da gerência de ensino e pesquisa**. Brasília, DF: EBSEH, 2013.

EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur. Heart J.**, London, v. 31, n. 19, p. 2369-429, 2010.

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. **Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure**. [S. l.: s. n.], 2000.

EVANS, A. et al. Patterns of alcohol consumption and cardiovascular risk in northern Ireland and France. **Ann. Epidemiol.**, New York, v. 17, p. S75–S80, 2007.

EYLES, D. W. et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. **J. Chem. Neuroanat.**, Amsterdam, v. 29, n. 1, p. 21-30, 2005.

FAHIMFAR, N. et al. Hadaegh Risk factors for ischemic stroke; the results of nine years of follow-up in a cohort of Iran. **BMC Neurol.**, London, v. 12, p. 117, Oct. 2012.

FALK, R. H. Fibrillation Atria. **N Engl J. Med.**, Boston, v. 344, n. 14, p. 1067-78, 2001.

FALL, T. et al. Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. **European Journal of Heart Failure**, v. 14, n. 9, p. 985-91, 2012.

FAN, Y. et al. Impact of 1, 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> on Left Ventricular Hypertrophy in Type 2 Diabetic Rats. **Chin. Med. Sci. J.**, Beijing, v. 30, n. 2, p. 114-20, Jun. 2015.

FANG, S.; WU, J. Myalgia resolution induced by statin, correcting vitamin D deficiency. **South. Med. J.**, Birmingham, v. 104, p. 380, 2011.

FATOURECHI, V. Subclinical thyroid disease. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, v. 76, n. 4, p. 413-6, Apr. 2001.

FEOLA, M. et al. Plasma BNP and renal failure as prognostic factors of mid-term clinical outcome in congestive heart failure patients. **Int. J. Cardiol.**, Amsterdam, v. 149, n. 1, p. 114-5, 2011.

FERDER, M. et al. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. **Am. J. Physiol.**, Baltimore, v. 304, n. 11, p. C1027–C1039, 2013.

ERENCE, B. A. et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 60, n. 25, p. 2631-9, 2012.

FERNANDEZ-SOLA, J. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. **Ann. Intern Med.**, Philadelphia, v. 137, n. 5, p. 321-6, 2002.

FIGUEIREDO-DIAS, V. et al. Risk factors for hypovitaminosis D in nondialyzed chronic kidney disease patients. **J. Ren. Nutr.**, [S. l.], v. 22, p. 4-11, 2012.

FILLENBAUM, G. G. The well-being of the elderly: approaches to multidimensional assessment. Geneva: World Health Organization, 1984.

FINKLE, W. D. et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. **PLoS One**, São Francisco, v. 9, n. 1, 2014.

FLECK, A. Latitude and ischaemic heart disease. **Lancet**, London, v. 1, p. 8638, 1989.

FLECK, M.P.A. et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. **Rev. Bras .Psiquiatr.**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 114-22, 2003.

FLEG, J. L. et al. Alterações associadas à idade nos componentes de condução atrioventricular em voluntários aparentemente saudáveis. **J. Gerontol.**, Washington, v. 45, n. 3 p. 95-100, 1990.

FLEG, J. L.; LAKATTA, E. G. Normal aging of the cardiovascular system. **Cardiovascular disease in the elderly**. 3. ed. ARONOW, W. S.; FLEG, J. L. [S. l.: s. n.], 2005. p. 1-32.

FOLKOW, B.; SVANBORG, A. Physiology of aging. **Physiol. Rev.**, Bethesda, v. 73, p. 725-64, 1993.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. **J. Psychiatr. Res.**, Oxford, v. 12, p. 189-198, 1975.

FONSECA, F. A. et al. Statins and stroke: potential mechanisms for neurovascular protection. **Rev. Neurol.**, Santiago, v. 51, n. 9, p. 551-60, 2010.

FONTES-CARVALHO, R.; LEITE-MOREIRA, A. Heart failure with preserved ejection fraction: fighting misconceptions for a new approach. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 96, n. 6, p. 504-514, 2011.

FORD, E. S. et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 356, p. 2388-98, 2007.

FORD, E. S.; GILES, W. H.; DIETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA**, Chicago, v. 287, n. 3, p. 356-9, 2002.

FORD, J. A. et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. **Am. J. Clin. Nut.**, [S. l.], v. 100, n. 3, p. 746-55, 2014.

FORESTA, C. et al. Testiculopathy and vitamin D insufficiency. **Lancet**, London, v. 376, n. 9749, p. 1301, Oct. 2010.

FORLI, G. et al. The vitamin D deficiency, bone mineral density and weight of patients with advanced lung disease. **J. Intern. Med.**, Oxford, v. 256, p. 56-62, 2004.

FORMAN, J. P; CURHAN, G. C.; TAYLOR, E. N. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. **Hypertension**, Dallas, v. 52, n. 5, p. 828-32, Nov. 2008.

FORMAN, J. P. et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. **Hypertension**, Dallas, v. 61, p. 779, 2013.

\_\_\_\_\_. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels And Risk Of Incident Hypertension. **Hypertension**, Dallas, v. 19, n. 5, p. 1063-9, 2007.

FONAROW, G. C. et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 50, n. 8, p. 768-77, 2007.

FOROUHI, N. G. et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. **Diabetologia.**, New York, v. 55, n. 8, p. 2173–2182, 2012.

FREDLUND, B. O.; OLSSON, S. B. Long QT interval and ventricular tachycardia of "torsade de pointe" type in hypothyroidism. **Acta Med. Scand.**, Stockholm, v. 213, n. 3, p. 231-5, 1983.

FRIED, L. et al. (Ed.). **Public health for an aging society**. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2012. v. 26.

FROST, L. et al. Seasonal variation in hospital discharge diagnosis in atrial fibrillation: a population-based study. **Epidemiology**, Baltimore, v. 13, n. 2, p. 211-5, Mar. 2002

FROST, L.; VESTERGAARD, P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 164, n. 18, p. 1993-8, 2004.

GAGNON, C. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 97, n. 6, p. 1953-1961, 2012.

GARCÍA-CANTON, C. et al. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin d levels in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5. **Nephrol. Dial. Transplant.**, Oxford, v. 26, n. 7, p. 2250-6, Jul. 2011.

GARCION, E. et al. Expression of inducible nitric oxide synthase during inflammation rat brain: regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. **Glia**, New York, v. 22, p. 282-94, 1998.

GENCER, B. et al. Subclinical thyroid dysfunction and risk of heart failure events: an individual participant data analysis from six prospective cohorts. **Circulation**, Baltimore, v. 126, n. 9, Jul. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3884576/>>. Acesso em: 20 abr. 2015.

GHANDEHARI, K.; IZADI-MOOD, Z. Khorasan stroke registry: analysis of 1392 stroke patients. **Arch Iran Med**, Tehran, v. 10, n. 3, p. 327-34, Jul. 1997.

GHARIB, H. et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologist, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 90, p. 581-7, 2005.

GIALLAURIA, F. et al. Arterial stiffness and vitamin D levels: the Baltimore longitudinal study of aging. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 97, n. 10, p. 3717-23, Oct. 2012.

GIANNATTASIO, C.; MANCIA, G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. **J. Hypertens**, London, v. 20, p. 1889-900, 2002.

GINDE, A. A.; MANSBACH, J .M.; CAMARGO, C. A. J. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and infection of the upper respiratory tract in the Third National Health and Nutrition Examination Research. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 169, p.384-390, 2009.

GINDE, A. A. et al. Prospective study ofserum25-hydroxyvitaminD level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. **J. Am. Geriatr. Soc.**, New York, v. 57, p. 1595-603, 2009.

GIOVANNUCCI, E. et al. 25-Hydroxyvitamin D And Risk Of Myocardial Infarction In Men: A Prospective Study. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 168, n. 11, p. 1174-80, 2008.

GLUECK, C. J. et al. Deficiency of vitamin D, myositis, myalgia, and intolerance reversible statin. **Curr. Med. Res. Opin.**, London, v. 27, p. 1683-1690, 2011.

GO, A. S. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. **JAMA**, Chicago, v. 285, p. 2370-5, 2001.

GOD, EPOTAMENIDES. et al. Efeito favorável da terapia farmacológica otimizada da insuficiência cardíaca Sobre as arritmias ventriculares. **Arq. Bras. Cardiol**, São Paulo, v. 91, n. 6, p. 395-401, dez. 2008.

GODALA, M. et al. Estimation of plasma 25(OH)D vitamin level in patients with metabolic syndrome. **Pol. Merkur. Lekarski.**, [S. l.], v.39, n. 234, p. 364-7, Dec. 2015.

GOETTE, A. et al. Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. **Circulation**, Baltimore, v. 101, n. 23, p. 2678-81, Jun. 2000.

GOLDRAICH, L. et al. Preditores clínicos de fração de ejeção de ventrículo esquerdo preservada na insuficiência cardíaca descompensada. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 94, n. 3, p. 364-71, 2010.

- GOMBART, A. F. et al. Low plasma levels of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased mortality from infectious diseases in patients undergoing hemodialysis. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 48, p. 418-424, 2009.
- GONZALEZ-CALVIN, J. L. et al. Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. **Alcohol Alcohol.**, Oxford, v. 28, p. 571-9, Sep. 1993.
- GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics.** New York: McGraw-Hill, 2001.
- GOTTDIENER, J. S. et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function: the cardiovascular Health Study. **Ann. Intern Med.**, Philadelphia, v. 137, n. 8, p. 631-9, 2002.
- GRADINARU, D et al. Vitamin D status and oxidative stress markers in the elderly with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus. **Aging Clin. Exp. Res.**, Milano, v. 24, n. 6, p. 595-602, Dec. 2012.
- GRANDI, N. C.; BREITLING, L. P.; BRENNER, H. Vitamin D and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. **Prev. Med.**, Madrid, v. 51, p. 3-4, p. 228-33, Sep./Oct. 2010.
- GRATÃO, A. C. M. **Demanda do cuidador familiar com idoso demenciado.** 2006. 89 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.
- GRAVINA, C. F. et al. II Diretrizes em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 95, n. 3, p. 1-112, 2010.
- GREENLAND, P. et al. ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, Baltimore, v. 122, n. 25, p. 2748-64, Dec. 2010.
- GRIMES, D. S. Are statins analogues of vitamin D? **Lancet**, London, v. 368, n. 9529, p. 836, 2006.
- GRIMES, D. S.; HINDLE, E.; DYER, T. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease. **QJM**, Oxford, v. 89, n. 8, p. 579-89, 1996.
- GROSSMAN, W. Defining diastolic dysfunction. **Circulation**, Baltimore, v. 101, n. 17, p. 2020-1, 2000.
- GRUENEWALD, D. A.; MATSUMOTO, A. M. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. **J. Am. Geriatr. Soc.**, New York, v. 51, n. 1, p. 101-15, Jan. 2003.
- GRUNDMANN, M. et al. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. **Am. J. Physiol.**, Baltimore, v. 303, n. 9, p. C954-C962, 2012.

GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, Baltimore, v. 112, n. 17, p. 2735-52, 2005.

\_\_\_\_\_. Transport of very low density lipoprotein triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 63, p. 1274-83, 1979.

GUIMARÃES, D. A. et al. Inibição de metaloproteinases da matriz extracelular: uma possível estratégia terapêutica na hipertensão arterial? **Rev. Bras. Hipertens.**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 4, p. 226-30, 2010.

GUNGOR, A. et al. Levels of endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in overt hypothyroidism. Levels of endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in overt hypothyroidism. **Endocr. Res.**, New York, v. 23, p. 1-6, Feb. 2016.

GUPTA, D. K. et al. The prognostic significance of cardiac structure and function in atrial fibrillation: the ENGAGE AF-TIMI 48 echocardiographic study investigators. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, St. Louis, v. 29, n. 6, p. 537-44, Jun. 2016.

GUTIERREZ, F. R. S. et al. Increased activities of cardiac matrix metalloproteinases matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 are associated with mortality during the acute phase of experimental *Trypanosoma cruzi* infection. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 197, n. 10, p. 1468-76, 2008.

HADDAD, R. M. et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, v. 82, n. 1, p. 29-39, Jan. 2007.

HAFANY, D. A.; CHANG, Y. Electromechanical effects of 1,25-dihydroxyvitamin D with antiatrial fibrillation activities. **J. Cardiovasc. Electrophysiol.**, Mount Kisco, v. 25, n. 3, Oct. 2014.

HAK, A. E. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial Infarction in elderly women: the rotterdam study. **Ann. Intern Med.**, Philadelphia, v. 132, n. 4, p. 270-8, Feb. 2000.

HANKEY, G. I. Secondary stroke prevention. **Lancet Neurol.**, London, v. 13, n. 2, p. 178-94, Feb. 2014.

HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 352, n. 16, p. 1685-95, 2005.

HAO, Y. et al. Additional role of serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in atherosclerosis in Chinese middle-aged and elderly men. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, Oxford, v. 41, n. 3, p. 174-9, Mar. 2014.

HARMAN, S. M. et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 86, n. 2, p. 724-31, Feb. 2001.

HAK, A. E. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 132, n. 4, p. 270-8, Feb. 2000.

HE, W.; LARSEN, L. J. U. S. **Census Bureau, American Community Survey Reports, ACS-29**: older americans with a disability: 2008–2012. Washington: Government Printing Office, 2014.

HE, W.; MUENCHRATH, M. N. U. S. **Census Bureau, American Community Survey Reports, ACS-17**: 90+ in the United States: 2006–2008. Washington: Government Printing Office, 2011.

HEERINGA, J. et al. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. **Am. Heart J.**, St. Louis, v. 156, n. 6, p. 1163-9, Dec. 2008.

HELMING, L. et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. **Blood**, [S. l.], v. 106, p. 4351–4358, 2005.

HENRY, H. L. et al. 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, Oxford, v. 121, n. 1-2, p. 4-6, Jul. 2010.

HERZOG, C. A. et al. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. **Circulation**, Baltimore, v. 116, n. 13, p. 1465-72, Sep. 2007.

HEWISON, M. Vitamin D and the immunology of innate immunity. **Mol. Cell. Endocrinol.**, Amsterdam, v. 321, n. 2, p. 103-11, 2010.

HIJAZI, R. A.; CUNNINGHAM, G. R. Andropause: is androgen replacement therapy indicated for the aging male? **Annu. Rev. Med.**, California, v. 56, p. 37-117, 2005.

HILDRUM, B. et al. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. **BMC Public Health**, London, v. 7, p. 220, 2007.

HIPPISLEY-COX, J. et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. **Br. Med. J.**, London, v. 335, n. 7611, p. 136-41, 2007.

\_\_\_\_\_. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. **Br. Med. J.**, London, v. 336, n. 7659, p. 1475, 2008.

HLAING, S. M. L. A. et al. 1,25-vitamin D3 promotes cardiac differentiation through modulation of the WNT signaling pathway. **J. Mol. Endocrinol.**, New York, v. 53, n. 3, p. 303-17, 2014.

HOFFMAN, B. L. et al. **Ginecologia de Williams**. 2. ed. [S. l.]: Artmed, 2014.

HOLICK, M. F. Biological effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared radiation and vitamin D for health. **Anticancer Res.**, Athens, v. 36, n. 3, p. 1345-1356, Mar. 2016.

\_\_\_\_\_. D vitamin: extraskeletal health. **Rheum. Dis. Clin. North. Am.** [S. I.], v. 38, n. 1 p. 141-160, 2012.

\_\_\_\_\_. A deficiência de vitamina D. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 357, n. 3, p. 266-281, 2007.

\_\_\_\_\_. Vitamin D and the kidney. **Kidney Int.**, New York, v. 32, p. 912-29, 1987.

\_\_\_\_\_. Vitamin D deficiency. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 357, p. 266-81, 2007.

\_\_\_\_\_. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type I diabetes, heart disease, and osteoporosis. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 79, p. 362-71, 2004.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J. Clin. Endocr. & Metabol.**, Baltimore, v. 96, n. 7, p. 1911-30, 2011.

\_\_\_\_\_. Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to previtamin D3 in skin. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v. 76, p. 107-14, 1977.

HONYE, J. et al. Efeitos morfológicos da angioplastia com balão coronária in vivo avaliada por ultra-sonografia intravascular. **Circulation.**, Dallas, v. 85, p. 1012-1025, 1992.

HONG, Y. J. et al. Association between Bsm1 polymorphism in vitamin D receptor gene and diabetic retinopathy of type 2 diabetes in korean population endocrinol. **Metab.**, [S. I.], v. 30, n. 4, p. 469-74, Dec. 2015.

HOOGENDIJK, W. J. et al. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. **Arch. Gen. Psychiatr.**, Chicago, v. 65, n. 5, p. 508-12, May, 2008.

HOOSHMAND, B. et al. Vitamin D in relation to cognitive impairment, cerebrospinal fluid biomarkers, and brain volumes. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, Washington, v. 69, n. 9, p. 1132-8, Sep. 2014.

HORWICH, T. B. et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 38, p. 789-95, 2001.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO. **Carta de serviços ao cidadão.** Recife, 2010.

HOSSEIN-NEZHAD, A.; HOLICK, M. F. Vitamin D for health: a global perspective. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, v. 88, n. 7, p. 720–755, Jul. 2013.

- HSIEH, P. C. et al. Evidence from a genetic fate-mapping study that stem cells refresh adult mammalian cardiomyocytes after injury. **Nat. Med.**, New York, v. 13, n. 8, p. 970-4, 2007.
- HU, F. B. et al. Marcadores inflamatórios e risco de desenvolver diabetes tipo 2 em mulheres. **Diabetes**, New York, v. 53, p. 693-700, 2004.
- HUETHER, S. E.; McCANCE, K. L. **Understanding pathophysiology**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2012.
- HYPPÖNEN, E. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. **Diabetes Care.**, Alexandria, v. 29, n. 10, p. 2244-6, Oct. 2006.
- HYPPÖNEN, E. et al. 25-Hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British birth cohort. **Diabetes**, New York, v. 57, n. 2, p. 298-305, 2008.
- IBGE. **Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2013**: breve análise da mortalidade nos períodos 2012-2013 e 1980-2013. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas\_Completas\_de\_Mortalidade/Tabuas\_Completas\_de\_Mortalidade\_2013/n otastecnicas.pdf>. Rio de Janeiro, 2014. Acesso em: 25 fev. 2015.
- INDA FILHO, A. J.; MELAMED, M. L. Vitamina D e doença renal: o que nós sabemos e o que nós não sabemos. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 323-31, oct/dec. 2013.
- INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary reference intakes for calcium and vitamin D**. Washington: National Academies Press, 2010.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Managing older people with type 2 diabetes**: global guideline. Brussels, 2013.
- IPEK, G. et al. Predictors of in-hospital mortality in octogenarian patients who underwent primary percutaneous coronary intervention after ST segment elevated myocardial infarction. **Geriatr. Gerontol. Int.**, Tokyo, v. 18, p. 120-73, Apr. 2016.
- ISAKOVA, T. et al. Vitamin D deficiency, inflammation, and albuminuria in chronic kidney disease: complex interactions. **J. Ren. Nutr.**, [S. l.], v. 21, p. 295-302, 2011.
- JAGGER, C.; SPIERS, N. A.; CLARKE, M. Factors associated with decline in function, institutionalization and mortality of elderly people. **Age and Ageing.**, London, v. 22, p. 190-7, 1993.
- JANSSENS, W. et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in patients with COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. **Chest**, Park Ridge, v. 65, p. 215-220, Mar. 2010.

JAVANBACKT, M. et al. The effects of vitamin E and D supplementation on erythrocyte superoxide dismutase and catalase in atopic dermatitis. **Iran. J. Public Health.**, Tehran, v. 39, n. 1, p. 57-63, Mar. 2010.

JEAN, G. et al. Evidência para persistente vitamina D 1-alfa-hidroxilação em pacientes em hemodiálise: Evolução do soro 1,25-dihydroxycholecalciferol após 6 meses de tratamento 25-hidroxicolecalciferol. **Nephron. Clin. Pract.**, [S. l.], v. 110, p. C58-C65. 2008

JEFFERY, L. E. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 183, p. 5458-67, 2009.

JESSUP, M. et al. Focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 53, n. 15, p. 1343-82, Apr. 2009.

JETTY, V. et al. Safety of 50,000-100,000 units of vitamin D3/Week in vitamin D-deficient, hypercholesterolemic patients with reversible statin intolerance. **N. Am. J. Med. Sci.**, [S. l.], v.8, n. 3, p. 156-62, Mar. 2016.

JORDE, R. et al. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromsø study. **Eur. J. Nutr.**, Darmstadt, v. 49, p. 401-7, 2010.

\_\_\_\_\_. Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. **J. Neurol.**, Berlin, v. 253, n. 4, p. 464-70, Apr. 2006.

JORGENSEN, H. S. et al. Acute stroke with atrial fibrillation: the Copenhagen study. **Stroke**, Dallas, v. 10, p. 1765-9, 1996.

KAHN, R. et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care.**, Alexandria, v. 28, n. 9, p. 2289-304, 2005.

KAHALY, G. J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. **Thyroid.**, New York, v. 10, p. 665-679, 2000.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. **Kidney Int.**, New York, v. 70, n. 4, p. 771-80, Jul. 2006.

KALOGEROPOULOS, A. et al. Validation of the health ABC heart failure model for incident heart failure risk prediction: the cardiovascular health study. **Circ. Heart Fail.**, Hagerstown, v. 3, n. 4, p. 495-502, 2010.

KHALILI, H.; TALASAZ, A. H.; SALARIFAR, M. Serum vitamin D concentration status and its correlation with early biomarkers of remodeling following acute myocardial infarction. **Clin. Res. Cardiol.**, Darmstadt, v. 101, n. 5, p. 321–327, 2012.

KHAYZNIKOV, H. et al. Statin intolerance because of myalgia, myositis, myopathy or myonecrosis can in most cases be solved in a safe, vitamin D supplementation. **N Am J Med Sci.**, Hagerstown, v. 7, p. 86-93, 2015.

KALOGEROPOULOS, A. P. et al. Echocardiography, natriuretic peptides, and risk for incident heart failure in older adults: the Cardiovascular Health Study. **JACC**, New York, v. 5, n. 2, p. 131-40, 2012.

KALUEFF, A. V. et al. Behavioural anomalies in mice evoked by "Tokyo" disruption of the Vitamin D receptor gene. **Neurosci. Res.**, Limerick, v. 54, n. 4, p. 254-60, 2006.

KAMENSKIY, A. et al. Patient demographics and cardiovascular risk factors differentially influence geometric remodeling of the aorta compared with the peripheral arteries. **Surgery**, [S. I.], v. 158, n. 6, p. 1617-27, Dec. 2015.

KANDULA, P. et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, Washington, v. 6, n. 1, p. 50-62, Jan. 2011.

KANG, H.; SCHUMAN, E. M. Intracellular Ca(2+) signaling is required for neurotrophin-induced potentiation in the adult rat hippocampus. **Neurosci. Lett.**, Amsterdam, v. 282, n. 3, p. 141-4, 2000

\_\_\_\_\_. Neurotrophin-induced modulation of synaptic transmission in the adult hippocampus. **J. Physiol. Paris.**, Paris, v. 89, n. 1, p. 11-22, 1995.

KANIS, J.; ODEN, A.; JOHNELL, O. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for stroke. **Stroke**, Dallas, v. 32, n. 3, p. 702-6, Mar. 2001.

KANNAN, M.; WANG, L.; KANG, Y. J. Myocardial oxidative stress and toxicity induced by acute ethanol exposure in mice. **Exp. Biol. Med.**, Basel, v. 229, n. 6, p. 553-9, 2004.

KANNEL, W. B. Coronary heart disease risk factors in the elderly. **Am. J. Geriatr. Cardiol.**, Greenwich, v. 11, n. 2, p. 101-7, Mar./Apr. 2002.

KARAKAS, M. et al. Low levels of serum 25-Hydroxyvitamin D are associated with increased risk of myocardial infarction, especially in women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 98, n. 1, p. 272-80, Jan. 2013.

KASSI, E. et al. Role of vitamin D in atherosclerosis. **Circulation**, Baltimore, v. 128, n. 23, p. 2517-31, Dec. 2013.

KATZMAN, R. et al. Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of cognitive impairment. **Am. J. Psychiatr.**, Arlington, v. 140, n. 6, p. 734-9, 1983.

KAUPPILA, L. I. et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25- year follow-up study. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 132, p. 245-50, 1997.

KEENEY, J. T.; BUTTERFIELD, D. A. Vitamin D deficiency and Alzheimer disease: Common links. **Neurobiol Dis**, v. 84, p. 84-98, Dec. 2015.

KENCHIAIAH, S. et al. Obesity and the risk of heart failure. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 347, p. 305-13, 2002.

KENDRICK, J. et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the third national health and nutrition examination survey. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 205, n. 1, p. 255-60, Jul. 2009.

KESTENBAUM, B. et al. Vitamin D, Parathyroid Hormone, And Cardiovascular Events Among Older Adults. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 58, p. 1433-41, 2011.

KHAW, K. T. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, mortality, and incident cardiovascular disease, respiratory disease, cancers, and fractures; a 13-y prospective populations study. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 100, n. 5, p. 1361-70, Nov. 2014.

KIENREICH, K.; TOMASCHITZ, A.; VERHEYEN ET AL., N. Vitamin D and cardiovascular disease. **Nutrients**, [S. l.], v. 5, n. 8, p. 3005-21, 2013.

KILKKINEN, A. et al. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v. 170, p. 1032-9, 2009.

KIM, H. W. et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. **Nephron Clinical Practice**, Basel, v. 102, n. 1, p. C21-9, 2006.

KINUTA, K. et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. **Endocrinology**, Baltimore, v. 141, p. 1317-24, 2000.

KITZMAN, D. W.; EDWARDS, W. D. Mini-review: age-related changes in the anatomy of the normal human heart. **J. Gerontol.**, Washington, v. 45, p. M33-9, 1990.

KLATSKY, A. L. et al. Alcohol drinking and risk of hospitalization for heart failure with and without associated coronary artery disease. **Am. J. Cardiol.**, New York, v. 96, n. 3, p. 346-51, Aug. 2005.

KLEIN, I.; DANZI, S. Thyroid disease and the heart. **Circulation**. v. 116, n. 15, p. 1725-35, Oct. 2007.

KLONER, R. A.; REZKALLA, S. H. To drink or not to drink? That is the question. **Circulation**, Baltimore, v. 116, p. 1306-17, 2007.

KONG, J.; LI, Y. C. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 290, p. 916-24, 2006.

KONG, X. F. et al. Molecular cloning, characterization, and promoter analysis of the human 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase gene. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, [S. I.], v. 96, n. 12, p. 6988-93, 1999.

KOOIENGA, L. et al. The effect of combined calcium and vitamin D3 supplementation on serum intact parathyroid hormone in moderate CKD. **Am J Kidney Dis.**, New York, v. 53, n. 3, p. 408-16, Mar. 2009.

KOOISTRA, M. et al. The natural course of elevated levels of depressive symptoms in patients with vascular disease over eight years of follow-up. **J. Affect. Disor.**, Amsterdam, v. 24, n. 202, p. 95-101, May 2016.

KOVESDY, C. P. et al. Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4: a randomized controlled trial. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 59, n. 1, p. 58-66, Jan. 2012.

KRIJTJE, B. P. et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. **Eur. Heart J.**, London, v. 34, n. 35, p. 2746-2751, 2013.

KULLER, L. et al. Differences in prevalence of and risk factors for subclinical vascular disease among black and white participants in the cardiovascular health study. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, [S. I.], v. 18, p. 283-93, 1998.

KULOĞLU, O. et al. Serum hydroxyvitamin D level is associated with aortic distensibility and left ventricle hypertrophy in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus **Diab. Vasc. Dis. Res.**, [S. I.], v. 10, n. 6, p. 546-9, Nov. 2013.

KUNADIAN, V. et al. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence. **Am. Heart J.**, St. Louis, v. 167, n. 3, p. 283-91, 2014.

KUNINGAS, M. et al. VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age. **Neurobiol. Aging.**, New York, v. 30, n. 3, p. 466-73, Mar. 2007.

KUSUMOTA, L. et al. Adultos e idosos em hemodiálise: avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde. **Acta Paul. Enferm.**, São Paulo, v. 21, p. 152-9, 2008.

KUTLAY, S. et al. The association of serum vitamin D levels with several cardiometabolic risk and aortic pulse wave velocity in elderly persons. **European Geriatric Medicine**, [S. I.], v. 5, p. 238-41, 2014.

LaCLAIR, R. E. et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 45, p. 1026-33, 2005.

LADENSON, P. W. et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 362, n. 10, p. 906-16, 2010.

LAKATTA, E. G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. **Circulation**, Baltimore, v. 107, n. 3, p. 490-7, 2003.

LALOR, B. C. et al. Bone and mineral metabolism and chronic alcohol abuse. **Q. J. Med.**, Oxford, v. 59, p. 497-511, 1986.

LAMBERTS, S. W.; VAN DEN BELD, A. W.; VAN DER LELY, A. J. Endocrinology and aging. **Science**, [S. l.], v.17, n. 278 p. 419-24, Oct.1997.

LANDFIELD, P. W.; CADWALLADER-NEAL, L. Long-term treatment with calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub> vit D<sub>3</sub>) retards a biomarker of hippocampal aging in rats. **Neurobiol. Aging**, New York, v. 19, n. 5, p. 469-77, 1998.

LAONIGRO, I. et al. Alcohol abuse and heart failure. **Eur. J. Heart Fail.**, New York, v. 11, n. 5, p. 453-62, 2009.

LAPPEGARD, K. T. et al. Atrial fibrillation: inflammation in disguise? **Scand. J. Immunol.**, Oxford, v. 78, n. 2, p. 112-9, Aug. 2013.

LARSEN, H. R. **Lone atrial fibrillation: towards a cure.** Canadá: Studenica Foundation, 2015.

LAROSE, T. L. et al. Mai XM2. Serum 25-hydroxyvitamin D level, smoking and lung function in adults: the HUNT Study. **Eur. Respir. J.**, Copenhagen, v. 46, n.2, p. 355-63. Aug. 2015.

LAU, D. et al. Adipokines and the paracrine control of their production in obesity and diabetes. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, London, v. 26, p. S111, 2002.

LAURIDSEN, A. L. et al. As concentrações plasmáticas de 25-hidroxi-vitamina D e 1,25-di-hidroxi vitamina D estão relacionados com o fenótipo de Gc (proteína vitamina D-binding): um estudo transversal em 595 mulheres pós-menopáusicas precoces. **Calcif. Tissue Int.**, Berlin, v. 77, p. 15-22, 2005.

LAVIE, C. J.; LEE, J. H.; MILANI, R. V. Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype? **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v.58, p. 1547-56, 2011.

LEBLANC, M. D. et al. **Effects of vitamin D treatment mortality: systematic review for the US Preventive Services Task Force Recommendation.** Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2014.

LEE, B. K. et al. Associations of blood pressure and hypertension with lead dose measures and polymorphisms in the vitamin D receptor and delta-aminolevulinic acid dehydratase genes. **Environ. Health Perspect.**, Research Triangle Park, v. 109, p. 383-9, 2001.

LEE, D. M. et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. **Eur. J. Endocrinol.**, Oslo, v. 166, n. 1, p. 77-85, Jan. 2012.

LEE, J. H. et al. Vitamin D deficiency - A new myalgia mechanism induced by statin? **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 71, p. 154-5, 2009.

LEE, J. H. et al. Vitamin D deficiency - an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 52, n. 24, p. 1949-56, 2008.

LEMIRE, J. M. et al. 1,25-di-hidroxivitamina D3 supprime a actividade auxiliar / indutor dos linfócitos T humanos in vitro. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 134, p. 3.032-3.035, 1985.

LERCHBAUM, E. et al. Combination of low free testosterone and low vitamin predicts mortality in older man referred for coronary angiography. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 77, n. 3, p. 475-83, Sep. 2012.

LETT, H. S. et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanism, and treatment. **Psychosom. Med.**, New York, v. 66, p. 305-15, 2004.

LEVIN, A. 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.**, New York, v. 71, n. 1, p. 31-8, Jan. 2007.

LEWINGTON, S. et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. **Lancet**, London, v. 370, n. 9602, p. 1829-39, 2007.

LI, Y. C. Renoprotective effects of vitamin D analogs. **Kidney Int.**, New York, v. 78, n. 2, p. 134-9, Jul. 2010.

\_\_\_\_\_. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. **J. Cell. Biochem.**, New York, v. 88, n. 2, p. 327-31, Feb. 2003.

LI, Y. C. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 110, n. 2, p. 229-38, 2002.

\_\_\_\_\_. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. **J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.**, Oxford, v. 89-90, v. 1-5, p. 387-92, 2004.

LIEBEN, L. et al. Camundongos nulos receptor da vitamina D intestinal-Specific manter calcemia normal, mas mostrar perda óssea grave. **J. Boné Miner. Res.**, New York, v. 23, p. S104, 2008.

LIM, K. et al. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. **Circulation**, Baltimore, v. 125, p. 2243-55, 2012.

LIMA-COSTA, Veras. Epidemiologia do envelhecimento. Almeida Filho, Naomar de; Barreto, Maurício L. **Epidemiologia e saúde**: fundamentos, métodos, aplicações. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 427-437.

LIP, G. Y. H.; TSE, H. F.; LANE, D. A. Atrial fibrillation. **Lancet**, London, v. 379, n. 9816, p. 648-61, 2012.

LIU, M. et al. Vitamin D nutritional status and the risk for cardiovascular disease. **Exp. Ther. Med.**, [S. I.], v. 11, n. 4, p. 1189-93, Apr. 2016.

LIU, P. T. et al. Toll-like receptor triggering of a human antimicrobial response mediated by vitamin D. **Science**, [S. I.], v. 311, n. 1770-3, Mar. 2006.

LIU, S.; QUARLES, L. D. How fibroblast growth factor 23 works. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 18, p. 1637-47, 2007.

LLEWELLYN, D. J.; LANG, I. A.; LANGA, K. M. et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 170, p. 1135–1141, 2010.

LLEWELLYN, D. J. et al. Vitamin D and cognitive impairment in the elderly US population. **J. Gerontol. A, Biol. Sci. Med. Sci.**, Washington, v. 66, p. 59–65, 2011.

LLEWELLYN, D. J.; LANGA, K. M.; LANG, I. A. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment, **J. Geriatr. Psychiatr. Neurol.**, Littleton, v. 22, p. 188–195, 2009.

LLOYD-JONES, D. M. et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. **Circulation**, Baltimore, v. 113, n. 6, p. 791-8, 2006.

LONDON, G. M. et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. **Hypertension**, Dallas, v. 38, n. 434-8, 2001.

\_\_\_\_\_. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 19, p. 1827-35, 2008.

\_\_\_\_\_. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential rule of 25-hydroxyvitamin D deficiency. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 18, p. 613-20, 2007.

LOPRINZI, P. D. Physical activity, weight status, and mortality among congestive heart failure patients. **Int. J. Cardiol.**, Amsterdam, v. 214, p. 92-94, Mar. 2016.

LUCOCK, M. et al. Vitamin D: beyond metabolism. **J. Evid Based Complem. Altern. Med.**, [S. I.], v. 20, n. 4, p. 310-22, Oct. 2015.

LUND, B. et al. Vitamin D and ischaemic heart disease. **Horm Metab Res**, Stuttgart, v. 10, n. 6, p. 553-6, Nov. 1978.

MA, Y. H. et al. Vitamin D deficiency contributes to the reduction and impaired function of naïve CD45RA<sup>+</sup> regulatory T cell in chronic heart failure. **J. Immunol. Res.**, [S. I.], v. 2015, p. 547697, 2015.

MACÁRIO, T. D. S. **Risco cardiovascular em pessoas assintomáticas**. 2012. 109 f. Tese (Mestrado em Enfermagem-Cirúrgico), Instituto Politécnico de Viseu, Escola Superior de Saúde de Viseu, 2012.

MAcKAWY, A. M.; AL-AYED, B. M.; AL-RASHIDI, B. M. Vitamin d deficiency and its association with thyroid disease. **Int. J. Health Sci.**, Assen, v. 7, n. 3, p. 267-75, Nov. 2013.

MACLAUGHLIN, J.; HOLICK, M. F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D 3. **J. Clin. Invest.**, New York, v.76, n. 4, p.1536–1538, Oct. 1985.

MAEDA, S. S. et al. Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: the São Paulo vitamin D valuation Study (SPADES). **BMC Endocr. Disord.**, London, v. 13, n. 14, Abr. 2013.

MAESTRO, B. et al. A estimulação por 1,25-di-hidroxivitamina D3 da expressão do receptor de insulina e capacidade de resposta de insulina para o transporte de glicose em U 937 células promonocíticas humanos. **Endocr. J.**, Tokyo, v. 47, p. 383-91, 2000.

MAINTENTI, M. R. M. et al. Effect of hormone replacement on exercise cardiopulmonary reserve and recovery performance in subclinical hypothyroidism **Braz. J. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 11, p. 1095-101, Nov. 2010.

MAKI, K.C. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is independently associated with high-density lipoprotein cholesterol and the metabolic syndrome in men and women. **J. Clin. Lipidol.**, New York, v. 3, n. 4, p. 289-96, 2009.

MAŁYSZCZAK, K. M.; RYMASZEWSKA, J. Depression and anxiety in cardiovascular disease. **Kardiol. Pol.** Warszawa, v. 74, n. 7, p. 603-9, May 2016.

MAMUDU, H. M. et al. The effects of multiple coronary artery disease risk factors on subclinical atherosclerosis in a rural population in the United States. **Prev. Med.**, New York, v. 88, p. 140-6, Jul. 2016.

MANCUSO, P. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure prone(cp/+) rats independent of changes in serum leptin. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, New York, v. 51, n. 6, p. 559-64, Jun. 2008.

MANSON, J. E. et al. The vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty

acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. **Contemp. Clin. Trials.**, New York, v. 33, n. 1, p. 159-71, 2012.

MANSOURNIA, N. et al. The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. **J. Endocrinol. Invest.**, Milano, v. 37, n. 5, p. 473-6, May 2014.

MARCO, M. P. et al. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on mortality risk in hemodialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 38, p. 965-74, 2001.

MARGOLIS, K. L. et al. Effect of calcium and vitamin supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. **Hypertension**, Dallas, v. 52, n. 5, p. 847-55, 2008.

MARKMAN FILHO, B. et al. Estratificando o risco na angina instável com a ecocardiografia sob estresse com dobutamina. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 87, n. 3, p. 294-9, set. 2006.

MAROTT, S. C. et al. YKL-40 levels and atrial fibrillation in the general population. **Int. J. Cardiol.**, Amsterdam, v. 167, n. 4, p. 1354-9, Aug. 2012.

MARQUES, A. C. P. R.; RIBEIRO, M. **Projeto diretrizes**. [S. l.]: Associação Médica Brasileira: Conselho Federal de Medicina, 2002.

MARTINS, D. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **Arch. Int. Med.**, Berlin, v. 167, n. 11, p. 1159-65, 2007.

MATHENY, M. et al. **Systematic review of cardiovascular disease risk assessment tools**. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2011.

MATIAS, P. J. et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral, inflammation, and cardiac dimension parameters. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, Washington, v. 5, n. 5, p. 905-11, May. 2010.

MATSUMARA, Y. et al. Identification of the human Klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted Klotho protein. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v. 242, p. 626-30, 1998.

MATSUURA, F. et al. HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE and ABCG1-dependent pathway. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 116, p. 1435-42, 2006.

MAVRIDES N1, NEMEROFF C. Treatment of depression in cardiovascular disease. **Depress Anxiety**, New York, v. 30, n. 4, p. 328-41, Apr. 2013.

MAY, H. T. et al. Association of Vitamin D Levels with Incident Depression among a General Cardiovascular Population. **Am. Heart J.**, St. Louis, v. 159, n. 6, p. 1037-43, 2010.

MAYNE, C. G. et al. 1,25-di-hidroxivitamina D<sub>3</sub> actua directamente sobre o receptor de vitamina D de linfócitos T para inibir a encefalomielite auto-imune experimental. **Eur. J. Immunol.**, Weinheim, v. 41, p. 822-32, 2011.

McCANN, J. C.; AMES, B. N. There is convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? **FASEB J.**, Bethesda, v. 22, p. 982-1001, 2008.

McGILL, A. T. et al. Relationships of low serum vitamin D<sub>3</sub> with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. **Nutr. J.**, London, v. 28, p. 7-12, 2008.

McGRATH, J. et al. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. **Schizophr. Res.**, Amsterdam, v. 63, n. 1-2, p. 73-8, 2003.

McKENNA, N. J.; O'MALLEY, B. W. Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators. **Cell**, Cambridge, v. 108, p. 465-74, 2002.

MEEHAN M, A.; KERMAN, R. H.; LEMIRE, J. M. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> enhances the generation of nonspecific suppressor cells while inhibiting the induction of cytotoxic cells in a human MLR. **Cell. Immunol.**, New York, v. 140, n. 2, p. 400–409, 1992.

MELAMED, M. L. et al. Alterações do cálcio sérico, fosfato e PTH e o risco de morte em pacientes de diálise incidente: um estudo longitudinal. **Kidney Int.**, New York, v. 70, p. 351-7, 2006.

MELENOVSKY, V.; BORLAUG, B. A.; ROSEN, B. et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/ dysfunction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 49, p. 198-207, 2007.

MENEGHELO, R. S. et al. Distribuição dos escores de cálcio coronariano determinados pela tomografia ultra-rápida em 2.253 homens brancos assintomáticos. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 81, n. 7, Dec. 2003.

MERGENHAGEN, K. et al. Kellick low vitamin K D as a risk factor for the development of myalgia in patients taking high doses of simvastatin: a retrospective analysis. **Clin. Ther.** Princeton, v. 36, p. 770- 7, 2014.

MERKE, J. et al. Demonstração da 1,25 (OH)<sub>2</sub> e receptores de acções nas células musculares lisas vasculares vitamina D<sub>3</sub> in vitro. **Calcif. Tissue Int.**, Berlin, v. 41, p. 112-4, 1987.

MERKE, J. et al. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 83, n. 6, p. 1903-15, 1989.

METWALLEY, K. A. et al. Vitamin D status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. **J. Endocrinol. Invest.**, Milano, v. 39, n. 7, p. 793-7, Jul. 2016.

MICHOS, E. D. et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with fatal stroke among whites but not blacks: the NHANES-III linked mortality files. **Nutrition**, Burbank, v. 28, n. 4, p. 367-71, Apr. 2012.

MICHOS, E. D.; MELAMED, M. L. Vitamin D and cardiovascular disease risk. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.**, London, v. 11, p. 7-12, 2008.

MILNER, R. D.; HALES, C. N. O papel do cálcio e de magnésio na secreção de insulina do pâncreas de coelho estudado in vitro. **Diabetologia**, Berlin, v. 3, p. 47-9, 1967.

MINCIS, M.; MINCIS, R. Doença hepática crônica revisão. **RDM**, [S. l.], v. 67, Jun. 2010.

MIRANDA, E. L. B. B. D. **Cardiomiopatia alcoólica**. 2014. 22 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2014.

MIRRA, A. et al. **Projeto diretrizes evidências científicas sobre tabagismo para subsídio ao poder judiciário**. Rio de Janeiro: Associação Médica Brasileira, 2013.

MIYASAKA, Y. et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. **Circulation**, Baltimore, v. 114, n. 2, p. 119-25, 2006.

MOKDAD, A. H. et al. A prevalência de obesidade, diabetes e fatores de risco à saúde relacionados com a obesidade. **JAMA**, Rio de Janeiro, v. 289, p. 76-9, 2001.

MOLINA, P. et al. O efeito de colecalciferol para diminuir albuminúria na doença renal crônica: um estudo prospectivo controlado. **Nephrol. Dial. Transplant.**, Oxford, v. 29, p. 97-109, 2014.

MOLINARI, C. et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. **Cell. Physiol. Biochem.**, Basel, v. 27, n. 6, p. 661-8, 2011.

MOREIRA, R. O.; DUARTE, M. P. C.; FARIAS, M. L. F. Distúrbios do eixo cálcio-PTH-vitamina D nas doenças hepáticas crônicas. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 48, n. 4, ago. 2004.

MORGENTALER, A. et al. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, v. 90, n. 2, p. 224-51, Feb. 2015.

MORLEY, J. E.; THOMAS, D. R.; WILSON, M. M. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 83, n. 4, p. 735-43, Apr. 2006.

MORRIS, H. A.; ANDERSON, P. H. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. **Clin. Biochem. Rev.**, Toronto, v. 31, n. 4, p. 129-38, 2010.

MORTON, et al. Impact of educational attainment on health outcomes in moderate to severe CKD. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 67, n. 1, p. 31-9, Jan. 2016.

MOSTERD, A.; HOES, A. W. **Clin. Epidemiol. Heart Fail.**, [S. l.], v. 93, n.9, p. 1137-1146, Sept. 2007.

MOSSEY, J. M.; SHAPIRO, E. Self-rated health: a predictor of mortality among the elderly. **Am. J. Public Health.**, Washington, v. 72, p. 800-8, 1982.

MOUTINHO, M. A. et al. Heart failure with preserved ejection fraction and systolic dysfunction in the community. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 90, n. 2, p. 132-7, 2008.

MOY, F. M. et al. Vitamin D deficiency and depression among women from an urban community in a tropical country. **Public Health Nutr.**, Wallingford, v. 18, p. 1-7, Apr. 2016.

MOY, F. M.; BULGIBA, A. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with obesity and metabolic syndrome among Malay adults in Kuala Lumpur, Malaysia. **BMC Public Health.**, London, v. 27, n. 11, p. 1-7, 2011.

MOZAFFARIAN, D. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics: 2016 update a report from the American Heart Association. **Circulation.**, Dallas, v. 133, n. 4, p. 447-454, 2016.

MOZOS, I.; MARGINEAN, O. Links between vitamin D deficiency and cardiovascular disease. **BioMed. Res. Int.**, [S. l.], v. 2015, 2015.

MUKAMAL, K. J. et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. **Circulation**, Baltimore, v. 112, n. 12, p. 1736-42, 2005.

MURAY, S. et al. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D on blood pressure in apparently healthy subjects. **J. Hypertens.**, London, v. 21, 2069-75, 2003.

MURPHY, N. F. et al. Seasonal variation in morbidity and mortality related to atrial fibrillation. **Int. J. Cardiol.**, Amsterdam, v. 97, n. 2, p. 283-8, 2004.

MURRAY, R. P. et al. Alcohol volume, drinking pattern, and cardiovascular disease morbidity and mortality: Is there a U-shaped function? **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v. 155, p. 242-8, 2002.

NADAL-GINARD, B. et al. Myocyte death, growth and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. **Circ. Res.**, Baltimore, v. 92, p. 139-50, 2003.

NADRUZ W, J. R.; FRANCHINI, K. G. Influência de fatores ambientais e genéticos na hipertrofia e remodelamento cardíacos na hipertensão arterial. **Rev. Bras. Hipertens.**, Rio de Janeiro, v. 8, p. 414-24, 2001.

NAGASE, H.; WOESSNER JR, J. F. Matrix metalloproteinases. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v. 274, n. 31, p. 21491-4, 1999.

NAKASHIMA, H. et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. **Circulation**, Baltimore, v. 101, n. 22, p. 2612-7, Jun. 2000.

NANGIA, A. K. et al. Testicular maturation arrest to testis cancer: spectrum of expression of the vitamin D receptor and vitamin D treatment in vitro. **J. Urol.**, Baltimore, v. 178, n. 3, p. 1092-6, 2007.

NAPAL, L.; MARRERO, P. F.; HARO, D. An intronic peroxisome proliferator-activated receptor-binding sequence mediates fatty acids induction of the human carnitine palmitoyltransferase 1A. **J. Mol. Biol.**, London, v. 354, n. 4, p. 751-759, 2005.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. **Circulation**, Baltimore, v. 106, n. 25, p. 3143-421, Dec. 2002.

NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM. **Alcohol and aging**. [S. l.: s.n.], 2016.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. **Obes. Res.**, Baton Rouge, v. 6, n. 2, p. 51-209, 1998.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 42, p. 1-201, 2003.

NAVEILHAN, P. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. **Brain. Res. Mol. Brain. Res.**, Amsterdam, v. 24, n. 1-4, p. 70-6, 1994.

NEED, A. G. et al. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 58, p. 882-5, 1993.

NEED, A. G. et al. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 62, p. 738-41, 2005.

NERI, M. C. **Os emergentes dos emergentes: reflexões globais e ações locais para a nova classe média brasileira.** Rio de Janeiro: FGV: CPS, 2011.

NEVES, J. P. R. et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations and blood pressure levels in hypertensive elderly patients. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 56/57, n. 7, p. 415-422, 2012.

NEWMAN, A. B. et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. **Circulation**, Baltimore, v. 88, p. 837-45, 1993.

NIBBELINK, K. A. et al. 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. **J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.**, Oxford, v. 103, p. 533-7, 2007.

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.

NIMPTSCH, K. et al. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 77, n.1, p. 106-12, Jul. 2012.

NORMAN, A. W. et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. **Science**, [S. I.], v. 209, n. 4458, p. 823-5, Aug. 1980.

NORMAN, A. W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 88, p. 491-9, 2008.

NORMAN, P. E.; POWELL, J. T. Vitamin D, shedding light on the development of disease in peripheral arteries. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v. 25, n. 1, p. 39-46, 2005.

NOONAN, W. et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on aortic calcification and pulse wave velocity in uraemic rats. **Nephrol. Dial. Transplant.**, Oxford, v. 23, n. 12, p. 3824-30, 2008.

OCHS, N. et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. **Ann Intern Med.**, Philadelphia, v. 148, p. 832–845, 2008.

O'CONNELL, T. D. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. **Am. J. Physiol. Heart Circulat. Physiol.**, [S. I.], v. 272, n. 4, p. 1751-8, 1997.

OH, J. et al. 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D inhibits and forming macrophage foam cell suppresses absorption of cholesterol in patients with type 2 diabetes mellitus **Circulation**, Baltimore, v. 120, p. 687-98, 2009.

OHNISHI, H. et al. Reversão da homeostase de íons minerais e calcificação dos tecidos moles dos camundongos knockout Klotho pela exclusão de vitamina D 1alfa-hidroxilase. **Kidney Int.**, New York, v. 75, p. 1166-72, 2009.

O'KEEFE, J. H.; BYBEE, K. A.; LAVIE, C. J. Alcohol drinking and risk of hospitalization for heart failure with and without associated coronary artery disease. **Am. J. Cardiol.**, New York, v. 96, p. 346-51, 2005.

OLIVEIRA, M. B.; ROMÃO JUNIOR, J. E.; ZATZ, R. End-stage renal disease in Brazil: epidemiology, prevention, and treatment. **Kidney Int.**, New York, v. 97, p. 82-6, 2005.

OLIVEIRA, R. B. et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: a review. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 147-61, 2013.

OLSHANSKY, S. J.; PASSARO, D. J.; HERSHOW, R. C. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 352, n. 11, p. 1138-45, 2005.

OPDENAKKER, G. et al. Gelatinase B functions as regulator and effector in leukocyte biology. **J. Leukoc. Biol.**, Winston-Salem, v. 69, n. 6, p.851-859, Jun. 2001.

OREOPOULOS, A. et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. **Am. Heart J.**, St. Louis, v. 156, p. 13–22, 2008.

ORTLEPP, J. R. et al. Vitamin D receptor gene polymorfism Bsml is not association with the prevalence and severity of angiografia of 3441 patients. **Eur. J. Clin. Invest.**, Berlim, v. 33, n. 2, p. 106-9, Feb. 2003.

OURO, G. S.; GOLDEN, L .H. Os "nona" eletrocardiograma: resultados em 100 pacientes do grupo de 90 mais idade. **J. Am. Geriatr. Soc.**, New York, v. 22, n. 7, p. 329-32, 1974.

OWAN, T. E. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 355, n. 3, p. 251-9, 2006.

OWEN, T. A. et al. Progressive development of the rat osteoblast phenotype in vitro: reciprocal relationships in expression of genes associated with osteoblast proliferation and differentiation during formation of the bone extracellular matrix. **J. Cell. Physiol.**, Philadelphia, v. 143, n. 420-30, 1990.

OZ, F. et al. Impact of vitamin D insufficiency on the epicardial coronary flow velocity and endothelial function. **Coron. Artery Dis.**, v. 24, n. 5, p. 392-7, 2013.

PALAMANER, S. S. G. et al. Vitamin D association and incidents statin-induced myalgia: a retrospective cohort study. **PLoS One.**, San Francisco, v. 9, p. E88877, 2014.

PALMER, S. C. et al. Compostos de vitamina D para pessoas com doença renal crônica necessitando de diálise. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 7, n. 4, p. CD008175, Oct. 2009.

PALOU, M. et al. Regional differences in the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue in response to short- and medium-term fasting and refeeding. **J. Nutr. Biochem.**, Stoneham, v. 21, n. 1, p. 23-33, 2010.

PANDIT, A.; MOOKADAM, F.; BODDUETAL, S. Vitamin D levels and left ventricular diastolic function. **Open Heart**, [S. l.], v. 1, n. 1, 2014.

PANNU, P. K.; CALTON, E. K.; SOARES, M. J. Calcium and vitamin D in obesity and related chronic disease. **Adv. Food Nutr. Res.**, New York, v. 77, p. 57-100, 2016.  
PAREJA-GALEANO, H. et al. Vitamin D, precocious acute myocardial infarction, and exceptional longevity. **Int. J. Cardiol.**, Amsterdam, v. 199, p. 405-6, 2015.

PARIKH, S.; SHARKEY, K.; WORKMAN, B. Cardiovascular Risk Reduction In The Extreme Elderly. **J Pharm Pract Res**, Melbourne, v. 43, n. 1, p. 62-8, 2012.

PARK, C. W. et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 33, p. 73-81, 1999.

PARKER, J. et al. Levels of vit D and cardiometabolic disorders. systematic review and meta-analysis. **Maturitas**, Limerick, v. 65, n. 3, p. 225-36, Mar. 2012.

PASSIK, C. S. et al. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, v. 62, p. 119-23, 1997.

PASTORE, C. A. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 93, n. 3, p. 1-19, 2009.

PATEL, M. R. et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 362, n. 10, p. 886-95, 2010.

PATEL, N. J. et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. **Circulation**, Baltimore, v. 129, n. 23, p. 2371-9, 2014.

PATEL, P. A. et al. The natural history of patients with isolated metabolic syndrome. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, v. 91, n. 5, p. 623-33, Apr. 2016.

PATEL, R.; RIZVI, A. A. Vitamin D deficiency in patients with congestive heart failure: mechanisms, manifestations, and management. **South. Med. J.**, Birmingham, v. 104, n. 5, p. 325-30, 2011.

PATEL, S. A. et al. Obesity and its relation with diabetes and hypertension: a cross-sectional study across 4 geographical regions. **Glob Heart**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 71-79, Mar. 2016.

PEÑA, J. M. et al. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. **Eur. Heart J.**, London, v. 33, p. 531-7, 2012.

PENNA, G.; ADORINI, L. Alfa, 25-di-hidroxivitamina D3 inibe a diferenciação, maturação, activação e a sobrevivência de células dendríticas que conduz à activação de células T alorreactivas prejudicada. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 164, p. 2405-2411, 2000.

PÉREZ-CASTRILLÓN, J. L. et al. Effects of atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heartdisease. **Am. J. Cardiol.**, New York, v. 99, n. 7, p. 903-5, 2007.

PERK, J. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). **Eur. Heart J.**, London, v. 33, n. 13, p. 1635-701, 2012.

PERNA, L. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of fatal and non-fatal cardiovascular events: a prospective study with repeated measurements. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 98, n. 12, p. 4908-15, Dec. 2013.

PERSSON, L. J. et al. Doença pulmonar obstrutiva crônica está associada a baixos níveis de vitamina D. **PLos One.**, San Francisco, v. 7, n. 6: p. 389-434, 2012.

PESARINI, J. R. **Níveis séricos de vitamina D associados com indicadores da síndrome metabólica na população brasileira.** 2013. 59 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2013.

PETCHEY, W. G. et al. Aptidão cardiorrespiratória é independentemente associada com a 25-hidroxivitamina D na doença renal crônica. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, Washington, v. 6, p. 512-8, 2011.

PETERSEN, R. C.; NEGASH, S. Mild cognitive impairment: an overview. **CNS Spectr.**, New York, v. 13, n. 1, p. 45-53, Jan. 1998.

PETTERLE, W. C.; POLANCZYK, C. A. Avaliação crítica dos escores de risco. **Rev. Soc. Cardiol. Estado Rio Grande Sul.**, [S. l.], ano 19, v. 23, p. 1-6. 2011.

PEYSTER, E.; NORMAN, J.; DOMANSKI, M. Prevalence and predictors of heart failure with preserved systolic function: community hospital admissions of a racially and gender diverse elderly population. **J. Card. Fail.**, Naperville, v.10, p. 49-54, 2004.

PFEIFER, M. et al. Effects of short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 86, n. 4, p. 1633-7, 2001.

PIANO, M. R. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. **Chest**, Park Ridge, v. 121, n. 5, p. 1638-50, May. 2002.

PICCINI, J. P. et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. **Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.**, [S. l.], v. 5, p. 85-93, 2012.

PIEGAS, L. S. et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. **Am. Heart J.**, St. Louis, v. 146, p. 331-8, 2003.

PIEPOLI, M. F. et al. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. **Eur. J. Heart Fail.**, New York, v. 18, n. 5, p. 545-53, May, 2016.

PILZ, S. 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.**, Philadelphia, v. 93, p. 3927-35, 2008a.

\_\_\_\_\_. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. **Horm. Metab. Res.**, Stuttgart, v. 43, n. 3, p. 223-5, Mar. 2011.

\_\_\_\_\_. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. **Stroke**, Dallas, v. 39, n. 9, p. 2611-3, Set. 2008b.

\_\_\_\_\_. Vitamin D status and mortality in chronic kidney disease. **Nephrol. Dial. Transplant.**, Oxford, v. 26, p. 3603-9, 2011.

PIMENTA, F. A. P. et al. Doenças crônicas, cognição, declínio funcional e Índice de Charlson em idosos com demência. **Rev. Assoc. Med. Bras**, São Paulo, v. 59, n. 4, p. 326-334, Aug. 2013.

PITTAS, A. G. et al. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. **Diabetes Care.**, Alexandria, v. 30, n. 4, p. 980-6, 2007a.

\_\_\_\_\_. Review: the role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 92, p. 2017-29, 2007b.

\_\_\_\_\_. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analyses. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 92, n. 6, p. 2017-29, Jun. 2007c.

PIZZI, O. et al. Velocidade de onda de pulso: o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial Pulse wave velocity: methodology and prognostic implications in hypertension. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 13, n. 1, p. 59-62, 2006.

POLYAKOVA, V. et al. Fibrosis in endstage human heart failure: Severe changes in collagens metabolism and MMP/TIMP profiles. **Int. J. Cardiol.**, Amsterdam, v. 151, n. 1, p. 18-33, aug. 2011.

POOLE, K. E. et al. Reduced vitamin D in acute stroke. **Stroke**, Dallas, v. 37, n. 1, p. 243-5, jan. 2006.

POTTEAUX, S. et al. Leukocyte-derived interleukin 10 is required for protection against atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice. **Arterioscler. Thrombos. Vasc. Biol.**, Dallas, v. 24, n. 8, p. 1474-78, 2004.

POSTNER, D. B. Effective 25 hydroxylation of vitamin D<sub>2</sub> in alcoholic cirrhosis. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 74, p. 866-70, 1978;

PRADHAN, A. D. et al. Proteína C-reativa, interleucina 6, e o risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2. **JAMA**, Rio de Janeiro, v. 286, p. 327-34, 2001.

PRICE, L.; SAID, K.; HAALAND, K. Age-associated memory impairment of logical memory and visual reproduction. **J. Clin. Exp. Neuropsychol.**, Lisse, v. 26, p. 531-8, 2004.

PRZYBELSKI, R. J.; BINKLEY, N. C. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. **Arch. Biochem. Biophys.**, New York, v. 460, n. 2, p. 202-55, 2007.

PSATY, B. M. et al. Traditional risk factors and subclinical disease measures as predictors of first myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 159, p. 1339-47, 1999.

QASEEM, A.; SNOW, V.; SHEKELLE, P. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. **Ann. Intern Med.**, Philadelphia, v. 148, p. 141-6, 2008.

QU, B.; QU, T. Causes of changes in carotid intima-media thickness: a literature review. **Cardiovasc. Ultrassound.**, [S. l.], v. 13, n. 46, Dec. 2015.

QUAYYUM, F. et al. Vitamin D deficiency is unrelated to type of atrial fibrillation and its complications. **Dan. Med. J.**, [S. l.], v. 59, n. 9, Sep. 2012.

QUERFELD, U. et al. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Washington, v. 10, n. 10, p. 2158-64, 1999.

QUINTERO-PLATT, G. et al. Vitamin D, vascular calcification and mortality among alcoholics. **Alcohol Alcohol.**, Oxford, v. 50, n. 1, p. 18-23, Jan. 2015.

RAHMAN, A. et al. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. **J. Ster. Biochem. Mol. Biol.**, [S. l.], v. 103, n. 3-5, p. 416-9, 2007.

RAINA, A. H. et al. Association of Low Levels of Vitamin D with Chronic Stable Angina: A Prospective Case-Control Study N. **Am. J. Med. Sci.**, Hagerstown, v. 8 n.3 p. 143-150, Mar. 2016.

RAJASREE, S. et al. Receptor D3 1,25-di-hidroxivitamina é regulada positivamente em células do músculo liso da aorta durante a hipervitaminose D. **Life Sci.**, Oxford, v. 70, p. 1777-88, 2002.

RAMOS, L. R. et al. Determinant factors for healthy aging among senior citizens in a large city: the epidoso project in São Paulo. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, 2003.

RAMOS, L. R.; SIMÕES, E.; ALBERT, M. S. Dependency on daily living and cognitive impairment strongly predicted mortality among urban elderly residents in Brazil: a two-year follow-up. **J. Am. Geriatr. Soc.**, New York, v. 49, p. 1168-75, 2000.

RAPOSEIRAS-ROUBÍN, S. et al. Evidence for a role of advanced glycation end products in atrial fibrillation. **Int. J. Cardiol.**, Amsterdam, v. 157, p. 397-402, 2012.

RAŠKA, I. et al. High prevalence of hypovitaminosis D in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. **Prag. Med. Rep.**, Prague, v. 117, n. 1, p. 5-17, 2016.

RAVAGLIA, G. et al. Metabolic syndrome: prevalence and prediction of mortality in elderly individuals. **Diabetes Care.**, Alexandria, v. 29, n. 11, p. 2471-6, 2016.

RAZZAQUE, M. S. FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: is Klotho an essential player? **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, Bethesda, v. 296, p. F470–F476, 2009.

RAZZAQUE, M. S. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. **Kidney Int.**, New York, v. 79, n. 7, p. 708-14, 2011.

REBSAMEN, M. C. et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 induces vascular smooth muscle cell migration via activation of phosphatidylinositol 3-kinase. **Circ. Res.**, Dallas, v. 91, p. 17-24, 2002.

REDFIELD, M. M. et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic: very elegant population based study of the prevalence of both left ventricular systolic and diastolic dysfunction in relation to symptoms and signs. **JAMA**, Chicago, v. 28 n.9, p.194–202, 2003.

REHM, J. et al. Alcohol-related morbidity and mortality. **Alcohol Res. Health.**, Rockville, v. 27, p. 39–51, 2003.

REIS, F. J. et al. Prevalence of anemia and renal insufficiency in non-hospitalized patients with heart failure. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 93, n. 3, p. 268-74, 2009.

RIDKER, P. M. et al. C-Reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction the reynolds risk score for men. **Circulation**, Baltimore, v. 118, n. 22, p. 2243-4, 2008.

RIDKER, P. M. et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the reynolds risk score. **JAMA**, Chicago, v. 297, n. 6, p. 611-9, 2007.

RIENSTRA, M. et al. Vitamin D status is not related to development of atrial fibrillation in the community. **Am. Heart J.**, St. Louis, Sep. 2011.

RIGBY, W. F. C.; DENOME, S.; FANGER, M. W. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Specific inhibition at the level of messenger RNA. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 79, n. 6, p. 1659-64, 1987.

RIGO, J. C. et al. Prevalência de síndrome metabólica em idosos de uma comunidade: comparação entre três métodos diagnósticos. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 93 n. 2, Aug. 2009.

ROBINSON-COHEN, C. et al. Racial differences in the association of serum hydroxyvitamin D concentration with coronary heart disease events". **JAMA**, Chicago, v. 10, n. 310, n. 2, p. 179-88, Jul. 2013.

ROCCHICCIOLI, S. et al. Correlation between vitamin D binding protein expression and angiographic-proven coronary artery disease. **Coron. Artery Dis.**, Philadelphia, v. 23, n. 7, p. 426-31, Nov. 2012.

ROCHEL, N. et al. The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand. **Mol. Cell.**, Cambridge, v. 5, p. 173-9, 2000.

RODONI N, et al . Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. **JAMA**, Chicago, v. 304, n. 12, p. 365-74, Sep. 2010.

RODRIGUEZ, C. J. et al. Relation between socioeconomic status, race-ethnicity, and left ventricular mass: The Northern Manhattan Study. **Hypertension**, Dallas, v. 43, n. 4, p. 775-9, 2004.

ROMAN, M. J. et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 54, n. 18, p. 1730-4, 2009.

ROMÃO JUNIOR, J. E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 26, n. 3, 2004.

ROSS, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 340, n. 2, p. 115-26, 1999.

ROSTAND, S. G. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. **Hypertension**, Dallas, v. 30, n.2, p. 150-6, 1997.

ROWLING, M. J. et al. Endocitose mediada megalin de proteína de ligação a vitamina D está correlacionada com as ações de 25-hidroxi-colecalciferol em células mamárias humanas. **J. Nutr.**, Philadelphia, v. 136, p. 2754-9, 2006.

RUIDAVETS, J. B. et al. Patterns of alcohol consumption and ischaemic heart disease in culturally divergent countries: the prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME). **BMJ**, London, v. 23, n. 341, Nov. 2010.

RUIJTER, W. et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. **BMJ**, London, v. 338, p. 3083-90, 2009.

RUSSO, C. et al. Abdominal adiposity, general obesity, and subclinical systolic dysfunction in the elderly: A population-based cohort study. **Eur. J. Heart Fail.**, New York, v. 18, n. 5, p. 537-44, May 2016.

RYE, K. A. et al. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. **J. Lipid. Res.**, Bethesda, v. 50, p. 195-200, 2009.

SABEDOTTI, M.; SARMENTO-LEITE, R.; QUADROS, A. S. Índice tornozelo-braquial como preditor de doença coronariana significativa em pacientes submetidos à angiografia coronária. **Rev. Bras. Cardiol. Invasiva.**, São Paulo, v. 22, n. 4, out./dez. 2014.

SADEGHI, K. et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen associated molecular patterns. **Eur. J. Immunol.**, Weinheim, v. 36, n. 3, p. 361-70, 2006.

SAMEFORS, M. et al. Vitamin D deficiency in elderly people in Swedish nursing homes is associated with increased mortality. **Eur. J. Endocrinol.**, Oslo, v. 170, n. 5, p. 667-75, Apr. 2014.

SANDERS, K. M et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. **JAMA**, Chicago, n. 303, p. 1815-22, May 2010.

SANTORO, D. et al. A vitamina D status e risco de mortalidade em pacientes com doença renal crônica. **Ren Fail**, [S. l.], v. 33, p. 184-91, 2011.

SANTORO, D. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. **Nutrients**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 1029-37, Mar. 2014.

SANTOS, A. D. et al. Evaluation of cardiovascular risk in elderly according to Framingham criteria. **Scientia Plena**, [S. l.], v. 10, n. 10, p. 1-10, 2014.

SAIRAKU, A. et al. Increased left atrial pressure in non-heart failure patients with subclinical hypothyroidism and atrial fibrillation. **Endocr. Connect.**, [S. l.] v. 5, n. 3, p. 101-6, May 2016.

SARAIVA, G. L. et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 51, p. 437-42, 2007.

- SATILMIS, S. et al. Association between serum levels of vitamin D and subclinical coronary atherosclerosis plaque burden and / composition in young adults. **Bosn. J. Básico Med. Sci.**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 67-72, Feb. 2015.
- SATIRAPO, J. B. et al. Vitamina D insuficiência e deficiência com estágios da doença renal crônica em uma população asiática. **BMC Nephrol.**, [S. l.], v. 14, 2013.
- SATO, K. A.; GRAY, R. W.; LEMANN, J. R. J. Urinary excretion of 25-hydroxyvitamin D in health and the nephrotic syndrome. **J. Lab. Clin. Med.**, St. Louis, v. 99, n. 3, p. 325-30, Mar. 1982.
- SATO, Y. Abnormal bone and calcium metabolism in patients after stroke. **Arch Phys. Med. Rehabil.**, Chicago, v. 81, n. 1, p. 117-21, Jan. 2000.
- SAVICA, V. et al. An update on calcium metabolism alterations and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease: questions, myths and facts. **J. Nephrol.**, Milano, v. 26, n. 3, p. 456-64, 2013.
- SCHIMITZ, K. J. et al. Association of 25- hydroxivitamin D with blood pressure in predomonantly 25-hydroxyvitamin D deficiency Hispanic and African Americans. **Am. J. Hypertens.**, New York, v. 22, n. 867, 2009.
- SCHLEITHOFF, S. S. et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patints with congestive heart failure: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 83, n. 4, p. 754-9, Apr. 2006.
- SCHMIDT, M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, London, v. 377, n. 9781, p. 1949-61, 2011.
- SCHOPPET, M.; MAISCH, B. Alcohol and the heart. **Herz**, Munchen, v. 26, n. 5, p. 345-52, 2001.
- 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.**, London, v. 348, p. g3656, Jun. 2014.
- SCHOUTEN, H. J. et al. Non-diagnosis decisions and non-treatment decisions in elderly patients with cardiovascular diseases, do they differ? A systematic review. **J. Am. Med. Dir. Assoc.**, Hagerstown, v. 13, n. 8, p. 682-7, 2012.
- SCHULZ, R. Intracellular targets of matrix metalloproteinase-2 in cardiac disease: rationale and therapeutic approaches. **Rev. Pharmacol. Toxicol.**, Palo Alto, v. 47, n. 1, p. 211-42, 2007.
- SCOTT, D. et al. Jones statin, muscle function and risk of falls in the elderly living in the community. **QJM., Oxford**, v. 102, p. 625-33, 2009.
- SCRAGG, R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. **Int. J. Epidemiol.**, London, v. 10, n. 4, p. 337-41, 1981.

SCRAGG, R.; SOWERS, M.; BELL, C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Am. J. Hypertens.**, New York, v. 20, n. 713, 2007.

SCRAGG, R.; SOWERS, M.; BELL, C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Diabetes Care.**, Alexandria, v. 27, n. 12, p. 2813-8, Dec. 2004.

SELTHOFER-RELATIĆ, K.; BOŠNJAK, I.; KIBEL, A. Obesity related coronary microvascular dysfunction: from basic to clinical practice. **Cardiol Res Pract**, v. 2016, 2016.

SEMBA, R.D. et al. Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. **Eur. J. Clin. Nutr.**, London, v. 64, p. 203-9, 2010.

SHARMA, R. et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. **Eur. Heart J.**, London, v. 36, n. 40, 2015.

SHIMADA, T. et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. **J. Bone Miner. Res.**, New York, v. 19, p. 429-35, 2004.

SHEN, H. et al. Associação da vitamina d cyp24a1 gene metabolismo com calcificação da artéria coronária. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, [S. l.], 2010.

SHEPS, D. S.; SHEFFIELD, D. Depression, anxiety, and the cardiovascular system: the cardiologist's perspective. **J. Clin. Psychiatr.**, Memphis, v. 62, 2001.

SHIMADA, T. et al. A vitamina D ações FGF23 independente de receptores na regulação do metabolismo de fosfato e vitamina D. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, Bethesda, v. 289, p. F1088-F1095, 2005.

SHIMADA, T. et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. **J. Bone Miner. Res.**, New York, v. 19, p. 429-35, 2004.

SHOBEN, A. B. et al. Associação de calcitriol oral com melhora da sobrevida em CKD nondialyzed. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 19, p. 1613-9, 2008.

\_\_\_\_\_. Seasonal variations in 25 hydroxyvitamin D concentration in the cardiovascular health study. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v. 174, n. 12, p. 1363-72, dec. 2011.

SHOJI, T. et al. Menor risco de mortalidade cardiovascular em 1alpha-hidroxi usuários vitamina D3 oral em uma população de hemodiálise. **Nephrol. Dial. Transplant.**, Oxford, v. 19, p. 179-84, 2004.

SHROFF, R. Ergocalciferol supplementation in children with CKD delays the onset of secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, Washington, v. 7, n. 2, p. 216-23, Feb. 2012.

SIDDIQ, T. et al. Synthesis of ventricular mitochondrial proteins in vivo: effect of acute ethanol toxicity. **Alcohol. Clin. Exp. Res.**, New York, v. 17, n. 4, p. 894-9, 1993.

SIEGEL, G.; CHAUHAN, N. Neurotrophic factors in alzheimer's and parkinson's disease brain. **Brain Res. Rev.**, Amsterdam, v. 33, n. 2-3, p. 199-227, 2000.

SILVA, M. A. D. da; SOUSA, A. G. M. R.; SCHARGODSKY, H. Fatores de risco parágrafo infarto do miocárdio no Brasil: estudo FRICAS. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 71, n. 5, p. 667-675, nov. 1998.

SIMONS, L. A. et al. The dubbo study: an Australian prospective community study of the health of elderly. **Aust. N. Z. J. Med.**, Sidney, v. 20, n. 6, p. 783-9, Dec. 1990.

SIMPSON, R. U.; HERSHEY, S. H.; NIBBELINK, K. A. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, Oxford, v. 103, p. 521-524, 2007.

SINGH, B. N. Significance and control of cardiac arrhythmias in patients with congestive cardiac failure. **Heart Fail. Rev.**, Norwell, v. 7, n. 3, p. 285-300, 2002.

SLUIJTER, J. P.; KLEIJN, D. P.; PASTERKAMP, G. Vascular remodeling and protease inhibition: bench to bedside. **Cardiovasc. Res.**, London, v. 69, n. 3, p. 595-603, 2006.

SMITH, J. M.; MOUW, D. R.; VANDER, A. J. Effect of parathyroid hormone on renin secretion. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, Malden, v. 172, n. 4, p. 482-7, 1983.

SMITH, M. B. et al. Abstract 14699: vitamin D excess is significantly associated with risk of atrial fibrillation. **Circulation**, Baltimore, 2011.

SMITH, S. C. et al. Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). **Global Heart**, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 297-305, 2012.

SNYDER, P. J. et al. Effects of testosterone treatment in older men. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 374, n. 7, Feb. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 101, n. 6, Dez. 2013a. Suplemento, 2.

\_\_\_\_\_. I diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 84, abr. 2005. Suplemento, 1.

\_\_\_\_\_. V diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 101, n. 4, p. 1-22, 2013b.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Hipogonadismo masculino tardio (andropausa): tratamento**. Rio de Janeiro: 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI diretrizes brasileiras de hipertensao. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 95, n. 1, p. 1-51, 2010.

SOMJEN, D. et al. 25-Hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. **Circulation**, Baltimore, v. 111, p. 1666-71, 2005.

SONG, B. J.; ROCKEY, D. C. Status of research on vitamin D supplementation in treating or preventing liver fibrosis. **Liver Int.**, Oxford, v. 33, p. 653–5, 2013.

SOUBERBIELLE, J. C. et al. Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in healthy French adults: the VARIETE study. **Endocrine**, Totowa, v. 53, n. 2, p. 543-50, Aug. 2016.

SOUSA, R. L. et al. Validade e fidedignidade da escala de depressão geriátrica na identificação de idosos deprimidos em um hospital geral. **J. Bras. Psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 2, p. 102-7, 2007.

SPEEDING, S. Vitamin D and depression: A systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. **Nutrients**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 1501-18, 2014.

SRINIVASAN, S. The concise cognitive test for dementia screening: reliability and effects of demographic variables as compared to the mini mental state examination. **Neurol India.**, Bombay, v. 58, n. 5, p. 702-7, Sep./Oct. 2010.

STERN, M. P.; HAFFNER, S. M. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. **Arterioscler.**, Dallas, v. 6, p. 123-30, 1986.

STRAIT, B.; LAKATTA, E.G. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure ames. **Heart Fail. Clin.**, Philadelphia, v. 8, n. 1, p. 143-64, Jan. 2012.

STRATTON, J. R. et al. Effects of aging on cardiovascular responses to parasympathetic withdrawal. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 41, n. 11, p. 2077-83, Jun. 2003.

STUBBS, J. R. et al. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 21, p. 353-61, 2010.

SUDDEN CARDIAC DEATH. Report of a who scientific group. **World health organ Tech Rep Ser**, v. 726, p. 5-25, 1985.

SZYPER-KRAVITZ, M.; MARAI, I.; SHOENFELD, Y. Coexistence of thyroid autoimmunity with other autoimmune diseases: friend or foe? Additional aspects on the mosaic of autoimmunity. **Autoimmunity.**, Basel, v. 38, n. 3, p. 247-55, May 2005.

TADDEI, C. F. G. et al. Estudo multicêntrico de idosos atendidos em ambulatórios de cardiologia e geriatria de instituições brasileiras. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 69, p. 327-33, 1997.

TAK, J. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and testosterone deficiency in middle-aged Korean men: a cross-sectional study Department of Family Medicine. **Asian J. Androl.**, Beijing, v. 17, n. 2, p. 324-8, 2015.

TAKEDA, M. et al. A administração oral de uma forma activa de vitamina D3 (calcitriol) diminui a aterosclerose em ratinhos através da indução de células T reguladoras e células dendríticas imaturas com funções tolerogénicas. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, [S. l.], v. 30, p. 2495-503, 2010.

TAKEMOTO, F. et al. Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. **Kidney Int.**, New York, v. 64, p. 414-20, 2003.

TAMER, G. et al. Effects of thyroid autoimmunity on abdominal obesity and hyperlipidaemia. **Endokrynol Pol.**, Warszawa, v. 5, p. 421-8, 2011.

TAMEZ, H.; KALIM, S.; THADHANI, R.I. Does vitamin D modulate blood pressure?" **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, Philadelphia, v. 22, n. 2, p. 204-9, 2013.

TANIGUCHI, M. [**Frases de Masaharu Taniguchi**]. Disponível em: <<http://pensador.uol.com.br/frase/NjYzMDUw/>>. Acesso em: 20 jan. 2016.

TARGHER, G. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. **Clin. Endocrinol., Oxford**, v. 65, n. 5, p. 593-7, Nov. 2006.

TASHIRO, K. et al. Caracterização de vitamina indução de CYP 24 a transcrição d-mediada. **Mol. Cell. Endocrinol.**, Limerick, v. 226, p. 27-32, 2004.

TAYLOR, A.J. et al. Do conventional risk factors predict subclinical coronary artery disease? **Am. Heart J.**, St. Louis, v. 141, n. 3, p. 463-8, Mar. 2001.

TEDGUI, A.; MALLAT, Z. Atherosclerotic plaque formation. **Rev. Prat.**, [S. l.], v. 49, n. 19, p. 2081-6, 1999.

TESTA, A. et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism is associated with left ventricular (LV) mass and predicts left ventricular hypertrophy (LVH) progression in end-stage renal disease (ESRD) patients. **J. Bone Miner. Res.**, New York, v. 25, n. 2, p. 313-9, Feb. 2010.

THADHANI, R. et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. **JAMA**, Chicago, v. 307, p. 674-84, 2012.

THEODORATOU, E. et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials **BMJ**, London, v. 1, n. 348, Apr. 2014.

TOMSON, J. et al. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12.000 death. **Eur. Heart J., London**, v. 34, p. 1365-1374, 2013.

THOMPSON, J. et al. Vitamin D deficiency and fibrillation atrial- review. **Int. J. Cardiol.**, Amsterdam, v. 10, n. 5, p. e01255161, Feb. 2015.

TIKHONOFF, V.; ZHANG, H. Blood pressure as a prognostic fator after acute stroke. **Lancet Neurol.**, London, 2009.

TIMMS, P. M. et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? **QJM**, Oxford, v. 95, n. 12, p. 787-96, 2002.

TOLSTRUP, J. et al. Prospective study of alcohol drinking patterns and coronary heart disease in women and men. **BMJ**, London, v. 332, p. 1244-8, 2006.

TOMA, M. et al. Testosterone supplementation in heart failure: a meta-analysis. **Circ. Heart Fail.**, Hagerstown, v. 5, n. 3, p. 315-21, May. 2012.

THOMPSON, P. D.; CLARKSON, P.; KARAS. R. H. Myopathy associated with statin. **JAMA.**, Chicago, v. 289, p. 1681-1690, 2003.

TOMSON, J. et al. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the whitehall study and meta-analyses of 12.000 death. **Eur. Heart J.**, London, v. 34, p. 1365-74, 2013.

TORRE-AMIONE, G. Immune activation in chronic heart failure. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 95, n. 11A, p. 3C-8C, 2005.

TOUSSAINT, N. D. et al. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. **Nephrol. Dial. Transplant.**, Oxford, v. 23, p. 586-93, 2008.

TRESPALACIOS, F. C. et al. Heart failure as a cause for hospitalization in chronic dialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 41, n. 6, p. 1267-77, jun. 2003.

TRIBOUILLOY, C. et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction:a 5 year prospective population-based study. **Eur. Heart J.**, London, v. 29, n. 3, p. 339-4, 2008.

TSANG, T. S. et al. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. **Am. J. Cardiol.**, New York, v. 90, n. 12, p. 1284-9, 2002.

TUCKER, K. L. et al. Elevados de homocisteína e baixa vitaminas B prever o declínio cognitivo em homens idosos: Aging Study Veteranos Assuntos Normativa. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 82, n. 3, p. 627-635, 2005.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO. Pro-Reitoria de Extensão e Cultura. **Nai**. Recife, 2015.

VALDIVIELSO, J. M.; et al. A new role for vitamin D receptor activation in chronic kidney disease. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, Bethesda, v. 297, p. F1502-9, 2009.

VAN DE LUIJTGAARDEN, K. M. et al. Vitamin D deficiency may be an independent risk factor for arterial disease. **Eur. J. Vasc. Endo-vasc. Surg.**, [S. l.], v. 44, p. 301-6, 2012.

VAN HERPT, T. T. et al. The clinical value of metabolic syndrome and risks of cardiometabolic events and mortality in the elderly: the Rotterdam study. **Cardiovasc. Diabetol.**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 69, Apr. 2016.

VERMEER, S. E. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 348, n. 13, p. 1215-22, 2003;

VERSPOHL, E. J.; HAGEMANN, J.; LEMPKA, M. Vascular smooth muscle cells (VSMC) proliferation of streptozotocin-diabetic animals induced by diadenosine polyphosphates. **Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.**, Heidelberg, v. 112, n. 3, p. 142-7, Mar. 2004.

VERSTUYF, A. et al. Vitamin D: a pleiotropic hormone. **Kidney Int.**, New York, v. 78, p. 140-5, 2010.

VIGEN, R. et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. **JAMA**, Chicago, v. 310, p. 1829-36, 2013.

VILARRASA, N. et al. Is plasma 25(OH) D related to adipokines, inflammatory cytokines and insulin resistance in both a healthy and morbidly obese population? **Endocrine**, Totowa, n. 38, p. 235-42, 2010.

VILLACORTA, H. et al. Renal dysfunction and anemia in patients with heart failure with reduced versus normal ejection fraction. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 94, n. 3, p. 357-63, 2010.

VIMALESWARAN, K. S. et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. **Lancet Diabetes Endocrinol.**, [S. l.], v. 2, n. 9, p. 719-29, Sep. 2014.

VISSE, R.; NAGASE, H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. **Circ. Res.**, Dallas, v. 92, n. 8, p. 827-39, 2003.

VITEZOVA, A et al. Vitamin D status and atrial fibrillation in the elderly: the rotterdam study. **PLoSOne**, São Francisco, v. 10, n. 5, May. 2015.

VOGT, S. et al. Waist circumference modifies the association between serum 25(OH)D and systolic blood pressure: results from NHANES 2001-2006. **J. Hypertens.**, New York, v. 34, n. 4, p. 637-45, Apr. 2016.

VON DER RECKE, P.; HANSEN, M. A; HASSAGER, C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. **Am. J. Med.**, New York, v. 106, n. 99, p. 273–278, 1999.

VON ESSEN, M. R. et al. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. **Nat. Immunol.**, New York, v. 11, p. 344-9, 2010.

WAJNGARTEN, M.; RODRIGUES, A. G. Coração no idoso. In: LOPES, A. C. (Org.). **Sistema de educação médica continuada à distância - PROCLIM - Programa de Atualização em Clínica Médica**. Porto Alegre: Artmed, 2008, p. 9-46.

WALLER, B. F.; BLOCK, T.; BARKER, B. G. The old-age heart: aging changes of the normal elderly heart and cardiovascular disease in 12 necropsy patients aged 90-101 years. **Cardiol. Clin.**, Santiago, v. 2, p. 753-79, 1984.

WALSH, C. R. et al. O consumo de álcool eo risco de insuficiência cardíaca congestiva no Framingham Heart Study. **Ann. Intern Med.**, Philadelphia, 136, p. 181-91, 2002.

WAN, H.; LARSEN, L. J. **American community survey reports, ACS-29 older americans with a disability: 2008–2012**. Washington: Government Printing Office, 2014.

WANG, J. Y. et al. Vitamin D(3) attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. **Brain Res.**, Amsterdam, v. 904, n. 1, p. 67-75, 2001.

WANG, L. et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. **Eur. J. Nutr.**, Darmstadt, v. 52, n. 7, p. 1771-9, Oct. 2013.

WANG, L. et al. Circulating 25 Hydroxyvitamin D and risk of cardiovascular disease, A meta- analysis of prospectives studies. **Circ. Cardiovasc.**, [S.l.], v. 5, p. 819, 2012.

WANG, T. J. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. **Circulation**, Baltimore, v. 117, n. 4, p. 503-11, 2008.

WANIC-KOSSOWSKA, M. et al. Heart rate variability in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. **Pol. Arch. Med. Wemn.**, Warsaw, v. 114, n. 3, p. 855-861, 2005.

WANNAMETHEE, S. G. et al, Obesity and risk of incident heart failure in older men with and without pre-existing coronary heart disease: does leptin have a role. **Am. Coll. Cardiol.**, New York, v.25, n. 58, p. 1870-7, Oct 2011. Suplemento, 18.

WATSON, K. E. et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. **Circulation**, Baltimore, v. 96, p. 1755-60, 1997.

WATSON, L. C.; MARX, C. E. New onset of neuropsychiatric symptoms in the elderly: possible primary hyperparathyroidism. **Psychosomatics**, Irvington, v. 43, p. 413-7, 2002.

WEATHERLEY, N. D.; JACKSON, P. R. The new sheffield risk and benefit tables for the elderly. **QJM**, Oxford, v. 104, n. 1, p. 3-12, 2011.

WEBER, K. T.; SIMPSON, R. U.; CARBONE, L. D. Vitamin D and calcium dyshomeostasis-associated heart failure. **Heart**, London, v. 94, n. 5, p. 540-541, May, 2008.

WEI, J. Y. Mechanisms of disease: Age and the cardiovascular system. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 327, p. 1735-9, 1992.

WEIDEMANN, A. et al. Proteolytic processing of the Alzheimer's disease amyloid precursor protein within its cytoplasmic domain by caspase-like proteases. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v. 274, n. 9, p. 5823-9, Feb. 1999.

WEST, L. A. et al. **65+ in the United States: 2010: current population reports**, P23-212, U.S. Washington: Government Printing Office, 2014.

WEYLAND, P. G.; GRANT, W. B.; HOWIE-ESQUIVEL, J. Does sufficient evidence exist to support a causal association between vitamin D status and cardiovascular disease risk? **Nutrients**, [S. I.], v. 6, n. 9, p. 3403-30, Sep. 2014.

WILKINS, C. H. et al. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. **Am. J. Geriatr. Psychiatr.**, Washington, v. 14, n. 12, p. 1032-1040, Dec. 2006.

WILLEMS, E. et al. Small-molecule inhibitors of the Wnt pathway potently promote cardiomyocytes from human embryonic stem cell-derived mesoderm. **Circ. Res.**, Dallas, v. 109, n. 4, p. 360-4, 2011.

WILLIAMS, S.; MALATESTA, K.; NORRIS, K. Vitamin D and Chronic Kidney Disease. **Ethn. Dis. Fall.**, [S. I.], v. 19, n. 4, 2009.

WILSON, P. W. et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. **Circulation**, Baltimore, v. 103, p. 1529-34. 2001.

WÖHRLE, S. et al. FGF receptors control vitamin D and phosphate homeostasis by mediating renal FGF23 signaling and regulating FGF23 expression in bone. **J. Bone Miner. Res.**, New York, 2011.

WOLF, P. A.; ABBOTT, R. D.; KANNEL, W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the framingham study. **Stroke**, Dallas, v. 22, p. 983-8, 1991.

WONG, Y. Y. et al. Is hypovitaminosis D associated with abdominal aortic aneurysm, and is there a dose- response relationship. **Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.**, London, v. 45, n. 6, p. 657-64, Jun. 2013.

WOOD, R. J. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. **Nutr. Rev.**, New York, v. 66, p. 40-6, 2008.

WOODWARD, M. et al. Does fibrinogen add to prediction of cardiovascular disease? Results from the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. **Br. J. Haematol.**, Oxford, v. 146, n. 4, p. 442-6, 2009.

WOODWARD, M.; BRINDLE, P.; TUNSTALL-PEDOE, H. Estimation SGR. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). **Heart**, London, v. 93, n. 2, p. 172-6, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression**. [S. l.], 2008.

\_\_\_\_\_. **Global report on diabetes**. Geneva, 2016.

\_\_\_\_\_. **Global status report on non communicable diseases**. [S. l.], 2010. Acesso em: <[http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/)>. Acesso em: 21 out. 2015.

\_\_\_\_\_. **Part II: global health indicators**. Geneve, 2010.

\_\_\_\_\_. **Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of cardiovascular risk** [Internet]. Geneve, 2007. Disponível em: <[http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/guidelines /Full%20text.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines /Full%20text.pdf)>. Acesso em 01 maio 2016.

\_\_\_\_\_. **Scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level? Summary meeting report**. Belgium, 2004.

\_\_\_\_\_. **Sudden cardiac death**. [S. l.], 1985.

WORTSMAN, J. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 72, p. 690-93, 2000.

WU, F. C. et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 93, p. 2737-45, 2008.

WU-WONG, J. R. et al. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 186, p. 20-8. 2006.

XAVIER, H. T. et al. V diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 101, n. 4, p. 1-22, 2013.

XIANG, W. et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. **Am. J. Physio. Endocrino. Metab.**, [S. l.], v. 288, p. E125–E132, 2005a.

\_\_\_\_\_. A hipertrofia cardíaca em murganhos com o receptor de vitamina D: Papel do sistema renina-sistêmica e cardíaca, sistemas de angiotensina. **Am. J. Physio. Endocrino. Metab.**, [S. l.], v. 288, p. 125-32, 2005b.

XUE, Y.; FLEET, J. C. Receptor de vitamina D intestinal de cálcio é necessário para o normal e o metabolismo ósseo em ratos. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 136, p. 1317-27, 2009.

YAMAOKA, T. et al. Circulating levels of interleukin 18 reflect etiologies of heart failure: Th1/Th2 cytokine imbalance exaggerates the pathophysiology of advanced heart failure. **J. Card. Fail.**, Naperville, v. 8, n. 1, p. 21–27, 2002.

YANCY, C. W. et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. **Circulation**, Baltimore, v. 128, p. 1810–1852, 2013.

\_\_\_\_\_. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the ADHERE Database. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 47, n. 1, p. 76-84, 2006.

YESAVAGE, J. A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. **J. Psychiatr. Res.**, Oxford, v. 17, p. 37-49, 1983.

YESHOKUMAR, A. K. et al. Evidence for the importance of vitamin D status in neurologic conditions. **Curr. Treat. Options Neurol.**, Philadelphia, v. 17, n. 12, p. 51, 2015.

YILMAZ, H. et al. Subclinical hypothyroidism in combination with vitamin D deficiency increases the risk of impaired left ventricular diastolic function. **Endocr. Regul.**, Bratislava, v. 49, n. 2, p. 84-90, Apr. 2015.

YIN, K. et al. Tristetraprolin-dependent post-transcriptional regulation of inflammatory cytokine mRNA expression by apolipoprotein AI: role of ATP-binding membrane cassette transporter A1 and signal transducer and activator of transcription 3. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v. 286, p. 13834-45, 2011.

YIN, K.; AGRAWAL, D.K. Vitamin D and inflammatory diseases. **J. Inflamm. Res.**, [S. l.], v. 7, p. 69-87, May. 2014.

YIN, X. et al. Serum 25(OH)D is inversely associated with metabolic syndrome risk profile among urban middle-aged Chinese population. **Nutr. J.**, London, v. 11, n. 68, p. 1-7, 2012.

- YIN, Y. et al. Vitamin D attenuates high fat diet-induced hepatic steatosis in rats by modulating lipid metabolism. **Eur. J. Clin. Invest.**, Berlin, v. 42, n. 11, p. 1189-1196, 2012.
- YOUNG, J. B. et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. **JAMA**, Chicago, v. 289, n. 20, p. 2685-94, 2003.
- YUSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, London, v. 364, n. 9438, p. 937-52, 2004.
- ZAMORA, et al. Weight Loss in Obese Patients With Heart Failure. **J. Am. Heart Assoc.**, [S. l.], v. 24, n. 4, Mar. 2016.
- ZEHNDER, D. et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 86, p. 888-94, 2001.
- ZEHNDER, D. et al. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 13, p. 621-9, 2002.
- ZHANG, Z. et al. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, [S. l.], v. 105, n. 41, p. 15896-901, 2008.
- \_\_\_\_\_. 1,25-di-hidroxivitamina D<sub>3</sub> segmentação de NF-kappa B suprime a alta expressão de MCP-1 induzida pela glicose em células mesangiais. **Kidney Int.**, New York, v. 72, n. 2, p. 193-201, 2007.
- ZHOU, C. et al. Calcium-independent and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. **Kidney Int.**, New York, v. 74, n. 2, p. 170-9, Jul. 2008.
- ZIEROLD, C.; MINGS, J. A.; DELUCA, H. F. Regulation of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-24-hydroxylase mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and parathyroid hormone. **J. Cell. Biochem.**, New York, v. 88, n. 2, p. 234-7, 2003.
- ZIMERMAN, L. I. et al. Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 92, n. 6, p. 1-39, 2009.
- ZIPES, D. P.; WELLENS, H. J. Sudden cardiac death. **Circulation**, Baltimore, v. 98, n. 21, p. 2334-51, 1998.
- ZITTERMANN, A. et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 41, p. 105-112, 2003.
- \_\_\_\_\_. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. **Br. J. Nutr.**, London, v. 94, n. 4, p. 483-92, 2005.

ZITTERMANN, A. et al. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 95, p. 91-100, 2012.

ZITTERMANN, A.; KOEFER, R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. **Curr. Pin. Clin. Nutr. Metab. Care**, [S. l.], v. 11, n. 6, p. 752-7, Nov. [S. l.], 2008.

## APÊNDICE A – Protocolo de Coleta de Dados

### UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO HOSPITAL DAS CLÍNICAS

#### FORMULÁRIO

Serviço de Cardiologia do HC-UFPE / 2014-2015

Paciente N° □□□      Data: ...../...../.....

N° do Prontuário:

---

#### 1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

Nome.....

Endereço.....

Cidade.....CEP.....TEL.....

Data de Nascimento □□-□□- □□□□

Estado Civil    solteiro       Casado       Viúvo       Separado/Divorciado

#### Instrução

- não alfabetizado       2º grau completo  
 1º grau incompleto       3º grau completo  
 1º grau completo       nível superior  
 2º grau incompleto

Nomenclatura atual	Nomenclatura anterior
Iltrado/ Fundamental incompleto	Iltrado/ Primário incompleto
Fundamental I completo/ Fundamental II incompleto	Primário Completo/ Ginásio incompleto
Fundamental completo/ Médio incompleto	Ginásio completo/ Colegial incompleto
Médio Completo/ Superior incompleto	Colegial completo/ Superior incompleto
Superior complete	Superior completo

### Nível Socioeconômico da família:

Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do domicílio para efeito de classificação econômica. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

INSTRUÇÃO: Todos os itens deve ser perguntado pelo entrevistador e respondidos pelo entrevistado.

Vamos começar? No domicílio tem \_\_\_\_\_ (LEIA CADA ITEM)

ITENS DE CONFORTO	NÃO POSSUI	QUANTIDADE QUE POSSUI			
		1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para o uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de <i>freezers</i> independente ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadora de louças					
Quantidade de fornos de micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas					

exclusivamente para uso profissional					
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, desconsiderando lava e seca					

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

Data da avaliação médica: ...../...../.....

**Exame Físico:**

Peso..... Altura..... IMC.....

Índice de cintura-quadril.....

circunferência abdominal.....

**EXAMES LABORATORIAIS- Datas inicial, 2ª avaliação, 3ª avaliação, 4ª avaliação**

Uréia-----

Creatinina

Triglicerídeos

Glicemia jejum

Hemoglobina A1c

Colesterol total

HDL

LDL

Albumina

Hormônios

25-Hidroxivitamina D

Testosterona total

TSH US

ECG:.....

**ECOCARDIOGRAMA: EcoDopplercardiograma Transtorácico**

**Ventrículo esquerdo:**

Fração de Ejeção..... % Espessura relativa.....  
(cubo) mm  
Teinckoff-----

**2.1 Câmaras**

**Ventrículo esquerdo:** Dimensão..... Hipertrofia.....

Observações:

**Cintilografia Miocárdica:**

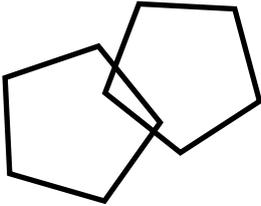
---

Realizado em: ...../...../.....

**TÉCNICA:**

**INTERPRETAÇÃO:**

## ANEXO A – Mini-Exame do Estado Mental

Escore	1) Orientação
5	ano--mês—dia do mês—dia da semana—hora aproximada
5	estado--cidade--hospital--andar (setor)--consultório
	2) Registro
3	pente--vaso--laranja Tentativas _____ (máx. 6)
	3) Atenção e Cálculo
5	Seriado descendente de 100-7:93--86--79--72--65 -alternativa, se impossível cálculo: soletrar “mundo” de trás para frente
	4) Recordação
3	Recordar as 3 palavras dadas para Registro
	5) Linguagem
2	Denominar um relógio de pulso e uma caneta
2	Repetir " nem aqui, nem ali, nem lá"
3	Atender ao comando em três etapas: <i>"pegue o papel com a mão direita, dobre- o ao meio e ponha-o</i>
1	Ler e obedecer ao seguinte: <i>"Feche os Olhos"</i>
1	Escrever uma frase
1	Copiar o desenho 

**ANEXO B – Escala Geriátrica de Depressão<sup>1</sup>**  
(Yesavage et al., 1983)

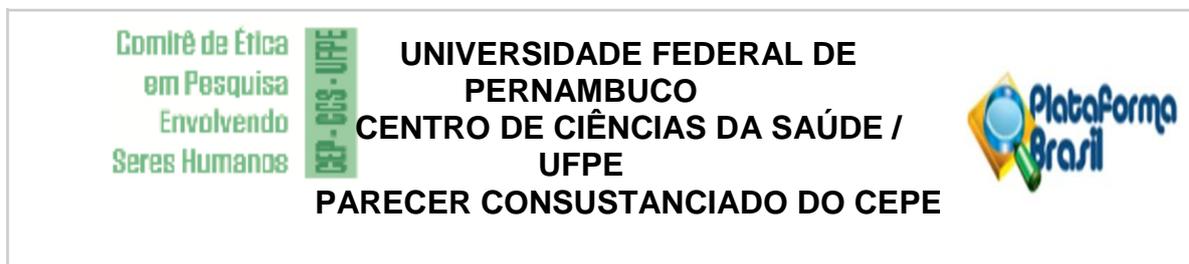
PACIENTE: \_\_\_\_\_

DATA DA AVALIAÇÃO: \_\_\_\_\_ AVALIADOR: \_\_\_\_\_

- |   |                |                |
|---|----------------|----------------|
| 1. Você está satisfeito com sua vida?                 | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 2. Abandonou muitos de seus interesses e atividades?  | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 3. Sente que sua vida está vazia?                     | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 4. Sente-se freqüentemente aborrecido?                | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 5. Você tem muita fé no futuro?                       | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 6. Tem pensamentos negativos?                         | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 7. Na maioria do tempo está de bom humor?             | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 8. Tem medo de que algo de mal vá lhe acontecer?      | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 9. Sente-se feliz na maioria do tempo?                | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 10. Sente-se freqüentemente desamparado, adoentado?   | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 11. Sente-se freqüentemente intranquilo?              | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 12. Prefere ficar em casa em vez de sair?             | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 13. Preocupa-se muito com o futuro?                   | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 14. Acha que tem mais probl de memória que os outros? | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 15. Acha bom estar vivo?                              | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 16. Fica freqüentemente triste?                       | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 17. Sente-se inútil?                                  | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 18. Preocupa-se muito com o passado?                  | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 19. Acha a vida muito interessante?                   | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 20. Para você é difícil começar novos projetos?       | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 21. Sente-se cheio de energia?                        | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 22. Sente-se sem esperança?                           | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 23. Acha que os outros têm mais sorte que você?       | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |

---

<sup>1</sup> Pontuação: 0 quando for diferente da resposta em negrito  
1 quando for igual à resposta em negrito  
Total > 10 = suspeita de depressão

**ANEXO C – Parecer do Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco**

**Parecer: 1.173.285**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ASSOCIAÇÃO ENTRE EFICIÊNCIA DE VITAMINA D E RISCOS CARDIOVASCULAR E DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM IDOSOS

**Pesquisadora:** Catarina Magalhães Porto

**Área Temática: Versão:** 1

**CAAE:** 47317715.6.0000.5208

**Instituição Proponente:** CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.173.285

**Data da Relatoria:** 05/08/2015

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um Projeto de Pesquisa da aluna mestranda Catarina Magalhães Porto apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (curso de mestrado), para obtenção da sua qualificação. A pesquisa tem como Orientadora a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vera Magalhães da Silveira e como Coorientadora a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vanessa de Lima Silva.

O desenho do estudo será de corte transversal com abordagem analítica que analisará se existe associação de deficiência de Vitamina D com risco cardiovascular e risco de insuficiência cardíaca em idosos. O estudo será realizado no Núcleo de Atenção ao Idoso da Universidade Federal de Pernambuco e no ambulatório de cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Serão analisados prontuários de idosos submetidos à avaliação cardiológica de rotina nos referidos serviços, com idade a partir dos 60 anos, de ambos os sexos, no período de dezembro de 2014 a junho de 2015. É estimada a análise de 200 prontuários.

Serão analisadas as seguintes variáveis: sociodemográficas, clínicas, dislipidemia, depressão, tabagismo, etilismo, obesidade, andropausa, arritmia cardíaca, deficiência de Vitamina D, Risco cardiovascular de Sheffield e Risco de insuficiência cardíaca. Os idosos serão agrupados segundo resultado de risco cardiovascular avaliado pelo escore de Sheffield e pelo risco de insuficiência cardíaca avaliada pelo questionário ABC, procedendo-se à caracterização hormonal e de concentração de vitamina D para comparação dos grupos.

Os pesquisadores esperam encontrar níveis sanguíneos reduzidos de vitamina D nos idosos com aumento de risco cardiovascular e de insuficiência cardíaca.

### **Objetivo da Pesquisa:**

#### **Geral**

Avaliar associação de deficiência de vitamina D com risco cardiovascular e risco de insuficiência cardíaca em idosos atendidos em ambulatório de cardiologia.

#### **Específicos:**

Descrever a população de estudo segundo fatores sociodemográficos;

Verificar a frequência de doenças cardiovasculares, metabólicas (diabetes, dislipidemias, alterações da função renal e hepática), hormonais (deficiências gonadais e tireoidianas) nesta população;

Detectar a deficiência de vitamina D nos idosos;

Quantificar o risco cardiovascular de idosos, obedecendo aos critérios do New Sheffield;

Quantificar o risco de insuficiência cardíaca de idosos, obedecendo aos critérios do Health ABC Heart

Failure Score;

Analisar a associação entre deficiência de vitamina D com risco cardiovascular e risco de insuficiência cardíaca.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

#### **Riscos**

Os riscos são mínimos, relacionados ao extravio de dados dos prontuários. Para minimizar os riscos a pesquisa será realizada no Arquivo Médico do HC/UFPE.

#### **Benefícios**

Os benefícios poderão ser a instituição de novas orientações para os idosos, para que se possa contribuir com sua qualidade de vida e um envelhecimento saudável

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo cujos resultados poderão contribuir para aprimorar o conhecimento sobre as morbidades que acompanham o processo de envelhecimento, estabelecendo correlações entre variáveis sócio-demográficas, clínicas, dislipidemia, depressão, tabagismo, etilismo, obesidade, especificamente níveis de Vitamina D no risco de doença cardiovascular e insuficiência cardíaca.

### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Folha de Rosto preenchida de forma adequada TCLE não se aplica

Curriculum vitae dos pesquisadores na plataforma Lattes.

Anexadas cartas de anuência dos Núcleo de Atenção ao Idoso da Universidade Federal de Pernambuco e no ambulatório de cardiologia do Hospital das Clínicas da UFPE.

Termos de compromisso e confidencialidade anexados.

Orçamento estimado de R\$ 2.504,00 referente a material de escritório sob a responsabilidade da pesquisadora.

Cronograma: Coleta de dados prevista para o período de setembro a novembro de 2015.

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências

**Situação do Parecer:** Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:** Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via “Notificação”, pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link “Para enviar Relatório Final”, disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

RECIFE, 06 de agosto de 2015

---

**Assinado por**

**LUCIANO TAVARES MONTENEGRO (Coordenador)**

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do **CCS-UFPE**

**Bairro:** Cidade Universitária

**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

**CEP.** 50.740-600