

O PAPEL DA VITAMINA D NAS CARDIOPATIAS

THE ROLE OF VITAMIN D IN CARDIAC DISEASES

RESUMO

A nutrição potencialmente desempenha uma utilidade importante no manejo de pacientes cardiopatas. Mediante os crescentes estudos e interesse que apontam para a relevância da vitamina D no desenvolvimento e como valor preditivo de alterações cardiovasculares, a presente revisão tem por objetivo destacar os conceitos, aplicações e perspectivas quanto ao uso desse composto. A vitamina D classifica-se como um nutriente dietético essencial para cães e há evidências crescentes de que a sua deficiência é uma importante condição para a patogênese das cardiopatias, ademais, está associada ao aumento da morbidade e mortalidade. Portanto, mais estudos devem ser encorajados perante resultados tão atrativos, no intuito de consolidar tais informações.

PALAVRAS-CHAVE: deficiência; suplementação; nutrição; cardiopatias

ABSTRACT

Nutrition potentially plays an important role in the management of patients with heart diseases. Due to the increasing studies and interest that point to the relevance of vitamin D in the development and as a predictive value of cardiovascular alterations, the present review aims to highlight the concepts, applications and perspectives regarding the use of this compound. Vitamin D is classified as an essential dietary nutrient for dogs and there is increasing evidence that its deficiency is an important condition for the pathogenesis of heart diseases, and it is associated with greater

morbidity and mortality. Therefore, more studies should be encouraged in face of such attractive results in order to consolidate these informations.

KEY WORDS: deficiency; supplementation; nutrition; cardiac diseases

INTRODUÇÃO

A nutrição potencialmente desempenha uma utilidade importante no manejo de pacientes cardiopatas. A dieta está envolvida na patogênese de determinadas doenças cardíacas e as mudanças no estado nutricional são frequentemente encontradas nos animais que as possuem (MALLERY et al., 1999).

A vitamina D é um grupo de secosteroides solúveis em gordura, que executa funções essenciais na homeostase do cálcio e metabolismo ósseo. As vitaminas D₂ (ergocalciferol) e D₃ (colecalciferol) podem ser obtidas da dieta, embora apenas alguns alimentos, como o fígado de peixes gordurosos e as gemas, os contenham (NORMAN, 2008).

Além do papel já bem reportado da vitamina D, nas últimas três décadas as pesquisas apontam para uma ampla gama de ações biológicas, tais como indução de diferenciação e inibição do crescimento celular, imunomodulação e controle de outros sistemas hormonais (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005).

A importância da vitamina D na saúde extraesquelética é evidente devido às diversas enfermidades associadas à sua deficiência, que transpõem o raquitismo e a osteoporose, tendo como exemplos também o câncer, doenças infecciosas, auto-imunes, respiratórias e cardiovasculares (WACKER; HOLICK, 2013).

Dessa forma, mediante os crescentes estudos e interesse que apontam para a relevância da vitamina D no desenvolvimento e como valor preditivo de alterações

cardiovasculares, a presente revisão tem por objetivo destacar os conceitos, aplicações e perspectivas quanto ao uso desse composto voltado às cardiopatias.

DESENVOLVIMENTO

1. Vitamina D

1.1 Síntese

De modo discrepante em comparação aos humanos e outras espécies, nos cães, a concentração sérica de vitamina D não é influenciada pela exposição à radiação ultravioleta, uma vez que não convergem o composto cutâneo 7-deidrocolesterol em vitamina D₃. Tal diferença na apresentação ambiental classifica a ingestão dietética como a principal fonte de obtenção seja de vitamina D₃ ou D₂ (HOW; HAZEWINDEL; MOL, 1994).

Em seu estado original, a vitamina D₃ é inativa e requer duas reações de hidroxilação para se tornar biologicamente ativa. A primeira ocorre no fígado, com a formação de 25-hidroxivitamina D e, por sua vez, no tecido renal, é originada a forma ativa, o calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D). Esse composto promove efeitos biológicos por meio de receptores intracelulares de vitamina D que, após sua ativação, promovem regulação e transcrição de genes bem como síntese proteica (WANG; ZHU; DELUCA, 2012).

1.2 Função

A principal função do calcitriol consiste em manter o balanço de cálcio ósseo frente uma correta absorção desse íon pelo trato gastrointestinal, de modo a promover uma produção e função efetiva dos osteoclastos e regular a secreção do paratormônio. Entretanto, ao longo dos últimos anos, tem-se observado uma expansão significativa da influência da vitamina D também em outros tecidos, como por exemplo o miocárdio (O'CONNEL; SIMPSON, 1996).

1.3 Relação com o cálcio e o paratormônio

Níveis elevados de paratormônio são comumente observados em pacientes com deficiência de vitamina D no intuito de manter valores normais de cálcio sérico. Para tanto, o hiperparatireoidismo secundário tem sido preditivo como um fator de risco para doenças cardiovasculares, sendo que os efeitos deletérios desse hormônio nos vasos e no miocárdio sugerem que aumentos na concentração do mesmo permitem uma ligação fisiopatológica causal entre deficiência de vitamina D e doenças miocárdicas (FITZPATRICK; BILEZIKIAN; SILVERBERG, 2008).

2. Vitamina D e os seus receptores cardíacos

2.1 Expressão e funções

Direta ou indiretamente, a deficiência de vitamina D contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, uma vez que os seus receptores são expressos em diversos tecidos, incluindo cardiomiócitos e o endotélio. O calcitriol, que é a sua forma ativa no organismo, regula o sistema renina-angiotensina-aldosterona, suprime a proliferação das células do músculo liso vascular, melhora a resistência à insulina e a vasodilatação dependente de células endoteliais, além de inibir a hipertrofia das células do miocárdio, possuir atividade antifibrótica e, por fim, modular a atividade dos macrófagos e a geração de citocinas (TARGHER; PICHIRI; LIPPI, 2012).

3. Deficiência de vitamina D: efeitos na fisiopatogenia da insuficiência cardíaca congestiva

A deficiência de vitamina D pode ser afetada por múltiplas variáveis (Quadro 1) e parece ter uma associação com diversas doenças cardíacas, começando com seu efeito direto sobre a célula cardíaca, sua associação com seus fatores de risco

como diabetes e hipertensão e finalmente e não menos importante, sua relação com a insuficiência cardíaca congestiva (FANARI et al., 2015).

Causas de deficiência de vitamina D	
<p>Ingestão ou absorção deficiente</p> <ul style="list-style-type: none"> → Dietética → Exposição inadequada ao sol → Síndrome de má absorção → Gastrectomia → Anormalidades do intestino delgado → Insuficiência pancreática 	<p>Defeitos na hidroxilação da vitamina D</p> <ul style="list-style-type: none"> → Insuficiência hepática → Uso de anticonvulsivantes → Hipoparatiroidismo → Doença renal crônica
<p>Perda de proteínas ligantes à vitamina D</p> <ul style="list-style-type: none"> → Síndrome nefrótica 	<p>Resposta inadequada dos órgãos-alvo ao calcitriol</p> <ul style="list-style-type: none"> → Raquitismo

Quadro 1: Exemplos de etiologias para a deficiência de vitamina D (Adaptado - FANARI et al., 2015).

3.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona e peptídeos natriuréticos

Nos últimos anos, os investigadores obtiveram dados experimentais apontando para uma relação entre deficiência de vitamina D e aumento da atividade do sistema renina-angotensina-aldosterona (LI et al., 2002). Além da concentração de 25-hidroxivitamina D reduzida em pacientes com insuficiência cardíaca, também foi documentada uma relação entre a deficiência desse metabólito e o remodelamento e fração de ejeção reduzida do ventrículo esquerdo, aumento das concentrações do biomarcador cardíaco NT-proBNP e prognóstico desfavorável (LEE et al., 2008; ZITTERMANN et al., 2008; AMERI et al., 2013).

3.2 Síndrome cardiorenal

Embora hajam evidências emergentes que demonstrem a relação entre a deficiência de vitamina D e a insuficiência cardíaca congestiva, os exatos mecanismos pelos quais tal situação ocorre ainda não foram completamente elucidados. Acredita-se que uma possível explicação seja por intermédio da síndrome cardiorenal e o agravamento da função renal, tendo em vista que, uma vez instalada, há ativação neuro-hormonal, especificamente do sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema nervoso simpático, além de processo inflamatório sistêmico, que ao longo do tempo propicia disfunção endotelial, remodelamento do ventrículo esquerdo e fibrose renal (Figura 1). Essas mudanças configuram um círculo vicioso, com crescente liberação de citocinas inflamatórias e deterioração da função dos órgãos envolvidos (MANN, 2002).

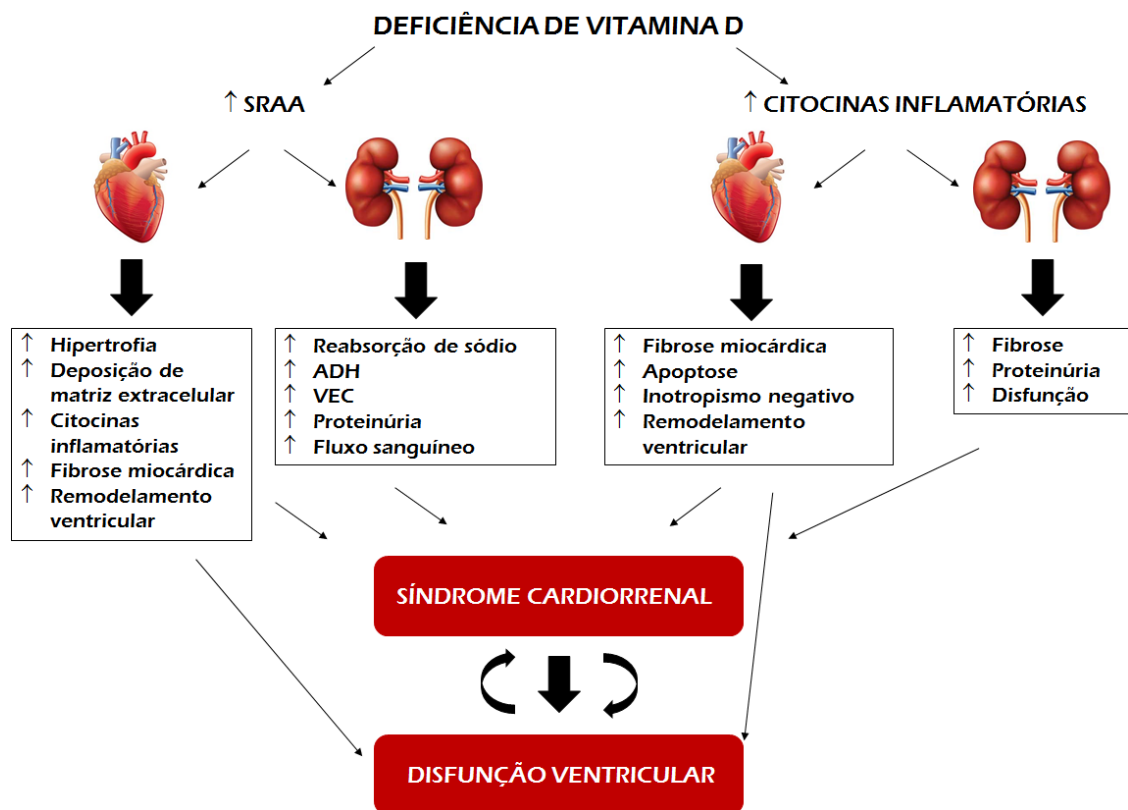


Figura 1: Fisiopatogenia responsável por disfunção ventricular esquerda e pelo desfecho clínico de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com deficiência de vitamina D (Adaptado - POURDJABBAR; DWIVEDI; HADDAD, 2013). SRAA:

sistema renina-angiotenina-aldosterona; ADH: hormônio antidiurético; VEC: volume extra-celular.

3.3 Contratilidade

As propriedades contráteis das células cardíacas são principalmente controladas pela interação direta entre cálcio e as proteínas actina e miosina e do seu manejo intracelular. Dessa forma, a homeostase de cálcio extracelular afetada pelos níveis de vitamina D interfere nos níveis intracelulares desse íon e pode indiretamente influenciar a contratilidade das células cardíacas (WEBER; SIMPSON; CARBONE, 2008).

4. Estudos voltados para a Medicina

Uma pesquisa que acompanhou 3258 participantes por um período médio de 7,7 anos mostrou que os pacientes com deficiência grave e moderada de vitamina D apresentaram maior incidência de morte cardiovascular quando comparados aos pacientes com níveis normais (MURR et al., 2012). Em um contraponto, outra investigação realizada ao longo de 5,4 anos demonstrou que em pacientes sem doença cardiovascular prévia porém com deficiência de vitamina D, houve um risco aumentado e uma taxa de evento cardiovascular (composto de morte, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca congestiva) consideravelmente elevada de 6,9% (WANG et al., 2008).

Em ratos como modelos animais que apresentavam insuficiência cardíaca congestiva hipertensiva espontânea frente uma dieta rica em sal e sob tratamento com calcitriol, notou-se redução da hipertrofia de cardiomiócitos, diâmetro do ventrículo esquerdo, risco de acidente vascular cerebral, além de melhora na função global após apenas 13 semanas de suplementação (MANCUSO et al., 2008).

5. Estudos voltados para a Medicina Veterinária

Diferentemente dos humanos, que apresentam a doença isquêmica como a principal etiologia da insuficiência cardíaca congestiva, nos cães, as principais doenças envolvidas nesse processo são as valvulopatias e a cardiomiopatia dilatada, as quais são responsáveis por altos índices de morbidade e mortalidade (ATKINS et al., 2009).

Nesse contexto, a primeira investigação que avaliou a associação entre deficiência de vitamina D e insuficiência cardíaca congestiva em 31 cães com degeneração mixomatosa da valva mitral e cardiomiopatia dilatada, permitiu inferir que o nível reduzido de 25-hidroxivitamina D pode ser um fator de risco para essa síndrome e que estratégias para melhorarem as concentrações de vitamina D tendem a ser benéficas sem causar toxicidade (KRAUS et al., 2014).

Ainda nessa linha de raciocínio, OSUGA et al. (2015) averiguaram os níveis de 25-hidroxivitamina D em 43 cães com degeneração mixomatosa da valva mitral nos diferentes estágios de gravidade da doença. Observou-se valores significativamente menores nos animais classificados como B2, C e D em comparação àqueles do grupo B1, além de correlação negativa entre a concentração de vitamina D e variáveis de dimensão cardíaca. Os resultados indicam que a deficiência de vitamina D está associada ao remodelamento cardíaco e que seus valores são reduzidos anteriormente ao quadro congestivo.

6. Suplementação de vitamina D

De acordo com o National Research Council (NRC) (2006), a American Association of Feed Control Officials (AAFCO) (2014) e a European Pet Food Industry Federation (FEDIAF) (2014), a vitamina D classifica-se como um nutriente dietético essencial para cães. Para tanto, desenvolveram diretrizes para os níveis

mínimos e máximos necessários de ingestão compatíveis com a manutenção de um estado de saúde, conforme listado no quadro 2.

Fonte	Unidade	Estágio de vida	Ingestão mínima recomendada	Quantidade mínima tolerada	Limite superior seguro
NRC	Matéria seca (UI/kg) ^a	Todos	440	552	3200
AAFCO	Matéria seca (UI/kg) ^b	Todos	-	500	5000
FEDIAF	Matéria seca (UI/kg) ^a	Adulto ^c	-	639	2270 ^d

Quadro 2: Requisitos de vitamina D estabelecidos para os diferentes estágios de vida em cães (Adaptado - WEIDNER; VERBRUGGHE, 2017). ^aCom base em uma dieta de densidade energética de 4000 kcal/kg; ^bCom base em uma dieta de densidade energética de 3500 kcal/kg; ^cCom base em um cão com uma ingestão diária energética de 95 kcal/kg^{0.75}; ^dMáximo estabelecido pela legislação da União Europeia.

6.1 Limitações

O NRC (2006) reconhece que até então nenhuma conclusão definitiva pode ser extraída quanto à necessidade de vitamina D para cães baseado na literatura disponível. Dentre as limitações ao conhecimento atual, podem ser citadas: eficiência pela qual as diferentes formas de vitamina D podem ser utilizadas pelos

cães, requisitos de vitamina D necessários para os cães na fase adulta e relação entre ingestão e concentração de vitamina D e os fatores que envolvem essa relação.

7. Suficiência

Atualmente, a suficiência de 25-hidroxivitamina D é estabelecida frente uma secreção de paratormônio minimizada, absorção intestinal de cálcio estabilizada e quando sua reabsorção óssea é diminuída (ROSS et al., 2011).

O intervalo de referência frequentemente citado para a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D em cães vem da Universidade Estadual de Michigan, definido como 109-423 nmol/L (NACHREINER et al., 2017). Não obstante, SELTING et al. (2016), sugeriram uma faixa provável de suficiência de 100-120 ng/mL. Cabe ressaltar que nesse estudo os autores não mensuraram a ingestão de vitamina D dos animais participantes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há evidências crescentes de que a deficiência de vitamina D é uma importante condição para a patogênese das cardiopatias, ademais, está associada ao aumento da morbidade e mortalidade. Embora pioneiras, as pesquisas demonstram que a vitamina D pode influenciar na redução do risco de ocorrência dessas doenças, aumentar a eficácia do tratamento e conseqüentemente melhorar os resultados e ser utilizada como um marcador para prognóstico. Portanto, mais estudos devem ser encorajados perante resultados tão atrativos, no intuito de consolidar tais informações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERI, P.; CANEPA, M.; MILANESCHI, Y.; SPALLAROSSA, P.; LEONCINI, G.; GIALLAURIA, F.; STRAIT, J. B.; LAKATTA, E. G.; BRUNELLI, C.; MURIALDO, G.;

FERRUCCI, L. Relationship between vitamin D status and left ventricular geometry in a healthy population: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *Journal of Internal Medicine*, v. 273, n. 3, p. 253-262, 2013.

ASSOCIATION OF AMERICAN FEED CONTROL OFFICIALS (Washington DC, EUA). AAFCO methods for substantiating nutritional adequacy of dog and cat foods. Washington DC, EUA, 2014. 24 p.

ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P.; GORDON, S.; HAGGSTROM, J.; HAMLIN, R.; KEENE, B.; LUIS-FUENTES, V.; STEPIEN, R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 23, n. 6, p. 1142-1150, 2009.

DUSSO, A. S.; BROWN, A. J.; SLATOPOLSKY, E. Vitamin D. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, v. 289, n. 1, p. 8-28, 2005.

FANARI, Z.; HAMMAMI, S.; HAMMAMI, M. B.; HAMMAMI, S.; ABDELLATIF, A. Vitamin D deficiency plays an important role in cardiac disease and affects patient outcome: still a myth or a fact that needs exploration? *Journal of the Saudi Heart Association*, v. 27, n. 4, p. 264-271, 2015.

FEDIAF EUROPEAN PET FOOD INDUSTRY FEDERATION (Bruxelas, BE). Nutritional guidelines for complete and complementary pet food for cats and dogs. Bruxelles, BE, 2014. 100 p.

FITZPATRICK, L. A.; BILEZIKIAN, J. P.; SILVERBERG, S. J. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Current Osteoporosis Report*, v. 6, n. 2, p. 77-83, 2008.

HOW, K. L.; HAZEWINDEL, H. A.; MOL, J. A. Dietary vitamin D dependence of cat and dog due to inadequate cutaneous synthesis of vitamin D. *General and Comparative Endocrinology*, v. 96, n. 1, p. 12-18, 1994.

KRAUS, M. S.; RASSNICK, K. M.; WAKSHLAG, J. J.; GELZER, A. R.; WAXMAN, A. S.; STRUBLE, A. M.; REFSAL, K. Relation of vitamin D status to congestive heart failure and cardiovascular events in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 28, n. 1, p. 109-115, 2014.

LEE, J. H.; O'KEEFE, J. H.; BELL, D.; HENSRUD, D.D.; HOLICK, M.F. Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *Journal of the American College of Cardiology*, v. 52, n. 24, p. 1949-1956, 2008.

LI, Y. C.; KONG, J.; WEI, M.; CHEN, Z. F.; LIU, S. Q.; CAO, L. P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *Journal of Clinical Investigation*, v. 110, n. 2, p. 229-238, 2002.

MALLERY, K. F.; FREEMAN, L. M.; HARPSTER, N. K.; RUSH, J. E. Factors contributing to the decision for euthanasia in dogs with congestive heart failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 214, n. 8, p. 1201-1204, 1999.

MANCUSO, P.; RAHMAN, A.; HERSHEY, S. D.; DANDU, L.; NIBBELINK, K. A.; SIMPSON, R. U. 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. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 51, n. 6, p. 559-564, 2008.

MANN DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circulation Research*, v. 91, n. 11, p. 988-998, 2002.

MURR, C.; PILZ, S.; GRAMMER, T. B.; KLEBER, M. E.; MEINITZER, A.; BOEHM, B. O.; MARZ, W.; FUCHS, D. Vitamin D deficiency parallels inflammation and

immune activation, the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v. 50, n. 12, p. 2205-2212, 2012.

NACHREINER, R. F.; REFSAL, K. R.; RICK, M.; MAZAKI-TOVI, M.; SIST, M. Endocrinology reference ranges. Veterinary Diagnostic Laboratory, Michigan State University, 2017. Disponível em: <<https://www.dcpah.msu.edu/sections/endocrinology/WEB/CD.ENDO.REF.004.pdf>>. Acesso em: 18 de fevereiro de 2018.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (Washington DC, EUA). Nutrient requirements of dogs and cats. Washington DC, EUA, 2006. 398 p.

NORMAN, A. W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 88, n. 2, p. 491-499, 2008.

O'CONNELL, T. D.; SIMPSON, R. U. Immunochemical identification of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor protein in human heart. *Cell Biology International*, v. 20, n. 9, p. 621-624, 1996.

OSUGA, T.; NAKAMURA, K.; MORITA, T.; LIM, S. Y.; NISA, K.; YOKOYAMA, N.; SASAKI, N.; MORISHITA, K.; OHTA, H.; TAKIGUCHI, M. Vitamin D status in different stages of disease severity in dogs with chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 29, n. 6, p. 1518-1523, 2015.

POURDJABBAR, A.; DWIVEDI, G.; HADDAD, H. The role of vitamin D in chronic heart failure. *Current Opinion in Cardiology*, v. 28, n. 2, p. 216-222, 2013.

WEIDNER, N.; VERBRUGGHE, A. Current knowledge of vitamin D in dogs. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 57, n. 18, p. 3850-3859, 2017.

ROSS, A. C.; MANSON, J. E.; ABRAMS, S. A.; ALOIA, J. F.; BRANNON, P. M.; CLINTON, S. K.; DURAZOARVIZU, R.A.; GALLAGHER, J. C.; GALLO, R. L.;

JONES, G.; KOVACS, C. S.; MAYNE, S. T.; ROSEN, C. J.; SHAPSES, S. A. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 96, n. 1, p. 53-58, 2011.

SELTING, K. A.; SHARP, C. R.; RINGOLD, R.; THAMM, D. H.; BACKUS, R. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs - correlation with health and cancer risk. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 14, n. 3, p. 295-305, 2016.

TARGHER, G.; PICHIRI, I.; LIPPI, G. Vitamin D, thrombosis, and hemostasis: more than skin deep. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v. 38, n. 1, p. 114-124, 2012.

WACKER, M.; HOLICK, M. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, v. 5, n. 1, p. 111-148, 2013.

WANG, T. J.; PENCINA, M. J.; BOOTH, S. L.; JACQUES, P. F.; INGELSSON, E.; LANIER, K.; BENJAMIN, E. J.; D'AGOSTINO, R. B.; WOLF, M.; VASAN, R. S. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, v. 117, n. 4, p. 503-511, 2008.

WANG, Y.; ZHU, J.; DELUCA, H. F. Where is the vitamin D receptor? *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 523, n. 1, p. 123-133, 2012.

WEBER, K. T.; SIMPSON, R. U.; CARBONE, L. D. Vitamin D and calcium dyshomeostasis-associated heart failure. *Heart*, v. 94, n. 5, p. 540-541, 2008.

ZITTERMANN, A.; SCHLEITHOFF, S. S.; GÖTTING, C.; DRONOW, O.; FUCHS, U.; KUHN, J.; KLEESIEK, K.; TENDERICH, G.; KOERFER, R. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *European Journal of Heart Failure*, v. 10, n. 3, p. 321-327, 2008.