

**O PAPEL DA VITAMINA D NAS CARDIOPATIAS DE CÃES***(The role of vitamin D in cardiac diseases of dogs)*Vinícius Bentivóglgio Costa Silva<sup>1</sup>, Marlos Gonçalves Sousa<sup>1</sup><sup>1</sup>Universidade Federal do ParanáCorresponding author: [viniciusbcsilva@gmail.com](mailto:viniciusbcsilva@gmail.com)

**RESUMO:** Crescentes estudos e achados clínicos apontam para a relevância da vitamina D no desenvolvimento e como valor preditivo de alterações cardiovasculares. Assim, a presente revisão tem por objetivo abordar o papel da vitamina D nas cardiopatias de cães. 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, acredita-se que por ter ação inicial direta sobre a célula cardíaca, com ativação neuro-hormonal e remodelamento cardíaco e insuficiência congestiva, estando associada ao aumento da morbidade e mortalidade. Embora pioneiras, as pesquisas apontam que a vitamina D em concentrações adequadas pode influenciar na redução do risco de ocorrência das cardiopatias, aumentar a eficácia do tratamento e, conseqüentemente, promover um melhor prognóstico.

**Palavras-chave:** Deficiência; nutrição; suplementação.

**ABSTRACT:** Studies have been emerging and clinical findings point to the relevance of vitamin D in development and as a predictive value of cardiovascular changes. Thus, this review aims to address the role of vitamin D in cardiac diseases. Vitamin D is classified as an essential dietary nutrient for dogs and there is growing evidence that its deficiency is an important condition for the pathogenesis of heart disease, with neuro-hormonal activation and cardiac remodeling and congestive insufficiency, being associated with increased morbidity and mortality. Although pioneering, research indicates that vitamin D in adequate concentrations may influence the reduction of the risk of heart disease, increase the effectiveness of treatment and, consequently, promote a better prognosis.

**Keywords:** Deficiency; nutrition; supplementation.

## INTRODUÇÃO

A nutrição desempenha um papel importante no manejo de pacientes cardiopatas. A dieta pode estar 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).

Nesse contexto, a vitamina D é um grupo de secosteroides solúveis em lipídios que, dentre outras funções, é essencial na homeostase do cálcio e fósforo e no metabolismo ósseo. As vitaminas D<sub>2</sub> (ergocalciferol) e D<sub>3</sub> (colecalfiferol) podem ser obtidas da dieta, embora apenas alguns alimentos, como o fígado de peixes gordurosos e as gemas, apresentem altas concentrações (Norman, 2008).

Além do papel sobre o metabolismo do Ca e P 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 et al., 2005), sendo sua deficiência associada ao câncer, doenças infecciosas, auto-ímmunes, respiratórias e cardiovasculares (Wacker e Holick, 2013).

Existem duas observações importantes no que diz respeito à vitamina D desempenhar um papel importante nas doenças cardiovasculares. O receptor de vitamina D é amplamente distribuído entre os tecidos, inclusive coração e vasos sanguíneos. Em um estudo utilizando ratos como modelo animal, a deficiência dos receptores de vitamina D promoveu manifestação de hipertensão, hipertrofia cardíaca e trombogenicidade aumentada (Bouillon et al., 2008). Adicionalmente, é tácito que em humanos existem evidências

epidemiológicas que os baixos níveis dessa vitamina estão associados a um risco aumentado de doenças cardiovasculares e mortalidade (Reid e Bolland, 2012).

Dessa forma, mediante os crescentes estudos e interesse que apontam para a relevância da vitamina D como valor preditivo para alterações cardiovasculares, a presente revisão tem por objetivo destacar os conceitos, aplicações e perspectivas quanto ao uso desse composto voltados principalmente ao desenvolvimento de remodelamento cardíaco e ICC na espécie canina.

## DESENVOLVIMENTO

### *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 convertem o composto cutâneo 7-deidrocolesterol em vitamina D<sub>3</sub>. Assim, a diferença na apresentação ambiental classifica a ingestão dietética como a principal fonte de obtenção seja de vitamina D<sub>3</sub> ou D<sub>2</sub> (How et al., 1994).

Em seu estado original, a vitamina D<sub>3</sub> 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). O 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 et al., 2012).

### *Funções e expressão*

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'Connell e Simpson, 1996).

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 é um preditor com 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 et al., 2008), por meio da indução de estresse oxidativo e consequente remodelamento estrutural, resultado da necrose de cardiomiócitos, fibrose perivascular da circulação coronariana intramural que se estende para o espaço intersticial contíguo e vasculite (Weber et al. 2009).

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 é a sua forma ativa no organismo, que regula o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e suprime a proliferação das células do músculo liso vascular, melhora a resistência à insulina e a vasodilatação dependente de células endoteliais. Ainda, inibe a hipertrofia das células do miocárdio, possui atividade antifibrótica e modula a atividade dos macrófagos e a geração de citocinas (Targher et al., 2012).

#### *Deficiência de vitamina D: efeitos na fisiopatogenia da insuficiência cardíaca congestiva (ICC)*

A deficiência de vitamina D pode ser afetada por múltiplas variáveis (Figura 1) e parece ter uma associação com diversas doenças cardíacas. Tem início com seu efeito direto sobre a célula cardíaca, sua associação com seus fatores de risco como diabetes, hipertensão e finalmente sua relação com a ICC (Fanari et al., 2015).

No curso da ICC, pode haver hipertrofia miocárdica concêntrica ou excêntrica, em conformidade à cardiopatia em evolução.

<b>Causas de deficiência de vitamina D</b>	
<b>Ingestão ou absorção deficiente</b>	<b>Defeitos na hidroxilação da vitamina D</b>
→ Dietética	→ Insuficiência hepática
→ Síndrome de má absorção	→ Uso de anticonvulsivantes
→ Gastrectomia	→ Hipoparatiroidismo
→ Anormalidades do intestino delgado	→ Doença renal crônica
→ Insuficiência pancreática	
<b>Perda de proteínas ligantes à vitamina D</b>	<b>Resposta inadequada de órgãos-alvo ao calcitriol</b>
→ Síndrome nefrótica	→ Raquitismo

**Figura 1.** Exemplos de etiologias para a deficiência de vitamina D (Adaptado - Fanari et al., 2015).

Já foi demonstrado que o calcitriol exerce efeitos anti-hipertroficantes nos cardiomiócitos e que reduz a expressão de vários genes regulados positivamente para a hipertrofia miocárdica (Nibbelink et al., 2007). Em

um estudo realizado com ratos portadores de ICC hipertensiva induzida experimentalmente, o tratamento a base de calcitriol promoveu 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).

#### *SRAA e peptídeos natriuréticos*

Nos últimos anos, os investigadores obtiveram dados experimentais apontando para a relação entre deficiência de vitamina D e a atividade do SRAA (Li et al., 2002). Além da concentração de 25-hidroxivitamina D reduzida em pacientes com ICC, também foi documentada 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).

Na medicina, diversos estudos demonstram relação entre pacientes com ICC com fração de ejeção reduzida e a deficiência de vitamina D. Zitterman et al. (2008) ao avaliarem a associação entre os níveis de calcitriol e o prognóstico de 383 pacientes com ICC em estágio terminal com fração de ejeção reduzida, observaram níveis reduzidos de calcitriol, relacionando sua deficiência com o prognóstico desfavorável para esses pacientes. Já Liu et al. (2011) mensuraram os níveis de vitamina D em 548 pacientes também com ICC com fração de ejeção reduzida. Após o acompanhamento de 18 meses, a mortalidade por todas as causas aumentaram significativamente com a redução dos níveis de vitamina D. Por sua vez, Schierbeck et al. (2011) em um estudo prospectivo avaliando os níveis de vitamina D em 148 pacientes com ICC com fração de ejeção reduzida, constataram a correlação significativa da deficiência dessa substância com mortalidade, independente dos demais fatores prognósticos como o NT-proBNP, taxa

de filtração glomerular e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

#### *Síndrome cardiorrenal*

Embora haja evidências emergentes que demonstrem a relação entre a deficiência de vitamina D e a ICC, os exatos mecanismos pelos quais tal situação ocorre ainda não foram completamente elucidados. Acredita-se que o agravamento da disfunção renal, a ativação permanente do SRAA e adrenérgica, associados ao processo inflamatório sistêmico, contribuem a longo prazo para a disfunção endotelial, remodelamento ventricular e fibrose renal (Figura 2). Essas mudanças configuram um círculo vicioso, com crescente liberação de citocinas inflamatórias e deterioração da função dos órgãos envolvidos (Mann, 2002).

Dentre as repercussões das citocinas sobre o sistema cardiovascular, podem ser citadas, além do potencial inflamatório, disfunção endotelial, geração de radicais livres, perda gradativa de massa muscular e, clinicamente, intolerância ao exercício, pois são essenciais para a propagação e ampliação da resposta imune e estão envolvidas no recrutamento de células para a área de inflamação, estimulando a divisão, diferenciação e proliferação celular (Torre-Amione, 2005). A ativação de processos inflamatórios é conhecidamente um dos mecanismos envolvidos na fisiopatogenia da ICC e na sua progressão, sendo assim, elementos que consigam atenuar o estado pró-inflamatório, como vem se mostrando a vitamina D, promovem um efeito cardioprotetor (Montera e Mesquita, 2010).

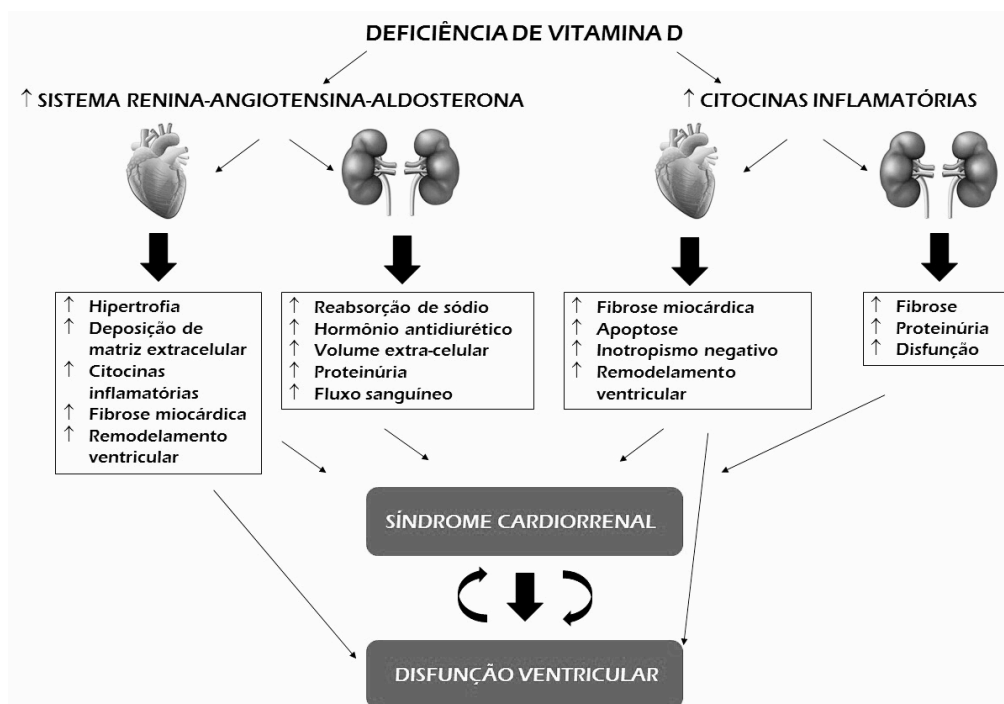
#### *Função sistólica*

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 pelas concentrações de vitamina D interfere nos níveis intracelulares desse íon e pode indiretamente influenciar a contratilidade das células cardíacas (Weber et al., 2008).

Nos cardiomiócitos, ocorre uma rápida ativação dos canais de cálcio por meio do calcitriol. Ou seja, níveis reduzidos de calcitriol potencialmente

prejudicam a síntese de proteínas ligadoras de cálcio e a ativação da enzima adenilato-ciclase, tendo como resultado, por exemplo, um declínio na liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, sendo considerado um importante fator para a alteração contrátil que acompanha as cardiomiopatias (Holick, 2007).



**Figura 2.** Fisiopatogenia responsável por disfunção ventricular esquerda e pelo desfecho clínico de ICC em pacientes com deficiência de vitamina D (Adaptado – Pourdjabbar et al., 2013).

### *Estudos voltados para a Medicina Veterinária*

Diferentemente dos humanos, que apresentam a doença isquêmica como a principal etiologia da ICC, nos cães, as principais doenças envolvidas nesse processo são as valvopatias e a cardiomiopatia dilatada, as quais são responsáveis por altos índices de morbidade e mortalidade (Atkins et al., 2009). Nesse sentido, existem apenas dois estudos envolvendo a associação entre deficiência de vitamina D e ICC na espécie.

A primeira investigação envolveu 31 cães com degeneração mixomatosa da valva mitral e cardiomiopatia dilatada, permitindo inferir que o nível reduzido de 25-hidroxivitamina D pode ser um fator de risco para essa síndrome, embora a associação demonstrada não prove causalidade (Kraus et al., 2014). Os achados são corroborados por evidências extensas que a vitamina D possui ação cardioprotetora, suprimindo o SRAA, diminuindo a hipertrofia do miocárdio e inibindo citocinas pró-inflamatórias (Patel e Rizvi, 2011). Entretanto, os

autores sugerem que mais pesquisas são necessárias para determinar se a suplementação de vitamina D pode atrasar o início dos sinais clínicos ou melhorar a sobrevida, além de avaliar o potencial tóxico dessa substância.

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, observando 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 (tamanho de átrio e ventrículo esquerdo). Fomentando, dessa forma, que a deficiência de

vitamina D está associada ao remodelamento cardíaco e que seus valores são reduzidos anteriormente ao quadro congestivo.

#### 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 na Tabela 1.

**Tabela 1.** Necessidades de vitamina D para os diferentes estágios de vida em cães (Adaptado – Weidner e Verbrughe, 2017).

Fonte	Unidade	Estágio de vida	Consumo mínimo adequado	Quantidade mínima recomendada	Limite superior seguro
NRC	Matéria seca (UI/kg) <sup>1</sup>	Todos	440	552	3200
AAFCO	Matéria seca (UI/kg) <sup>2</sup>	Todos	-	500	5000
FEDIAF	Matéria seca (UI/kg) <sup>1</sup>	Adulto <sup>3</sup>	-	639	2270 <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Com base em uma dieta de densidade energética de 4000 kcal/kg.

<sup>2</sup> Com base em uma dieta de densidade energética de 3500 kcal/kg.

<sup>3</sup> Com base em um cão com uma ingestão diária energética de 95 kcal/kg<sup>0.75</sup>.

<sup>4</sup> Máximo estabelecido pela legislação da União Europeia.

#### 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.

#### 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.

## CONCLUSÕES

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 apontam que a vitamina D em concentrações adequadas pode influenciar na redução da progressão das cardiopatias e auxiliar na eficácia das terapias, visando melhor prognóstico. Portanto, mais estudos devem ser encorajados no intuito de estabelecer padronização quanto aos valores de referência e comportamento nas diferentes cardiopatias, efeito da suplementação na sobrevida e sintomatologia clínica e potencial de toxicidade.

## REFERÊNCIAS

AMERI, P.; CANEPA, M.; MILANESCHI, Y. et al. 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. **AAFCO methods for substantiating nutritional adequacy of dog and cat foods**. Washington : [s.n.], 2014. 24 p.

ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S. et al. 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.

BOUILLON, R.; CARMELIET, G.; VERLINDEN, L. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. **Endocrine Reviews**, v.29, n.6, p.726-776, 2008.

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. et al. 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. **Nutritional guidelines for complete and complementary pet food for cats and dogs**. Bruxelas : [s.n.], 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.

HOLICK, M.F. Vitamin D deficiency. **The New England Journal of Medicine**, v.357, n.3, p.266-281, 2007.

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. et al. 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. et al. 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. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. **Journal of Clinical Investigation**, v.110, n.2, p.229-238, 2002.
- LIU, L.C.; VAN VELDHUISEN, D.J.; VAN DER VEER, E. et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. **European Journal of Heart Failure**, v.13, n.6, p.619-625, 2011.
- MALLERY, K.F.; FREEMAN, L.M.; HARPSTER, N.K. et al. 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. 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. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v.51, n.6, p.559-564, 2008.
- MANN, D.L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. **Circulation Research**, v.91, n.11, p.988-998, 2002.
- MONTERA, V.S.P.; MESQUITA, E.T. O papel da vitamina D na insuficiência cardíaca. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v.23, n.2, p.124-130, 2010.
- NACHREINER, R.F.; REFSAL, K.R.; RICK, M. et al. Endocrinology reference ranges. Veterinary Diagnostic Laboratory, Michigan State University, 2017. Disponível em: <<https://www.dcpah.msu.edu/sections/endocrinology/WEBCD.ENDO.REF.004.pdf>>. Acesso em: 01 de fevereiro de 2019.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Nutrient requirements of dogs and cats**. Washington : [s.n.], 2006. 398 p.
- NIBBELINK, K.A.; TISHKOFF, D.X.; HERSHEY, S.D. et al. 1,25(OH)2-vitamin D3 actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.103, n.3-5, p.533-537, 2007.
- NORMAN, A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. **The American 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. et al. 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.



- PATEL, R.; RIZVI, A.A. Vitamin D deficiency in patients with congestive heart failure: Mechanisms, manifestations, and management. **The Southern Medical Journal**, v.104, n.5, p.325-330, 2011.
- 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.
- REID, I.R.; BOLLAND, M.J. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. **Heart**, v.98, p.609-614, 2012.
- ROSS, A.C.; MANSON, J.E.; ABRAMS, S.A. et al. 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. et al. 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.
- TORRE-AMIONE, G. Immune activation in chronic heart failure. **The American Journal of Cardiology**, v.95, 3C-8C, 2005.
- 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, 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.
- WEBER, K.T.; WEGLIICKI, W.B.; SIMPSON, R.U. Macro- and micronutrient dyshomeostasis in adverse structural remodeling of myocardium. **Cardiovascular Research**, v.81, n.3, p.500-508, 2009.
- 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.
- ZITTERMANN, A.; SCHLEITHOFF, S.S.; GÖTTING, C. et al. 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.