

O PAPEL DA SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES¹

THE ROLE OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN CARDIOVASCULAR DISEASES

**Nastassja Stine Mendes Souza², Alciene Pereira da Silva³,
Angélica Alessandra Maciel Conte⁴ e Natielen Jacques Schuch⁵**

RESUMO

Um crescente número de estudos busca elucidar os efeitos da suplementação da vitamina D nas doenças extra-ósseas, como as doenças cardiovasculares (DCVs). Os efeitos da suplementação da vitamina D sobre a incidência de eventos cardiovasculares é questionada por diversos autores. O estudo tem o objetivo de avaliar o papel da suplementação da vitamina D na prevenção das DCVs. Foi realizada uma revisão da literatura integrativa. A busca de material ocorreu com base em materiais disponíveis na Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED), *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e bases de dados da Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde (BIREME, LILACS). Para guiar a pesquisa foram utilizadas as palavras-chave “suplementação de vitamina D”, “doenças cardiovasculares” e “eventos cardiovasculares”. Diversos estudos buscam verificar se há efeitos benéficos da suplementação da vitamina D para o sistema cardiovascular. Até o momento as evidências sugerem que a suplementação de vitamina D não reduz o risco de eventos cardiovasculares, com isso, mais estudos acerca do assunto são necessários.

Palavras-chave: Vitamina D; Risco cardiovasculares; Suplementação alimentar, Deficiência de vitamina D.

ABSTRACT

A growing number of studies seek to elucidate the effects of vitamin D supplementation on extra-osseous diseases, such as cardiovascular diseases (CVDs). Is vitamin D supplementation able to reduce the incidence of cardiovascular events? The study aims to evaluate the role of vitamin D supplementation in the prevention of CVDs. An integrative literature review was performed. The material states emerged based on materials available in the US National Library of Medicine (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and databases of Latin American Literature in Health Sciences (BIREME, LILACS). To guide the research, the keywords “vitamin D supplementation”, “Cardiovascular diseases” and “cardiovascular events” were used. Several studies investigate whether there are beneficial effects of vitamin D supplementation on the cardiovascular system. At the moment, evidence suggests that vitamin D supplementation does not reduce the risk of cardiovascular events, therefore, more studies are needed.

Keywords: *Vitamin D; Cardiovascular risk; Food supplementation; Vitamin D deficiency.*

1 Revisão integrativa da literatura.

2 Médica e discente a nível de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e da vida da Universidade Franciscana - UFN. Email: nastassjamendes@hotmail.com

3 Enfermeira e discente a nível de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e da vida da Universidade Franciscana - UFN. E-mail: alcieneeps@gmail.com

4 Acadêmica do curso de Nutrição da Universidade Franciscana - UFN. E-mail: angelicaamconte@gmail.com

5 Docente a nível de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e da vida da Universidade Franciscana - UFN. E-mail: natielen@ufn.edu.br

INTRODUÇÃO

A vitamina D é obtida por meio da alimentação na forma de ergocalciferol (vitamina D₂) e colecalciferol (vitamina D₃), está presente em peixes, ovos, cogumelos e alimentos fortificados. Em sua maior parte, cerca de 80-90%, é proveniente da conversão do precursor 7-deidrocolesterol em vitamina D₃ através da exposição aos raios ultravioleta do tipo B (UVB) (MENDES *et al.*, 2018).

Baixos níveis séricos de vitamina D, ocasionando deficiência ou insuficiência da vitamina são encontrados mesmo em países ensolarados, como no Brasil e é considerado um problema de saúde pública em todo o mundo. Alguns fatores e patologias podem interferir na síntese de vitamina D que pode ser encontrada em níveis mais baixos em determinado grupo. Podemos citar as doenças disabsortivas, idade avançada, doenças renais e baixa exposição solar de pacientes institucionalizados como exemplos de fatores que interferem no metabolismo da vitamina D. Um estudo realizado com adolescentes em São Paulo revelou uma taxa de mais de 60% de adolescentes apresentam baixos níveis séricos de vitamina D (JORGE *et al.*, 2018; QUEIROZ *et al.*, 2016).

A vitamina D possui uma vasta gama de ações no organismo, além da participação no metabolismo do cálcio, fósforo e manutenção do tecido ósseo. Atualmente, pesquisas têm apontado relação de níveis séricos de vitamina D com patologias extra ósseas, tais como as DCVs. São estudados diversos mecanismos da participação da vitamina D para redução das DCVs. Dentre eles, os receptores de vitamina D (VDR) foram encontrados em cardiomiócitos, endotélio e nas células do músculo liso vascular (LATIC *et al.*, 2020; ORKABY *et al.*, 2019).

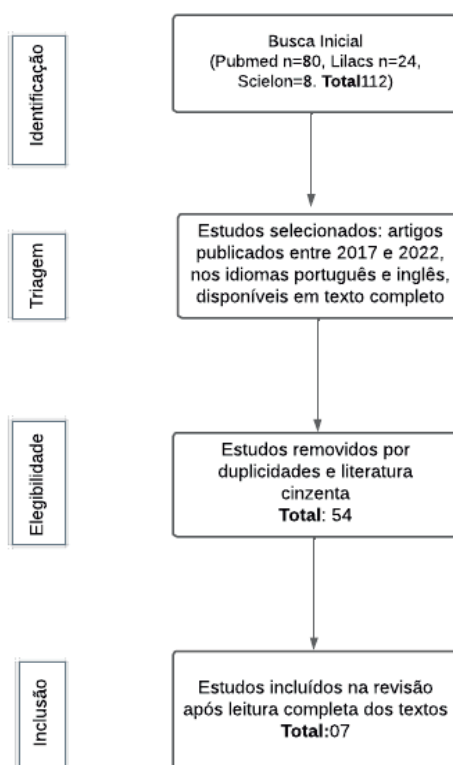
A partir da associação do papel da vitamina D nas DCVs, tem sido pesquisada a suplementação da vitamina D para tratamento e prevenção. Alguns ensaios clínicos realizados, como o estudo Vitamin D Assessment Study (ViDA) e o *Women's Health Initiative* (WHI), buscaram investigar os efeitos da suplementação da vitamina D e as DCVs, suplementando a vitamina D em altas doses. Desse modo, o presente artigo tem o objetivo sintetizar as evidências mais atuais dos efeitos da suplementação da vitamina D nas DCVs (SCRAGG *et al.*, 2020; ORKABY *et al.*, 2019).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura integrativa. Para nortear a busca foram utilizados os descritores de Ciências da Saúde DeCS/Mesh “Vitamin D”, “cardiovascular diseases”, com boleador AND. Foi utilizado o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews*) como guia de redação textual. Critérios de inclusão: artigos publicados entre 2017 e 2022, nos idiomas português e inglês, disponíveis em texto completo, que abordassem especificamente a relação da suplementação da vitamina D na redução da incidência de eventos cardiovasculares. Critérios de exclusão: duplicidades, revisão integrativa e narrativa, editoriais e literatura cinzenta. A busca de material ocorreu

em março de 2022 nas bases da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e bases de dados da Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde (LILACS).

Figura 1 - Fluxograma da seleção de artigos relacionados.



Fonte: Construção do autor, 2022.

Foi analisada a qualidade metodológica dos textos selecionados pelo sistema *GRADE* (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), buscando-se assim, graduar a qualidade da evidência e força de recomendação para a tomada de decisão em saúde (BRASIL, 2014). Foi avaliado o grau de evidência das pesquisas nos desfechos críticos e se as conclusões respondem à pergunta de pesquisa que norteia o estudo. Foi pontuado em qualidade Alta; Moderada; Baixa ou Muito Baixa como recomenda o sistema. Na discussão foi analisado se suplementação da vitamina D é capaz de reduzir a incidência de eventos cardiovasculares a partir das conclusões dos estudos analisados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos resultados foram encontrados um total de 112 artigos e selecionados 7 estudos incluindo ensaios clínicos em humanos e modelos animais envolvendo a temática da suplementação de vitamina D nas DCVs. Foi então realizada a sistematização dos estudos selecionados de acordo com o autor/ano, país em que o estudo foi desenvolvido, metodologia, base de dados e principais resultados, representados na Tabela 1.

Tabela 1 - Artigos selecionados sobre suplementação de vitamina D e doenças cardiovasculares, contendo o autor, ano, delineamento metodológico, qualidade da evidência e principais resultados.

Autor	Ano	Delineamento Metodológico	Qualidade das Evidências	Resultados
Manson <i>et al.</i> (EUA)	2019	Ensaio clínico randomizado Foi realizada a suplementação de vitamina D3 (colecalfiferol) 2.000 UI/dia entre homens com 50 anos de idade ou mais e mulheres com 55 anos ou mais.	Alto	O estudo mostrou que a suplementação com vitamina D não resultou em uma menor incidência de eventos cardiovasculares comparado ao grupo placebo.
Orkabi <i>et al.</i> (EUA)	2019	Ensaio clínico randomizado Estudo com mulheres pós-menopausa que foram randomizadas para receber vitamina D 400 UI de vitamina D3 vs o grupo placebo.	Moderado	Não houve diferença nos desfechos de DCV entre os dois grupos.
Santos <i>et al.</i> (Brasil)	2021	Estudo experimental com ratos que receberam vitamina D3 e D10 3.000 e 10.000 UI de VD/ kg de ração, respectivamente, por dois meses, vs o grupo controle, durante o período de 2 meses.	Alto	O estudo observou que os animais que receberam suplementação de vitamina D podem apresentar efeitos deletérios ao sistema cardiovascular.
Scragg <i>et al.</i> (Nova Zelândia)	2020	Ensaio clínico randomizado Os participantes foram randomizados para receber vitamina D3 100.000UI/mês vs o grupo placebo.	Alto	Não houve diferença entre o grupo que recebeu a vitamina D e o placebo.
Jayed <i>et al.</i> (Reino Unido)	2019	Ensaio clínico randomizado Mulheres portadoras de SOP foram randomizadas para receber vitamina D3 (3.200UI/dia) ou placebo no período de 3 meses.	Alto	O estudo não demonstrou modificação do risco cardiovascular com a suplementação de vitamina D.
Rist <i>et al.</i> (EUA)	2021	Ensaio clínico randomizado com 197 participantes que receberam Vitamina D3 (2.000UI/dia) e/ou ácidos graxos.	Alto	A suplementação de vitamina D não alterou o prognóstico dos pacientes no acompanhamento no período de reabilitação pós-AVC.
Limonate <i>et al.</i> (EUA)	2020	Ensaio clínico randomizado envolvendo 333 Participantes DM tipo 2 que receberam vitamina D3 (2.000UI/dia).	Alto	A suplementação de vitamina D não alterou níveis séricos de marcadores inflamatórios associados a DCV.

Fonte: Construção do autor, 2022.

A vitamina D vem sendo cada vez mais estudada e associada a DCVs, desse modo, um número crescente de estudos têm investigado os efeitos da suplementação da vitamina D para o sistema cardiovascular. Em um ensaio clínico randomizado foi realizada a suplementação de vitamina D3 (colecalfiferol) na dose de 2.000 UI por dia para prevenção de câncer e DCVs, entre homens com 50 anos de idade ou mais e mulheres com 55 anos ou mais, nos Estados Unidos. O estudo mostrou que a suplementação com vitamina D não resultou em uma menor incidência de câncer invasivo ou eventos cardiovasculares comparado ao grupo placebo (MANSON *et al.*, 2019).

O Estudo *Vitamin D Assessment Study* (ViDA) foi conduzido na Nova Zelândia e recrutou 5.110 participantes com idade entre 50 e 84 anos, randomizados para receber uma dose de ataque de 200.000 UI de vitamina D3, seguido por 100.000 UI mensalmente (equivalente a aproximadamente 3.333 UI diariamente) versus o grupo placebo. O período de acompanhamento médio foi

de 3,3 anos. Para o desfecho primário de DCV não houve diferença entre o grupo que recebeu a vitamina D e o placebo. Para os desfechos de IAM (infarto agudo do miocárdio) e AVE (acidente vascular encefálico), os resultados não mostraram qualquer efeito significativo respectivamente (SCRAGG *et al.*, 2020).

O *Women's Health Initiative* foi um estudo envolvendo 36.282 mulheres pós-menopausa com idades entre 50-79 anos randomizados para receber 1000 mg de carbonato de cálcio mais 400 UI de vitamina D3 por dia vs placebo, com o desfecho primário sendo fraturas de quadril e outras fraturas importantes e a análise secundária avaliou os eventos cardiovasculares. Após 7 anos de acompanhamento, não houve diferença nos desfechos de DCV entre os dois grupos (ORKABY *et al.*, 2019).

A vitamina D tem um importante papel na função cardíaca, no entanto, a sua suplementação pode causar efeitos deletérios, mesmo com uso de doses não tóxicas. Foi realizado um estudo com 250 ratos que receberam 3000 e 10000 UI de vitamina D, além do grupo controle, durante 2 meses. O estudo observou que os animais que receberam suplementação com vitamina D apresentaram aumento no estresse oxidativo, que pode levar ao remodelamento cardíaco (SANTOS *et al.*, 2021).

Um ensaio clínico randomizado explorou o efeito da suplementação de vitamina D em fatores de risco cardiovascular, através da proteína C reativa de alta sensibilidade, peso, índice de massa corporal (IMC), perfil lipídico, níveis de glicose, níveis de insulina, avaliação da resistência à insulina e marcadores hepáticos em quarenta mulheres portadoras de síndrome do ovário policístico (SOP). As participantes foram recrutadas e randomizadas para receber vitamina D (3200 UI) ou placebo diariamente por 3 meses. Este estudo apoia os efeitos benéficos da suplementação de vitamina D nos marcadores hepáticos e melhorias modestas na sensibilidade à insulina em mulheres com deficiência de vitamina D com SOP. Em contraste, outros fatores de risco cardiovascular não mudaram em resposta à suplementação de vitamina D (JAYED *et al.*, 2019).

Rist *et al.*, (2021) utilizou os dados do estudo VITAL (*Vitamin D and Omega-3 Trial*) que randomizou homens e mulheres de meia-idade e idosos sem DCV para vitamina D3 (2000 UI/dia) e/ou ácidos graxos marinhos (1 g/dia) e os acompanhou para eventos de acidente vascular cerebral (AVC) incidente. Um total de 290 indivíduos sofreram seu primeiro AVC durante o estudo, dos quais 197 sobreviventes de AVC completaram o questionário de resultados de AVC uma média de 1,4 anos após o diagnóstico. Os resultados apontaram que a suplementação de vitamina D ou ácidos graxos ômega-3 antes do AVC não alterou o prognóstico dos pacientes no período pós-AVC.

Em um ensaio clínico randomizado foi avaliada a suplementação de vitamina D e/ou ácidos graxos versus placebo e alterações nos biomarcadores séricos inflamatórios e cardíacos em adultos com diabetes tipo 2. Um total de 333 participantes foram randomizados para receber vitamina D3 (2000 UI/dia) versus placebo e ácidos graxos (ácido eicosapentaenóico [EPA] e ácido docosahexaenóico [DHA]; 1 g/dia) versus placebo. Foi medido IL-6 sérica, proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR) e peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B (NT-proBNP) após 2 e 5 anos. O estudo

indicou que a suplementação de vitamina D e ácidos graxos não reduziu IL-6 sérica, proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR) e o NT-proBNP em 5 anos (LIMONATE *et al.*, 2021).

A vitamina D é um pró-hormônio biologicamente inativo que ao sofrer ação da radiação ultravioleta solar B (UVB) sobre o seu precursor, o 7-dehidrocolesterol, e é transformando em vitamina D₃ (ou colecalciferol). Em sequência, duas hidroxilações ocorrem para a formação do composto ativo, formando primeiramente a 25-hidroxivitamina D (25-OHD₃) no fígado, denominada calcidiol. A segunda hidroxilação ocorre a nível renal e forma a 1 α ,25-dihidroxivitamina D [1 α ,25-(OH)₂D₃] (LATIC *et al.*, 2020).

A forma ativa da vitamina D, a 1 α ,25-(OH)₂D₃, modula a ação de células do sistema imune como os macrófagos, monócitos e linfócitos B e T, e também diminui a expressão de citocinas pró-inflamatórias que estão envolvidas na fisiopatologia das DCVs. Dentre outros mecanismos estudados, os receptores de vitamina D (VDR) estão presentes em diversos tecidos do sistema cardiovascular e também podem estar relacionados aos efeitos da vitamina D nas DCVs (LATIC *et al.*, 2020; CADOSO *et al.*, 2020).

O status da vitamina D tem sido associado ao risco e mortalidade por DCVs. Em uma meta-análise contendo 19 artigos foi identificada a relação inversa entre os níveis séricos de vitamina D e o risco de DCVs. Em outro estudo de meta-análise envolvendo um total de 13 estudos e 21.079 participantes, foi identificado que pessoas idosas com menor status de vitamina D (nível de 25 (OH) D <50 nmol / L) apresentaram maior mortalidade por DCV (WANG *et al.*, 2012; YANG *et al.*, 2019).

Desse modo, diversos estudos buscam avaliar a relação do status da vitamina D com as DCVs, assim como, o impacto da suplementação de vitamina D sobre o risco cardiovascular. Em um ensaio clínico randomizado que acompanhou 289 participantes durante 6 meses avaliou os efeitos da suplementação de vitamina D em altas doses e não demonstrou nenhum efeito sobre os biomarcadores de DCVs. Achados semelhantes foram encontrados em uma meta-análise que avaliou 12 ensaios clínicos randomizados com um total de 2.994 participantes e investigou os níveis séricos de vitamina D e os marcadores de DCV nesses indivíduos. Não foi demonstrado benefício na suplementação da vitamina D para redução do risco cardiovascular (MIAO *et al.*, 2021; SWART *et al.*, 2018).

Em uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados que incluíram mais de 83.000 participantes, a suplementação de vitamina D não foi associada a redução de risco de eventos cardiovasculares, tais como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade por DCV em comparação com o grupo que recebeu placebo. Os resultados sugerem que a suplementação de vitamina D pode não conferir proteção para eventos cardiovascular. Estudo semelhante também revelou que a suplementação de vitamina D não reduziu a incidência de infarto do miocárdio não fatal (IAM), mortalidade cardíaca, acidente vascular cerebral e eventos coronarianos (BARBARAWI *et al.*, 2019; NUDY *et al.*, 2020).

De acordo com Angellotti *et al.* (2018), a suplementação de vitamina D não interferiu no perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL e HDL) e no risco de DCV de indivíduos portadores de DM tipo 2 que foram randomizados para receber 4.000 UI por dia de vitamina D vs o grupo que recebeu placebo. No entanto, o estudo mostrou redução dos níveis de triglicerídeos em pacientes que não faziam uso de medicamentos hipolipemiantes. Já em uma meta-análise e revisão sistêmica que investigou o efeito da vitamina D no perfil lipídico de mulheres na pós-menopausa foi evidenciado que a administração de vitamina D diminuiu os níveis de triglicerídeos e colesterol HDL, mas não teve efeitos sobre o LDL e o colesterol total (LIU *et al.*, 2021).

Em contrapartida, alguns estudos apontam para possíveis efeitos benéficos da suplementação da vitamina D. Uma meta-análise avaliou os efeitos da suplementação de vitamina D sobre os fatores de risco para o desenvolvimento de DCVs. Foram incluídos 2.341 estudos dos quais 81 preencheram os critérios de inclusão. Os achados apontaram que a suplementação de vitamina D pode ter efeito benéfico e atuar como fator de proteção para DCVs por meio de melhora dos fatores de risco, incluindo controle da hipertensão, dislipidemia e inflamação (MIRHOSSEINI *et al.*, 2018).

Em uma revisão sistemática que foi avaliada a associação geral entre o nível de Vitamina D e síndrome metabólica. Foram revisados 14 estudos recentes investigando a relação entre Vitamina D, síndrome metabólica (SM) e componentes da síndrome. A partir da revisão de sete estudos, foi verificada uma associação significativa entre Vitamina D e a SM como um todo. Quatro dos cinco estudos observacionais que foram revisados sustentam a hipótese que o nível de Vitamina D está significativamente associado aos seguintes componentes da SM: obesidade e IMC, dislipidemia, pressão arterial e metabolismo de insulina e glicose. A revisão de sete estudos adicionais baseados em ensaios clínicos randomizados sugerem que a suplementação de vitamina D tem efeitos benéficos significativos na pressão arterial, obesidade abdominal e metabolismo da insulina e da glicose (THEIK *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de alguns estudos demonstrarem a relação de níveis séricos de vitamina D e as DCV, até o presente momento, não foi comprovado o benefício em suplementar vitamina D para a prevenção de DCV. Os estudos revisados utilizaram em sua maioria a suplementação de vitamina D3 em doses que variaram de 400 UI a 3.333 UI/dia, e mais comumente a dose de 2.000UI/dia.

De acordo com a classificação GRADE (BRASIL, 2014), os estudos incluídos na pesquisa foram classificados com qualidade de evidência alta e moderada. Os estudos apresentados não apontaram benefícios da suplementação da vitamina D como redução de risco ou prevenção de DCV. Desse modo, mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos envolvidos e avaliar o impacto da suplementação da vitamina D no risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS

ANGELLOTTI, Edith *et al.* Effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk in type 2 diabetes. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 5, p. 2449-2453, 2019.

BARBARAWI, Mahmoud *et al.* Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis. **JAMA cardiology**, v. 4, n. 8, p. 765-776, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE - Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia.** - Brasília: Ministério da Saúde, p 72, 2014.

CARDOSO, Felipe Esdras Lucas *et al.* Suplementação de vitamina D e seus análogos para tratamento de disfunção endotelial e doenças cardiovasculares. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, 2020.

JAVED, Zeeshan *et al.* A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation on cardiovascular risk factors, hormones, and liver markers in women with polycystic ovary syndrome. **Nutrients**, v. 11, n. 1, p. 188, 2019.

JORGE, Antonio José Lagoeiro *et al.* Deficiência da vitamina D e doenças cardiovasculares. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, p. 422-432, 2018.

LATIC, Nejlá; ERBEN, Reinhold G. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 18, p. 6483, 2020.

LIMONTE, Christine P. *et al.* Effects of long-term vitamin D and n-3 fatty acid supplementation on inflammatory and cardiac biomarkers in patients with type 2 diabetes: secondary analyses from a randomised controlled trial. **Diabetologia**, v. 64, n. 2, p. 437-447, 2021.

LIU, Weiting *et al.* Vitamin D and Lipid Profiles in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **Frontiers in molecular biosciences**, v. 8, 2021.

MANSON, JoAnn E. *et al.* Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 1, p. 33-44, 2019.

MENDES, M. M. *et al.* Vitamin D status in the tropics: Is sunlight exposure the main determinant?. **Nutrition bulletin**, 2018.

MIAO, Jennifer *et al.* Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular and Glycemic Biomarkers. **Journal of the American Heart Association**, v. 10, n. 10, p. e017727, 2021.

MIRHOSSEINI, Naghmeh; RAINSBURY, Jacqueline; KIMBALL, Samantha M. Vitamin D supplementation, serum 25 (OH) D concentrations and cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, v. 5, p. 87, 2018.

NUDY, Matthew *et al.* Vitamin D supplementation, cardiac events and stroke: A systematic review and meta-regression analysis. **IJC Heart & Vasculature**, v. 28, p. 100537, 2020.

ORKABY, Ariela R.; DJOUSSE, Luc; MANSON, JoAnn E. Vitamin D supplements and prevention of cardiovascular disease. **Current opinion in cardiology**, v. 34, n. 6, p. 700, 2019.

QUEIROZ, Dayanna Joyce Marques *et al.* Relação entre insuficiência/deficiência da vitamina d, inflamação e estresse oxidativo em adolescentes escolares com excesso de peso. 2016.

RIST, Pamela M. *et al.* Effect of vitamin D and/or omega-3 fatty acid supplementation on stroke outcomes: A randomized trial. **European Journal of Neurology**, v. 28, n. 3, p. 809-815, 2021.

SANTOS, Priscila P. dos *et al.* Suplementação de Vitamina D Induz Remodelação Cardíaca em Ratos: Associação com a Proteína de Interação com a Tiorredoxina e a Tiorredoxina. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 970-978, 2021.

SCRAGG, Robert. The Vitamin D Assessment (ViDA) study-design and main findings. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 198, p. 105562, 2020.

SWART, Karin MA *et al.* Effects of vitamin D supplementation on markers for cardiovascular disease and type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. **The American journal of clinical nutrition**, v. 107, n. 6, p. 1043-1053, 2018.

WANG, Lu *et al.* Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 5, n. 6, p. 819-829, 2012.

YANG, Jun; OU-YANG, Juan; HUANG, Ji. Low serum vitamin D levels increase the mortality of cardiovascular disease in older adults: A dose-response meta-analysis of prospective studies. **Medicine**, v. 98, n. 34, 2019.