

A Deficiência de Vitamina D está Associada com Níveis Aumentados de IL-17 e TNF α em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica

Vitamin D Deficiency is Associated with Increased IL-17 and TNF α Levels in Patients with Chronic Heart Failure

Milena Milovanovic¹, Gordana Pesic¹, Valentina Nikolic¹, Tatjana Jevtovic-Stoimenov², Karin Vasic³, Zorica Jovic¹, Marina Deljanin-Ilic⁴, Srdjan Pesic¹

Institute of pharmacology and toxicology, Faculty of medicine, University of Nis¹; Institute of biochemistry, Faculty of medicine, University of Nis²; Children's Hospital, Clinical Centre Nis³; Institute of Cardiology "Niska Banja", Nis⁴, Sérvia

Resumo

Fundamento: Estudos recentes revelaram uma forte associação entre o estado de vitamina D (VD) e a insuficiência cardíaca crônica (ICC). Hoje, é normalmente aceito que a resposta imune pró-inflamatória é subjacente ao desenvolvimento de ICC.

Objetivo: Uma vez que a VD possui propriedades anti-inflamatórias, pesquisamos o seu impacto sobre as citocinas envolvidas na ICC, como TNF α e IL-17, em pacientes portadores de ICC.

Métodos: Foi extraído sangue de quarenta pacientes com ICC secundária à hipertensão arterial e/ou doença coronariana. Os níveis de VD status, IL-17 e TNF α foram avaliados através de 25-hidroxi VD3 EIA e ELISA de citocinas. Também foram realizadas avaliação clínica e ecocardiograma.

Resultados: Pacientes idosos com ICC em Nis (Sudeste da Europa, latitude 43°N) apresentaram níveis de 25-hidroxi VD3 abaixo do normal. Nossos dados demonstraram que pacientes com ICC secundária à hipertensão arterial têm níveis significativamente menores de 25-hidroxi VD3, e maiores de TNF α e IL-17A, se comparados com os níveis de pacientes com ICC secundária à doença coronariana.

Conclusão: É demonstrado aqui que, mesmo em regiões com muitos dias ensolarados a deficiência de VD é motivo de preocupação. Os dados sugerem que o déficit de VD contribui para os elevados níveis de IL-17 e TNF α e, assim, contribuir ao desenvolvimento de ICC. (Arq Bras Cardiol 2012;98(3):259-265)

Palavras-chave: Deficiência de vitamina D, insuficiência cardíaca, interleucina-17, hipertensão.

Abstract

Background: Recent studies revealed a strong association between vitamin D (VD) status and chronic heart failure (CHF). It is now commonly considered that proinflammatory immune response underlies CHF development.

Objective: Since VD expresses anti-inflammatory properties, we investigated its impact on cytokines implicated in CHF, such as TNF α and IL-17, in patients suffering from CHF.

Methods: Blood was obtained from forty patients with CHF secondary to hypertension and/or coronary heart disease. VD status, IL-17 and TNF α levels were assessed using 25-hydroxy VD3 EIA and cytokine ELISAs. Clinical assessment and echocardiography was also performed.

Results: Elderly patients with CHF in Nis (Southeast Europe, latitude 43°N) exhibited 25-hydroxy VD3 levels below normal. Our data identified that patients with CHF secondary to hypertension have significantly lower 25-hydroxy VD3, increased TNF α and IL-17A levels in comparison to donors with CHF secondary to coronary disease.

Conclusion: This study reveals that even in regions with a lot of sunny days VD deficiency represents a concerning issue. Data suggest that impaired VD status contributes to high IL-17 and TNF α levels and thereby may support CHF development. (Arq Bras Cardiol 2012;98(3):259-265)

Keywords: Vitamin D deficiency; heart failure; interleukin-17; hypertension.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Milena Milovanovic •

Institute of pharmacology and toxicology, Faculty of medicine, University of Nis,
Bul. dr Zorana Djindjica 81 - 18000 Nis, Sérvia
E-mail: milena.milovanovic@medfak.ni.ac.rs

Artigo recebido em 25/05/11; revisado recebido em 25/05/11; aceito em 01/12/11.

Introdução

Estudos recentes revelaram uma forte associação entre o estado de vitamina D (VD) e doenças cardiovasculares (DCV)¹⁻³. Nos últimos anos, a incidência de deficiência de VC e a insuficiência cardíaca crônica (ICC) têm aumentado substancialmente no mundo todo⁴. Em geral, a ICC representa o estágio final de DCV de natureza valvular, coronariana e hipertensiva³. Hoje, é normalmente aceito que a resposta imune pró-inflamatória é subjacente ao seu desenvolvimento^{4,5}. Têm sido sugeridos vários mecanismos de proteção do calcitriol (1,25-dihidroxi VD3; forma biologicamente ativa da VD) para o desenvolvimento da ICC, a regulação da inflamação, o efeito sobre a hipertrofia de células miocárdicas e proliferação, e a regulação do sistema SRAA³.

O calcitriol é um regulador bem conhecido da homeostase do cálcio e tem um papel importante na inflamação⁵. Isso é importante, uma vez que certas citocinas pró-inflamatórias apresentam níveis elevados em pacientes com ICC⁵⁻⁷. O papel do fator de necrose tumoral α (TNF α) na DCV tem sido bem descrito⁶. O TNF α está intimamente relacionado com a disfunção ventricular esquerda, remodelação, apoptose dos miócitos cardíacos, atenuação da resposta dos β adrenérgicos, e ativação do óxido nítrico sintase induzível⁷. Por outro lado, cada vez mais provas estão enfatizando o impacto da nova citocina interleucina-17A (IL-17) na patogênese da ICC^{8,9}. A neutralização da IL-17 reduz a gravidade da miocardite⁹ e tem um papel essencial no desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada¹⁰. Células Th17 infiltram-se no coração inflamado e são responsáveis pela suprarregulação cardíaca específica de IL-6, TNF α , IL-1 β , que podem promover, direta ou indiretamente, fibrose por indução das metaloproteases de matriz 1, 2, 3 e 9^{10,11}. Além disso, a TNF α e a IL-17 atuam sinergicamente para gerar um ambiente pró-inflamatório¹². Importante, o calcitriol regula diretamente a expressão de TNF α , IL-6, IL-17, IL-10^{13,14} e a diferenciação das células Th17 pró-inflamatórias, principal fonte de IL-17¹³.

Apesar de ter sido demonstrada a conexão entre IL-17, TNF α e citocinas no desenvolvimento e evolução de DCV, a relação de IL-17 com níveis VD na ICC não tem sido considerada, até onde sabemos. Por essa razão nós investigamos o estado da VD e seu impacto sobre o estado de IL-17 e TNF α nesses pacientes¹⁴.

Métodos

População do estudo

Quarenta pacientes portadores de ICC secundária à hipertensão arterial e/ou doença coronariana (de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia¹⁵ foram admitidos, para estudo, no Instituto de Cardiologia "Niska Banja" em Nis (Sérvia, Sudeste da Europa, coordenadas geográficas de latitude 43°N e longitude 22°L). As características dos pacientes estão na Tabela 1. Foi considerada hipertensão arterial, a pressão arterial sistólica superior a 140 mmHg, pressão arterial diastólica acima de 90 mmHg, ou uso de terapia anti-hipertensiva. A doença coronariana incluía histórico de infarto do miocárdio, insuficiência coronariana ou angina. Das condições que influenciam o estado da VD, foram considerados como critérios de exclusão: gastrectomia anterior, absorção intestinal deficiente, histórico de doença hepática crônica, elevação significativa das

enzimas hepáticas, ou evidências bioquímicas de disfunção hepática, uso atual de drogas antiepilépticas ou suplementos contendo vitamina D. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto de Cardiologia e Reabilitação "Niska Banja", conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Avaliação clínica e bioquímica

Amostras de sangue periférico foram coletadas de manhã, em jejum, e imediatamente processadas. Os níveis lipídicos foram determinados pelo laboratório de diagnóstico de rotina. A classe de NYHA foi determinada pelo mesmo pesquisador, através da observação de cada paciente em repouso, se vestindo, caminhando e subindo as escadas. Os escores de NYHA variam de 1 (sem limitações para atividade física) a 4 (incapaz de realizar qualquer atividade física)¹⁵.

ELISA de IL-17 e TNF α

Os níveis séricos de IL-17 e TNF α foram medidos pelos kits de ensaio *enzyme-linked immunosorbent* (ELISA), respectivamente, seguindo as instruções do fabricante (ambos da Biolegend, Fell, Alemanha). As concentrações mínimas detectáveis eram 8 pg/ml para TNF α e 2 pg/ml para IL-17. Todas as amostras foram medidas em duplicata.

EIA de 25-hidroxi vitamina D3

Os níveis séricos de 25-hidroxi vitamina D3 foram medidos com o kit *Enzymeimmunoassay* (EIA), de acordo com as

Tabela 1 - Caracterização dos pacientes e voluntários saudáveis

	Pacientes (n = 40)
Características clínicas	
Mulheres/Homens	6/34
Idade(anos) ¹	58 (44-66)
Histórico de hipertensão	27
Parâmetros bioquímicos	
Colesterol total (mmol/l) ²	4,45 \pm 0,20
LDL (mmol/l) ²	2,69 \pm 0,17
HDL(mmol/l) ²	1,07 \pm 0,05
Triglicerídeos (mmol/l) ²	1,40 \pm 0,15
Medicação	
Inibidores da ECA	77,5% (31/40)
Betabloqueadores	100% (40/40)
Diuréticos	47,5% (19/40)
Nitratos	32,5% (13/40)
Espironolactona	40% (16/40)
Digital	17,5% (7/40)
Antiarrítmicos	27,5% (11/40)
Estatinas	80% (32/40)

¹ mediana (faixa); ² média \pm EPM; ECA - Enzima conversora da angiotensina

Artigo Original

instruções do fabricante (v, Frankfurt am Main, Alemanha). O limite de detecção do kit é 5 nmol/ml. Todas as amostras foram medidas em duplicata. Naquele momento, os valores foram interpretados da forma seguinte: <20 ng/ml (<50 nmol/l) deficiente; 21–29 ng/ml (51–74 nmol/l) insuficiente; e >30 (>75 nmol/l) suficiente^{16,17}.

Ecocardiograma

Em cada paciente foi realizado ecocardiograma transtorácico. Os seguintes parâmetros lineares foram medidos com aparelho Vivid 3 (Healthcare, Chalfont St. Giles, Reino Unido): diâmetros diastólico final (DDF) e sistólico final (DSF), e diâmetro de átrio esquerdo (DAE).

Análise estatística

As variáveis categóricas são apresentadas como porcentagens, e as quantitativas como média +/- EPM. Foi utilizado o teste bicaudal de Mann-Whitney para comparar os resultados

entre os grupos. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$. Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando o GraphPad Prism (La Jolla, CA, USA).

Resultados

Pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica com deficiência ou insuficiência de vitamina D

Visto vez que uma diminuição dos níveis de 25-hidroxi VD3 foi achada em pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica (ICC) nas regiões de Europa Central e do Norte^{1,2}, testamos se pacientes com ICC em Nis (Sérvia, Sudeste da Europa, 43°N, 22°L) poderiam apresentar diminuição nos níveis de 25-hidroxi VD3. Pacientes com ICC são caracterizados na Tabela 1. Pacientes portadores de ICC apresentaram níveis de 25-hidroxi VD3 inferiores a 75 nmol/ml (Fig. 1), o que é considerado abaixo da faixa normal¹⁶. Uma vez que a hipertensão arterial é um dos principais

Tabela 2 - Medidas ecocardiográficas em pacientes com ICC

	Todos os indivíduos com ICC	pacientes com insuficiência de VD	pacientes com deficiência de VD
FE ¹ (%)	33,33 \pm 1,34	34,10 \pm 1,61	31,46 \pm 2,28
DDF ¹ (mm)	60,63 \pm 1,16	59,48 \pm 1,88	61,72 \pm 1,40
DSF ¹ (mm)	45,91 \pm 1,55	45,71 \pm 2,13	46,09 \pm 2,31
DAE ¹ (mm)	44,56 \pm 0,93	43,55 \pm 1,12	45,44 \pm 1,44

¹ média \pm EPM. ICC – insuficiência cardíaca crônica; VD – Vitamina D; FE – Fração de ejeção; DDF – Diâmetro diastólico final; DSF – Diâmetro sistólico final; DAE – Diâmetro de átrio esquerdo.

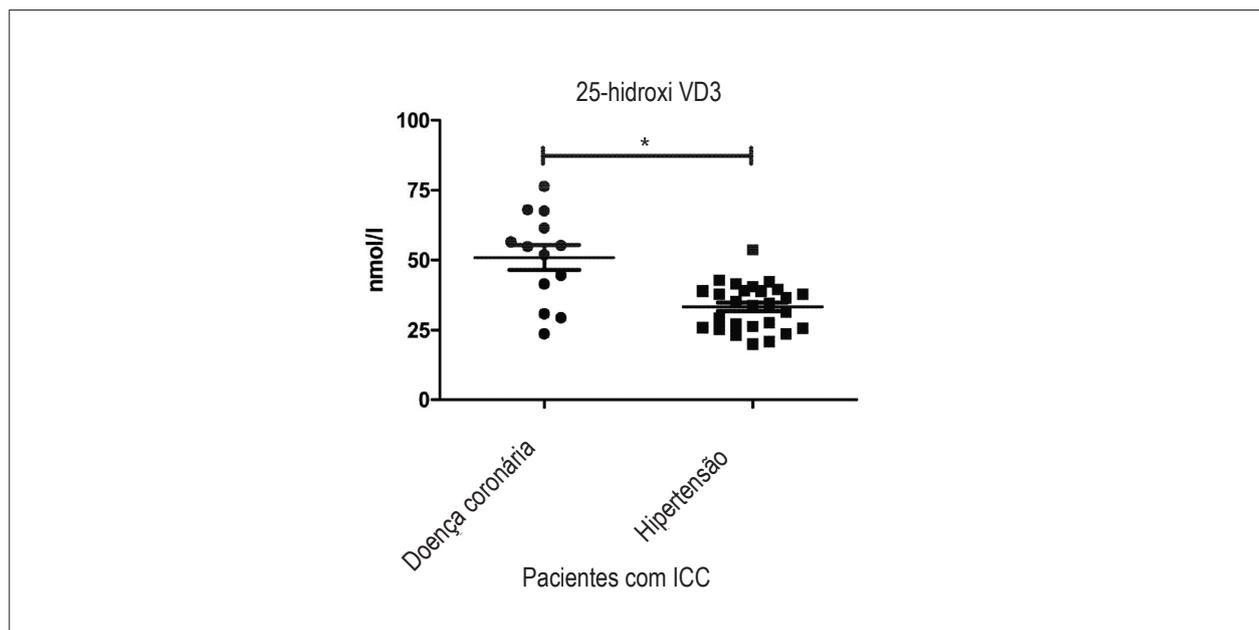


Fig. 1 - Estado de VD em pacientes portadores de ICC secundária à doença coronariana ou hipertensão arterial. Foram determinados níveis séricos de 25-hidroxi níveis VD3 em pacientes com ICC secundária à doença coronariana (n=13) e pacientes com ICC secundária à hipertensão arterial (n=27) usando EIA. Os dados são apresentados como valores únicos com média; * $p < 0,05$.

fatores responsáveis para o desenvolvimento e evolução da ICC³, esta foi recentemente associada à deficiência da VD¹⁸. Portanto, examinamos de perto pacientes portadores de ICC secundária à hipertensão arterial, em relação à sua resposta inflamatória. Nossos resultados demonstram que pacientes com hipertensão e ICC têm deficiência de VD (33,35 \pm 1,57) se comparados com aqueles com doença coronariana, que têm predominantemente insuficiência de VD (50,95 \pm 4,48) (Fig. 1).

Pacientes com ICC tem níveis elevados de TNF α e IL-17

A seguir, investigamos os níveis de IL-17 e TNF α e sua relação com a 25-hidroxi VD3. Os níveis de ambas as citocinas pró-inflamatórias, TNF α (55,21 \pm 2,71) e IL-17 (47,22 \pm 4,40) eram elevados em pacientes com ICC secundária à hipertensão arterial, se comparados com pacientes com ICC secundária à doença coronariana (49,33 \pm 4,46 e 34,91 \pm 3,22, respectivamente) (Fig. 2) e as diferenças alcançaram significância estatística. Estes dados sugerem que a VD pode ser o fator regulador de TNF α e IL-17 subjacentes ao desenvolvimento da hipertensão arterial, e consequentemente da ICC.

Pacientes portadores de ICC com deficiência de VD apresentam piores achados ecocardiográficos e maiores escores de NYHA

A deficiência de VD, bem como o aumento de TNF α e IL-17 têm sido relacionados à dilatação ventricular^{6,10,19}. Portanto, comparamos os achados ecocardiográficos em pacientes portadores de ICC com deficiência e insuficiência de VD.

Pacientes portadores de ICC com deficiência de VD apresentaram valores mais altos, de DDF, DSF, DAE e mais

baixos de FE. Contudo, as diferenças não alcançaram significância estatística, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra (Tabela 2).

Os escores de NYHA dos nossos pacientes variaram de 1 (sem limitações para atividade física) a 3 (importantes limitações para atividade física). As percentagens de indivíduos com NYHA classe 1, 2 ou 3 foram de 7,5% (3/40), 42,5% (17/40), e 50% (20/40), respectivamente. Pacientes portadores de ICC com deficiência de VD têm maiores escores de NYHA que os pacientes com insuficiência de VD. (Fig. 3).

Discussão

É mostrado aqui que pacientes idosos portadores de ICC no Nis (Sérvia, Sudeste da Europa) têm níveis de 25-hidroxi VD3 inferiores aos valores normais. Também identificamos que pacientes com ICC secundária à hipertensão arterial têm níveis significativamente menores de 25-hidroxi VD3, e maiores de TNF α e IL-17A, se comparados com os níveis de pacientes com ICC secundária à doença coronariana. Isto sugere que a VD dá suporte ao desenvolvimento e evolução de DCV através da promoção da hipertensão arterial e sua inflamação subjacente. Além disso, pacientes com deficiência de VD apresentaram maiores escores de NYHA e achados ecocardiográficos se comparados com pacientes com insuficiência de VD.

Níveis drasticamente reduzidos de 25-hidroxi VD3 na população idosa encontrados neste estudo indicaram que mesmo as regiões com muitos dias ensolarados ao longo do ano, como as do Sudeste da Europa, não foram poupadas da deficiência “epidêmica” de VD. A radiação solar anual de acordo com o serviço hidrometeorológico da República da Sérvia situa-se entre 1500-2200 h por ano, mais do que a maioria dos países europeus. Achados semelhantes foram

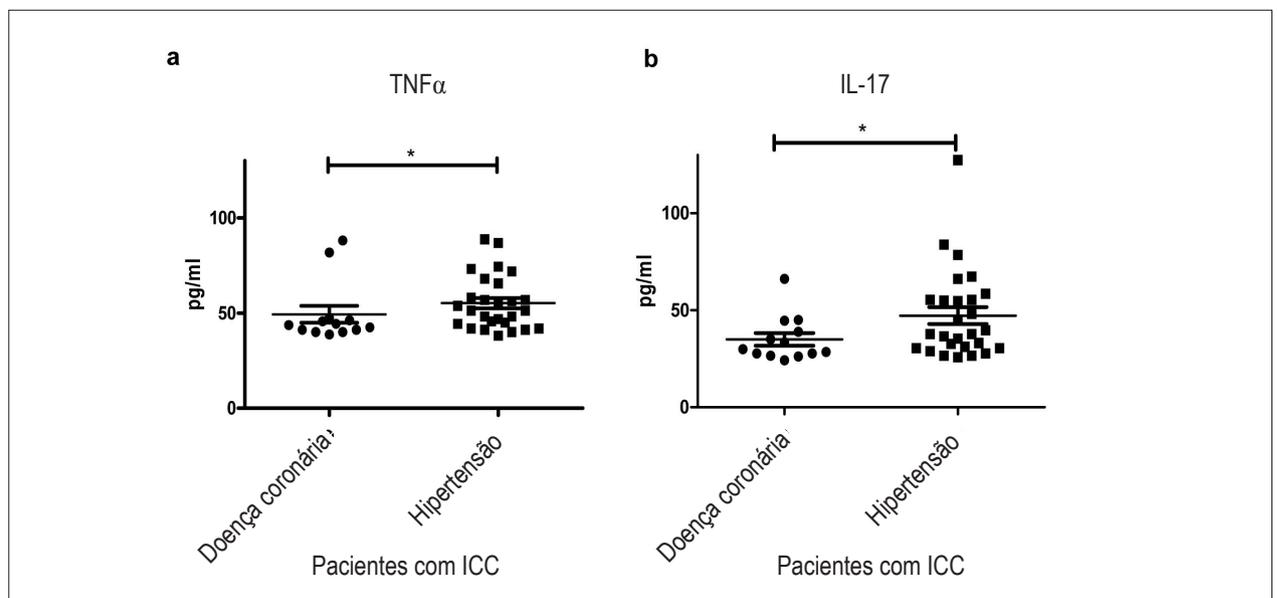


Fig. 2 - Diferenças em (a) TNF α e (b) IL-17 entre pacientes portadores de ICC secundária à ou doença coronariana (n=13) e à hipertensão arterial (n=27). Os níveis séricos da 25-hidroxi VD3, TNF α e IL-17 foram determinadas através de ELISA. Os dados são apresentados como valores únicos com média; * p < 0,05.

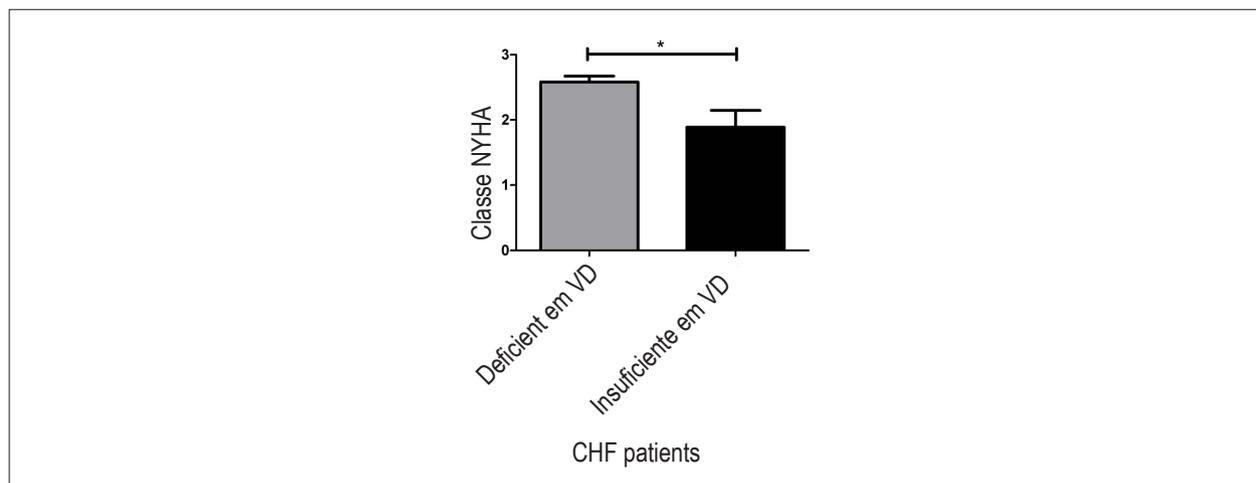


Fig. 3 - Escores de NYHA em pacientes portadores de ICC com deficiência e insuficiência de VD. A classe de NYHA foi determinada através da observação de cada paciente em repouso, se vestindo, caminhando e subindo as escadas. Os dados são apresentados como média +/- EPM; * $p < 0,05$; pacientes com deficiência de VD $n=31$; pacientes com insuficiência de VD $n=9$.

observados na população idosa na Croácia e Grécia, também localizadas no Sudeste da Europa^{20,21}. Como a hipertensão arterial representa um importante fator responsável pelo desenvolvimento da ICC³, pesquisamos pacientes com ICC secundária a hipertensão com mais detalhe. Os dados revelaram que os pacientes que sofrem de hipertensão arterial têm estados de VD significativamente menores, o que está em conformidade com os achados anteriores de Anderson et al. demonstrando que a deficiência de VD está altamente correlacionada com a prevalência de hipertensão²². Curiosamente, esses pacientes portadores de ICC tinham níveis séricos drasticamente elevados de IL-17 e TNF α . Podemos observar também que os pacientes em terapia com estatina antilipêmica exibiram níveis estatisticamente mais elevados de 25-hidroxi VD3, porém estes níveis permaneceram insuficientes (dados não mostrados). Este achado suporta os vários relatórios anteriores que sugeriam que as estatinas podem aumentar a síntese do calcitriol através da indução da enzima 7 - dehidrocolesterol^{23,24}.

O papel do TNF α na DCV tem sido bem estabelecida⁶. Ratos com sobre-expressão do TNF α ou tratados com TNF α desenvolvem hipertensão arterial, disfunção ventricular esquerda e remodelação, e morrem de ICC^{25,26}. De fato, nossa observação de que pacientes com ICC secundária à hipertensão arterial têm níveis mais elevados de TNF α apoiam esses achados. A nova citocina pró-inflamatória IL-17 foi recentemente implicada na ICC¹⁰. Modelos animais demonstraram que a IL-17 é essencial para o desenvolvimento de miocardiopatia dilatada, provavelmente por estimulação da fibrose através da indução direta e/ou indireta de MMP1/2/3/9^{10,11}. A IL-17 também é necessária para a expressão sustentada da IL-6 durante a miocardite²⁷. A IL-6 cardíaca elevada foi associada com o desenvolvimento da miocardiopatia dilatada, provavelmente através da promoção da fibrose do miocárdio. Esta opinião é corroborada pelo fato de que a neutralização da IL-6 melhora a fibrose e a função cardíaca durante a rejeição crônica do enxerto cardíaco²⁷. No

entanto, novos experimentos são necessários para confirmar o papel específico da IL-6, como sinal a jusante da IL-17 na ICC. Tem sido sugerido também o papel de outras substâncias bioquímicas, como o fator de diferenciação de crescimento -15, IL-1, IL-2 e IL-10 na ICC^{7,28,29}. Diversos estudos encontraram níveis opostos de IL-1 e IL-2; curiosamente, a citocina anti-inflamatória IL-10 foi encontrada em níveis elevados em pacientes com ICC, quando comparada com controles saudáveis. No entanto, a elevação nos níveis de citocinas anti-inflamatórias não é adequadamente proporcional ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, a fim de ser benéfico para pacientes com ICC¹⁸.

É provável que a VD seja subjacente à patogênese da ICC em vários níveis (inflamação, homeostase do cálcio, sistema renina-angiotensina-aldosterona)³. Nossos achados juntamente com dados anteriores obtidos *in vitro* de que a VD regula a expressão da IL-17 e do TNF α em células imunes sugerem que a ação da VD sobre as células Th17 representa pelo menos um dos mecanismos que controlam a inflamação na DCV. A VD pode diminuir diretamente a produção da IL-17, por sua principal fonte, as células Th17³⁰ e prejudicam a sua diferenciação^{31,32}. De forma importante, a IL-17 é um indutor de IL-6 e TNF citocina pró-inflamatória, especificamente no coração¹⁰. Por outro lado, a própria VD diminui os níveis de citocina IL-6 e TNF α citocina¹³, que são importantes para a diferenciação de Th17³⁰. Isso sugere que a VD poderia modular a inflamação inicial que conduz à diferenciação de Th17, que por sua vez suporta mais inflamação e dano tecidual. Portanto, esses achados sugerem a importância do subconjunto de células Th17 na DCV e a IL-17 como alvo supostos para futuras opções terapêuticas.

Como os pacientes que sofrem de hipertensão arterial têm significativamente estados mais baixos de VD e níveis séricos aumentados de IL-17 e de TNF α , é possível que os níveis de VD ao longo do período de vida, poderiam arquitetar a inflamação crônica e hipertensão, e conseqüentemente conduzir à ICC. Dois estudos prospectivos apoiaram essa

possibilidade conforme revisado por Vaidya e cols.¹⁸: O primeiro acompanhou, por 4 anos, 1.811 participantes não hipertensos e demonstrou que pacientes com baixos níveis de com 25-hidroxi VD3 têm maior risco relativo de incidência de hipertensão arterial, se comparados com aqueles cujos níveis eram elevados, o segundo estudo de caso-controle incluso dentro de um estudo de coortes do Estudo de Saúde II de Nurses, mostrou resultados semelhantes¹⁸. Até agora, diversos ensaios clínicos randomizados relataram alteração na pressão arterial após a suplementação com VD, no entanto, somente em 2 ensaios de acompanhamento foi banido o uso de anti-hipertensivos. Scragg et al. demonstraram que indivíduos que receberam uma única dose de 100.000 IU de colecalciferol não apresentaram qualquer diferença detectável da pressão sanguínea quando comparada com o grupo placebo após 5 semanas. Em outro ensaio, mulheres receberam 800 UI/dia de colecalciferol ou placebo durante 8 semanas. O grupo que recebeu *verum* apresentou uma redução significativa da pressão arterial sistólica em comparação com o placebo. Devido a diversos achados opostos sobre a suplementação de VD e DCV, se está realizando atualmente um promissor ensaio randomizado de vitamina D e ômega-3 Trial (VITAL) envolvendo 20.000 indivíduos. Um objetivo primário deste ensaio é determinar se altas doses de suplementação de vitamina D de longa duração (5 anos) pode prevenir DCV e câncer¹⁸.

Uma vez que excluímos outra doença que poderia precipitar níveis diminuídos de VD, nossas observações sugerem que o sedentário estilo de vida moderno levou ao fato de que mesmo nas regiões com muitos dias ensolarados,

a deficiência de VD representa uma questão preocupante. Como pacientes portadores de hipertensão arterial têm significativamente menor estado de VD e níveis séricos aumentados de IL-17 e de TNF α , é possível que a VD suporte o desenvolvimento de DCV através da promoção da hipertensão arterial e sua inflamação subjacente.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado em parte pelo Ministério da Ciência e Tecnologia, República da Sérvia (III41018 e TP31060). Os financiadores não tiveram qualquer papel no desenho do estudo, na coleta de dados, na análise, ou na decisão de publicar ou elaborar este artigo.

Agradecemos a Radica Pavlovic e Slavoljub Zivanovic pelo excelente suporte técnico.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo Ministério da Ciência e Tecnologia, República da Sérvia (III41018 e TP31060).

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Reddy Vanga S, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2010;106(6):798-805.
2. Grandi NC, Breilting LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med*. 2010;51(3-4):228-33.
3. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail Rev*. 2006;11(1):25-33.
4. Young JB. The global epidemiology of heart failure. *Med Clin North Am*. 2004;88(5):1135-43, ix.
5. Mora C, Myers RA, Coll M, Libralato S, Pitcher TJ, Sumaila RU, et al. Management effectiveness of the world's marine fisheries. *PLoS Biol*. 2009;7(6):e1000131.
6. von Haehling S, Jankowska EA, Anker SD. Tumour necrosis factor-alpha and the failing heart--pathophysiology and therapeutic implications. *Basic Res Cardiol*. 2004;99(1):18-28.
7. Bozkurt B. Activation of cytokines as a mechanism of disease progression in heart failure. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(Suppl 1):i90-3.
8. Jafarzadeh A, Esmaeeli-Nadimi A, Nough H, Nemati M, Rezayati MT. Serum levels of interleukin (IL)-13, IL-17 and IL-18 in patients with ischemic heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009;9(2):75-83.
9. Sonderegger I, Rohn TA, Kurrer MO, Iezzi G, Zou Y, Kastelein RA, et al. Neutralization of IL-17 by active vaccination inhibits IL-23-dependent autoimmune myocarditis. *Eur J Immunol*. 2006;36(11):2849-56.
10. Baldeviano GC, Barin JG, Talor MV, Srinivasan S, Bedja D, Zheng D, et al. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy. *Circ Res*. 2010;106(10):1646-55.
11. Beklen A, Ainola M, Hukkanen M, Gurgan C, Sorsa T, Kontinen YT. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *J Dent Res*. 2007;86(4):347-51.
12. Csizsar A, Ungvari Z. Synergistic effects of vascular IL-17 and TNF α promote coronary artery disease. *Med Hypotheses*. 2004;63(4):696-8.
13. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(9):685-98.
14. Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol*. 2009;182(8):4624-32.
15. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29(19):2388-442.
16. Miller J, Gallo RL. Vitamin D and innate immunity. *Dermatol Ther*. 2010;23(1):13-22.
17. Lehmann B, Meurer M. Vitamin D metabolism. *Dermatol Ther*. 2010;23(1):2-12.

Artigo Original

18. Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and hypertension: current evidence and future directions. *Hypertension*. 2010;56(5):774-9.
19. Ameri P, Ronco D, Casu M, Denegri A, Bovio M, Menoni S, et al. High prevalence of vitamin D deficiency and its association with left ventricular dilation: an echocardiography study in elderly patients with chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(9):633-40.
20. Laktasic-Zerjavic N, Korsic M, Crncevic-Orlic Z, Kovac Z, Polasek O, Soldo-Juresa D. Vitamin D status, dependence on age, and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(8):861-7.
21. Papapetrou PD, Triantaphyllopoulou M, Karga H, Zagarelou P, Aloumanis K, Kostakioti E, et al. Vitamin D deficiency in the elderly in Athens, Greece. *J Bone Miner Metab*. 2007;25(3):198-203.
22. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):963-8.
23. Perez-Castrillon JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, Hernandez G, et al. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol*. 2007;99(7):903-5.
24. Guryev O, Carvalho RA, Usanov S, Gilep A, Estabrook RW. A pathway for the metabolism of vitamin D3: unique hydroxylated metabolites formed during catalysis with cytochrome P450scc (CYP11A1). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(25):14754-9.
25. Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R, et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation*. 1998;97(14):1375-81.
26. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Lemster BH, Koretsky AP, et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res*. 1997;81(4):627-35.
27. Diaz JA, Booth AJ, Lu G, Wood SC, Pinsky DJ, Bishop DK. Critical role for IL-6 in hypertrophy and fibrosis in chronic cardiac allograft rejection. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1773-83.
28. Dinh W, Futh R, Lankisch M, Hess G, Zdunek D, Scheffold T, et al. Growth-differentiation factor-15: a novel biomarker in patients with diastolic dysfunction? *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(1):65-75.
29. Batista ML Jr, Lopes RD, Seelaender MC, Lopes AC. Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF-alpha and IL-10. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6):643-51, 692-700.
30. Louten J, Boniface K, de Waal Malefyt R. Development and function of TH17 cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):1004-11.
31. Ikeda U, Wakita D, Ohkuri T, Chamoto K, Kitamura H, Iwakura Y, et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and expansion of Th17 cells. *Immunol Lett*. 2010;134(1):7-16.
32. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. 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 Exp Ther*. 2008;324(1):23-33.