

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Maria Carolina Nóbrega Rebello Neves

Avaliação dos níveis séricos de 25-OH vitamina D em pacientes com doença renal crônica e suas associações com alterações ecodopplercardiográficas

RECIFE

2016

MARIA CAROLINA NÓBREGA REBELLO NEVES

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE 25-OH VITAMINA D
EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E SUAS
ASSOCIAÇÕES COM ALTERAÇÕES
ECODOPPLERCARDIOGRÁFICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

Coorientadora: Prof. Dra. Lucila Maria Valente

Recife
2016

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

- N518a Neves, Maria Carolina Nóbrega Rebello.
Avaliação dos níveis séricos de 25-OH vitamina D em pacientes com doença renal crônica e suas associações com alterações ecodopplercardiográficas / Maria Carolina Nóbrega Rebello Neves. – 2016.
83 f.: il.; tab.; 30 cm.
- Orientador: Brivaldo Markman Filho.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2016.
Inclui referências, apêndices e anexos.
1. Vitamina D. 2. Doença renal crônica. 3. Ecocardiografia transtorácica. 4. Função ventricular. I. Markman Filho, Brivaldo (Orientador). II. Título.
- 610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2017-028)

MARIA CAROLINA NÓBREGA REBELLO NEVES

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE 25-OH VITAMINA D EM PACIENTES
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E SUAS ASSOCIAÇÕES COM ALTERAÇÕES
ECODOPPLERCARDIOGRÁFICAS

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial para obtenção do
título de MESTRE em CIÊNCIAS DA
SAÚDE.

Aprovado em: 24/08/2016

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Simone Cristina Soares Brandão (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Liana Gonçalves de Macêdo (Examinador Externo)
Hospital Otávio de Freitas SES-PE

Prof. Dr. Lúcio Vilar Rabelo Filho - (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof^a. Dr^a. Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIENCIAS DA SAÚDE

COORDENADOR

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

VICE-COORDENADOR

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^a Ângela Luiza Branco Pinto Duarte

Prof^o. Ary Gomes Filho

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof^o. Bruno Severo Gomes

Prof^a Cláudia Diniz Lopes Marques

Prof. Décio Medeiros Peixoto

Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho

Prof^o. Emília Chagas Costa

Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton Justino de Oliveira

Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof^a. Lucila Maria Valente

Prof. Lucio Villar Rabelo Filho

Prof^o. Marcelo Renato Gruerino

Prof^o. Marcelo Tavares Viana

Prof^o. Paulo Sérgio Ramos Araújo

Prof^a. Patrícia Érika de Melo Marinho

Prof^a Romualda Castro do Rêgo Barros

Prof. Sandro Gonçalves de Lima

Prof^a. Simone Cristina Soares Brandão

Aos meus pais e aos meus irmãos: Paulo, Heloísa, Paulinho e Eduardo

Ao meu marido José e aos meus filhos, Maria Fernanda e José

Ao meu avô Gerônimo

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho, pela disponibilidade e interesse no projeto desde o início;

À minha coorientadora Profa. Dra. Lucila Maria Valente, pela ajuda na elaboração da dissertação;

À minha mãe Heloísa, por todo apoio, incentivo e inspiração, meu maior exemplo de mulher;

Ao meu pai Paulo, pelo incentivo e carinho;

Ao meu marido José, pelo carinho, amor e compreensão nas horas de presença e de ausência;

Aos meus filhos Maria Fernanda e José, pela alegria diária;

Ao meu amigo Prof. Luis Sette, pela especial ajuda e incentivos constantes, desde o início acreditou mais em mim do que eu mesma;

Em especial aos PACIENTES que, sem os mesmos, o trabalho não seria concretizado;

A Andréa e Marclébio, colegas de residência e de pos-graduação, nós 3 sempre nos ajudando;

Aos colegas de turma do mestrado 2014-2015 do PPG-CCS da UFPE;

Às sempre solícitas e prestativas Esmeralda e Cybelli, partes fundamentais do PPG-CCS;

E a todos que contribuíram de maneira importante para realização deste estudo.

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é um grave problema de saúde no Brasil, com prevalência crescente. Caracteriza-se por perda progressiva e irreversível da função renal, tendo como principais etiologias a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a *diabetes mellitus* (DM). A principal causa de morte nos pacientes renais crônicos é a doença cardiovascular (DCV), que está associada a diversos fatores de risco tradicionais, tais como, HAS, hipertrofia de ventrículo esquerdo, DM, aterosclerose, tabagismo, dislipidemia e idade avançada. Porém, apenas os fatores de risco tradicionais não explicam a excessiva mortalidade encontrada nestes pacientes. Desta forma, outros fatores de risco, chamados de não tradicionais, têm recebido maior atenção como: inflamação, hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo, anemia, microalbuminúria e hipovitaminose D. Os níveis séricos baixos de 25-OH vitamina D (vit D) estão associados à alteração de função miocárdica e geometria ventricular nos pacientes com DRC. A partir disso, objetivou-se realizar um estudo de corte transversal em pacientes com DRC para avaliar a associação entre os níveis séricos baixos de vit D e alterações cardíacas observadas ao ecodopplercardiograma (ECO) em pacientes com DRC em tratamento conservador. Os pacientes foram classificados em estágios, de acordo com as diretrizes do KDIGO e com a taxa de filtração glomerular estimada, utilizando a equação CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration*), através das medidas séricas da creatinina. Os níveis séricos de vit D foram dosados e classificados em deficiente/insuficiente quando níveis séricos menores do que 30ng/mL e normais, quando iguais ou maiores que 30ng/ml. Todos os pacientes foram submetidos ao ECO e as alterações foram classificadas segundo os critérios da *American Society of Echocardiography*. As medidas ecodopplercardiográficas incluíam: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), massa do VE e índice de massa do VE. Para o cálculo da FEVE, foram utilizados os métodos de Teicholtz ou o de Simpson, quando presente déficit segmentar. Foram avaliados 141 pacientes com DRC (estágios 3, 4 e 5), em um único centro de referência de nefrologia, por um período de seis meses. Destes, 137 dosaram os níveis séricos de vit D e 112 realizaram o ECO. A média de idade dos pacientes foi de $58,8 \pm 16,0$ anos. A maioria dos pacientes era do sexo feminino e 80% se declararam não negros. Na análise multivariada, ajustada pelas possíveis variáveis de confusão, os níveis séricos de vit D deficientes/insuficientes foram fatores de risco independentes para a ocorrência de geometria ventricular alterada (OR: 3,85; $p=0,041$) e FEVE reduzida (OR: 1,06; $p=0,044$), quando comparados aos pacientes com níveis séricos normais. Os resultados sugerem que a hipovitaminose D tem relação com alterações cardíacas estruturais e funcionais em renais crônicos em tratamento conservador.

Palavras-chave: Vitamina D. Doença renal crônica. Ecocardiografia transtorácica. Função ventricular.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a serious health problem in Brazil, with increasing prevalence. It is characterized by progressive and reversible loss of kidney function. The main causes of CKD are systemic hypertension and *diabetes mellitus* (DM). Most of deaths in CKD patients are due to cardiovascular disease (CVD), which is associated with several traditional risk factors: hypertension, left ventricular hypertrophy, DM, atherosclerosis, smoking, dyslipidemia and advanced age. However, only traditional risk factors do not explain the excess of mortality in these patients. Thus, other risk factors, called non-traditional, have received increased attention such as inflammation, hyperphosphatemia, hyperparathyroidism, anemia, microalbuminuria and hypovitaminosis D. Indeed, serum levels of 25-OH vitamin D (vit D) are associated with the change of myocardial function and ventricular geometry in patients with CKD. From that, we aimed to conduct a cross-sectional study in patients with CKD to assess the association between serum levels of vit D and dopplerechocardiographic changes in patients with CKD undergoing conservative treatment. Chronic renal patients were classified in stages, according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes guidelines and equation of Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration was used to estimate the glomerular filtration rate. Serum vit D levels were measured and classified as insufficient/deficient if less than 30ng/mL and normal ≥ 30 ng/mL. The dopplerechocardiographic changes were classified according to the criteria adopted by the American Society of Echocardiography. The dopplerechocardiographic measures included: left ventricle ejection fraction (LVEF)), LV mass and mass index. For LVEF calculation, the Teicholtz methods were used or Simpson, when there is segmental deficit. We evaluated 141 patients with CKD (stages 3, 4 and 5), in a single Nephrology center for a period of 6 months. Of these, 137 have measured the serum levels of vit D and 112 underwent Doppler echocardiography. The patients' mean age was 58.8 ± 16.0 years. Most patients were female, and 80% self-reported being non-blacks. In multivariate analysis, insufficient/deficient serum vit D levels were independent risk factors for changes in ventricular geometry (OR: 3.85; $p=0.041$) and reduced LVEF (OR: 1.06; $p=0.044$), when compared to normal vit D serum levels. In patients with CKD managed conservatively, hypovitaminosis D is independently associated with structural and functional changes in the heart.

Key words: Vitamin D. Chronic kidney failure. Echocardiography transthoracic. Ventricular function.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Profile of the study population according to demographic, cardiovascular risk, and kidney disease characteristics and serum 25-OH vitamin D	45
Tabela 2 – Association between serum 25-OH vitamin D and Doppler echocardiogram measurements in patients with chronic kidney disease	47
Tabela 3 – Association between serum 25-OH vitamin D and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease.	48
Tabela 4 – Multivariate analysis of the association between serum 25-OH vitamin D and Doppler echocardiogram measurements in patients with chronic kidney disease	49

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1. Definição da doença renal crônica estabelecida pelo <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> , 2013	17
Figura 2. Classificação da doença renal crônica em estágios estabelecida pelo <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> , 2013	18
Figura 3. Metabolismo da vitamina D	20
Figura 4. Metabolismo da vitamina D na doença renal crônica	21
Figura 5. Mecanismos patogênicos da hipovitaminose D na insuficiência cardíaca crônica	24

RELATIONSHIP BETWEEN HYPOVITAMINOSIS D AND CARDIAC ABNORMALITIES IN PRE DIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE

Figura 1. Association between serum 25-OH vitamin D and chronic kidney disease stages	47
--	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ca⁺² - Cálcio

CCS - Centro de ciências da saúde

CDC - *The Centers of Disease Control and Prevention*

CEP - Comitê de ética e pesquisa

CKD–EPI - *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration*

DCV – Doença cardiovascular

DM – *Diabetes mellitus*

DRC - Doença renal crônica

ECO – Ecodopplercardiograma

FE – Fração de ejeção

FGF-23 - Fator de crescimento de fibroblastos-23

FNT- α – Fator de necrose tumoral - α

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HC-UFPE – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

HVE – Hipertrofia ventricular esquerda

IC – Intervalo de confiança

ICC – Insuficiência cardíaca crônica

IMC –Índice de massa corpórea

KDIGO - *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease*

MG – Minas Gerais

NHANES - *National Health and Nutrition Examination Survey*

OR – *Odds ratio*

PKC - Proteína quinase-C

PLD - Proteína de ligação da vitamina D

PTH – Hormônio da paratireoide

RAC – Relação albumina/creatinina urinária

RR – Risco relativo

SRAA – Sistema renina angiotensina aldosterona

TFG - Taxa de filtração glomerular

TRP –Túbulo renal proximal

UFPE - Universidade Federal de Pernambuco

Vit D – 25-OH vitamina D

VR – Valor de Referência

LISTA DE UNIDADES

g/m^2 - grama por metro quadrado

Kg - Quilograma

Kg/m^2 – Quilograma por metro quadrado

mg - Miligrama

mg/dL - Miligramas por decilitro

mL - Mililitro

mL/min/m^2 - Mililitro por minuto por metro quadrado

mL/min - Mililitro por minuto

mmHg – Milimetro de mercúrio

ng/mL – Nanograma por mililitro

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1	DOENÇA RENAL CRÔNICA	17
2.2	METABOLISMO DA VITAMINA D	19
2.3	METABOLISMO DA VITAMINA D NA DRC	21
2.4	DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA DRC	21
2.5	VITAMINA D E PROGRESSÃO DA DRC	22
2.6	VITAMINA D NA DRC E ALTERAÇÕES CARDÍACAS AO ECODOPPLERCARDIOGRAMA	23
3	JUSTIFICATIVA	27
3.1	MODELO TEÓRICO	28
4	OBJETIVOS	29
4.1	OBJETIVO GERAL	29
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
5	HIPÓTESES	30
6	MÉTODOS	31
6.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	31
6.2	LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	32
6.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO	32
6.3.1	Critérios de inclusão	32
6.3.2	Critérios de exclusão	32
6.4	TAMANHO AMOSTRAL	32
6.5	DEFINIÇÃO DE TERMOS E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	33
6.5.1	Definição de termos	33
6.5.2	Categorização de variáveis	33
6.6	ETAPAS DO ESTUDO	37
6.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
6.8	LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS	39
6.9	ASPECTOS ÉTICOS	39
7	RELATIONSHIP BETWEEN HYPOVITAMINOSIS D AND CARDIAC ABNORMALITIES IN PRE DIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE	40
8	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
	REFERÊNCIAS	58
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	63
	APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO	65
	APÊNDICE C – ECODOPPLERCARDIOGRAMA	66
	ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	67
	ANEXO B – CRITÉRIOS DE SUBMISSÃO DE ARTIGO ORIGINAL	68
	ANEXO C – CÁLCULO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR	71
	ANEXO D – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO À CLINICAL CARDIOLOGY	72

1 APRESENTAÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um grave problema de saúde no Brasil, com prevalência crescente (MEGUID EL NAHAS; BELLO, 2005). Caracteriza-se por perda progressiva e irreversível da função renal, tendo como principais etiologias a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a *diabetes mellitus* (DM) (INKER *et al.*, 2014).

A principal causa de morte nos pacientes renais crônicos é a doença cardiovascular (DCV), que é associada a diversos fatores de risco tradicionais, tais como HAS, hipertrofia ventricular esquerdo (HVE), DM, aterosclerose, tabagismo, dislipidemia e idade avançada (GANSEVOORT *et al.*, 2013; MCCULLOCH; PH; HSU, 2004).

Apenas os fatores de risco tradicionais não explicam a excessiva mortalidade encontrada nestes pacientes. Desta forma, outros fatores de risco, chamados de não tradicionais, têm recebido maior atenção como: inflamação, hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo, anemia, microalbuminúria e hipovitaminose D (YILMAZ *et al.*, 2011).

Estudos observacionais têm demonstrado associação entre a hipovitaminose D, taxa de filtração glomerular (TFG) diminuída e o aumento da mortalidade em pacientes com DRC (MEHROTRA *et al.*, 2009; PILZ *et al.*, 2011; UREÑA-TORRES *et al.*, 2011). De fato, os níveis séricos reduzidos de vit D são fatores preditivos de mortalidade geral e cardiovascular em pacientes portadores de DRC, independentemente dos fatores de risco tradicionais (WANG *et al.*, 2008). Estudos constataram relação inversa entre os níveis de vit D e DCV, sendo mais evidentes quando níveis séricos de vit D são inferiores a 20ng/ml (ARTAZA; MEHROTRA; NORRIS, 2009). Os níveis séricos baixos de vit D também estão associados à remodelação óssea anormal, HVE, calcificação vascular e à HAS por meio do aumento da rigidez arterial, elevando desta forma o risco de DCV (DRECHSLER *et al.*, 2010).

Estudos em animais indicaram que níveis séricos baixos de vit D afetam a geometria e a função cardíaca (AGARWAL *et al.*, 2011). Receptores de vit D foram identificados no músculo cardíaco e o esgotamento específico de tais receptores em camundongos está associado à hipertrofia das células cardíacas (CHEN *et al.*, 2011). Adicionalmente à redução da atividade dos receptores, a hipovitaminose D aumenta os níveis circulantes de renina e pressão arterial, com consequente HVE em camundongos (LI *et al.*, 2002; XIANG *et al.*, 2005).

Da mesma maneira, estudos em humanos com insuficiência cardíaca crônica (ICC) demonstram associação entre os níveis séricos baixos de vit D, disfunção miocárdica e

alterações cardíacas, onde indivíduos com deficiência de vit D têm pior função ventricular esquerda e maiores diâmetros diastólicos finais (AMERI *et al.*, 2010; SHANE *et al.*, 1997). Além disso, tempo de sobrevida menor e maior tempo de hospitalização por ICC ocorreram no grupo que apresentou níveis séricos mais baixos de vit D (GOTSMAN *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2011). Gotsman e cols. relataram alta prevalência de deficiência de vit D em pacientes com ICC e redução de mortalidade naqueles com suplementação de Vit D (RR: 0,68 IC 95%: 0,54-0,85, $p < 0,0001$) (GOTSMAN *et al.*, 2012).

Portanto, tem-se como objetivo principal neste estudo verificar a associação entre os níveis séricos baixos de vit D e alterações cardíacas. Foram avaliados TFG, níveis séricos de vit D e achados ecodopplercardiográficos dos pacientes assistidos pelo ambulatório de doença renal crônica do serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFPE.

A hipótese formulada é que há associação entre os níveis séricos diminuídos de vit D e alterações cardíacas nos pacientes portadores de DRC em tratamento conservador.

Esta dissertação de mestrado será apresentada em forma de capítulos. No primeiro constará o referencial teórico, justificativa, objetivos e hipótese da pesquisa, enquanto no segundo será mostrada a metodologia empregada. No terceiro capítulo serão apresentados os resultados, sob a forma de artigo original, submetido à publicação na revista *International Clinical Cardiology*, ao passo que o quarto capítulo versará sobre a conclusão e as considerações finais.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica (DRC) se caracteriza por perda progressiva e irreversível da função renal (LEVEY; STEVENS; CORESH, 2009). É definida pela presença, por mais de três meses, de um dos critérios descritos na **Figura 1**.

Figura 1. Definição da doença renal crônica estabelecida pelo Kidney Disease Improving Global Outcomes 2013 - critérios 1 ou 2 por > 3 meses, podendo ser concomitantes.

Critério 1 Marcadores de dano renal (um ou mais)	- Albuminúria $\geq 30\text{mg}/24$ horas ou RAC $\geq 30\text{mg/g}$ - Alterações em sumário de urina - Alterações eletrolíticas devido à tubulopatia - Anormalidades detectadas pela histologia - Anormalidades estruturais detectadas por exames de imagem - História de transplante renal
Critério 2 Redução da TFG	TFG $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$

Fonte: EKNOYAN, G.; LAMEIRE, N.; ECKARDT, 2013

Abreviações: RAC, Relação albumina/creatinina urinária; TFG, Taxa de Filtração Glomerular

Há várias equações empregadas para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG). Estas equações utilizam a creatinina sérica em combinação com características individuais como: idade, sexo, raça e superfície corpórea e têm a finalidade de fornecer estimativas mais precisas da TFG comparadas à creatinina sérica isoladamente (STEVENS; LEVEY, 2009; STEVENS *et al.*, 2006).

A equação do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) é a mais utilizada nos Estados Unidos (STEVENS *et al.*, 2007). No entanto, a equação do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) é a equação validada no Brasil (LEVEY *et al.*, 2009; STEVENS *et al.*, 2010). Ambas as equações usam idade, sexo e raça, além da creatinina sérica, e fazem discriminação entre raça negra e não-negra. (RULE; TEO, 2009; TEO *et al.*, 2011). Atualmente, a DRC é classificada em cinco estágios, sendo o estágio

3 subdividido em dois, de acordo com a TFG e guarda relação com morbidades clínicas e mortalidade. (“*K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.*”, 2002) (**Figura 2**).

Figura 2. Classificação da Doença Renal crônica em estágios estabelecida pelo KDIGO, 2013

Estágio	TFG (mL/min/1,73m²)
1	≥ 90
2	60-89
3a	45-59
3b	30-44
4	15-29
5	<15

Abreviações: TFG, taxa de filtração glomerular

Fonte: EKNOYAN, G.; LAMEIRE, N.; ECKARDT, 2013

A DRC tem prevalência crescente no Brasil e no mundo. Estudos populacionais em diferentes países têm demonstrado prevalência de DRC de 7,2% para indivíduos acima de 30 anos e 28% a 46% em indivíduos acima de 64 anos (GANSEVOORT *et al.*, 2013). Estima-se que no Brasil 10 milhões de indivíduos tenham algum grau de DRC. A prevalência de DRC é de 50/100.000 habitantes, inferior ao que é visto nos Estados Unidos (110/100.000) e no Japão (205/100.000) (ATKINS, 2005), o que sugere que seja uma doença subdiagnosticada em nosso meio.

Nos Estados Unidos, a fim de estimar a prevalência da DRC, o *The Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) analisou os dados mais recentes do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), 1999 – 2004 e encontrou um aumento na prevalência de DRC na população, ao evidenciar que 16,8% da população adulta apresentavam DRC, comparado com a prevalência de 14,5%, segundo os dados do NHANES de 1988 – 1994 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), 2007).

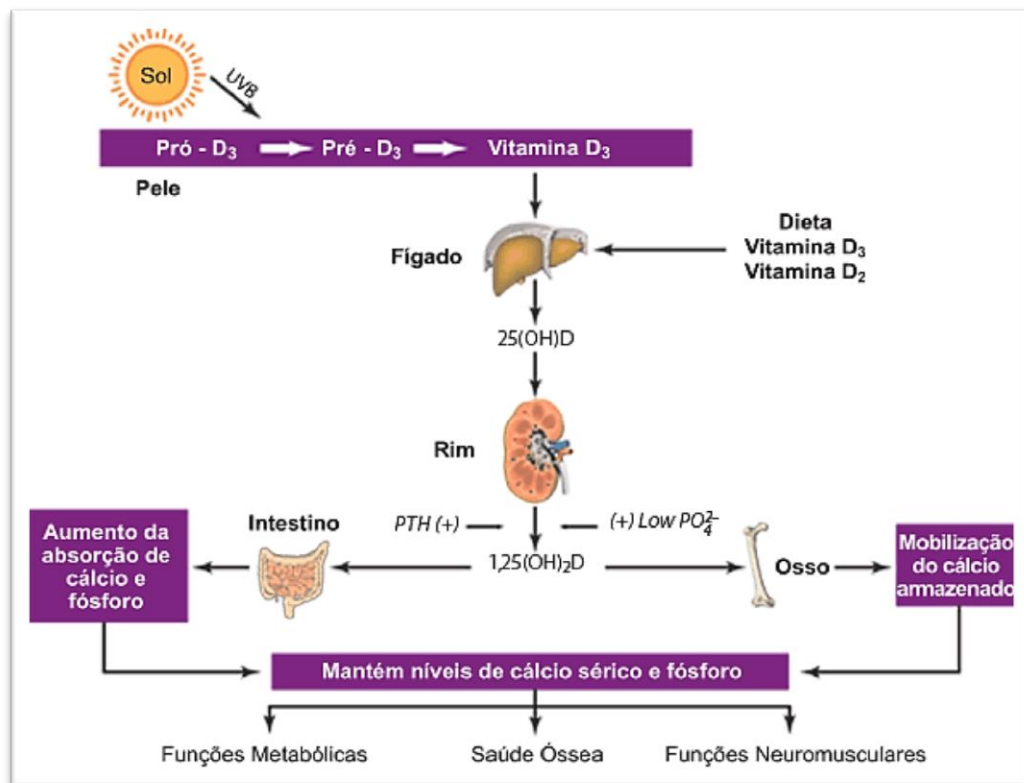
Além da elevada prevalência, a DRC apresenta altas taxas de morbidade e mortalidade devido, principalmente, à DCV (GANSEVOORT *et al.*, 2013). A piora da função renal cursa, em paralelo, com o aumento do risco de ocorrência de doenças cardiovasculares (AL-BADR; MARTIN, 2008; BAIGENT; BURBURY; WHEELER, 2000; GINDE *et al.*, 2009). Decerto, os pacientes renais crônicos apresentam fatores de risco tradicionais, tais como DM e HAS, e não tradicionais que aceleram os mecanismos de aterosclerose e contribuem para o desenvolvimento de DCV (TONELLI *et al.*, 2006). Dentre os fatores de risco não tradicionais, alguns estão presentes em pacientes com DRC, tais como: retenção de toxina

urêmica, anemia, anormalidades no metabolismo mineral ósseo, aumento do estado inflamatório e hipovitaminose D (MEHROTRA *et al.*, 2008).

2.2 METABOLISMO DA VITAMINA D

A vitamina D pode ser obtida de duas formas - ingestão ou síntese endógena induzida por luz solar na pele (**Figura 1**). Os seres humanos obtêm a vit D principalmente a partir da exposição da pele à luz solar e, em menor quantidade, a partir da dieta e suplementos alimentares (LENSMEYER *et al.*, 2006). Poucos alimentos contêm naturalmente ou são enriquecidos por vit D. Por conseguinte, sem o consumo regular diário de alimentos naturalmente ricos ou enriquecidos, os indivíduos podem desenvolver deficiência de vit D. A radiação solar ultravioleta B converte o 7-deidrocolesterol na epiderme em pré-vitamina D₃, que é imediatamente convertida em vitamina D₃, biologicamente inativa, em processo dependente de calor (HOLICK, M F *et al.*, 1977).

A vit D refere-se a dois precursores biologicamente inertes ou pró-hormônios: a vitamina D₂ (ergocalciferol) e a vitamina D₃ (colecalfiferol) que têm comportamentos semelhantes (LENSMEYER *et al.*, 2006). Ela, nessas formas, deve ser convertida em hormônio ativo para ser capaz de exercer uma influência biológica. Esta vitamina é transportada no sangue através da proteína de ligação da vitamina D (PLD) para o fígado. No fígado, ela é hidroxilada na posição C-25 por uma ou mais hidroxilases do citocromo P450, o que resulta na sua formação. No túbulo renal proximal (TRP), a enzima 1- α -hidroxilase catalisa a hidroxilação de vit D na posição do carbono 1 do anel A, resultante na forma hormonalmente ativa da vit D, a 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) (**Figura 3**). Também chamada de calcitriol, esta é a forma biologicamente ativa da vit D, que age sobre os receptores em diferentes órgãos alvo (USATII *et al.*, 2007).

Figura 3. Metabolismo da vitamina D

Fonte: <http://diariodeumadietista.com>

Abreviações: 25(OH)D, 25-OH vitamina D; PTH, hormônio da paratireóide; SRAA, sistema renina angiotensina aldosterona; PO₄²⁻, fosfato; FGF-23; 1,25(OH)₂D, 1,25(OH)₂ vitamina D.

A síntese renal do calcitriol é uma etapa fortemente regulada. O cálcio na dieta pode regular a vit D tanto através de mudanças dos seus níveis séricos, como também alterando os níveis de hormônio da paratireóide (PTH). A 1- α -hidroxilase pode ser suprimida por outros fatores, tais como fósforo e acidose metabólica crônica (PORTALE *et al.*, 1984). No entanto, elevados níveis de calcemia e fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23) são capazes de suprimir diretamente a atividade da 1- α -hidroxilase renal, através da regulação da transcrição do gene da hidroxilase- α , e indiretamente através da supressão de PTH por mudanças mediadas por AMPc. O FGF-23 é um hormônio produzido pelos osteócitos e está envolvido no metabolismo do fosfato (ANDRESS, 2007).

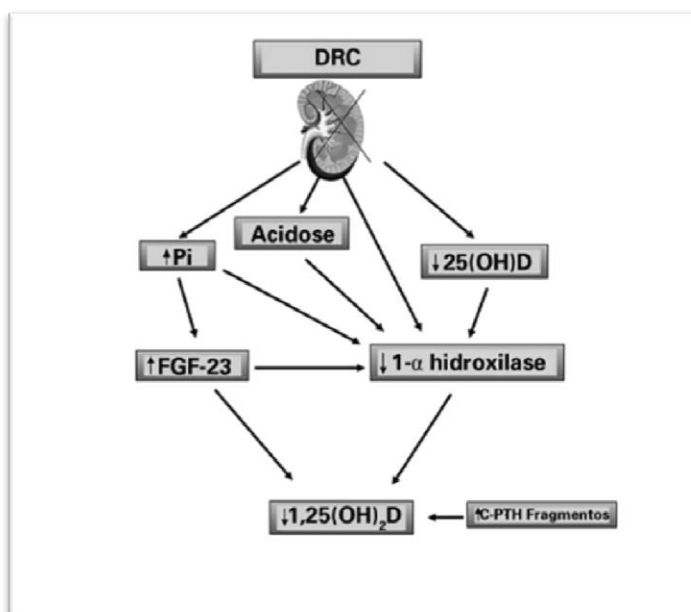
A importância fisiológica da vit D prolonga-se além da regulação do eixo cálcio-fósforo-PTH. Pesquisas recentes têm demonstrado a expressão de 1- α -hidroxilase em tecidos e órgãos que não os rins. Estes estudos também propõem que a vit D desempenhe outros papéis fisiológicos como: modulação do sistema imune, regulação da diferenciação celular, morte celular programada, inibição do crescimento celular, controle do sistema nervoso central, regulação da hipertrofia de cardiomiócitos, regulação da secreção de insulina e

regulação da pressão sanguínea através do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ZEHNDER *et al.*, 2001).

2.3 METABOLISMO DA VITAMINA D NA DRC

O rim é o principal órgão envolvido na produção de formas bioativas de vit D (ECHIDA *et al.*, 2012). Há vários mecanismos através dos quais os níveis séricos de calcitriol diminuem durante o curso da DRC, começando com a diminuição da disponibilidade de vit D como substrato para a produção de calcitriol (KAWASHIMA; KRAUT; KUROKAWA, 1982; LEVIN *et al.*, 2007; MURAYAMA *et al.*, 1999) (**Figura 4**). Reduções na TFG limitam a disponibilidade de vit D para conversão em calcitriol no túbulo renal proximal e, assim, limita a capacidade do rim em produzi-lo (DUSSO; TOKUMOTO, 2011). Além disso, níveis séricos de FGF-23 aumentam no início da DRC em resposta à retenção de fosfato contribuindo para a supressão de calcitriol, uma vez que o FGF23 é inibidor direto do 1- α -hidroxilase (LIU, S. *et al.*, 2006).

Figura 4. Metabolismo da vitamina D na doença renal crônica



Fonte: J Bras Nefrol. 2013

Abreviações: DRC, doença renal crônica; 25(OH)D, 25-OH vitamina D; PTH, hormônio da paratireóide; SRAA, sistema renina angiotensina aldosterona; Pi, fósforo; FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos-23; 1,25(OH)₂D, 1,25(OH)₂ vitamina D.

2.4 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA DRC

Estima-se que cerca de 50% dos idosos no mundo não apresentam níveis séricos satisfatórios de vit D (HENRY *et al.*, 2010). A situação em indivíduos mais jovens e na

população pediátrica não parece ser diferente (KUMAR *et al.*, 2009; PETERS *et al.*, 2009). Estudos epidemiológicos têm demonstrado alta prevalência de insuficiência ou deficiência de vit D na população em geral, assim como em pacientes com DRC em tratamento conservador e em hemodiálise (HD) (LACLAIR *et al.*, 2005; LEVIN *et al.*, 2007; ZADSHIR *et al.*, 2005).

Em estudo transversal, Laclair e cols. dosaram os níveis séricos de vit D em 201 pacientes com DRC (TFG média estimada de 27ml/min/1,73 m²). A média dos níveis séricos de vit D foi de 19 ± 14 ng/mL. Apenas 29% dos 65 pacientes com DRC no estágio 3 e 17% dos 113 pacientes com DRC no estágio 4 apresentaram níveis séricos de vit D acima de 30 ng/mL. Além disso, 14% dos pacientes com DRC no estágio 3 e 26% dos pacientes com DRC no estágio 4 apresentaram vit D em níveis abaixo de 10 ng/mL (LACLAIR *et al.*, 2005).

A alta prevalência de deficiência ou insuficiência de vit D em pacientes com DRC pode ser parcialmente explicada por fatores, tais como: falta de exposição à luz solar em pacientes com doenças crônicas, redução da síntese cutânea de colecalciferol em resposta à luz solar, reduzida ingestão de alimentos que são fontes naturais de vit D e perda urinária de vit D em nefropatias proteinúricas (HOLICK, M F, 1987). Além disso, a megalina renal, proteína de ligação da vit D no túbulo proximal, diminui à medida que a TFG cai, reduzindo assim, a reabsorção tubular da vit D (TAKEMOTO *et al.*, 2003). Adicionalmente, a retenção renal de fósforo nos estágios iniciais da DRC pode contribuir para a produção diminuída de calcitriol e aumento de FGF-23 (SHIMADA *et al.*, 2004). De fato, em estudo transversal, Figueiredo e cols. analisaram 120 pacientes com DRC nos estágios de 2 a 5. Estes autores identificaram que a presença de DM [OR: 3,8; IC 95%: (1,2 a 11,7)] e IMC ≥ 30 Kg/m² [OR: 4,3 IC 95%: (1,2-15,3)] ($p = 0,02$ e $p = 0,02$, respectivamente), eram fatores de risco independentes para a hipovitaminose D em pacientes renais crônicos em tratamento conservador, mesmo após o ajuste para sexo, cor da pele e época do ano (FIGUIREDO-DIAS *et al.*, 2012)

2.5 VITAMINA D E PROGRESSÃO DA DRC

A diminuição da proteinúria é um dos pilares do tratamento da DRC e é uma das metas mais consolidadas para o controle da progressão da DRC para terapia renal substitutiva (MATSUSHITA *et al.*, 2010). A reposição de vit D apresentou efeitos benéficos na redução da albuminúria em pacientes com DRC em tratamento conservador como demonstrado por Alborzi e cols. Neste estudo foi observado que pacientes com DRC (estágios 2 e 3) que receberam paracalcitol durante 30 dias apresentaram redução de 52% na albuminúria quando comparados ao grupo controle 0,52 (IC 95% 0,40-0,69; $p < 0,001$) (AGARWAL, R., 2009).

Ao mesmo tempo, há evidência de que a terapia com vit D possa ter potencial para alterar a progressão da doença renal como demonstrado por Melamed e cols. que relataram incidência cerca de 2,6 vezes maior de DRC no estágio 5 entre os indivíduos com níveis de vit D < 15 ng/mL quando comparados a pacientes com níveis séricos mais elevados de vit D. Estes achados se mantiveram após ajuste para fatores demográficos, socioeconômicos, clínicos e laboratoriais incluindo DM, HAS, TFG estimada e albuminúria (MELAMED *et al.*, 2009).

2.6 VITAMINA D NA DRC E ALTERAÇÕES CARDÍACAS AO ECODOPPLERCARDIOGRAMA

As evidências disponíveis apóiam a existência de ação tanto direta como indireta da vit D sobre a função dos cardiomiócitos e a morfologia cardíaca. Estudos em animais indicam que a vit D afeta a geometria e a função miocárdica (AGARWAL, M. *et al.*, 2011). Receptores de vit D foram detectados no músculo cardíaco, e o esgotamento destes receptores nos cardiomiócitos está associado à hipertrofia das células cardíacas (CHEN *et al.*, 2011). A redução na atividade do receptor de vit D aumenta os níveis circulantes de renina e eleva a pressão arterial e causa HVE em camundongos (LI *et al.*, 2002; XIANG *et al.*, 2005). Estes animais que não apresentam atividade da 1- α -hidroxilase desenvolvem HAS, hipertrofia cardíaca e redução na função miocárdica, mas o uso de calcitriol parece atenuar a hipertensão e melhorar a função cardíaca nestes animais (ZHOU *et al.*, 2008).

Os cardiomiócitos apresentam também proteínas ligadoras de cálcio dependentes de calcitriol. Além disso, nas células musculares cardíacas, existe uma rápida ativação dos canais de cálcio voltagem dependente, mediada pelo calcitriol. Desta forma, a deficiência de calcitriol pode prejudicar a síntese de proteínas ligadoras de cálcio e a ativação da adenilato-ciclase. Outro mecanismo implicado na fisiopatologia da hipovitaminose D e relacionado às alterações funcionais cardíacas vem do estudo realizado por Holick e cols. Estes autores evidenciaram baixa atividade da adenilato-ciclase (que diminui o influxo de cálcio extracelular), ocasionando déficit de contratilidade em modelo animal (HOLICK, MICHAEL F, 2007).

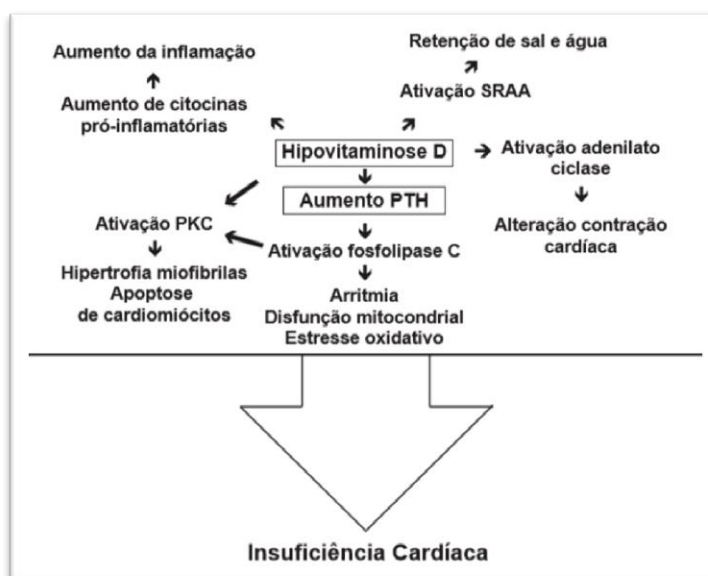
Além disso, a vit D é capaz de modular a contração dos miócitos através da ativação da proteína quinase-C (PKC). A enzima PKC promove a fosforilação de proteínas reguladoras do Ca^{+2} , contribuindo assim para o aumento do tempo de relaxamento em resposta à administração aguda, mas não crônica, de calcitriol (GREEN *et al.*, 2006). A ativação da PKC estimula também a síntese de proteínas-chave, como a β miosina de cadeia pesada e a α -actina

do músculo esquelético, promovendo assim hipertrofia das miofibrilas. A vit D atua também como um regulador negativo da produção renal de renina, suprimindo a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). A hipovitaminose D foi associada com maior ativação do SRAA, que pode contribuir para retenção de sal e água presente na insuficiência cardíaca crônica (ICC) (WEBER; SIMPSON; CARBONE, 2008).

Alguns estudos sugerem também que a vit D pode melhorar o perfil de citocinas em pacientes com ICC, reduzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (FNT- α), e aumentando a síntese de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 (BUCHARLES *et al.*, 2011; SCHLEITHOFF *et al.*, 2006). Sabe-se que a ativação de processos inflamatórios é um dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na ICC e em sua progressão, e que elementos que consigam atenuar o estado pró-inflamatório, como a vit D, podem atuar amenizando os efeitos deletérios destas citocinas (LIU, L. C. Y. *et al.*, 2011).

Sabe-se que o PTH interage na membrana dos cardiomiócitos, com seus receptores que estão acoplados à proteína G, levando à ativação da fosfolipase-C e, consequentemente, da PKC. Isso pode induzir a apoptose dos cardiomiócitos e contribuir para a progressão da HVE (MCCARTY, 2005). O hiperparatireoidismo tem ainda efeito trófico direto sobre os fibroblastos intersticiais, contribuindo para fibrose intersticial que, por sua vez, pode levar à disfunção diastólica e arritmia, e atua também indiretamente com o aumento da pressão arterial via hipercalcemia, anemia e alterações nos grandes e pequenos vasos (WEBER; WEGGLICKI; SIMPSON, 2009)(Figura 5).

Figura 5. Mecanismos patogênicos da hipovitaminose D na insuficiência cardíaca crônica



Fonte: Rev Bras Cardiol, 2010

Abreviações: PKC, proteína quinase C; PTH, hormônio da paratireóide;
SRAA, sistema renina angiotensina aldosterona

Estudos em humanos com ICC demonstram associação entre os níveis séricos de vit D, função miocárdica e alteração na geometria cardíaca, onde indivíduos com deficiência de vit D têm pior função ventricular esquerda e maiores diâmetros diastólicos finais (AMERI *et al.*, 2010; SHANE *et al.*, 1997). Além disso, o tempo de sobrevida após internação por descompensação da ICC foram afetados por níveis séricos de vit D (GOTSMAN *et al.*, 2012; LIU, L. C. Y. *et al.*, 2011), como demonstrado por Liu e cols. que evidenciaram, após análise multivariada, que níveis séricos reduzidos de vit D foram associados ao risco aumentado para o desfecho combinado (mortalidade por todas as causas e reinternação por ICC descompensada), (RR 1,09 IC 95% 1,00-1,16; $p = 0,040$) e mortalidade por todas as causas, (RR 1,10; IC 95% 1,00-1,22; $p = 0,049$), quando comparados com níveis séricos de vit D normais. (LIU, L. C. Y. *et al.*, 2011).

Em estudo transversal realizado com 61 pacientes com DRC em HD, Bucharles e col. demonstraram associação entre hipovitaminose D e HVE, mesmo na ausência de níveis elevados de PTH. Neste estudo, os pacientes apresentavam média dos níveis séricos de vit D de 23ng/mL, a média de idade dos pacientes foi de 61 anos e cerca de um terço da população do estudo era diabética (BUCHARLES *et al.*, 2011).

Estudos de intervenção corroboram a hipótese de que a hipovitaminose D afeta a função e estrutura do miocárdio. Em pacientes com DRC em tratamento conservador e níveis séricos elevados de PTH, o tratamento com análogo da vit D resultou na regressão da hipertrofia miocárdica e melhora na pressão arterial sistólica e da função cardíaca diastólica (LEMMILÄ *et al.*, 1998). Mais recentemente, em um estudo com pacientes em HD, incluindo os pacientes que recebiam vitamina D ativada e com história de cardiomiopatia, a reposição de colecalciferol em pacientes com níveis séricos deficientes de vit D resultou em redução na massa do VE, sugerindo melhorias nos marcadores específicos de risco cardiovascular (MATIAS *et al.*, 2010).

Recentemente, o VINDICATE (*VitamIN D treatIng patients with Chronic heArT failurE*), ensaio clínico randomizado com 229 pacientes, foi realizado com o objetivo de avaliar a eficácia em longo prazo da suplementação com vit D em pacientes com ICC cuja etiologia era disfunção sistólica de VE. Witte e cols. constataram melhora significativa da função cardíaca (fração de ejeção do VE, +6,07% (IC 95% 3,20-8,95; $p < 0,0001$); e reversão do remodelamento do VE, -2,49 mm (IC 95% -4,09 a -0,90; $p < 0,002$) após 1 ano de seguimento dos pacientes submetidos à reposição de vit D. No entanto, não havia pacientes com DRC (WITTE, K. K. *et al.*, 2016).

Assim como a disfunção sistólica e diastólica, a HVE é reconhecida também como um dos fatores de risco mais importantes para mortalidade cardiovascular, principalmente nos pacientes com DRC (ZOCCALI *et al.*, 2001). O estudo multicêntrico PRIMO (*Paricalcitol Capsule Benefits in Renal Failure–Induced Cardiac Morbidity*) foi formatado para avaliar os efeitos benéficos do paricalcitol na HVE em pacientes renais crônicos em tratamento conservador. No entanto, os resultados do ensaio não conseguiram demonstrar redução no índice de massa ventricular esquerda (IMVE) ao fim de 48 semanas de suplemento diário de paricalcitol em pacientes com HVE discreta a moderada. Entretanto, houve redução no número de hospitalizações, interesse secundário da pesquisa. Acredita-se que os resultados negativos tenham sido pelo tamanho da amostra, considerada pequena ou pela influência do não controle adequado da pressão arterial, fator que também interfere no aumento da HVE (THADHANI *et al.*, 2012).

Outrossim, em pacientes com DRC em estágio conservador, a associação entre níveis séricos baixos de vit D e alterações cardíacas como HVE, massa e índice de massa ventricular esquerda e FEVE ainda está pouco evidenciada. Estudos que avaliem esta associação podem ser úteis para melhor compreensão do dano cardíaco causado pela insuficiência/deficiência de vit D.

3 JUSTIFICATIVA

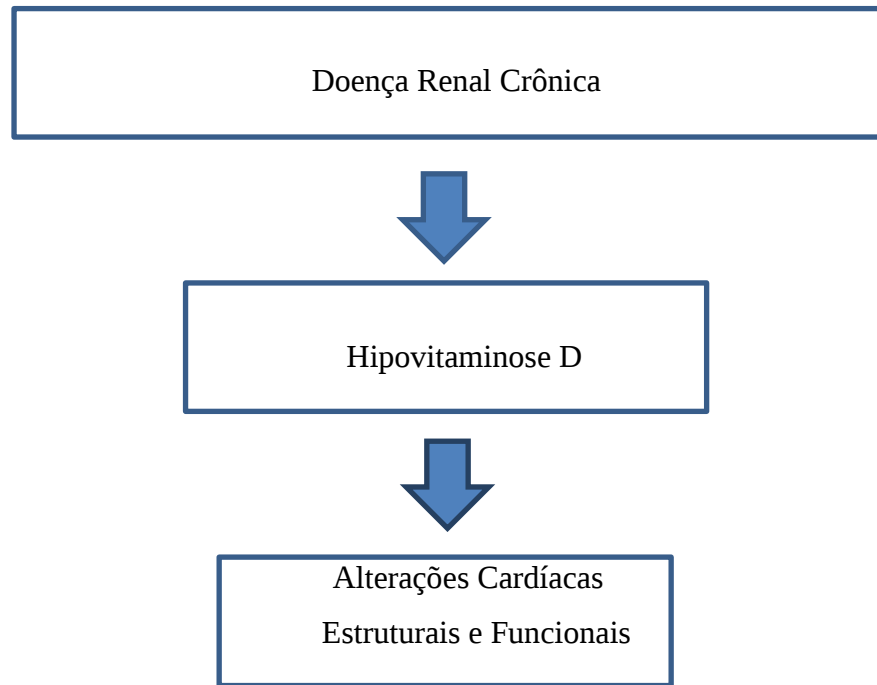
A principal causa de morte nos pacientes renais crônicos é a DCV que está associada a diversos fatores de risco tradicionais: HAS, HVE, DM, aterosclerose, tabagismo, dislipidemia e idade avançada.

Apenas os fatores de risco tradicionais não explicam a elevada mortalidade encontrada nestes pacientes. Desta forma, outros fatores de risco, chamados de não tradicionais, têm recebido maior atenção como a hipovitaminose D.

Estudos observacionais têm demonstrado associação entre a hipovitaminose D, taxa de filtração glomerular diminuída e o aumento da mortalidade em pacientes com DRC. De fato, o nível sérico reduzido de vit D é fator preditivo de mortalidade geral e cardiovascular, independentemente dos fatores de risco tradicionais. Estudos em humanos com ICC demonstram associação entre os níveis séricos de vit D, função miocárdica e alteração na geometria cardíaca, onde indivíduos com deficiência de vit D têm pior função ventricular esquerda e maiores diâmetros diastólicos finais.

Tendo em vista que as alterações cardíacas estruturais e funcionais são frequentemente diagnosticadas através do ECO transtorácico e que a presença dessas alterações está associada à ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com DRC, justifica-se a realização de estudo que verifique a ocorrência de alterações cardíacas estruturais e funcionais, através de ECO, em pacientes com DRC em tratamento conservador e avalie a associação desses achados com os níveis séricos baixos de vit D.

3.1 MODELO TEÓRICO



4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL:

- Avaliar a associação dos níveis séricos de vit D e alterações cardíacas ao ECO em pacientes com DRC em tratamento conservador.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

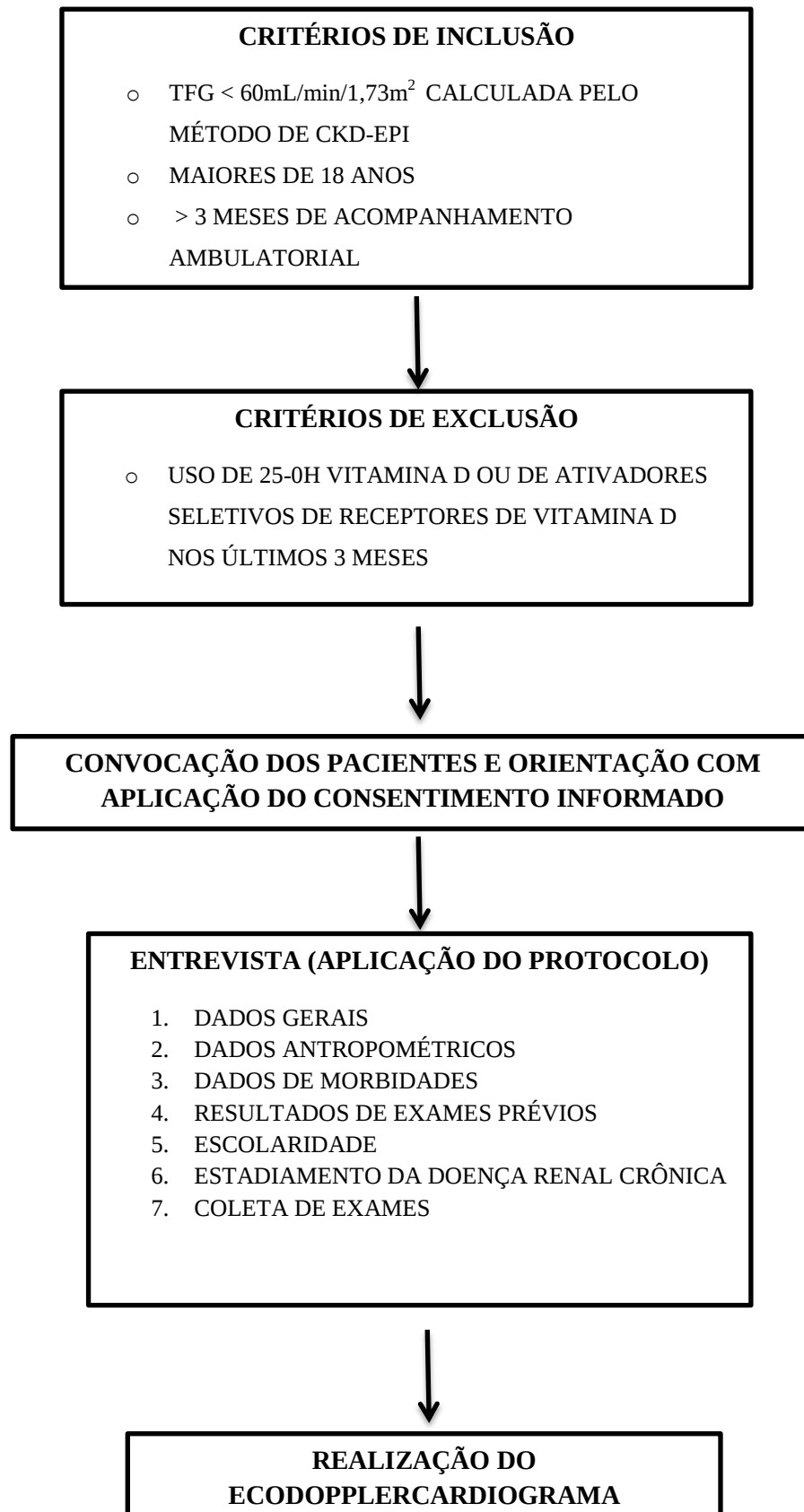
- Caracterização epidemiológica (idade, sexo, raça) e clínica (comorbidades, estágio da DRC, etiologia da DRC).
- Estabelecer os níveis séricos de vit D em pacientes com DRC nos estágios 3, 4 e 5.
- Categorizar os valores séricos de vit D em insuficiente/deficiente ($<30\text{ng/mL}$) e níveis normais ($\geq 30\text{ng/mL}$) e associar com os estágios da DRC e alterações ecodopplercardiográficas.
- Avaliar alterações ecodopplercardiográficas estruturais e funcionais (padrão geométrico de VE, função sistólica e função diastólica) de acordo com cada estágio da DRC.

5 HIPÓTESES

Existe associação entre os níveis séricos de vitamina D abaixo do normal e a presença de alterações cardíacas estruturais e funcionais, observadas através da ecodopplercardiografia, em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador.

6 MÉTODOS

6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO



6.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O projeto de pesquisa foi elaborado no programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e desenvolvido nos Serviços de Nefrologia e Cardiologia do Hospital das Clínicas (HC) da UFPE. O ambulatório de nefrologia é referência estadual no tratamento de pacientes com DRC no Estado de Pernambuco, principalmente, da região metropolitana do Recife. Neste ambulatório, o atendimento é realizado por médicos nefrologistas, residentes e estudantes de medicina, sob supervisão de preceptores. O atendimento é realizado semanalmente, em prontuário próprio e segue rotinas e protocolos de tratamento específicos do serviço. São atendidos cerca de 20 pacientes semanalmente.

6.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população estudada foi composta por pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) acompanhados no ambulatório de DRC do Serviço de Nefrologia do HC – UFPE. Foram convocados para avaliação todos os casos atendidos no período de Dezembro de 2014 a Julho de 2015 e que preenchiam os critérios de inclusão do estudo.

6.3.1 Critérios de Inclusão:

- Pacientes com TFG menor do que $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ medidos pela fórmula de CKD-EPI (estágio 3a)
- Pacientes maiores de 18 anos.
- Pacientes com mais de três meses de acompanhamento ambulatorial.

6.3.2 Critérios de Exclusão:

- Pacientes que fizeram uso de 25-OHvitamina D ou de ativadores seletivos dos receptores de vitamina D nos últimos 3 meses.

6.4 TAMANHO AMOSTRAL

A amostra foi de conveniência e consecutiva, sendo selecionados os pacientes atendidos no ambulatório do serviço de Nefrologia do HC-UFPE em um período de seis meses.

6.5 DEFINIÇÃO DE TERMOS E CATEGORIZAÇÃO DE VARIÁVEIS

6.5.1 Definição de termos

- a. **DOENÇA RENAL CRÔNICA:** lesão renal estrutural ou funcional ou taxa de filtração glomerular menor ou igual a 60mL/min/1.73 m² por três meses ou mais.
- b. **ETIOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA**
 - NEFROPATIA DIABÉTICA:** proteinúria > 500mg associado à lesão em outro órgão alvo (retina, nervo periférico, coronária, cerebrovascular ou vascular periférico).
 - NEFROESCLEROSE HIPERTENSIVA:** presença de níveis tensionais > 140 x 90mmHg associado à lesão de órgão alvo também de característica hipertensiva.
 - GLOMERULOPATIA:** presença de diagnóstico de glomerulopatia em biópsia renal.
 - DOENÇA RENAL POLICÍSTICA:** Presença de exame de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) compatível com o diagnóstico.
 - NEFROLITÍASE E PIELONEFRITE CRÔNICA:** presença de cálculos obstrutivos ou coraliformes com cicatrizes renais avaliados por cintilografia ou pionefrose estabelecida após nefrectomia.
 - OUTRAS:** causa definida, porém de etiologia diferente das descritas acima.
 - INDETERMINADA:** não definida por uma das etiologias descritas acima ou de etiologia multifatorial.

6.5.2 Categorização de variáveis

- a. **MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS:** Foram aferidos peso e altura em uma mesma balança e considerada variável a razão entre essas duas medidas, o índice de massa corpórea (IMC).

IMC: razão entre o peso e a altura².

Categorizada em:

- a. ABAIXO DO PESO: $\text{IMC} < 18,5 \text{ Kg/m}^2$
- b. PESO NORMAL: $\text{IMC} 18,5 \text{ e } 24,9 \text{ Kg/m}^2$
- c. SOBREPESO: $\text{IMC } 25 - 29,9 \text{ Kg/m}^2$
- d. OBESIDADE GRAU I: $\text{IMC } 30 - 34,9 \text{ Kg/m}^2$
- e. OBESIDADE GRAU II: $\text{IMC } 35-39,9 \text{ Kg/m}^2$
- f. OBESIDADE GRAU III: $\text{IMC} \geq 40 \text{ Kg/m}^2$

b. VARIÁVEIS BIOLÓGICAS

1. Idade: definida pela data de nascimento e calculada em anos, na data de inclusão do estudo. Não categorizada.
2. Sexo: gênero auto-referido pelo paciente, categorizado em masculino e feminino.
3. Raça: aquela que foi referida pelo paciente, independente da avaliação do examinador. Categorizada em negro e não negro.

c. MEDIDAS LABORATORIAIS: realizadas no analisador químico labmax 240.

1. **CREATININA SÉRICA:** realizada pelo método de jaffé automatizado medida em mg/dL; valores de referência (VR) normal para homens 0,7 – 1,2 mg/dL e mulheres 0,53– 1,0 mg/dL
2. **25-OH VITAMINA D:** dosagem realizada no equipamento da Architect Abbot por imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA). VR: $> 30\text{ng/ml}$. Categorizada em Insuficiente/deficiente $< 30\text{ng/mL}$; normal $\geq 30\text{ng/mL}$.

d. VARIÁVEIS CLÍNICAS

1. **ESTÁGIOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA**-Categorizada de acordo com a depuração de creatinina (mL/min/1,73m^2):
 1. ESTÁGIO 3a: depuração de creatinina 45-59
 2. ESTÁGIO 3b: depuração de creatinina 30-44
 3. ESTÁGIO 4: depuração de creatinina 15-29
 4. ESTÁGIO 5: depuração de creatinina < 15

2. **DIABETES:** uso de antidiabético oral ou insulina; glicemia de jejum maior do que 126mg/dL em pelo menos duas ocasiões ou hemoglobina glicada maior do que 6,5%. Categorizada em Sim/Não.

3. **HIPERTENSÃO:** uso de medicamentos anti-hipertensivos ou pressão arterial sistêmica maior ou igual a 140 x 90 mmHg em mais de uma ocasião. Categorizada em Sim/Não.

4. **ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL:** passado de acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico. Categorizada em Sim/Não.

5. **DOENÇA CORONARIANA:** passado de infarto documentado, necessidade de revascularização miocárdica ou angioplastia coronariana. Categorizada em Sim/Não.

6. **HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇA CORONARIANA:** parente de primeiro grau (homem ≤ 55 anos ou mulher ≤ 45 anos) com história de infarto documentado, necessidade de revascularização miocárdica ou angioplastia coronariana. Categorizada em Sim/Não.

7. **HIPERTIREOIDISMO:** diagnóstico prévio ou TSH menor que limite inferior da normalidade com ou sem níveis elevados de T4 livre. Categorizada em Sim/Não.

8. **HIPOTIREOIDISMO:** diagnóstico prévio ou TSH maior que limite superior da normalidade com ou sem níveis baixos de T4 livre. Categorizada em Sim/Não.

9. **DISLIPIDEMIA:** uso de estatinas e/ou colesterol LDL > 100 mg/dL e/ou colesterol total > 200 mg/dL. Categorizada em Sim/Não.

10. **OBESIDADE:** $IMC \geq 30$ Kg/m². Categorizada em:

1. Obesidade grau I: $IMC 30 - 34,9$ Kg/m²

2. Obesidade grau II: $IMC 35-39,9$ Kg/m²

3. Obesidade grau III: $IMC \geq 40$ Kg/m²

11. **SEDENTARISMO:** ausência de atividade física ou diminuição da mesma na ausência de atividades laboriosas cujo esforço físico se faz necessário. Categorizada em Sim/Não.

12. **TABAGISMO:** consumo de tabaco. Categorizada em:

1. Ativo: faz uso atual do tabaco
2. Ex-tabagista: história prévia do consumo de tabaco
3. Não tabagista: nunca fumou.

e. VARIÁVEIS ECODOPPLERCARDIOGRÁFICAS

1. PADRÃO GEOMÉTRICO DO VENTRÍCULO ESQUERDO

- i. **REMODELAMENTO CONCÊNTRICO:** Índice de massa do ventrículo esquerdo inferior a 115g/m^2 para homens e inferior a 95g/m^2 para mulheres com espessura relativa de parede superior a 0,42. Categorizada em Sim/Não.
- ii. **HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA CONCÊNTRICA:** Índice de massa do ventrículo esquerdo superior a 115g/m^2 para homens e superior a 95g/m^2 para mulheres com espessura relativa de parede superior a 0,42. Categorizada em Sim/Não.
- iii. **HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA EXCÊNTRICA:** Índice de massa do ventrículo esquerdo superior a 115g/m^2 para homens e superior a 95g/m^2 para mulheres com espessura relativa de parede inferior a 0,42. Categorizada em Sim/Não.

2. FUNÇÃO SISTÓLICA:

Categorizada em:

- i. **NORMAL:** Fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior ou igual a 55%.
- ii. **DIMINUIÇÃO DISCRETA:** Fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 45-54%.
- iii. **DIMINUIÇÃO MODERADA:** Fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 30 -44%.

- iv. **DIMINUIÇÃO IMPORTANTE:** Fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor ou igual a 30%.

3. **FUNÇÃO DIASTÓLICA:**

Categorizada em:

- i. **DISFUNÇÃO DIASTÓLICA LEVE:** relação $E/A \leq 0,75$ com tempo de desaceleração > 140 ms e relação $E/E' < 8$.
- ii. **DISFUNÇÃO DIASTÓLICA MODERADA:** relação E/A $0,75 - 1,50$ com tempo de desaceleração > 140 ms e relação $E/E' 8 - 15$.
- iii. **DISFUNÇÃO DIASTÓLICA IMPORTANTE:** - relação $E/A > 1,50$ com tempo de desaceleração < 140 ms e relação $E/E' > 15$.

6.6 ETAPAS DO ESTUDO

No período de Dezembro de 2014 a Julho de 2015, foi realizado estudo transversal e observacional com pacientes portadores de DRC em tratamento conservador acompanhados no ambulatório de DRC do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Os pacientes foram selecionados consecutivamente por critério cronológico de chegada ao ambulatório. Foram excluídos pacientes que fizeram uso de vit D ou de ativadores seletivos de receptores de vitamina D nos últimos três meses.

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e preenchimento do questionário que continha dados demográficos, antropométricos e clínicos, os pacientes foram submetidos à coleta de sangue no membro superior dominante a fim de não comprometer a confecção da fístula arteriovenosa para hemodiálise.

Foram coletados 10 mL de sangue em dois tubos secos com 5 mL cada. Estas amostras foram centrifugadas e o soro foi armazenado em três *ependorfs* de 1 mL cada, sendo congelados em freezer a $- 80^{\circ}\text{C}$ para análise posterior.

Os testes bioquímicos foram realizados pelo método cinético automatizado no analisador químico Labmax 240 no Laboratório Central da UFPE e incluíam: vit D, creatinina, glicose de jejum, colesterol total e frações, cálcio, fósforo e PTH, hemoglobina e fosfatase alcalina.

Os pacientes foram submetidos a estudo ecocardiográfico no laboratório de Cardiologia do HC-UFPE. Foram realizados ecocardiogramas bidimensionais com Doppler colorido, utilizando aparelho Vivid I (*GE Medical Systems Israel, Ultrasound, Ltd. Tirat Hacarmel, Israel*) com transdutor de 2,5 mHz.

As medidas ecodopplercardiográficas incluíram: diâmetro diastólico final, diâmetro sistólico final, volume diastólico final, volume sistólico final, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, volume do átrio esquerdo, septo interventricular, parede posterior, massa ventricular, índice de massa, espessura relativa e aorta. Foi realizada análise descritiva das quatro câmaras cardíacas, das valvas mitral, aórtica, tricúspide e pulmonar, além de avaliação dos vasos aorta e pulmonar e do pericárdio.

Os dados foram armazenados utilizando-se planilha do *Microsoft Office Excel 2007*®.

6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise do perfil clínico e sócio-demográfico dos pacientes foram apresentadas distribuições de frequência relativa e absoluta para as variáveis categóricas. Quando quantitativas, as variáveis foram testadas quanto à condição de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilks. Tendo distribuição normal, foram apresentadas a média e desvio padrão, caso contrário, mediana e intervalo interquartilico.

Na comparação dos fatores de risco cardiovascular e níveis séricos de vit D, foi aplicado o teste Qui-Quadrado de Pearson na comparação entre proporções, a ANOVA com pós-teste de Bonferroni na comparação de médias e o teste de Kruskal-Wallis na comparação de medianas.

As variáveis relacionadas ao risco cardiovascular com significância estatística ($p < 0,05$) em relação aos níveis de vit D foram elegíveis para o ajuste da associação da vit D com as alterações no ecocardiograma. Para o ajuste da associação foi aplicado um modelo de regressão logístico multivariado sendo estimada a medida de associação *Odds Ratio* (OR) para cada uma das medidas do ecocardiograma, sendo essas medidas analisadas de forma independente.

As concomitâncias no ajuste das variáveis de confusão foram testadas sendo retiradas do modelo final segundo o critério da significância estatística e/ou plausibilidade biológica. O software utilizado na análise foi o Stata versão 12.0.

6.8 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

O estudo apresenta algumas limitações. Foi realizado em um único centro, foi um corte transversal com o poder apenas de gerar hipóteses. O número da amostra foi pequeno. Sendo assim, são necessários estudos prospectivos multicêntricos, com um número maior de pacientes em cada estágio da DRC, avaliando-se também outras variáveis, potenciais confundidoras, que possam ter interferido e ocasionado esses resultados neste grupo de pacientes.

6.9 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) sob o registro número 41652115.1.0000.5208 de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (ANEXO-1).

Não houve qualquer tipo de remuneração ou privilégio para aqueles que optaram em participar da pesquisa. Os pacientes que apresentaram alterações ecocardiográficas significativas foram encaminhados ao ambulatório de cardiologia para devido acompanhamento.

7 RELATIONSHIP BETWEEN HYPOVITAMINOSIS D AND CARDIAC ABNORMALITIES IN PRE DIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE

Maria Carolina Neves^{1,2}, Luís Sette¹, Mônica Becker³, Lucila Valente^{1,2}, Brivaldo Markman Filho^{2,3}

¹ Nephrology Service, Clinics Hospital, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil

² Graduate Program in Health Sciences, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil

³ Cardiology Service, Clinics Hospital, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil

Corresponding author:

Maria Carolina Nóbrega Rebello Neves

Hospital das Clínicas - Serviço de Nefrologia (Secretaria de Nefrologia)

Av. Professor Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-901.

Telephone number: 55 81 2126 3734

E-mail: mcarolina.neves@hotmail.com

Resumo

Introdução: A presença de alterações estruturais e funcionais do ventrículo esquerdo (VE) são fatores preditivos de eventos cardiovasculares em pacientes com doença renal crônica (DRC) e estão associados ao declínio da função renal. Estudos em pacientes com DRC em hemodiálise evidenciaram associação entre os níveis séricos de 25-OH vitamina D (vit D) com função miocárdica e alterações cardíacas estruturais. No entanto, não há estudos que avaliem a associação entre os níveis séricos de vit D e alterações cardíacas ao ecodopplercardiograma (ECO) em pacientes com DRC em tratamento conservador.

Hipótese: Há associação entre hipovitaminose D e alterações cardíacas ao ECO em pacientes com DRC em tratamento conservador.

Métodos: Estudo transversal realizado em pacientes com DRC em tratamento conservador. Os pacientes foram classificados em estágios da DRC de acordo com as diretrizes do KDIGO. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada pela equação CKD-EPI. Os níveis séricos de vit D foram classificados em insuficiente/deficiente, quando inferiores a 30ng/mL e normal, maiores ou igual a 30ng/mL. As alterações ecodopplercardiográficas foram classificadas segundo os critérios da *American Society of Echocardiography*.

Resultados: Dos 141 pacientes selecionados, 137 tiveram os níveis séricos de vit D dosados e 112 realizaram ECO. A média de idade dos pacientes foi de $58,8 \pm 16,0$ anos. A maioria dos pacientes era do sexo feminino e 80% se declararam não negros. Na análise multivariada, os níveis séricos de vit D deficientes/insuficientes foram fatores de risco independentes para a ocorrência de geometria ventricular alterada (OR: 3,85; $p=0,041$) e fração de ejeção do VE reduzida (OR: 1,06; $p=0,044$), quando comparados aos pacientes com níveis séricos normais.

Conclusão: Em pacientes com DRC em tratamento conservador, a hipovitaminose D esteve associada de forma independente com alterações cardíacas estruturais e funcionais.

Palavras-chave:

Vitamina D; doença renal crônica; ecocardiografia transtorácica; função ventricular; remodelação ventricular.

Abstract

Background: The presence of structural and functional changes in the left ventricle (LV) are good predictors of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease (CKD) and are associated with decreasing renal function. Studies in CKD patients on hemodialysis evidenced associations of serum 25-OH vitamin D (vit D) with myocardial function and structural changes. However, it is not known whether serum vit D is associated with Doppler echocardiogram (ECHO)-based cardiac changes in patients with CKD managed conservatively.

Hypothesis: Hypovitaminosis D is associated with ECHO-based cardiac changes in patients with CKD managed conservatively.

Methods: This cross-sectional study included patients with CKD managed conservatively at a reference nephrology outpatient clinic. CKD stage was classified according to the KDIGO guidelines. The glomerular filtration rate was estimated by the CKD-EPI equation. Serum vit D was classified as insufficient/deficient when $< 30\text{ng/mL}$ and as normal when $\geq 30\text{ng/mL}$. ECHO-based cardiac changes were classified according to the American Society of Echocardiography criteria.

Results: Serum vit D was measured in 137 of the 141 study patients, and 112 patients underwent ECHO. The mean age was 58.8 ± 16.0 years. Most patients were female and 80% self-reported being non-blacks. In multivariate analysis, insufficient/deficient serum vit D levels were independent risk factors for changes in ventricular geometry (OR: 3.85; $p=0.041$) and reduced LV ejection fraction (OR: 1.06; $p=0.044$), when compared to normal vit D serum levels.

Conclusion: In patients with CKD managed conservatively, hypovitaminosis D is independently associated with structural and functional changes in the heart.

Key words: Vitamin D; chronic kidney failure; echocardiography transthoracic; ventricular function; ventricular remodeling.

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a severe global health problem, and its prevalence is increasing. It is characterised by progressive and irreversible renal function (1,2). The main cause of death in patients with CKD is cardiovascular disease (CVD), which is associated with many traditional risk factors: hypertension, left ventricular hypertrophy (LVH), diabetes mellitus (DM), atherosclerosis, smoking, dislipidemia and old age (3,4).

However, traditional risk factors alone do not explain the high mortality observed in these patients (5). Hence, other risk factors, called nontraditional, have been receiving more attention, such as inflammation, hyperphosphatemia, hyperparathyroidism, anemia, microalbuminuria and hypovitaminosis D (6).

Structural and functional cardiac changes are frequently diagnosed by transthoracic Doppler echocardiogram (ECHO). The presence of left ventricle (LV) structural and functional changes are good predictors of cardiovascular events in patients with CKD and are associated with decreasing renal function (7).

Animal studies indicate that serum vitamin D (vit D) affects myocardial geometry and function (8). In fact, vit D receptors have been identified in the cardiac muscle, and a decrease in their activity in mice is associated with cardiomyocyte hypertrophy, causing LVH in mice (9–11). In addition to low receptor activity, hypovitaminosis D increases circulating renin and blood pressure. Likewise, studies in humans with chronic heart failure (CHF) have found associations of serum vit D with myocardial function and cardiac structural changes, that is, patients with low vit D have worse left ventricular function and higher final diastolic diameter (12,13). Nonetheless, no study has specifically investigated whether serum vit D is associated with ECHO-based cardiac changes in patients with CKD managed conservatively.

Given that hypovitaminosis D can lead to cardiac dysfunction and that patients with CKD have high CVD mortality, the objective of this study was to assess whether low serum vit D is associated with ECHO-based cardiac changes in patients with glomerular filtration rate (GFR) $< 60\text{mlmin}/1.73\text{m}^2$ managed conservatively.

Methods

A cross-sectional study was conducted from December 2014 to July 2015 with CKD patients managed conservatively at the CKD outpatient clinic of a tertiary hospital. The patients were selected by spontaneous and consecutive demand as they arrived at the clinic. Patients who took vit D or selective vit D receptor activators in the last three months and GFR

$\geq 60\text{mL/min/1.73m}^2$ were excluded. The study was approved by the Research Ethics Committee of the institution.

The patients signed an informed consent form and answered a questionnaire about demographic, anthropometric, and clinical data. Two 5mL samples of blood were collected from each patient. These samples were centrifuged and stored at -80°C until analysis.

The biochemical tests were done by the automated kinetic method in the chemical analyzer Labmax 240 and included: vit D, creatinine, fasting glucose, total cholesterol and fractions, calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), hemoglobin, and alkaline phosphatase.

The vit D assays were performed on equipment Abbot Architect immunoassay microparticle chemiluminescence. Serum vit D was classified as insufficient/deficient when $< 30\text{ng/mL}$ and as normal when $\geq 30\text{ng/mL}$.

The GFR was estimated by the equation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD – EPI) through measures of serum creatinine (14–17). CKD stage was classified according to GFR as instructed by the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines in: GFR $45\text{--}59\text{ mL/min/1.73m}^2$ stage 3a; $30\text{--}44\text{ mL/min/1.73m}^2$ stage 3b; $15\text{--}29\text{ mL/min/1.73m}^2$ stage 4; and $< 15\text{ mL/min/1.73m}^2$, stage 5 (18).

The patients underwent transthoracic ECHO using the equipment Vivid I (GE Medical Systems Israel, Ultrasound, Ltd. Tirat Hacarmel, Israel) with a 2.5MHz transducer. The ECHO measurements followed the criteria established by the American Society of Echocardiography (19). The changes in LV structure were evaluated through Doppler ECHO. As for the geometric pattern of the LV, it was considered as an alteration the presence of any one of the following changes: *Concentric remodeling*: Left ventricular mass index less than 115g/m^2 for men and less than 95g/m^2 for women with relative wall thickness greater than 0.42. *Concentric left ventricular hypertrophy*: Left ventricular mass index greater than 115g/m^2 for men and more than 95 g/m^2 or women with relative wall thickness greater than 0.42. *Excentric left ventricular hypertrophy*: Left ventricular mass index greater than 115g/m^2 for men and more than 95 g/m^2 for women with relative wall thickness less than 0.42 (20). The data were stored in a Microsoft Office Excel 2007®.

Statistical analysis

The patient's categorical sociodemographic and clinical variables were presented as relative and absolute frequency distributions. The Shapiro-Wilks test determined whether the quantitative variables had normal distribution. Variables with normal distribution were expressed as mean and standard deviation, and variables without normal distribution, as median and interquartile range.

The Pearson's chi-square test for proportions compared the cardiovascular risk factors and serum vit D. Analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni correction compared the means, and the Kruskal-Wallis test compared the medians.

The statistically significant variables ($p < 0.05$) related to cardiovascular risk with respect to serum vit D were eligible for adjustment of the association between vit D and ECHO-based cardiac changes. The association was adjusted by a multivariate logistic regression model. The measure of association odds ratio (OR) was estimated for each of the ECHO measurements, which were then analyzed independently.

The confounders were tested and removed from the final model according to statistical significance and/or biological plausibility. The data were treated by the software Stata version 12.0.

Results

Serum vit D was measured in 137 of the 141 study patients, and 112 patients underwent ECHO. The patient's mean age was 58.8 ± 16.0 years, 55% were female and 80% self-reported being non-blacks. **Table 1** shows the other demographic data, CKD etiology, CKD stage and serum vit D.

Table 1. Profile of the study population according to demographic, cardiovascular risk, kidney disease characteristics and serum 25-OH vitamin D.

Characteristics	n= 141
Demographic	
Age ^a	58.8 ± 16.0 years
Gender	
Male	66 (45.3%)
Female	75 (54.7%)
Race	
Non-black	114 (81.0%)
Black	27 (19.0%)
Cardiovascular risk-related factors	
BMI ^a	27.0 ± 5.3 Kg/m ²

Obesity	29 (22.0%)
Inactivity	104 (78.2%)
Smoking: smoker or ex-smoker	48 (35.6%)
Hypertension	122 (89.1%)
DM	48 (35.3%)
CAD	20 (14.7%)
History of stroke	20 (14.7%)
Dyslipidemia	85 (62.0%)
Family history of CAD	15 (11.0%)
Chronic kidney disease etiology	
DM	37 (27.0%)
Hypertension	38 (27.7%)
Glomerulopathy	27 (19.7%)
ADPKD	7 (5.1%)
CPN	9 (6.6%)
Indeterminate	9 (6.6%)
Others	10 (7.3%)
Chronic kidney disease stage	
3a	17 (12.4%)
3b	27 (19.7%)
4	68 (49.6%)
5	25 (18.3%)
Serum vit D (ng/mL)^a	24.31 ± 9.51
Serum Vit D (ng/mL) classification	
Insufficient/deficient (< 30)	109 (79.6%)
Normal (≥ 30)	28 (20.4%)

^a Mean ± standard deviation

Abbreviations: BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; CAD, coronary artery disease; ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; CPN, chronic pyelonephritis; vit D, 25-OH vitamin D.

As shown in **Figure 1**, CKD stages were significantly associated with vit D insufficiency/deficiency, that is, as kidney failure increased, the odds of finding hypovitaminosis D in CKD stages 4 (OR: 3.30; 95%CI: 1.05 – 10.4; p = 0.042) and 5 (OR: 6.29; 95%CI 1.29 – 30.5; p = 0.023) also increased.

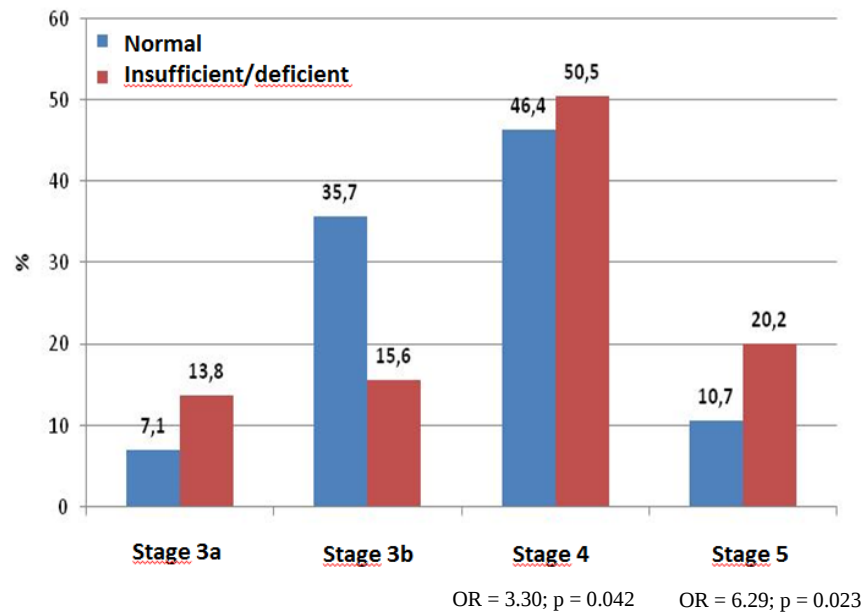
Figure 1. Association between serum 25-OH vitamin D and chronic kidney disease stages.

Table 2 shows the ECHO characteristics of the patients by serum vit D.

Table 2. Association between serum 25-OH vitamin D and Doppler echocardiogram measurements in patients with chronic kidney disease.

Doppler echocardiogram variables	Serum 25-OH vitamin D		OR (IC 95%)	p-value
	Normal (n=32)	Insufficient/Deficient (n=85)		
Diastolic dysfunction				
No	8 (25.0%)	25 (29.4%)	Reference	-
Yes	24 (75.0%)	60 (70.6%)	0.8 (0.32 – 2.02)	0.637
Systolic dysfunction				
No	32 (100%)	78 (91.8%)	Reference	-
Yes	0 (-)	7 (8.2%)	Not calculated	0.094
Ventricular geometry				
Normal	19 (59.4%)	39 (45.9%)	Reference	-
Abnormal	13 (40.6%)	46 (54.1%)	1.72 (0.76 – 3.93)	0.195
Ventricular geometry				
Normal	14 (63.6%)	42 (46.7%)	Reference	-

Concentric hypertrophy	5 (22.7%)	26 (28.9%)	1.73 (0.56 – 5.37)	0.341
Eccentric hypertrophy	2 (9.1%)	8 (8.9%)	1.33 (0.25 – 7.04)	0.735
Concentric remodeling	1 (4.5%)	14 (15.6%)	4.67 (0.56 – 38.8)	0.154
Valvular dysfunction				
Yes	29 (90.6%)	74 (87.1%)	Reference	-
No	3 (9.4%)	11 (12.9%)	1.44 (0.37 – 5.52)	0.598
Heart chamber measurements				
Left atrial volume (mL/m ²)	43 (34.5; 50)	45 (37; 54)	1.01 (0.99 – 1.03)	0.377
Left ventricular mass (g)	136 (118; 172)	164 (127; 219)	1.004 (0.99 – 1.01)	0.118
Mass index (g/m ²)	80 (73.5; 105)	100 (76; 120)	1.01 (0.99 – 1.02)	0.084
Ejection fraction	71.4 ± 7.3	68.5 ± 10.4	0.97 (0.92 – 1.01)	0.148

* Statistically significant association (p < 0.05)

The associations between serum vit D and ECHO variables were adjusted for the confounders shown in **Table 3**. All of them are known cardiovascular risk factors. The variables gender, BMI, DM, serum hemoglobin, cholesterol, PTH, calcium, albumin, and GFR were associated with low serum vit D. Thus, the variables eligible for the multivariate model of the association between serum vit D and ECHO changes were analyzed in **Table 4**.

Table 3. Association between serum 25-OH vitamin D and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease.

Cardiovascular risk factors	Serum 25-OH vitamin D		p-value
	Normal (n = 28)	Insufficient/ deficient (n = 109)	
Demographic			
Age	59.1 ± 16.2	57.5 ± 15.3	0.633
Gender			
Male	17 (60.7%)	45 (41.3%)	0.065
Female	11 (39.3%)	64 (58.7%)	
Race			
Non-black	22 (78.6%)	89 (81.6%)	0.711
Black	6 (21.4%)	20 (18.4%)	
Cardiovascular risk factors			
BMI ^a	25.5 ± 4.7	27.4 ± 5.5	0.092

Obesity	2 (7.1%)	27 (26.0%)	0.033*
Inactivity	19 (70.4%)	85 (80.2%)	0.270
Hypertension	25 (89.3%)	97 (89.0%)	0.964
DM	6 (21.4%)	42 (38.9%)	0.085
CAD	3 (11.1%)	17 (15.6%)	0.556
History of stroke	7 (25.9%)	14 (13.0%)	0.096
Dyslipidemia	15 (53.6%)	70 (64.2%)	0.300
Laboratory findings			
Hemoglobin	12.77 ± 1.88	11.45 ± 1,68	0.004*
Cholesterol	157 (125; 176)	174 (151; 206)	0.028*
PTH ^a	176 (107; 277)	261 (160; 382)	0.060
Calcium ^a	9.43 ± 0.57	9.09 ± 0.65	0.015*
Phosphorus	3.79 ± 1.45	4.10 ± 1.20	0.324
Albumin	4.05 ± 0.46	3.93 ± 0.52	0.391
AP	75 (55; 97)	90 (69; 117)	0.203
Creatinine	2.21 (1.9; 3.1)	2.50 (1.9; 3.8)	0.434
GFR	26,6 ± 8,9	25,0 ± 11,8	0,501

* Statistically significant association (p < 0.05)

Abbreviations: BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; CPN, chronic pyelonephritis; Vit D, 25-OH vitamin D; PTH, parathyroid hormone; AP, alkaline phosphatase; GFR, glomerular filtration rate.

Insufficient or deficient serum vit D was associated with ECHO-related cardiac changes. Patients with low serum vit D were 3.85 times more likely to have ventricular geometry changes (OR: 3.85; p=0.041) and reduced ejection fraction (OR: 1.06; p=0.044) than patients with normal serum vit D (**Table 4**).

Table 4. Multivariate analysis of the association between serum 25-OH vitamin D and Doppler echocardiogram measurements in patients with chronic kidney disease.

Doppler echocardiogram variables	Insufficient or Deficient OR (95%CI)	p-value**
Diastolic failure		
No	Reference	-
Yes	0.44 (0.12 – 1.69)	0.234
Ventricular geometry		
Normal	Reference	-
Abnormal	3.85 (1.06 – 14.1)	0.041*

Heart chamber measurements		
Left atrial volume (mL/m ²)	1.02 (0.99 – 1.05)	0.202
Left ventricular mass (g)	1.00 (0.99 – 1.01)	0.355
Mass index (g/m ²)	1.01 (0.99 – 1.02)	0.373
Reduced ejection fraction	1.06 (1.01 – 1.13)	0.044*

* Statistically significant association ($p < 0.05$)

** Association adjusted for gender, body mass index, diabetes, and parathyroid hormone.

Discussion

Insufficient/deficient serum vit D was significantly associated with reduced LVEF and changes in ventricular geometry even after adjustment for the traditional CVD risk factors in patients with $\text{GFR} < 60\text{mL/min/1.73m}^2$.

These results agree with those reported by other cross-sectional studies of patients with congestive heart failure (CHF), which found that vitamin D deficiency was associated with lower LVEF (12,21). Moreover, another study of CHF patients found that patients with low serum vit D had greater final systolic diameter and lower fractional shortening than patients with higher serum vit D (13), which agrees with the present analysis. Low final diastolic and systolic volumes and better fractional shortening were also observed after micronutrient supplementation, including vit D, in older adults with CHF (22).

In a community study, Fall et al. found a significant association between higher serum vit D and smaller LV final systolic diameter, and better fractional shortening and LVEF even after adjusting for cardiovascular risk factors (23). Their patients were older, had normal kidney function, and only 10% were diabetic, unlike the present study patients.

LVH, the most common cardiac change in patients with CKD, is associated with high mortality (24). LV remodeling describes the process by which the size, geometry, and function of the heart change over time (19). In CKD patients without symptomatic heart disease, development of the progressive concentric pattern in the LV is common and not consistently related to traditional risk factors, including hypertension and anemia (25). This observation suggests that nontraditional cardiovascular risk factors, such as hypovitaminosis D, may play a role in the development of concentric LVH.

A cross-sectional study of 61 patients with CKD on hemodialysis found an association between hypovitaminosis D and LVH, even in the absence of high PTH (26). According to

the study, the patients had mean serum vit D of 23ng/mL, mean age of 61 years, and roughly one-third of the sample was diabetic, characteristics similar to those of the present study sample. However, the patients studied by Buchares et al. (26) were on hemodialysis, which is associated with higher prevalences of hypovitaminosis D and cardiac changes.

Intervention studies corroborate the hypothesis that hypovitaminosis D affects myocardial function and structure. In CKD patients with elevated serum PTH, analogous treatment with vit D resulted in myocardial hypertrophy regression, and better systolic blood pressure and diastolic cardiac function (27). More recently, a study with patients on hemodialysis, including patients with a history of cardiomyopathy taking activated vitamin D, cholecalciferol replacement in patients with low serum vit D reduced LV mass, suggesting improvement in specific cardiovascular risk markers (28).

A recent randomized clinical trial (VINDICATE, Vitamin D treating patients with Chronic heart failure) with 229 patients assessed the long-term efficacy of vit D supplementation in patients with CHF caused by LV systolic dysfunction (29). The authors found significantly better cardiac function (LVEF increased by 6.07%; 95% CI 3.20-8.95; $p < 0.0001$) and LV remodeling reversion (-2.49 mm; 95% CI -4.09 to -0.90; $p < 0.002$) in the one-year follow-up of patients given vit D (29). None of their patients had CKD, the mean serum vit D (14ng/mL) was lower than the present mean, the patients were older (mean age of 68 years), and fewer were diabetic (21%), when compared to this study.

Another study that did not find an association between low serum vit D and myocardial function or ventricular geometry was the multicentric clinical trial PRIMO (Paricalcitol Capsule Benefits in Renal Failure–Induced Cardiac Morbidity), which assessed the beneficial effects of paricalcitol on LVH in 227 patients with CKD ($\text{GFR} < 60\text{mL/min/1.73m}^2$) managed conservatively (31). Patients with mild to moderate LVH failed to reduce LV mass after 48 weeks of daily paricalcitol supplementation, but the number of hospitalizations decreased, a secondary variable of interest of the study (31). The negative results may stem from the sample size, considered small, or by the effect of inadequate blood pressure control, a factor that increases LVH.

The present study is the first to assess whether vit D is associated with changes in LV geometry and myocardial function in CKD patients managed conservatively. Hypovitaminosis D may play an important role in the development of structural and functional changes in the heart of CKD patients managed conservatively. Serum vit D

determination and supplementation, when necessary, should be considered in CKD patients managed conservatively to reduce cardiovascular complications.

Although, this study did not assess hospital readmission and mortality rates, it is important to emphasize the association of low EF and ventricular geometry changes with worse CHF prognosis.

Study limitations

The study has some limitations. It was conducted in a single center, and its cross-sectional cohort design only allows for the generation of hypotheses. Furthermore, the sample size was small. Prospective multicentric studies with a higher number of patients in each CKD stage are needed. Such studies should also assess other variables and potential confounders in this group of patients.

Conclusion

The present study found that low serum vit D was related to reduced LVEF and ventricular geometry changes, factors that contribute to cardiovascular mortality. Therefore, our findings corroborate the hypothesis that vit D can be a marker of structural heart disease in patients with CKD and $\text{GFR} < 60\text{mL/min/1.73m}^2$.

References

1. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014 May;63(5):713–35.
2. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* (London, England). 2005;365(9456):331–40.
3. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* (London, England). 2013 Jul 27;382(9889):339–52.
4. Mcculloch CE, Ph D, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. 2004;1296–305.
5. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial.* 2003;16(2):85–94.
6. Yilmaz MI, Stenvinkel P, Sonmez A, et al. Vascular health, systemic inflammation and progressive reduction in kidney function; clinical determinants and impact on cardiovascular outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Nov;26(11):3537–43.
7. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B, et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(1):125–32.
8. Agarwal M, Phan A, Willix R, et al. Is Vitamin D Deficiency Associated With Heart Failure? A Review of Current Evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011 Sep 1;16(3-4):354–63.

9. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002 Jul;110(2):229–38.
10. Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Jan;288(1):E125–32.
11. Chen S, Law CS, Grigsby CL, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2011 Oct 25;124(17):1838–47.
12. Shane E, Mancini D, Aaronson K, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med*. 1997 Sep;103(3):197–207.
13. Ameri P, Ronco D, Casu M, 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 Nov;20(9):633–40.
14. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012 Jul;367(1):20–9.
15. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003 Jul;139(2):137–47.
16. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012 May;307(18):1941–51.
17. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al. Estimating equations for glomerular filtration

- rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012 Jun 5;156(11).
18. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3(1).
 19. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph. *J Am Soc Echocardiogr.* Elsevier Inc; 2005 Dec;18(12):1440–63.
 20. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* Elsevier Inc; 2015 Jan;28(1):1–39.e14.
 21. Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, et al. 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Feb;24(2):611–8.
 22. Witte KKA, Nikitin NP, Parker AC, et al. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005 Nov;26(21):2238–44.
 23. Fall T, Shiue I, Bergeå af Geijerstam P, et al. Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. *Eur J Heart Fail.* 2012 Sep;14(9):985–91.
 24. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in

- patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995 Jan;47(1):186–92.
25. Foley RN, Curtis BM, Randell EW, et al. Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(5):805–13.
 26. Bucharles S, Barberato SH, Stinghen AE, et al. Hypovitaminosis D is associated with systemic inflammation and concentric myocardial geometric pattern in hemodialysis patients with low iPTH levels. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(4):c384–91.
 27. Lemmilä S, Saha H, Virtanen V, et al. Effect of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol.* 1998;18(5):404–10.
 28. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 May;5(5):905–11.
 29. Witte KK, Byrom R, Gierula J, et al. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22).
 30. Pilz S, Henry RMA, Snijder MB, et al. Vitamin D deficiency and myocardial structure and function in older men and women: the Hoorn study. *J Endocrinol Invest.* 2010 Oct;33(9):612–7.
 31. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 Feb 15;307(7):674–84.

8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, observamos que níveis séricos baixos de vit D têm relação com FE baixa e com geometria ventricular alterada, fatores esses que contribuem para a mortalidade por DCV. Assim, nossos achados corroboram a hipótese de que a vit D possa ser um marcador de doença cardíaca estrutural na população de pacientes com DRC e TFG $< 60\text{mL/min/1.73m}^2$.

Embora este estudo não tenha avaliado dados de reinternação hospitalar e mortalidade, é importante salientar a associação entre FE diminuída e geometria ventricular alterada com pior prognóstico na ICC. Esse é o primeiro estudo transversal que objetivou avaliar a associação dos níveis séricos de vit D e alterações na geometria de VE e função miocárdica nos pacientes com DRC em tratamento conservador.

O estudo realizado foi um corte transversal com o poder apenas de gerar hipóteses. São necessários estudos prospectivos multicêntricos, com um número maior de pacientes em cada estágio, avaliando-se também outras variáveis potenciais confundidoras neste grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, M. et al. Is Vitamin D Deficiency Associated With Heart Failure? A Review of Current Evidence. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, v. 16, n. 3-4, p. 354–363, 1 set. 2011.
- AGARWAL, R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, v. 4, n. 9, p. 1523–8, set. 2009.
- AL-BADR, W.; MARTIN, K. J. Vitamin D and kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, v. 3, n. 5, p. 1555–60, set. 2008.
- AMERI, P. 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. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, v. 20, n. 9, p. 633–40, nov. 2010.
- ANDRESS, D. Nonclassical aspects of differential vitamin D receptor activation: implications for survival in patients with chronic kidney disease. *Drugs*, v. 67, n. 14, p. 1999–2012, 2007.
- ARTAZA, J. N.; MEHROTRA, R.; NORRIS, K. C. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, v. 4, n. 9, p. 1515–22, set. 2009.
- ATKINS, R. C. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney international. Supplement*, n. 94, p. S14–8, abr. 2005.
- BAIGENT, C.; BURBURY, K.; WHEELER, D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet*, v. 356, n. 9224, p. 147–52, jul. 2000.
- BUCHARLES, S. et al. Hypovitaminosis D is associated with systemic inflammation and concentric myocardial geometric pattern in hemodialysis patients with low iPTH levels. *Nephron. Clinical practice*, v. 118, n. 4, p. c384–91, 2011.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors--United States, 1999-2004. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, v. 56, n. 8, p. 161–5, 2 mar. 2007.
- CHEN, S. et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation*, v. 124, n. 17, p. 1838–47, 25 out. 2011.
- DRECHSLER, C. et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *European heart journal*, v. 31, n. 18, p. 2253–61, set. 2010.
- DUSSO, A. S.; TOKUMOTO, M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. *Kidney international*, v. 79, n. 7, p. 715–29, abr. 2011.
- EARLEY, A. et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Annals of internal medicine*, v. 156, n. 11, 5 jun. 2012.
- ECHIDA, Y. et al. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with chronic kidney disease. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, v. 51, n. 8, p. 845–50, 2012.
- EKNOYAN, G.; LAMEIRE, N.; ECKARDT, K. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, v. 3, n. 1, 2013.
- FALL, T. et al. Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. *European journal of heart failure*, v. 14, n. 9, p. 985–91, set. 2012.
- FIGUIREDO-DIAS, V. et al. Risk factors for hypovitaminosis D in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, v. 22, n. 1, p. 4–11, jan. 2012.
- GANSEVOORT, R. T. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet (London, England)*, v. 382, n. 9889, p. 339–52, 27 jul. 2013.

- GINDE, A. A et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 57, n. 9, p. 1595–603, set. 2009.
- GOTSMAN, I. et al. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *European journal of heart failure*, v. 14, n. 4, p. 357–66, abr. 2012.
- GREEN, J. J. et al. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *Journal of molecular and cellular cardiology*, v. 41, n. 2, p. 350–9, ago. 2006.
- HAYASHI, S. Y. et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, v. 21, n. 1, p. 125–132, 2006.
- HENRY, H. L. et al. 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, v. 121, n. 1-2, p. 4–6, jul. 2010.
- HOLICK, M. F. et al. Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to previtamin D3 in skin. *Biochemical and biophysical research communications*, v. 76, n. 1, p. 107–14, 9 maio 1977.
- HOLICK, M. F. Vitamin D and the kidney. *Kidney international*, v. 32, n. 6, p. 912–29, dez. 1987.
- HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*, v. 357, n. 3, p. 266–81, 19 jul. 2007.
- INKER, L. A. et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine*, v. 367, n. 1, p. 20–9, jul. 2012.
- INKER, L. A. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 63, n. 5, p. 713–35, maio 2014.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 39, n. 2 Suppl 1, p. S1–266, fev. 2002.
- KAWASHIMA, H.; KRAUT, J. A.; KUROKAWA, K. Metabolic acidosis suppresses 25-hydroxyvitamin in D3-1alpha-hydroxylase in the rat kidney. Distinct site and mechanism of action. *The Journal of clinical investigation*, v. 70, n. 1, p. 135–40, jul. 1982.
- KUMAR, J. et al. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics*, v. 124, n. 3, p. e362–70, set. 2009.
- LACLAIR, R. E. et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 45, n. 6, p. 1026–33, jun. 2005.
- LANG, R. M. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, v. 18, n. 12, p. 1440–63, dez. 2005.
- LEMMILÄ, S. et al. Effect of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis. *American journal of nephrology*, v. 18, n. 5, p. 404–10, 1998.
- LENSMEYER, G. L. et al. HPLC method for 25-hydroxyvitamin D measurement: comparison with contemporary assays. *Clinical chemistry*, v. 52, n. 6, p. 1120–6, jun. 2006.
- LEVEY, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, v. 150, n. 9, p. 604–12, 5 maio 2009.

- LEVEY, A. S. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine*, v. 139, n. 2, p. 137–47, jul. 2003.
- LEVEY, A. S.; STEVENS, L. A.; CORESH, J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 53, n. 3 Suppl 3, p. S4–16, mar. 2009.
- LEVIN, A. et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D , PTH , calcium , and phosphorus in patients with chronic kidney disease : Results of the study to evaluate early kidney disease. p. 31–38, 2007.
- LI, Y. C. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *The Journal of clinical investigation*, v. 110, n. 2, p. 229–38, jul. 2002.
- LIU, L. C. Y. et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *European journal of heart failure*, v. 13, n. 6, p. 619–25, jun. 2011.
- LIU, S. et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 17, n. 5, p. 1305–15, maio 2006.
- LONDON, G. M. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Seminars in dialysis*, v. 16, n. 2, p. 85–94, 2003.
- MATIAS, P. J. et al. 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, v. 24, n. 2, p. 611–8, fev. 2009.
- MATIAS, P. J. et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, v. 5, n. 5, p. 905–11, maio 2010.
- MATSUSHITA, K. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*, v. 375, n. 9731, p. 2073–81, 12 jun. 2010.
- MATSUSHITA, K. et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*, v. 307, n. 18, p. 1941–51, maio 2012.
- MCCARTY, M. F. Nutritional modulation of parathyroid hormone secretion may influence risk for left ventricular hypertrophy. *Medical hypotheses*, v. 64, n. 5, p. 1015–21, 2005.
- MCCULLOCH, C. E.; PH, D.; HSU, C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. p. 1296–1305, 2004.
- MCCULLOCH, C. E.; PH, D.; HSU, C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. p. 1296–1305, 2004.
- MEGUID EL NAHAS, A.; BELLO, A. K. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet (London, England)*, v. 365, n. 9456, p. 331–40, 2005.
- MEHROTRA, R. et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney international*, v. 76, n. 9, p. 977–83, nov. 2009.
- MEHROTRA, R. et al. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, v. 3, n. 4, p. 1144–51, jul. 2008.
- MELAMED, M. L. et al. 25-hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 20, n. 12, p. 2631–9, dez. 2009.
- MURAYAMA, A. et al. Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1alpha,25(OH)2D3 in intact animals. *Endocrinology*, v. 140, n. 5, p. 2224–31, maio 1999.
- PETERS, B. S. E. et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Annals of nutrition & metabolism*, v. 54, n. 1, p. 15–21, 2009.

- PILZ, S. et al. Vitamin D deficiency and myocardial structure and function in older men and women: the Hoorn study. *Journal of endocrinological investigation*, v. 33, n. 9, p. 612–7, out. 2010.
- PILZ, S. et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 58, n. 3, p. 374–82, set. 2011.
- PORTALE, A. A. et al. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *The Journal of clinical investigation*, v. 73, n. 6, p. 1580–9, jun. 1984.
- RULE, A. D.; TEO, B. W. GFR estimation in Japan and China: what accounts for the difference? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 53, n. 6, p. 932–5, jun. 2009.
- SCHLEITHOFF, S. S. et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, v. 83, n. 4, p. 754–9, abr. 2006.
- SHANE, E. et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *The American journal of medicine*, v. 103, n. 3, p. 197–207, set. 1997.
- SHIMADA, T. et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, v. 19, n. 3, p. 429–35, mar. 2004.
- STEVENS, L. A. et al. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *The New England journal of medicine*, v. 354, n. 23, p. 2473–83, 8 jun. 2006.
- STEVENS, L. A. et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 56, n. 3, p. 486–95, set. 2010.
- STEVENS, L. A. et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 18, n. 10, p. 2749–57, out. 2007.
- STEVENS, L. A.; LEVEY, A. S. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 20, n. 11, p. 2305–13, nov. 2009.
- TAKEMOTO, F. et al. Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. *Kidney international*, v. 64, n. 2, p. 414–20, ago. 2003.
- TEO, B. W. et al. GFR estimating equations in a multiethnic Asian population. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 58, n. 1, p. 56–63, jul. 2011.
- THADHANI, R. et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA*, v. 307, n. 7, p. 674–84, 15 fev. 2012.
- TONELLI, M. et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 17, n. 7, p. 2034–47, jul. 2006.
- UREÑA-TORRES, P. et al. Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 58, n. 4, p. 544–53, out. 2011.
- USATII, M. et al. Parathyroid hormone fragments inhibit active hormone and hypocalcemia-induced 1,25(OH)₂D synthesis. *Kidney international*, v. 72, n. 11, p. 1330–5, dez. 2007.
- WANG, T. J. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, v. 117, n. 4, p. 503–11, 29 jan. 2008.
- WEBER, K. T.; SIMPSON, R. U.; CARBONE, L. D. Vitamin D and calcium dyshomeostasis-associated heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*, v. 94, n. 5, p. 540–1, maio 2008.

WEBER, K. T.; WEGLICKI, W. B.; SIMPSON, R. U. Macro- and micronutrient dyshomeostasis in the adverse structural remodelling of myocardium. *Cardiovascular research*, v. 81, n. 3, p. 500–8, 15 fev. 2009.

WITTE, K. K. A. et al. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *European heart journal*, v. 26, n. 21, p. 2238–44, nov. 2005.

WITTE, K. K. et al. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 67, n. 22, 2016.

XIANG, W. et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, v. 288, n. 1, p. E125–32, jan. 2005.

YILMAZ, M. I. et al. Vascular health, systemic inflammation and progressive reduction in kidney function; clinical determinants and impact on cardiovascular outcomes. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, v. 26, n. 11, p. 3537–43, nov. 2011.

ZADSHIR, A. et al. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethnicity & disease*, v. 15, n. 4 Suppl 5, p. S5–97–101, 2005.

ZEHNDER, D. et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 86, n. 2, p. 888–94, fev. 2001.

ZHOU, C. et al. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney international*, v. 74, n. 2, p. 170–9, jul. 2008.

ZOCCALI, C. et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, v. 12, n. 12, p. 2768–74, dez. 2001.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **A AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE 25-OH VITAMINA D EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E SUAS ASSOCIAÇÕES COM ALTERAÇÕES ECODOPPLERCARDIOGRÁFICAS**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Maria Carolina Nóbrega Rebello Neves, End. Rua Frei Jaboatão 180/ 901 Torre Recife-PE CEP: 50710-030. Telefone (81) 99750079, email: mcaraolina.neves@hotmail.com e está sob a orientação de: Dr. Brivaldo Markman Filho Telefones para contato: (81) 99755461, e-mail brivaldomarkman@uol.com.br.

Este Termo de Consentimento pode conter informações que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O(a) Sr(ª) está sendo convidado(a) a participar de um estudo que tem como objetivo avaliar associação dos níveis de vitamina D e alterações ecocardiográficas em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador. Para isso, será necessário responder um questionário sobre sua condição de saúde, realizar coleta de exames laboratoriais e submeter-se ao estudo ecodopplercardiográfico.

Serão colhidos 10 ml de sangue – aproximadamente 1 colher das de sopa – por punção de veia de braço.

RISCOS: De acordo com a metodologia aplicada, o estudo proposto implicará em riscos mínimos, como por exemplo: constrangimento ao responder ao questionário sobre condições demográficas, socioeconômicas e clínicas. Entretanto o questionário será aplicado em local reservado e de forma individual. Também há possibilidade do voluntário sentir dor no local da coleta de sangue e formação de hematoma. Como forma de minimizar os riscos, os voluntários serão submetidos à coleta de sangue por profissional treinado e estudo ecocardiográfico por médico cardiologista.

BENEFÍCIOS: Os participantes do estudo receberão os resultados dos exames realizados. Os pacientes que forem diagnosticados com alterações ecocardiográficas significativas, serão encaminhados para ambulatório especializado para otimização terapêutica. Os responsáveis legais pelas instituições e profissionais envolvidos na pesquisa serão informados sobre todos os resultados encontrados e também sobre a condição de saúde de cada integrante, caso seja necessário realizar algum encaminhamento mais específico.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa através de entrevista ficarão armazenados em computador pessoal, sob pena responsabilidade do pesquisador, no endereço (acima informado), pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidos pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e

alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – primeiro andar, sala 4 – Cidade Universitária, Recife – PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 21268588 – email: cepcccs@ufpe.br

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

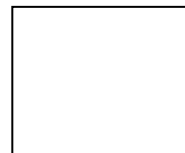
Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo A avaliação dos níveis séricos de vitamina D em pacientes com doença renal crônica e suas associações com o risco cardiovascular e alterações ecocardiográficas como voluntário (a).

Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local: _____

Data: _____

Assinatura do participante: _____



Impressão digital

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e o aceite do voluntário (a) em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Testemunha

Nome: _____

Assinatura: _____

Testemunha

Nome: _____

Assinatura: _____

APENDICE B - FICHA DE AVALIAÇÃO

FICHA AVALIAÇÃO

Data da consulta:

NOME _____ Sexo ☐ M ☐ F

PRONTUÁRIO DRC _____ Início de acompanhamento _____ DN__/__/__

IDADE _____ RG HC _____

ENDEREÇO: _____ BAIRRO _____

Telefones: _____/_____/_____ E-mail: _____ Cidade _____

Raça : ☐ Negro ☐ Não-negro Peso _____ Kg Altura _____ cm IMC _____

ETIOLOGIA

☐ DM (t____) ☐ HAS (t____) ☐ Glomerulopatia (_____) ☐ DRPAD ☐ PNC
☐ indeterminado ☐ OUTRAS _____

COMORBIDADES

☐ HAS ☐ DM ☐ DAC ☐ AVC ☐ Obesidade ☐ Dislipidemia
☐ Hipotireoidismo ☐ Hipertireoidismo ☐ Hist familiar de DAC
☐ Tabagismo ☐ ativo ☐ ex-tabagista (parou há _____) ☐ Sedentarismo
☐ OUTRAS _____

EXAMES LABORATORIAIS

<u>Hb</u>	<u>TSH</u>	<u>Ca</u>	<u>Cr</u>
<u>CT</u>	<u>T4l</u>	<u>P</u>	<u>Cis</u>
<u>Gli</u>	<u>PTH</u>	<u>Alb</u>	

Medicações em uso:

APENDICE C - ECODOPPLERCARDIOGRAMA

ECODOPPLERCARDIOGRAMA

Peso _____ Altura _____ Superfície corpórea _____

MEDIDAS LINEARES DAS CÂMARAS CARDÍACAS

Aorta _____ Espessura do Septo IV _____ Diâmetro diastólico final _____

AE _____ Espessura da parede posterior _____ Diâmetro sistólico final _____

FUNÇÃO/CÁLCULOS

Massa do VE _____ Índice de massa do VE _____ Fração de ejeção _____

Fração de encurtamento _____ Vol. VE sistólico final _____

Vol. VE diastólico final _____ Espessura relativa das paredes _____

HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA? SIM ☐ NÃO ☐

DISFUNÇÃO SISTÓLICA? SIM ☐ NÃO ☐

DISFUNÇÃO DIASTÓLICA? SIM ☐ NÃO ☐ Tipo I ☐ Tipo II ☐ Tipo III ☐

OBSERVAÇÕES:

ANEXO A: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-

**COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: A AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS VITAMINA D EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E SUAS ASSOCIAÇÕES COM RISCO CARDIOVASCULAR E ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS

Pesquisador: MARIA CAROLINA NOBREGA REBELLO NEVES

Versão: 1

CAAE: 41652115.1.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 008372/2015

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

ANEXO B: INSTRUÇÕES PARA PUBLICAÇÃO NA CLINICAL CARDIOLOGY

Clinical Investigations and **Reviews** must be in English. **Clinical Investigations** are limited to 2,500 words, including figure legends. References are limited to 40 and are not counted in the word limit. There is a limit of no more than 5 figures and/or tables; additional figures/tables will publish online-only as supporting information. Authors must provide word count. **Reviews** are limited to 3,000 words, including figure legends. References are limited to 40 and are not counted in the word limit. There is a limit of no more than 5 figures and/or tables; additional figures/tables will publish online-only as supplementary data. Authors must provide word count. **Case Reports** and **Images in Cardiology** submissions are not being accepted as of 2010. All appendices will publish online-only. All work must be reviewed by a native English speaker prior to submission for clarity. Number pages consecutively and arrange as follows: title page, summary and key words, text, acknowledgement(s), references, tables, figure legends, and figures. The title page should contain the title of the paper; a short title; the name(s) and academic degrees of the author(s); the department(s) and institution(s) at which the work was done; the full name and address, including the direct telephone, fax, and/or e-mail of the author to whom all correspondence and reprint requests should be mailed; and acknowledgement of disclosures/support grants. A running title of 30 words should be supplied.

The **summary** is approximately 250 words. For **Clinical Investigations** and **Reviews**, structure as follows: background, hypothesis, methods, results, conclusions.

The text begins with an **introduction** briefly stating what was studied and why.

Methods describes, in sufficient detail to allow replication of the work, the methodology and technology or preparations used. In a clinical trial, patient population should be defined. New or modified methods should be critically evaluated. For well-known methods, references may be supplied. Chemical agents, drugs, anesthetics, and methods of application should be identified (trademarked products require manufacturer name, city, state and country), and route, concentration, frequency, and time of additional doses should be described. It should be stated that investigations were in accordance with the Declaration of Helsinki.

Results should appear in a logical order, with tables and figures.

The **discussion** should interpret results relative to previously published work in the field. Hypotheses and speculations should be clearly labeled.

Conclusions: Authors are encouraged to draw conclusions from their findings and indicate areas of future investigation.

Tables should be numbered with arabic numerals (e.g., Table 1).

Figures will be sized to journal specifications. For graphs, label zero points for both the abscissa and ordinate. Acceptable electronic formats are Photoshop and Illustrator files saved as TIFF or EPS (Illustrator files cannot be outlined). Continuous tone-type images must be saved to CMYK or Grayscale mode with a minimum resolution of 300 pixels per inch. Images must be 300–600dpi and line art must be 600–1200dpi. Maximum submission size: 20 × 28 cm (8 1/2" × 11"). Please remove all backgrounds (eg, gray, colored) that do not add value to the data; they can affect the image's clarity and are not preferred. Your article may be

unsubmitted if images or tables are not prepared accordingly. The Editor reserves the right to remove backgrounds to improve image clarity or resolution, as needed.

Figure legends should be separate from text and figures. All symbols and abbreviations must be identified. For previously published figures, written permission from the copyright holder and the author of the work must be provided at time of submission and proper citation given in the legend.

Values should be given in mean $\pm$ standard deviation ($X \pm SD$).

Citations of reference material in the text should be given by number (rather than by author name).

References are placed at the end of the text. Type double-spaced throughout. List up to three authors; if more than three, list three and “et al.” Arrange in a numbered list in order of citation. Abbreviate journal titles according to the Index Medicus and cite inclusive page numbers. Include only published work in the references.

Two Reference Examples:

1. Book

Fox SM, Haskell WL. The exercise stress test: needs for standardization. In: Eliakim M, Neufeld HN, eds. *Cardiology: Current Topics and Progress*. New York, NY: Academic Press; 1970:149–154.

2. Journal

Kim YI, Noble RJ, Zipes DP, et al.: Dissociation of the inotropic effect of digitalis from its effect on atrioventricular conduction. *Am J Cardiol*. 1975;36:459–464.

Abbreviations and acronyms that follow AMA style should be used only in instances of long, frequently used words or phrases and must be defined at first use. For acceptable abbreviations and usage, see the Council of Biology Editors Style Manual at www.councilscienceeditors.org. Units, quantities, and formulas should be expressed according to the recommendations of the International System of Units (SI). For further information, please contact Latoya Fladger, Managing Editor, at latoya@jjeditorial.com.

Note to NIH Grantees Pursuant to NIH mandate:

Wiley-Blackwell will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. It is the responsibility of the author to identify their submission as NIH-funded and alert the editorial staff that it should be deposited to PubMed Central. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, see www.wiley.com/go/nihmandate.

Trial Designs

The **Trial Design** section of *Clinical Cardiology* intends to publish trial rationale and design papers (also known as “methods papers”) for large cardiovascular clinical trials and registries. Preference is given for large phase III randomized clinical trials, but the editors will consider well-designed registries and large phase II or phase IV studies. Manuscripts may be up to 3000 words and may include up to 40 references and 5 table/figures. Authors should include the following sections:

1. Brief trial summary (< 300 words)
 2. Introduction - discussion of the trial rationale and prior relevant data.
- Include the trial hypotheses and objectives.

3. Methods - trial design (please include a figure of the trial schema), entry criteria, and statistical section that describes the key endpoints, power/sample size calculation, and major analytic plan.

4. Discussion - place your trial in the context of prior and ongoing trials, and the implications for future practice

Publication of baseline characteristics and baseline data are encouraged, but not required

Appendices that list the trial organization, including major committees, countries, core laboratories, etc. may also be included.

Quality and Outcomes

Quality and Outcomes section publishes original research articles focused on cardiology quality and outcomes research. The articles will include original research from registries, performance improvement programs, and other studies relevant to clinical decision making and patient centered outcomes research.

Manuscripts are limited to 3,000 words, including figure legends. References are limited to 40 and are not counted in the word limit. There is a limit of no more than 5 figures and/or tables; additional figures/tables will publish online-only as supporting data. There is also the opportunity to publish accompanying slides as online-only supporting materials.

Clinical Trial Updates

The **Clinical Trial Updates** section was created to publish new analyses from cardiovascular clinical trials, including subgroup analyses or additional end points. We are targeting principal investigators and their colleagues for secondary or substudy trial analyses. Authors should place their trial data in the context of prior and ongoing trials and detail the clinical implications for today's practicing cardiologists.

Manuscripts may be up to 3000 words and may include up to 40 references and 5 table/figures. We welcome supporting information and slide sets that can be published online. We encourage you to contact the editors with submission queries or manuscript ideas. Of note, if authors have had peer reviews from a prior journal and wish to submit them with the manuscript, the editors can consider them and potentially expedite the review and possible publication.

Benefits to Publishing Clinical Trial Designs, Outcomes, and Secondary Analyses in CLC

- *Clinical Cardiology* offers authors rapid peer review and publication of major clinical trials and other original research articles with significant findings that would benefit cardiologists through rapid dissemination. Authors who wish to have manuscripts considered for *CLC*'s rapid peer review process should email a cover letter and abstract of their article to Latoya Fladger, latoya@jjeditorial.com.

- Clinical Trials authors may publish supplementary materials with their articles that include, but are not limited to, relevant slides and graphics.

- *Clinical Cardiology* offers all articles free-access so there are no barriers to readers accessing clinical trials articles in *CLC*.

ANEXO C: CÁLCULO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

O cálculo da taxa de filtração glomerular foi realizado através da equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD – EPI), através das medidas séricas de creatinina. A equação incorporara o marcador de filtração renal (creatinina) assim como idade, sexo e raça (negros versus não-negros).

a. CKD – EPI Creatinina (mL/min):

Feminino – Creatinina sérica (Cr) (mg/dL) $\leq 0,7 - 144x(Cr/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{idade}$ x [1,159 se negro]

Feminino – Creatinina sérica (Cr) (mg/dL) $> 0,7 - 144x(Cr/0,7)^{-1,20} \times 0,993^{idade}$ x [1,159 se negro]

Masculino – Creatinina sérica (Cr) (mg/dL) $\leq 0,9 - 144x(Cr/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{idade}$ x [1,159 se negro]

Masculino – Creatinina sérica (Cr) (mg/dL) $> 0,9 - 144x(Cr/0,9)^{-1,20} \times 0,993^{idade}$ x [1,159 se negro]

ANEXO D - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO À *CLINICAL CARDIOLOGY* DO ARTIGO ORIGINAL



Thank you for submitting the manuscript.
Acknowledgement will be sent to corresponding author mail ID within 24 hours.
Please mail us at contact@clinmedlib.org in case if you do not receive any acknowledgement.

In case of any technical error in submission system, authors can also use mailing option to submit the article. You can also submit your manuscript directly to: contact@clinmedlib.org

Thank you again!!