



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS- GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Dissertação de Mestrado

**Relações entre níveis séricos de 25-
hidroxivitamina D, achados ecocardiográficos e
marcadores inflamatórios em pacientes de
hemodiálise com níveis baixos de paratormônio**

Aluno: Sérgio Gardano Elias Bucharles

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pecoits-Filho

Co-orientador: Dr. Silvio Barberato

Curitiba, Abril de 2010

Sérgio Gardano Elias Bucharles

Relações entre níveis séricos de 25 -
hidroxivitamina D, achados ecocardiográficos e
marcadores inflamatórios em pacientes de
hemodiálise com níveis baixos de paratormônio

*Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências
Biológicas e da Saúde da Pontifícia Universidade
Católica do Paraná.*

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pecoits-Filho

Co-orientador: Dr. Silvio Henrique Barberato

Curitiba, Abril de 2010

Lista de Abreviaturas

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

DRC – Doença Renal Crônica

VE – Ventrículo Esquerdo

HVE – Hipertrofia de Ventrículo Esquerdo

HD – Hemodiálise

ECA – Enzima Conversora da Angiotensina

BRA – Bloqueador de Receptor de Angiotensina

PCR – Proteína C Reativa

IL-6 – Interleucina 6

MCP-1 – do inglês “monocyte chemoattractant protein-1”

TNF- α – do inglês tumoral “necrosis factor- α ”

25(OH)D₃ – 25 Hidroxivitamina D

1,25(OH)₂D₃ – 1,25 Dihidroxivitamina D

VDR – do inglês “Vitamin D receptor”

PTHi – paratormônio molécula intacta

Resumo

Introdução: Deficiência de vitamina D (25(OH)D) tem recentemente se destacado como um fator de risco cardiovascular na população em hemodiálise (HD), não somente por seu papel nas desordens do metabolismo mineral, mas também por sua potencial participação na disfunção imunológica e na miocardiopatia da DRC. Nossa hipótese é a de que pacientes em HD portadores de hipovitaminose D apresentem uma resposta inflamatória mais pronunciada e alterações miocárdicas que sejam independentes do hiperparatireoidismo. Nossos objetivos são os de identificar a prevalência de hipovitaminose D em pacientes de HD que não apresentem hiperparatireoidismo e analisar a sua associação com marcadores inflamatórios e parâmetros ecocardiográficos. **Materiais e Métodos:** Foram incluídos no estudo apenas pacientes em HD que não exibissem evidência clínica e laboratorial de hiperparatireoidismo (PTHi < 300 pg/ml) e que não estivessem recebendo nenhuma forma de vitamina D por pelo menos um ano. Pacientes portadores de processos inflamatórios crônicos ou patologias infecciosas agudas foram excluídos do estudo, bem como aqueles que tenham sofrido eventos cardiovasculares prévios. Níveis plasmáticos de 25(OH) D foram determinados por quimioluminescência. Déficit foi definido quando seus níveis estivessem abaixo de 30ng/ml. Proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade, Interleucina-6 (IL-6) e Albumina sérica foram utilizadas como marcadores inflamatórios. Ecocardiogramas foram realizados em dia interdialítico, em meio de semana, de acordo com normas e padrões previamente estabelecidos, avaliando-se função sistólica e diastólica, bem como padrão geométrico do miocárdio. **Resultados:** Sessenta e um pacientes (idade média de 56±15 anos, 52% do sexo masculino, 93% brancos, 31% diabéticos) em hemodiálise por 23 (variação de 3-50) meses foram estudados. Quarenta e seis pacientes (75%) eram portadores de deficiência ou insuficiência de 25(OH)D, alteração que foi mais freqüentemente observada entre pacientes diabéticos e em mulheres. A proporção de pacientes apresentando inflamação sistêmica (PCR > 3 mg/L) entre aqueles portando hipovitaminose 25(OH)D₃ foi maior (73%) quando comparada aos pacientes que apresentavam níveis normais de 25(OH)D₃ (43%, Qui-quadrado 3,9; p < 0,05). Da

mesma forma, observamos uma correlação positiva entre níveis plasmáticos de albumina e os de 25(OH)D₃ ($r = 0,34$; $p = 0,007$). Embora tenhamos observado, também, uma forte correlação entre PCR e IL-6 ($r = 0,71$; $p < 0,001$) os níveis deste último marcador inflamatório e os de 25(OH)D₃ não se correlacionaram. Ao ecocardiograma, os pacientes portadores de hipovitaminose D apresentaram maior espessura relativa de parede de VE ($0,48 \pm 0,11\text{mm}$ vs. $0,42 \pm 0,10\text{mm}$; $p = 0,05$) bem como menores diâmetros diastólico ($49,8 \pm 6,2\text{mm}$ vs. $54,7 \pm 5,8\text{mm}$; $p = 0,013$) e sistólico desta cavidade ($31,9 \pm 5,7\text{mm}$ vs. $36,8 \pm 7,2\text{mm}$; $p = 0,012$) quando comparados aos pacientes portadores de níveis normais de vitamina D. Após a análise de um modelo multivariado, hipovitaminose D permaneceu consistentemente e independentemente associado com menores diâmetros sistólicos de VE ($p = 0,003$), bem com a espessura relativa de parede de VE ($p = 0,06$), embora essa última não de forma estatisticamente significativa.

Conclusões: Esses achados sugerem que a hipovitaminose D pode estar associada a uma resposta inflamatória mais pronunciada e a um padrão geométrico concêntrico de VE, mesmo na ausência de hiperparatireoidismo. O déficit de 25(OH)D pode estar envolvido na doença cardiovascular relacionada à DRC através de mecanismos não somente relacionados aos distúrbios do metabolismo mineral. Em pacientes de hemodiálise os níveis séricos de vitamina D devem ser ativamente pesquisados, e tratamento da hipovitaminose considerado, mesmo entre aqueles sem níveis elevados de paratormônio.

Abstract

Introduction: Vitamin D (25(OH)D) deficiency has recently emerged as a cardiovascular risk factor in the hemodialysis (HD) population, not only due its role on mineral metabolism disorders, but also in the immune dysfunction and the myocardial pathology. We hypothesize that 25(OH) D deficient HD patients may present a pronounced inflammatory response and myocardial alterations independent of hyperparathyroidism. The aim of this study was to identify the prevalence of hypovitaminosis D in hemodialysis patients with low iPTH levels and analyze its association to inflammation and echocardiographic parameters. **Material and Methods:** We included in the study patients on HD without evidence of hyperparathyroidism (iPTH < 300 pg/ml) and who had not received vitamin D therapy for at least one year. Patients with inflammatory or infectious diseases and previous cardiovascular events were excluded. Plasma 25(OH) D levels were determined by chemiluminiscence. Hypovitaminosis D was defined when levels were < 30ng/ml. High-sensitivity C-reactive protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) and seric albumin were used as inflammation markers. Echocardiograms were performed in an interdialytic midweek day, evaluating systolic and diastolic functions, as well as the myocardial geometric pattern. **Results:** Sixty-one patients (mean age of 56±15 years-old, 52% males, 93% caucasians, 31% diabetic) on HD for 23 (ranging from 3-50) months were prospectively studied. Forty-six (75%) patients had hypovitaminosis D, which was more frequently observed in diabetic patients and females. The proportion of patients with inflammation (CRP>3mg/L) among those with hypovitaminosis D was higher (73%) when compared to 25(OH) D repleted patients (43%, Chi-square 3,9; p<0.05). Accordingly, there was a positive correlation between albumin and 25(OH) D in plasma ($r = 0.34$; $p = 0.007$). Although there was a strong correlation between CRP and IL-6 ($r = 0.71$; $p < 0.001$), their levels did not correlate to 25(OH) D. At echocardiography, patients suffering hypovitaminosis D presented higher relative wall thickness ($0.48 \pm 0.11\text{mm}$ vs. $0.42 \pm 0.10\text{mm}$; $p = 0.05$) as well as lower left ventricular (LV) diastolic ($49.8 \pm 6.2\text{mm}$ vs. $54.7 \pm 5.8\text{mm}$; $p = 0.013$) and systolic ($31.9 \pm 5.7\text{mm}$ vs. $36.8 \pm 7.2\text{mm}$; $p = 0.012$) diameters compared to patients with normal levels of 25(OH) D. After a

multivariate analysis, 25(OH) D deficit was strongly and independently associated with lower LV systolic diameter ($p = 0.003$). **Conclusions:** These findings suggest that hypovitaminosis D is associated with more pronounced inflammation and with a concentric geometric pattern of the left ventricle, even in the absence of hyperparathyroidism. The 25(OH) D deficit may be involved in chronic kidney disease-related cardiovascular disease through mechanisms not only related to mineral metabolism disorders. Hypovitaminosis D screening and repletion should also be considered in hemodialysis patients with normal and low iPTH levels.

Agradecimentos

Antes de tudo e de todos gostaria de agradecer ao apoio que recebi de minha família. Minha esposa **Vanessa Flumignan Bucharles** sempre esteve disposta a me ajudar nas tarefas do dia a dia com **nossas filhas Anna Carolina e Mellissa**, me garantindo o tempo livre necessário para a progressão de meus estudos. A presença das três em minha vida certamente me garante o fôlego para que as tarefas diárias sejam vencidas com mais facilidade e para que eu almeje sempre mais uma conquista. São as três mulheres da minha vida!!

À minha mãe **Marilena Gardano Bucharles** e meu **pai, já falecido, José Elias Bucharles Filho**, que me garantiram a educação e cuidados para que hoje eu estivesse onde estou. Ao meu sogro **Izidoro Flumignan** e minha sogra **Eiko Flumignan** que muito pacientemente sempre me trataram como filho, ao me acolherem em sua família 16 anos atrás.

Aos meus irmãos **Daniela, Andréa e Luciano Bucharles**, que sempre me ajudaram em todas as etapas de minha vida profissional e pessoal, dando conselhos, apoio econômico ou simplesmente servindo de apoio emocional, meu carinho e agradecimento eterno.

Ao meu orientador **Prof. Dr. Roberto Pecoits-Filho**. Jamais tive a oportunidade até hoje de trabalhar com colega em tão elevado grau de profissionalismo, competência, sensibilidade e sabedoria. Roberto sempre me manteve focado, orientando o caminho certo a ser seguido. Jamais me deixou esmorecer, quando as dificuldades apareciam e sempre esteve a minha disposição. Orgulho-me muito de tê-lo escolhido como orientador. Agradeço a oportunidade de ser seu aluno.

Ao meu co-orientador **Dr. Silvio Henrique Barberato**, cardiologista e ecocardiografista de indiscutível competência, também sempre esteve próximo me orientando e discutindo este nosso trabalho, bem como outros trabalhos com os quais tive oportunidade de compartilhar seus conhecimentos.

A Prof^a Dr^a **Andréa Stinghen**, excelente profissional e amiga, com quem manteve contato no laboratório da pós-graduação e muito me estimulou ao estudo da bioestatística, sendo a responsável pelas análises dos marcadores inflamatórios de nosso estudo.

Aos amigos **Fábio Branco e Betina Gruber**, à época alunos da Prof^a Andréa Stinghen, pela dedicação junto ao laboratório da pós-graduação e participação ativa nos resultados do estudo.

A todos os **professores da pós-graduação da PUCPR** com quem tive a oportunidade de aprender (e foram muitos). Não posso deixar de reconhecer a importância de cada um na formação desse aluno que agora completa mais uma etapa na sua formação.

Aos Diretores das unidades de diálise participantes do nosso estudo, **Dr. José Rubens Carvalho, Dr. Hélio Vida Cassi e Dr. Sérgio Marks**, destacados nefrologistas de nossa cidade.

Aos meus colegas de trabalho no Instituto do Rim do Paraná **Luis Gustavo Buselato, Gina Moreno Gordon e Fabíola Costa**, que sempre estiveram à disposição para me substituir nos plantões nas unidades de diálise para que eu pudesse desenvolver meu trabalho e comparecer às aulas teóricas na PUCPR.

A toda **equipe de enfermagem** que trabalha nas unidades de hemodiálise: Buenos Aires, Santa Casa, UNIRIM e São José, pelo apoio e cuidados com as amostras de sangue coletadas durante o estudo. Quero aqui destacar os nomes Elias da Silva, Clarice Anselmo dos Santos, Lourdes de Fátima da Silva , Enf^a Caroline Aurora Franco, Enf^a Izabela, Márcia Cléia Duarte, Marcos Bassani, Lilian Kalarga, Rociane da Silva, Sivanildo Campos, Creciê de Fátima Chaves, Silvana Cardoso, Silvana Fernandes, Joana Darc Mourão.

Aos **meus pacientes**, que se submeteram aos testes propostos, sempre com disposição e alegria, vocês que são a razão principal de meus estudos, meu respeito a todos vocês.

Ao **CNPq**, que através da concessão de uma bolsa de Mestrado, me possibilitou levar adiante o projeto que agora entrego. Meus sinceros agradecimentos por colaborar em muito no meu desenvolvimento científico.

Sumário

1. Introdução	12
2. Objetivos	29
3. Artigo	30
4. Conclusões	51
5. Considerações Finais e Discussão	53
6. Bibliografia	65
7. Anexos	76
7.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	77
7.2 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa PUCPR	79
7.3 Produção Científica concomitante ao Projeto de Mestrado	81

1. INTRODUÇÃO

Define-se doença renal crônica como a presença de dano permanente e progressivo do tecido renal por um período superior a três meses, incluindo-se nesta definição anormalidades estruturais ou funcionais (1). Adicionalmente, a verificação de taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 60 ml/min/1,73m² de superfície corporal, estando presente ou ausente dano renal também caracteriza esta condição patológica.

A doença, em geral de caráter progressivo, é classificada em cinco estágios potencialmente evolutivos, levando-se em conta a taxa de filtração glomerular observada e seguida prospectivamente. Alguns estudos observacionais realizados até o momento sugerem que a prevalência de pacientes portadores de doença renal crônica em qualquer estágio de evolução é muito alta (2), atingindo até 10% da população geral. Um dos grandes interesses no estudo da doença renal crônica reside no fato de que a presença da mesma determina uma elevação substancial no risco cardiovascular, operando como um multiplicador desse risco.

Doença Renal Crônica e Risco Cardiovascular

Desta forma, em qualquer fase de evolução da doença renal existe maior probabilidade de que o paciente sofra um evento cardiovascular fatal antes de progredir para um novo estágio da doença (3). Na medida em que ocorre progressiva queda na TFG, ocorre aumento exponencial no risco cardiovascular, especialmente ligado ao fato de que o paciente portador de doença renal crônica exibe uma marcada disfunção imunológica, presente desde as fases iniciais da doença e que contribui diretamente para diversas complicações crônicas como aterosclerose acelerada, disfunção miocárdica e calcificações vasculares (4).

Assim, as doenças cardiovasculares se constituem nas principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes portadores de doença renal crônica (DRC), sendo responsáveis por quase 40% das hospitalizações e 50% das mortes nesta população, incluindo-se aqui aqueles pacientes com doença renal em estágio V de evolução ou em diálise (5). Do ponto de vista fisiopatológico, doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva e miocardiopatia são responsáveis

pela maior parte das mortes de origem cardiovascular na população em terapia renal substitutiva (6-8). Ao tempo de entrada em tratamento dialítico crônico 22% dos pacientes exibem história de angina pectoris ou infarto agudo do miocárdio prévio (7) e 31% se apresentam com insuficiência cardíaca congestiva (8).

Muito embora exista uma elevada prevalência de fatores de risco de Framingham (dislipidemia, tabagismo, diabetes mellitus e hipertensão arterial) neste segmento populacional, as elevadas taxas de mortalidade não podem ser explicadas adequadamente apenas pela presença desses fatores. Em estudos observacionais feitos com grande número de pacientes renais crônicos em terapia dialítica e que sofreram eventos cardiovasculares, observou-se que fatores tradicionais como dislipidemia e hipertensão arterial sistólica pré - dialítica não estiveram fortemente associados com doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença vascular periférica (9). Desta maneira, postula-se que fatores de risco não tradicionais e peculiares da uremia como anemia, toxicidade urêmica, inflamação sistêmica e, mais recentemente, distúrbios do metabolismo mineral possam ser importantes na fisiopatologia da doença cardiovascular relacionada à DRC.

Miocardiópatia e Doença Renal Crônica

A anormalidade cardiovascular mais freqüentemente vista na população em diálise crônica é a hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), presente em até 75 % dos pacientes que iniciam tratamento por hemodiálise (10) e associando-se comumente a eventos cardiovasculares adversos (11, 12). Além de ser um achado freqüente, esta alteração ventricular desenvolve-se precocemente no curso da doença renal crônica.

Um estudo observacional em 175 pacientes com doença renal em diversos estágios de evolução revelou prevalência de HVE de 26% em pacientes com taxa de filtração glomerular > 50 ml/minuto, 30% quando a taxa de filtração glomerular estava entre 49 e 25 ml/ml e de 45% quando havia severo déficit de função renal (13).

A presença dessa desordem individual do ventrículo esquerdo está significativamente associada com o desenvolvimento subsequente de insuficiência cardíaca congestiva na população em diálise (8). Adicionalmente, hipertrofia de ventrículo esquerdo, detectada ao ecocardiograma, se constitui num marcador desfavorável, pois pode precipitar disfunção sistólica e diastólica dessa cavidade cardíaca, além de ser um fator de risco independente para arritmias cardíacas, morte súbita e isquemia miocárdica (6).

Os fatores fisiopatogênicos que predispõe os pacientes portadores de DRC ao desenvolvimento de hipertrofia de ventrículo esquerdo são múltiplos e podem ser classificados em três categorias: i) fenômenos de pré-carga, ii) fenômenos de pós-carga e iii) fenômenos não relacionados às alterações de pré ou de pós-carga (14, 15).

Dentre os fenômenos de pré-carga destacamos presença de expansão crônica de volume extracelular, desenvolvimento de anemia e criação de shunt arteriovenoso para hemodiálise, cujo impacto na parede ventricular esquerda determinam um padrão de hipertrofia miocárdica ou de remodelamento de tipo assimétrico ou excêntrico, visto em cerca de 30% da população em hemodiálise (16). A sobrecarga de volume ou expansão crônica de volume de espaço extracelular contribui para o desenvolvimento de hipertrofia de ventrículo esquerdo tanto por seus efeitos na pressão arterial sistêmica quanto pela própria hiperhidratação (17). A importância do adequado controle da volemia em pacientes de hemodiálise pode ser documentada pela observação em paralelo de regressão nos níveis tensionais e redução nas dimensões de VE que se seguem a um rigoroso regime de ultrafiltração e redução na ingestão de sal (18).

Anemia determina importantes consequências deletérias para a função e estrutura do miocárdio, especialmente quando os níveis de hemoglobina encontram-se consistentemente abaixo de 10-12g/dl (19), o que resulta em compensatórios aumentos de frequência cardíaca e no volume de sangue ejetado na aorta, determinando aumento no débito cardíaco e na contratilidade cardíaca por aumento na atividade simpática (20), colaborando para o desenvolvimento de

hipertrofia miocárdica. A correção da anemia com Alfaepoetina pode reduzir o débito e a frequência cardíaca, induzindo, pelo menos em parte, regressão da HVE.

Finalmente, a criação de um “shunt” arteriovenoso como acesso vascular definitivo para hemodiálise (HD) é parcialmente responsável pela dilatação ventricular e por um estado de alto débito visto nesses pacientes em HD. A presença de fistula arteriovenosa de elevado fluxo sanguíneo determina redução na resistência vascular periférica, e a pressão arterial é mantida através de elevação no débito cardíaco, em decorrência de um aumento na frequência e no trabalho cardíaco (16).

Com relação aos fenômenos de pós-carga, aqueles que operam como determinantes potenciais para HVE são hipertensão arterial sistêmica, tanto sistólica quanto diastólica, elevada resistência arterial sistêmica (arteriosclerose) e ativação do sistema renina-angiotensina intracardíaco (21). Este último processo pode estar relacionado à hipertrofia de VE e mesmo fibrose miocárdica independentemente da pós-carga (15). Os fatores relacionados com a pós-carga resultam num padrão de remodelamento ou hipertrofia de VE de tipo concêntrico (14), observado em até 45% dos pacientes em hemodiálise (16).

Dentre os fenômenos não relacionados com pré e pós-carga, é importante ressaltar que em pacientes submetidos à terapia dialítica crônica, o grau de hipertrofia de VE correlaciona-se também com a atividade plasmática de renina (22). Além disso, o potencial efeito da hiperatividade do sistema renina-angiotensina na patogênese das alterações miocárdicas em pacientes de hemodiálise foi demonstrado pelo efeito do bloqueio desse sistema em estudos experimentais (23) e por regressão de hipertrofia de VE que ocorre com o uso de drogas inibidoras da ECA, regressão essa mediada por efeitos não relacionados ao controle de pressão arterial (24).

Na maior parte das vezes a hipertrofia miocárdica vista na doença renal crônica se desenvolva em padrões ecocardiográficos isolados, de hipertrofia concêntrica ou excêntrica, porém é importante ressaltar que as mesmas podem até coexistir,

como resultado de uma combinação de sobrecargas de pressão e volume associadas (16) e dos demais fatores já citados anteriormente.

A hipertrofia ventricular que se desenvolve no ambiente urêmico apresenta certas peculiaridades e se caracteriza não somente por aumento na massa de cardiomiócitos, mas também por exacerbada fibrose intersticial (25), caracterizada histopatologicamente por um rápido incremento na síntese de colágeno e um aumento desproporcional na matriz extracelular (26). A ativação de fatores de crescimento locais estimulando a proliferação e maior atividade de fibroblastos cardíacos se deve a uma combinação de fatores, entre os quais se destacam isquemia miocárdica, exacerbada liberação de catecolaminas, além de hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (27). Concomitantemente, observam-se modificações nos vasos cardíacos resultantes de redução na complacência (arteriosclerose) e de aterosclerose de microcirculação, que favorecem, respectivamente, hipertrofia e, adicionalmente, isquemia miocárdicas (25, 28).

Assim, as três modificações ou lesões que constituem o processo de remodelamento do miocárdio de pacientes renais crônicos (hipertrofia de cardiomiócitos, fibrose miocárdica e espessamento das artérias e arteríolas intramurais) são anormalidades freqüentes em biópsias ou necrópsias de pacientes portadores de DRC (29, 30). O resultado dessa combinação, especialmente exagerada fibrose miocárdica, se traduz pelo desenvolvimento de disfunção diastólica, cuja prevalência é muito maior entre pacientes portadores de DRC do que entre aqueles sem doença renal crônica (31).

Embora os agentes etiológicos que colaboram para as modificações deletérias de VE na uremia, como delineado, sejam múltiplos, existe evidência crescente sugerindo que outros fatores não relacionados aos fenômenos de pré e de pós-carga tradicionais, como sistemas de mediadores celulares, também devam estar envolvidos na geração de HVE no ambiente urêmico. Dentre esses processos destacam-se a ativação de m-Tor (mammalian target of Rapamycin) (32), o processo de inflamação sistêmica de baixo grau (14) e distúrbios do

metabolismo mineral, particularmente o déficit de ativação sistêmica de receptores para vitamina D, em decorrência de hipovitaminose D (33).

Miocardiopatia na DRC: Papel do Déficit de Vitamina D

Evidências ligando a deficiência de vitamina D a doenças cardíacas existem já há algum tempo, porém a importância dessa associação vem se tornando mais clara na medida em que os mecanismos moleculares envolvidos nas ações da vitamina D no leito cardiovascular vão sendo elucidados (34).

Acredita-se que tanto o excesso de hormônio das paratireóides (hiperparatireoidismo secundário) quanto à hipovitaminose D, muitas vezes associada ao primeiro, pode ocasionar alterações estruturais e funcionais no leito cardiovascular no ambiente urêmico (tabela 1).

Tabela 1 – Potenciais efeitos deletérios que o hiperparatireoidismo secundário e o déficit de vitamina D determinam sobre o tecido miocárdico.

<i>Hiperparatireoidismo Secundário</i>	<i>Deficiência de Vitamina D</i>
↑ Pressão arterial	↑ Pressão arterial
↑ Conteúdo citoplasmático de cálcio	↑ Produção de PTH
↑ Força de contração	↑ Massa ventricular
↑ Massa ventricular	↑ Conteúdo de colágeno do miocárdio
↑ Fibrose intersticial	↑ Proliferação celular
↑ Processo aterosclerótico	↑ Processo aterosclerótico por ↓ HDL e APO-A
↑ Calcificações valvares	↑ Calcificações valvares (excesso de Vitamina D)
? Calcificação miocárdica	

Operando por mecanismos fisiopatológicos variados, os resultados finais incluem: hipertrofia miocárdica, geração de disfunção ventricular esquerda e fenômenos de calcificações vasculares e valvares. A vitamina D parece desempenhar um papel

crucial na organização do tecido cardíaco, através da regulação dos níveis de cálcio intracelulares, proliferação, diferenciação e maturação de cardiomiócitos e seu déficit poderia resultar em desorganização estrutural das células contráteis cardíacas.

Revisões de literatura médica (35-37) exploram os efeitos biológicos da Vitamina D e a ativação de seus receptores sistêmicos nos processos celulares que governam a integridade e a saúde do endotélio vascular, revelando um grande número de ações desta vitamina não relacionadas ao tecido ósseo. Existe, de fato, uma ampla distribuição de receptores teciduais para vitamina D no organismo (tabela 2) e em diversos tipos celulares suas funções estão bem definidas, como no tecido renal, sistema imune e em cardiomiócitos.

Tabela 2. Distribuição de Receptores Sistêmicos para Vitamina D. Adaptado de Referencia nº 36.

Sistema	Tecidos
Endócrino	Paratireóides, Células β Pâncreas, Células C Tireóide
Cardiovascular	Células musculares lisas arteriais, Cardiomiócitos
Musculoesqueléticas	Osteoblastos, Condrócitos, Musculatura Estriada
Renal	Túbulos, Aparelho Justa-glomerular (renina), Podócitos
Gastrointestinal	Esôfago, Estômago, Intestinos, Fígado
Imune	Células T, Células B, Medula Óssea, Timo
Respiratório	Células alveolares pulmonares
Pele	Queratinócitos, Folículos pilosos

A inativação de receptores para vitamina D em modelos experimentais (38, 39) determinou um sustentado aumento na expressão tecidual de renina, além de maior produção de angiotensina II, o que resultou em hipertensão arterial e hipertrofia miocárdica. Por outro lado, em modelos animais com hipertrofia de VE induzida por ingestão excessiva de sal, a administração de análogos de vitamina

D determinou a regressão da hipertrofia por mecanismos independentes do controle de pressão arterial (40, 41).

Em pacientes de hemodiálise diversos trabalhos chamam atenção para efeitos benéficos da administração de vitamina D na função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (42) e na redução da hipertrofia ventricular (43, 44), além de influenciar benéficamente o conteúdo de colágeno do coração e a maturação do tecido cardíaco (34). Assim, a deficiência de vitamina D poderia predispor ao desenvolvimento de HVE por diversos mecanismos fisiopatológicos, incluindo prejuízo na contratilidade cardíaca, aumento no conteúdo de colágeno do miocárdio (34), alteração na expressão protéica da miosina (45) e ativação do eixo renina-angiotensina (35, 38).

Inflamação Sistêmica e Doença Renal Crônica

Inflamação sistêmica freqüentemente acompanha a doença renal crônica por diversos mecanismos fisiopatológicos, dentre as quais destacamos a redução no clearance renal de citocinas pró-inflamatórias, comorbidades associadas (diabetes mellitus e doenças renais inflamatórias) e fatores associados ao próprio tratamento dialítico (exposição do sangue às membranas de diálise e produtos sintéticos) (46). Em pacientes portadores de doença renal crônica não dialítica observa-se progressivo aumento nos níveis de proteína C reativa de forma paralela ao curso da própria doença renal (47, 48), enquanto em pacientes sob tratamento hemodialítico crônico os níveis médios de proteína-C reativa são maiores do que controles da população geral (49).

Este processo inflamatório sistêmico, notadamente presente na doença renal crônica, está intimamente relacionado a mecanismos aterogênicos e pode ser mais bem avaliado através da dosagem de diversos biomarcadores, como Proteína C Reativa (PRC) e Interleucina 6 (IL-6).

Associações entre níveis séricos elevados desses biomarcadores e mortalidade por doenças cardiovasculares já estão adequadamente estudados na literatura médica (50-57) entre pacientes portadores de DRC em suas várias fases

de evolução da doença. Aumento nos níveis de PCR mesmo durante uma sessão de hemodiálise pode funcionar como preditor de mortalidade cardiovascular (58), enquanto dosagem de PCR imediatamente antes de transplante renal se constitui em ferramenta de apoio para avaliar prognóstico geral e cardiovascular do paciente (59).

O biomarcador Interleucina-6 estimula a secreção hepática de proteína C reativa, produção de proteína quimioatratora de monócitos 1 (MCP-1) por macrófagos e de moléculas de adesão e citocinas, pelas células endoteliais (60). Além destas fontes tradicionais, a produção adipocitária de IL-6 explica em parte a associação entre adiposidade abdominal e aumento nos níveis de PCR na doença renal crônica (61). De maneira semelhante ao comportamento da PCR, elevados níveis séricos de IL-6 se correlacionam negativamente com a taxa de filtração glomerular (47, 48), são significativamente maiores em pacientes em hemodiálise do que em controles saudáveis (62) e são fortes preditores de mortalidade cardiovascular em pacientes de hemodiálise (53, 63).

Um melhor entendimento de como esse processo inflamatório se desenvolve, a determinação de novos fatores que colaboram para o seu surgimento, além da criação de mecanismos para atenuá-lo é de suma importância para redução na mortalidade cardiovascular na uremia.

Inflamação Sistêmica e DRC: Papel do Déficit de Vitamina D

A descoberta de que macrófagos ativados produzem 1,25 Dihidroxitamina D e que diversos tipos celulares do sistema imune expressam receptores para vitamina D sugere que o sistema endócrino relacionado a essa vitamina deve influenciar a regulação do sistema imunológico (64, 65). Adicionalmente, a hipovitaminose D parece estar intimamente relacionada à gênese de doenças mediadas por desregulação do sistema imune, como doenças inflamatórias intestinais, asma e esclerose múltipla, além de processos infecciosos crônicos como tuberculose (66).

Uma possível interação do sistema imune com a vitamina D é bastante atraente em modelos “in vitro” (67, 68), onde a vitamina D exerceu efeito inibidor sobre a expressão de TNF-alfa em macrófagos, reduzindo, também, a expressão de outros mediadores inflamatórios. Além disso, a vitamina D parece exercer efeito direto sobre as células mononucleares, modulando a produção de citocinas envolvidas no processo de aterogênese e de calcificação vascular (69-71), resultando em uma melhor orquestração do sistema imunológico e um perfil de produção de citocinas com menor potencial gerador de inflamação sistêmica.

Alguns estudos recentes observaram o impacto que o déficit de vitamina D pode provocar em marcadores teciduais renais de inflamação e quais os possíveis efeitos benéficos bioquímicos que a administração de análogos de vitamina D pode determinar no processo inflamatório renal.

Pacientes portadores de diversas formas de doença renal crônica, com inflamação em atividade do parênquima renal e baixos níveis de 1,25 dihidroxivitamina D, apresentaram aumento na excreção urinária de MCP-1, aumento na expressão tecidual desse biomarcador e maior infiltração de macrófagos quando comparados a pacientes com doença renal crônica de causa isquêmica, sugerindo que o déficit de vitamina D possa colaborar para o processo inflamatório do tecido renal na doença renal crônica (72).

Em modelos animais de uropatia obstrutiva onde predominam lesões túbulo-intersticiais a utilização de Paricalcitol, um análogo de vitamina D ativada, em comparação com placebo, atenuou significativamente o processo de fibrose intersticial, reduzindo a deposição de colágeno de tipo I e III, além de reduzir a expressão do fator de crescimento tecidual beta (TGF- β 1) e seu receptor tecidual, preservando em parte a integridade epitelial tubular (73).

Estudos em pacientes portadores de DRC não dialítica sugerem que a vitamina D possa apresentar um papel atenuador em progressão de doença renal em transplantados renais (74). Em pacientes apresentando doença renal crônica em estágios III e IV de evolução, a utilização de Paricalcitol determinou significativa redução em proteinúria, independente do uso de drogas bloqueadoras do sistema

renina-angiotensina-aldosterona (75). Os efeitos diretos da vitamina D no processo inflamatório (76), na proliferação de células mesangiais (77) e nas células tubulares proximais (78) podem ter sido os responsáveis pelos efeitos observados. Como os túbulos proximais correspondem ao sítio renal de síntese de calcitriol, uma adequada ativação de receptores de vitamina D a esse nível pode ser necessária para se manter a integridade estrutural e funcional desse segmento tubular.

Fisiologia da Vitamina D e Funções Pleiotrópicas

Com o progressivo declínio na taxa de filtração glomerular, grande parte dos pacientes portadores de doença renal crônica passa a apresentar alterações do metabolismo mineral, como a deficiência na ativação da vitamina D, diminuição da excreção de fósforo e hiperparatireoidismo secundário, determinando alterações ósseas, calcificações em tecidos moles e outras alterações metabólicas que causam importante morbi-mortalidade nessa população (79). Embora historicamente a osteodistrofia e as anormalidades na função das paratireóides sejam os principais achados clínicos, complicações cardiovasculares e calcificações extra-esqueléticas no leito cardiovascular vêm sendo cada vez mais reconhecidos como fatores intimamente relacionados aos distúrbios do metabolismo mineral, sendo o manejo destas alterações importante para a redução de morbi-mortalidade dessa classe de pacientes (80, 81).

Dessa maneira, pelas suas importantes repercussões clínicas e por sua complexa fisiopatologia, essa ampla variedade de distúrbios clínicos e laboratoriais relacionados ao metabolismo mineral não pode ser qualificada mais como osteodistrofia renal e é mais bem definida com o termo desordens do metabolismo mineral e ósseo relacionados à doença renal crônica (80), conforme recentemente estabelecido em literatura médica.

Tradicionalmente, a vitamina D tem sido associada primariamente com a saúde do tecido ósseo e já está bem estabelecido que a deficiência de vitamina D determina raquitismo em crianças e osteomalácia e osteoporose em adultos (82).

Contudo, atualmente, sabe-se que níveis séricos adequados de vitamina D também são importantes para o bom funcionamento de diversos tipos celulares, incluindo o leito cardiovascular e o sistema imunológico (83).

Do ponto de vista fisiológico, a vitamina D é um pró-hormônio produzido normalmente na pele através de um processo fotolítico sobre o 7-deidrocolesterol, que se converte em pré-vitamina D, a qual é posteriormente e lentamente isomerizada na pele em vitamina D. Esta forma, biologicamente inerte, é liberada da pele e transportada ao fígado ligada à proteína específica (ligadora da vitamina D) e onde a mesma sofre uma conversão enzimática em 25 hidroxivitamina D (25 (OH) D). A liberação da forma 25(OH)D no plasma também se segue a uma ampla ligação com sua proteína carreadora e esse complexo proteína – vitamina D, após sofrer filtração glomerular, ganha acesso às células tubulares proximais, aonde sofre ação da enzima 1α – hidroxilase, resultando na síntese de 1,25 Dihidroxivitamina D₃, a forma ativada da mesma e que age através de um receptor nuclear em diversos tipos celulares gerenciando inúmeras funções biológicas no organismo (84).

A vitamina D exerce suas funções teciduais através da interação da mesma com receptor específico denominado receptor para vitamina D (VDR) membro de uma família de receptores nucleares que ativa a transcrição gênica intracelular uma vez que é estimulado. Assim como outros membros dessa família, os VDR formam um dímero com o receptor para o ácido retinóico. O resultado final é o estímulo ou inibição da síntese de diversas proteínas ou substâncias que estão, pelo menos em parte, reguladas pela ação da vitamina D.

Dentre as diversas ações moleculares da vitamina D observamos que a mesma é responsável pela regulação de proliferação de diversos tipos celulares, diferenciação, apoptose e angiogênese (85), reduzindo a proliferação de células normais e de células tumorais, além de induzir sua diferenciação final (84, 85). Adicionalmente, em modelos experimentais e em seres humanos, a vitamina D inibe a síntese de renina (86), determina aumento na secreção pancreática de insulina (87) e melhora a contratilidade de cardiomiócitos (83).

A forma hormonal da vitamina D (1,25 Dihidroxitamina D) funciona como um potente imunomodulador (84, 88). Monócitos e macrófagos expostos a um lipopolissacarídeo de parede bacteriana ou ao próprio *Mycobacterium tuberculosis* promovem maior expressão dos genes que controlam a síntese do receptor para vitamina D e da atividade de 1 α -hidroxilase, que converte 25 hidroxivitamina D em sua forma hormonal. Como resultado, ocorre aumento na produção de 1,25 dihidroxivitamina D e aumento na síntese de catelicidina, um peptídeo que apresenta intensa ação contra *M. tuberculosis* e contra outros agentes infecciosos (89).

Assim, a hipovitaminose D parece estar associada a um maior risco no desenvolvimento de osteoporose e, subseqüentemente, de fraturas, além de potencialmente associar-se com maior prevalência de doenças cardiovasculares, de alguns tipos de tumores, de doenças auto-imunes e de doenças infecciosas crônicas (89, 90). Direta ou indiretamente a vitamina D regula a atividade de aproximadamente 200 genes, podendo atuar como regulador endócrino negativo para o sistema renina-angiotensina-aldosterona (38), inibir a liberação de citocinas inflamatórias (IL-1, IL-4, IL-6 e Fator de Necrose Tumoral- α) a partir de macrófagos e células T ativadas e modular a expressão de metaloproteinases teciduais por macrófagos ativados (35), sendo que estas funções estão intimamente relacionadas aos processos de remodelamento cardiovascular.

A dosagem da forma 25-hidroxivitamina D se constitui na ferramenta mais adequada para a aferição do real nível de vitamina D no organismo (82, 89, 91), pois aquela é a principal forma circulante da mesma. Sua meia vida na circulação é de aproximadamente duas semanas, enquanto a forma ativada da vitamina D (1,25 Dihidroxitamina D₃) exibe meia vida de apenas 4 horas. Além disso, 25 hidroxivitamina D apresenta uma concentração plasmática 1000 vezes maior que sua forma ativada (82).

Embora diversos métodos bioquímicos estejam disponíveis para sua quantificação (92, 93), um dos métodos mais freqüentemente utilizados é o de DiaSorin LIAISON, que opera um método analítico quimioluminescente onde a

vitamina D é dosada a partir da sua ligação com anticorpos anti-25(OH)D₃ e que apresenta elevadas taxas de concordância aos outros métodos existentes na literatura. Além disso, o método DiaSorin LIAISON não subestima a concentração de Ergocalciferol, situação que foi verificada com outros métodos (94).

O método apresenta, em média, baixos coeficientes de variabilidade intra e interensaio (93), o que em linhas gerais resulta em grande confiabilidade dos resultados. Ainda assim é importante ressaltar que uma modesta variabilidade pode ocorrer entre diferentes laboratórios, especialmente se métodos diferentes forem utilizados, e que a utilização de um calibrador para os métodos poderia reduzir essas variabilidades (95), de acordo com dados observados em estudo clínico.

Mesmo ainda não existindo um consenso sobre quais seriam os níveis séricos ideais de vitamina D no organismo, muitos estudiosos no assunto definem deficiência de vitamina D como a presença de níveis abaixo de 20 ng/ml e caracterizam como insuficiência de vitamina D níveis séricos de 21-29 ng/ml. Assim, os níveis séricos ideais seriam de pelo menos 30 ng/ml (96). Esta definição está pautada principalmente em estudos clínicos que tem como foco a saúde óssea, sendo que níveis de pelo menos 30 ng/ml são responsáveis por adequadamente suprimir a atividade paratireoidiana, determinar suficiente absorção intestinal de cálcio e garantir uma satisfatória densidade mineral óssea (97). Entretanto, os mesmos valores acima citados também parecem ser os mínimos necessários para que a incidência de doenças não relacionadas ao tecido ósseo como neoplasias e hipertensão arterial sejam atenuadas (96).

Déficit de Vitamina D na Doença Renal Crônica

A literatura médica recente vem confirmando que não só o defeito na transformação da vitamina D em sua forma ativa (calcitriol), mas também a prevalência de hipovitaminose D na população em geral (89, 91, 98) e na população de pacientes com doença renal crônica em estágio avançado (99, 100) ou inicial (101, 102) é bastante elevada e que esse distúrbio do metabolismo

mineral pode estar associado a doenças cardiovasculares mesmo na presença de leve disfunção renal (103).

Pacientes de hemodiálise e de diálise peritoneal (104) exibem semelhante risco de desenvolverem déficit de 25 hidroxivitamina D, em função de restrições na dieta, anorexia, baixa exposição ao sol e, entre pacientes de diálise peritoneal, a perda pelo efluente dialisato parece ser significativa (105).

Como já anteriormente apresentado, a hipovitaminose D não está ligada somente a distúrbios do metabolismo mineral, mas também exhibe associação com maior risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares tanto na população geral (82, 90), quanto na população de pacientes em tratamento dialítico (106) e uma redução no processo de ativação do receptor da vitamina D (VDR) foi acrescentada na lista de distúrbios associados à fisiopatologia da DCV no paciente com DRC, por mecanismos que ainda não estão muito bem estabelecidos (37).

Estudos retrospectivos e de coorte (107-112) apontam para um prognóstico mais favorável e menores taxas de mortalidade em pacientes renais crônicos em terapia hemodialítica que fizeram uso de Vitamina D ativada ou de Análogos desta vitamina, em comparação com aqueles que não o fizeram. Os mecanismos que norteiam esses resultados parecem ser independentes do metabolismo mineral, provavelmente ocorrendo por ativação sistêmica de receptores para vitamina D, particularmente no miocárdio e no endotélio vascular (37).

Em pacientes portadores de DRC em estágios iniciais ou fase pré-dialítica a utilização de vitamina D ativada quando comparada a nenhum tratamento também esteve associada à redução de mortalidade por todas as causas e uma tendência a menores taxas de progressão para doença renal em estágio final de evolução (113).

Apesar dos achados benéficos para esta classe de pacientes com a utilização da vitamina D, os mecanismos fisiopatológicos exatos mediando esses resultados não estão elucidados, assim como a relação existente entre deficiência de vitamina D e alterações inflamatórias sistêmicas e função cardiovascular de

pacientes em tratamento dialítico que não apresentam elevados níveis de paratormônio.

Habitualmente os níveis séricos de vitamina D não são monitorados na população em tratamento dialítico e a utilização de vitamina D ativada ou de seus análogos está baseada em diretrizes clínicas que estudam o impacto de sua administração em marcadores bioquímicos do metabolismo mineral (114, 115). Até recentemente, as diretrizes abordando os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo na DRC orientavam a verificação dos níveis séricos de 25 hidroxivitamina D apenas se estivessem presentes elevações nos níveis de paratormônio, especialmente em pacientes portadores de DRC em estágios III e IV de evolução. Não existia recomendação formal para que semelhante análise fosse feita em pacientes que recebem terapia renal substitutiva por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Atualmente, novas diretrizes nessa área foram estabelecidas (116) e, baseado nessas novas orientações, a avaliação para possível déficit de vitamina D deve ser realizado através da determinação dos níveis de 25(OH)D₃ em pacientes portadores de DRC estágios 3-5 e também em pacientes de diálise. Sugere-se, também, que aqueles pacientes nos quais o déficit esteja presente, recebam tratamento de forma semelhante à população geral.

Assim, a prevalência de hipovitaminose D, a conseqüente inadequada ativação sistêmica de seus receptores e seu impacto cardiovascular (figura 1) não está ainda muito bem caracterizada na população em hemodiálise, especialmente entre aqueles pacientes que se apresentam com níveis de PTH abaixo de 300 pg/ml.

Desta maneira, nossa hipótese é de que exista uma maior prevalência de alterações na função miocárdica, bem como uma resposta inflamatória mais intensa em pacientes de hemodiálise que apresentem hipovitaminose D, documentada pela forma 25 (OH)D₃, e que não apresentem elevados níveis de PTH para este estágio de evolução da DRC (em HD).

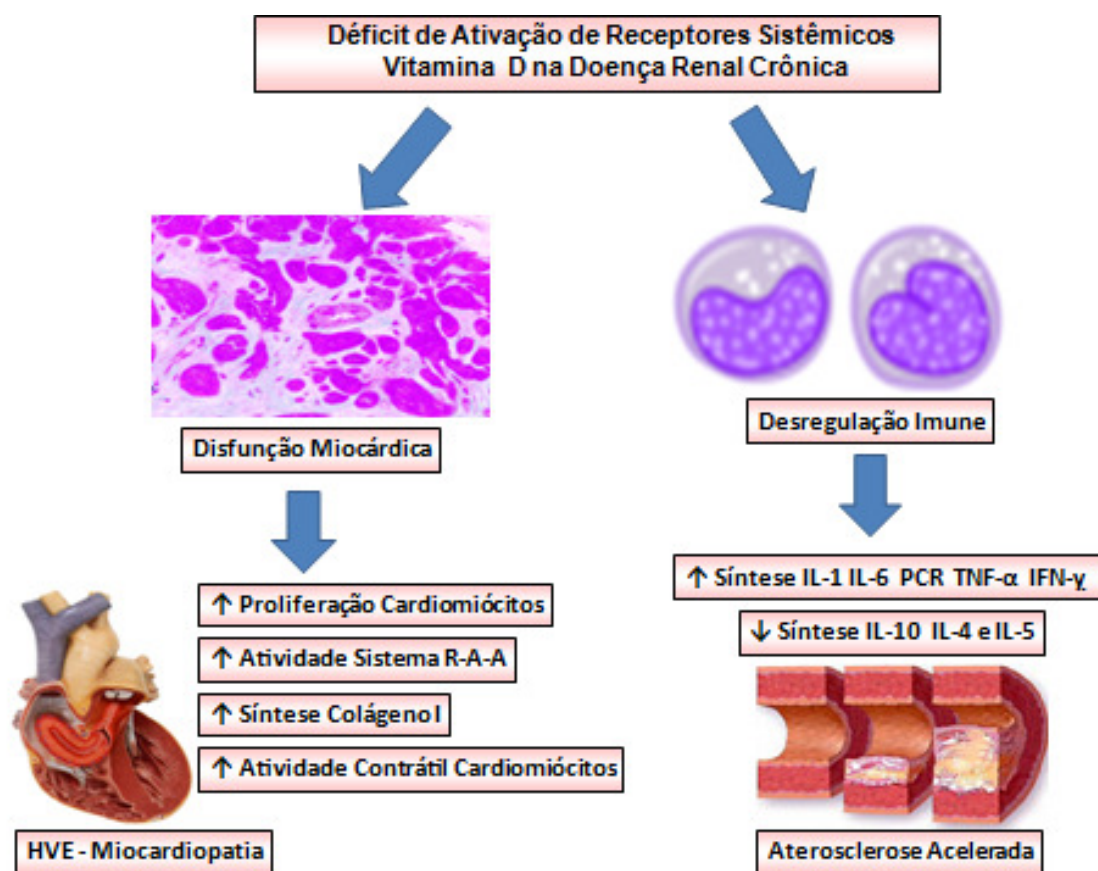


Figura 1: Algumas potenciais consequências do déficit de ativação sistêmico de receptores para vitamina D no sistema imune e aparelho cardiovascular. Deficiência de ativação destes receptores a nível monocitário está implicada diretamente na gênese de um perfil inflamatório de produção de citocinas, favorecendo processo aterosclerótico. Da mesma forma, ocorrem diversas alterações fisiopatológicas relacionadas a modificações deletérias para o miocárdio, em especial acentuação de fibrose miocárdica.

2. OBJETIVOS

Objetivo geral

- Caracterizar os níveis séricos de vitamina D3 e suas correlações com a função cardiovascular e a inflamação sistêmica em um grupo de pacientes estáveis em hemodiálise.

Objetivos específicos

- Identificar a prevalência de hipovitaminose D em pacientes de hemodiálise sem hiperparatireoidismo secundário;
- Avaliar a função miocárdica deste grupo de pacientes através de exame de ecocardiograma transtorácico;
- Mensurar a concentração plasmática de biomarcadores de inflamação sistêmica como Proteína C reativa, Interleucina – 6 e Albumina sérica;
- Estabelecer correlações entre níveis séricos de 25-hidroxivitamina D3, parâmetros ecocardiográficos e biomarcadores inflamatórios em pacientes renais crônicos em terapia hemodialítica.

3. ARTIGO

Hypovitaminosis D is Associated with Systemic Inflammation and Concentric Myocardial Geometric Pattern in Hemodialysis Patients with low iPTH levels.

Hypovitaminosis D is Associated with Systemic Inflammation and Concentric Myocardial Geometric Pattern in Hemodialysis Patients with low iPTH levels

Sérgio Bucharles, MD^{1,2}, Silvio H. Barberato, PhD^{1,3}, Andrea E. Stinghen, PhD¹, Betina Gruber¹, Henrique Meiste MD, ¹, Andrieli Meh ,MD¹, Luciana Piekala, MD², Ana C. Dambiski,MD², Admar Souza,MD³, Márcia Olandoski, PhD¹ and Roberto Pecoits-Filho, PhD¹.

¹ Center for Health and Biological Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Paraná Curitiba – Brazil, ² Instituto do Rim do Paraná – Curitiba – Brazil, ³ Hospital Cardiológico Costantini – Curitiba - Brazil

Corresponding Address:

Roberto Pecoits-Filho, PhD
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Center for Health and Biological Sciences
Rua Imaculada Conceição, 1155.
Curitiba, PR 80215-901
Telefone/Fax: + 55 (41) 3271-1657
E-mail: r.pecoits@pucpr.br

Keywords: cardiovascular disease, hemodialysis, inflammation, vitamin D.

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D (25(OH)D) deficiency is a cardiovascular risk factor in the hemodialysis (HD) population. The aim of this study was to identify hypovitaminosis D in HD patients without signs of hyperparathyroidism and to analyze its association to inflammation and echocardiographic alterations.

Material and Methods: Patients on HD with iPTH lower than 300pg/ml not receiving vitamin D therapy were recruited. Hypovitaminosis D was defined when (25(OH)D) levels were <30ng/ml. High-sensitivity C-reactive protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) and albumin were used as inflammation markers. Echocardiograms were performed in an interdialytic mid week day.

Results: Sixty-one patients (mean age of 56 ± 15 years-old, 52% males, 93% caucasians, 31% diabetic) were included, and 75% presented hypovitaminosis D. Inflammation was more prevalent among those with hypovitaminosis D, and these patients presented higher relative wall thickness ($0.48 \pm 0.11\text{mm}$ vs. $0.42 \pm 0.10\text{mm}$; $p = 0.05$) and lower left ventricular (LV) diastolic ($49.8 \pm 6.2\text{mm}$ vs. $54.7 \pm 5.8\text{mm}$; $p = 0.013$) and systolic ($31.9 \pm 5.7\text{mm}$ vs. $36.8 \pm 7.2\text{mm}$; $p = 0.012$) diameters.

Conclusions: Hypovitaminosis D is associated with inflammation and concentric geometric pattern of the left ventricle, even in the absence of high PTH levels. Vitamin D repletion (aiming to reduce cardiovascular complications) should also be considered in hemodialysis patients with normal or low PTH levels.

Introduction

Cardiovascular disease is the leading cause of death in chronic kidney disease (CKD) patients [1] and although traditional cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidemia) are frequent in the dialysis population, the pathogenesis of cardiovascular disease in CKD involves the interplay of traditional risk factors and uremia-related factors, such as mineral metabolism disorders [2] and systemic inflammation [3].

Vitamin D receptors (VDR) are found ubiquitously throughout the body and most tissues and many cells possess the enzymatic mechanism to convert the primary circulating form of vitamin D, 25 hydroxyvitamin D₂ (calcidiol) into the active form 1,25 dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) which acts through a nuclear receptor to carry out its many functions, related to mineral metabolism and several noncalcemic actions [4]. Local calcitriol production depends on level of circulating 25(OH) D, which is the barometer for vitamin D status. Patients with CKD in all stages have a high prevalence of hypovitaminosis D [5,6], and there is preliminary evidence from observational studies suggesting beneficial cardiovascular effects of vitamin D therapy in uremia [7,8]. The reasons for these associations are largely unknown and may be related to the impact of the lack of VDR activation in the cardiovascular system.

From the cardiovascular viewpoint, hypovitaminosis D appears to predispose hypertension, left ventricular hypertrophy, congestive heart failure, and chronic vascular inflammation [9]. First, a state of systemic inflammation, commonly assessed by serum C-reactive protein levels is observed in approximately 40-50% of patients in ESRD and associations between inflammation and cardiovascular mortality are well documented in medical renal literature [10]. Biomarkers of inflammation are considered today important tools to monitor cardiovascular risk. The interplay between vitamin D and systemic inflammation is observed in experimental models, in which cytokine production may be related to vitamin D action upon monocytes and macrophages, modulating the immunological system, and thus determining a more anti-inflammatory profile of cytokine network [11,12].

Second, left ventricular (LV) hypertrophy (LVH) is the most frequent cardiac alteration in chronic kidney disease patients [13], although LVH in uremia has been

described as a complex myocardiorpathy with peculiar causes and consequences in the myocardial structure that include fibrosis, apoptosis and capillary degeneration. The pathogenesis of LVH has been extensively studied in uremia and although risk factors such as fluid overload, hypertension and anemia are among the most important, alone these factors cannot fully explain the changes observed in the uremic myocardium. Hypovitaminosis D is an important candidate, since acts as a negative endocrine regulator of rennin-angiotensin synthesis, which induces not only hypertrophy, but also inflammatory changes in the myocardium that may lead to cardiac fibrosis [14,15].

Until recently, traditional guidelines recommend measuring 25(OH)D levels in CKD stages 3 and 4 only if iPTH levels were elevated, and no guidelines were given for measuring hypovitaminosis D in dialysis CKD patients, particularly in patients presenting low PTH levels [16]. Although there has been a recent recommendation to monitor and treat hypovitaminosis D in CKD despite of signs of hyperparathyroidism, this recommendation does not find support in clinical studies until the present [17]. We hypothesize that HD patients may present a more pronounced inflammatory response and uremic cardiomyopathy, even in the presence of low PTH levels. Thus, the aim of this study was to identify hypovitaminosis D in hemodialysis patients with low iPTH levels and to analyze its association with systemic inflammation and echocardiographic parameters.

Material and Methods

The study population consisted of 384 patients followed in four dialysis units under the same management and clinical protocols. All adult patients with iPTH <300 pg/ml, no previous history of cardiovascular disease, including coronary artery disease, vascular peripheral disease and chronic heart failure were eligible for inclusion. Patients presenting systemic inflammatory, acute or chronic infectious conditions, including malignancy were excluded from the study, that was carried during the months of April, May and June, 2009 (late fall and winter) in Curitiba, Brazil. All patients were submitted to four hour, three times weekly hemodialysis sessions, with polysulfone membranes and bicarbonate dialysate. Dialysis dose was delivered to achieve a Kt/V above 1.2. Hemoglobin levels were monitored to achieve K/DOQI recommended parameters. None of the patients were

receiving vitamin D therapy for at least one year or were naïve to vitamin D supplementation. All patients except one received anti-hypertensive therapy (55% angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker, 50% calcium channel blockers). Sevelamer (34%) or calcium carbonate (66%) was used as phosphate binders. Blood pressure was evaluated immediately before all midweek hemodialysis sessions (average of 4 measurements) on the month of biochemical and echocardiographic analysis. All patients were submitted to a standardized study protocol, previously approved by the ethics committee of our institution. All patients signed an informed consent before entering the study.

Blood Chemistries

All blood samples in our study were obtained immediately before the middle week dialysis session, on average fifteen days before the echocardiographic analysis, and included determination of serum albumin, hemoglobin, alkaline phosphatase, serum high-sensitive C-reactive protein, serum phosphate and calcium. Interleukin-6 (IL-6) was measured by the ELISA technique and hs-CRP by nephelometry [3]. Inflammation was defined when C-reactive protein was > 3mg/l (following the American Heart Association to define patients at high risk of CVD). Serum parathormone (iPTH 1-84) was measured by RIA (normal levels range 12-65 pg/ml).

Since the major circulating metabolite of vitamin D is 25(OH)D, levels of this substance were used to determine adequacy of vitamin D stores. Serum 25(OH)D was determined by chemiluminiscence method DiaSorin LIAISON 25OH Vitamin D assay [18], with an intraassay and interassay coefficients of variability of, on average, 4% and 6% respectively [19]. 1,25 Dihydroxyvitamin D levels were determined by radioimmunoassay (1,25 –Dihydroxyvitamin D RIA KIT; DiaSorin). Hypovitaminosis D was defined when 25(OH)D levels were < 30 ng/ml (deficiency < 20 ng/ml and insufficiency when 21-29 ng/ml). Levels $\geq 30 - 60$ ng/ml was defined as normal [4]. Levels of 1, 25 Dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) was considered normal when $\geq 15, 8$ pg/ml and deficient when < 15, 8 pg/ml.

Echocardiographic Analysis

Echocardiograms were performed on the interdialytic day, midweek, between 8 a.m. and 1 p.m., as previously recommended [20]. The same experienced cardiologist (S.H.B.) performed all examinations using a commercially available ultrasound system (Envisor CD Phillips Ultrasound) equipped with a 2.5 MHz transducer. According to the Penn convention [21] linear measurements were obtained from M-mode calculations. The LV mass was calculated [22] and indexed by height in meters at the power of 2.7 ($\text{height}^{2.7}$), diagnosing LVH when $> 51 \text{ g/height}^{2.7}$ [22]. The combination of LV mass index and relative wall thickness ($2 \times \text{mean wall thickness} / \text{LV diastolic diameter}$) defined four LV geometric *patterns*: normal *geometry*, *concentric* remodeling, eccentric LV hypertrophy and concentric LV hypertrophy. Relative wall thickness reference cutoff value 0.45 [23,24] separated eccentric (below) from concentric (above) LV hypertrophy. Concentric remodeling was defined by normal LV mass plus an increased relative wall thickness. Ejection fraction was calculated by Simpson's method and Doppler mitral flow velocities were recorded from the apical four-chamber view, as recommended by the American Society of Echocardiography [23].

Peak early (E) and atrial (A) transmitral velocities, E/A ratio, and deceleration time of early diastolic filling (DT) were measured. TDI of annular mitral velocities were obtained with a small (2 mm) sample volume placed sequentially at the septal and lateral junction of the LV wall with the mitral annulus [25]. Early (E') and late (A') diastolic mitral annulus velocities, E'/A' ratio, and E/E' ratio displayed in our study represent the mean value between the two sites. All velocities and intervals were averaged over three cardiac cycles. Diastolic dysfunction was defined by: (1) $E/A < 1$; (2) $E/A > 2$; or (3) E/A between 1 and 2 with concomitant $E/E' > 10$. Left atrial volume was determined through two-dimensional biplane Simpson's method [24]. Measurements were done in end systole, and indexed both to BSA (LAVi-BSA) and $\text{height}^{2.7}$ ($\text{LAVi- height}^{2.7}$) [26]. Normal LAVi-BSA has been determined to be $22 \pm 6 \text{ ml/m}^2$, however a cutoff value of 32 ml/m^2 was indicative of major cardiovascular risk [27].

Statistical Analyses

Patients with vitamin D deficiency and insufficiency, based on 25 hydroxyvitamin D levels, were studied in the same group and compared with patients with vitamin D normal levels. All tests were performed using JMP Windows 8.0 (SAS Institute Inc USA). Data are expressed as means $\pm$ SD or median, depending on the distribution. Univariate Pearson correlation coefficients were used to assess the relationship among biochemical parameters. Proportions were compared by ChiSquare test. To compare means in two different groups we used the Student's t-test or the Mann-Whitney test. The Kappa coefficient test was used to assess agreement between 2 continuous variables. Multivariate analysis was performed with the objective of evaluating the impact of hypovitaminosis D on echocardiographic variables. We considered a p value ≤ 0.05 as statistically significant.

Results

Patients Characteristics

The baseline clinical and biochemical characteristics of our patients are reported on Table 1. Out of the original population, sixty-one patients fulfilled the inclusion criteria. These patients were on hemodialysis for at least 3 months (median 23; range 3-50 months) had as primary kidney disease hypertension (36%), diabetes mellitus (31%), chronic glomerulonephritis (19%), polycystic kidney disease (6%) and other causes (4%). There were forty six patients with hypovitaminosis D and fifteen (15) patients with vitamin D normal levels.

When we compared patients with and without hypovitaminosis D (Table 1), there were no differences in mean age, time on dialysis, prevalence of hypertension (95% in each group) and hemoglobin levels (11.8 ± 1.5 vs. 12.1 ± 2.0 g/dl). Additionally, there were no differences in serum levels of calcium (9.1 ± 0.7 vs. 9.4 ± 0.7 mg/dl), phosphorus (4.6 ± 1.1 vs. 4.7 ± 1.8), alkaline phosphatase (81.4 ± 32.3 vs. 67.8 ± 24.4 UI/L), intact PTH (134 ± 76 vs. 141 ± 84 pg/ml) and 1,25(OH)D levels (21.8 ± 10.7 vs. 23.0 ± 16.6 pg/ml; p = NS); however, there was a significant difference in 25(OH)D mean levels (17.8 ± 6.2 vs. 40.7 ± 6.2 ng/ml; p < 0.001) and in the prevalence of diabetes (41% vs. 13%; p < 0.05). In addition, there were no statistical differences on systolic blood pressure mean levels,

prevalence of angiotensin receptor blocker and angiotensin converting enzyme prescription and number of anti-hypertensive drugs in use in each group analyzed. Diastolic blood pressure mean levels were, additionally, higher in the normal vitamin D group ($p= 0.03$; Table 1).

Serum 25(OH) D and 1,25(OH)₂ D₃ did not correlate (overall agreement cases 41%, Kappa coefficient < 0.4) and serum 25(OH)D₃ was below the recommended sufficiency values in 75% of our hemodialysis patients which was more frequently observed in diabetics and females. Fourteen patients were classified as insufficient for vitamin D “status” and thirty-two patients had vitamin D deficiency (levels < 20 ng/ml). No correlation was found between vitamin D levels and iPTH, calcium and phosphate levels. In addition, no correlation was observed between 25(OH) D levels and body mass index.

Inflammation Biomarkers and Vitamin D “Status”

Systemic inflammation based on high-sensitivity CRP > 3 mg/l was observed in 67% of our population (41 patients, 20 men and 21 women). The proportion of inflamed (CRP > 3 mg/L) patients among those with 25(OH)D₃ deficit was higher (73%) when compared to 25(OH)D repleted patients (43%, ChiSquare 3,9; $p < 0.05$; figure 1). Accordingly, there was a positive correlation between albumin and 25(OH) D in plasma ($r = 0.34$; $p = 0.007$). Although there was a strong correlation between CRP and IL- 6 ($r = 0.71$; $p < 0.001$), their levels did not correlate to 25(OH) D. When we compared patients with normal 1,25 (OH)₂ D₃ levels to patients with 1,25 (OH)₂ D₃ deficit, we did not observe any statistically significant difference in hs-CRP (1.7 ± 4.9 vs 3.4 ± 6.0 mg/L; $p = \text{NS}$) and interleukin-6: 9.14 ± 7.13 vs. 10.21 ± 7.02 pg/ml, $p = \text{NS}$), but there was a significant difference on albumin levels (4.3 ± 0.3 vs 3.9 ± 0.4 g/dl; $p < 0.01$)

Echocardiographic parameters and vitamin D “Status”

LVH was observed in 84% of the study sample, systolic dysfunction in 16%, diastolic dysfunction in 68% and valvular calcification in 20% (Table 2). Patients with hypovitaminosis D presented lower left ventricular (LV) diastolic (49.8 ± 6.2 mm vs. 54.7 ± 5.8 mm; $p=0.013$) and systolic (31.9 ± 5.7 mm vs. 36.8 ± 7.2 mm; $p=0.012$) diameters as well as higher relative wall thickness (0.48 ± 0.11 vs. 0.42 ± 0.10 ; $p =0.05$) compared to patients with normal levels of 25(OH) D (figures 2 and 3). There were no differences

regarding 25(OH) D deficit in patients with or without systolic dysfunction, diastolic dysfunction and valvular calcification. Finally, there was no association between left ventricular mass index and 25(OH) D status (table 2).

After adjustment for age and diabetes, the presence of hypovitaminosis D still associated with lower LV systolic diameter ($p = 0.003$) and with relative wall thickness ($p=0.06$), although the latter was not statistically significant. The same echocardiographic parameters studied did not correlate to 1,25 (OH)₂D₃ levels, when we compared patients with 1,25 (OH)₂D₃ deficit to those with normal levels.

Discussion

Vitamin D deficiency has recently emerged as a cardiovascular risk factor in chronic kidney disease by mechanisms that are not fully understood, but that may involve inadequate VDR activation on cardiovascular tissue [28,29] and in the immune system. The main results of our study indicate that hypovitaminosis D may be related to more pronounced systemic inflammation and to left ventricular concentric geometric pattern in a selected group of hemodialysis patients with low PTHi levels and no previous history of cardiovascular disease.

According to several studies performed in CKD patients, both those on dialysis (including the present study) and non-dialysis patients, there is a very high prevalence of hypovitaminosis D [5,6,30] and our findings corroborate with those. This high prevalence can be explained in part by the presence of risk factors for vitamin D deficiency among dialysis patients such as decreased appetite, dietary restrictions, and decreased sunlight exposure. We observed a high prevalence of hypovitaminosis D among female gender when compared to males, which was observed by others [5]. There is no definitive explanation for this finding, although hormonal differences may be implicated. No study until the present have addressed this issue focusing in the population low PTH levels, a population that is not routinely screened for hypovitaminosis D according to traditional guidelines [16]. Only recent guidelines [17] recommend the measurement of 25(OH) D levels in CKD stage 3-5 and dialysis patients, independently of iPTH levels, and replacement with Ergocalciferol or cholecalciferol in those who present hypovitaminosis D.

It is important to point out that there are no consistent background information supporting the need for screening of hypovitaminosis D in the dialysis population with low PTH and its association with asymptomatic cardiovascular disease and inflammation. Our results support that recommendation.

We observed not only a high prevalence of hypovitaminosis D, but also an association between inflammation and vitamin D deficiency in hemodialysis patients. In our study we found a positive correlation between 25(OH)D levels and serum albumin, which was in accordance to previous findings [5]. Additionally, we observed a significant association between hypovitaminosis D and the prevalence of high CRP, reinforcing the association of vitamin D deficit with systemic inflammation in hemodialysis patients. Systemic inflammation is frequently observed in dialysis patients and this abnormality is a significant predictor of death in this population [10]. Although many factors are responsible for this state of inflammation in the dialysis population, hypovitaminosis D represents an unrecognized (and potentially reversible) factor playing a role in the generation of this inflammatory state. Indeed, some intriguing connections between systemic inflammation and vitamin D deficiency emerged from experimental studies, in which vitamin D could potentially generate a better profile of cytokine network, reducing the expression of such biomarkers as IL-6, IL-1 and IFN-gamma and promote up-regulation of the anti-inflammatory cytokine IL-10 [11,12,31]. The association between hypovitaminosis D and inflammation observed in the present study may indicate that the correction of this disturbance may be an anti-inflammatory therapy, with potential benefits in the immune and cardiovascular system. This hypothesis needs to be tested in intervention studies.

From the myocardial point of view, left ventricular hypertrophy is the most frequent abnormality observed in CKD patients and is associated with high mortality [13]. Although LVH has been traditionally linked to myocardial hypertrophy (i.e. due to hypertension), in uremia it has been described as a complex myocardiopathy with peculiar causes and consequences in the myocardial structure that include fibrosis, apoptosis and capillary degeneration leading to remodeling. Some studies evaluated the long-term evolution of cardiomyopathy in peritoneal dialysis patients [32] and in hemodialysis patients [33] and found that left ventricular mass increased during long-term follow up, but mass-to-volume ratios increased more significantly, suggesting that progressive wall thickening was the

primary evolutionary pattern. The common association between concentric hypertrophy and myocardial fibrosis as a consequence of pressure load has been proposed in the uremic population [34].

Myocardial disease in uremia may be related to vitamin D deficiency, as observed in some animal models, by increasing myocardial collagen content and indirectly through calcium, altering myosin protein expression, inducing impaired cardiac contractility [15]. Vitamin D plays a role in cardiac cell contraction, proliferation, differentiation, and furthermore it may play a role in the maintenance of vascular tone and cardiac output [35]. Decreased VDR activity increased renin levels and blood pressure and has caused left ventricular hypertrophy in experimental models, which will undergo inflammatory changes mediated by angiotensin that will induce fibrosis as a result of the inflammatory process [14,35].

Left ventricular remodeling describes the process by which the heart changes its size, geometry and function over time [24]. In HD patients with no symptomatic cardiac disease, the development of a progressive concentric left ventricular geometric pattern was common and not consistently related to traditional risk factors including arterial hypertension and anemia [36]. This observation points to the fact that nontraditional cardiovascular risk factors, such as hypovitaminosis D, could play a role in the development of concentric left ventricle hypertrophy. In our study we observed reduced LV dimensions and increased relative wall thickness in patients with hypovitaminosis D, findings that are related to an altered concentric geometric pattern of the left ventricle (which includes concentric remodeling and concentric hypertrophy). The fact that patients with hypovitaminosis D present a distinct geometric echocardiographic pattern points to the fact that this differences may be due to the lack of activation of cardiac VDR. Interestingly, patients with and without hypovitaminosis D presented similar prevalence of co-morbidities (including hypertension), hemoglobin and concomitant treatment. Moreover, the echocardiographic abnormalities observed were still present after the adjustment for age and diabetes. Based on these findings and the strict selection criteria (low PTH and no history of CVD), we suggest that the echocardiographic findings of a distinct geometric pattern in patients with hypovitaminosis D may be related to an early

stage of uremic myocardiopathy, for which hypovitaminosis D potentially may play a pivotal role.

Intervention studies corroborate our hypothesis that hypovitaminosis D is involved with myocardial consequences. In CKD patients with high PTH levels, treatment with a vitamin D analogue resulted in regression of myocardial hypertrophy and improvement in cardiac systolic and diastolic function [37]. More recently, in a study of hemodialysis patients (including those receiving activated vitamin D and with previous cardiomyopathy) cholecalciferol supplementation in vitamin D deficient hemodialysis patients resulted in attenuation of inflammation and reduced left ventricular mass, suggesting improvements on specific markers of cardiovascular risk in CKD [38].

In summary, patients with hypovitaminosis D present more pronounced inflammation and signs of left ventricular concentric remodeling, even in hemodialysis patients with low PTHi levels and with no symptomatic cardiovascular disease. We hypothesize that, due to its pathogenic potential and based on our preliminary results, hypovitaminosis D (independent of PTH) may play a role in the progression of the structural changes of the heart in CKD patients. Hypovitaminosis D screening and repletion should also be considered in hemodialysis patients with normal and low PTH levels, aiming to reduce cardiovascular complications.

Table 1. Baseline clinical and biochemical characteristics of the study population.

<i>Variables</i>	<i>Entire population N = 61</i>	<i>VIT D Deficit N = 46</i>	<i>VIT D Normal N = 15</i>	<i>P value*</i>
Age (years)	56 ± 15	56.6 ± 15.6	54.2 ± 13.6	0.59
Male Sex (%)	52	39	73	0.03
Caucasian (%)	93	91	100	0.56
Mean time in Hemodialysis (months)	19	17	24	0.29
Diabetic (%)	31	41%	13%	< 0.05
Systolic blood pressure (mmHg)	136 ± 16	140 ± 12	135 ± 17	0.33
Diastolic blood pressure (mmHg)	83 ± 7	81 ± 7	86 ± 5	0.03
Body Mass Index (Kg/m ²)	23.5 ± 4.0	23.6 ± 4.0	23.3 ± 4.3	0.82
Hemoglobin (g/dl)	12.2 ± 3.4	11.8 ± 1.5	12.1 ± 2.0	0.50
Angiotensin receptor blocker	17%	15%	27%	0.43
A C Enzyme inhibitor	37%	43%	20%	0.13
Number of anti-hypertensive drugs	1.50 ± 0.94	1.50 ± 0.8	1.53 ± 1.1	0.81
<i>Mineral Metabolism Parameters</i>				
Serum Calcium (mg/dl)	9.2 ± 0.7	9.1 ± 0.7	9.4 ± 0.7	0.15
Serum Phosphate (mg/dl)	4.9 ± 1.4	4.6 ± 1.1	4.7 ± 1.8	0.76
PTH (pg/ml)	139 ± 82	134 ± 76	141 ± 84	0.78
Alkaline Phosphatase (UI/L)	78 ± 30	81.4 ± 32.3	67.8 ± 24.4	0.11
25 hydroxyvitamin D ₃ (ng/ml)	23.4 ± 11.7	17.8 ± 6.2	40.7 ± 6.2	< 0.001
1,25 dihydroxyvitamin D ₃ (pg/ml)	22.1 ± 12.3	21.8 ± 10.7	23.0 ± 16.6	0.74
<i>Inflammatory Markers</i>				
Serum Albumin (g/dl)	4.23 ± 0.47	4.1 ± 0.5	4.3 ± 0.3	0.14
High-sensitivity CRP (mg/l)	0.53 (0.05 – 29.6)	0.61(0.05 - 29.6)	0.29 (0.06 – 15.5)	0.13
Interleukin-6 (pg/ml)	9.48 ± 7.0	9.23 ± 6.95	9.24 ± 7.33	0.95

Data expressed as means and ± DP or median (range)

* p values between VIT D Deficit and VIT D Normal groups

Table 2. Echocardiographic parameters evaluated in the study population.

Variables	<i>Entire Population</i> <i>N = 61</i>	<i>VIT D Deficit</i> <i>N = 46</i>	<i>VIT D Normal</i> <i>N = 15</i>	<i>P value*</i>
Systolic Dysfunction (%)	16	11	29	0.195
Diastolic Dysfunction (%)	68	74	64	0.505
Relative wall thickness	0.46 ± 0.10	0.48 ± 0.11	0.42 ± 0.10	0.050
Systolic left diameter (mm)	33.2 ± 6.3	31.9 ± 5.7	36.8 ± 5.8	0.013
Diastolic left diameter (mm)	50.9 ± 6.3	49.8 ± 6.2	54.7 ± 7.2	0.012
Left ventricular hypertrophy (%)	84	84	86	1.0
Valvular calcification (%)	20	20	14	1.0
Left ventricular mass (g/m ²)	172 ± 74	167 ± 61	177 ± 57	0.590

Data expressed as means and ± DP;

* p values between VIT D Deficit and VIT D Normal groups.

Figure1. Proportion of inflammed patients (CRP > 3 mg / L) among patients with and without 25(OH) D3 deficit .

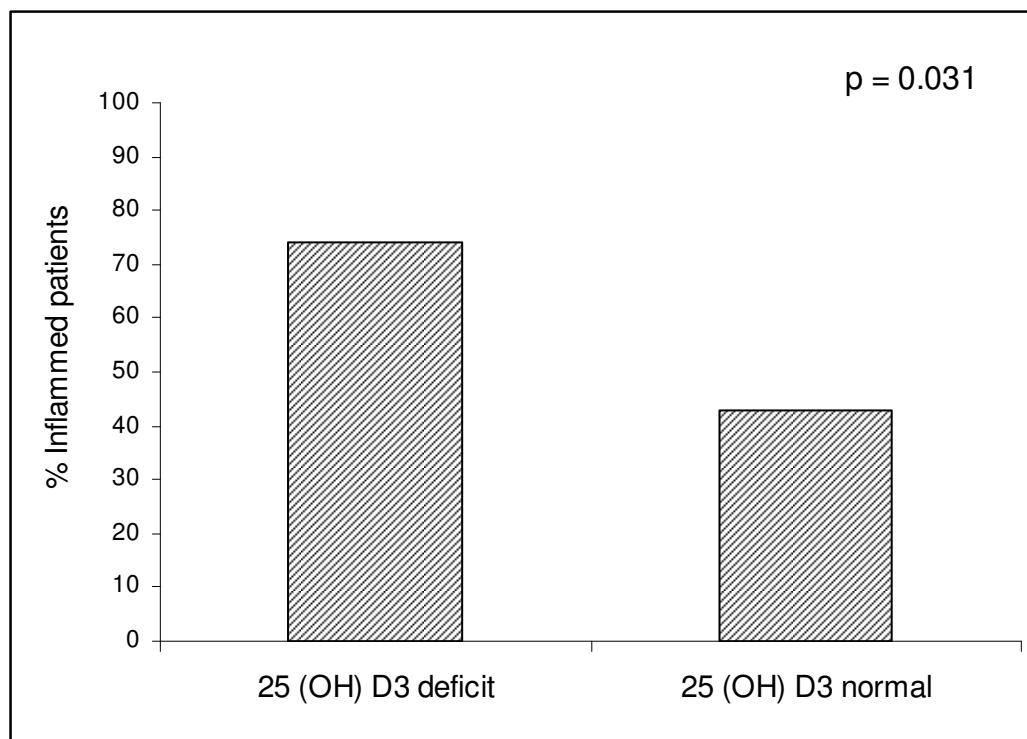


Figure 2. Systolic (SLVD) and Diastolic (DLVD) left ventricular diameters (mm) in patients with and without 25(OH) D₃ deficit.

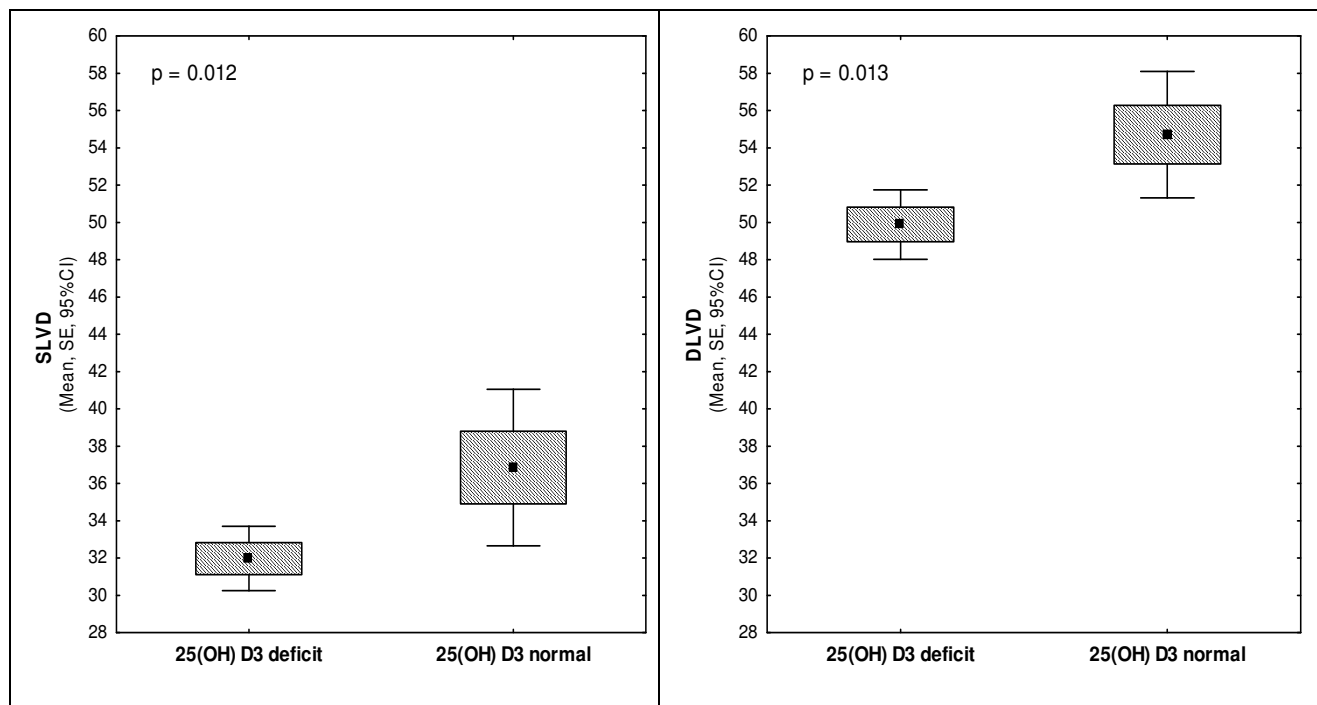
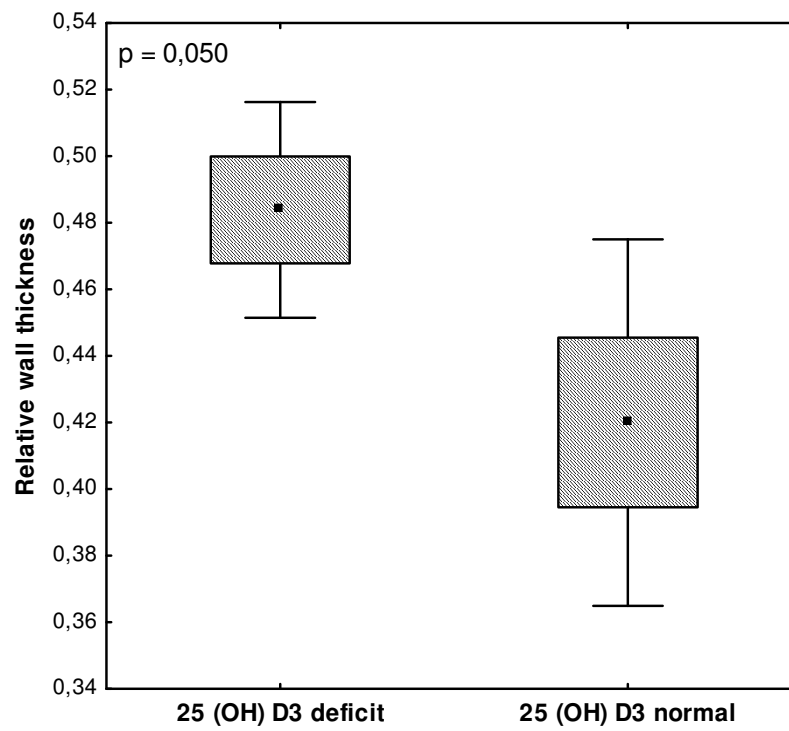


Figure 3. Relative wall thickness in patients with and without vitamin D deficit.



References:

- 1 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-119.
- 2 Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-2218.
- 3 Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Lindholm B: Serum albumin, c-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with esrd. *Am J Kidney Dis* 2006;47:139-148.
- 4 Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
- 5 Del Valle E, Negri AL, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta JR: Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int* 2007;11:315-321.
- 6 Mucsi I, Almasi C, Deak G, Marton A, Ambrus C, Berta K, Lakatos P, Szabo A, Horvath C: Serum 25(OH)-vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 2005;64:288-294.
- 7 Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Camargo CA, Jr., Thadhani R: Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: A historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-1125.
- 8 Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, Johnson HK, Zager PG: Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006;70:1858-1865.
- 9 Zittermann A: Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:39-48.
- 10 Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P: Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1684-1688.
- 11 Cohen-Lahav M, Douvdevani A, Chaimovitz C, Shany S: The anti-inflammatory activity of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in macrophages. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:558-562.
- 12 Panichi V, De Pietro S, Andreini B, Bianchi AM, Migliori M, Taccola D, Giovannini L, Tetta C, Palla R: Calcitriol modulates in vivo and in vitro cytokine production: A role for intracellular calcium. *Kidney Int* 1998;54:1463-1469.
- 13 Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-192.
- 14 Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-238.
- 15 Achinger SG, Ayus JC: The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function. *Kidney Int Suppl* 2005:S37-42.
- 16 K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.

- 17 Kdigo clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (ckd-mbd). *Kidney Int Suppl* 2009;S1-130.
- 18 Hollis BW: Editorial: The determination of circulating 25-hydroxyvitamin d: No easy task. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3149-3151.
- 19 Zerwekh JE: Blood biomarkers of vitamin d status. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1087S-1091S.
- 20 Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE: Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996;49:1428-1434.
- 21 Devereux RB, Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618.
- 22 de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH: Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: Assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251-1260.
- 23 Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA: Recommendations for quantification of doppler echocardiography: A report from the doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the american society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-184.
- 24 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ: 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, a branch of the european society of cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.
- 25 Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, Kim HC: Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:927-931.
- 26 Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM: Left atrial volume as an index of left atrial size: A population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1036-1043.
- 27 Barberato SH, Pecoits Filho R: Prognostic value of left atrial volume index in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:643-650.
- 28 Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF: Vitamin d deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1949-1956.
- 29 Andress DL: Vitamin d in chronic kidney disease: A systemic role for selective vitamin d receptor activation. *Kidney Int* 2006;69:33-43.
- 30 LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, Graves KL, Moe SM: Prevalence of calcidiol deficiency in ckd: A cross-sectional study across latitudes in the united states. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1026-1033.
- 31 Takahashi K, Horiuchi H, Ohta T, Komoriya K, Ohmori H, Kamimura T: 1 alpha,25-dihydroxyvitamin d3 suppresses interleukin-1beta-induced interleukin-8

production in human whole blood: An involvement of erythrocytes in the inhibition. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2002;24:1-15.

32 Huting J, Alpert MA: Course of left ventricular diastolic dysfunction in end-stage renal disease on long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1993;39:81-87.

33 Covic A, Goldsmith DJ, Georgescu G, Venning MC, Ackrill P: Echocardiographic findings in long-term, long-hour hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1996;45:104-110.

34 London GM: Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 1:29-36.

35 Valdivielso JM, Ayus JC: Role of vitamin d receptor activators on cardiovascular risk. *Kidney Int Suppl* 2008:S44-49.

36 Foley RN, Curtis BM, Randell EW, Parfrey PS: Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. *Clin J Am Soc Nephrol*

37 Lemmila S, Saha H, Virtanen V, Ala-Houhala I, Pasternack A: Effect of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998;18:404-410.

38 Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires I, Amaral T, Gil C, Cortez J, Ferreira A: Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: Effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol*;5:905-911.

4. CONCLUSÕES

- A prevalência de hipovitaminose D em pacientes de hemodiálise que apresentam níveis baixos de paratormônio é bastante significativa e este padrão foi mais prevalente entre mulheres e diabéticos, em acordo com outros dados de literatura já previamente publicados;
- Não observamos correlações entre os níveis séricos de $25(\text{OH})\text{D}_3$ e os demais marcadores do metabolismo mineral; $25(\text{OH})\text{D}_3$ e $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ também não apresentaram uma boa correlação entre si;
- Essa população de pacientes em hemodiálise, mesmo livre de eventos cardiovasculares prévios, se apresenta com numerosas modificações miocárdicas estruturais e elevada prevalência de inflamação sistêmica;
- Entre os pacientes portadores de hipovitaminose D a prevalência de inflamação sistêmica avaliada por biomarcadores tradicionais é muito mais significativa que a prevalência de inflamação entre pacientes que apresentam níveis normais de vitamina D;
- Em nosso estudo, os níveis de PCR estiveram fortemente relacionados aos de $25(\text{OH})\text{D}_3$, assim como os níveis de Albumina sérica; apesar de termos observado uma forte correlação entre PCR e IL-6, os níveis desse último biomarcador e os níveis de $25(\text{OH})\text{D}_3$ não se correlacionaram;
- Os pacientes portadores de hipovitaminose D apresentam, em média, menores dimensões cavitárias e maior espessura relativa de ventrículo esquerdo quando comparados aos pacientes com níveis normais de vitamina D. Esses achados permanecem significativos (clínica ou estatisticamente) mesmo após avaliação por modelo multivariado;

- **Esse padrão ecocardiográfico de remodelamento concêntrico associado à hipovitaminose D pode se constituir numa fase precoce da miocardiopatia urêmica, na qual o déficit de ativação sistêmico de receptores para vitamina D pode exercer papel crucial;**
- **Nossos resultados sugerem um papel potencial para o déficit de ativação sistêmico de receptores para vitamina D na fisiopatologia da doença cardiovascular relacionada à doença renal crônica, por mecanismos independentes aos do metabolismo mineral;**
- **Futuros estudos são necessários para avaliação do impacto do tratamento da hipovitaminose D em marcadores inflamatórios e na miocardiopatia associada ao déficit de vitamina D, especialmente entre pacientes de hemodiálise que apresentam níveis mais baixos de paratormônio.**

5. Considerações Finais e Discussão

Os principais resultados do nosso estudo confirmam algumas informações já previamente observadas na literatura médica, especialmente uma elevada prevalência de hipovitaminose D (99-102) em pacientes portadores de DRC em diferentes estágios e entre aqueles de terapia hemodialítica crônica. Deficiência e insuficiência de vitamina D nessa população de pacientes são anormalidades bioquímicas bastante freqüentes, e que foram vistas em 75% de nossos casos.

Nenhum estudo até o momento, baseado nas informações de que dispomos, estabeleceu como foco de interesse a verificação do déficit de vitamina D e suas possíveis associações com inflamação sistêmica e miocardiopatia em uma população de pacientes portadora de baixos níveis de PTH, já que até recentemente, não existiam recomendações formais de diretrizes internacionais justificando ou sugerindo essa avaliação.

De maneira semelhante a outros estudos, não foram observadas correlações entre níveis séricos de $25(\text{OH})\text{D}_3$ e os níveis séricos das demais variáveis do metabolismo mineral: cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e paratormônio. Também não foram observadas correlações entre os níveis séricos de $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ e os níveis das mesmas variáveis. As relações entre $25(\text{OH})\text{D}_3$ e $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ foram avaliadas através do coeficiente de concordância de Kappa. Para tal análise, classificamos as duas formas da vitamina D como variáveis categóricas. Observamos, dessa maneira, uma baixa taxa de concordância entre as mesmas (coeficiente de concordância de Kappa de 0,4).

Del Valle e colaboradores (99), estudando 84 pacientes em hemodiálise que não estavam recebendo suplementação com vitamina D, observaram uma prevalência de hipovitaminose D da ordem de 76,1%. De forma semelhante aos achados de nosso estudo, não foram observadas relações entre os níveis de vitamina D e níveis séricos de PTH, cálcio e fósforo. Os níveis de vitamina D encontrados foram, em média, maiores entre os homens do que entre as mulheres, e foi observada uma correlação positiva e significativa entre os níveis

séricos de 25(OH)D₃ e os níveis séricos de albumina, de maneira semelhante aos achados de nosso estudo.

Mucsi e colaboradores (100), analisando 69 pacientes em hemodiálise crônica, observaram uma elevada prevalência de deficiência de vitamina D (59% de pacientes com níveis séricos de 25(OH)D₃ < 20 ng/ml) e uma correlação inversa e significativa dos níveis de vitamina D com níveis de PTH, bem como uma correlação positiva dos valores de 25(OH)D₃ com a densidade mineral óssea.

LaClair e colaboradores (101) estudando pacientes portadores de DRC em diferentes estágios de evolução, mas ainda não em tratamento dialítico crônico, determinaram uma prevalência de hipovitaminose D de 71% entre aqueles com moderada perda de função renal e de até 87% entre portadores de estágios avançados de DRC. Níveis mais baixos foram observados, em média, entre as mulheres, assim como níveis mais elevados foram observados entre caucasianos. Correlação inversa com PTH e positiva com cálcio sérico também foi observada.

Gonzalez e colaboradores (102), também estudando pacientes portadores de DRC em diferentes estágios (43 casos) e 103 pacientes em hemodiálise verificaram, entre esses últimos, que a prevalência de déficit de 25(OH)D₃ foi de 97%. Não foi observada correlação entre esses níveis e os níveis séricos de PTH, bem como com os níveis séricos de albumina.

A presença de inflamação sistêmica, avaliada por níveis séricos de proteína C reativa (55) foi observada em 67% de nossos pacientes, os quais apresentaram níveis de proteína C reativa acima de 3 mg/litro. Anormalidades do ventrículo esquerdo, como hipertrofia e disfunção diastólica, também freqüentemente vistos na população em terapia dialítica crônica (16), foram da mesma forma, por nós documentados. Concomitantemente, observamos que o déficit de vitamina D, avaliado por níveis de 25(OH)D₃, além de correlacionar-se com inflamação sistêmica, esteve associado com um padrão ecocardiográfico de remodelamento de ventrículo esquerdo do tipo concêntrico, estudado por ecocardiograma transtorácico.

Embora muitos dos fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular sejam habitualmente vistos na população em diálise crônica, diversos fatores de risco não tradicionais aparecem com real importância no estabelecimento de maior risco cardiovascular nesse segmento populacional, especialmente inflamação sistêmica (51, 53, 55). Dentre os biomarcadores cardiovasculares disponíveis para prática diária e pesquisas clínicas, Interleucina-6 (IL-6) e Proteína C Reativa (PCR) tem se mostrado muito úteis na caracterização e estratificação de risco cardiovascular em pacientes de hemodiálise.

Rao M e cols (53) estudaram 206 pacientes renais crônicos em hemodiálise observaram que os elevados níveis plasmáticos de IL-6 estiveram intimamente associados à comorbidades e à mortalidade cardiovascular. De maneira semelhante, Iseki K e colaboradores (55), seguindo 163 em hemodiálise crônica por cinco anos, observaram que os maiores valores de PCR (> 10 mg/L) estiveram fortemente associados à mortalidade por todas as causas, independentemente de outras possíveis variáveis impactantes em mortalidade, como presença de hipoalbuminemia, idade avançada e diabetes mellitus.

Honda H e colaboradores (51), utilizando como ferramenta de análise os biomarcadores cardiovasculares IL-6, PCR e albumina sérica, acompanharam 173 pacientes desde sua entrada em tratamento dialítico crônico e, após um período médio de observação de 26 meses, concluíram que todos esses marcadores estiveram associados com desnutrição, doença cardiovascular e mortalidade, muito embora os níveis de IL-6 tenham se mostrado mais fortemente relacionados à mortalidade e doença cardiovascular.

Em nosso estudo a presença de hipovitaminose D esteve intimamente relacionada à presença de inflamação sistêmica, que foi avaliada pelos biomarcadores proteína C reativa, Interleucina-6 e por níveis séricos de albumina. A proporção de pacientes apresentando níveis de PCR > 3 mg/L foi significativamente mais alta (73%) no grupo de pacientes portando déficit de 25(OH)D₃ quando comparado com o grupo de pacientes que apresentava níveis normais da vitamina em questão (43%; $p < 0.05$). Adicionalmente, observamos

uma correlação positiva e significativa entre níveis séricos de 25(OH)D₃ e níveis séricos de Albumina ($r = 0.34$; $p = 0.007$). Embora os níveis séricos de Interleucina-6 tenham se correlacionado fortemente com os de proteína C reativa ($r = 0.71$; $p < 0.001$), os níveis séricos de 25 (OH)D₃ não se correlacionaram com os de IL-6.

Diversos ensaios clínicos, modelos animais e estudos experimentais, além de revisões de literatura apresentam os possíveis mecanismos através dos quais a vitamina D e o sistema imune podem interagir. Alguns dos mesmos são a seguir apresentados.

As células T “helper” desempenham papel central em todas as respostas imunológicas dependentes de antígenos específicos e estão diferenciadas em duas subpopulações específicas: Th1 e Th2. As células Th1 são responsáveis pela produção de Interferon gama (INF- γ), Interleucina-2 (IL-2) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), essenciais nas respostas imunes mediadas por células, enquanto as células Th2 são responsáveis pela produção de Interleucina-4 (IL-4) e Interleucina-5 (IL-5), importantes nas respostas imunes mediadas por anticorpos. Tanto as células Th1 quanto Th2 são alvos das ações pleiotrópicas da 1,25(OH)₂D₃. Células T quiescentes CD4⁺ expressam VDR em baixas concentrações, que aumentam em até cinco vezes após sua ativação (127).

Cohen-Lahav M e colaboradores (67) demonstraram em análises “in vitro” que 1,25(OH)₂D₃ reduz a expressão de TNF- α em macrófagos, por inibir a atividade de NFKappa B, um importante fator de transcrição para TNF- α e para outros mediadores inflamatórios. Estes achados sugerem, segundo os autores, que a vitamina D poderia, pelas propriedades observadas, funcionar como um agente antiinflamatório.

Takahashi K e colaboradores (68) também observaram um potencial efeito antiinflamatório de 1,25(OH)₂D₃, verificando um efeito inibitório desta vitamina na produção de Interleucina-8 (IL-8) em cultura de células de sangue humano. Panichi V e colaboradores (69) estudaram os efeitos do calcitriol em um modelo “in vitro”, por incubação de células mononucleares com lipopolisacarídeos em

pacientes portadores de DRC em HD, e observaram que calcitriol inibiu a síntese de TNF- α e de IL-2 beta num padrão dose-dependente, sugerindo um possível papel imunomodulatório da vitamina D.

Zehnder D e colaboradores (72) observaram, em um estudo com 174 pacientes em diferentes estágios de DRC, que os níveis séricos de 1,25(OH) $_2$ D $_3$ estiveram inversamente e significativamente correlacionados com a produção de MCP-1 urinário e com infiltração de macrófagos no tecido renal.

Tan X e colaboradores (73) avaliaram um modelo animal de uropatia obstrutiva e os potenciais efeitos da administração de Paricalcitol (um análogo sintético da vitamina D) nas lesões túbulo-intersticiais renais. Comparado aos controles, a utilização de Paricalcitol significativamente atenuou o processo de fibrose intersticial, reduzindo o volume intersticial e a deposição tecidual de colágeno.

Agarwal R e colaboradores analisaram 220 pacientes portadores de DRC em estágios III e IV de evolução em três estudos clínicos randomizados e controlados por placebo, objetivando analisar a segurança e a eficácia de Paricalcitol na forma oral em reduzir proteinúria, um conhecido marcador de risco cardiovascular. Todos os pacientes apresentavam, também, hiperparatireoidismo secundário. Após um período de tratamento de até 24 semanas, os grupos de pacientes que receberam Paricalcitol apresentaram, em média, significativas reduções de proteinúria, quando comparados a placebo. O abrandamento nos níveis de proteinúria ocorreu de forma independente da utilização concomitante de drogas bloqueadoras de receptores de angiotensina e inibidores da ECA.

Recentemente, Fishbane S (128) estudando 61 pacientes portadores de variados estágios de DRC e com proteinúria > 400 mg/dia observaram, também, que a utilização de Paricalcitol oral reduziu a excreção urinária de proteínas de forma significativa, quando comparado a placebo.

As conclusões finais desses trabalhos citados, realizados tanto em modelos experimentais quanto em seres humanos portadores de DRC em variados estágios de evolução, confirmam a influência em potencial da vitamina D nos tipos

celulares envolvidos no processo de inflamação sistêmica (sistema imune) e sugerem potenciais benefícios (efeitos pleiotrópicos) da utilização de vitamina D ou de seus análogos para atenuação do processo inflamatório intra-renal ou sistêmico.

Após avaliação ecocardiográfica de nossos pacientes, observamos uma elevada prevalência de hipertrofia de ventrículo esquerdo, tanto na população portadora de déficit de vitamina D quanto entre aqueles que se apresentavam com níveis normais dessa vitamina. A alteração ecocardiográfica mais freqüentemente observada foi hipertrofia concêntrica de VE, vista em 59 % dos pacientes, enquanto hipertrofia excêntrica foi observada em 25% dos casos. Os demais casos foram de ecocardiogramas normais (11% dos casos) e três casos de remodelamento de VE sem aumento de massa ventricular (5%). Disfunção diastólica também foi uma anormalidade ecocardiográfica muito observada entre os nossos pacientes (68% dos casos), de forma semelhante a outros estudos publicados (118, 129).

Hipertrofia de ventrículo esquerdo na população em terapia dialítica crônica é a anormalidade cardiovascular mais freqüentemente vista (16) e exibe um potencial prognóstico de adversidade muito significativo. Embora diversos fatores de risco para o desenvolvimento da miocardiopatia relacionada à doença renal crônica já tenham sido muito bem estudados, incluindo os conhecidos fenômenos de pré-carga e pós-carga (14), o impacto cardiovascular dos distúrbios do metabolismo mineral, em especial o papel do déficit de ativação dos receptores de vitamina D no leito cardiocirculatório, vem merecendo especial interesse nos últimos anos (33, 36, 37).

As três lesões que constituem o remodelamento estrutural do miocárdio observado em pacientes portadores de DRC são hipertrofia miocárdica, fibrose intersticial e espessamento intramural de artérias e arteríolas (29, 30). Fibrose miocárdica ocorre como consequência de um excessivo acúmulo de fibras colágenas, especialmente colágeno de tipo I, no interstício e ao redor das artérias e arteríolas intramiocárdicas. O acúmulo desse tecido resulta de um desequilíbrio entre a síntese exagerada por miofibroblastos e degradação reduzida pelas

metaloproteinases (130). Vários fatores desencadeantes podem participar da geração de fibrose miocárdica no paciente portador de DRC. Alguns desses fatores poderiam ser mais importantes em estágios iniciais da doença renal (inflamação, estresse oxidativo e sobrecarga de volume), enquanto outros, como anemia, hiperparatireoidismo e déficit de vitamina D agiriam em fases mais avançadas da DRC (131).

Embora os reais mecanismos responsáveis pela associação entre déficit de vitamina D e doenças cardiovasculares não estejam ainda claramente elucidados, existem evidências de que a ativação sistêmica de receptores para vitamina D pode ser importante para inibir mecanismos fisiopatológicos decorrentes da falta dessa vitamina (37). A vitamina D parece exercer diversos efeitos no crescimento e desenvolvimento do tecido miocárdico (34). Walters M. R. e colaboradores (132) demonstraram que a incorporação de cálcio pelas células dos cardiomiócitos é em parte regulada pela vitamina D, num efeito mediado pelo receptor nuclear dessa vitamina, o que exigiu transcrição e síntese de proteínas. O déficit de vitamina D pode determinar uma mudança no padrão de distribuição das cadeias de miosina no músculo cardíaco, favorecendo a formação de isotipos V1, o que já foi demonstrado ser um fator que determina alteração na contratilidade dos miócitos, em animais de experimentação (133, 134).

O'Connell T. D. e colaboradores (135), estudando cardiomiócitos ventriculares de ratos, observaram que calcitriol deve participar da maturação de células miocárdicas através de um mecanismo que envolve ativação de proteína quinase, bloqueando a maturação das células musculares, mantendo-as em estado imaturo.

Baseado nessas informações parece claro que a vitamina D desempenha um papel importante em vários aspectos da regulação funcional do tecido miocárdico, incluindo aqui regulação dos níveis de cálcio intracelulares, proliferação, diferenciação e maturação dos cardiomiócitos.

Em modelos animais que sofreram “knockout” para receptores de vitamina D, Li Y.C. e colaboradores e Xiang W. e colaboradores (38, 39) verificaram uma

maior estimulação do sistema renina-angiotensina sistêmico e intracardíaco, determinando hipertrofia miocárdica, que foi em parte atenuada com o uso de captopril (39). Esses dados suportam a hipótese de que a vitamina D colabora para adequação da função miocárdica pelo menos em parte através da regulação do sistema renina-angiotensina.

Adicionalmente, em animais de experimentação submetidos a uma dieta rica em sal e que determinou hipertrofia de VE, Bodyak N e colaboradores (40) observaram que a utilização de Paricalcitol determinou uma redução nas anormalidades miocárdicas inicialmente observadas, especialmente regressão de HVE. Mancuso P e colaboradores (41) estudando ratos hipertensos concluíram que a administração de vitamina D foi responsável por determinar significativa redução no conteúdo de colágeno miocárdico e reduzir o diâmetro ventricular esquerdo, quando comparado aos controles.

Estudos observacionais, em especial na população em hemodiálise (107-112), revelaram que a utilização de formas ativadas da vitamina D ou de seus análogos, quando comparado aos pacientes que não receberam nenhuma forma de vitamina D, esteve relacionada a incremento na sobrevida. Essa redução geral na mortalidade esteve particularmente influenciada por redução na mortalidade cardiovascular, por mecanismos independentes da regulação do metabolismo mineral, já que esse abrandamento na mortalidade foi vista mesmos em subgrupos de pacientes com hiperfosfatemia, hipercalcemia e hiperparatireoidismo não adequadamente tratados ou controlados.

Em pacientes de hemodiálise que utilizaram formas ativadas da vitamina D, diversos benefícios cardiovasculares foram observados em alguns estudos, incluindo redução de hipertrofia ventricular esquerda e um melhor desempenho das funções sistólica e diastólica do miocárdio (42-44). Lemmila S e colaboradores (42) observaram, em um número pequeno de pacientes em HD com hiperparatireoidismo secundário, que a administração de calcitriol injetável esteve associada a melhora no desempenho sistólico e diastólico do miocárdio, muito embora essa última função (diastólica) não de maneira significativa.

Kim H W e colaboradores (43), de forma semelhante aos dados de Lemmila S, observaram que em pacientes de HD com hiperparatireoidismo ($PTHi > 450$ pg/ml), a administração de calcitriol injetável se associou a redução na espessura do septo interventricular, redução na espessura da parede posterior do VE e a redução no índice de massa de VE após um período de observação de 15 semanas. Park C W e colaboradores (44) estudando também pacientes de HD com hiperparatireoidismo e hipertrofia de VE observaram atenuação dessa anormalidade miocárdica com a utilização de calcitriol endovenoso. Essa melhora na geometria do miocárdio ocorreu em paralelo ao descenso nos níveis circulantes de renina e angiotensina II, sugerindo, também, uma participação direta da vitamina D ativada na regressão da HVE mediada por mecanismos relacionados ao sistema renina-angiotensina.

Em nosso estudo, particularmente, a presença de hipovitaminose D esteve associada a alterações ecocardiográficas compatíveis com um padrão geométrico de remodelamento concêntrico de ventrículo esquerdo, pelo achado de aumento de espessura relativa de parede de VE, acompanhada de menores dimensões sistólica e diastólica dessa cavidade. Curiosamente, não observamos relação entre o padrão de hipovitaminose D e massa ventricular esquerda, e não pudemos, assim, imputar os freqüentes achados de hipertrofia de VE na população estudada ao déficit de vitamina D que em média foi diagnosticado.

É relevante lembrar que a nossa população estudada se constituía de pacientes que não haviam sofrido eventos cardiovasculares maiores no passado, e que apresentavam, em média, níveis adequados de hemoglobina ($12,2 \pm 3,4$ g/dl), pressão arterial em níveis próximos dos ideais para a população em diálise (pressão arterial sistólica média de 136 ± 16 mmHg e pressão arterial diastólica média de 83 ± 7 mmHg) e uso, em média, de um número pequeno de drogas anti-hipertensivas. De fato, não observamos diferenças entre os grupos quando comparamos nível sérico médio de hemoglobina, valores médios de pressão arterial sistólica, bem como número e tipo de drogas anti-hipertensivas em uso (inibidores da ECA e BRA), variáveis que, classicamente, apresentam impacto no padrão geométrico de VE. Adicionalmente, os níveis médios de pressão arterial

diastólica foram ainda mais baixos entre os pacientes que apresentavam hipovitaminose D. Dessa maneira, nossos achados ecocardiográficos podem sugerir a presença de um padrão de remodelamento concêntrico associado ao déficit de vitamina D por estarmos, eventualmente, diante de um quadro ecocardiográfico que anteceda o de verdadeira hipertrofia concêntrica, ou antes, poderíamos estar observando um quadro mais precoce da miocardiopatia urêmica, no qual o déficit de vitamina D poderia ocupar um papel central. Devido ao caráter transversal de nosso estudo, não podemos nos certificar de que esta afirmação seja inteiramente correta e estudos prospectivos focando padrões ecocardiográficos de hipertrofia ventricular na população portadora de DRC associada a hipovitaminose D devem ser estimulados, objetivando caracterizar melhor o padrão ecocardiográfico por nós observado.

Também de real importância é o fato de que os achados ecocardiográficos relacionados ao déficit de 25 (OH)D₃ estiveram presentes mesmo após os resultados terem sido analisados num modelo multivariado que incluiu a idade e a presença de diabetes mellitus, sugerindo que o déficit de vitamina D pode estar associado a um modelo ecocardiográfico de tipo remodelamento concêntrico.

Por fim, dentre os nossos resultados, destacamos a presença de uma elevada prevalência de déficit de vitamina D entre os pacientes diabéticos de nossa população. A literatura médica apresenta diversos estudos que apontam para uma relação significativa entre o déficit de vitamina D e o risco no desenvolvimento de Diabetes Mellitus e da Síndrome Metabólica (87, 136-138).

Chiu KC e colaboradores (87) observaram, em estudo clínico com 126 pacientes não diabéticos, que os níveis séricos de 25(OH)D₃ estiveram fortemente e positivamente associados com um índice de sensibilidade à insulina e negativamente relacionados com os níveis plasmáticos glicêmicos, após teste oral de tolerância à glicose, sugerindo ação benéfica da vitamina D na sensibilidade à insulina e que o déficit da mesma vitamina pode afetar as funções das células beta pancreáticas. Em outro estudo, avaliando pacientes com déficit de vitamina D e o potencial impacto da correção do mesmo na homeostase glicêmica (139), não

se observou qualquer efeito na glicemia, nas concentrações de insulina e na sensibilidade à insulina.

Diversas relações em potencial entre a presença de déficit de vitamina D e o desenvolvimento de Diabetes Mellitus de tipos I e II já foram observadas e discutidas na literatura (140). A repleção com vitamina D em pacientes diabéticos de tipo II e portadores de hipovitaminose D determinou melhora no controle glicêmico e na secreção de insulina, sugerindo um papel em potencial da vitamina D no desenvolvimento de Diabetes tipo II (136). Estudo observacional em mulheres menopausadas (141) revelou que, em média, os níveis de 25 hidroxivitamina D eram consistentemente mais baixos entre as pacientes diabéticas, assim como a prevalência de deficiência severa (<5 ng/ml) desta vitamina e os valores da ingesta diária de cálcio, não se podendo, contudo, estabelecer relações de causa e efeito nos achados daquele estudo.

Recente meta-análise publicada, relacionando déficit de vitamina D com o desenvolvimento de síndrome metabólica, (137) concluiu que níveis elevados de vitamina D em populações de meia idade e idosos funcionaram como protetores contra o desenvolvimento de doença cardiovascular, Diabetes Mellitus de tipo II e Síndrome Metabólica. Muito embora não se pudesse estabelecer real nexos causal entre ambas, os autores acreditam que intervenções objetivando o tratamento do déficit de vitamina D na população adulta poderiam resultar em benefícios metabólicos e cardiovasculares.

Os achados do nosso estudo sugerem que uma parcela significativa da população em terapia hemodialítica crônica pode estar exposta à hipovitaminose D e aos seus potenciais efeitos deletérios sobre o leito cardiovascular e sistema imune, pela inadequada ativação dos receptores sistêmicos para vitamina D. Até recentemente, o déficit de vitamina D na população em terapia hemodialítica crônica não era formalmente estudado, já que as diretrizes até então vigentes não traziam informações que objetivamente orientassem a sua procura (115). Em 2009 novas diretrizes para o tratamento dos distúrbios do metabolismo mineral e ósseo na doença renal crônica (116) passaram a sugerir que o nível sérico de vitamina D

fosse ativamente verificado em pacientes renais crônicos em estágios 3-5 (e em diálise) da doença renal crônica, independentemente dos níveis de paratormônio, e que este déficit observado deve ser tratado, utilizando-se das mesmas estratégias aceitas para a população geral.

Concluimos que pacientes em hemodiálise portadores de déficit de 25 hidroxivitamina e sem níveis elevados de paratormônio apresentaram mais sinais de inflamação sistêmica e menores dimensões de VE, além de maior espessura relativa de parede dessa cavidade, o que sugere que o déficit de 25 hidroxivitamina D pode estar associado à inflamação sistêmica e com padrão geométrico ecocardiográfico de remodelamento concêntrico de VE. Esses resultados sugerem que déficit de vitamina D pode estar envolvido na doença cardiovascular relacionada à DRC por mecanismos não relacionados ao metabolismo mineral.

Acreditamos, assim como as diretrizes atuais sugerem, que os níveis séricos de vitamina D devam ser ativamente verificados na população em terapia por hemodiálise crônica, mesmo quando os níveis de paratormônio estiverem dentro dos limites recomendados para esta fase de evolução da DRC, objetivando-se redução nas complicações cardiovasculares desse segmento populacional através de adequada suplementação de vitamina D nos casos em que se confirme tal déficit. Estudos clínicos que observem o impacto cardiovascular do tratamento da deficiência de 25 hidroxivitamina D na população em diálise devem ser estimulados e são objeto de crescente interesse na comunidade científica nefrológica.

6. Bibliografia

1. Burden R, Tomson C. Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guidelines. *Clin Med*. 2005 Nov-Dec;5(6):635-42.
2. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*. 2002 May;13(5):1338-49.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
4. Stinghen AE, Bucharles S, Riella MC, Pecoits-Filho R. Immune mechanisms involved in cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2003;29(2):114-20.
5. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Aug;18 Suppl 7:vii2-9.
6. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Jul;11(7):1277-85.
7. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int*. 1996 May;49(5):1428-34.
8. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. 1995 Mar;47(3):884-90.
9. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2000 Jul;58(1):353-62.
10. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: the United States Renal Data System Wave 2 study. *Kidney Int*. 2003 Apr;63(4):1462-7.
11. Harnett JD, Kent GM, Barre PE, Taylor R, Parfrey PS. Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1994 Jan;4(7):1486-90.
12. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Stancanelli B, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int*. 2004 Apr;65(4):1492-8.

13. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996 Mar;27(3):347-54.
14. Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Dec;4 Suppl 1:S79-91.
15. Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal disease: beyond preload and afterload. *Kidney Int.* 2009 Apr;75(8):771-3.
16. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 1:29-36.
17. Gross ML, Ritz E. Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia-beyond coronary heart disease. *Semin Dial.* 2008 Jul-Aug;21(4):308-18.
18. Ozkahya M, Ok E, Cirit M, Aydin S, Akcicek F, Basci A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Jun;13(6):1489-93.
19. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial.* 2003 Mar-Apr;16(2):85-94.
20. London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther.* 1997 Jul;4(3):194-211.
21. Malik J, Tuka V, Mokrejsova M, Holaj R, Tesar V. Mechanisms of chronic heart failure development in end-stage renal disease patients on chronic hemodialysis. *Physiol Res.* 2009;58(5):613-21.
22. Vlahakos DV, Hahalis G, Vassilakos P, Marathias KP, Geroulanos S. Relationship between left ventricular hypertrophy and plasma renin activity in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1997 Nov;8(11):1764-70.
23. Bader M. Molecular interactions of vasoactive systems in cardiovascular damage. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001 Nov;38 Suppl 2:S7-9.
24. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D, Molinari S. Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis.* 1997 Nov;30(5):659-64.
25. London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1997 Jun;51(6):1678-95.
26. Speiser B, Riess CF, Schaper J. The extracellular matrix in human myocardium: Part I: Collagens I, III, IV, and VI. *Cardioscience.* 1991 Dec;2(4):225-32.
27. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol.* 1989 Jun;13(7):1637-52.
28. Rostand SG, Gretes JC, Kirk KA, Rutsky EA, Andreoli TE. Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int.* 1979 Nov;16(5):600-11.

29. Tyralla K, Amann K. Cardiovascular changes in renal failure. *Blood Purif.* 2002;20(5):462-5.
30. Tyralla K, Amann K. Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int Suppl.* 2003 May(84):S80-3.
31. Curtis BM, Parfrey PS. Congestive heart failure in chronic kidney disease: disease-specific mechanisms of systolic and diastolic heart failure and management. *Cardiol Clin.* 2005 Aug;23(3):275-84.
32. Siedlecki AM, Jin X, Muslin AJ. Uremic cardiac hypertrophy is reversed by rapamycin but not by lowering of blood pressure. *Kidney Int.* 2009 Apr;75(8):800-8.
33. Valdivielso JM, Ayus JC. Role of vitamin D receptor activators on cardiovascular risk. *Kidney Int Suppl.* 2008 Dec(111):S44-9.
34. Achinger SG, Ayus JC. The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function. *Kidney Int Suppl.* 2005 Jun(95):S37-42.
35. Levin A. Kidneys, hearts, hormones and immunomodulators: integrated understandings. *Blood Purif.* 2006;24(1):46-50.
36. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int.* 2006 Jan;69(1):33-43.
37. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008 Jun;73(12):1355-63.
38. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002 Jul;110(2):229-38.
39. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, 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.
40. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, Shivalingappa V, Ke Q, Chen YS, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Oct 23;104(43):16810-5.
41. Mancuso P, Rahman A, Hershey SD, Dandu L, Nibbelink KA, Simpson RU. 1,25-Dihydroxyvitamin-D3 treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure-prone (cp/+) rats independent of changes in serum leptin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008 Jun;51(6):559-64.
42. Lemmila S, Saha H, Virtanen V, Ala-Houhala I, Pasternack A. Effect of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol.* 1998;18(5):404-10.
43. Kim HW, Park CW, Shin YS, Kim YS, Shin SJ, Choi EJ, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2006;102(1):c21-9.

44. Park CW, Oh YS, Shin YS, Kim CM, Kim YS, Kim SY, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 1999 Jan;33(1):73-81.
45. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, Somerman MJ, Simpson RU. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol.* 1997 Apr;272(4 Pt 2):H1751-8.
46. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003 Nov;42(5):864-81.
47. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Giovannini L, et al. C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron.* 2002 Aug;91(4):594-600.
48. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jun;41(6):1212-8.
49. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999 Feb;55(2):648-58.
50. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000 Mar;35(3):469-76.
51. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jan;47(1):139-48.
52. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999 May;55(5):1899-911.
53. Rao M, Guo D, Perianayagam MC, Tighiouart H, Jaber BL, Pereira BJ, et al. Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005 Feb;45(2):324-33.
54. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int.* 2001 Feb;59(2):407-14.
55. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Aug;14(8):1956-60.
56. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 8:33-8; discussion 40.

57. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005 Apr;67(4):1216-33.
58. Korevaar JC, van Manen JG, Dekker FW, de Waart DR, Boeschoten EW, Krediet RT. Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Nov;15(11):2916-22.
59. Varaganam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey DJ, Sinnott PJ, et al. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2004 Mar;43(3):502-7.
60. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Zambon A, Pauletto P. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? *J Hypertens.* 2003 Oct;21(10):1787-803.
61. Axelsson J, Rashid Qureshi A, Suliman ME, Honda H, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, et al. Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *Am J Clin Nutr.* 2004 Nov;80(5):1222-9.
62. Kato A, Odamaki M, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002 Mar;61(3):1143-52.
63. Panichi V, Maggiore U, Taccola D, Migliori M, Rizza GM, Consani C, et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 May;19(5):1154-60.
64. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 Dec;57(6):1308-10.
65. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science.* 1983 Sep 16;221(4616):1181-3.
66. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2003 Mar;49(2):277-300.
67. Cohen-Lahav M, Douvdevani A, Chaimovitz C, Shany S. The anti-inflammatory activity of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in macrophages. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):558-62.
68. Takahashi K, Horiuchi H, Ohta T, Komoriya K, Ohmori H, Kamimura T. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses interleukin-1beta-induced interleukin-8 production in human whole blood: an involvement of erythrocytes in the inhibition. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2002 Feb;24(1):1-15.

69. Panichi V, De Pietro S, Andreini B, Bianchi AM, Migliori M, Taccola D, et al. Calcitriol modulates in vivo and in vitro cytokine production: a role for intracellular calcium. *Kidney Int.* 1998 Nov;54(5):1463-9.
70. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. *J Immunol.* 2002 Feb 1;168(3):1181-9.
71. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, Crain C, Savelkoul HF, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med.* 2002 Mar 4;195(5):603-16.
72. Zehnder D, Quinkler M, Eardley KS, Bland R, Lepenies J, Hughes SV, et al. Reduction of the vitamin D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation. *Kidney Int.* 2008 Nov;74(10):1343-53.
73. Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Dec;17(12):3382-93.
74. O'Herrin JK, Hullett DA, Heisey DM, Sollinger HW, Becker BN. A retrospective evaluation of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) and its potential effects on renal allograft function. *Am J Nephrol.* 2002 Sep-Dec;22(5-6):515-20.
75. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 Dec;68(6):2823-8.
76. Xing N, ML LM, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R, Griffin MD. Distinctive dendritic cell modulation by vitamin D(3) and glucocorticoid pathways. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 Sep 27;297(3):645-52.
77. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med.* 2002 Apr;8(4):174-9.
78. Weinreich T, Muller A, Wuthrich RP, Booy C, Binswanger U. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the synthetic vitamin D analogue, KH 1060, modulate the growth of mouse proximal tubular cells. *Kidney Blood Press Res.* 1996;19(6):325-31.
79. Nolan CR. Strategies for improving long-term survival in patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Nov;16 Suppl 2:S120-7.
80. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1945-53.
81. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):2208-18.

82. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-88S.
83. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 Sep;92(1):39-48.
84. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S.
85. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005 Aug;26(5):662-87.
86. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem.* 2003 Feb 1;88(2):327-31.
87. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004 May;79(5):820-5.
88. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005 Jul;289(1):F8-28.
89. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81.
90. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004 Mar;79(3):362-71.
91. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998 Mar 19;338(12):777-83.
92. Terry AH, Sandrock T, Meikle AW. Measurement of 25-hydroxyvitamin D by the Nichols ADVANTAGE, DiaSorin LIAISON, DiaSorin RIA, and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2005 Aug;51(8):1565-6.
93. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):1087S-91S.
94. Hollis BW. Editorial: The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3149-51.
95. Binkley N, Krueger D, Gemar D, Drezner MK. Correlation among 25-hydroxy-vitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1804-8.
96. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jul;84(1):18-28.
97. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr.* 2005 Feb;135(2):317-22.
98. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol.* 2008 Dec 9;52(24):1949-56.

99. Del Valle E, Negri AL, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta JR. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int.* 2007 Jul;11(3):315-21.
100. Mucsi I, Almasi C, Deak G, Marton A, Ambrus C, Berta K, et al. Serum 25(OH)-vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2005 Oct;64(4):288-94.
101. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2005 Jun;45(6):1026-33.
102. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol.* 2004 Sep-Oct;24(5):503-10.
103. Chonchol M, Cigolini M, Targher G. Association between 25-hydroxyvitamin D deficiency and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with mild kidney dysfunction. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jan;23(1):269-74.
104. Shah N, Bernardini J, Piraino B. Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005 Jul-Aug;25(4):362-6.
105. Aloni Y, Shany S, Chaimovitz C. Losses of 25-hydroxyvitamin D in peritoneal fluid: possible mechanism for bone disease in uremic patients treated with chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Miner Electrolyte Metab.* 1983 Mar-Apr;9(2):82-6.
106. Al-Aly Z. Vitamin D as a novel nontraditional risk factor for mortality in hemodialysis patients: the need for randomized trials. *Kidney Int.* 2007 Oct;72(8):909-11.
107. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Emoto M, Tahara H, Koyama H, et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jan;19(1):179-84.
108. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003 Jul 31;349(5):446-56.
109. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Camargo CA, Jr., et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Apr;16(4):1115-25.
110. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int.* 2006 Jul;70(2):351-7.
111. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006 Nov;70(10):1858-65.

112. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006 Aug;70(4):771-80.
113. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2008 Feb 25;168(4):397-403.
114. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005 Nov;46(5):925-32.
115. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
116. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug(113):S1-130.
117. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-9.
118. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995 Jan;47(1):186-92.
119. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977 Apr;55(4):613-8.
120. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Nov 1;20(5):1251-60.
121. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002 Feb;15(2):167-84.
122. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, 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, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Dec;18(12):1440-63.

123. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999 Nov;12(11):927-31.
124. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 19;41(6):1036-43.
125. Barberato SH, Pecoits Filho R. Prognostic value of left atrial volume index in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Jun;88(6):643-50.
126. Foley RN, Curtis BM, Randell EW, Parfrey PS. Left Ventricular Hypertrophy in New Hemodialysis Patients without Symptomatic Cardiac Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. Apr 8.
127. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1717S-20S.
128. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, Dutka P, Ali N, Durie N. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2009 Oct;54(4):647-52.
129. de Almeida EA, de Oliveira EI, Lopes JA, Almeida AG, Lopes MG, Prata MM. Diastolic function in several stages of chronic kidney disease in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a tissue Doppler imaging study. *Kidney Blood Press Res*. 2007;30(4):234-9.
130. Diez J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007 Jul;9(7):546-50.
131. Diez J, Laviades C. [Hypertensive heart disease in the patient with chronic kidney disease]. *Nefrologia*. 2008;28(2):135-42.
132. Walters MR, Ilenchuk TT, Claycomb WC. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ stimulates 45Ca²⁺ uptake by cultured adult rat ventricular cardiac muscle cells. *J Biol Chem*. 1987 Feb 25;262(6):2536-41.
133. O'Connell TD, Weishaar RE, Simpson RU. Regulation of myosin isozyme expression by vitamin D₃ deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the rat heart. *Endocrinology*. 1994 Feb;134(2):899-905.
134. Schwartz K, Lecarpentier Y, Martin JL, Lompre AM, Mercadier JJ, Swynghedauw B. Myosin isoenzymic distribution correlates with speed of myocardial contraction. *J Mol Cell Cardiol*. 1981 Dec;13(12):1071-5.
135. O'Connell TD, Giacherio DA, Jarvis AK, Simpson RU. Inhibition of cardiac myocyte maturation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology*. 1995 Feb;136(2):482-8.
136. Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Mar;10(3):185-97.

137. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. Mar;65(3):225-36.
138. Suzuki A, Kotake M, Ono Y, Kato T, Oda N, Hayakawa N, et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr J*. 2006 Aug;53(4):503-10.
139. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Glucose tolerance and vitamin D: effects of treating vitamin D deficiency. *Nutrition*. 2008 Oct;24(10):950-6.
140. Mathieu C, Gysemans C, Giuliatti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005 Jul;48(7):1247-57.
141. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care*. 2001 Aug;24(8):1496.

7. Anexos

7.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

7.2 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - PUCPR

7.3 Produção Científica Concomitante ao Projeto de Mestrado

7.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu _____,
RG nº _____, estou sendo convidado a participar de um estudo denominado:
“Relação entre níveis séricos de 25-hidroxivitamina D3, achados ecocardiográficos e marcadores inflamatórios em pacientes de hemodiálise sem hiperparatireoidismo secundário”.

Sei que para o avanço da pesquisa a participação de voluntários é de fundamental importância. Caso aceite participar desta pesquisa eu serei submetido à coleta de sangue para análise dos meus níveis de vitamina D, marcadores bioquímicos de inflamação sistêmica e de disfunção endotelial e exame de ecocardiograma transtorácico para adequada avaliação cardiovascular que o trabalho planeja realizar. A coleta da amostra de sangue será feita imediatamente antes de uma de minhas sessões regulares de hemodiálise e sendo assim sei que nenhum dano ocorrerá ao meu organismo com a realização desses exames. O exame de ecocardiograma tem por finalidade avaliar as condições do meu coração e sei que esse exame também não produz nenhum dano ao meu corpo. Eu e minha família receberemos todas as informações necessárias a respeito do andamento do trabalho e de seus resultados. Eu serei monitorado durante todo o período do estudo por exames regulares de rotina, que todos os pacientes renais crônicos realizam, com relação a variáveis clínicas do tratamento hemodialítico, como KT/V (qualidade da diálise oferecida, níveis de pressão arterial, níveis de hematócrito e hemoglobina) e outros parâmetros usados regularmente em meu tratamento habitual. Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome, ou qualquer outro dado confidencial, será mantido em sigilo. A elaboração final dos dados será feita de maneira codificada, respeitando o imperativo ético da confidencialidade.

Estou ciente de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, nem sofrer qualquer dano.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são, Dr. Sérgio Gardano Elias Bucharles, CRM 14292- PR, médico Nefrologista da Santa Casa de Curitiba e do Instituto do Rim do Paraná e o Dr. Roberto Pecoits-Filho, médico Nefrologista da PUC-PR com quem poderei manter contacto pelos telefones: 99658708 – 33119400 e 33226967. Estão garantidas todas as informações que eu queira saber antes, durante e depois do estudo.

O objetivo dos pesquisadores é estabelecer uma correlação direta entre deficiência de vitamina D e alterações cardíacas e de inflamação no meu corpo e poderei me beneficiar

da inclusão neste projeto uma vez que se detectem essas alterações e as mesmas sejam adequadamente identificadas e tratadas.

Li, portanto, este termo, fui orientado quanto ao teor da pesquisa acima mencionada e compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. Concordo, voluntariamente em participar desta pesquisa, sabendo que não receberei nem pagarei nenhum valor econômico por minha participação.

Assinatura do sujeito de pesquisa

Assinatura dos pesquisadores

Curitiba _____ de _____ de 2008.

7.2 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - PUCPR



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
Núcleo de Bioética
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Parecer Nº **0001428/08**

Protocolo CEP Nº **2049**

Título do projeto **Relação entre níveis séricos de 25-hidroxivitamina D3, achados ecocardiográficos, marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial em pacientes de hemodiálise.**

Grupo **III**
Versão **3**

Protocolo CONEP **0319.0.084.000-07**

Pesquisador responsável **Roberto Pecoits Filho**

Instituição

Objetivos

Objetivo geral

- Caracterizar os níveis séricos de vitamina D3 e suas correlações com a função cardiovascular, a inflamação sistêmica e disfunção endotelial em um grupo de pacientes estáveis em hemodiálise.

Objetivos específicos:

- Identificar a prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D em pacientes de hemodiálise;
- Avaliar a função miocárdica destes pacientes através de exame de ecocardiograma transtorácico;
- Mensurar a concentração plasmática de marcadores de inflamação sistêmica e vascular (disfunção endotelial);
- Estabelecer correlações entre níveis séricos de 25-hidroxivitamina D3, disfunção ventricular esquerda e marcadores de disfunção endotelial e inflamatórios em pacientes renais crônicos em terapia hemodialítica.

Comentários

A pesquisa insere-se em estudo transversal, baseado em uma população de aproximadamente cem pacientes em terapia hemodialítica crônica, de quatro centros de terapia renal substitutiva

Considerações

A metodologia foi adequada pelo pesquisador no atendimento de todas as pendências indicadas.

Termo de consentimento livre e esclarecido

Está de acordo com o proposto.

Recomendações

Recomendamos atualizar o cronograma no mês para a realização dos eventos.

Anexar ao protocolo um Termo de Compromisso do orientador, de aceite dos pagamentos de todos os exames através do Adicional de Bancada de Bolsa de produtividade em Pesquisa do CNPQ, em seu poder, para dirimir qualquer dúvida a respeito da pendência anterior apontada no orçamento.



Parecer Nº **0001428/08**

Protocolo CEP Nº **2049**

Título do projeto **Relação entre níveis séricos de 25-hidroxivitamina D3, achados ecocardiográficos, marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial em pacientes de hemodiálise.**

Grupo **III**
Versão **3**

Protocolo CONEP **0319.0.084.000-07**

Pesquisador responsável **Roberto Pecoits Filho**

Instituição

Conclusões

Protocolo Aprovado com recomendações

Devido ao exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR, de acordo com as exigências das Resoluções Nacionais 196/96 e demais relacionadas a pesquisas envolvendo seres humanos, em reunião realizada no dia: **09/04/2008**, manifesta-se por considerar o projeto **Aprovado com recomendações**.

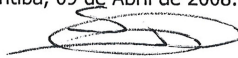
Situação Aprovado com recomendações

Lembramos aos senhores pesquisadores que, no cumprimento da Resolução 196/96, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios anuais sobre o andamento do estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do estudo.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP-PUCPR de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas.

Se a pesquisa, ou parte dela for realizada em outras instituições, cabe ao pesquisador não iniciá-la antes de receber a autorização formal para a sua realização. O documento que autoriza o início da pesquisa deve ser carimbado e assinado pelo responsável da instituição e deve ser mantido em poder do pesquisador responsável, podendo ser requerido por este CEP em qualquer tempo.

Curitiba, 09 de Abril de 2008.


Prof. Dr. Sergio Surugi de Siqueira
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
PUCPR



7.3 Produção Científica Concomitante ao Mestrado

7.3.1) Artigos completos publicados em periódicos e capítulo de livro

- a) **Characteristics and Causes of Immune Dysfunction related to Uremia and Dialysis.** Participei como co-autor do artigo, publicado no periódico **Peritoneal Dialysis International**, 2008.
- b) **Immune Mechanisms Involved in Cardiovascular Complications of Chronic Kidney Disease.** Participei como co-autor do artigo publicado no periódico **Blood Purification**, 2010.
- c) **Efeitos Pleiotrópicos da Vitamina D na Doença Renal Crônica.** Participei como primeiro autor do texto publicado como capítulo de livro **Atualidades em Nefrologia**, Prof. Jenner Cruz, 10ª Edição, 2008.
- e) **Doença Renal Crônica: Mecanismos de Progressão e Abordagem Terapêutica.** Participei como primeiro autor de artigo de revisão publicado no periódico **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 2009.
- f) **Avaliação e Manejo da Doença Cardiovascular em Pacientes com Doença Renal Crônica.** Participei como primeiro autor de artigo de revisão publicado no periódico **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 2010.
- g) **Prevalência e Impacto Prognóstico da Disfunção Diastólica Avançada na Doença Renal Crônica em Hemodiálise.** Participei como co-autor de artigo publicado no periódico **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2010.
- h) **Sevelamer decreases systemic inflammation in Parallel to a Reduction in Endotoxemia.** Participei como co-autor de artigo publicado no periódico **Blood Purification**, 2010.

7.3.2) Artigos completos aguardando publicação:

a) Solução de Cálcio a 2,5 meq/L em pacientes de diálise peritoneal com níveis de PTH inferiores a 150 é eficaz no restabelecimento dos valores de PTH preconizados pelas diretrizes atuais. Participei como co-autor do estudo aceito para publicação no periódico **Jornal Brasileiro de Nefrologia, 2010.**

b) A Gut Feeling on Endotoxemia: Causes and Consequences in Chronic Kidney Disease. Participei como co-autor de artigo de revisão (mini-review) aceito para publicação no periódico **Nephron Clinical Practice, 2010.**

7.3.3) Apresentações em Congressos

- a) **25 Hydroxyvitamin D Deficit is Associated with Systemic Inflammation and Concentric Myocardial Geometric Pattern in Hemodialysis Patients without Secondary Hyperparathyroidism.** Apresentado na forma de pôster durante Congresso Mundial de Nefrologia, Milão, Itália, 2009.
- b) **Deficiência de Vitamina D se associa a Alterações Ecocardiográficas em pacientes de Hemodiálise: Estudo inicial.** Apresentado como Tema Livre Oral durante Congresso Sul Brasileiro de Cardiologia, 2009 e premiado como melhor tema livre – Prêmio Prof. Arnaldo Moura.
- c) **Deficiência de 25 hidroxivitamina D se associa a inflamação sistêmica e hipertrofia miocárdica em pacientes de hemodiálise sem hiperparatireoidismo secundário.** Apresentado como Tema Livre Oral no Congresso da Sociedade Latino-americana de Nefrologia, Cidade do México, 2009.
- d) **Ergocalciferol Corrige Deficiência de Vitamina D e Atenua Inflamação Sistêmica em pacientes de Hemodiálise sem Hiperparatireoidismo.** Apresentado como Tema Livre Oral no III Congresso Sul Brasileiro de Nefrologia, Blumenau, 2009 e premiado como melhor tema livre na área médica.