



U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2015/2016

Henrique Manuel Machado Guedes da Rocha
Endothelial dysfunction in chronic kidney disease

março, 2016

FMUP

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Henrique Manuel Machado Guedes da Rocha
Endothelial dysfunction in chronic kidney disease

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Nefrologia

Tipologia: Monografia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutora Carla Alexandra Ribeiro dos Santos Araújo**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Revista Portuguesa de Cardiologia**

março, 2016

FMUP

Eu, **Henrique Manuel Machado Guedes da Rocha**, abaixo assinado, nº mecanográfico 201003583, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2016

Assinatura conforme cartão de identificação:

Henrique Manuel Rocha

NOME

Henrique Manuel Machado Guedes da Rocha

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

201003583

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Nefrologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Endothelial dysfunction in chronic kidney disease

ORIENTADOR

Doutora Carla Alexandra Ribeiro dos Santos Araújo

COORIENTADOR (se aplicável)

(não aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2016

Assinatura conforme cartão de identificação:

Henrique Manuel Rocha

Aos meu pais,
à minha família,
aos meus amigos,

pelo apoio incondicional.

Endothelial dysfunction in chronic kidney disease

Disfunção endotelial na doença renal crónica

Henrique Manuel Rocha^{a,x}; Carla Santos Araújo, Ph.D.^b

^a Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Portugal.

^b Department of Physiology and Cardiothoracic Surgery, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Portugal

*Author correspondence:

Address: Rua Mário Cal Brandão, 83, Valbom, 4420-499, Gondomar.

E-mail: henriquemmgr@gmail.com

Total word count (excluding abstract and tables): 3767

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a major global health problem affecting over 13% of the adult Western civilization. In CKD patients, cardiovascular (CV) disease is the main cause of morbidity and a more significant cause of death than kidney failure itself. Traditional risk factors do not totally explain this high CV risk, suggesting that other factors may be involved. Endothelial dysfunction (ED) plays an important role in the pro-inflammatory state observed in patients with CKD and seems to be in the basis of CV disease in this population. Although the causative relation is still to be fully determined, it is documented that ED deteriorates with CKD progression, worsens on dialysis and improves with kidney transplantation. Restoring endothelial function in CKD patients seems to reduce CV risk and, therefore, can be aimed therapeutically as a target. Several therapies directed to the endothelium and to the pathophysiologic mechanisms of ED have been proposed so far, but their real impact on CV outcomes is still to be defined. The aim of this work is to review how ED can be assessed in CKD patients, how it affects CV outcome in this population and how it can be directed as a potential therapeutical target.

KEYWORDS

Endothelium, endothelial dysfunction, chronic kidney disease, cardiovascular disease, cardiovascular risk, renal replacement therapy.

RESUMO

A doença renal crónica (DRC) é um sério problema de saúde global que afeta mais de 13% da população adulta dos países ocidentais. Em pacientes com DRC, a patologia cardiovascular (CV) é a principal causa de morbilidade e uma causa de morte mais significativa que a própria falência renal. Os fatores de risco tradicionais não explicam na sua globalidade este risco elevado, sugerindo que outros fatores possam estar envolvidos. A disfunção endotelial (DE) tem um papel importante no estado pró-inflamatório que se verifica nos doentes com DRC e parece ser a base da patologia CV nesta população. Apesar da sua relação causal ainda não estar totalmente determinada, está documentado que a DE deteriora com a progressão da DRC, agrava com a terapêutica dialítica e melhora com o transplante renal. Recuperar a função endotelial nos doentes com DRC parece reduzir o risco CV e, portanto, pode ser encarada como alvo terapêutico. Foram propostas até hoje diversas terapias dirigidas para o endotélio e para os mecanismos fisiopatológicos da DE, mas o seu real impacto a nível CV ainda está por determinar. Este trabalho pretende fazer a revisão de como a DE pode ser avaliada nos doentes com DRC, qual o seu impacto nos resultados CV desta população e como pode ser apontada como potencial alvo terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE

Endotélio, disfunção endotelial, doença renal crónica, doença cardiovascular, risco cardiovascular, terapia de substituição da função renal.

ENDOTHELIAL FUNCTION

The endothelium is the largest organ in the body, consisting of a complex layer of cells lining between the circulating blood and the vascular smooth muscle layer (figure 1). In order to maintain vascular homeostasis, endothelial cells (EC's) are sensitive to mechanical stimuli such as pressure and shear stress, and hormonal stimuli, such as substance P, thrombin and bradykinin¹. These stimuli cause hemodynamic and structural variations, stimulating EC's for the synthesis of paracrine factors that act simultaneously in the vascular lumen and in the blood vessel wall². This dynamic balance is maintained by different factors, including endothelium-dependent relaxing factors (EDRF's) and endothelium-dependent contracting factors (EDCF's)³. EDRF's include nitric oxide (NO), prostacyclin (PGI₂), bradykinin and endothelium-dependent hyperpolarizing factor (EDHF).

Many authors highlight NO as the key factor in vascular dilation (figure 2). NO is produced in the endothelium by the endothelial NO synthase (eNOS) which, together with the inducible NOS and the neuronal NOS, belong to a family of arginine hydroxylases⁴. In the vascular smooth muscle, NO induces a cGMP-mediated vasodilation which is important, for example, for the adaptation of organ perfusion to changes in cardiac output⁵. It also provides a nonadhesive surface for circulating leukocytes, and inhibits vascular smooth muscle proliferation, platelet aggregation and thrombus formation^{2,4}.

NO and the others EDRF's oppose to EDCF's, which include angiotensin II (AT-II), thromboxane A₂ (TxA₂) and endothelin-1 (ET-1). ET-1 binds to G-protein coupled receptors, ETA and ETB. These receptors are located in EC's (ETB) and vascular smooth muscle cells and fibroblasts (ETA and ETB), facilitate a prothrombotic and proatherogenic phenotype and enhance vascular actions of other vasoactive substances, such as AT-II, norepinephrine and serotonin⁴.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Endothelial dysfunction (ED) is characterized by a decreased endothelium-dependent vasodilatation and deficient NO activity in the vascular tissue⁶, as a consequence of decreased NO production and increased NO bio-inactivation by reactive oxygen species⁷. Proinflammatory conditions, oxidative stress, alterations in hemodynamic shear forces and others injurious stimuli may induce phenotypical changes that promote atherogenesis and vasoconstriction². The systemic effects are vast, leading to CV diseases such as atherosclerosis and hypertension, coronary heart disease, erectile dysfunction and renal disease. Therefore, ED has been recognized as a hallmark and a predictor of CV disease³ and an early and important feature of CKD^{8,9}.

ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Considering that endothelial dysfunction leads to atherosclerosis and other CV diseases, evaluation of endothelial function may assume a critical importance in the assessment of CV risk, namely in the CKD population^{2,7}. Generally, different parameters are used in this evaluation: [1] endothelial function and cytokine production; [2] endothelial damage and atherosclerosis and [3] endothelial dysfunction and atherogenesis and thrombogenesis². It is agreed that these three parameters can be noninvasively registered in-vivo, namely by determining endothelial-dependent vasomotion and circulating markers of endothelial function^{4,7}.

Noninvasive tests to determine endothelial-dependent vasomotion include: [1] flow-mediated dilation evaluation by ultrasonography in the brachial artery^{10, 11}[2] applanation tonometry to quantify arterial stiffness^{12, 13} and [3] laser Doppler flowmetry with iontophoresis in skin microcirculation to measure blood flow oscillations related to vasomotion^{14, 15}.

Circulating indicators of ED comprise both products of endothelial activation as well as markers of endothelial damage and repair^{2, 4}. Table 1 includes the molecules that best reflect ED. It should be noticed that other potential markers, such as endothelin-1 or microalbuminuria, have not proved to be useful in the clinical practice as markers of ED¹. On the other hand, asymmetric dimethyl-arginine (ADMA), a powerful inhibitor of NO synthase, is positively associated to increased progression rates of ED in the early stages of CKD patients. Endothelial progenitor cells (EPC's) are also a powerful surrogate of ED and have the ability to differentiate into mature endothelium and participate in neoangiogenesis¹⁶. Both ADMA and EPC's are directly correlated to atherosclerosis and are also independent predictors of ED and CV disease¹⁶⁻¹⁸.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CARDIOVASCULAR DISEASES

As stated above, disruption of normal endothelial function is related to many CV or metabolic syndromes such as coronary artery disease, type 1 and 2 diabetes, heart failure and peripheral artery disease^{2, 4, 9}. ED is thought to precede the development of atherosclerosis. In fact, in patients with CV risk factors there is evidence of ED even before diseases are detected by angiographic or ultrasound diagnostic examination. Risk factors for CVD include hyperlipidemia, hypertension, diabetes, smoking (both active and passive forms), obesity, infection and inflammation, all of which interfere with the endothelial homeostatic mechanisms explained before, causing ultimately atherosclerosis and CVD^{4, 9, 19}.

DEFINITION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Chronic kidney disease (CKD) defines the pathophysiological processes that culminate in progressively deteriorating kidney function and glomerular filtration rate (GFR). The *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) classification of CKD (table 2) considers both

the decrease in GFR and the increase in albuminuria to categorize the CKD in six different stages, from G1 (normal or high kidney function) to G5 (kidney failure) and to predict the risk of disease progression. The term *end-stage renal failure* (stage 5 CKD) encompasses the final stage of CKD where renal function can no longer ensure endogenous toxins excretion and fluid and electrolyte homeostasis, leading to the development of the uremic syndrome, which is lethal unless renal replacement therapy is prompted, using dialysis or kidney transplant. Pathophysiologically, CKD involves two sets of mechanisms: (1) a specific etiological trigger (e.g. immune complex deposition, toxin exposure) and (2) progressive hyperfiltration and hypertrophy of healthy nephrons and consequent maladaptive changes, leading to a pro-inflammatory environment in the renal vascular system and sclerosis with distortion of the glomerular architecture. All these changes culminate, ultimately, in kidney function deterioration²⁰.

EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

AND IMPACT ON GLOBAL HEALTH

The prevalence of CKD is continuously increasing worldwide year after year²¹ and is, nowadays, recognized as a major global health problem, affecting over 13% of the adult Western civilization^{9, 22}. In the US alone, approximately 8 million Americans (~7% of population) display moderate CKD (GFR 30 to 60 ml/min). Such a high frequency cannot be attributed to immunologic or genetic conditions alone, because these are rare and affect less than 0,01% of the population²³. Indeed, the main drive factors behind this probably are the increasingly aged population and the world epidemic of type 2 diabetes mellitus²¹. Some studies strongly suggest a link between CKD and CV events²² and show that half of all patients with stage 5 CKD die from a CV cause. This risk is 15 times higher than the age-adjusted CV mortality in the general population and 500 fold greater when young subjects

are considered⁸. CVD is, therefore, more deathly for stage 5 CKD patients than kidney failure itself²⁴.

ENDOTHELIUM DYSFUNCTION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

The pro-inflammatory state seen in CKD is strongly related to ED²⁵ and is caused by the decreased renal function, chronic volume overload, comorbidities and undercurrent clinical events, genetic factors and factors related to the dialysis procedure itself⁷. Additionally, many authors advocate that endothelial dysfunction is the basis of CVD which, as stated previously, is the main cause of mortality and morbidity in patients with CKD⁷ (table 3). Although ED is undoubtedly present in the late stages-CKD, diseases promoting ED like diabetes and hypertension seem to confound the data in early-stage CKD⁹, making it more difficult to establish the link between ED and the different stages of CKD²⁶. It is known that ED deteriorates with CKD progression, worsens on dialysis and improves with kidney transplant²⁵. We can postulate that ED can, therefore, be aimed as a therapeutic target in CKD. Indeed, restoration of normal endothelial function seems to induce a reduction in CV risk in CKD patients⁷. For example, Chitalia N *et al* demonstrated that renin-angiotensin system blockers have been especially beneficial in restoring ED in this population²⁵.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DURING DIALYSIS AND AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Dialysis allowed a prolongation of the mean survival rate of patients with stage 5 CKD. In the USA there are approximately 615,000 patients with stage 5 CKD in dialysis. Treatment options encompass hemodialysis (the most performed modality), peritoneal dialysis (PD) or kidney transplantation in a subset of selected patients. With the evolution of immunosup-

pressive drugs and transplant technique, kidney transplantation allowed most patients to have higher life expectancy and improved lifestyle than patients on dialysis²⁷.

CV diseases are not only the main cause of death in CKD patients not requiring renal replacement therapy but also are the leading cause of mortality and morbidity in patients with CKD receiving dialysis or submitted to kidney transplant²⁶. However, traditional risk factors by themselves do not explain the extraordinary high risk of CV morbidity. Indeed, it seems that uremic toxins may also play an important role in increasing CV risk in these group of patients^{26, 28}.

The mechanisms that aggravate ED in patients receiving hemodialysis are still to be determined²⁹. Errakonda PR *et al* suggested that, despite the fact that NO availability is increased during dialysis by clearance of its inhibitors, dialyzer membrane produces oxygen reactive species that neutralize NO, ultimately increasing ED³⁰. Vitamin E supplementation by vitamin E coated dialysis may suppress this oxidative stress and inflammation³¹. Some authors also point that hemodialysis-induced release of cell-free plasma haemoglobin exacerbates ED³². Generally, all seem to agree that a single session of hemodialysis may be sufficient to blunt the endothelium-dependent vasodilation^{29, 30, 32}.

Regarding PD patients, ED might be caused by the overhydration related with the technique and elevated uremic toxins which in turn increases CV events and mortality^{33, 34}. Lee MJ *et al* confirmed that assessing endothelial function by FMD of the brachial artery can be helpful to stratify CV risk in these patients³⁵.

In post kidney transplantation patients, different studies documented an improvement (but not total recovery) in ED when assessed by FMD of the brachial artery^{26, 28, 36}. Oflaz H *et al* established that there is an inverse relation between endothelial function improvement and shorter post transplantation time³⁶. Despite the ameliorated ED, decreased CV mortality and morbidity and improved quality of life, these patients still have higher CV mortality than

the general population. This might be explained by the residual renal function impairment, side effects of immunosuppression (such as tacrolimus impairing endothelial function or cyclosporine causing decreased NO availability²⁸) and uremic toxicity prior to transplantation²⁶.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS A POTENTIAL TARGET IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Therapeutical approaches are based on the principle that restoring endothelial function will improve atherosclerotic disease and, therefore, CKD. Conventional therapeutical agents like statins and other lipid-lowering agents, antagonists of the renin-angiotensin system, calcium channel blockers and some β -adrenergic receptor blockers seem to have a role in ED improvement and have shown beneficial results in some studies¹⁶. In a systematic review, Reriani MK *et al* showed that statin therapy decreased CV morbidity and mortality in hypercholesterolemic patients. However, due to significant clinical and statistical heterogeneity among studies, they failed to prove the usefulness of statins as an initial therapy in patients with impaired endothelial function³⁷. Some studies have shown improvement in ED in chronic heart failure patients receiving a mineralocorticoid receptor blocker and angiotensin converter enzyme inhibitor³⁸, while others documented a reduction in proteinuria in CKD patients receiving spironolactone³⁹. On the other hand, homocysteine-lowering therapies (folic acid, vitamins B₆ and B₁₂) were not associated with a significant decrease in the risk of CV events and all-cause mortality in patients with CKD⁴⁰.

Understanding ED pathophysiology and its intervening mediators may provide novel therapeutical approaches. Tomasoni L *et al* postulated that vaccination can modulate immune responses during atherogenesis. Even though some preliminary tests showed promising results in vaccines directed to molecules involved in cholesterol metabolism, further re-

search is required before they are included in clinical practice⁴¹. Pharmacologically targeting ADMA has been inconclusive to date and no specific ADMA-lowering therapies are available⁷. New research may focus on caveolae and caveolin-1 which are sensitive to shear stress and regulate eNOS turnover and consequently NO availability¹. Recent studies reviewed the endothelial progenitor cells as a repair mechanism of ED and highlighted inhibition of their accelerated senescence as a possible approach to prevent ED and CV in patients with prehypertension and hypertension⁴². Different studies also suggest pioglitazone, an antidiabetic drug with PPAR γ agonistic activity as a possible therapeutic target, but with no significant results. In the endothelium and vascular smooth muscle, PPAR γ increased nitric oxide bioavailability and exerts anti-inflammatory action through the regulation of target genes expression¹⁶.

Despite the fact that several strategies (summed up in table 4) have been studied to interfere with CV risk factors, molecular mechanisms or intracellular signalling pathways of ED, no single agent has been approved for the treatment of ED, as none have succeeded in improving CV morbidity and mortality⁴³.

FURTHER AVENUES

Living kidney donors may play a major role in the understanding of the causative relations of ED in CKD and the related CV events, as healthy donors experience a sudden change from normal to modestly impaired renal function at the time of nephrectomy. One study suggested that prospectively examining the impact of uninephrectomy on the prognosis of important functional and structural CV variables (endothelial function, arterial stiffness, blood pressure or left ventricular mass) together with accurate measures of GFR might advise clinical decisions on whether CV risk reduction therapy should be initiated in early-stage CKD⁴⁴. More studies are needed to further clarify this hypothesis.

CONCLUSION

ED is strongly linked to CV risk factors and to the development of clinical manifestations of CV disease. Whether ED is directly related to CKD development or just an initial trigger for CV disease that closely encompasses CKD, remains uncertain until further studies are conducted. A more profound understanding of all the pathways contributing to ED in CKD is important, not only to establish a causative relation between ED and CKD progression, but also to grant the development of new therapeutical approaches oriented to the improvement of CV morbidity and mortality and to the reduction of the global impact of CV diseases in CKD patients.

CONFLICT OF INTEREST

All authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):1983-92.
2. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? *Atherosclerosis.* 2008;197(1):1-11.
3. Herrera MD, Mingorance C, Rodriguez-Rodriguez R, et al. Endothelial dysfunction and aging: an update. *Ageing Res Rev.* 2010;9(2):142-52.
4. Grover-Paez F, Zavalza-Gomez AB. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84(1):1-10.
5. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;115(10):1285-95.

6. Zapolski T, Wysokinski A, Ksiazek A, et al. Aortic stiffness and left atrial volume index in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: role of endothelial dysfunction. *Int J Cardiol.* 2013;162(3):253-6.
7. Hogas SM, Voroneanu L, Serban DN, et al. Methods and potential biomarkers for the evaluation of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: a critical approach. *J Am Soc Hypertens.* 2010;4(3):116-27.
8. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116(1):85-97.
9. Moody WE, Edwards NC, Madhani M, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage chronic kidney disease: cause or association? *Atherosclerosis.* 2012;223(1):86-94.
10. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(1):H2-12.
11. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010;26(6):631-40.
12. Ma Y, Zhou L, Dong J, et al. Arterial stiffness and increased cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(7):1157-64.
13. Taal MW. Arterial stiffness in chronic kidney disease: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(2):169-73.
14. Babos L, Jarai Z, Nemcsik J. Evaluation of microvascular reactivity with laser Doppler flowmetry in chronic kidney disease. *World J Nephrol.* 2013;2(3):77-83.

15. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(6):775-89.
16. Radenkovic M, Stojanovic M, Potpara T, et al. Therapeutic approach in the improvement of endothelial dysfunction: the current state of the art. *Biomed Res Int.* 2013;2013:252158.
17. Sibal L, Agarwal SC, Home PD, et al. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(2):82-90.
18. Mihout F, Shweke N, Bige N, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) induces chronic kidney disease through a mechanism involving collagen and TGF-beta1 synthesis. *J Pathol.* 2011;223(1):37-45.
19. Halcox JP, Donald AE, Ellins E, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation.* 2009;119(7):1005-12.
20. Dennis Kasper AF, Stephen Hauser, et al. Chronic Kidney Disease. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 2. 19th ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2015. p. 1811-21.
21. Trifiro G, Sultana J, Giorgianni F, et al. Chronic kidney disease requiring healthcare services: a new approach to evaluate epidemiology of renal disease. *Biomed Res Int.* 2014;2014:268362.
22. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-81.

23. Zoccali C. Endothelial dysfunction and the kidney: emerging risk factors for renal insufficiency and cardiovascular outcomes in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4 Suppl 2):S61-3.
24. Luksha L, Stenvinkel P, Hammarqvist F, et al. Mechanisms of endothelial dysfunction in resistance arteries from patients with end-stage renal disease. *PLoS One.* 2012;7(4):e36056.
25. Chitalia N, Recio-Mayoral A, Kaski JC, et al. Vitamin D deficiency and endothelial dysfunction in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Atherosclerosis.* 2012;220(1):265-8.
26. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, et al. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease--a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis.* 2011;216(2):446-51.
27. Dennis Kasper AF, Stephen Hauser, et al. Transplantation in the Treatment of Renal Failure. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 2. 19th ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2015. p. 1825-31.
28. Kocak H, Ceken K, Yavuz A, et al. Effect of renal transplantation on endothelial function in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(1):203-7.
29. Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H, et al. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress: effects of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation.* 2000;101(9):1002-6.
30. Errakonda PR, Paladugu R, Bitla AR, et al. Effect of a single hemodialysis session on endothelial dysfunction. *J Nephrol.* 2011;24(1):83-90.

31. Takouli L, Hadjiyannakos D, Metaxaki P, et al. Vitamin E-coated cellulose acetate dialysis membrane: long-term effect on inflammation and oxidative stress. *Ren Fail.* 2010;32(3):287-93.
32. Meyer C, Heiss C, Drexhage C, et al. Hemodialysis-induced release of hemoglobin limits nitric oxide bioavailability and impairs vascular function. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(5):454-9.
33. Cheng LT, Gao YL, Qin C, et al. Volume overhydration is related to endothelial dysfunction in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2008;28(4):397-402.
34. Tang Z, Cheng LT, Li HY, et al. Serum uric acid and endothelial dysfunction in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2009;29(5):368-73.
35. Lee MJ, Han SH, Lee JE, et al. Endothelial dysfunction is associated with major adverse cardiovascular events in peritoneal dialysis patients. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(11):e73.
36. Oflaz H, Turkmen A, Turgut F, et al. Changes in endothelial function before and after renal transplantation. *Transpl Int.* 2006;19(4):333-7.
37. Reriani MK, Dunlay SM, Gupta B, et al. Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(5):704-16.
38. Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;101(6):594-7.

39. Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res.* 2004;61(4):663-70.
40. Pan Y, Guo LL, Cai LL, et al. Homocysteine-lowering therapy does not lead to reduction in cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients: a meta-analysis of randomised, controlled trials. *Br J Nutr.* 2012;108(3):400-7.
41. Tomasoni L, Sitia S, Borghi C, et al. Effects of treatment strategy on endothelial function. *Autoimmun Rev.* 2010;9(12):840-4.
42. Giannotti G, Doerries C, Mocharla PS, et al. Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2010;55(6):1389-97.
43. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2005;23(1):7-17.
44. Moody WE, Chue CD, Inston NG, et al. Understanding the effects of chronic kidney disease on cardiovascular risk: are there lessons to be learnt from healthy kidney donors? *J Hum Hypertens.* 2012;26(3):141-8.

TABLES

Table 1. Circulating markers of ED activation, injury and repair.

1. Products of endothelial activation:
Asymmetric dimethyl-arginine (ADMA)
E-selectin
Vascular cell adhesion molecule 1 (V-CAM 1)
Intercellular adhesion molecule 1 (I-CAM 1)
P-selectin
Tissue plasminogen activator
Plasminogen activation inhibitor-1 (PAI-1)
von Willebrand factor (vWF)
Endothelial microparticles (EMP)
Pentraxin 3 (PTX3)
2. Markers of endothelial injury and repair:
Circulating endothelial cells
Circulating endothelial progenitor cells

Table 2. Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) classification of chronic kidney disease (CKD).

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Gradation of colour from green to red correspond to increasing risk and progression of CKD considering glomerular filtration rate (GFR) and albuminuria. *Adapted from KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, volume 3, issue 1, Jan 2013.*

Table 3. Relation of CV mortality and different intervals of estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albuminuria as urine ACR (albumin/creatinine ratio).

Cardiovascular mortality

	ACR <10	ACR 10–29	ACR 30–299	ACR ≥300
eGFR >105	0.9	1.3	2.3	2.1
eGFR 90–105	Ref	1.5	1.7	3.7
eGFR 75–90	1.0	1.3	1.6	3.7
eGFR 60–75	1.1	1.4	2.0	4.1
eGFR 45–60	1.5	2.2	2.8	4.3
eGFR 30–45	2.2	2.7	3.4	5.2
eGFR 15–30	14	7.9	4.8	8.1

Each cell represents a pooled relative risk from a meta-analysis. Bold numbers indicate statistical significance at $P < 0.005$ and colours reflect the ranking of adjusted relative risk.

Adapted from KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, volume 3, issue 1, Jan 2013.

Table 4. Therapeutical targets for endothelial dysfunction.

1. Conventional approaches:
Statins and other lipid-lowering agents
Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)
Angiotensin receptor blockers (ARB)
Mineralocorticoid receptor blocker (MRB)
β -adrenergic receptor blockers
2. Possible novel approaches
Vaccination (anti-cholesterol metabolism)
Anti-ADMA
Caveolae and caveolin-1
Circulating endothelial progenitor cells
Anti-PPAR γ (e.g. pioglitazone)

FIGURES LEGENDS

Figure 1. Endothelium and smooth muscle cell interaction. Endothelium regulates: [1] *vascular tone* by balancing endothelium-dependent relaxing factors (EDRF's) and endothelium-dependent contracting factors (EDCF's); [2] *platelet function* by releasing activator and inhibitor factors; [3] *fibrinolysis and coagulation* through homeostasis of pro and anti factors, and [4] *leukocyte adhesion, adhesiveness and migration* by regulating the action of adhesion molecules. Full arrows (→) refer to induction whereas dashed lines (---) represent inhibition. AT-II, angiotensin II; EDHF, endothelium-dependent hyperpolarizing factor; ET-1, endothelin-1; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; NO, nitric oxide; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; PGI₂, prostaglandin 2; TF, tissue factor; TM, thrombomodulin; tPA, tissue type plasminogen activator; TxA₂, thromboxane A₂; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1.

Figure 2. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) metabolizes L-arginine in L-citrulline and nitric oxide. eNOS is stimulated by both mechanical (shear-stress) and chemical effects (substance P, bradykinin, acetylcholine) through Ca²⁺-calmodulin (Ca²⁺-CaM) mediation. On the opposite side, eNOS can be inhibited by asymmetric dimethylarginine (ADMA), a metabolite of L-arginine. NO diffuses to adjacent smooth muscle cells (SMC) to stimulate guanylyl cyclase. Newly formed cGMP stimulates protein kinase type-C (PKC) which, in turn, inhibits the influx of Ca²⁺ and, therefore, vasoconstriction. Full arrows (→) refers to induction whereas dashed lines (---) represent inhibition.

FIGURE 1

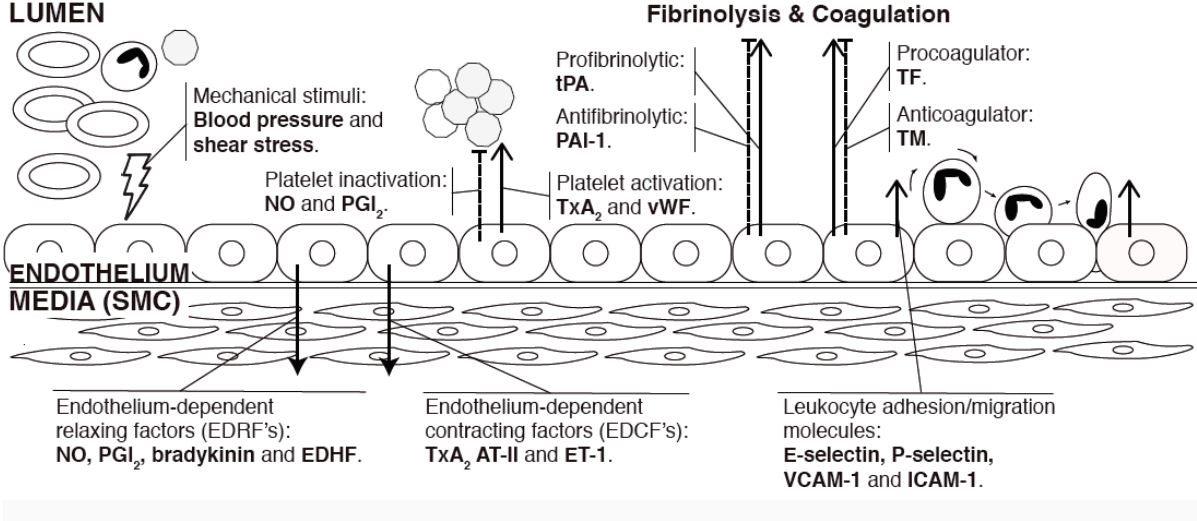
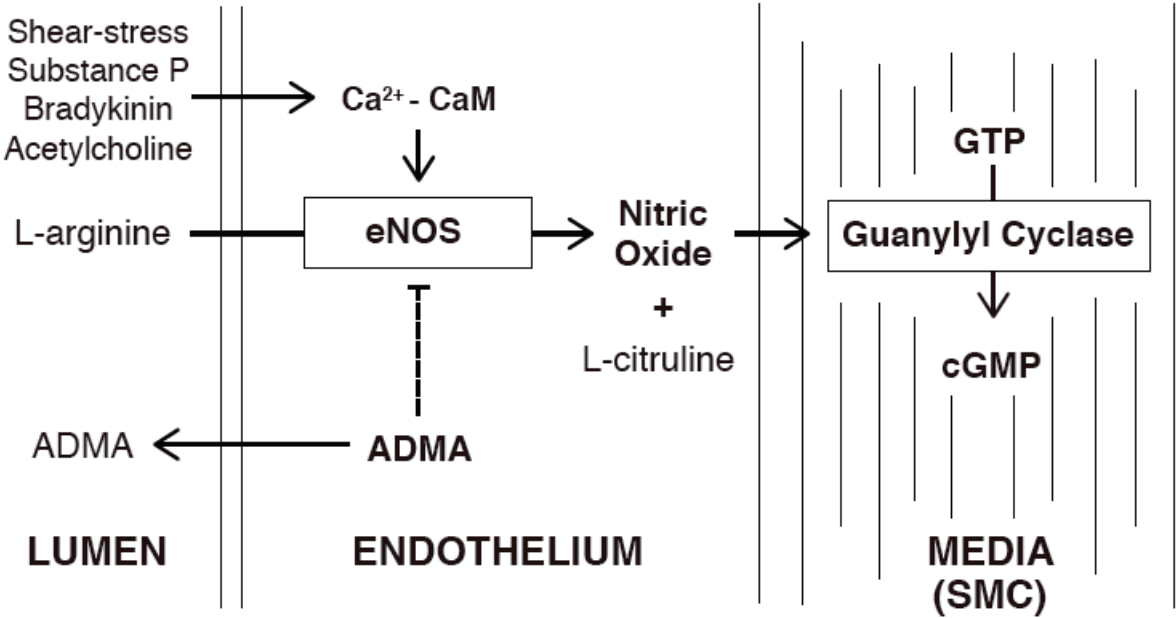


FIGURE 2



AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à Doutora Carla Santos, que logo desde o primeiro contacto se demonstrou disponível e presente. É de realçar a sua constante postura crítica e construtiva que sempre me deram alento a elaborar este trabalho sério e rigoroso.

Aos meus pais, agradeço, com o maior carinho possível, a paciência, a perseverança, a insistência e o cuidado que sempre tiveram e, sem os quais não seria possível chegar a este momento. Aos meus avós, os meus heróis, peço desculpa por tantos momentos em que não estive presente, mas agradeço todos aqueles em que os tive ao meu lado.

A todos os meus companheiros da Tuna de Medicina do Porto, em especial aos cinco grandes amigos que me acompanharam durante estes seis anos deixo o maior reconhecimento pelo incentivo e força que sempre me fez continuar. Mais ainda, muito obrigado pelas aventuras e pelo companheirismo. Por outro lado, deixo as maiores palavras de apreço e reconhecimento às quatro gerações da Direção da AEFMUP que me acompanharam neste percurso, e em particular aos colegas de turma que partilharam esta experiência comigo. Foram, sem dúvida, as exigências, desafios, receios, erros e sucessos que me moldaram e tornaram numa pessoa mais rica em valores, experiência e técnicas tanto profissionais como não-profissionais, capaz de encarar a vida de uma forma mais humana e profissional. A todos os meus restantes amigos, obrigado pelas experiências que vivemos juntos e que certamente perdurarão para sempre na minha memória.

A todos, o mais sincero obrigado.

Porto, 23 de março de 2016.

Henrique Manuel Rocha

ANEXOS

1. Normas de publicação da
Revista Portuguesa de Cardiologia

Normas de publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

A Revista Portuguesa de Cardiologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, é uma publicação científica internacional destinada ao estudo das doenças cardiovasculares.

Publica artigos em português na sua edição em papel e em português e inglês na sua edição online, sobre todas as áreas da Medicina Cardiovascular. Se os artigos são publicados apenas em inglês, esta versão surgirá simultaneamente em papel e online. Inclui regularmente artigos originais sobre investigação clínica ou básica, revisões temáticas, casos clínicos, imagens em cardiologia, comentários editoriais e cartas ao editor. Para consultar as edições online deverá aceder através do link www.revportcardiol.org.

Todos os artigos são avaliados antes de serem aceites para publicação por peritos designados pelos Editores (peer review). A submissão de um artigo à Revista Portuguesa de Cardiologia implica que este nunca tenha sido publicado e que não esteja a ser avaliado para publicação noutra revista.

Os trabalhos submetidos para publicação são propriedade da Revista Portuguesa de Cardiologia e a sua reprodução total ou parcial deverá ser convenientemente autorizada. Todos os autores deverão enviar a Declaração de Originalidade, conferindo esses direitos à RPC, na altura em que os artigos são aceites para publicação.

Envio de manuscritos

Os manuscritos para a Revista Portuguesa de Cardiologia são enviados através do link <http://www.ees.elsevier.com/repc>. Para enviar um manuscrito, é apenas necessário aceder ao referido link e seguir todas as instruções que surgem.

Responsabilidades Éticas

Os autores dos artigos aceitam a responsabilidade definida pelo Comité Internacional dos Editores das Revistas Médicas (consultar www.icmje.org).

Os trabalhos submetidos para publicação na Revista Portuguesa de Cardiologia devem respeitar as recomendações internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsinquia da Associação Médica Mundial, revista recentemente) e com animais de laboratório (Sociedade Americana de Fisiologia). Os estudos aleatorizados deverão seguir as normas CONSORT.

Informação sobre autorizações

A publicação de fotografias ou de dados dos doentes não devem identificar os mesmos. Em todos os casos, os autores devem apresentar o consentimento escrito por parte do doente que autorize a sua publicação, reprodução e divulgação em papel e na Revista Portuguesa de Cardiologia. Do mesmo modo os autores são responsáveis por obter as respectivas autorizações para reproduzir na Revista Portuguesa de Cardiologia todo o material (texto, tabelas ou figuras) previamente publicado. Estas autorizações devem ser solicitadas ao autor e à editora que publicou o referido material.

Conflito de interesses

Cada um dos autores deverá indicar no seu artigo se existe ou não qualquer tipo de Conflito de Interesses.

Declaração de originalidade

O autor deverá enviar uma declaração de originalidade. Ver anexo I

Protecção de dados

Os dados de carácter pessoal que se solicitam vão ser tratados num ficheiro automatizado da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) com a finalidade de gerir a publicação do seu artigo na Revista Portuguesa de Cardiologia (RPC). Salvo indique o contrário ao enviar o artigo, fica expressamente autorizado que os dados referentes ao seu nome, apelidos, local de trabalho e correio electrónico sejam publicados na RPC, bem como no portal da SPC (www.spc.pt) e no portal online www.revportcardiol.org, com o intuito de dar a conhecer a autoria do artigo e de possibilitar que os leitores possam comunicar com os autores.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Todos os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas de publicação. Pressupõe-se que o primeiro autor é o responsável pelo cumprimento das normas e que os restantes autores conhecem, participam e estão de acordo com o conteúdo do manuscrito.

NOTA IMPORTANTE! Para que se possa iniciar o processo de avaliação, o documento com o corpo do artigo deverá incluir todos os elementos que fazem parte do artigo: Títulos em português e em inglês; autores; proveniência; palavras-chave e keywords; Resumos em português e em inglês; Corpo do artigo, incluindo as tabelas; bibliografia; legendas das figuras e das tabelas.

1. Artigos Originais

Apresentação do documento:

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas em português e em inglês; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional)-

Primeira página

Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.

Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)

Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.

Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.

Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).

Resumo estruturado

O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes: a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida).

Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês. Deverão ser preferencialmente seleccionadas a partir da lista publicada na Revista Portuguesa de Cardiologia, oriundas do Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine, disponível em: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html.

O resumo e as palavras-chave em inglês devem ser apresentados da mesma forma.

Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

As abreviaturas das unidades de medida são as recomendadas pela RPC (ver Anexo II).

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato 'superscript', de acordo com a ordem de entrada no texto.

As referências bibliográficas não incluem comunicações pessoais, manuscritos ou qualquer dado não publicado. Todavia podem estar incluídos, entre parêntesis, ao longo do texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

As revistas médicas são referenciadas com as abreviaturas utilizadas pelo Index Medicus: List of Journals Indexed, tal como se publicam no número de Janeiro de cada ano. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#journalLists.

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.

Revista médica: Lista de todos os autores. Se o número de autores for superior a três, incluem-se os três primeiros, seguidos da abreviatura latina et al. Exemplo:

17. Sousa PJ, Gonçalves PA, Marques H et al. Radiação na AngioTC cardíaca; preditores de maior dose utilizada e sua redução ao longo do tempo. *Rev Port cardiol*, 2010; 29:1655-65

Capítulo em livro: Autores, título do capítulo, editores, título do livro, cidade, editora e páginas. Exemplo:

23. Nabel EG, Nabel GJ. Gene therapy for cardiovascular disease. En: Haber E, editor. *Molecular cardiovascular medicine*. New York: Scientific American 1995. P79-96.

Livro: Cite as páginas específicas. Exemplo:

30. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Mansel Dekker; 1993. P. 33.

Material electrónico: Artigo de revista em formato electrónico. Exemplo:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts it an advisory role. *Am J Nurs*. [serie na internet.] 2002 Jun citado 12 Ago 2002; 102(6): [aprox. 3] p. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wvawatch.htm>

A Bibliografia será enviada como texto regular; nunca como nota de rodapé. Não se aceitam códigos específicos dos programas de gestão bibliográfica.

I. Figuras

As figuras correspondentes a gráficos e desenhos são enviadas no formato TIFF ou JPEG de preferência, com uma resolução nunca inferior a 300 dpi e utilizando o negro para linhas e texto. São alvo de numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

• A grafia, símbolos, letras, etc, deverão ser enviados num tamanho que,

ao ser reduzido, os mantenha claramente legíveis. Os detalhes especiais deverão ser assinalados com setas contrastantes com a figura.

• As legendas das figuras devem ser incluídas numa folha aparte. No final devem ser identificadas as abreviaturas empregues por ordem alfabética.

• As figuras não podem incluir dados que dêem a conhecer a proveniência do trabalho ou a identidade do paciente. As fotografias das pessoas devem ser feitas de maneira que estas não sejam identificadas ou incluir-se-á o consentimento por parte da pessoa fotografada.

Tabelas

São identificadas com numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

Cada tabela será escrita a espaço duplo numa folha aparte.

• Incluem um título na parte superior e na parte inferior são referidas as abreviaturas por ordem alfabética.

• O seu conteúdo é auto-explicativo e os dados que incluem não figuram no texto nem nas figuras.

2. Artigos de Revisão

Nº máximo de palavras do artigo sem contar com o resumo e quadros- 5.000

Nº máximo de palavras do Resumo - 250

Nº máximo de Figuras - 10

Nº máximo de quadros - 10

Nº máximo de ref. bibliográficas - 100

3. Cartas ao Editor

Devem ser enviadas sob esta rubrica e referem-se a artigos publicados na Revista. Serão somente consideradas as cartas recebidas no prazo de oito semanas após a publicação do artigo em questão.

• Com espaço duplo, com margens de 2,5 cm.

• O título (em português e em inglês), os autores (máximo quatro), proveniência, endereço e figuras devem ser especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

• Não podem exceder as 800 palavras.

• Podem incluir um número máximo de duas figuras. As tabelas estão excluídas.

4. Casos Clínicos

Devem ser enviados sob esta rubrica.

• A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

• O título (em português e em inglês) não deve exceder 10 palavras

Os autores (máximo oito) proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

O texto explicativo não pode exceder 3.000 palavras e contem informação de maior relevância. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

Contêm um número máximo de 4 figuras e pode ser enviado material suplementar, como por exemplo vídeos clips.

5. Imagens em Cardiologia

• A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

• O título (em português e em inglês) não deve exceder oito palavras

• Os autores (máximo seis), proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

• O texto explicativo não pode exceder as 250 palavras e contem informação de maior relevância, sem referências bibliográficas. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

• Contêm um número máximo de quatro figuras.

6. Material adicional na WEB

A Revista Portuguesa de Cardiologia aceita o envio de material electrónico adicional para apoiar e melhorar a apresentação da sua investigação científica. Contudo, unicamente se considerará para publicação o material electrónico adicional directamente relacionado com o conteúdo do artigo e a sua aceitação final dependerá do critério do Editor. O material adicional aceite não será traduzido e publicar-se-á electronicamente no formato da sua recepção.

Para assegurar que o material tenha o formato apropriado recomendamos o seguinte:

	Formato	Extensão	Detalhes
Texto	Word	.doc ou docx	Tamanho máximo 300 Kb
Imagem	TIFF	.tif	Tamanho máximo 10MB
Audio	MP3	.mp3	Tamanho máximo 10MB
Video	WMV	.wmv	Tamanho máximo 30MB

ANEXO I

DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

Ref.^a

Título

.....

.....

do qual sou autor ou c/autor:

Declaro ainda que presente manuscrito é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação e cedo a inteira propriedade à Revista Portuguesa de Cardiologia, ficando a sua reprodução, no todo ou em parte, dependente de prévia autorização dos editores.

Nome dos autores:

.....

.....

Assinaturas:

Os autores deverão submeter o material no formato electrónico através do EES como arquivo multimédia juntamente com o artigo e conceber um título conciso e descritivo para cada arquivo.

Do mesmo modo, este tipo de material deverá cumprir também todos os requisitos e responsabilidades éticas gerais descritas nessas normas.

O Corpo Redactorial reserva-se o direito de recusar o material electrónico que não julgue apropriado.

ANEXO II

Símbolos, abreviaturas de medidas ou estatística

Designação	Português	Inglês
Ampere	A	A
Ano	ano	yr
Centímetro quadrado	cm ²	cm ²
Contagens por minuto	cpm	cpm
Contagens por segundo	cps	cps
Curie	Ci	Ci
Electrocardiograma	ECG	ECG
Equivalente	Eq	Eq
Grau Celsius	°C	°C
Gramma	g	g
Hemoglobina	Hb	Hb
Hertz	Hz	Hz
Hora	h	h
Joule	J	J
Litro	L ou l	l ou L
Metro	m	m
Minuto	min	min
Molar	M	M
Mole	mol	mol
Normal (concentração)	N	N
Ohm	Ω	Ω
Osmol	osmol	osmol
Peso	peso	WT
Pressão parcial de CO ₂	pCO ₂	pCO ₂
Pressão parcial de O ₂	pO ₂	pO ₂
Quilograma	kg	kg
Segundo	s	sec
Semana	Sem	Wk
Sistema nervoso central	SNC	CNS
Unidade Internacional	UI	IU
Volt	V	V
Milivolt	mV	mV
Volume	Vol	Vol
Watts	W	W
Estatística:		
Coefficiente de correlação	r	r
Desvio padrão (standard)	DP	SD
Erro padrão (standard) da média	EPM	SEM
Graus de liberdade	gl	df
Média	X	X
Não significativa	NS	NS
Número de observações	n	n
Probabilidade	p	p
Teste «t» de Student	teste t	t test