

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2020/2021

Hugo Miguel Gouveia Pais Moreira
Vitamina K em Doentes em Hemodiálise
Vitamin K in Hemodialysis Patients

março, 2021

FMUP

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Hugo Miguel Gouveia Pais Moreira
Vitamina K em Doentes em Hemodiálise
Vitamin K in Hemodialysis Patients

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Nefrologia

Tipologia: Monografia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Professor Doutor João Miguel Machado Dória Frazão**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Acta Médica Portuguesa**

março, 2021

FMUP

Eu, HUGO MIGUEL GOUVEIA PAIS MOREIRA, abaixo assinado, nº mecanográfico 201604228, 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, 23/03/2021

Assinatura conforme cartão de identificação:



NOME

HUGO MIGUEL GOUVEIA PAIS MOREIRA

NÚMERO DE ESTUDANTE

E-MAIL

201604228 HUGO199788@HOTMAIL.COM

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

NEFROLOGIA

~~TÍTULO DISSERTAÇÃO~~/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

VITAMIN K IN HEMODIALYSIS PATIENTS

ORIENTADOR

JOÃO MIGUEL MACHADO DÓRIA FRAZÃO

COORIENTADOR (se aplicável)

—

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (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 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 DESTA TRABALHO.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2021

Assinatura conforme cartão de identificação: _____



Dedicatória

Aproximando-se o fim de um ciclo, escrevo para agradecer a todos aqueles que fizeram parte dele e contribuíram para as conquistas destes últimos 6 anos, dos quais muito me orgulho.

Em primeiro lugar, quero agradecer ao Professor Doutor João Frazão, primeiro como meu professor das aulas práticas de nefrologia por ter despertado em mim o interesse pela área e agora como meu orientador por me ter ajudado e apoiado na realização deste trabalho.

Agradeço à minha família, amigos e professores que contribuíram para o sucesso deste meu percurso que agora está prestes a terminar. Sem eles não seria possível tomar decisões, superar adversidades e, claro, encarar todo este percurso sempre com a maior felicidade e com a certeza que estaria a construir o futuro há muito delineado e desejado.

Aos meus pais, os meus maiores exemplos.

Vitamin K in Hemodialysis Patients

Vitamina K em Doentes em Hemodiálise

Authors: Hugo Pais Moreira¹, João Frazão²

¹ Aluno do 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina
Universidade do Porto

² Médico Especialista em Medicina Interna e Nefrologia no Centro Hospitalar de
São João, Porto e Professor Doutorando da Faculdade de Medicina Universidade
do Porto

Correspondence Address:

Hugo Miguel Gouveia Pais Moreira

Rua Urbanização José Domingues Poças, 43, Madalena

4405-759, V.N. Gaia

hugo199788@hotmail.com

Title

Vitamina K em Doentes em Hemodiálise

Vitamin K in Hemodialysis Patients

Vitamin K in Hemodialysis Patients

Resumo

Os doentes hemodialisados por doença renal geralmente apresentam défices de vitamina K no sangue, provavelmente devido às dietas a que são sujeitos. De facto, devido à sua patologia, estes doentes devem reduzir a ingestão de produtos ricos em sódio e potássio, como queijos e vegetais verdes, que são ricos em vitamina K.

Como esta vitamina atua como cofator da carboxilase dependente de vitamina K, as proteínas que dependem desta enzima, tais como a *matrix Gla protein (MGP)*, *osteocalcin (OC)*, *growth arrest specific protein 6 (Gas6)* e a *Gla-rich protein (GRP)*, vão ficar descarboxiladas e inativadas. Isto resultará num conjunto de alterações, como alterações fenotípicas das células do endotélio vascular que se transformam em células osteocondrogénicas, processo apelidado de calcificação vascular.

A calcificação vascular será depois responsável pelo aumento da rigidez dos vasos sanguíneos, músculo e válvulas cardíacas, e contribuirá também para o aceleração do processo aterosclerótico. Compreende-se então que seja considerada um fator de risco sobretudo para a mortalidade e morbilidade cardiovascular.

O elevado número de pacientes afetados por esta complicação resulta numa necessidade de procura de uma terapêutica capaz de tratar o défice de vitamina K e conseqüentemente retardar a evolução do processo de calcificação. A hipótese de suplementar estes doentes com vitamina K pode ser importante e protetora para o desenvolvimento da calcificação vascular. Assim, neste artigo

de revisão pretendemos analisar vários estudos que têm sido realizados com este objetivo e perceber se o uso desta terapêutica pode ter utilidade na gestão e tratamento do doente hemodialisado.

Palavras-chave: Calcificação vascular; Vitamina K; Hemodiálise; Calcifilaxia.

Abstract

Hemodialysis patients with kidney disease usually have vitamin K deficits in their blood, probably due to their diets. In fact, due to their pathology, these patients must reduce their intake of products rich in sodium and potassium, such as cheeses and green vegetables, which are rich in vitamin K.

As this vitamin acts as a cofactor for vitamin K-dependent carboxylase, proteins that depend on this enzyme, such as matrix Gla protein (MGP), osteocalcin (OC), growth arrest specific protein 6 (Gas6) and Gla-rich protein (GRP), will be decarboxylated and inactivated. This will result in a set of changes, such as phenotypic changes in the cells of the vascular endothelium that turn into osteochondrogenic cells, a process called vascular calcification.

Vascular calcification will then be responsible for increasing the stiffness of blood vessels, muscle and heart valves, and will also contribute to the acceleration of the atherosclerotic process. So, this is considered a risk factor especially for cardiovascular mortality and morbidity.

The high number of patients affected by this complication results in a need to search for a therapy capable of treating vitamin K deficiency and consequently delaying the evolution of the calcification process. The possibility of supplementing these patients with vitamin K may be important and protective for the development of vascular calcification. Thus, in this article review we intend to analyze several studies that have been carried out with this objective and to understand if the use of this therapy can be useful in the management and treatment of hemodialysis patients.

Keywords: Vascular calcification; Vitamin K; Hemodialysis; Calciphylaxis.

Index

Introduction	6
Methods.....	8
Vascular Calcification in Hemodialysis Patients.....	9
Causes of Vitamin K Deficiency in Hemodialysis Patients.....	12
Consequences of Vitamin K Deficiency in Hemodialysis Patients	14
Vitamin K Supplementation in Hemodialysis Patients	16
Conclusion	20
References.....	21
Attachments	25

Introduction

Chronic kidney disease is extremely prevalent, affecting about 13% of the world's population. It is an irreversible and progressive disease, which in its most advanced stages and together with other risk factors such as diabetes, inflammatory disease, old age, dyslipidemia, hypertension and tobacco often contribute and culminate in development of vascular calcification.^{1, 2} Vascular calcification is a pathological and degenerative process characterized by accumulation and formation of mineral deposits in the arterial vessel wall, which is present in 60-80% of patients with chronic kidney disease undergoing dialysis and which contributes to more than 50% of deaths in these patients.³⁻⁵ In fact, vascular calcification is a risk factor for the occurrence of ischemic stroke and the occurrence of myocardial infarctions and also predisposes to the onset of dementia and contributes to the acceleration of renal failure itself.⁶

In the past few years, several strategies have been applied to reduce vascular calcification, such as the reduction of cardiovascular risk factors, correction of mineral metabolism disorders (through phosphate reduction therapy, calcimimetics, vitamin D supplementation and bisphosphonates) and improving the dialysis technique. More recently, the usefulness of vitamin K supplementation in hemodialysis patients with vascular calcification has been studied, since the majority of hemodialysis patients consistently have vitamin K levels below the normal threshold.³

Vitamin K, that is stored in the liver, exists as K1 (phylloquinone, PK) obtained from leafy green vegetables, in the form K2 (menaquinones, MKs) obtained from eggs, dairy and meat, and also as a third form called menadione (K3).⁷ This vitamin acts as a cofactor in the enzymatic carboxylation of glutamate, which

converts specific glutamic acid residues into glutamic carboxyl (Gla) residues. Gla-containing proteins include osteocalcin (OC) and matrix Gla Protein (MGP), involved in bone mineralization and inhibition of vascular calcification, respectively.⁸ Thus, blood vitamin K levels can be detected by measuring proteins that depend on this vitamin to be activated, such as Matrix Gla protein (MGP), one of the many proteins that needs vitamin K to be carboxylated and so be activated. Therefore, the measurement of high levels of decarboxylated MGP (dp-MGP) can be indicative of a vitamin K deficit. It should be noted that some of these proteins activated by vitamin K function as important inhibitors of vascular calcification. A deficit of vitamin K will result in a deficit in the activation of these calcification inhibitors. Which, consequently, results an increase in vascular calcification with a negative impact in patient outcome.⁹

Therefore, if it is proven that supplementation with vitamin K contributes to a significant reduction in decarboxylated levels of proteins such as MGP and a consequent increase in activated levels of this and other proteins capable of inhibiting the process of vascular calcification. This therapy might be associated to a decrease in morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis.

This article will focus and review the data supporting the role of Vitamin K supplementation in preventing the development of vascular calcification and the associated cardiovascular morbidity and mortality.

Methods

The article search for this literature review was carried out between October and September 2020. Searches were performed in the electronic PubMed database with combinations of the following words: “vascular calcification”, “vitamin K”, “hemodialysis”, and “calciphylaxis”. Other related articles mentioned in the references section, which the authors considered to be of interest to the project, were also analyzed. Articles not written in English, without available full texts or published before 2000 were excluded.

Vascular Calcification in Hemodialysis Patients

There are two types of calcification described: the intimal and the middle vascular layer.¹⁰ Atherosclerotic calcification that occurs in the intimal layer is commonly associated with atherosclerosis and the risk of unstable plaque rupture, which may result in acute myocardial infarction and stroke. However, the predominant calcification in chronic kidney disease patients is the middle arterial calcification, that contributes to a higher cardiovascular disease mortality in this population, due to increased vascular stiffness with loss of vessel elasticity. This phenomenon, results in increased cardiac afterload, progressive left ventricular hypertrophy, and ultimately, heart failure and arrhythmia.⁹

Dialysis, high phosphorus serum level, high doses of prescribed active vitamin D components and calcium-containing phosphate binders are specific vascular calcification risk factors in the hemodialysis population.¹¹ In addition these patients develop a proinflammatory milieu, expressed through the increase of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6), which contributes to endothelial dysfunction and to the development of enhanced soft tissue calcification. Furthermore, vascular calcification results from an imbalance between inhibitors and promoters.³ The increase in calcium and phosphate serum levels are important vascular calcification promoters in chronic kidney disease patients. Increased levels of these ions cause the transformation of vascular smooth muscle cells (VSMCs) into osteoblast-like phenotype cells (osteoblasts, osteoclasts, chondroblasts, osteocytes), due to increased expression of genes such as morphogenetic protein 2 (BMP2), runt-related transcription factor 2 (RUNX2), tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP) and alkaline phosphatase (ALP), which promote and accelerate vascular calcification.

Vascular calcification inhibitors include pyrophosphate, fetuin-A, morphogenetic protein 7 (BMP-7), magnesium, osteopontin, osteoprotegerin and Gla-containing proteins, that include MGP and OC produced in VSMCs and osteoblasts, respectively. Due to the fact that MGP is an essential protein for inhibiting the polymerization, precipitation and crystallization of antagonizing bone morphogenetic protein (BMP2), it has an effect that prevents the transformation of VSCMs into osteochondrogenic cells.^{3, 9, 12, 13} Since the activation of MGP is dependent on carboxylation and serine phosphorylation processes, this protein becomes dependent on vitamin K, which functions as a cofactor for vitamin K dependent carboxylase, which in turn converts glutamic acids residues into glutamic carboxyl (gla) residues.^{8, 12, 14}

The vitamin K deficiency appears to be a determinant for vascular calcification, since low serum levels of vitamin K are associated with low levels of carboxylated matrix Gla protein (cMGP) and high scores of vascular calcification.¹⁵ In fact, in a study of 40 hemodialysis patients has shown that high values of nonphosphorylated-uncarboxylated isoform of MGP (dp-ucMGP) are directly associated with the hemodialysis treatment, indicating poor vascular vitamin K status, which will possibly contribute to vascular calcification ($P = 0.035$).⁵ Another clinical trial showed that the average level of dp-ucMGP in patients with end-stage renal disease was five times higher than in controls of the same age and without kidney disfunction ($P < 0.05$).¹⁶

In addition, vitamin K is essential for bone formation, since osteocalcin, like MGP, lacks the carboxylation of vitamin K dependent carboxylase for bone formation. So, in the presence of a vitamin K deficit, proteins dependent on this cofactor will remain decarboxylated and consequently inactivated, losing their ability to bind

calcium. Consequently, bone metabolism is compromised and vascular calcification is enhanced, with deposition of calcium and phosphate in blood vessels, myocardium and heart valves. Therefore, one of the most used methods to detect vitamin K deficiency is the measurement of dp-ucMGP concentrations, which in patients with CKD and especially in hemodialysis patients is generally elevated.^{10, 14}

It is known that the majority of patients with CKD have vitamin K deficiency, thus being a population at high risk for any of the consequences of vitamin K deficiency, described below.¹⁰

Causes of Vitamin K Deficiency in Hemodialysis Patients

Several reasons have been investigated to explain the lack of this vitamin in patients undergoing hemodialysis. In fact, most hemodialysis patients appear to have a vitamin K deficit, which is reflected by the high amount of partially or completely decarboxylated proteins, which include MGP, thus contributing to uremic vascular calcification.⁹

One of the explanatory hypotheses for the low levels of vitamin K in these patients may be the high need of vitamin K dependent proteins to prevent the process of vascular calcification.⁸ However, many other factors under study may contribute to this deficit, such as a poor and less varied diet, smoking, alcoholism, malabsorption syndromes, the use of certain beta-lactam antibiotics and even the use of statins.¹⁷ Diet regimens prescribed to hemodialysis patients have been pointed out as the main factor for low levels of vitamin K, as they imply sodium and potassium restrictions, such as cheese and green vegetables, which are the main vitamin K suppliers ingredients. Notably, 72% of patients with chronic kidney disease have vitamin K intakes below the recommended levels.^{18, 19} In one study, the ingested amount of vitamin K1 and K2 and their blood levels were measured in 40 hemodialysis patients. In those the average amount ingested was 140µg/day (118µg/day K1 and 21µg/day K2) lower than the levels of the control healthy population used in that study, which registered an average of 200ug / day and 31ug / day for K1 and K2, respectively.^{5, 11, 18}

In addition, other hypotheses have been raised to explain the vitamin K deficit, such as, changes in the intestinal microbiome and anorexia common in this type of patient. Other possible mechanism is an impaired intestinal absorption of vitamin K due to the edema present in these hemodialysis population. Also, some

medication commonly used in this setting such as proton pump inhibitors and phosphate binders may decrease the bioavailability of vitamin K or decrease its intestinal absorption. Moreover, many of the hemodialysis patients with atrial fibrillation are hypo-coagulated with vitamin K inhibitors (warfarin), which also have a deleterious effect on the progression of vascular calcification by interfering with vitamin K status. Uremia has also been shown to decrease mRNA expression of vitamin K cycle epoxide reductase, so uremia can also contribute to functional vitamin K deficiency. It should also be noted that due to the lipophilic character of vitamin K, its removal during the technique dialysis is negligible.^{3, 4,}

6, 15, 17, 18, 20

Consequences of Vitamin K Deficiency in Hemodialysis Patients

As already mentioned, vitamin K deficiency associated with hemodialysis results in a vascular calcification increase and contribute to an increase in all causes of mortality and morbidity, but especially those of cardiovascular etiology. Several studies showed an association of low vitamin K status, expressed by a high level of dp-ucMGP, with cardiovascular disease, particularly ischemic stroke. It is also important to note that the levels of dp-ucMGP are even higher if these patients are being treated with vitamin K antagonists.^{21, 22} A study carried out on hemodialysis patients revealed that high levels of dp-ucMGP (≥ 1093 pmol / L) are associated with increased mortality of any cause and cardiovascular events. This observation is independent of other cardiovascular risk factors ($P < 0.001$).^{3, 6}

In addition, a relationship between vitamin K deficiency and weakening of the heart muscle and / or valves, stiffening of the arteries, and increased speed of the atherosclerotic process has been observed.³² In one study, the association of total serum MGP and coronary artery calcium score (CAC Score) was analyzed, and found not significant. However, this CAC score is significantly related to the age of patients, dialysis treatment, cardiovascular diseases and low HDL levels of the studied patients. Therefore, the relationship not found between total serum MGP and CACS may be due to the fact that the carboxylated and decarboxylated forms of MGP have not been differentiated.¹⁸ Another study, demonstrated high dp-ucMGP level is significantly correlated with high aortic calcification scores, what can be used as a non-invasive marker for vascular calcification.¹⁴

In the general population there is an association between vitamin K deficiency and the onset of osteoporosis. In hemodialysis patients the incidence of bone

fractures is high, and negatively influenced by vitamin K antagonists' treatment. Different studies have found a significant correlation between the occurrence of vertebral and hip fractures with vascular calcification in patients on hemodialysis.⁸ An observational study showed that phylloquinone deficiency was the strongest predictor of vertebral fractures (VF), causing a 3-fold increase in its probability.¹⁰

Calciphylaxis, also called calcified uremic arteriopathy, is a condition characterized by the appearance of necrotic ulcers on the skin due to arteriolar calcification, that ends up resulting in thrombosis of the arteriole and subsequent cutaneous ischemia. It is associated with skin wounds that cause severe pain, erythema, intense itching and violaceous skin nodules, which may ultimately result in skin necrosis. With respect to mortality, it can reach 80% due, fundamentally, to superinfections and sepsis that can result from this clinical complication. Vitamin K deficiency is a strong risk factor for the development of calciphylaxis. In addition, other risk factors are known for this disorder such as calcium-phosphate metabolism alterations, female gender, hyper- or hypoparathyroidism, diabetes, obesity and systemic inflammation.²³⁻²⁵

Other consequences of vitamin K deficiency are also clotting disorders and an increased risk of certain types of cancer (prostate, liver and lung), since vitamin K2 inhibits the proliferation of cancer cells. Vitamin K also plays a crucial role in immunity, its deficit appears to be related to an increase in the number of infections.³²

Vitamin K Supplementation in Hemodialysis Patients

In hemodialysis patients, who consistently have vitamin K deficiency, supplementation with the vitamin, always under medical supervision, can be an interesting therapeutic strategy to treat or prevent the progression of vascular calcification and, thus, reduce the risk of cardiovascular diseases. As already mentioned, there are two main forms of vitamin K, K1 (phylloquinone, PK) and K2 (menaquinones, MKs). While K1 is obtained from vegetables and vegetable oils, K2 is derived from intestinal bacteria, eggs, cheese, butter and other dairy products.^{8, 10}

Several studies have pointed to the safety of vitamin K supplementation, which seems to be well tolerated and does not have major adverse effects, in addition it has proved to be a cost-effective therapeutic strategy.³² Data on the best vitamin K supplementation strategies and what are the effects of this supplementation in delaying the progression of vascular calcification are clearly needed.

A prospective randomized blinded intervention study showed that supplementation of hemodialysis patients with vitamin K2 has a significant effect in decreasing plasma levels of dephosphorylated-uncarboxylated MGP, uncarboxylated osteocalcin and uncarboxylated prothrombin (PIVKA-II). In this study, 50 hemodialysis patients were divided into three groups supplemented with 45µg, 135µg and 360µg/day of menaquinone-7 (vitamin K₂) and other 50 healthy participants were recruited from the general population to serve as control. After 6 weeks of supplementation with the three different doses of vitamin K2 it was observed a reduction in dephosphorylated uncarboxylated MGP of 17.9%, 36.7% and 61.1%, respectively. After cessation of this supplementation

dp-ucMGP levels increases again.⁴ In other clinical trial, 200 hemodialysis patients in a stable medical condition with life expectancy of >3 months and without warfarin treatment or known malabsorption were randomly divided into 3 groups taking 360, 720 and 1080 µg orally of MK-7 for 3 times a week. After 8 weeks of supplementation, a significant effect in reducing inactive MGP levels was observed with relative reduction rates of 17, 33 and 46% in the 360-, 720- and 1080 µg, respectively. The supplementation in this study provoked mild gastrointestinal side-effects frequently (11% of patients), but independent of the dose.²⁶ Another 50 hemodialysis patients supplemented with 360µg/day of MK-7 (2 capsules of 180µg) have been shown to reduce their dp-ucMGP levels by 86% in just four weeks.²⁷

Clinical evidence showing a relationship between reduction of dp-ucMGP level improvement of coronary artery disease is missing. Some studies are underway looking at the effect of vitamin K supplementation on vascular calcification.⁴ In one study, CKD patients supplemented with 90 µg / day of vitamin K in combination with 10 µg of vitamin D were found to have a significant decrease in the thickness of the carotid intima layer compared to those who received only vitamin D (P = 0.005).³ Other studies in healthy adults, postmenopausal women and elderly patients demonstrate the effect of vitamin K supplementation on slowing the progression of coronary and aortic artery calcification.²⁸ In the hemodialysis patients there are some ongoing studies, such as the VitaVasK trial looking at the effect of supplementation with 5 mg of oral vitamin K1 (in the form of liquid drops) administered 3 times a week on the progression of aortic and coronary calcification, as well as major cardiovascular events. This study will last 18 months, and each patient will have their coronary and thoracic aorta monitored

through multi-slice computed tomography (MSCT). 348 patients with a significant coronary calcification (coronary artery volume score of at least 100) will be randomized to continue on standard care or receive 5mg of vitamin K₁. MSCT scans will be repeated after 12 and 18 months to evaluate the progression of thoracic aortic and coronary artery calcification and other endpoints such as mitral and aortic valve calcification, major adverse cardiovascular events (MACE) and all-cause mortality. After 3/5 years of treatment initiation, cardiovascular events and deaths of patients enrolled in the study will also be recorded.²⁹

Another Canadian study, Inhibiting the Progression of Arterial Calcification with vitamin K in HemoDialysis patients (iPACK-HD) trial, aims to evaluate the effect of supplementation with 10 mg of phylloquinone taken 3 times a week over 12 months on the progression of calcification coronary artery (CAC), as well as the incidence of vertebral fractures. The progression of CAC is defined as a greater than 15% increase in CAC score and will be measured by high resolution computed tomography over 12 months.²⁸

Trevasc-HDK study will evaluate 200 hemodialysis patients in end stage renal failure and aims to assess the effect of 360 µg of vitamin K₂ (MK-7) taken orally 3 times a week for 18 months on coronary artery calcification, aortic valve calcification and other parameters such as mortality due to major cardiovascular events.¹

Very recently, a study evaluated simultaneously the effects of vitamin K on inactive levels of MGP and on the progression of aortic calcification on hemodialysis patients. Those supplemented with vitamin K had a clear reduction in uc-MGP levels compared to non-supplemented patients. A reduction of aortic

calcification was not significantly different between in the two groups of patients after 1 year of follow-up. However, it is not correct to conclude that vitamin K supplements have no effect in reducing vascular calcification, since a much longer observational period than that used in this study would be necessary.¹² In addition, it is necessary to take into account the multifactorial character of cardiovascular disease in dialysis patients, which makes the study of the effects of vitamin K supplementation a time-consuming process that deserves the greatest care in the analysis and comparison of the different results obtained.

In Asia, high doses of menaquinone and phytonadione have been used safely to prevent osteoporosis for several years.^{23, 30} In Japan, some studies have shown the effectiveness of using vitamin K in preventing bone fractures in menopausal women, so it will also be of interest to ascertain its effect on this outcome in hemodialysis patients, since the prevalence of vertebral and hip fractures is common in these patients, as previously described.⁸

As for calciphylaxis, supplementation may also be the key to the successful treatment of this complication. In fact, one study followed a single patient, who in addition to increasing the frequency of dialysis sessions was also supplemented with 10 mg of vitamin K showing complete resolution of this condition.³¹ Data supporting the effect of vitamin K supplementation in calciphylaxis is lacking and clearly needed.

Conclusion

Vitamin K deficiency in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis appears to be multifactorial. Diet poor vitamin K intake has an important role in this deficit. This vitamin K deficit is responsible for low levels of activated MGP, leading to the development of vascular calcification, contributing to a marked increase in cardiovascular mortality and morbidity. Due to this pathological process and other comorbidities, such as the increase in the number of bone fracture risk, the usefulness of vitamin K supplementation in these patients has been investigated. This therapeutic strategy seems to be very promising, but more studies are needed to support its use in current clinical practice.

References

1. Haroon SW, Tai BC, Ling LH, et al. Treatment to reduce vascular calcification in hemodialysis patients using vitamin K (Trevasc-HDK): A study protocol for a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(36):e21906.
2. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s09.
3. Ruderman I, Holt SG, Hewitson TD, Smith ER, Toussaint ND. Current and potential therapeutic strategies for the management of vascular calcification in patients with chronic kidney disease including those on dialysis. *Semin Dial*. 2018;31(5):487-499.
4. Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(2):186-95.
5. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Uiterwijk HH, et al. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2012;82(5):605-10.
6. Xu Q, Guo H, Cao S, et al. Associations of vitamin K status with mortality and cardiovascular events in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(3):527-534.
7. Wikstrøm S, Aagaard Lentz K, Hansen D, et al. Causes of Vitamin K Deficiency in Patients on Haemodialysis. *Nutrients*. 2020;12(9).
8. Cozzolino M, Mangano M, Galassi A, Ciceri P, Messa P, Nigwekar S. Vitamin K in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019;11(1).

9. Hénaut L, Chillon JM, Kamel S, Massy ZA. Updates on the Mechanisms and the Care of Cardiovascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2018;38(3):233-250.
10. Cozzolino M, Fusaro M, Ciceri P, Gasperoni L, Cianciolo G. The Role of Vitamin K in Vascular Calcification. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(6):437-444.
11. Holden RM, Booth SL. Vascular calcification in chronic kidney disease: the role of vitamin K. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(10):522-3.
12. Oikonomaki T, Papatiriu M, Ntrinas T, et al. The effect of vitamin K2 supplementation on vascular calcification in haemodialysis patients: a 1-year follow-up randomized trial. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(11):2037-2044.
13. Cozzolino M, Cianciolo G, Podestà MA, et al. Current Therapy in CKD Patients Can Affect Vitamin K Status. *Nutrients.* 2020;12(6).
14. Silaghi CN, Ilyés T, Filip VP, Farcaş M, van Ballegooijen AJ, Crăciun AM. Vitamin K Dependent Proteins in Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7).
15. Levy DS, Grewal R, Le TH. Vitamin K deficiency: an emerging player in the pathogenesis of vascular calcification and an iatrogenic consequence of therapies in advanced renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;319(4):F618-F623.
16. Cranenburg EC, Koos R, Schurgers LJ, et al. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. *Thromb Haemost.* 2010;104(4):811-22.
17. Caluwé R, Verbeke F, De Vriese AS. Evaluation of vitamin K status and rationale for vitamin K supplementation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(1):23-33.

18. Mizuiri S, Nishizawa Y, Yamashita K, et al. Relationship of matrix Gla protein and vitamin K with vascular calcification in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2019;41(1):770-777.
19. Stankowiak-Kulpa H, Krzyżanowska P, Koziol L, et al. Vitamin K status in peritoneally dialyzed patients with chronic kidney disease. *Acta Biochim Pol.* 2011;58(4):617-20.
20. McCabe KM, Booth SL, Fu X, et al. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83(5):835-44.
21. Delanaye P, Krzesinski JM, Warling X, et al. Dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla protein concentration is predictive of vitamin K status and is correlated with vascular calcification in a cohort of hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2014;15:145.
22. Caluwé R, Pyfferoen L, De Boeck K, De Vriese AS. The effects of vitamin K supplementation and vitamin K antagonists on progression of vascular calcification: ongoing randomized controlled trials. *Clin Kidney J.* 2016;9(2):273-9.
23. Ketteler M, Brandenburg VM. K-alcification Protection in Dialysis Patients: The Underestimated Phenomenon of Vitamin K Deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1667-1668.
24. Cucchiari D, Torregrosa JV. Calciphylaxis in patients with chronic kidney disease: A disease which is still bewildering and potentially fatal. *Nefrologia.* 2018;38(6):579-586.
25. Chang JJ. Calciphylaxis: Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Adv Skin Wound Care.* 2019;32(5):205-215.

26. Caluwé R, Vandecasteele S, Van Vlem B, Vermeer C, De Vriese AS. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(7):1385-90.
27. Aoun M, Makki M, Azar H, Matta H, Chelala DN. High Dephosphorylated-Uncarboxylated MGP in Hemodialysis patients: risk factors and response to vitamin K. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):191.
28. Holden RM, Booth SL, Day AG, et al. Inhibiting the progression of arterial calcification with vitamin K in HemoDialysis patients (iPACK-HD) trial: rationale and study design for a randomized trial of vitamin K in patients with end stage kidney disease. *Can J Kidney Health Dis*. 2015;2:17.
29. Krueger T, Schlieper G, Schurgers L, et al. Vitamin K1 to slow vascular calcification in haemodialysis patients (VitaVasK trial): a rationale and study protocol. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1633-8.
30. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166(12):1256-61.
31. Christiadi D, Singer RF. Calciphylaxis in a dialysis patient successfully treated with high-dose vitamin K supplementation. *Clin Kidney J*. 2018;11(4):528-529.
32. Hargreaves I, Mantle D. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients. *Journal of Kidney Care*. 2018; 3(6):368–373.

Attachments

1. Normas Acta Médica Portuguesa
2. Reporting guidelines SANRA



Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2016, 30 dezembro 2016

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afetam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A Acta Médica Portuguesa não cobra quaisquer taxas

relativamente ao processamento ou à submissão de artigos.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa, em 2014, foi de aproximadamente de 20% dos mais de 700 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#online> Submissions.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International

Committee of Medical Journal Editors” (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final
4. Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho

As condições 1, 2, 3 e 4 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright* (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP_template-Declaracao-Responsabilidade-Autoral.doc).

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário o carregamento na plataforma electrónica de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____

(ref. AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s)

Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc).

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá no prazo máximo de vinte dias, carregar na plataforma electrónica da Acta Médica Portuguesa uma versão revista do artigo, com as alterações inseridas destacadas com cor diferente, bem como um novo Documento Suplementar respondendo a todas as questões colocadas.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes

da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação

fast-track, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.

c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.

d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.

e) A identidade dos revisores é confidencial.

f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.

g) O editor-chefe tem total independência editorial.

h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.

i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.

j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.

k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.

l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.

m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o "AMA Manual of Style", 10th ed. e/ou "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, "Analisámos dados", e não "Os dados foram analisados". Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; "Os autores gostariam de agradecer". Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via "Submissão Online" da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão *online* terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo

b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)

c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho

d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito

e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

a) Título (sem autores)

b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria

deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Referências.

A linha de autoria deste tipo de artigos não deverá exceder quatro autores. Outros contributos poderão ser reconhecidos no final do texto, sob o parágrafo “Agradecimentos”.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma

experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

Quaisquer tabelas submetidas que sejam mais longas/largas do que duas páginas A4 serão publicadas como Apêndice ao artigo.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis.¹⁴”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço.⁵⁻⁹

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula.^{12,15,18}

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: pági-

nas.

1. Com menos de 6 autores
Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores
Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:
Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:
Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM
Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet
Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website
Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>.

Scale for the Assessment of Narrative Review Articles – SANRA

Please rate the quality of the narrative review article in question, using categories 0–2 on the following scale. For each aspect of quality, please choose the option which best fits your evaluation, using categories 0 and 2 freely to imply general low and high quality. These are not intended to imply the worst or best imaginable quality.

1) Justification of the article's importance for the readership

The importance is not justified. _____ 0

The importance is alluded to, but not explicitly justified. _____ 1

The importance is explicitly justified. _____ 2

2

Page 3: "...a need to search for a therapy capable of treating vitamin K deficiency and consequently delaying the evolution of the calcification process."

2) Statement of concrete aims or formulation of questions

No aims or questions are formulated. _____ 0

Aims are formulated generally but not concretely or in terms of clear questions. _____ 1

One or more concrete aims or questions are formulated. _____ 2

2

Page 6: "...review the data supporting the role of Vitamin K supplementation in preventing the development of vascular calcification and the review the data supporting associated cardiovascular morbidity and mortality."

3) Description of the literature search

The search strategy is not presented. _____ 0

The literature search is described briefly. _____ 1

The literature search is described in detail, including search terms and inclusion criteria. _____ 2

2

Page 7: "Searches were performed in the electronic PubMed database with combinations of the following words: "vascular calcification", "vitamin K", "hemodialysis", and "calciphylaxis". Other related articles mentioned in the references section, which the authors considered to be of interest to the project, were also analyzed. Articles not written in English, without available full texts or published before 2000 were excluded."

4) Referencing

Key statements are not supported by references. _____ 0

The referencing of key statements is inconsistent. _____ 1

Key statements are supported by references. _____ 2

2

Page 14: "While K1 is obtained from vegetables and vegetable oils, K2 is derived from intestinal bacteria, eggs, cheese, butter and other dairy products. (8, 10)"

5) Scientific reasoning

(e.g., incorporation of appropriate evidence, such as RCTs in clinical medicine)

The article's point is not based on appropriate arguments. _____ 0

Appropriate evidence is introduced selectively. _____ 1

Appropriate evidence is generally present. _____ 2

2

6) Appropriate presentation of data

(e.g., absolute vs relative risk; effect sizes without confidence intervals)

Data are presented inadequately. _____ 0

Data are often not presented in the most appropriate way. _____ 1

Relevant outcome data are generally presented appropriately. _____ 2

2

Page 15: "In one study, CKD patients supplemented with 90 µg / day of vitamin K in combination with 10 µg of vitamin D were found to have a significant decrease in the thickness of the carotid intima layer compared to those who received only vitamin D (P = 0.005)."

Sumscore

12

Fig. 1 SANRA - Scale

SANRA – explanations and instructions

This scale is intended to help editors assess the quality of a narrative review article based on formal criteria accessible to the reader. It cannot cover other elements of editorial decision making such as degree of originality, topicality, conflicts of interest or the plausibility, correctness or completeness of the content itself. SANRA is an instrument for editors, authors, and reviewers evaluating individual manuscripts. It may also help editors to document average manuscript quality within their journal and researchers to document the manuscript quality, for example in peer review research. Using only three scoring options, 0, 1 and 2, SANRA is intended to provide a swift and pragmatic sum score for quality, for everyday use with real manuscripts, in a field where established quality standards have previously been lacking. It is not designed as an exact measurement of the quality of all theoretically possible manuscripts. For this reason, the extreme values (0 and 2) should be used relatively freely and not reserved only for perfect or hopeless articles.

We recommend that users test-rate a few manuscripts to familiarize themselves with the scale, before using it on the intended group of manuscripts. Ratings should assess the totality of a manuscript, including the abstract. The following comments clarify how each question is designed to be used.

Item 1 – Justification of the article's importance for the readership

Justification of importance for the readership must be seen in the context of each journal's readership.

Consider how well the manuscript outlines the clinical problem and highlights unanswered questions or evidence gaps – thoroughly (2), superficially (1), or not at all (0).

Item 2 – Statement of concrete/specific aims or formulation of questions

A good paper will propose one or more specific aims or questions which will be dealt with or topics which will be reviewed.

Please rate whether this has been done thoroughly and clearly (2), vaguely or unclearly (1), or not at all (0).

Item 3 – Description of the literature search

A convincing narrative review will be transparent about the sources of information on which the text is based. Please rate the degree to which you think this has been achieved. To achieve a rating of 2, it is not necessary to describe the literature search in as much detail as for a systematic review (searching multiple databases, including exact descriptions of search history, flowcharts, etc.), but it is necessary to specify search terms, and the types of literature included. A manuscript which only refers briefly to its literature search would score 1, while one not mentioning its methods would score 0.

Item 4 – Referencing

No manuscript references all statements. However, those that are essential for the arguments of the manuscript – “key statements” – should be backed by references in all or almost all cases. Exceptions could reasonably be made for rating purposes where a key statement has uncontroversial face-validity, such as “Diabetes is among the commonest causes of chronic morbidity worldwide.”

Please rate the completeness of referencing: for most or all relevant key statements (2), inconsistently (1), sporadically (0).

Item 5 – Scientific reasoning

The item describes the quality of the scientific point made. A convincing narrative review presents evidence for key arguments.

It should mention study design (randomized controlled trial, qualitative study, etc), and where available, levels of evidence.

Please rate whether you feel this has been done thoroughly (2), superficially (1), or hardly at all (0). Unlike item 6, which is concerned with the selection and presentation of concrete outcome data, this item relates to the use of evidence and of types of evidence in the manuscript's arguments.

Item 6 – Appropriate presentation of data:

This item describes the correct presentation of data central to the article's argument. Which data are considered relevant varies from field to field. In some areas relevant data would be absolute rather than relative risks or clinical versus surrogate or intermediate endpoints. These outcomes must be presented correctly. For example, it is appropriate that effect sizes are accompanied by confidence intervals. Please rate how far the paper achieves this – thoroughly (2), partially (1), or hardly at all (0). Unlike item 5, which relates to the use of evidence and of types of evidence in the manuscript's arguments, this item is concerned with the selection and presentation of concrete outcome data.

Fig. 2 SANRA—explanations and instructions document