

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2022/2023

Ana Isabel Gomes Lopes

Is Fetal Sex a Determiner of Placental Weight? A Systematic Review

Será o Sexo Fetal Determinante no Peso Placentário? Uma Revisão Sistemática

MARÇO, 2023

FMUP

Ana Isabel Gomes Lopes

Is Fetal Sex a Determiner of Placental Weight? A Systematic Review

Será o Sexo Fetal Determinante no Peso Placentário? Uma Revisão Sistemática

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ciências da Saúde; Medicina Clínica

Tipologia: Dissertação

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Prof. Doutora Carla Maria de Almeida Ramalho

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

MARÇO, 2023

FMUP

Eu, Ana Isabel Gomes Lopes, abaixo assinado, nº mecanográfico 201704447, 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, 20/03/2023

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Isabel Gomes Lopes

NOME

Ana Isabel Gomes Lopes

NÚMERO DE ESTUDANTE

201704447

E-MAIL

up201704447@med.up.pt

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Obstetrícia e Ginecologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Is Fetal Sex a Determiner of Placental Weight? A Systematic Review

ORIENTADOR

Carla Maria de Almeida Ramalho

COORIENTADOR (se 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.	☐
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.	☐
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.	☒

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2023

Assinatura conforme cartão de identificação: Ana Isabel Gomes Lopes

Is Fetal Sex a Determiner of Placental Weight? A Systematic Review

Será o Sexo Fetal Determinante no Peso Placentário? Uma Revisão Sistemática

Ana Lopes¹, Carla Ramalho²

¹ Mestrado Integrado em Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal, ORCID 0009-0002-9773-5857

² Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal; Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal; i3S, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, ORCID 0000-0002-3977-3946

Correspondence should be addressed to:

Ana Isabel Gomes Lopes
Faculty of Medicine of Porto University
Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319, Porto, Portugal.
analopesdocs@gmail.com

INDEX

ABSTRACT	7
RESUMO	8
INTRODUCTION	9
METHODS.....	10
Search strategy	10
Inclusion criteria.....	10
Exclusion criteria	10
Data extraction.....	10
Assessment of studies quality	10
The conducted analysis	10
RESULTS	11
Studies quality evaluation	11
Population characteristics.....	11
Placental weighting methodology.....	12
Placental weight and fetal sex interaction	12
Relation of placental weight with birthweight	12
Relation of placental weight with gestational age	13
DISCUSSION	14
AUTHORS CONTRIBUTION	16
CONFLIT OF INTERSTS	16
FINANCIAL SUPPORT	16
REFERENCES	18
TABLES and FIGURES.....	21
ATTACHMENTS	27

ABSTRACT

Overview and aim: The placenta is known for its key role in mediating interactions between the fetus and the mother. A deviation in the weight of the placenta, specifically when disproportionate to the birthweight, has been associated with many cardiovascular and metabolic diseases. Evidence has also found these diseases to be impacted by fetal sex. Such findings seem to deserve more scrutiny, so our aim was to assess how fetal sex may influence placental weight.

Study design and methods: A systematic review was carried out by searching in PubMed and Web of Science databases, between the 15th and the 23rd of December of 2022, using the query: “fetal sex AND placental weight”, and filtering for “humans” and for languages “English” and “Portuguese”. Additionally, the reference list of chosen articles was screened for other relevant studies. Studies were eligible if they correlated fetal sex with placental weight. Systematic reviews, letters to editors and articles that assessed placental weight according to fetal sex only in pathological cases, both in the mother or the fetus, were ruled out. The selected articles quality and internal validity was evaluated with *National Institutes of Health Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*. A thorough qualitative analysis of the results was conducted.

Results: A total of eleven articles were included in this review, with an overall 594 441 deliveries being accounted for. Four studies reported a higher placental weight in male fetuses with statistical significance. Three have not found it statistically different, even though one admitted that a larger cohort could provide significance. Other four articles have not reported this analysis, but, of these, two mentioned a tendency for a higher placental weight in male fetuses.

Discussion: A heavier placenta in male fetuses is linked to an increased efficiency in growth of the fetus and consequently of their birthweight. However, this investment in “quantitative” growth rather than in a “qualitative” one, will ultimately compromise not only their gestation, but also their adult-life health.

Keywords: *placenta, sex, fetus*

RESUMO

Perspetiva geral e objetivo: A placenta é conhecida pelo seu papel chave na mediação de interações entre o feto e a mãe. Um desvio no peso da placenta, especificamente quando desproporcional ao peso ao nascimento, tem sido associado a doenças cardiovasculares e metabólicas. Estas têm também sido relacionadas com o sexo fetal. Tais resultados merecem maior escrutínio, sendo o nosso objetivo avaliar como o sexo fetal pode influenciar o peso da placenta.

Desenho de estudo e métodos: Foi efetuada uma revisão sistemática, iniciada pela pesquisa nas bases de dados PubMed e Web of Science, entre 15 e 23 de dezembro de 2022, usando a query “fetal sex AND placental weight”, filtrando para “humanos” e para as línguas “Inglês” e “Português”. Adicionalmente, a lista de referências dos artigos selecionados foi analisada em busca de outros estudos de relevo. Os estudos eram elegíveis se correlacionassem o sexo fetal com o peso da placenta. Revisões sistemáticas, cartas aos editores e artigos que avaliam o peso da placenta de acordo com o sexo fetal, apenas em caso de patologia da mãe ou do feto, foram excluídos. A qualidade e validade interna dos artigos selecionados foi analisada com a *Ferramenta de Avaliação da Qualidade de Coortes Observacionais e Estudos Cross-Sectional do National Institutes of Health*. Foi conduzida uma análise qualitativa dos resultados.

Resultados: Onze artigos foram incluídos nesta revisão, contando com 594 441 partos. Quatro estudos reportaram um peso da placenta superior nos fetos do sexo masculino com significância estatística. Três não encontraram esta diferença estatística, contudo um destes admite a possibilidade de numa coorte maior poder verificar-se esta significância. Outros quatros artigos não reportaram terem realizado esta análise, mas destes, dois mencionaram uma tendência para um peso da placenta superior em fetos masculinos.

Discussão: Uma placenta mais pesada em fetos masculinos relaciona-se com um aumento da eficiência no crescimento do feto e, conseqüentemente, do seu peso ao nascimento. Todavia, este investimento no crescimento “quantitativo”, em detrimento do crescimento “qualitativo”, irá, em última instância, comprometer a gestação e a sua saúde na vida adulta.

Palavras-Chave: *placenta, sexo, feto*

INTRODUCTION

Several factors influence human development, many of those already described and well-founded by numerous studies, nevertheless many others remain to be unveiled. An important aspect to take into consideration is the intrauterine environment. The placenta is key in mediating interactions between the fetus and the mother, being the growth of the human fetus constrained by the placenta's limited capacity to transport and deliver nutrients.^{1,2}

As Baptiste-Roberts *et al.* (2009) demonstrated, the placental structure independently predicts not only birth weight, but also childhood growth.³ Salafia *et al.* (2006) goes further indicating that it is possible that a suboptimal intrauterine environment can be created, reflected by placental gross measurements, with adaptations that will not distinctly reduce the birthweight of the infant, but will still have a long-term impact, perhaps even in its adult-life health.⁴ This has been long proven, for instance by Barker *et al.* (1990) who demonstrated the impact of the intrauterine environment in adult cardiovascular disease, in particular that small fetuses with large placentas are, later in life, at a greater risk of developing hypertension.⁵ This data has also been additionally supported, clearly reinforcing the association between cardiovascular diseases in adults with a disproportional sized placenta compared to birthweight in fetuses.^{6,7} Later, Barker *et al.* (2010), added that a low placental weight and area can also be related with hypertension and this paradox is explained by differences in mother's height and socio-economic status.⁸ Interestingly, van Abeelen *et al.* (2011), provided evidence that associates a larger placental size with hypertension in adult life only in men, when their in-utero development occurred during famine.⁹

The placenta is also important in determining perinatal outcomes. It has been demonstrated that a low placental weight is correlated with stillbirths.¹⁰ On the other hand, a high placental weight is associated with neonatal death and serious neonatal morbidity.¹⁰

Additionally, several studies have inquired about the implications that the sex of the fetus may impose on pregnancy outcomes, such as gestational diabetes,^{11–13} as well as cardiovascular complications later in life.⁶ Interestingly, there is converging evidence that shows that these negative events affect mainly male fetuses, as they grow under a greater risk during pregnancy.^{11,14,15} Investigators have also linked being male with a higher likelihood of prematurity,^{16,17} caesarean delivery and shorter gestation times, being all associated with boys relatively increased size and birthweight.^{18,19}

It seems inevitable to think that these findings deserve further scrutiny. Therefore, as Clifton *et al.* (2010) affirmed in their own review, even if the placenta has been seen as an asexual organ for many researchers, it is likely that sex differences observed in fetal growth are also mediated by a sex specific placental function.¹⁵

Accordingly, we intended to assess how fetal sex may influence placental weight, as this might be in fact a valuable aspect to take into consideration when approaching pregnancy-related conditions, as well as health problems in adult life.

METHODS

Search strategy

A systematic review was performed in consonance with PRISMA 2020 checklist (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).²⁰ The literature review was initiated by searching PubMed and Web of Science databases, between the 15th and the 23rd of December of 2022, using the following query “fetal sex AND placental weight”, and filtering for “humans” and for language “English” and “Portuguese”. The full search strategy can be consulted in Supplementary Methods 1.

After the search with the defined query, duplicated articles were removed. Two independent reviewers screened all the articles by title and abstract and any discordances were later discussed to reach a consensus on the group of articles chosen for the full-text analysis. The assessment of the full-text manuscript was performed by one reviewer, who selected the articles that fitted defined inclusion criteria. Additionally, the reference list of the chosen articles was screened and articles that satisfied the eligibility criteria were also selected.

Inclusion criteria

Only human studies, in Portuguese or English were included. Randomized clinical trials, cohort studies, researchers’ letters, case-control studies as well as cross-sectional studies were considered eligible for inclusion. Studies were eligible if they correlated fetal sex with placental weight. No article was ruled out based on publication date.

Exclusion criteria

Systematic reviews and letters to editors were excluded, as well as studies that did not consider the placental weight according to fetal sex or based this comparison in other dimensions of the placenta but not its weight. Moreover, articles that assessed placental weight according to fetal sex only in pathological cases, both in the mother or the fetus, were ruled out.

Data extraction

One independent reviewer, after closely scrutinizing, selected and extracted relevant data on the chosen articles’ characteristics. A table was elaborated including articles’ information on authors’ identification, year of publication, country, study design, number of subjects, inclusion and exclusion criteria, along with other relevant methodology data adopted and results by each selected article. In case of uncertainty, doubts were debated with a second independent reviewer.

Assessment of studies quality

The selected articles quality and internal validity was evaluated using the *National Institutes of Health (NIH) Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*.²¹ It consists of a questionnaire composed of fourteen yes-or-no questions, specific for the study designs in question, that allows a facilitated assessment of studies potential flaws and reviewers’ judgement.

The conducted analysis

A thorough qualitative analysis of the results, extracted from the included articles, was conducted for the elaboration of this systematic review.

RESULTS

After the initial screening and elimination of duplicates, out of the six hundred and sixty-three articles identified, sixteen were selected for a thorough full-text assessment. Two additional studies, chosen from the reference list of other articles, were considered for this assessment. This analysis lastly resulted in the inclusion of eleven articles for this systematic review. The fully detailed description of the searching results and selection process can be analysed in the flow diagram from PRISMA 2020 presented in Fig. 1.²⁰

Of all the eligible articles, two have a cohort study design^{7,22} and the other nine are cross-sectional studies or a cross-sectional analysis of cohort study data.^{23–31} Their publication date ranges from the years of 1983 to 2022 and were conducted in Thailand, the United Kingdom, the United States of America, Norway, Finland, Saudi Arabia, Japan, and Canada.

Characteristics of the included articles and information necessary for analysis are available in Table 1.

Studies quality evaluation

The included studies quality was evaluated by using the *NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*.²¹ In Table 2 one can find a detailed analysis of this assessment. It is important to note that this analysis was performed considering that both study designs have distinct characteristics that already weakens their internal and external validity.

Two investigators fail to be clear in the formulation of the research question or objective.^{7,31} All studies, with the exception of one,³¹ were clear and specific when defining the study population. Even though no sample size justification or power description was performed, due to these study designs' nature, this should not be considered a "fatal flaw". Eriksson *et al.* (2010)⁷ and Crawford *et al.* (1987)³¹ leave out some important aspects of the methodology adopted, such as the placenta's weighting technique, which is essential for their external validity assessment. Five studies did not demonstrate a reliable and consistent measurement of the exposure,^{7,23,27,28,31} reducing their quality rating, and out of these, three^{7,23,31} even executed the same liability when it came to the outcome measurements. Finally, four studies have not measured and adjusted for confounding variables.^{23,25,26,31}

Population characteristics

It is of extreme relevance to analyse and document the characteristics of the studies considered for this systematic review, particularly when it comes to their inclusion and exclusion criteria and methodology. The eleven articles considered for this work are especially uneven when it comes to this matter (Table 1).

The inclusion criteria vary quite a lot, with one article only considering, for instance, fetuses born after the 34th week of gestation,³⁰ while most considered the inclusion of younger fetuses, such as, born after the 22nd,²⁹ 24th^{25–27} or 28th weeks.²⁴ Some do not even refer it.^{7,22,23,28,31}

Crawford *et al.* (1987)³¹ were particularly divergent from all the other studies in their inclusion criteria.

Another important aspect is the exclusion of fetuses with malformations, gestational diseases or other placental and obstetric complications, that most chose to conduct,^{22,24–30} but not all.^{7,23,31} In addition, one study included only normal spontaneous vaginal deliveries.²⁸

Placental weighting methodology

Two studies have been detailed in their description on how the placentas were weighted, referring to the weighting of untrimmed placentas, meaning with umbilical cord and membranes still attached, fresh and within two hours after delivery.^{22,27,29} Another study only mentions the weighting of the placentas still fresh.²³ In others a mere reference of weighting the placentas untrimmed^{24–26,30} and one study refers that the cord was cut flush with the placenta before the weighting.²⁸ Lastly, other two articles have no mention on how the placenta was weighted (Table 1).^{7,31}

Placental weight and fetal sex interaction

Between the eleven studies included in this systematic review,^{7,22–31} a total of 594 441 deliveries were accounted for.

Out of these included articles, seven presented the value of mean placental weight of male and female fetuses, regardless of gestational age^{7,22,23,27,28,30,31} and two studies calculated this mean for each gestational week percentile.^{25,26} Seven performed an independent sample t-test to attest for the statistical value of mean placental weight between female and male fetuses (Table 1).^{7,22,25–28,30,31}

Considering p-value of <0,05 as statistically significant, only Eriksson *et al.* (2010),⁷ Dombrowski *et al.* (1994),²⁵ Wallace *et al.* (2013)²⁷ and Richardson *et al.* (2022)³⁰ were able to demonstrate that the mean placental weight is higher in males than in females. Three articles did not find difference,^{22,28,31} even though Crawford *et al.* (1987)³¹ admitted that a larger cohort could provide statistical significance. In four studies the authors do not describe performing this analysis.^{23,24,26,29}

Wallace *et al.* (2013)²⁷ furthered their study by simultaneously comparing mean placental weight between sex and parity and concluded that all groups differed significantly from each other ($p < 0,0001$). In detail, “male” and “multiparity” were associated with increased placental weight.²⁷

Other two studies, similarly to Wallace *et al.* (2013),²⁷ developed placental weight percentile charts and curves stratified by fetal sex and parity^{24,29} and an additional study stratified only for sex.²⁶

Flatley *et al.* (2022),²⁴ Ogawa *et al.* (2016)²⁹ and Thompson *et al.* (2007)²⁶ have not shown mean placental weights regardless of gestational age, however, mentions of comparisons have been done. Thompson *et al.* (2007)²⁶ referred to the placental weight of male as slightly higher than female infants, despite the size of difference not being of the magnitude seen in birthweight. Ogawa *et al.* (2016)²⁹ showed that the placental weight in males or in multiparous women is higher than in females or in nulliparous women, at every gestational week. Lasty, Flatley *et al.* (2022)²⁴ concluded that for nulliparous mothers, male fetuses present lower mean placental weight than female fetuses, for 10th, 50th and 90th centiles, whereas for multiparous women, mean placental weight is higher for male than female fetuses, for the same centiles.²⁴

Moreover, for Wallace *et al.* (2013)²⁷ and Flatley *et al.* (2022)²⁴ the effects of parity on the placental weight are far greater than the influence of fetal sex.

Relation of placental weight with birthweight

The placental weight has been positively associated with birthweight and even after adjustment for parity and sex of the child, maintained statistical significance.³

Out of all the included studies in this work, various statistical methodologies have been adopted that hinder comparisons between studies' results. Even so, three studies found birthweight-to-placental weight ratio higher in males than in females.^{22,27,30} Supporting this data, Eriksson *et al.* (2010)⁷ found the placental weight-to-birthweight ratio of male fetuses lower than

females' ($p = 0.006$). This is contradicted by Alwasel *et al.* (2014)²⁸ who mention placental weight-to-birthweight higher in males ($p < 0.001$).

Relation of placental weight with gestational age

Out of all the eleven studies analysed in this systematic review, seven recognised the importance of considering the placental weight variance according to gestational age.^{22–27,29}

DISCUSSION

The analysis of how fetal sex influences placental weight seems to predominantly show that male fetuses have a heavier placenta than females. Some investigators have even concluded that the placenta of boys is more efficient,^{7,22} consistent with findings from Salafia *et al.* (2009) who reported that the placental weight can be a justifiable proxy for fetal metabolic rate.³²

Nevertheless, as Eriksson *et al.* (2010)⁷ have documented in their work, the bigger investment of male fetuses in their growth compared to females', prompts them for a more vulnerable environment. At the expense of growing more the body, and consequently the placenta, the reserve capacity is compromised, and males are more at risk.^{7,33} Additionally, the majority of studies have found that even if boys' placentas are bigger than girls', they have a higher birthweight-to-placental weight ratio.^{7,22,27,30} Hence, male fetuses invest in growing their body, reflected by their higher birthweight, which is followed by a placental weight gain, but not in the same proportions.

As we demonstrated that placental weight of male fetuses is bigger than females', we support data referring to its increased efficiency. Thus, we conclude that males carry out a bigger investment in their "quantitative" growth, which is reflected by their bigger weight and placental weight. This will ultimately compromise their "qualitative" growth, by not only risking more vulnerability during their gestation,^{11–19} but also their adult-life, with a higher predisposition for cardiovascular diseases.⁶

We could also go as far as considering that even if the placenta of males is quantitatively bigger than females, actually males have a smaller placenta than females, when considering their relative weight compared with birthweight.

Only one study included in this systematic review demonstrated that the placental weight in female fetuses is higher than in male fetuses, what exclusively occurred in nulliparous women.²⁴ Even so, these results opposed conclusions from Wallace, *et al.* (2013),²⁷ that demonstrated that both for nulliparous and multiparous women, male fetuses are associated with a higher placental weight. The two aforementioned studies,^{24,27} as well as Ogawa, *et al.* (2016)²⁹ found that first born fetuses tend to have a lower placental weight, independently of their sex, which is in line with previous studies that reported firstborns as usually lighter than fetuses born from multiparous women, which is suggestive of an ineffective placenta.^{34,35}

An important difference between the method of weighting the placentas was found across the studies. While some studies provide a quite detailed description,^{22,27,29} others are vague or do not mention it,^{7,23–26,28,30,31} which allows various interpretations and inaccuracy, reflecting on their internal validity. Such differences might even have a relevant impact on comparisons performed of placental weight between studies.

The Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement was elaborated with the intent to set up a protocol for standardized sampling of the placenta.³⁶ It recommends that the weight of the placenta should be determined after trimming of extraplacental membranes and umbilical cord, and alerts for the importance of describing if this was performed on a fresh or a fixed organ.³⁶

Despite everything stated before, the work of Leary, *et al.* (2003)³⁷ demonstrated that untrimmed and trimmed placental weights are highly correlated, $r = 0.98$. It also added that for standardized comparisons of absolute placental weights, to obtain the trimmed placental weight, a subtraction of 16 per cent should be done from the untrimmed weight.³⁷ However, a significant difference was found between types of delivery, which makes it preferable to subtract by 19 per cent in the case of vaginal deliveries and by 14 per cent for caesarean section deliveries.³⁷

However, considering the aim of this systematic review, in which the analysis consisted of understanding if fetal sex can be considered a determiner of placental weight, and considering that the methodology described in each studies was performed consistently amongst all included subjects of each article, we can assume that in this case it is not bias-inducing.

Referring to the type of delivery and its impact on the placental weight, it is worth acknowledging that Ogawa, *et al.* (2016)²⁹ found placental weight to be lower in caesarean than in vaginal deliveries. Therefore, both studies^{29,37} seem to agree that caesarean delivery is

associated with a lower placental weight. This could be due to the redistribution of blood during the vaginal delivery that makes this organ heavier by conducting more blood to the placenta. Another hypothesis is differences in the pregnancy itself, meaning that in pregnancies that end in caesarean section, there may be alterations that develop from the beginning of gestation that will, at last, affect both the placental weight and the need for caesarean delivery.

Other limitations to acknowledge are the studies' distinct inclusion and exclusion criteria that denote a very heterogenic group and rises difficulties in a bias-risk free analysis. This problematic has however less power and a smaller prejudice, since we adopt a qualitative analysis. Even so, four of the included articles have not measured and adjusted for confounding variables, which is key to eliminate bias from the relationship between exposure and outcome.^{23,25,26,31} On that account, one should be particularly prudent when withdrawing conclusions. Additionally, it is worth mentioning that two of the included articles have a much smaller sample size than the remaining texts, so caution should be taken not to enrol in a deceptive cognitive bias, the law of small numbers.^{28,31}

Moreover, it is relevant to point out that the majorities of articles included did not primarily pretend to investigate fetal sex as a determiner of placental weight.

As for the strengths of our work it can be highlighted the fact that no date limitation was imposed, that it includes only human articles and that two databases were searched to reach the maximum existing literature on the subject. At last, this systematic review accounts for more than half a million deliveries, strengthening the studies' power.

AUTHORS CONTRIBUTION

Ana Lopes: Conceptualization, Data curation, Investigation, Methodology, Writing - original draft, Writing - review and editing

Carla Ramalho: Conceptualization, Data curation, Methodology, Validation, Writing - review and editing

CONFLIT OF INTERSTS

The authors declare no conflict of interest.

FINANCIAL SUPPORT

The authors declare no financial support.

Um agradecimento singular,

À Professora Doutora Carla Ramalho, pela orientação, pelo cuidado e disponibilidade prestados ao longo de toda a realização deste trabalho.

Aos meus Pais, cuja força nunca cessa, que todos os dias me querem bem, que todos os dias me dão a mão e assim me motivam na sua valentia e infatigabilidade.

À avó Castorina, por ser para sempre a mais verdadeira fonte de resiliência, amor e carinho.

Ao meu irmão, Vítor, que está sempre lá para mim, cuja dedicação não tem preço e cujas palavras têm sempre lugar.

À prima Catarina e a toda a família, que ao longo desta caminhada, não me deixaram esquecer nunca a razão da perseverança.

Ao Tobias, meu porto seguro, meu abrigo incansável, constante, que nunca me deixou parar, a ti devo este trabalho.

Aos amigos de Alpendorada, cuja presença incessante traz aconchego e leveza aos dias compridos.

Às Fantásticas amigas, que fizeram deste percurso o mais belo que já caminhei.

REFERENCES

1. Ounsted M, Scott A, Ounsted C. Transmission through the female fine of a mechanism constraining human fetal growth. *Ann Hum Biol.* 1986;13(2):143-151. doi:10.1080/03014468600008281
2. Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol.* 2001;30(1):15-23. doi:10.1093/ije/30.1.15
3. Baptiste-Roberts K, Salafia CM, Nicholson WK, Duggan A, Wang NY, Brancati FL. Gross placental measures and childhood growth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(1):13-23. doi:10.1080/14767050802415728
4. Salafia CM, Charles AK, Maas EM. Placenta and Fetal Growth Restriction. *Clin Obstet and Gynecol.* 2006;49(2):236-256. doi:10.1097/00003081-200606000-00007
5. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ.* 1990;301(6746):259-262. doi:10.1136/bmj.301.6746.259
6. Risnes KR, Romundstad PR, Nilsen TIL, Eskild A, Vatten LJ. Placental weight relative to birth weight and long-term cardiovascular mortality: Findings from a cohort of 31,307 men and women. *Am J Epidemiol.* 2009;170(5):622-631. doi:10.1093/aje/kwp182
7. Eriksson JG, Kajantie E, Osmond C, Thornburg K, Barker DJP. Boys live dangerously in the womb. *Am J Hum Biol.* 2010;22(3):330-335. doi:10.1002/ajhb.20995
8. Barker DJP, Thornburg KL, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. The surface area of the placenta and hypertension in the offspring in later life. *Int J Dev Biol.* 2010;54(2-3):525-530. doi:10.1387/ijdb.082760db
9. van Abeelen AFM, de Rooij SR, Osmond C, et al. The sex-specific effects of famine on the association between placental size and later hypertension. *Placenta.* 2011;32(9):694-698. doi:10.1016/j.placenta.2011.06.012
10. Hutcheon JA, McNamara H, Platt RW, Benjamin A, Kramer MS. Placental weight for gestational age and adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2012;119(6):1251-1258. doi:10.1097/AOG.0b013e318253d3df
11. Carlo G, Renzo D, Rosati A, Sarti RD, Cruciani L, Cutuli AM. Does Fetal Sex Affect Pregnancy Outcome? *Gen Med.* 2007;4(1):19-30. doi:10.1016/s1550-8579(07)80004-0
12. Broere-Brown ZA, Adank MC, Benschop L, et al. Fetal sex and maternal pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):26. doi:10.1186/s13293-020-00299-3
13. Retnakaran R, Kramer CK, Ye C, et al. Fetal sex and maternal risk of gestational diabetes mellitus: The impact of having a boy. *Diabetes Care.* 2015;38(5):844-851. doi:10.2337/dc14-2551
14. DiPietro JA, Voegtline KM. The gestational foundation of sex differences in development and vulnerability. *Neuroscience.* 2017;342:4-20. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.07.068
15. Clifton VL. Review: Sex and the Human Placenta: Mediating Differential Strategies of Fetal Growth and Survival. *Placenta.* 2010;31(Suppl):33-39. doi:10.1016/j.placenta.2009.11.010
16. Cooperstock M, Campbell J. Excess Males in Preterm Birth: Interactions With Gestational Age, Race, and Multiple Birth. *Obstet Gynecol.* 1996;88(2):189-193. doi:10.1016/0029-7844(96)00106-8

17. Zeitlin J, Ancel PY, Larroque B, Kaminski M. Fetal sex and indicated very preterm birth: Results of the EPIPAGE study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1322-1325. doi:10.1016/j.ajog.2003.10.703
18. McGregor JA, Leff M, Orleans M, Baron A. Fetal gender differences in preterm birth: findings in a North American cohort. *Am J Perinatol*. 1992;9(1):43-48. doi:10.1055/s-2007-994668
19. Lieberman E, Lang JM, Cohen AP, et al. The association of fetal sex with the rate of cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(3):667-671. doi:10.1016/s0002-9378(97)70567-2
20. Page MJ, MJBPIHTMC et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:71. doi:10.1136/bmj.n71
21. National Heart, Lung, and Blood Institute. Study Quality Assessment Tools. Published July 2021. Accessed March 10, 2023. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
22. Roland MCP, Friis CM, Godang K, Bollerslev J, Haugen G, Henriksen T. Maternal factors associated with fetal growth and birthweight are independent determinants of placental weight and exhibit differential effects by fetal sex. *PLoS One*. 2014;9(2):e87303. doi:10.1371/journal.pone.0087303
23. Promboon S, Mi MP, Chaturachindat K. Birth weight, placental weight and gestation time in relation to natural selection in Thailand. *Ann Hum Genet*. 1983;47(2):133-141. doi:10.1111/j.1469-1809.1983.tb00980.x
24. Flatley C, Sole-Navais P, Vaudel M, et al. Placental weight centiles adjusted for age, parity and fetal sex. *Placenta*. 2022;117:87-94. doi:10.1016/j.placenta.2021.10.011
25. Dombrowski MP, Berry SM, Johnson MP, Abdel ;, Saleh AA, Sokol RJ. Birth Weight-Length Ratios, Ponderal Indexes, Placental Weights, and Birth Weight-Placenta Ratios in a Large Population. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148(5):508-512. doi:10.1001/archpedi.1994.02170050066012
26. Thompson JMD, Irgens LM, Skjaerven R, Rasmussen S. Placenta weight percentile curves for singleton deliveries. *BJOG*. 2007;114(6):715-720. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01327.x
27. Wallace JM, Bhattacharya S, Horgan GW. Gestational age, gender and parity specific centile charts for placental weight for singleton deliveries in Aberdeen, UK. *Placenta*. 2013;34(3):269-274. doi:10.1016/j.placenta.2012.12.007
28. Alwasel SH, Harrath AH, Aldahmash WM, et al. Sex differences in regional specialisation across the placental surface. *Placenta*. 2014;35(6):365-369. doi:10.1016/j.placenta.2014.03.003
29. Ogawa M, Matsuda Y, Nakai A, Hayashi M, Sato S, Matsubara S. Standard curves of placental weight and fetal/placental weight ratio in Japanese population: difference according to the delivery mode, fetal sex, or maternal parity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;206:225-231. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.09.004
30. Richardson BS, Rajagopaul A, de Vrijer B, Eastbrook G, Regnault TRH. Fetal sex impacts birth to placental weight ratio and umbilical cord oxygen values with implications for regulatory mechanisms. *Biol Sex Differ*. 2022;13(1):35. doi:10.1186/s13293-022-00445-z
31. Crawford MA, Doyle W, Meadows N. Gender differences at birth and differences in fetal growth. *Hum Reprod*. 1987;2(6):517-520. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a136581

32. Salafia CM, Misra DP, Yampolsky M, Charles AK, Miller RK. Allometric Metabolic Scaling and Fetal and Placental Weight. *Placenta*. 2009;30(4):355-360. doi:10.1016/j.placenta.2009.01.006
33. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: Longitudinal study. *BMJ*. 1999;319(7222):1403-1407. doi:10.1136/bmj.319.7222.1403
34. Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Influence of parity on fetal hemodynamics and amniotic fluid volume at term. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(6):688-692. doi:10.1002/uog.13332
35. Cnattingius S, Axelsson ' O, Eklund G, Lindmark ' G, Meirik ' ' O. Factors influencing birthweight for gestational age, with special respect to risk factors for intrauterine growth retardation. *Early Hum Dev*. 1984;10(1-2):45-55. doi:10.1016/0378-3782(84)90110-5
36. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, et al. Sampling and definitions of placental lesions Amsterdam placental workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(7):698-713. doi:10.5858/arpa.2015-0225-CC
37. Leary SD, Godfrey KM, Greenaway LJ, Davill VA, Fall CHD. Contribution of the umbilical cord and membranes to untrimmed placental weight. *Placenta*. 2003;24(2-3):276-278. doi:10.1053/plac.2002.0888

TABLES and FIGURES

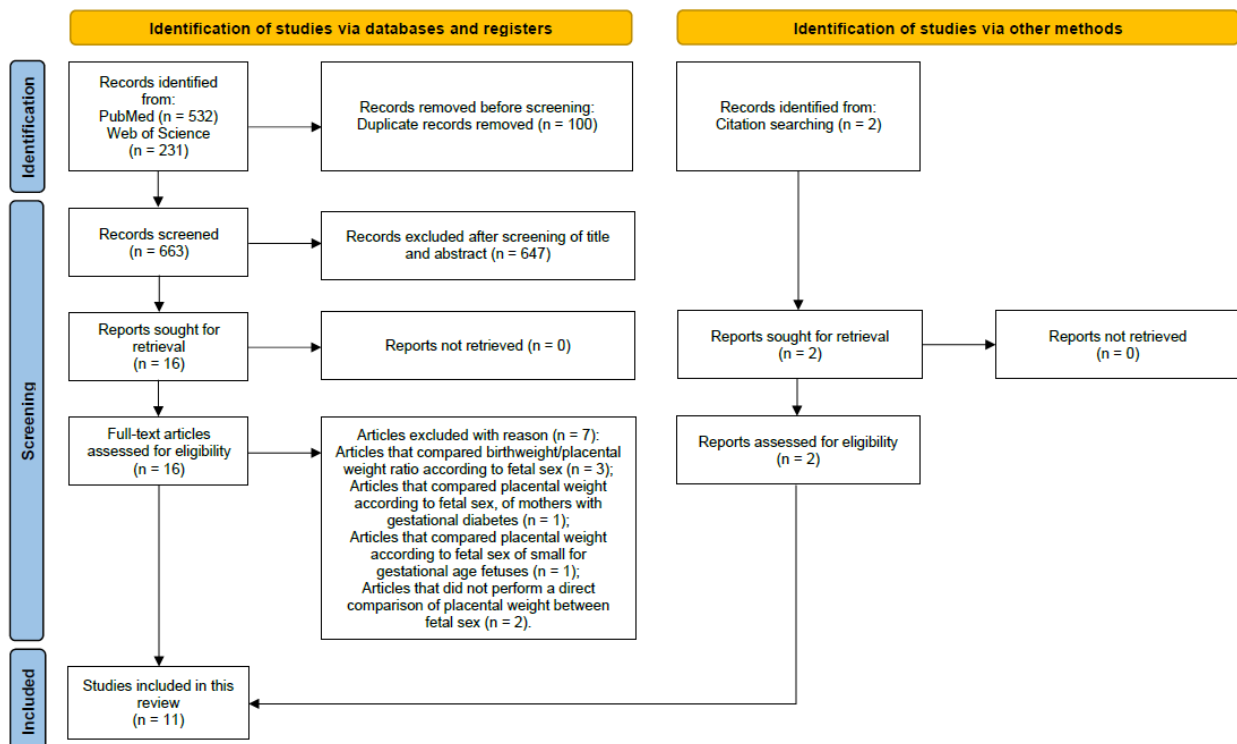


Figure 1. Flow diagram for included studies based on PRISMA 2020.
Legend: n = number

Table 1. Characteristics of the included articles.

Authors, year of publication, country	Study Design	Number of subjects	Births' inclusion/exclusion criteria of the study's population	Relation of placental weight with birthweight	Relation of placental weight with gestational age	Method of placental weighting	Mean placental weight in male fetuses	Mean placental weight in female fetuses	P-value of mean placental weight
Eriksson <i>et al.</i>,⁷ 2010, Finland	Cohort Study	2 003 deliveries: 928 males 1 075 females	Singleton pregnancy, born during 1934 to 1944	Correlation between PW and BW Male = 0.64 Female = 0.56 PW/BW ratio lower in males (p = 0.006)	NP	NR	655g (SD 124)	643g (SD 120)	0.03
Roland <i>et al.</i>,²² 2014, Norway	Cohort Study	1 031 deliveries: 549 males 482 females	Singleton pregnancy, born between 2002 and 2008; without pre-gestational diabetes and severe chronic diseases or fetal malformations discovered at the routine scan in week 18	BW/PW ratio higher in males (p < 0.001)	Analysis adjusted for gestational age	Placentas were weighed including cord and membranes within one hour after the delivery	715g (SD 153)	707g (SD 160)	0.4
Promboon <i>et al.</i>,²¹ 1983, Thailand	Cross-Sectional or CSACSD	26 182 deliveries: 13 557 males and 12 625 females	Singleton pregnancy, born during 1973 and 1977, that received prenatal care	Correlation between PW and BW = 0.56	Birthweight correlated with gestational time	Placentas were weighed fresh	619.21g (SD 119.2)	612.40g (SD 116.78)	NP
Crawford <i>et al.</i>,³¹ 1987, UK	Cross-Sectional or CSACSD	74 deliveries Males and Females: NR	Women not > 13 weeks pregnant at the first assessment; age range 17-29 years; non-smokers or < 10 cigarettes/day; primigravida; literate and able to speak English	r ² = 0.46 Pearson's coefficient = 0.68 Regression coefficient = 0.18 (p < 0.005)	NP	NR	623 (SD 129)	607 (SD 124)	NS
Dombrowski <i>et al.</i>,²⁵ 1994, USA	Cross-Sectional or CSACSD	33 138 neonates PW reported in 29 902 deliveries Males and Females: NR	Singleton pregnancy, born between May 1984 and February 1991; with at least 24 weeks gestation; Exclusion of subjects with major congenital anomalies and stillbirths	BW/PW ratio with significance for sex (p < 0.0001)	Placental weight centiles by gestational age	Placentas were weighted without draining blood from surface vessels, blotting the placenta dry or trimming the cord and membranes, immediately after birth	Reported for each gestational week	Reported for each gestational week	< 0.001
Thompson <i>et al.</i>,²⁶ 2007, Norway	Cross-Sectional or CSACSD	198 971 deliveries: 102 337 males 96 634 females	Singleton pregnancy, born from 1999 to 2002; between 24-44 weeks gestation; no missing data on gestation, placental and birth weights and no clinical problems related to the placenta	BW/PW ratio percentiles for each gestational week	Normalization for gestational age using groups 24-26, 27-28, 29-30, 43-44 weeks and the other 31-42 weeks in separate weekly groups)	Placentas were weighted untrimmed	Reported for each gestational week	Reported for each gestational week	NP

Is Fetal Sex a Determiner of Placental Weight?

Wallace, et al.,²⁷ 2012, UK	Cross-Sectional or CSACSD	88 649 deliveries: 45 547 males and 43 102 females	Singleton pregnancy; born between 1976-2007; 24-42 weeks gestation. Exclusion of births with clinical obstetric complications involving the placenta, stillbirth, birth weight less than 250g and missing data for parity, gestational age, birth weight, placental weight or baby gender	BW/PW ratio higher in males (p < 0.0001)	Placental weight centiles by gestational age	Placentas were weighted untrimmed immediately after birth	Nulliparous mother: 611g (SD136.5) Multiparous mother: 641g (SD 139.3)	Nulliparous mother: 599g (SD 132.3) Multiparous mother: 626g (SD 135.5)	< 0.0001
Alwaseel et al.,²⁸ 2014, Saudi Arabia	Cross-Sectional or CSACSD	321 deliveries: 147 males and 174 females	Singleton pregnancy, born between December 2012 and April 2013, no signs of complicated pregnancy, normal spontaneous vaginal delivery	PW/BW ratio higher in males (p < 0.001)	NP	The cord was cut flush with the placenta and obvious clots were removed, before weighting the placenta	551g (SD 102)	532g (SD 87)	0.08
Ogawa et al.,²⁹ 2016, Japan	Cross-Sectional or CSACSD	79 590 deliveries: 40 447 males and 39 143 females	Singleton pregnancy; born between 2001-2002; 22-42 weeks of gestation. Exclusion criteria: stillbirth, fetal anomalies, unknown gestational week or fetal sex; pregnancy complications (diabetes, anemia, preeclampsia, cardiac, renal or autoimmune disease), women <20 or >35 years old, smoking habit or alcohol abuse, BMI <18.5, or > 25.0	BW/PW ratio higher in males	Placental weight centiles by gestational age	The placentas were weighed untrimmed, with membranes and umbilical cord, but after manual removal of blood clots, within two hours after delivery	NP	NP	NP
Flatley et al.,²⁴ 2021, Norway	Cross-Sectional or CSACSD	97 882 deliveries: 50 030 males and 47 852 females	Singleton pregnancy, born from 1999 to 2009; non-anomalous livebirths, gestational age of 28 to 42 + 6 weeks, without placental complications. Excluded pregnancies with missing data on placental weight, gestational age and birth weight	BW/PW ratio (Significance for sex)	Placental weight centiles adjusted for gestational age	Placentas were weighed with membranes and umbilical cord attached	NP	NP	NP
Richardson et al.,³⁰ 2022, Canada	Cross-Sectional or CSACSD	69 836 deliveries: 35 749 males and 34 087 females	Singleton pregnancy, born between 1 January 1990 to 15 June 2011; gestational age > 34 weeks, liveborn with no major anomalies and known fetal sex at birth	BW/PW ratio higher in males (p < 0.001)	NP	Placentas were weighed with membranes and umbilical cord	685g (SD 141)	671g (SD 138)	< 0.001

Legend: BMI: Body mass index; BW: birthweight; BW/PW: birthweight-to-placental weight; CSACSD: Cross-Sectional Analysis of Cohort Study Data; NP: Not Perform; NR: Not Reported; NS: Not Significant; PW: placental weight; PW/BW: placental weight-to-birthweight; SD: Standard Deviation

Table 2. Quality Assessment of included studies according to the *National Institutes of Health (NIH) Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*.

	Cohort Studies		Cross-Sectional Studies or Cross-Sectional Analysis of Cohort Study Data								
	Eriksson <i>et al.</i> ⁷	Roland <i>et al.</i> ²²	Promboon <i>et al.</i> ²³	Crawford <i>et al.</i> ³¹	Dombrowski <i>et al.</i> ²⁵	Thompson <i>et al.</i> ²⁶	Wallace <i>et al.</i> ²⁷	Alwasel <i>et al.</i> ²⁸	Ogawa <i>et al.</i> ²⁹	Flatley <i>et al.</i> ²⁴	Richardson <i>et al.</i> ³⁰
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Was the study population clearly specified and defined?	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?	No	Yes	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?	NR	Yes	No	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No

7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	No	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?	No	Yes	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?	NR	NR	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?	Yes	Yes	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Quality Rating (Good, Fair, or Poor)	Fair	Good	Poor	Poor	Fair	Fair	Fair	Fair	Fair	Fair	Fair

Legend: NA: not applicable; NR: not reported

Quality Rating: Poor: 0 – 4; Fair: 5 – 9; Good: 10 – 14

ATTACHMENTS

Supplementary Methods 1.

PubMed: ("placental weight" [All Fields] AND "fetal sex" [All Fields])

Number of obtained articles: 532

Last date of search: 23rd December 2022

Web of Science: (ALL=(placental weight)) AND ALL=(fetal sex)

Number of obtained articles: 231

Last date of search: 23rd December 2022

Attachment 1. PRISMA 2020 checklist for systematic reviews.

SECTION AND TOPIC	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Page 5 (Paragraph 1): “Is Fetal Sex a Determiner of Placental Weight? A Systematic Review”
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Page 7 (Paragraph 1) – Consult “PRISMA 2020 Abstract Checklist” below
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Page 9 (Paragraph 2-4): “It is possible that a suboptimal intrauterine environment can be created, reflected by placental gross measurements, with adaptations that will not distinctly reduce the birthweight of the infant, but will still have a long-term impact, perhaps even in its adult-life health.” “The placenta is also important in determining perinatal outcomes.” “Several studies have inquired about the implications that the sex of the fetus may impose on pregnancy outcomes, such as gestational diabetes, as well as cardiovascular complications later in life”
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Page 9 (Paragraph 6): “We intended to assess how fetal sex may influence placental weight”
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Page 10 (Paragraph 3-4): “Only human studies, in Portuguese or English were included. Randomized clinical trials, cohort studies, researchers’ letters, case-control studies as well as cross-sectional studies were considered eligible for inclusion. Studies were eligible if they correlated placental weight with fetal sex. No article was ruled out based on publication date. “ “Systematic reviews and letters to editors were excluded, as well as studies that did not consider the placental weight according to fetal sex or based this comparison in other dimensions of the placenta but not its weight. Moreover, articles that assessed placental weight according to fetal sex only in pathological cases, both in the mother or the fetus were ruled out. “
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Page 10 (Paragraph 1-2): “Searching two databases, PubMed and Web of Science, between the 15th and the 23rd of December of 2022”

			“Additionally, the reference list of the chosen articles was screened and articles that satisfied the eligibility criteria were also selected.”
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Page 10 (Paragraph 1): “using the following query “fetal sex AND placental weight”, and filtering for “humans” and for language “English” and “Portuguese”. The full search strategy can be consulted in Supplementary Methods 1” Page 27: “Supplementary Methods 1. PubMed: (“placental weight” [All Fields] AND “fetal sex” [All Fields]); Web of Science: (ALL=(placental weight)) AND ALL=(fetal sex)”
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 10 (Paragraph 2): “Two independent reviewers screened all the articles by title and abstract and any discordances were later discussed to reach a consensus on the group of articles chosen for the full-text analysis. The assessment of the full-text manuscript was performed by one reviewer, who selected the articles that fitted defined inclusion criteria.”
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 10 (Paragraph 5): “One independent reviewer, after closely scrutinizing, selected and extracted relevant data on the chosen articles’ characteristics. A table was elaborated including articles’ information on authors’ identification, year of publication, country, study design, number of subjects, inclusion and exclusion criteria, along with other relevant methodology data adopted and results by each selected article. In case of uncertainty, doubts were debated with a second independent reviewer.”
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Page 10 (Paragraph 5): “A table was elaborated including articles information on authors’ identification, year of publication, country, study design, number of subjects, inclusion and exclusion criteria, along with other relevant methodology data adopted and results by each selected article.”
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Page 10 (Paragraph 5): “A table was elaborated including articles information on authors’ identification, year of publication, country, study design, number of subjects, inclusion and exclusion criteria, along with other relevant methodology data adopted and results by each selected article.”

Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 10 (Paragraph 6): "The selected articles quality and internal validity was evaluated using the <i>NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies</i> ."
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.

Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Page 11 (Paragraph 1): “After the initial screening and elimination of duplicates, out of the six hundred and sixty-three articles identified, sixteen were selected for a thorough full-text assessment. Two additional studies, chosen from the reference list of other articles, were considered for this assessment. This analysis lastly resulted in the inclusion of eleven articles for this systematic review. The fully detailed description of the searching results and selection process can be analysed in the flow diagram from PRISMA 2020 presented in Figure 1”
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Page 11 (Paragraph 1): “The fully detailed description of the searching results and selection process can be analysed in the flow diagram from PRISMA 2020 presented in Figure 1”
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Page 11 (Paragraph 2-3): “Of all the eligible articles, two have a cohort study design and the other nine are cross-sectional studies or a cross-sectional analysis of cohort study data. Their publication date ranges from the years of 1983 to 2022 and were conducted in Thailand, the United Kingdom, the United States of America, Norway, Finland, Saudi Arabia, Japan, and Canada. Characteristics of the included articles and information necessary for analysis are available in Table 1.”
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Page 11 (Paragraph 5): “Two investigators fail to be clear in the formulation of the research question or objective. All studies, with the exception of one, were clear and specific when defining the study population. Even though no sample size justification or power description was performed, due to these study designs' nature, this should not be considered a “fatal flaw”. Eriksson <i>et al.</i> (2010) and Crawford <i>et al.</i> (1987) leave out some important aspects of the methodology adopted, such as the placenta's weighting technique, which is essential for their external validity assessment. Five studies do not demonstrate a reliable and consistent measure of the exposure, which definitely reduces their quality rating, and out of these, three even executed the same liability when it came to the outcome measurements. Finally, four studies have not measured and adjusted for confounding variables.”
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.

Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Not applicable since this systematic review was not accompanied by a meta-analysis.
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Page 14 (Paragraph 1-4): “The analysis of how fetal sex influences placental weight seems to predominantly show that male fetuses have a heavier placenta than females. Some investigators have even concluded that the placenta of boys is more efficient, consistent with findings from Salafia et al. (2009) who reported that the placental weight can be a justifiable proxy for fetal metabolic rate. Nevertheless, as Eriksson et al. (2010) have documented in their work, the bigger investment of male fetuses in their growth compared to females’, prompts them for a more vulnerable environment. At the expense of growing more the body, and consequently the placenta, the reserve capacity is compromised, and males are more at risk. Additionally, the majority of studies have found that even if boys’ placentas are bigger than girls’, they have a higher birthweight-to-placental weight ratio. Hence, male fetuses invest in growing their body, reflected by their higher birthweight, which is followed by a placental weight gain, but not in the same proportions. As we demonstrated that placental weight of male fetuses is bigger than females’, we support data referring to its increased efficiency. Thus, we conclude that males carry out a bigger investment in their “quantitative” growth, which is reflected by their bigger weight and placental weight. This will ultimately compromise their “qualitative” growth, by not only risking more vulnerability during their gestation, but also their adult-life, with a higher predisposition for cardiovascular diseases.

			We could also go as far as considering that even if the placenta of males is quantitatively bigger than females, actually males have a smaller placenta than females, when considering their relative weight compared with birthweight."
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Page 14 (Paragraph 6): "An important difference between the method of weighting the placentas was found across the studies. While some studies provide a quite detailed description, others are vague or do not mention it, which allows various interpretations and inaccuracy, reflecting on their internal validity."
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Page 14 (Paragraph 11): "Other limitations to acknowledge are the studies' distinct inclusion and exclusion criteria that denote a very heterogenic group and rises difficulties in a bias-risk free analysis. This problematic has however less power and a smaller prejudice, since we adopt a qualitative analysis. Even so, four of the included articles have not measured and adjusted for confounding variables, which is key to eliminate bias from the relationship between exposure and outcome. On that account, one should be particularly prudent when withdrawing conclusions."
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Page 14 (Paragraph 3-4): "We conclude that males carry out a bigger investment in their "quantitative" growth, which is reflected by their bigger weight and placental weight. This will ultimately compromise their "qualitative" growth, by not only risking more vulnerability during their gestation, but also their adult-life, with a higher predisposition for cardiovascular diseases. We could also go as far as considering that even if the placenta of males is quantitatively bigger than females, actually males have a smaller placenta than females, when considering their relative weight compared with birthweight."
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Not applicable
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Not applicable
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Not applicable
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Page 16 (Paragraph 3): "The authors declare no financial support."

Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Page 16 (paragraph 2): “The authors declare no conflict of interest”
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Not applicable

Attachment 2. PRISMA 2020 for Abstracts Checklist.

SECTION AND TOPIC	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No) Page 7:
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Yes – “A systematic review was carried out”
BACKGROUND			
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.	Yes – “our aim was to assess how fetal sex may influence placental weight”
METHODS			
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.	Yes – “Studies were eligible if they correlated fetal sex with placental weight. Systematic reviews, letters to editors and articles that assessed placental weight according to fetal sex only in pathological cases, both in the mother or the fetus, were ruled out”
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.	Yes – “by searching in PubMed and Web of Science databases, between the 15 th and the 23 rd of December of 2022”
Risk of bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.	Yes – “The selected articles quality and internal validity was evaluated with <i>National Institutes of Health Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies</i> .”

Synthesis of results	6	Specify the methods used to present and synthesise results.	Yes – “A thorough qualitative analysis of the results was conducted.”
RESULTS			
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.	Yes – “A total of eleven articles were included in this review, with an overall 594 441 deliveries being accounted for”
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).	Yes – “Four studies reported a higher placental weight in male fetuses with statistical significance. Three have not found it statistically different, even though one admitted that a larger cohort could provide significance. Other four articles have not reported this analysis, but, of these, two mentioned a tendency for a higher placental weight in male fetuses”
DISCUSSION			
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).	No
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	Yes – “A heavier placenta in male fetuses is linked to an increased efficiency in growth of the fetus and consequently of their birthweight. However, this investment in “quantitative” growth rather than in a “qualitative” one, will ultimately compromise not only their gestation, but also their adult-life health.”
OTHER			
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.	No
Registration	12	Provide the register name and registration number.	No



Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 07 de dezembro de 2021

SUMÁRIO

1. Missão, Valores e Âmbito
2. Liberdade Editorial
3. Copyright e Direitos dos Autores
4. Custos de Publicação
5. ORCID
6. Critérios de Autoria
7. Alterações na Autoria
8. Agradecimentos
9. Apoio na Escrita
10. Autor Correspondente
11. *Cover Letter*
12. Conflitos de Interesse e Fontes de Financiamento
13. Política de Confidencialidade
14. Originalidade
15. Consentimento dos Doentes
16. Resultados e Registo de Ensaaios Clínicos
17. Partilha de Dados
18. Política de *Preprints*
19. Política de Plágio
20. Publicação *Fast-Track*
21. Processo de Revisão por Pares
22. Provas Tipográficas
23. Erratas
24. Retratações
25. *Guidelines* de Submissão

1. MISSÃO, VALORES E ÂMBITO

Missão

A Acta Médica Portuguesa (AMP) é a revista científica da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Tem, desde 2010, Factor de Impacto atribuído pelo *Journal Citation Reports* – Clarivate Analytics.

É uma revista com arbitragem científica (*peer review*) que publica em *open access*, com periodicidade mensal, trabalhos científicos da área biomédica, da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, para ajudar os médicos a tomarem melhores decisões. A AMP publica artigos originais, artigos de revisão, artigos de caso clínico e editoriais, entre outros tipos de artigo, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A AMP pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país, redigidos em português ou inglês.

Valores

Promoção da qualidade científica. Promoção do conhecimento e da atualização científica. Independência e imparcialidade editorial. Ética e respeito pela dignidade humana. Responsabilidade social.

Visão

A AMP pretende ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de impacto internacional, promovendo a publicação científica da mais elevada qualidade e privilegiando o trabalho original de investigação (clínica, epidemiológica, multicêntrica, ou nas ciências básicas); Pretende ainda constituir-se como um fórum de publicação de normas de orientação e ampliar a divulgação internacional da investigação médica portuguesa.

O lema da AMP é “*Primum non nocere*, primeiro a Acta Médica Portuguesa”.

2. LIBERDADE EDITORIAL

A AMP adota a definição de liberdade editorial do International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE) descrita pela World Association of Medical Editors, que afirma que o Editor-Chefe assume autoridade plena sobre o conteúdo editorial da revista. A Ordem dos Médicos, enquanto proprietária da AMP, não interfere no processo de avaliação, seleção, programação ou edição de qualquer manuscrito, tendo o Editor-Chefe total independência editorial.

3. COPYRIGHT E DIREITOS DOS AUTORES

Todos os artigos publicados na AMP são de acesso aberto e cumprem os requisitos das agências de financiamento ou instituições académicas. Relativamente à utilização por terceiros a AMP rege-se pelos termos da licença Creative Commons ‘Atribuição – Uso Não-Comercial – (cc-by-nc)’.

É da responsabilidade do autor obter permissão para reproduzir figuras, tabelas, etc., de outras publicações.

Após a aceitação de um artigo, os autores serão convidados a preencher uma “Declaração de Responsabilidade Autoral e Partilha de Direitos de Autor” (<http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP-NormasPublicacao.pdf>) e a “Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse” (<http://www.icmje.org/conflicts-of-interest>) do ICMJE. Será enviado um *e-mail* ao autor correspondente, confirmando a receção do manuscrito.

Após a publicação, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados e de acordo com a licença *Creative Commons*.

4. CUSTOS DE PUBLICAÇÃO

Não são cobradas quaisquer taxas de processamento de artigo (nem de submissão, nem de publicação).

5. ORCID

AAMP exige o ID ORCID do autor correspondente; também é recomendado (que os co-autores indiquem os seus IDs ORCID. Acreditamos fortemente que o aumento do uso e integração de IDs de ORCID será benéfico para toda a comunidade científica.

Para obter mais informações e para se registar, visite ORCID.org (<https://orcid.org/content/collect-connect>)

6. CRITÉRIOS DE AUTORIA E FORMULÁRIO DE AUTORIA

A AMP segue as diretrizes sobre autoria estabelecidas pelo ICMJE na Declaração sobre Autoria e Contribuição. (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>).

Declaração das contribuições individuais assinada por cada autor

Todos aqueles designados como autores devem cumprir os quatro critérios para autoria, em baixo Indicados, e todos aqueles que cumprem os quatro critérios devem ser identificados como autores.

Os colaboradores que não cumpram os quatro critérios para autoria mas que tenham contribuído para o estudo ou manuscrito deverão ser reconhecidos na seção de Agradecimentos, devendo ser especificado o seu contributo.

A aquisição de financiamento, a coleta de dados ou a supervisão geral por si só não constituem Autoria.

Cada manuscrito deve ter um “Autor Correspondente”. O autor correspondente deverá obter permissão por escrito de todos aqueles que forem mencionados nos agradecimentos. Estes agradecimentos são de texto livre, podendo constituir emails simples dirigidos ao autor correspondente e por este coligidos num único documento e carregados na plataforma digital da AMP como Documento Suplementar à respetiva submissão.

Autores são aqueles que:

- 1) Têm uma contribuição intelectual substancial, direta, no desenho e elaboração do artigo;
- 2) Participam na análise e interpretação dos dados;
- 3) Participam na redação do manuscrito, revisão de versões e revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final;
- 4) Concordam que são responsáveis pela exatidão e integridade de todo o trabalho.

Quando um grande grupo multicêntrico conduz o trabalho, o grupo deve identificar os indivíduos que aceitam a responsabilidade direta pelo manuscrito. Esses indivíduos devem atender plenamente aos critérios de autoria. A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam a autoria.

7. ALTERAÇÕES NA AUTORIA

É responsabilidade do autor correspondente garantir que a lista de autores esteja correta, tanto no formulário de submissão online e no texto submetido. Qualquer alteração na lista de autores, incluindo a remoção ou adição de qualquer autores, que ocorra entre a submissão inicial e a aceitação, exigirão a concordância por escrito de todos os autores. Os novos autores também devem confirmar que cumprem integralmente com os critérios de autoria da AMP.

Mudanças na autoria (adição ou remoção) não serão permitidas após aceitação do manuscrito para publicação.

8. AGRADECIMENTOS

Todos os colaboradores que não atendem aos critérios de autoria devem ser listados numa seção de Agradecimentos. Exemplos de pessoas que podem ser reconhecidas incluem: quem forneceu ajuda puramente técnica ou um chefe de departamento que forneceu apenas apoio geral.

Cada pessoa citada nesta seção de agradecimentos deve enviar ao autor correspondente uma carta ou email autorizando a inclusão do seu nome.

9. APOIO NA ESCRITA

Indivíduos que forneçam assistência para a redação do artigo, por exemplo de empresa de comunicação especializada, não se qualificam como autores e, portanto, devem ser incluídos na seção de Agradecimentos.

Os autores devem divulgar por escrito qualquer ajuda obtida - incluindo o nome do indivíduo, empresa e nível de entrada - e identificar a entidade que financiou essa ajuda.

Não é necessário divulgar o uso de serviços de polimento de linguagem.

10. AUTOR CORRESPONDENTE

O autor correspondente atuará em nome de todos os coautores como o correspondente preferencial com a equipa editorial durante o processo de submissão e revisão. Qualquer autor pode ser o autor correspondente, mas apenas um autor pode desempenhar essa função!

Papel do autor correspondente:

- Garante o cumprimento dos requisitos de submissão e submete o manuscrito à revista;
- Garante que todos os autores reviram e aprovaram a versão final do manuscrito antes da submissão;
- Garante o preenchimento dos formulários de autoria - isso inclui formulários de conflitos de interesse para todos os autores;
- Distribui cartas de decisão, comentários de revisores

e outras mensagens da AMP, e distribui provas entre os coautores para revisão;

- Envia correções e garante que todos os autores aprovam cada versão do artigo.

11. COVER LETTER

Esta é uma comunicação dirigida ao Editor explicando por que a revista gostaria de publicar o seu manuscrito. Todas as cartas de apresentação devem conter estas frases: - Confirmamos que este manuscrito não foi publicado em nenhum outro lugar e não está a ser considerado por outra revista. - Todos os autores aprovaram o manuscrito e concordam com sua submissão à AMP.

12. CONFLITO DE INTERESSE E FONTES DE FINANCIAMENTO

Todos os participantes do processo de revisão por pares e publicação - não apenas autores, mas também revisores, editores e membros do conselho editorial da AMP - devem considerar os respetivos conflitos de interesse ao cumprir as suas funções no processo de revisão e publicação do artigo, divulgando todos os relacionamentos que possam ser vistos como potenciais conflitos de interesse.

O rigor e a exatidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas nos artigos, são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho. Para prevenir a ambiguidade, os autores têm que mencionar explicitamente se existem ou não conflitos de interesse. Todos os autores devem completar o modelo de Declaração de Conflitos de Interesse (ICMJE *Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest*), disponível em <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>. Estes serão recolhidos pelo Autor Correspondente e carregados na plataforma eletrónica da AMP como Documento Suplementar à respetiva submissão. (eu sei que já se disse atrás, mas é preferível ser redundante e repetitivo nestes aspectos). Seguindo as diretrizes do ICMJE, as definições e termos de tais divulgações incluem:

- Quaisquer potenciais conflitos de interesse “envolvendo o trabalho em consideração para publicação” (durante o tempo que envolve o trabalho, desde a conceção inicial e planeamento até a apresentação),
- Quaisquer “atividades financeiras relevantes fora do trabalho submetido” (durante os três anos anteriores à apresentação), e
- Quaisquer “outros relacionamentos ou atividades que os leitores possam perceber como tendo influenciado, ou que dêem a aparência de influenciar potencialmente” o que está escrito no trabalho enviado (com base em todos os relacionamentos que estiveram presentes durante os três anos anteriores ao envio).

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial, mas será publicada se o artigo for acei-

te. Se não existirem conflitos, os autores devem mencionar esse facto.

Exemplos de declarações:

- Os autores declaram não haver conflitos de interesse
- O trabalho de XXX foi financiado pelo XXX. Recebeu remuneração como membro do conselho consultivo científico da XXX. Também prestou consultoria para a XXX. YYY e YYYY declaram não ter conflito de interesses.

13. POLÍTICA DE CONFIDENCIALIDADE

Os manuscritos enviados são considerados CONFIDENCIAIS e EMBARGADOS desde o momento da submissão. Em cumprimento da política de embargo, nenhuma informação além da contida no resumo pode ser tornada pública antes da publicação do manuscrito. Manuscritos que contenham uma quantidade substancial de informações sobrepostas, que tenham sido publicadas anteriormente ou disponibilizadas aos leitores por meio de outros locais, não são elegíveis, exceto se tiverem tomado a forma de resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de tese académica.

As políticas de confidencialidade e embargo exigem que, antes de o embargo ser levantado, os autores da investigação não estão autorizados a publicar as informações ou fornecê-las a terceiros que possam publicá-las ou divulgá-las por outros meios.

14. ORIGINALIDADE

Os manuscritos devem conter material original que ainda não esteja disponível em outro lugar. No entanto, os autores estão autorizados a enviar e apresentar resumos (ou seja, apresentações orais ou em póster) em reuniões científicas abertas.

A página de título e a carta de apresentação devem incluir uma declaração atestando a originalidade do trabalho e divulgando quaisquer resumos, apresentações, relatórios ou publicações anteriores que contenham material que possa parecer sobreposto ao envio atual.

A AMP não aceitará para revisão qualquer manuscrito que esteja atualmente em revisão em outra revista.

Os autores podem postar os seus resultados em registos de ensaios clínicos ou submetê-los a agências regulatórias governamentais (por exemplo, FDA ou EMA) sem que o manuscrito seja considerado publicado anteriormente ou publicação sobreposta.

A AMP segue as *guidelines* da International Committee of Medical Journal Editors sobre a duplicação de publicações - Overlapping Publications (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/overlapping-publications.html>)

Quando entenda justificável, a AMP poderá considerar a co-publicação de manuscritos de *guidelines*/consensos com um número limitado de outras revistas, assumindo que as seguintes condições sejam atendidas:

A solicitação por escrito deve ser aprovada pelo Editor-Chefe antes da submissão do manuscrito de *guidelines*/consensos, justificando a necessidade de co-publicação,

bem como indicando as revistas específicas que estão a ser consideradas.

O Editor-Chefe da AMP tem a responsabilidade de avaliar o manuscrito de *guidelines*/consensos e decidir a sua adequação à revista.

A co-publicação *online* do manuscrito de *guidelines*/consensos deve ocorrer simultaneamente em todas as revistas envolvidas. O autor correspondente do manuscrito de *guidelines*/consensos assume a responsabilidade de garantir que isso ocorra.

15. ÉTICA DE PUBLICAÇÃO E CONSENTIMENTO DOS DOENTES

A AMP encoraja os autores a consultar as *guidelines* do Committee on Publication Ethics *International Standards for Authors* a este respeito (<https://publicationethics.org/resources/resources-and-further-reading/international-standards-editors-and-authors>)

A investigação médica envolvendo seres humanos deve ser conduzida de acordo com a Declaração de Helsinquia atualizada em 2013.

Os manuscritos enviados devem estar em conformidade com as ICMJE *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* e todos os artigos relatando estudos em humanos devem declarar na seção de Métodos que a Comissão de Ética forneceu (ou dispensou - e neste caso por que motivo foi dispensada) a aprovação. Certifique-se que fornece o nome completo e a instituição da comissão de ética, além do número de aprovação.

Em linha com as recomendações do ICMJE sobre a proteção dos participantes em investigação, os autores devem evitar fornecer informações de identificação, a menos que seja estritamente necessário para a submissão e os atributos identificáveis dos participantes sejam tornados anónimos no manuscrito. Se as informações de identificação forem necessárias, os autores devem confirmar que o indivíduo forneceu consentimento por escrito para o uso dessas informações na publicação.

As informações sobre o consentimento informado para relatar casos individuais ou séries de casos devem ser incluídas no texto do manuscrito. É necessária uma declaração do(s) doente(s) ou de um representante legalmente autorizado para que as informações e imagens do doente sejam publicadas.

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas ou em radiografias ou ecografias, mesmo após tentativa de ocultar a respetiva identidade (http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc). Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens, a menos que tenham sido assim emitidas diretamente pelo equipamento em que foram recolhidas - vide informação a este respeito no capítulo sobre Tabelas e Figuras. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, exceto

quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam identificação inequívoca ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes.

As barras “blackout” ou dispositivos similares não anonimizam doentes em imagens clínicas, pelo que é sempre necessário o apropriado consentimento.

A AMP não publica estudos realizados em animais.

16. RESULTADOS E REGISTO DE ENSAIOS CLÍNICOS

A AMP apoia iniciativas que contribuam para uma melhor divulgação dos resultados de ensaios clínicos.

O ICMJE adotou a definição da Organização Mundial de Saúde de ensaio clínico, como “qualquer estudo de investigação que prospetivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objetivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde”. Esta definição inclui ensaios das fases I a IV. O ICMJE define intervenções relacionadas com a saúde como “qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde” e resultados relacionados com a saúde como “qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes”.

O registo numa base de dados pública de ensaios clínicos, aprovada pela Organização Mundial de Saúde, antes da inscrição do primeiro doente, é condição necessária para a publicação de dados de ensaios clínicos na AMP, de acordo com as recomendações do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org>). Os ensaios devem ser registados antes do início do período de recrutamento de doentes (“*prospective trial registration*”). Os estudos puramente observacionais (aqueles em que a atribuição de uma intervenção médica não é do critério do investigador) não exigem registo.

O número de registo do ensaio clínico (TRN) bem como a data desse registo devem ser referidos no final do resumo do artigo.

17. PARTILHA DE DADOS

A AMP sugere que os dados gerados pela investigação, que suportam o artigo, sejam disponibilizados com a maior brevidade, sempre que legal e eticamente possível.

Sugere-se assim aos autores que assegurem que os seus dados ficam disponíveis em repositórios públicos (sempre que estes estejam disponíveis e sejam adequados), que sejam apresentados no manuscrito principal, ou em arquivos adicionais, sempre que possível em formato editável (por exemplo, em folha de cálculo e não em pdf).

A AMP exige uma declaração de disponibilização dos dados, presente no final de cada manuscrito.

Para ensaios clínicos de fármacos ou dispositivos médicos, a declaração deve referir, pelo menos, que os dados relevantes de cada doente, devidamente anonimizados, estão disponíveis mediante pedido justificado aos autores.

Sugerem-se formulações para a referida declaração:

- “Disponibilização dos dados: os dados individuais dos doentes [e/ou] o conjunto completo de dados [e/ou] o anexo técnico [e/ou] as especificações da análise estatística, estão disponíveis em [doi] [com acesso livre/com as restrições] [do autor correspondente em]. Os participantes deram o seu consentimento informado para disponibilização de dados [ou... não foi obtido consentimento dos participantes, mas os dados apresentados estão anonimizados e o risco de identificação é reduzido... ou não foi obtido consentimento dos participantes, mas os benefícios potenciais da disponibilização destes dados justificam os prejuízos potenciais, uma vez que...”

Se os dados não estiverem disponíveis, deve ser referido o seguinte: “Disponibilização dos dados: não estão disponíveis dados adicionais.”

Pode ser solicitado aos autores que disponibilizem os dados brutos em que basearam o seu artigo durante o processo de revisão e até 10 anos após a publicação.

18. POLÍTICA DE PREPRINTS

A AMP poderá considerar a publicação de manuscritos que contenham informações previamente postadas em servidores de *preprints* (por exemplo, medRxiv). Os autores não podem enviar os seus artigos para um servidor de pré-impressão após terem sido submetidos à AMP.

Se um relatório foi publicado num servidor de *preprints* antes da submissão do manuscrito, isso deve ser reconhecido durante o processo de submissão. Além disso, um *link* para esse documento deve ser fornecido para que os revisores e editores possam avaliar as informações do *preprint* e compará-las com o manuscrito submetido. Se o manuscrito for aceite, a AMP incluirá este *link* com o seu manuscrito publicado. O não reconhecimento da divulgação prévia da investigação postada num servidor de *preprints* ou bases de dados semelhantes prejudicará o *status* da submissão. Quando o manuscrito é submetido à AMP, nenhuma revisão deve ser enviada para o servidor de *preprints* durante o processo de revisão por pares do manuscrito. Se o manuscrito for eventualmente aceite para publicação, nenhuma revisão deve ser postada no servidor de *preprints* até que o manuscrito final seja publicado *online* pela AMP. Finalmente, quando o manuscrito é publicado na AMP, quaisquer alterações futuras, como erratas, por exemplo, devem ser primeiro submetidas, aprovadas e publicadas pela AMP, antes de qualquer alteração ao documento de *preprint*. A violação desta política de pré-impressão será considerada motivo para retirada do artigo.

19. POLÍTICA DE PLÁGIO

Seja intencional ou não, o plágio é uma violação grave. Definimos plágio como reprodução de outro trabalho com pelo menos 25% de similaridade e sem citação. Se for encontrada evidência de plágio antes / depois da aceitação ou após a publicação do artigo, será dada ao autor uma oportunidade de refutação. Se os argumentos não forem considerados satisfatórios, o manuscrito poderá ser rejeitado ou retratado e o autor sancionado com a não publicação

de trabalhos por um período a ser determinado pelo Editor.

20. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

Um sistema *fast-track* está disponível para manuscritos urgentes e importantes que atendam aos requisitos da AMP para revisão rápida e publicação.

Os autores podem solicitar a publicação rápida através do processo de submissão de manuscritos, indicando claramente a razão por que o seu manuscrito deve ser considerado para revisão acelerada e publicação. O Conselho Editorial decidirá se o manuscrito é adequado para publicação rápida e comunicará a sua decisão dentro de 48 horas. Se o Editor-Chefe achar o manuscrito inadequado para publicação rápida, o manuscrito pode ser proposto para o processo normal de revisão, ou os autores podem retirar a sua submissão. A decisão editorial sobre manuscritos aceites para revisão rápida será feita dentro de cinco dias úteis.

Se o manuscrito for aceite para publicação, a AMP terá como objetivo publicá-lo *ahead of print* em 15 dias

21. PROCESSO DE REVISÃO POR PARES

Todos os artigos de investigação, e praticamente todas as outras tipologias de artigos, publicadas na AMP passam pelo processo de revisão por pares. Os revisores são obrigados a respeitar a confidencialidade do processo de revisão pelos pares e a não revelar detalhes de um manuscrito ou da sua revisão, durante ou após o processo de revisão por pares. Se os revisores desejarem envolver um colega no processo de revisão, devem primeiro obter permissão do Editor.

Os manuscritos devem ser escritos em estilo claro, conciso e direto. O manuscrito não pode ter sido publicado, no todo ou em parte, nem submetido para publicação em outro lugar.

Os manuscritos são inicialmente avaliados pelo Editor-Chefe e podem ser rejeitados nesta fase, sem serem enviados para revisores. A aceitação ou rejeição final recai sobre o Editor-Chefe ou, em caso de conflito de interesses por parte deste, sobre um dos Editores-Chefe Adjuntos, que se reservam o direito de recusar qualquer material para publicação.

A AMP segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*), recorrendo a especialistas externos à revista, que doam o seu tempo em regime *pro-bono*.

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:

- aceites sem alterações;
- aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos

Editores-Chefe Adjuntos, 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 que o manuscrito transitou para Revisão por Pares, os Autores devem proceder ao upload imediato, enquanto documentos suplementares à submissão, da Declaração de Responsabilidade Autoral e Partilha de Direitos Autorais que se encontra no site da AMP (http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP_template-Declaracao-Responsabilidade-Autoral.doc) e das Declarações de Conflito de Interesses do ICMJE (disponível em <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>), devidamente preenchidas e assinadas 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.

Após recolha dos comentários dos revisores, 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 e editores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 30 dias para submeter a versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Esta deverá ser carregada na plataforma electrónica da AMP, sob o mesmo processo editorial (isto é, mantendo o mesmo ID# da submissão), com as alterações destacadas em cor diferente, e fazer-se acompanhar por um novo Documento Suplementar respondendo a todas as questões colocadas.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar uma 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 resultados da primeira revisão.

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

- Após análise das 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.

A decisão final do editor, para aceitação-rejeição de um trabalho submetido baseia-se nos seguintes critérios:

I. Originalidade: assunto e/ou método original, com informação valiosa e apresentação de resultados novos ou confirmação de resultados anteriormente verificados.

II. Atualidade e/ou novidade: tema que está na agenda das reuniões ou comunicações científicas ou é novo.

III. Relevância: aplicabilidade dos resultados para a resolução de problemas concretos da prática clínica.

IV. Inovação e relevância: avanço do conhecimento científico, técnico e/ou prática clínica.

V. Fiabilidade e validade científica: boa qualidade metodológica evidenciada.

VI. Apresentação: boa redação e organização do texto (boa coerência lógica e apresentação do material).

Apesar de os Editores e Revisores desenvolverem esforços para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos, a responsabilidade final do conteúdo (nomeadamente o rigor e a precisão das observações, assim como as opiniões expressas) é da exclusiva responsabilidade dos Autores.

21. PROVAS DE TEXTO E PROVAS TIPOGRÁFICAS

As provas de texto, editadas pelos serviços técnicos e de “language polishing” da AMP serão enviadas aos Autores, contendo a indicação do prazo de revisão em função das necessidades de publicação da AMP. A revisão deve ser aprovada pelo autor responsável pela correspondência. Os Autores dispõem de 5 dias para a revisão do texto, aprovação das alterações introduzidas e comunicação de quaisquer sugestões.

As provas tipográficas serão enviadas aos Autores antes da publicação do artigo, para aprovação do layout e eventual identificação de erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação ao artigo, para além das correções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros, ou de layout.

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a AMP de aceitar a revisão pelos autores em qualquer uma destas etapas, podendo a revisão ser efetuada exclusivamente pelos serviços da AMP.

22. ERRATAS

A AMP publica alterações, emendas ou retrações a um artigo anteriormente publicado, se, após a publicação, forem identificados erros ou omissões que influenciem a interpretação de dados ou informação. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

23. RETRATAÇÕES

Os Revisores e Editores assumem que os Autores relatam trabalho com base em observações honestas. No entanto, se houver dúvidas substanciais sobre a honestidade ou integridade do trabalho, submetido ou publicado, o Editor informará os Autores da sua preocupação, e poderá pedir esclarecimentos junto da instituição patrocinadora do autor e / ou instituição empregadora. Consequentemente, se estes considerarem o artigo publicado como fraudulento, a AMP procederá à sua retratação. Se este método de investigação não obtiver uma conclusão satisfatória, o Editor pode optar por conduzir a sua própria investigação, e por publicar uma nota de preocupação sobre a conduta ou integridade do trabalho. O Editor-Chefe poderá decidir

relatar a situação à instituição dos autores, de acordo com os procedimentos recomendados pelo COPE - Committee on Publication Ethics (<https://publicationethics.org/>).

24. GUIDELINES DE SUBMISSÃO

Língua

O título, resumo e palavras-chave devem ser apresentados em inglês e português.

Os manuscritos submetidos à AMP devem ser claramente escritos em português (de Portugal) e / ou inglês de nível razoável. Neste último caso, a AMP reserva-se o direito de exigir a revisão de um artigo por um profissional cuja língua nativa seja o inglês. Esta revisão é da responsabilidade dos Autores.

Submissão dos Trabalhos

A submissão de um manuscrito implica que o trabalho descrito não tenha sido publicado previamente (excepto na forma de um resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de uma tese académica), e que não está em consideração para publicação em outra revista, que o manuscrito foi aprovado por todos os autores e, tácita ou explicitamente, pelas autoridades competentes onde o trabalho foi realizado e que, se for aceite para publicação, não será publicada em outro lugar no mesmo formato, em inglês ou em qualquer outra língua, incluindo electronicamente.

Todos os manuscritos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação. Esta deverá incluir a garantia de que o manuscrito não está sob consideração simultânea por qualquer outra revista. Na carta de apresentação, os autores devem declarar os seus potenciais conflitos de interesse e fornecer uma declaração sobre a autoria.

Para verificar a originalidade, o artigo pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade.

As submissões que não estejam em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e resubmissão.

Os manuscritos são submetidos através do site da AMP em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>

Contacto

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte: depeditorial@actamedicaportuguesa.com.

Uso de programa de processamento de texto

O texto deve estar no formato de coluna única.

Para evitar erros desnecessários, aconselhamos o uso das funções “verificação ortográfica” e “verificação gramatical” do seu processador de texto.

Os manuscritos devem ser submetidos em ficheiro de texto no formato Word (.DOC ou .DOCX), com texto seguido e sempre com o mesmo tipo de letra. Os textos devem ser formatados em letra “Arial”, tamanho 10 com espaçamento simples. Os títulos e sub-títulos deverão estar assinalados a negrito e em tamanho 12.

Orientação Geral para Apresentação de Estudos

Os textos devem ser preparados de acordo com as orientações do International Committee of Medical Journal Editors: *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (ICMJE Recommendations) disponíveis em <http://www.icmje.org>.

A AMP recomenda que devem ser seguidas as diretrizes para publicação da EQUATOR network (<http://www.equator-network.org>), dependendo do tipo de estudo:

- *Randomized controlled trials* (CONSORT) ;
- *Systematic reviews and meta-analyses** (PRISMA) and protocols (PRISMA-P);
- *Observational studies* (STROBE);
- *Case reports* (CARE);
- *Qualitative research* (COREQ);
- *Diagnostic/prognostic studies* (STARD) ;
- *Economic evaluations* (CHEERS);
- *Pre-clinical animal studies* (ARRIVE).

* Os autores de revisões sistemáticas também devem fornecer um *link* para um ficheiro adicional da secção ‘Métodos’, que reproduza todos os detalhes da estratégia de pesquisa.

Exceto onde indicado de outra forma, os manuscritos são submetidos a *peer review* cego (*single blind*) por pelo menos dois revisores anónimos. A aceitação ou rejeição final cabe ao Editor-Chefe e / ou aos Editores-Chefe Adjuntos, que se reservam o direito de recusar qualquer material para publicação.

Os manuscritos devem ser escritos em estilo claro, conciso, direto, de modo que sejam inteligíveis para o leitor, incluindo médicos de outras especialidades e público em geral. Quando as contribuições são consideradas adequadas para publicação com base em conteúdo científico, o Editor-Chefe reserva-se o direito de modificar os textos para eliminar a ambiguidade e a repetição, e melhorar a comunicação entre o autor e o leitor. Se forem necessárias alterações extensivas, o manuscrito será devolvido ao autor para revisão.

Os manuscritos que não cumpram as instruções para autores podem ser devolvidos para modificação antes de serem revistos.

Tipologia dos Artigos

A AMP aceita artigos das seguintes tipologias:

- a) Artigos Originais reportando investigação clínica ou básica (protocolos de revisões sistemáticas ou ensaios clínicos, ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos de caso-controlo, outros estudos observacionais);
- b) Artigos de Revisão;
- c) Revisões Sistemáticas com ou sem meta-análise;
- d) Perspetivas;
- e) Casos Clínicos;
- f) Imagens Médicas;
- g) Editoriais;
- h) Cartas ao Editor;

I) *Guidelines* / Normas de orientação.

Os autores devem indicar na carta de apresentação qual o tipo de manuscrito que está a ser submetido para publicação.

3. Organização do Artigo

Na primeira página/ página de título:

I. Título

- Título em português e inglês, conciso, específico e informativo, sem abreviaturas e não excedendo os 120 caracteres. O título pode incluir um complemento de título com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços).

- Título breve para cabeçalho nas páginas seguintes.

II. Autores e afiliações

Na linha da autoria, liste o nome de todos os Autores (primeiro e último nome) e respetivas afiliações (serviço, instituição, cidade, país), no máximo de três por autor.

Os nomes dos autores devem vir acompanhados dos respetivos números de registo do ORCID.

III. Autor Correspondente

Indique claramente quem vai assegurar a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, e também após a publicação. Indique também o endereço postal e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito.

IV. Financiamento

Identifique todas as fontes de financiamento, do domínio público ou privado, incluindo bolsas, que contribuíram para a realização do trabalho.

Indique se existem ou não conflitos de interesse.

V. Os autores também incluirão nesta página de título, sob a designação “Considerações éticas” a declaração de Proteção de pessoas, Confidencialidade dos dados, Consentimento informado e Conflitos de interesse.

VI. Prémios e Apresentações prévias

Devem ser referidos os prémios e apresentações do estudo que tenham ocorrido antes da submissão do manuscrito

VII. Resumo e Keywords

Um resumo conciso e factual é requerido, capaz de representar isoladamente o conteúdo do artigo, escrito em português e inglês. Não pode ser mencionada no resumo qualquer informação que não conste do manuscrito. O resumo não pode remeter para o texto, não poderá conter citações, abreviaturas ou referências a figuras.

No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 *keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no *Medical Subject Headings* (MeSH), <https://meshb.nlm.nih.gov/search>

VIII. Secções e Componentes

- Carta de apresentação/*Cover letter*
- Página de título (excluindo agradecimentos)
- Resumo
- Introdução
- Métodos
- Resultados
- Discussão
- Conclusão
- Declaração de Contributo dos autores
- Agradecimentos
- Conflito de interesses
- Declaração de Financiamento
- Referências
- Legendas das figuras
- Tabelas
- Figuras

Texto

Artigos Originais

Manuscritos não publicados anteriormente que descrevem investigações clínicas, pré-clínicas, epidemiológicas, ensaios clínicos, observações clínicas e outras investigações relevantes que são baseadas em séries sólidas de doentes, métodos analíticos validados e avaliação estatística apropriada.

Os artigos originais devem seguir a seguinte estrutura: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras. É exigido resumo estruturado.

Palavras: máximo 4000 palavras (excluindo resumo, figuras e tabelas).

Resumo: máximo 350 palavras.

Figuras/Tabelas: máximo 6. As figuras não deverão ser compostas por mais do que seis imagens cada uma.

Referências: máximo 50.

Artigos de Revisão Narrativa

As resenhas devem ser sobre tópicos considerados relevantes para o público da revista. Devem conter o estado atual de conhecimento ou prática clínica, integrando avanços recentes com princípios e práticas aceites, ou resumindo e analisando a visão consensual de questões controversas no conhecimento da prática. É necessário um resumo não estruturado

Palavras: máximo 3500 palavras (excluindo resumo, figuras e tabelas).

Resumo: máximo 350 palavras.

Figuras/Tabelas: máximo 4. As figuras não deverão ser compostas por mais do que seis imagens cada uma.

Referências: máximo 75.

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

As revisões sistemáticas podem ou não utilizar métodos estatísticos (meta-análises) para analisar e resumir os resultados dos estudos incluídos.

As Revisões Sistemáticas podem ser apresentadas

no formato Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, (Conclusão?). O assunto deve ser claramente definido. O objetivo de uma revisão sistemática deve ser produzir uma conclusão baseada em evidência. Nos Métodos deve ser fornecida uma indicação clara da estratégia de pesquisa da literatura, extração de dados, classificação das evidências e análise. Deve ser seguida a normativa PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>) e realizado o registo do protocolo na PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero>).

É exigido resumo estruturado que espelhe fielmente o corpo do manuscrito.

Palavras: máximo 4000 palavras (excluindo resumo, figuras e tabelas).

Resumo: máximo 350 palavras.

Figuras/Tabelas: máximo 6. As figuras não deverão ser compostas por mais do que seis imagens cada uma.

Referências: máximo 100.

Casos Clínicos

O relato de Casos Clínicos deve incluir as seguintes seções: Introdução, Descrição do Caso, Discussão.

Deve ser seguida a normativa CARE (<http://www.care-statement.org/>).

Tendo em conta a sua natureza, os relatos de casos clínicos devem ter um número parcimonioso de autores - idealmente não mais de cinco. No caso de serem seis ou mais coautores, a carta de submissão deve indicar clara e detalhadamente qual o papel de cada um no manuscrito, de modo a justificar a sua inclusão na linha de autoria à luz dos critérios do ICMJE (<http://www.icmje.org/>).

Os Autores devem incluir o consentimento informado (doente / parente mais próximo / tutor legal) por escrito para publicação, conforme modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc. Se o doente morreu, o consentimento para publicação deve ser obtido dos seus parentes mais próximos ou representantes legais. Se o doente descrito no relato do caso for menor de idade ou vulnerável, o consentimento para publicação deve ser obtido dos pais / responsável legal. O formulário de consentimento preenchido deve ser carregado na plataforma electrónica da AMP como Documento Suplementar à submissão, e será tratado de forma confidencial.

Dificultar a identificação do doente através da omissão de dados cientificamente irrelevantes é aceitável, mas a alteração desses dados não o é.

Palavras: máximo 1000 palavras (excluindo resumo, figuras e tabelas).

Resumo: máximo 150 palavras.

Figuras/Tabelas: máximo 5. As figuras não deverão ser compostas por mais do que seis imagens cada uma.

Referências: máximo 15.

Autores: máximo 5.

Imagens Médicas

Estes artigos curtos destinam-se à divulgação de imagens novas e clinicamente relevantes de exemplos inco-

muns ou marcantes de entidades clínicas, estudos laboratoriais / radiológicos ou procedimentos terapêuticos com breve texto explicativo.

Os Autores devem incluir o consentimento informado por escrito para publicação conforme modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc. Se o doente morreu, o consentimento para publicação deve ser obtido dos seus parentes mais próximos ou representantes legais. Se o doente descrito no relato do caso for menor de idade ou vulnerável, o consentimento para publicação deve ser obtido dos pais / responsável legal. O formulário de consentimento preenchido deve ser carregado na plataforma electrónica da AMP como Documento Suplementar à submissão, e será tratado de forma confidencial.

Palavras: máximo 150 palavras (excluindo resumo, figuras e tabelas).

Resumo: não tem.

Figuras: Uma figura composta por duas imagens, ou duas figuras compostas por uma única imagem cada.

Referências: máximo 6.

Autores: máximo 3.

Perspetiva

Estes artigos podem cobrir grande diversidade de temas com interesse na área dos cuidados de saúde: problemas atuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Palavras: máximo 1200 palavras (excluindo, figuras e tabelas).

Resumo: não tem.

Figuras/Tabelas: máximo 2.

Referências: máximo 10.

Editoriais

Os Editoriais são da responsabilidade do grupo editorial, solicitados por convite do Editor-Chefe, e constituirão comentários sobre tópicos atuais ou sobre artigos publicados na revista

Palavras: máximo 1200 palavras (excluindo figuras e tabelas).

Resumo: não têm.

Figuras/Tabelas: máximo 2.

Referências: máximo 5.

Cartas ao Editor

As Cartas ao Editor consistem comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico.

Palavras: máximo 400 palavras (excluindo figuras e tabelas)

Resumo: não têm.

Figuras/Tabelas: máximo 1.

Referências: máximo 5.

Autores: máximo 5.

Guidelines / Normas de orientação

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar recomendações de prática clínica na AMP, 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 AMP. Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa, cumulativamente à publicação da versão completa como Apêndice ao artigo.

Palavras: máximo 4000 palavras (excluindo figuras e tabelas).

Resumo: máximo 350 palavras.

Figuras/Tabelas: máximo 6. As figuras não deverão ser compostas por mais do que seis imagens cada uma.

Referências: máximo 100.

Preparação do Manuscrito**Referências****I. Citação no texto**

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). As referências devem ser listadas usando algarismos árabes pela ordem em que são citados no texto.

As referências a comunicações pessoais e dados não publicados devem ser feitas diretamente no texto e não devem ser numeradas. As comunicações pessoais devem estar devidamente autorizadas pelo emissor das comunicações, assumindo os autores a responsabilidade pela autorização. A citação de uma referência como "in press" implica que o item tenha sido aceite para publicação. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo da Medline.

As referências a artigos publicados em revistas devem incluir o nome do primeiro autor seguido dos nomes dos restantes autores (num máximo de 6, a partir daí deve ser utilizado *et al.*), o título do artigo, o nome da revista e o ano de publicação, volume e páginas, e DOI.

Certifique-se que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Ao copiar referências, tenha cuidado porque já podem conter erros. A lista de referências deve ser adicionada como parte do texto, nunca como uma nota de rodapé. Códigos específicos do programa de gestão de referências não são permitidos.

II. Formato

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada em "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Liste todos os autores se houver seis ou menos. *Et al* deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

III. Estilo de referência

Texto: Indicar as referências no texto por número(s) em expoente. Os autores podem ser referidos, mas o número

de referência deve ser sempre dado.

Lista: Ordene as referências na lista pela ordem em que aparecem no texto.

Exemplos:

Referência de artigo:

1. Com menos de seis autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8. 2.

2. Com mais de seis autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-53.

3. In press

Câmara Pestana P, Ferreira C, Santos AL, Jerónimo J, Ganança L. Suicide Attempt in a Patient with Sibutramine Associated Psychosis. *Acta Med Port.* 2021 (in press). doi: 10.20344/amp.14304.

Referência de livro:

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.

Referência de capítulo de livro:

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.

Referências Web:

No mínimo, o URL completo deve ser dado e a data em que o documento foi consultado. Qualquer outra informação, se conhecida (nomes de autor, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser dada.

Metagenomics: sequences from the environment [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine, National Center for Biomedical Information; 2006 [cited 2020 Apr 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=metagenomics.TOC>

Preprint

Gandhi R, Piscitello GM, Parker WF, Michelson K. Regional Variation in COVID-19 Scarce Resource Allocation Protocols. Preprint at: medRxiv 2021.01.14.21249845; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.14.21249845>

Notas de Rodapé

As notas de rodapé devem ser evitadas. Quando imprescindíveis, devem ser numeradas consecutivamente e aparecer na página apropriada.

Agradecimentos (facultativo)

Devem vir após o texto, e antes das referências, tendo como objetivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultadoria, assim como contribuições individuais. Conforme referido atrás, deve ser

previamente obtido o consentimento escrito dos profissionais identificados nesta secção.

Abreviaturas

Não use abreviaturas ou acrónimos no título e no resumo/abstract, e limite o seu uso no texto. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas por extenso na primeira utilização, logo seguido pela abreviatura entre parênteses, excepto se a sigla for uma unidade padrão de medição. Se ao longo do texto um termo for usado apenas uma a quatro vezes, deve ser expresso por extenso e não abreviado.

Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades do Sistema Internacional de Unidades. 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), a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mmHg), e a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Nomes de Medicamentos e Dispositivos Médicos

Identifique com precisão todos os medicamentos e produtos pela denominação comum internacional (DCI). Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a sua utilização for imperativa, o nome do produto deverá ser inserido após o nome DCI, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®). O mesmo princípio é aplicável aos dispositivos médicos.

Nomes de Genes, Símbolos e Números de Acesso

Aos genes e estruturas relacionadas devem ser atribuídos os nomes e símbolos oficiais fornecidos pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI) ou o HUGO Gene Nomenclature Committee. Antes da submissão de um manuscrito relatando grandes conjuntos de dados genómicos (por exemplo, sequências de proteínas ou DNA), os conjuntos de dados devem ser depositados em um banco de dados disponível publicamente, como o GenBank do NCBI, e um número de acesso completo (e número da versão, se apropriado) deve ser fornecido na secção Métodos.

Tabelas e Figuras

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação.

Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto: “Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2)”; “Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1)”.

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela não é abreviada. Nas legendas, ambas as

palavras são escritas por extenso.

Cada Tabela e Figura deve ser acompanhada da respetiva legenda, sucinta e clara. As Legendas devem ser autoexplicativas (sem necessidade de recorrer ao texto).

Em relação às Figuras deve ser explícito se a informação inclui valores individuais, médias ou medianas, se há representação do desvio padrão e intervalos de confiança e o tamanho da amostra (n). As imagens que compõem as figuras deverão incluir identificadores de aspetos cientificamente relevantes (setas e asteriscos). Nestes casos, os ficheiros originais/source serão posteriormente pedidos pelo sector gráfico da AMP, que se encarregará de reproduzir em formato vectorial os sinais ou identificadores necessários.

Cada Tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou sumariando os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto. Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico.

Para as notas explicativas nas Tabelas devem ser utilizados letras (a, b, c, d, etc), não símbolos.

As fotografias de doentes devem ser obrigatoriamente acompanhadas do Consentimento Informado do Doente (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc) ou de um seu representante legal. Os autores deverão submeter os ficheiros originais, que serão posteriormente trabalhados pelo sector gráfico da AMP (ver especificações técnicas em baixo).

Princípios gerais:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.
- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de *copyright* (autor ou editor).

A submissão deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma.

Os ficheiros das figuras devem ser fornecidos em alta resolução, 800 dpi mínimo para gráficos e 300 dpi mínimo para fotografias.

A publicação de ilustrações a cores é gratuita, reservando-se a AMP de publicar uma versão a preto e branco na versão impressa da revista.

O material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

- JPEG (.JPG)
- Portable Document Format (.PDF)
- Powerpoint (.PPT)
- TIFF (.TIF)
- Excel (.XLS)

Permissão para publicação/reprodução

No caso de publicação de tabelas ou figuras, provenientes ou adaptadas de livros ou revistas, os autores são responsáveis por obter junto dos autores dos trabalhos ou da casa publicadora de onde forem reproduzidos, permissão para a referida republicação, apresentando-a como Documento Suplementar da submissão.

Ficheiros Multimédia

Os ficheiros multimédia devem ser enviados em separado e submetido como Documento Suplementar à submissão. O material multimédia deve seguir os padrões de qualidade de produção para publicação sem a necessidade de qualquer modificação ou edição. Os ficheiros aceitáveis são: formatos MPEG, AVI ou QuickTime.

Anexos/ Apêndices

Quando necessário, os apêndices devem ser utilizados para apresentar inquéritos longos ou detalhados, descrições de extensos cálculos matemáticos e / ou listas de itens, algoritmos, pesquisas e protocolos. Devem ser apresentados em documento separado e submetidos como Documentos Suplementares na submissão. Os *links* comple-

tos (URLs) para os Apêndices serão incluídos pela AMP no corpo do manuscrito e o ficheiro completo publicado sem edição adicional em complemento ao artigo.

Se houver mais do que um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc.. As fórmulas e equações em apêndices devem ser numeradas separadamente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; Em apêndice posterior, a Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; FIG. A.1, etc.

Estilo

A AMP segue o AMA Manual of Style, 10ª edição (<http://www.amamanualofstyle.com>) e as ICMJE *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (<http://icmje.org/recommendations>).

NOTA FINAL: para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura das *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>