



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Joel Fernando Ferreira de Sousa

FGF23: Importância na patogénese das alterações
do metabolismo mineral da Doença Renal Crónica

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Joel Fernando Ferreira de Sousa

FGF23: Importância na patogénese das alterações
do metabolismo mineral da Doença Renal Crónica

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Nefrologia

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

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Arquivos de Medicina

março, 2012

FMUP

Eu, Joel Fernando Ferreira de Sousa, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801049, estudante do 6º ano do Mestrado 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 / 2012

Assinatura: Joel Fernando Ferreira de Sousa

Nome: Joel Fernando Ferreira de Sousa

Endereço eletrónico: med06049@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 913662417

Número do Bilhete de Identidade: 13335107

Título da Monografia: FGF23: Importância na patogénese das alterações do metabolismo mineral da Doença Renal Crónica

Orientador: Professor Doutor João Miguel Machado Dória Frazão

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projeto: Nefrologia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20 / 03 / 2012

Assinatura: Joel Fernando Ferreira de Sousa

Agradecimentos

Um agradecimento especial ao Professor Doutor João Frazão pela ajuda que me proporcionou na realização deste trabalho e pela simpatia e boa disposição com que sempre me recebeu.

**FGF23: Importância na patogénese das alterações do metabolismo
mineral da Doença Renal Crónica**

**FGF23: Importance in the pathogenesis of the mineral metabolism changes of
Chronic Kidney Disease**

J. Sousa*

* Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência

Joel Fernando Ferreira de Sousa

Rua da Guarda, nº 541

4825-391, Reguenga Santo Tirso

E-mail: joelferreirasousa@gmail.com

Número de palavras do Resumo: 216

Número de palavras do Abstract: 209

Número de palavras do Texto principal: 3092

Resumo

O *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23) é um fator de produção óssea, identificado como agente causal do raquitismo hipofosfatémico autossómico dominante e recentemente encontrado em elevadas concentrações na doença renal crónica (DRC). Este fator é produzido principalmente pelos osteócitos, sendo os principais estímulos à sua produção o *intake* dietético de fosfato e os níveis circulantes de calcitriol. Atua a nível renal, onde induz fosfatúria e diminuição da síntese de calcitriol, assim como a nível das paratiroides, onde suprime a síntese e a secreção de hormona paratiroidea (PTH). Estes efeitos são conseguidos pela sua ação sobre o recetor *Fibroblast Growth Factor Receptor 1C* (FGFR-1C), ubiquitariamente distribuído, sendo essencial a presença concomitante do correceptor Klotho, principal determinante da ação localizada deste fator. Pelas ações descritas anteriormente, e pelo facto de este fator se elevar precocemente no decorrer da DRC, tem sido encarado como um determinante primário das alterações do metabolismo mineral ósseo que acompanham esta patologia, embora o mecanismo pelo qual se dá esta elevação ainda não seja conhecido. Estudos recentes vieram adensar estas dúvidas, ao demonstrarem uma diminuição da expressão de Klotho no rim à medida que a DRC progride, levantando assim a hipótese de a DRC constituir um estado de refractariedade à ação do FGF23, sendo o aumento deste fator uma resposta secundária a este fenómeno.

Palavras-Chave: Doença Renal Crónica; FGF23; Metabolismo Mineral

Abstract

Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) is a bone-derived factor identified as the causal agent of autosomal-dominant hypophosphatemic rickets and recently found in high concentrations in chronic kidney disease (CKD). This factor is mainly produced by osteocytes and the main stimuli to its production are the phosphate dietary intake and the circulating levels of calcitriol. It acts in the kidney, where it induces phosphaturia and a decrease in calcitriol synthesis, as well as in the parathyroid glands, where it suppresses the synthesis and secretion of parathormone (PTH). These effects are achieved due to its action on the Fibroblast Growth Factor Receptor 1C (FGFR-1C), ubiquitarily expressed, being essential the concomitant presence of co-receptor Klotho, main determinant of this factor's localized actions. Due to the previously described actions, and since this factor rises early in CKD, it has been faced as a primary determinant of the bone mineral metabolism changes that accompany this pathology, even though the mechanism through which this elevation occurs is not yet known. Recent studies came to densify these doubts, by showing a decrease in kidney Klotho expression as CKD progresses, and raising the hypothesis of CKD being a state of refractariety to FGF23 action, with the increase of this factor being a secondary response to this phenomenon.

Key-Words: *Chronic Kidney Disease; FGF23; Mineral Metabolism*

Introdução

As anomalias do metabolismo mineral são achados universais em pacientes com doença renal crónica (DRC)¹, constituindo na sua maioria alterações da homeostasia do fosfato, cálcio e vitamina D². Tradicionalmente, estas anomalias eram atribuídas unicamente à perda de função renal e hiperparatiroidismo secundário associado. Contudo, a descoberta de um novo fator com ação fosfatúrica e ação contrarregulatória sobre a produção de calcitriol – *Fibroblast Growth Factor* 23 (FGF23)– e a constatação da sua presença em concentrações elevadas na DRC¹, veio alterar a forma como estas anomalias do metabolismo mineral são percecionadas.

Através deste trabalho pretende-se assim descrever a importância do FGF23 na patogénese das alterações do metabolismo mineral no contexto da doença renal crónica.

Material e Métodos

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica na PubMed, relativa a artigos publicados até 2011/12/31 e utilizando como palavras chave “*FGF23*”, “*Chronic Kidney Disease*” e “*Mineral Metabolism*”. De modo a assegurar que todos os artigos relevantes fossem incluídos, não foram impostos limites significativos.

Desta pesquisa resultaram 52 artigos, dos quais, após leitura dos títulos e resumos, foram excluídos cinco por não estarem escritos em inglês e 11 por não estarem diretamente relacionados com o tema. Dos restantes 36 artigos, não foi possível o acesso integral a oito, tendo-se procedido à leitura integral dos restantes 28. Desses, 21 foram incluídos no presente trabalho. Efetuou-se ainda a revisão da lista de referências dos artigos incluídos na pesquisa, sendo que, pela sua relevância, foram incluídos 21 artigos referenciados.

Deste processo de seleção resultou assim um total de 42 artigos utilizados como suporte bibliográfico do presente trabalho.

Fibroblast Growth Factor 23

O FGF23 é uma glicoproteína com cerca de 32 kDa²⁻⁴ e função hormonal^{1,2,5,6}, a qual desempenha um papel de grande importância na regulação fisiológica do metabolismo do Fósforo e Vitamina D⁷. Este é um fator de maior produção óssea, sendo produzido principalmente pelos osteócitos⁸, embora uma produção em muito menor escala possa ocorrer nos osteoblastos e condrócitos ósseos^{9,10}. Está também descrita uma ligeira produção extraesquelética de FGF23 ao nível do timo, cérebro e baço, embora a sua relevância ainda não tenha sido definida^{1,11}.

A descoberta do FGF23 surgiu de uma série de estudos incidentes sobre um conjunto de distúrbios raros, nomeadamente o Raquitismo Hipofosfatémico Autossómico Dominante, Autossómico Recessivo, ligado ao X e Osteomalácia induzida por tumor. Estas doenças manifestam fenótipo comum, cursando com hipofosfemia, fosfatúria isolada e défice de calcitriol, associadas a raquitismo ou osteomalácia. Embora a etiologia destas condições não fosse conhecida, considerava-se a existência de um fator circulante comum a todas, com capacidade de atuar a nível renal e induzir fosfatúria¹². Só mais tarde, com a descoberta de mutações missense no gene que codifica o FGF23 em pacientes com Raquitismo Hipofosfatémico Autossómico Dominante, se suspeitou do possível envolvimento deste fator na patogenia destas doenças^{citado em 13}. A confirmação do seu papel causal nestes distúrbios surgiu com o isolamento de uma elevada expressão de FGF23 a partir de células tumorais de pacientes com Osteomalácia induzida por tumor¹⁴. Com o desenvolvimento de técnicas de medição com precisão suficiente para dosear este fator confirmou-se a presença de níveis circulantes elevados do mesmo em pacientes com Osteomalácia induzida por Tumor e Raquitismo Hipofosfatémico associado ao X, quando comparados com indivíduos normais¹². Desde então que o FGF23 tem vindo a ser alvo de extenso estudo, o que permitiu clarificar quais as suas funções biológicas, determinar o seu papel no metabolismo mineral normal e identificá-lo como agente envolvido na patogenia de outras doenças, nomeadamente nas alterações minerais associadas a Doença

Renal Crónica¹⁵. Hoje sabe-se que o FGF23 atua não só sobre o rim mas também em estruturas extrarrenais, desempenhando uma importante função reguladora sobre o metabolismo mineral.

Ao atuar sobre o rim, o FGF23 diminui a expressão dos cotransportadores dependentes de sódio e fosfato (NaPi-2a e NaPi-2c) presentes no túbulo contornado proximal^{16,17}, levando assim a um aumento da excreção urinária de fosfato. Para além desta ação fosfatúrica, o FGF23 causa também diminuição dos níveis plasmáticos de calcitriol, efeito mediado pela ação combinada de 2 mecanismos diferentes: inibição da 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase, enzima envolvida na produção renal de calcitriol, e aumento da atividade da 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilase, enzima envolvida na degradação renal de calcitriol e calcidiol¹⁶.

Embora atue primariamente sobre o rim, causando fosfatúria e diminuição dos níveis séricos de calcitriol, o FGF23 tem também ações extrarrenais, em particular sobre as glândulas paratiroides, onde funciona como um regulador negativo da sua função, suprimindo a síntese e secreção de hormona paratiroidea (PTH)². Também o plexo coroide e a glândula pituitária são sugeridos pela evidência como estruturas extrarrenais passíveis de sofrerem ação deste fator, embora o seu papel a este nível não seja ainda conhecido¹¹.

Estes efeitos do FGF23, quer sobre o rim, quer a nível extrarrenal, resultam da sua ação sobre um recetor específico, o *Fibroblast Growth Factor Receptor* 1C (FGFR-1C)¹¹. Embora se tenha demonstrado que o FGF23 tem capacidade de se ligar a múltiplos recetores, incluindo o FGFR-3 e 4¹¹, a evidência demonstra o FGFR-1C constitui o principal alvo para a regulação renal do metabolismo do fosfato mediada por este fator¹⁸. Estes recetores FGF apresentam uma distribuição ubiquitária, a qual não é concordante com as ações localizadas do FGF23 a nível renal e paratiroideu^{13,15}. Esta discrepância é justificável pelo facto de a ação isolada deste fator sobre FGFR-1C não ser suficiente para produzir uma resposta adequada, sendo necessária a presença concomitante de um correceptor – correceptor Klotho¹³.

Correcetor Klotho

O correcetor Klotho constitui uma proteína transmembranar¹⁹ produzida a nível renal¹¹, com cerca de 130 kDa²⁰ e homologia com as beta-glicosidases²¹. É expresso num conjunto limitado de tecidos, principalmente no túbulo contornado distal do rim e paratiroides²², sendo responsável por modular a afinidade do FGF23 para o seu recetor: quando expresso, o correcetor Klotho liga-se ao recetor FGFR-1C, constituindo este conjunto o recetor específico para o FGF23; na ausência de Klotho, a função do FGF23 está literalmente abolida²³. Este correcetor constitui portanto o elemento modificador que determina quais os tecidos que vão responder à ação do FGF23^{4,13}, explicando assim a ação localizada deste fator, como de resto é sugerido por alguns estudos animais que demonstram que Klotho null mice apresentam o mesmo fenótipo que FGF23 null mice^{11,24,25}. De realçar que a expressão de Klotho a nível renal ocorre principalmente no túbulo contornado distal, embora os efeitos renais da ação do FGF23 estejam localizados fundamentalmente ao nível do túbulo contornado proximal^{26,27}. Ainda não se conhece bem qual o mecanismo pelo qual isto acontece, embora alguns autores levantem a possibilidade da existência de uma via de sinalização parácrina entre o túbulo contornado proximal e distal²⁷.

Apesar do papel do correcetor Klotho nas vias de ação do FGF23 ter sido descoberto recentemente, desde 1997 que se conhece a existência do gene Klotho, altura em que foi descoberto acidentalmente por um grupo de estudo que pesquisava genes antienvelhecimento citado em ²⁸. Desde então, este gene tem sido objeto de investigação, o que permitiu confirmar as suas propriedades antienvelhecimento, como de resto é sugerido por vários estudos animais que demonstram que ratos com deficiência de Klotho exibem um síndrome que se assemelha ao envelhecimento humano prematuro ^{citado em 28}, ao passo que situações de sobre-expressão deste gene cursam com um aumento da sobrevida em 20 a 30%²⁹. Embora o papel biológico exato e a função molecular do Klotho tenham sido já parcialmente decifrados²¹, esta molécula continua a ser alvo de contínua investigação.

Regulação do FGF23

Estudos genéticos em humanos e experimentais em modelos animais, demonstraram que a produção de FGF23 está sujeita à ação reguladora de múltiplos fatores, locais e sistêmicos¹.

De entre os fatores reguladores locais, destaque para o PHEX (*phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome*), endopeptidase de superfície com capacidade de regular a transcrição de FGF23 nos osteócitos⁹, assim como para DMP1 (*dentin matrix acidic phosphoprotein 1*)³⁰ e MEPE (*matrix extracellular phosphoglycoprotein*)³¹, proteínas da família SIBLING que se pensa serem substratos de PHEX¹, regulando desta forma a sua atividade. Recentemente, estudos em pacientes com Calcinose Tumoral demonstraram que a enzima GALNT3 (*GalNAc transferase 3*) desempenha também uma ação reguladora local sobre o FGF23, protegendo este fator do processamento proteolítico precoce e permitindo assim a obtenção de níveis normais de FGF23 intacto em circulação³².

Concomitantemente com esta regulação local, ocorre também regulação sistêmica, a qual, embora seja multifatorial, é determinada principalmente por 2 fatores: concentração sérica de calcitriol³³ e *intake* dietético de fosfato ^{citado em 34,35}.

Em relação ao primeiro, sabe-se que o aumento dos níveis séricos de calcitriol estimula diretamente a expressão de FGF23 nos osteócitos. Este efeito resulta do facto de o calcitriol, quando em concentrações séricas elevadas, se ligar diretamente a um *response element* presente na região promotora do gene do FGF23, onde induz um aumento da transcrição e consequente aumento da produção deste fator³³. Por seu lado, os mecanismos reguladores exercidos pelo *intake* dietético de fosfato são menos claros. Atualmente considera-se que o elevado *intake* dietético de fosfato está associado a um aumento da produção de FGF23, embora o mecanismo que conduz à estimulação dos osteócitos não esteja esclarecido. Sabe-se contudo que o efeito descrito anteriormente não está obrigatoriamente relacionado com os níveis séricos de fosfato, como de resto é apoiado pela evidência, a qual demonstra que os níveis de FGF23 não aumentam quando os níveis séricos de fosfato são aumentados com recurso a estratégias não

dietéticas (como sendo a sua administração intravenosa)³⁶. Estes dados sugerem assim que o FGF23 poderá desempenhar um papel importante na regulação do balanço do fosfato, mas não na sua concentração sérica³⁴. A isto acresce o facto de nenhum estudo ter ainda sido capaz de demonstrar uma associação consistente entre o aumento do fosfato e o aumento da secreção de FGF23, o que sugere que o fosfato ele próprio poderá não regular diretamente os níveis de FGF23³⁵. Se essa ação reguladora é indireta, ainda é necessário determinar³⁵.

Para além dos fatores descritos anteriormente, também o estrogénio foi identificado como um regulador sistémico da produção do FGF23^{2,37}. A evidência demonstra que esta hormona constitui um estímulo à produção de FGF23, estabelecendo com este uma relação dose-dependente. Isto sugere que o papel do estrogénio no metabolismo mineral ósseo resulta não apenas da sua ação direta sobre os osteoblastos e osteoclastos, mas também da sua interferência via FGF23 no eixo fosfato-vitamina D-PTH³⁷.

Papel do FGF23 na Doença Renal Crônica

O rim é um órgão fundamental à manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico e mineral orgânico, razão pela qual os quadros de doença renal crônica cursam com tão graves perturbações do metabolismo mineral. Estas envolvem principalmente a homeostasia do fosfato, vitamina D e cálcio, de tal forma que à medida que a doença renal progride e a taxa de filtração glomerular (TFG) diminui, ocorre uma elevação dos níveis séricos de fosfato, acompanhada por uma diminuição progressiva dos níveis séricos de cálcio e calcitriol³⁸ (Figura 1).

Tradicionalmente estas anomalias eram atribuídas ao efeito combinado da perda de função renal e desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário. Considerava-se que a perda de massa renal estava associada a uma perda de atividade da 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase, o que resultava numa diminuição dos níveis séricos de calcitriol, com consequente redução da absorção gastrointestinal de cálcio e hipocalcemia ligeira. Seria esta diminuição dos níveis séricos de cálcio e calcitriol que conduziria à ativação das glândulas paratiroides por um mecanismo de *feedback* negativo, levando a um aumento da produção de PTH e consequente hiperparatiroidismo secundário. Da ação da PTH resultava assim reabsorção óssea com aumento das concentrações plasmáticas de cálcio e fosfato, sendo a normofosfatemia dos estádios precoces de DRC atribuída à ação fosfatúrica da PTH¹.

Embora esta teoria explicasse a maioria das alterações do metabolismo mineral no contexto de DRC, falhava em 3 pontos: não explicava porque razão a deficiência de calcidiol era tão comum nos pacientes com DRC e função hepática normal¹; não explicava porque razão os níveis de calcitriol começavam a diminuir tão precocemente no decorrer da DRC, quando ainda é muito pouco provável que exista perda de massa renal suficiente para cursar com perda de atividade enzimática³⁵; não era concordante com a evidência de alguns estudos animais, os quais demonstravam que os rins mantinham uma capacidade de produção de calcitriol perfeitamente normal em situação de DRC ^{citado em} ³⁵. Foi com a descoberta do FGF23 e a constatação do seu envolvimento no decorrer da DRC que surgiram algumas respostas para estas questões, o que alterou o paradigma até aí vigente.

A figura 2 ilustra a relação, num contexto de DRC, entre a TFG e a concentração sérica de FGF23. É evidente a presença de uma correlação negativa entre o $\log_e(\text{TFG})$ e o $\log_e(\text{FGF23})_{\text{AB}}$, o que indica que os pacientes com DRC apresentam um aumento exponencial dos níveis séricos de FGF23, à medida que a TFG diminui³⁸. Esta elevação sérica das concentrações do FGF23 inicia-se precocemente no decorrer da doença renal³⁵ (provavelmente para valores de TFG estimada $<90 \text{ ml/min}^{39}$), aumentando progressivamente à medida que a função renal vai declinando, de tal forma que quando os pacientes atingem um estadio terminal, as concentrações séricas de FGF23 podem ascender até 1000 vezes os valores normais⁴⁰. Também a forma como o FGF23 interfere na patogénese das alterações do metabolismo mineral na DRC vai variar à medida que esta progride e os seus níveis séricos aumentam.

A observação de que o FGF23 se eleva nas fases mais precoces de DRC, muito antes da elevação dos níveis séricos de PTH ou fosfato, sugere que o FGF23 constitui um determinante central e não uma resposta ao metabolismo mineral aberrante observado nos pacientes com DRC¹. Como tal, nos estadios mais precoces de DRC, a elevação do FGF23 parece funcionar como um mecanismo compensatório da disfunção renal, o qual visa a manutenção da normofosfatemia^{1,35}. Embora exista perda de função renal, as concentrações séricas de fosfato permanecem dentro de valores normais (Figura 3), o que é atribuído à ação fosfatúrica do FGF23, e para o qual também contribui a menor absorção gastrointestinal de fosfato, secundária à baixa de calcitriol que este mesmo fator condiciona. Esta diminuição do calcitriol sérico determina também uma menor absorção gastrointestinal de cálcio, o que eventualmente conduz ao desenvolvimento de hipocalcemia¹. Contudo, apesar da diminuição das concentrações de cálcio sérico, os níveis de PTH não aumentam nas fases mais precoces da doença (Figura 3), o que parece dever-se à ação supressora do FGF23 sobre as glândulas paratiroides.

Com a progressão da DRC, este quadro altera-se, desenvolvendo-se hiperfosfatemia apesar dos níveis muito elevados de FGF23 (Figura 3). Esta é uma hiperfosfatemia de retenção e deve-se a uma progressiva perda de massa renal com consequente incapacidade do FGF23 de assegurar a normofosfatemia¹⁵. Associada a esta hiperfosfatemia, e como consequência dos elevados níveis de FGF23, ocorre também supressão dos níveis séricos de calcitriol (Figura 3),

com agravamento progressivo da hipocalcemia, o que constitui um importante estímulo à produção de PTH. Apesar de o FGF23 exercer um efeito supressor sobre a produção de PTH, com a contínua progressão da DRC, os níveis de PTH vão inevitavelmente elevar-se, conduzindo ao desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário (Figura 3)².

O desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário nestas condições não é concordante com a ação supressora do FGF23 a este nível, o que sugere um fenómeno de refractariedade das glândulas paratiroides à ação deste fator². Vários estudos foram realizados neste sentido, os quais demonstraram que, com a progressão da DRC, existe uma diminuição da expressão do correceptor Klotho quer nas glândulas paratiroides⁴¹, quer no rim⁴². Isto poderá explicar porque razão, no decorrer da história natural da DRC e apesar dos níveis muito elevados de FGF23, se desenvolve hiperparatiroidismo secundário.

Embora se saiba que o *intake* dietético aumentado de fosfato, assim como os níveis elevados de calcitriol sérico constituem fatores que promovem o aumento dos níveis de FGF23, a causa da elevação deste fator na DRC ainda não é clara. Para esta dúvida contribui a evidência de que na DRC os níveis deste fator se começam a elevar muito antes do desenvolvimento de hiperfosfatemia, mantendo esta evolução mesmo com o declínio progressivo de calcitriol.

Estudos recentes vieram reforçar estas dúvidas, ao demonstrarem que a deterioração progressiva da função renal parece estar associada a uma diminuição progressiva de expressão de Klotho no rim⁴². Isto levanta a hipótese de a DRC constituir na verdade um estado de resistência progressiva ao FGF23, sendo o aumento deste fator secundário à refractariedade da sua ação a nível renal¹².

Se o principal fator de risco para as anomalias do metabolismo mineral num contexto de DRC é o excesso de FGF23 ou o défice de Klotho, ainda falta determinar, mas certamente muitos estudos serão realizados neste sentido num futuro próximo.

Conclusão

Em pouco mais de uma década após a sua descoberta, o FGF23 adquiriu grande relevância no estudo da DRC e das complicações associadas. Hoje sabe-se que quer este fator, quer o seu corretor Klotho, atuam como reguladores fisiológicos do metabolismo do fosfato e vitamina D, desempenhando um papel importante nas alterações do metabolismo mineral ósseo num contexto de DRC. Embora o seu papel nestas anomalias seja inegável, desconhece-se ainda qual a causa que motiva a elevação deste fator nestas condições, dúvida esta que é reforçada pelos estudos mais recentes, os quais demonstram que a expressão renal de Klotho diminui à medida que a DRC progride, sugerindo assim que a DRC possa constituir um estado de resistência progressiva ao FGF23.

Desconhece-se assim qual o verdadeiro fator de risco para as alterações do metabolismo mineral num contexto de DRC, sendo necessário realizar mais estudos no futuro para melhor esclarecer esta questão.

Bibliografia

1. Stubbs JR, Egwuonwu S. Is fibroblast growth factor 23 a harbinger of mortality in CKD? *Pediatr Nephrol* 2011.
2. Nakai K, Komaba H, Fukagawa M. New insights into the role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2010;23:619-25.
3. Bernheim J, Benchetrit S. The potential roles of FGF23 and Klotho in the prognosis of renal and cardiovascular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2433-8.
4. Razzaque MS. Osteo-renal regulation of systemic phosphate metabolism. *IUBMB Life* 2011;63:240-7.
5. Hori M, Shimizu Y, Fukumoto S. Minireview: fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and bone metabolism. *Endocrinology* 2011;152:4-10.
6. Zisman AL, Wolf M. Recent advances in the rapidly evolving field of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:335-42.
7. Fukumoto S, Shimizu Y. Fibroblast growth factor 23 as a phosphotropic hormone and beyond. *J Bone Miner Metab* 2011;29:507-14.
8. Negri A. [FGF23 in chronic kidney disease and kidney post-transplant patients]. *Nefrologia* 2009;29:196-202.
9. Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao ZS, Burnham CE, Quarles LD. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003;278:37419-26.
10. Masuyama R, Stockmans I, Torrekens S, et al. Vitamin D receptor in chondrocytes promotes osteoclastogenesis and regulates FGF23 production in osteoblasts. *J Clin Invest* 2006;116:3150-9.
11. Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Role of Fibroblast Growth Factor 23 in Phosphate Homeostasis and Pathogenesis of Disordered Mineral Metabolism in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial* 2007;20:302-8.
12. Wolf M. Forging forward with 10 Burning Questions on FGF23 in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1427-35.
13. Alon US. Clinical practice. Fibroblast growth factor (FGF)23: a new hormone. *Eur J Pediatr* 2011;170:545-54.
14. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6500-5.
15. Komaba H, Fukagawa M. FGF23: a key player in mineral and bone disorder in CKD. *Nefrologia* 2009;29:392-6.
16. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004;19:429-35.

17. Saito H, Kusano K, Kinosaki M, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem* 2003;278:2206-11.
18. White KE, Cabral JM, Davis SI, et al. Mutations that cause osteoglophonic dysplasia define novel roles for FGFR1 in bone elongation. *Am J Hum Genet* 2005;76:361-7.
19. Fourtounas C. Phosphorus metabolism in chronic kidney disease. *HIPPOKRATIA* 2011;15:50-2.
20. Russo D, Battaglia Y. Clinical Significance of FGF-23 in Patients with CKD. *Int J Nephrol* 2011;2011:364890.
21. Torres PU, Prie D, Molina-Blettry V, Beck L, Silve C, Friedlander G. Klotho: an antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney Int* 2007;71:730-7.
22. Razzaque MS. Therapeutic potential of klotho-FGF23 fusion polypeptides: WO2009095372. *Expert Opin Ther Pat* 2010;20:981-5.
23. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006;444:770-4.
24. Yoshida T, Fujimori T, Nabeshima Y. Mediation of unusually high concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in homozygous klotho mutant mice by increased expression of renal 1 α -hydroxylase gene. *Endocrinology* 2002;143:683-9.
25. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004;113:561-8.
26. Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *Faseb J* 2010;24:3438-50.
27. Liu S, Vierthaler L, Tang W, Zhou J, Quarles LD. FGFR3 and FGFR4 do not mediate renal effects of FGF23. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2342-50.
28. Torres PU, Prie D, Beck L, De Brauwere D, Leroy C, Friedlander G. Klotho gene, phosphocalcic metabolism, and survival in dialysis. *J Ren Nutr* 2009;19:50-6.
29. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 2005;309:1829-33.
30. Feng JQ, Ward LM, Liu S, et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006;38:1310-5.
31. Liu S, Rowe PS, Vierthaler L, Zhou J, Quarles LD. Phosphorylated acidic serine-aspartate-rich MEPE-associated motif peptide from matrix extracellular phosphoglycoprotein inhibits phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome enzyme activity. *J Endocrinol* 2007;192:261-7.
32. Ichikawa S, Baujat G, Seyahi A, et al. Clinical variability of familial tumoral calcinosis caused by novel GALNT3 mutations. *Am J Med Genet A* 2010;152A:896-903.

33. Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1305-15.
34. Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and the future of phosphorus management. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:463-8.
35. Gutierrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the "trade-off" hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1710-6.
36. Ito N, Fukumoto S, Takeuchi Y, et al. Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF)23 levels in humans. *J Bone Miner Metab* 2007;25:419-22.
37. Cannata-Andia JB, Carrillo-Lopez N, Naves-Diaz M. Estrogens and bone disease in chronic kidney disease: role of FGF23. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:354-8.
38. Yokota H, Pires A, Raposo JF, Ferreira HG. Model-Based Analysis of FGF23 Regulation in Chronic Kidney Disease. *Gene Regul Syst Bio* 2010;4:53-60.
39. Ix JH, Shlipak MG, Wassel CL, Whooley MA. Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:993-7.
40. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003;64:2272-9.
41. Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1125-35.
42. Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280:1015-20.

Figuras

Figura 1

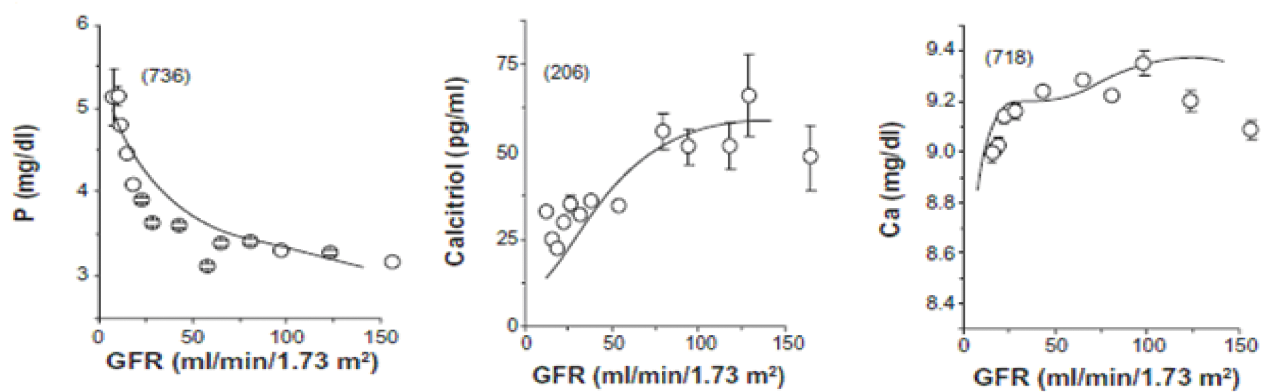


Figura 1: Alterações do metabolismo do fosfato, calcitriol e cálcio na Doença Renal Crônica.

P- fosfato; Ca - cálcio; GFR - taxa de filtração glomerular.

A figura foi reproduzida com permissão de [38].

Figura 2

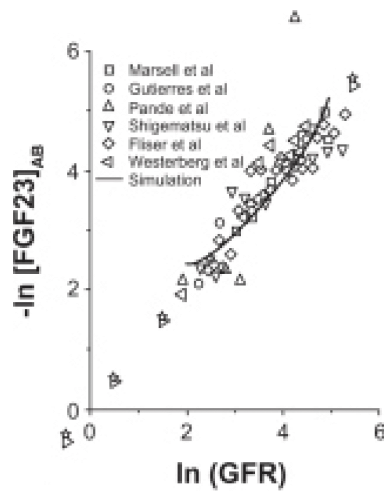


Figura 2: Avaliação das concentrações séricas de FGF23 em pacientes com Doença Renal Crónica. Por forma a minorar variações entre as diferentes fontes de informação, a concentração de FGF23 é expressa numa forma modificada $[\text{FGF23}]_{\text{AB}}$.

GFR – Taxa de filtração glomerular

A figura foi reproduzida com permissão de [38].

Figura 3

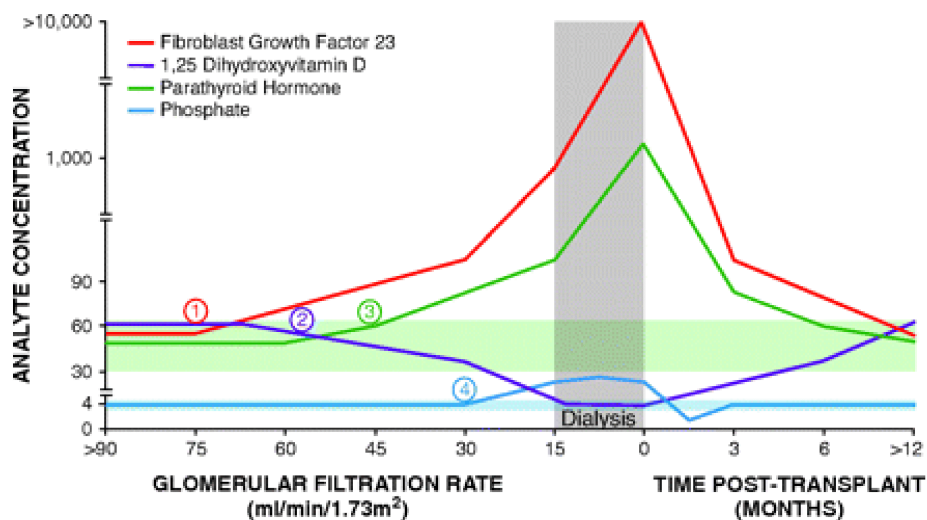


Figura 3: Evolução temporal das anomalias do metabolismo da vitamina D e fosfato na Doença Renal Crónica progressiva. A hipótese atual propõe o aumento do FGF23 como a alteração mais precoce do metabolismo mineral na Doença Renal (1). O aumento progressivo dos níveis de FGF23 causa o declínio precoce dos níveis de calcitriol (2) o que liberta a produção de hormona paratiroidea da inibição por *feedback*. Numa fase inicial, os níveis de hormona paratiroidea permanecem normais, provavelmente devido à ação supressora do FGF23 sobre a sua produção. Contudo, com a perda progressiva de função renal e apesar do aumento acompanhante dos níveis de FGF23, desenvolve-se inevitavelmente hiperparatiroidismo secundário nas fases mais avançadas de Doença Renal Crónica (3). De realçar que todas estas alterações se iniciam antes do aumento nos níveis de fosfato sérico ser evidente (4).

A figura foi reproduzida com permissão de [12].

Anexos

Anexo 1 – Normas de publicação da revista Arquivos de Medicina.

Anexo 2 – Autorizações de reprodução das imagens utilizadas no trabalho.

Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêem publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de p é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $p < 0,0001$.

Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word®, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.



Requesting to use an image

3 mensagens

Sousa Joel Fernando Ferreira <joelferreirasousa@gmail.com>
Para: tom.hill@la-press.com

21 de fevereiro de 2012 14:24

Dear Mr. Tom Hill, Libertas Academica's Publisher and CEO

My name is Joel Sousa, I attend the 6th and final year of Medicine at the Faculty of Medicine of Porto, Portugal, and I am currently writing my Masters degree Thesis on "FGF23: Importance in the pathogenesis of mineral metabolism changes in CKD".

I am sending this email to kindly ask your formal permission to use figures 1.B, 1.C, 1.D and 2.A from the article "Model-Based Analysis of FGF23 Regulation in Chronic Kidney Disease" published in Gene Regulation and Systems Biology in 2010, in my paper. I found the images really helpful and so I think that using them in my paper to illustrate the mineral changes that occur in Chronic Kidney Disease would greatly improve it. Thank you very much.

Best regards and thank you in advance, Joel Sousa

Tom Hill <tom.hill@libertasacademica.com>
Para: Sousa Joel Fernando Ferreira <joelferreirasousa@gmail.com>

22 de fevereiro de 2012 01:32

Dear Mr Sousa,

Because the paper the figures currently appear in is an open access paper, you should in the first instance contact the corresponding author. In principle you may reuse the figures without the author's permission provided you cite their source correctly, but the author will appreciate being informed.

I wish you all the best for your thesis.

Regards,

Tom Hill

Thomas (Tom) Hill



Requesting to use an image

2 mensagens

Sousa Joel Fernando Ferreira <joelferreirasousa@gmail.com>
Para: hyokota@iupui.edu

20 de fevereiro de 2012 12:12

Dear Mr. Hiroki Yokota, M.D., Ph.D.

My name is Joel Sousa, I attend the 6th and final year of Medicine at the Faculty of Medicine of Porto, Portugal, and I am writing my Masters degree Thesis on "FGF23: Importance in the pathogenesis of mineral metabolism changes in CKD ". I am sending this email to kindly ask your permission to use figures 1.B, 1.C, 1.D and 2.A from your article "Model-Based Analysis of FGF23 Regulation in Chronic Kidney Disease" published in Gene Regulation and Systems Biology, in my paper. I found the images really helpful and so I think that using them in my paper to illustrate the mineral changes that occur in CKD would greatly improve it.

Best regards and thank you in advance, Joel Sousa

Yokota, Hiroki <hyokota@iupui.edu>
Para: Sousa Joel Fernando Ferreira <joelferreirasousa@gmail.com>

20 de fevereiro de 2012 13:47

Dear Joel,

Thank you for your inquiry. You are welcome to use these figures.

One comment – a formal copy right is with a publisher. If you want to publish these figures officially, you need to take a permission from the publisher. For use in your master's thesis, I think it is OK without this permission.

Best wishes,

Hiroki

From: Sousa Joel Fernando Ferreira [mailto:joelferreirasousa@gmail.com]
Sent: Monday, February 20, 2012 7:13 AM
To: Yokota, Hiroki
Subject: Requesting to use an image

Dear Mr. Hiroki Yokota, M.D., Ph.D.



Requesting to use an image

3 mensagens

Sousa Joel Fernando Ferreira <joelferreirasousa@gmail.com>
Para: bonnie@acceleration.net

15 de março de 2012 02:36

Dear editorial board of Journal of the American Society of Nephrology

My name is Joel Sousa, I attend the 6th and final year of Medicine at the Faculty of Medicine of Porto, Portugal, and I am writing my Masters degree Thesis on "FGF23: Importance in the pathogenesis of mineral metabolism changes in CKD ". I am sending this email to kindly ask your permission to use figure 3 from your article "Forging Forward with 10 Burning Questions on FGF23 in Kidney Disease" published in your journal, in my paper. I found the image really helpful and so I think that using it in my paper to illustrate the mineral changes that occur in CKD would greatly improve it.

I would also like to ask your permission to do a slight change to the image. In my work I don't talk about the post-transplant levels of FGF23 and so I would like to delete that part of the image. If you authorize me to do the change, I would gladly send you the modified image before putting it in my work. Thank you very much.

Best regards and thank you in advance, Joel Sousa

Bonnie O'Brien <bonnie@acceleration.net>
Para: Sousa Joel Fernando Ferreira <joelferreirasousa@gmail.com>

15 de março de 2012 02:37

Permission is granted with proper reference.

Bonnie O'Brien

Managing Editor, JASN

352 335 1100

352 335 8100 fax

www.jasn.org

The JASN App is now available at the App Store—download it today!

This transmission (including any attachments) may contain confidential information. Use of such information by anyone other than the intended person is prohibited. If you received this transmission in error, please notify the sender by return e-mail and permanently delete all copies.