



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Luísa Gomes da Costa

**Malnutrição e diabetes materna:
existirá uma programação
transgeracional da obesidade?**

março, 2014

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Luísa Gomes da Costa

**Malnutrição e diabetes materna:
existirá uma programação
transgeracional da obesidade?**

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Pediatria

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Doutora Carla Rêgo

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

ARQUIVOS DE MEDICINA

março, 2014

FMUP

Eu, Luísa Gomes da Costa, abaixo assinado, nº mecanográfico 080801150, 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, 03/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Luísa Gomes da Costa

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

NOME

Luísa Gomes da Costa

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro) E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13716967

Luisa_gc@live.com.pt

916205031

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

080801150

03/03/2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Pediatria

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

Malnutrição e diabetes materna: existirá uma programação transgeracional da obesidade?

ORIENTADOR

Doutora Carla Rêgo

COORIENTADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação~~/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 03/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação: Luísa Gomes da Costa

Dedico esta tese

Aos meus pais, à minha orientadora, aos meus amigos
pelo apoio, incentivo, companheirismo e carinho.

Sem os quais, esta tese não seria possível.

Malnutrição e diabetes materna: existirá uma programação transgeracional da obesidade?

Luísa Costa

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Rua Maria Feliciano 17, 2ºG 4465-280 São Mamede de Infesta

916205031

luisa_gc@live.com.pt

Doutora Carla Rêgo

Resumo em português: 208

Resumo em inglês: 210

Texto principal: 4061

Resumo

É amplamente aceite que o risco de obesidade na vida adulta é influenciado por exposições *in utero*, nomeadamente malnutrição e diabetes mellitus durante a gravidez, que condicionam alterações a longo-prazo nos tecidos em desenvolvimento. Estes efeitos, que alteram o normal desenvolvimento das vias metabólicas, denominam-se por programação ou *imprinting* metabólico.

Vários estudos epidemiológicos que apontam para a associação entre nutrição e diabetes materna com obesidade na descendência, levaram à constatação de que fatores maternos influenciam o desenvolvimento metabólico e o risco de obesidade e de outras comorbilidades na vida adulta. Além disso, estudos experimentais em animais permitiram adquirir conhecimento sobre os mecanismos de *programming*, fornecendo ainda mais evidências que reiteram a importância da nutrição precoce na expressão futura de doença.

A programação fetal metabólica pela obesidade, subnutrição e diabetes materna pode ter efeitos transgeracionais e, deste modo, contribuir para as proporções epidémicas da obesidade. Muito provavelmente, intervenções pré-conceção e durante a gestação conseguem alterar a programação no feto e são de capital importância na prevenção do risco cardiometabólico na descendência. Para além disso, poderão descontinuar o ciclo vicioso de propagação transgeracional da obesidade.

A autora pretende efetuar uma revisão sobre o tema, suportada por ensaios clínicos, revisões, revisões sistemáticas e meta-análises desde 2008 até janeiro de 2014.

Palavras-chave: Programação pré-natal; Diabetes mellitus gestacional; Nutrição na gestação; Descendência adulta; Obesidade

Abstract

It is widely recognized that the risk of adult obesity is undoubtedly influenced by environment exposures in utero, particularly under or over nutrition and diabetes mellitus during pregnancy, which exert long-lasting effects upon developing tissues. These effects that disturb metabolic pathways during development are called metabolic imprinting or programming.

The epidemiological studies describing associations between maternal nutrition and diabetes with obesity in offspring, led to the statement that maternal factors influence the metabolic development and risk of obesity and other metabolic comorbidities in adulthood. In addition, experimental studies in animals have provided knowledge about the programming mechanisms, giving further compelling evidence for a role of early-life nutrition in setting the risk of those conditions.

Fetal programming of metabolic function induced by obesity, subnutrition and diabetes may have intergenerational effect and thus, contribute to the epidemic proportions of obesity. Possibly, periconceptional and gestational interventions may have the capability to reverse the programming on fetus and are of huge importance for the prevention of future cardiometabolic risk in the offspring. Beyond that, they may be the best approach to disrupt the vicious loop of intergenerational propagation of obesity.

The author pretends to do a review about the theme using clinical trials, reviews, systematic reviews and meta-analysis from 2008 through January 2014.

Key-words: Prenatal programming; Gestational diabetes mellitus; Pregnancy nutrition; Adult Offspring; Obesity

Índice

- I. Introdução
- II. Estado de nutrição materna e obesidade nos descendentes
 - 1. Obesidade materna
 - 1.1 Modelos animais de obesidade materna
 - 1.2 Evidência a partir de estudos epidemiológicos
 - 1.3 Separar os efeitos da programação *in utero* de fatores genéticos/ambientais
 - 1.4 Implicações clínicas
 - 2. Subnutrição materna
 - 2.1 Modelos animais de subnutrição materna
 - 2.2 Evidência a partir de estudos epidemiológicos
 - 2.3 Implicações clínicas
- III. Diabetes materna e obesidade nos descendentes
 - 1. Modelos animais de diabetes materna
 - 2. Evidência a partir de estudos epidemiológicos
 - 3. Implicações clínicas
- IV. Relação entre Obesidade materna e Diabetes gestacional
- V. Conclusão

Siglas e abreviaturas

DG – Diabetes gestacional

GIG – Grandes para a idade gestacional

IL-1 β – Interleukin-1 β

IL-6 – Interleukin-6

IL-8 – Interleukin-8

IMC – Índice de massa corporal

MCP-1 – Monocyte chemoattractant protein 1

NPY – Neuropeptide Y

PIG – Pequenos para a idade gestacional

POMC – Neuropeptide derived from pro-opiomelanocortin

PPAR γ – Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

SREBP – Sterol regulatory elemento binding protein

TNF- α – Tumour necrosis factor alpha

α -MSH – Alpha-melanocyte-stimulating hormone

I. Introdução

Durante as últimas décadas assistiu-se a um rápido crescimento da taxa de obesidade e excesso de peso, atingindo quase um quarto da população adulta mundial (1). Considerada um problema maior de saúde pública, foi identificada como uma epidemia pela Organização Mundial de Saúde (2). Em Portugal, segundo o relatório “Portugal: Alimentação Saudável em Números 2013”, a obesidade atinge 1 milhão de adultos. Quinze em cada 100 crianças entre os 6 e 9 anos são obesas e mais de 35% nesta faixa etária sofrem de excesso de peso (3).

Ainda mais alarmante é a prevalência de obesidade, excesso de peso e diabetes tipo 2 em mulheres em idade reprodutiva (4-6), fatores considerados de risco para a ocorrência de macrosomia no recém-nascido e obesidade infantil. Sendo a obesidade infantil um fator de risco maior para obesidade na vida adulta, a elevada incidência da primeira prenuncia um aumento adicional na prevalência da segunda (7).

A explicação corrente para o aumento da incidência da obesidade é a associação entre o consumo calórico excessivo e uma reduzida atividade física. Muito embora para que ocorra ganho ponderal as calorias consumidas terão de exceder as despendidas, não é assim tão simples este paradigma da obesidade. De facto, existem diferenças consideráveis na forma como indivíduos que consomem as mesmas calorias acumulam peso. Esta diferença poderá, em parte, ser explicada pelo ambiente pré-natal, como proposto pela hipótese “The Developmental Origins of Health and Disease”. De acordo com esta hipótese, eventos experienciados *in utero* têm a capacidade de moldar o fenótipo individual com o intuito de adaptar o feto para a vida intrauterina. Se o ambiente pós-natal corresponde àquele experienciado *in utero*, as adaptações serão benéficas; todavia, se não ocorrer esta correspondência, há aumento do risco de desenvolver determinadas patologias (7-10).

O processo pelo qual o ambiente uterino adverso, durante determinado período crítico do desenvolvimento, tem implicações metabólicas a longo-prazo na descendência é denominado por programação ou *imprinting* metabólico. O ambiente adverso *in utero* pode ocorrer por nutrição materna inadequada, quer excessiva quer escassa, obesidade e diabetes materna, diabetes gestacional,

stress psicológico, terapia com corticoides, disruptores endócrinos químicos (nicotina, químicos estrogênicos...), entre outros, que têm efeitos na programação metabólica do feto (5, 7, 11).

Por exemplo, a obesidade e a diabetes materna durante a gravidez estão na base de efeitos nefastos, tanto a curto como a longo prazo. Como complicações a curto prazo pode referir-se uma maior probabilidade de ocorrência de macrossomia fetal e, consequentemente, aumento do risco de complicações durante o parto. A longo prazo, verifica-se uma associação entre as características maternas e o incremento do risco na descendência de obesidade, hipertensão e outros componentes do síndrome metabólico, bem como de asma e eczema, de desordens do espectro autista e de défice de atenção e hiperatividade (4, 6, 12).

Os recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) e grandes para a idade gestacional (GIG), paradoxalmente, exibem as mesmas consequências a longo-prazo durante a infância, a adolescência e a vida adulta, a nível metabólico (1, 7, 8). Deste modo, entende-se que a relação entre o peso à nascença e a obesidade e a doença cardiometabólica em idade adulta, pode ser representada por uma “curva em U” (7, 13, 14).

As crianças descendentes de mães com síndrome metabólico têm também um risco elevado da sua expressão no futuro, criando assim um potencial ciclo vicioso: conceito de transmissão transgeracional (Figura 1) (5). Além disso, uma dieta rica em gorduras saturadas e o sedentarismo são fatores major para a perpetuação do ciclo (8).

O objetivo desta revisão não sistemática é discutir os efeitos da obesidade, subnutrição e diabetes materna na programação metabólica *in utero* e consequente risco de obesidade na vida adulta dos descendentes. Apesar do período pós-natal ser igualmente importante na programação metabólica, particularmente os 1º e 2º anos de vida, tal temática não consta deste trabalho.

II. Estado de nutrição materna e obesidade nos descendentes

1. Obesidade Materna

A obesidade materna é reconhecida como um fator de programação metabólica, estando na base da ‘developmental overnutrition hypothesis’, segundo a qual grávidas obesas com níveis

circulatórios aumentados de glicose, de ácidos gordos livres, de aminoácidos e de citocinas pró-inflamatórias, fornecem maior quantidade de nutrientes ao feto em desenvolvimento. Este excesso gera alterações permanentes na regulação do metabolismo energético, no controle do apetite e no funcionamento neuroendócrino, resultando em obesidade e outras comorbidades metabólicas (dislipidemia, aumento da resistência à insulina), na infância e na vida adulta (4, 12, 15).

Importa no entanto referir que, o aumento excessivo de peso durante a gestação, é um fator de risco modificável e independente de obesidade futura na descendência, sendo ainda mais forte a associação quando a mãe é obesa na pré-concepção (2, 15, 16). Todavia, o efeito do excessivo ganho de peso é menos marcado que o efeito da obesidade de *per si* (4, 12).

Estão claramente definidas as recomendações relativas ao ganho de peso apropriado durante a gestação, consideradas seguras tanto para a mãe como para o feto em desenvolvimento (Tabela 1). No entanto, apenas 30-40% das grávidas aderem a estas indicações e, as gestantes obesas, têm um maior risco de aumentarem o peso excessivamente (Tabela 1) (2, 4, 17).

No paradigma que suporta a hipótese da programação, o momento de exposição é de capital importância para determinar o fenótipo da descendência. Estudos em animais sugerem a existência de “janelas críticas” durante o desenvolvimento, isto é, momentos em que a obesidade ou nutrição materna excessiva resultam em alterações na programação metabólica (11, 12). Na verdade, como os diversos sistemas e tecidos do corpo crescem e se diferenciam em períodos distintos durante o desenvolvimento fetal, há momentos mais sensíveis ao ambiente intrauterino desfavorável. Por exemplo, o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal tem maior velocidade de crescimento e diferenciação em fases iniciais e tardias da gestação, estando naturalmente mais sensível às alterações da programação metabólica nestes períodos. Contrariamente, distúrbios na tolerância à glicose e de sensibilidade à insulina são mais preponderantes na fase intermédia da gestação (11).

1.1 Modelos animais de obesidade materna

Para entender os mecanismos envolvidos na programação metabólica da obesidade humana, desenvolveram-se vários modelos animais. No mais comumente utilizado, os progenitores são alimentados com uma dieta rica em gordura e carboidratos, induzindo obesidade materna. De uma

forma geral, os descendentes são mais pesados, têm níveis glicêmicos mais elevados e um aumento da adiposidade, em relação ao grupo controle. Além disso, também têm hiperfagia e redução da locomoção (10, 12).

A descendência de ratos alimentados com a dieta acima citada exibiu proliferação hipotalâmica de neurónios que expressam peptídeos orexigénicos. Admite-se pois que a programação pré-natal dos circuitos hipotalâmicos poderá influenciar a regulação do apetite, condicionando hiperfagia e obesidade na vida adulta (12, 14). De referir em particular, que a descendência de mães obesas antes da concepção apresentava frenação da via hipotalâmica anorexigénica, enquanto os níveis de expressão do recetor NPY Y1 orexigénico estavam aumentados. Na vida adulta, estes animais apresentavam hiperfagia marcada, com ativação NPY e inibição do POMC anorexigénico (14).

A insulina e a leptina também estão envolvidas no desenvolvimento do sistema neuronal que regula a homeostase energética, isto é, funcionam como fatores neurotróficos ao promover o crescimento neuronal entre os núcleos arqueado e paraventricular (13, 14). Num indivíduo saudável, são secretadas na corrente sanguínea em proporção à quantidade de tecido adiposo e transportadas até ao hipotálamo, onde regulam o apetite. Reservas de tecido adiposo altas estão associadas a níveis de insulina e de leptina aumentados, de forma a inibir os neurónios NPY e ativar o POMC, resultando na diminuição do apetite e na prevenção da obesidade (18).

Contudo, descendentes de ratos obesos tem um aumento precoce e sustentado da resistência a estas hormonas, a nível central. Verifica-se uma diminuição no número de recetores da leptina em vários núcleos hipotalâmicos, inclusive no núcleo arqueado. Ademais, os recetores da insulina também estão em número reduzido neste último núcleo (11, 13, 14, 19). Desta forma, logo desde o início da gestação, a resistência quer à leptina quer à insulina condicionam alterações no desenvolvimento de conexões neuronais entre núcleos, com diminuição da densidade de axónios entre os núcleos arqueado e paraventricular, que predispõem a ganho de peso precoce e a obesidade na vida adulta (13, 14).

Outros trabalhos demonstram que, filhos de roedores obesos, têm alterações na programação da adipogénese e da lipogénese. Isto é, ocorre um aumento na expressão de genes envolvidos na diferenciação adipocitária, particularmente do PPAR γ e da lipoproteína lípase. Estas alterações

conduzem a diferenciação adipocitária acelerada e a transição prematura de tecido adiposo castanho para tecido adiposo branco (7, 12).

A placenta também está envolvida na programação, isto é, mães obesas têm redução do fluxo uterino com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α e MCP-1) pela placenta. Deste modo, o feto fica exposto a um ambiente pró-inflamatório potencialmente nefasto (2, 4, 11).

1.2 Evidência a partir de estudos epidemiológicos

Estudos observacionais tendo por base o índice de massa corporal (IMC) têm corroborado a associação entre a obesidade materna e o aumento do risco de obesidade na descendência, ao longo da vida adulta, mesmo na presença de estilos de vida que não promovam a obesidade. Um resumo de alguns parâmetros mais relevantes destes estudos podem ser observados na tabela 2 (12, 15, 16, 18, 20).

1.3 Separar os efeitos da programação *in utero* de fatores genéticos/ambientais

Na tentativa de perceber qual a importância individual da programação fetal e da partilha de fatores genéticos/ambientais (estatuto socioeconómico, dieta, atividade física), *Lawlor et al* estudaram a associação entre ganho de peso materno excessivo durante a gestação e IMC excessivo na idade adulta em irmãos, excluindo assim as características familiares partilhadas (genéticas e ambientais). Observou-se neste estudo que quando as progenitoras têm peso normal, a associação é justificada pela partilha de características familiares genéticas/ambientais, enquanto nas progenitoras com excesso de peso/obesas, o IMC alto dos filhos é melhor explicado por mecanismos intrauterinos (21).

Uma evidência ainda mais robusta desta associação é obtida em estudos com mulheres submetidas a cirurgia bariátrica, pois permitiram observar os efeitos da alteração do IMC na mesma mulher entre gravidezes subsequentes, minimizando as influências genéticas e ambientais. Efetivamente, nas crianças nascidas após a cirurgia, o risco de desenvolverem obesidade na vida adulta foi menor, em comparação com as nascidas antes, corroborando assim a hipótese já enunciada. Não obstante, é provável que as modificações dietéticas feitas pela mãe no pós-cirurgia tenham

alterado o estilo de vida do recém-nascido no período pós-cirurgia e, deste modo, contribuído para níveis de obesidade distintos (2, 4).

Pode pois concluir-se que a programação metabólica da obesidade estará sobre a influência direta de genes que predispõem à obesidade e indireta do ambiente *in utero*, sendo este último determinado pelo estilo de vida e pela dieta materna. Estes efeitos combinados manipulam a composição corporal, o metabolismo neonatal e a expressão genética, tendo a longo prazo consequências como a obesidade e a resistência aumentada à insulina, a diabetes tipo 2 e a doenças cardiovasculares (Figura 2) (9).

1.4 Implicações clínicas

Dada a forte relação entre obesidade materna e resultados adversos para a descendência, todas as intervenções que visem a perda de peso da progenitora terão necessariamente um impacto positivo a nível de saúde pública. Deste modo, é recomendado que mulheres com excesso de peso/obesidade sejam orientadas na perda de peso pré-concepção e na manutenção de um estilo de vida saudável durante a gravidez. Ou seja, preconiza-se uma atitude preventiva, com intervenção dietética em consulta de nutrição acrescida da promoção da prática regular de exercício físico de elevada intensidade e frequência (7 a 13 horas por semana) antes da concepção e de moderada intensidade com uma frequência de 3 a 6 horas por semana, durante a gravidez, visando o controlo de peso (5, 8, 12).

Como a programação metabólica fetal fomenta um ciclo vicioso de obesidade transgeracional, a melhor forma de o quebrar será a sensibilização da população para as implicações nefastas na saúde da descendência (2, 12, 18).

2. Subnutrição Materna

Fetos expostos a um ambiente *in utero* adverso, consequente a subnutrição materna, desenvolvem adaptações permanentes para maximizar as hipóteses de sobrevivência. Estas adaptações incluem alteração da estrutura, fisiologia e eixos hormonais, com compromisso do desenvolvimento de vários órgãos para preservar o crescimento do cérebro, mesmo resultando em baixo peso ao

nascimento. No ambiente pós-natal e vida adulta, perante a abundância de alimentos, a programação torna-se deletéria, conduzindo a obesidade, ao síndrome metabólico e a diabetes tipo 2 (4, 7, 9, 11).

Crianças PIG que no período pós-natal evidenciam um rápido crescimento de recuperação, definido por uma velocidade de crescimento superior à média para determinada idade cronológica e sexo, apresentam um risco aumentado de obesidade e síndrome metabólico. De facto, vários estudos demonstram que recém-nascidos pequenos e que permanecem pequenos, têm menor risco das comorbilidades referidas, em relação àqueles que recuperam e excedem o peso considerado adequado durante a infância e início da adolescência. De referir ainda que, para um mesmo estado nutricional, indivíduos com rápido crescimento de recuperação registam uma composição corporal caracterizada por maior massa gorda total e intra-abdominal (7, 18, 22).

2.1 Modelos animais da subnutrição materna

Um dos modelos de estudo utilizados para caracterizar a subnutrição pré-natal inclui um grupo de ratos fêmea sujeito a uma dieta isocalórica pobre em proteínas e outro, sujeito a uma restrição alimentar global. Ambas condicionam baixo peso à nascença na descendência e início de obesidade na vida adulta, com hiperinsulinemia, hiperleptinemia associadas a hiperfagia e hipoatividade (10, 14).

Tal como para o verificado nos descendentes de mães obesas, os filhos de mães subnutridas também têm alterações na regulação do apetite a nível do hipotálamo, traduzida por uma expressão aumentada de peptídeos orexigénicos (NPY) e uma diminuição do POMC, predispondo assim à hiperfagia e ao aumento do risco de obesidade enquanto adultos, particularmente quando alimentados com dietas hipercalóricas (14).

Além disso, a restrição alimentar materna em ratos, durante a gestação, altera a capacidade de secreção de insulina consequente a uma redução na proliferação de células β pancreáticas. Na vida adulta, os ratos apresentam hiperglicemia marcada, associada a resistência à insulina periférica (23). Também se verifica aumento da resistência à insulina e à leptina a nível central, o que condiciona sobre-regulação das vias orexigénicas, apesar dos elevados níveis de leptina plasmáticos (7, 11, 14).

A subnutrição materna, tal como o observado na sobrenutrição, induz alterações na programação do desenvolvimento do tecido adiposo, com aumento do número e tamanho dos

adipócitos na descendência. A descendência de ratos dos modelos acima apresentados têm expressão aumentada do PPAR γ , do SREBP e de outras enzimas envolvidas na síntese e armazenamento de lípidos resultando em hipertrofia marcada dos adipócitos (7).

No período pós-natal, o crescimento de recuperação exacerba a acumulação de massa adiposa, enquanto por oposição, a sua prevenção nos ratos, evita o fenótipo obeso mais tarde (7, 14).

2.2 Evidência a partir de estudos epidemiológicos

Barker enunciou a “Fetal origins hypothesis” na qual postula que o metabolismo corporal é programado durante a vida fetal, bem como, a “thrifty phenotype hypothesis” que sugere que a subalimentação materna conduz a uma resposta adaptativa fetal no sentido de programação para um ambiente de escassez nutricional. Quando o ambiente nutricional pós-natal é mais abundante, observa-se um rápido aumento de peso e posteriormente obesidade. Estas hipóteses têm por base o estudo de populações de áreas pobres da Inglaterra e País de Gales, avaliadas entre 1968-1978, nas quais se verificou uma associação entre baixo peso à nascença (medição indireta do ambiente fetal) e um aumento do risco de desenvolvimento de doença cardiovascular, diabetes mellitus e hipertensão na idade adulta, num contexto de excesso nutricional (10, 11, 16).

Ravelli et al., a partir de estudos sobre a “fome holandesa” no final da Segunda Guerra Mundial, período no qual o consumo energético da população diminuiu, revelou que a exposição *in utero* à fome, durante o início da gestação, resultou em maior suscetibilidade à hipertensão, enquanto a mesma exposição no final da gravidez aumentou o risco de obesidade na vida adulta (10, 11, 14, 16).

Em países em desenvolvimento, como a Índia, verifica-se que apesar da elevada prevalência de PIG, as crianças em idade escolar apresentam uma magreza constitucional mas um aumento das pregas cutâneas, traduzindo uma percentagem relativa de gordura corporal elevada. Ou seja, depositam a massa gorda durante o desenvolvimento e retêm-na durante a infância e vida adulta, aumentando a suscetibilidade a desordens do espectro metabólico (11). De facto, com a transição socioeconómica nos países em desenvolvimento, observa-se uma ocidentalização nos hábitos alimentares e um excesso de consumo. Deste modo, indivíduos que experienciam restrição *in utero*, pela subnutrição materna, quando expostos a um ambiente obesogénico pós-natal, sofrem efeitos

deletérios na saúde a longo prazo, como a obesidade, a doença cardiovascular e a diabetes mellitus 2 (22).

2.3 Implicações clínicas

O objectivo no tratamento de recém-nascidos PIG é atingir um equilíbrio saudável entre riscos e benefícios do rápido crescimento de recuperação. Por um lado, este rápido crescimento é benéfico na medida que diminui a prevalência de subnutrição e de nanismo, confere proteção contra infeções na infância e ainda atenua défices no desenvolvimento neurocognitivo (22). Por outro lado, como já exposto, está associado ao risco de comorbilidades metabólicas na vida adulta (7). Deste modo, surge o dilema se o rápido crescimento de recuperação deve ser promovido e em que dimensão (22).

Das possíveis intervenções propostas para atingir um crescimento saudável podem citar-se a promoção do aleitamento materno exclusivo nos primeiros 6 meses de vida e o desencorajamento da alimentação excessiva, promotora do rápido cruzamento de percentis (22).

III. Diabetes materna e obesidade nos descendentes

Tanto a diabetes tipo 1 e 2 pré-concepção como a diabetes gestacional (DG) estão associadas a macrosomia ao nascimento e obesidade, resistência à insulina e diabetes durante a vida adulta, na descendência (2, 24). Recém-nascidos filhos de mães diabéticas podem ser PIG, GIG ou ter peso normal, dependendo do tipo e gravidade da diabetes, da presença de complicações e do controlo glicémico no decurso da gestação (1, 10). O controlo glicémico está associado a um adequado crescimento fetal, enquanto a diabetes grave, complicada por nefropatia, origina recém-nascidos PIG e a diabetes mal controlada, embora sem complicações, resulta em recém-nascidos GIG (1).

Como referido na obesidade materna, a programação metabólica induzida pela diabetes materna apresenta uma expressão transgeracional, sendo assim um dos fatores responsáveis pela pandemia da obesidade (2).

1. Modelos animais da diabetes materna

Em modelos animais de diabetes materna, tem sido demonstrada a evidência que esta patologia aumenta a suscetibilidade da descendência tanto à obesidade como à diabetes. Em roedores, a injeção de várias doses baixas de toxina pancreática (estreptozotocina) induz diabetes tipo 1 nos progenitores, isto é, deficiência de insulina e hiperglicemia. Contudo, este modelo não é equivalente a humanos com DG, já que esta patologia se caracteriza por resistência à insulina (14, 24). Da observação deste modelo, resultou que a descendência de ratos diabéticos tinha peso corporal aumentado em relação aos descendentes do grupo controlo, e permaneciam mais pesados no decurso da vida adulta (10, 25). Além disso, estes ratos nascidos de mães diabéticas evidenciavam resistência central à leptina, que condicionou diminuição da densidade axonal das projeções entre o núcleo arqueado e outros núcleos hipotalâmicos, levando à hiperfagia (14, 25).

A insulina desempenha um papel tanto a nível central como na adipogénese. O feto, ao ser confrontado com um ambiente intrauterino hiperglicémico, tem hipertrofia das células β pancreáticas e, deste modo, hiperinsulinemia. Esta condiciona alterações no desenvolvimento do hipotálamo, ou seja, a diminuição da celularidade entre núcleos, a elevação do número de neurónios orexigénios NPY no núcleo arqueado e a redução da densidade de fibras α -MSH no núcleo paraventricular. Tudo isto conduz a hiperfagia, como verificado para a leptina. Conduz ainda ao aumento da lipogénese nos adipócitos maduros e, deste modo, ao aumento de peso (14, 24, 25).

2. Evidência a partir de estudos epidemiológicos

Estudos em índios Pima americanos sugerem que, crianças expostas a um ambiente intrauterino “diabético”, ou seja, excesso de glicose disponível para o feto, têm maior risco de ser obesas na vida adulta, mesmo na ausência de macrosomia ao nascimento (6). Ademais, o estudo de quinze famílias desta população, indica que a obesidade é mais comum em irmãos nascidos após o diagnóstico de diabetes materna, em relação àqueles nascidos antes do diagnóstico (9).

3. Implicações clínicas

Algumas intervenções na pré-concepção em mulheres com diabetes mellitus tipo 1 ou 2 e com DG poderão atenuar o impacto desta patologia nas gerações futuras. Desde logo, progenitoras com diabetes mellitus tipo 1 ou 2, devem atingir níveis de glicose e hemoglobina A1c mais próximos dos alvos recomendados pré-concepção, mesmo que isso implique início de insulinoterapia ou alteração do esquema habitual (Tabela 3). Por sua vez, grávidas com DG devem alcançar os alvos glicémicos preferencialmente com intervenções no estilo de vida: nutrição adequada, (contemplando a restrição da ingestão de carboidratos para 35% a 45% do total de calorias, distribuídos por várias refeições), exercício físico e ganho ponderal adequado. Se os níveis glicémicos não forem conseguidos com estas intervenções, poderá ser iniciada insulinoterapia ou anti-glicémicos orais (2, 17).

A nível nutricional, estudos clínicos e experimentais demonstram efeitos benéficos do consumo de ácidos gordos ómega-3 nas gestantes diabéticas, assim como suplementação dietética de vitaminas e minerais no sentido de atenuar a deterioração orgânica consequente ao *stress* oxidativo da diabetes (24).

IV. Relação entre Obesidade materna e Diabetes gestacional

A obesidade é o fator de risco mais fortemente associado ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 em mulheres não grávidas e à intolerância à glicose durante a gestação, isto é, à DG (5). De fato, o risco de DG é 2.14 vezes maior em mulheres grávidas com excesso de peso, 3.56 em mulheres grávidas obesas e 8.56 em grávidas obesas mórbidas, comparativamente a mulheres com peso normal (5, 24). Além disso, o ganho de peso excessivo durante a gravidez também aumenta o risco de desenvolver DG, mesmo em mulheres com peso adequado pré-concepção (2).

O mecanismo subjacente à DG é a conjugação de resistência à insulina com deficiente secreção pancreática. Ou seja, durante uma gravidez normal ocorre uma diminuição de 50-60% da sensibilidade à insulina em relação ao estado pré-concepção. Esta resistência à insulina induz as células β do pâncreas a aumentarem a secreção, com o intuito de compensar a sua ação reduzida. Contudo, mulheres que não conseguem fazer isso desenvolvem progressivamente DG (2, 5).

Como a obesidade já é caracterizada por um estado subclínico de resistência à insulina, para as mulheres obesas a gravidez representa um estado de *stress* metabólico adicional, que ajuda na progressão para DG (5).

Todavia, efeitos da diabetes materna são independentes dos da obesidade, apesar das consequências metabólicas serem semelhantes (4, 25).

V. Conclusão

Nesta revisão, através da análise de estudos experimentais e estudos epidemiológicos, são apresentadas evidências que suportam a influência do ambiente uterino adverso no desenvolvimento de obesidade nos descendentes, durante a vida adulta. De facto, a subnutrição, a obesidade e a diabetes materna durante a gestação são componentes major que, em associação ao estilo de vida, determinam comorbilidades cardiometabólicas a longo-prazo, com comprovada perpetuação transgeracional.

Sendo assim, o reconhecimento que o estilo de vida e a saúde materna têm implicações na descendência, desde a pré-concepção, reforça a necessidade dos profissionais de saúde em esclarecer e aconselhar tanto as grávidas como as mulheres que planeiam uma gestação, relativamente à sua dieta e à prática de exercício físico saudáveis. O potencial impacto na saúde pública é enorme, uma vez que auxiliará na luta contra a pandemia da obesidade e diabetes mellitus tipo 2, com melhoria da qualidade e expectativa de vida das gerações futuras.

Referências

1. Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reproductive Toxicology*. 2011;32(2):205-12.
2. Battista MC, Hivert MF, Duval K, Baillargeon JP. Intergenerational cycle of obesity and diabetes: how can we reduce the burdens of these conditions on the health of future generations? *Experimental diabetes research*. 2011;2011:596060.
3. Portugal. Direção-Geral da Saúde. Direção de Serviços de Informação e Análise. Portugal: Alimentação Saudável em números - 2013: Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável. Lisboa: DGS; 2013.
4. O'Reilly JR, Reynolds RM. The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring. *Clinical endocrinology*. 2013;78(1):9-16.
5. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2010;140(3):365-71.
6. Vrachnis N, Antonakopoulos N, Iliodromiti Z, et al. Impact of maternal diabetes on epigenetic modifications leading to diseases in the offspring. *Experimental diabetes research*. 2012;2012:538474.
7. Desai M, Beall M, Ross MG. Developmental origins of obesity: programmed adipogenesis. *Current diabetes reports*. 2013;13(1):27-33.
8. Mathias PC, Elmhiri G, de Oliveira JC, et al. Maternal diet, bioactive molecules, and exercising as reprogramming tools of metabolic programming. *European journal of nutrition*. 2014.
9. Freeman DJ. Effects of maternal obesity on fetal growth and body composition: implications for programming and future health. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2010;15(2):113-8.
10. Sullivan EL, Grove KL. Metabolic imprinting in obesity. *Forum of nutrition*. 2010;63:186-94.
11. Fisher RE, Steele M, Karrow NA. Fetal programming of the neuroendocrine-immune system and metabolic disease. *Journal of pregnancy*. 2012;2012:792934.
12. Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2010;140(3):387-98.

13. Tamashiro KL, Moran TH. Perinatal environment and its influences on metabolic programming of offspring. *Physiology & behavior*. 2010;100(5):560-6.
14. Breton C. The hypothalamus-adipose axis is a key target of developmental programming by maternal nutritional manipulation. *The Journal of endocrinology*. 2013;216(2):R19-31.
15. Reynolds RM, Osmond C, Phillips DI, Godfrey KM. Maternal BMI, parity, and pregnancy weight gain: influences on offspring adiposity in young adulthood. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(12):5365-9.
16. Stuebe AM, Forman MR, Michels KB. Maternal-recalled gestational weight gain, pre-pregnancy body mass index, and obesity in the daughter. *International journal of obesity (2005)*. 2009;33(7):743-52.
17. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(11):4227-49.
18. Tequeanes AL, Gigante DP, Assuncao MC, Chica DA, Horta BL. Maternal anthropometry is associated with the body mass index and waist:height ratio of offspring at 23 years of age. *The Journal of nutrition*. 2009;139(4):750-4.
19. Levin BE. Epigenetic influences on food intake and physical activity level: review of animal studies. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008;16 Suppl 3:S51-4.
20. Koupil I, Toivanen P. Social and early-life determinants of overweight and obesity in 18-year-old Swedish men. *International journal of obesity (2005)*. 2008;32(1):73-81.
21. Lawlor DA, Lichtenstein P, Fraser A, Langstrom N. Does maternal weight gain in pregnancy have long-term effects on offspring adiposity? A sibling study in a prospective cohort of 146,894 men from 136,050 families. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(1):142-8.
22. Jain V, Singhal A. Catch up growth in low birth weight infants: striking a healthy balance. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2012;13(2):141-7.
23. Simmons R. Epigenetics and maternal nutrition: nature v. nurture. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2011;70(1):73-81.

24. Yessoufou A, Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of "metabolic memory". *Experimental diabetes research*. 2011;2011:218598.
25. Steculorum SM, Bouret SG. Maternal diabetes compromises the organization of hypothalamic feeding circuits and impairs leptin sensitivity in offspring. *Endocrinology*. 2011;152(11):4171-9.

Tabela 1 – Recomendações para o ganho ponderal total na gestação, baseado no IMC pré-concepção (2, 17).

IMC pré-concepção (kg/m ²)	Ganho ponderal total na gestação (kg)	Ganho ponderal durante o 2º e 3º trimestre (kg/semana)
< 18.5	13 – 18	0.5 – 0.6
18.5 – 24.9	11 – 16	0.4 – 0.5
25.0 – 29.9	7 – 11	0.2 – 0.3
≥ 30.0	5 – 9	0.2 – 0.3

IMC – Índice de massa corporal

Tabela 2 – Associação entre obesidade materna e obesidade na descendência.

Desenho de Estudo	Avaliação da obesidade materna	Idade de follow-up da descendência (anos)	Principais resultados	Referência
<i>Nurses' Health Study II and Nurses' Mothers' Cohort</i>	IMC pré-concepção > 29kg/m ² reportado pela progenitora	18	Aumento de 6.1 do risco de obesidade	Stuebe et al. (2009)
Estudo de <i>coorte</i> , Suécia	Peso e IMC pré-concepção recolhidos do Registo Médico de Nascimento	18	Por unidade de aumento do IMC, acréscimo de 1.23 no risco de obesidade	Koupil & Toivanen. (2008)
Estudo de <i>coorte</i> , Pelotas, Brasil	IMC pré-concepção calculado a partir do peso e altura até às 12 semanas	23	Por unidade de aumento do IMC materno pré-concepção, o IMC da descendência acresce 0,65 kg/m ² e 0,63 kg/m ² em homens e mulheres respectivamente	Tequeanes et al. (2009)
Estudo de <i>coorte</i> , Motherwell, UK	IMC no 1º trimestre recolhido dos registos	30	Percentagem de massa gorda corporal maior nos descendentes de progenitoras com IMC superior pré-concepção	Reynolds et al. (2009)

IMC – índice de massa corporal.

Tabela 3 – Níveis glicêmicos alvo para mulheres com diabetes mellitus pré-concepção e mulheres com DG e diabetes mellitus durante a concepção (17).

	Glicose (mg/dL)
Glicose pré-prandial	$\leq 95^*$
Glicose 1h após início da refeição	≤ 140
Glicose 2h após início da refeição	≤ 120

DG – Diabetes gestacional.

* Alvo da glicose pré-prandial poderá ser ≤ 90 mg/dL, se não ocorrer hipoglicemia.

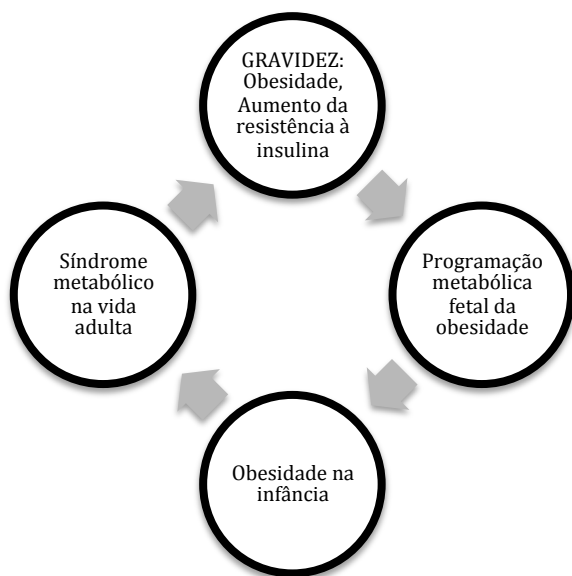


Fig. 1 – Modelo da programação metabólica fetal e ciclo vicioso transgeracional de disfunção metabólica e obesidade (*adaptada de Catalano PM (5)*).

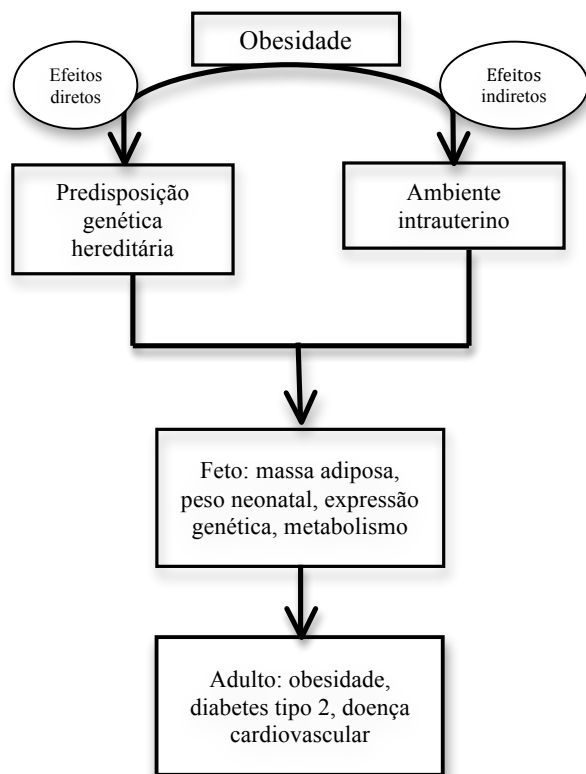


Fig. 2 – Impacto da obesidade materna através de efeitos diretos e indiretos na descendência na vida adulta (*adaptada de Freeman DJ (9)*).

Agradecimentos

A realização desta tese de mestrado integrado em medicina contou com importantes apoios e incentivos que em muito facilitaram o cumprimento dos meus objetivos e a realização de mais esta etapa da minha formação académica.

À professora doutora Carla Rêgo pela sua orientação, pelo seu total apoio, pela sua disponibilidade, pela partilha do saber, pelas suas opiniões e críticas, pela sua colaboração no solucionar de dúvidas e problemas que foram surgindo ao longo da realização deste trabalho e por todas as suas palavras que muito me estimularam e incentivaram.

Sou muito grata a todos os meus familiares pelo incentivo recebido ao longo destes anos, pelo tempo e pelo sorriso que me dedicaram e, especialmente, aos meus pais, obrigada pelo amor, alegria e atenção sem reservas que sempre me dedicaram.

O meu profundo e sentido reconhecimento a todas as pessoas que contribuíram para a concretização desta tese estimulando-me intelectual e emocionalmente.

Anexos

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 prevêm 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.