

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2015/2016

Andreia Sofia Nogueira Machado
Vitamina D na idade pediátrica:
papel na prevenção e promoção da
saúde

março, 2016

FMUP

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Andreia Sofia Nogueira Machado
Vitamina D na idade pediátrica: papel
na prevenção e promoção da saúde

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Pediatria

Tipologia: Monografia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor António José Mónica Silva Guerra**

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

março, 2016

FMUP

Eu, Andreia Sofia Nogueira Machado, abaixo assinado, nº mecanográfico 201001187, 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, 15/03/2016

Assinatura conforme cartão de identificação:

Andreia Sofia Nogueira Machado

NOME

Andreia Sofia Nogueira Pacheco

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

201001187

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Pediatria

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Vitamina D na idade pediátrica : papel na prevenção e promoção da saúde

ORIENTADOR

Doutor António José Nómica Silva Guerra

COORDENADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/03/2016

Assinatura conforme cartão de identificação: Andreia Sofia Nogueira Pacheco

À mulher da minha vida, a minha mãe, pela inspiração que representa, pelo olhar sempre atento e reconfortante, pela confiança e incentivo constantes

À minha irmã, pela certeza de que me acompanhará sempre onde quer que o futuro me leve

À minha avó, pelo amor e preocupação sem reservas

Aos meus amigos, por se terem tornado família

Vitamina D na idade pediátrica: papel na prevenção e promoção da saúde

Vitamina D na saúde pediátrica

Autores: Andreia Sofia Nogueira Machado*, António José Mónica Silva Guerra†

Afiliação:

* Aluna do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

† MD, Assistente Graduado Sénior de Pediatria, Serviço de Pediatria do Hospital Pediátrico

Integrado do Centro Hospitalar de São João; Professor associado com agregação da

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Andreia Sofia Nogueira Machado

Rua dos Camilos, Edifício Columbano, 4º Direito Frente

5050-272 Peso da Régua, Portugal

Contacto Telefónico: 918961159

Correio electrónico: andreiamachado92@hotmail.com

Contagem de palavras:

Resumo: 213

Abstract: 200

Texto principal: 4979

ÍNDICE

RESUMO	3
<i>ABSTRACT</i>	4
LISTA DE ABREVIATURAS	5
INTRODUÇÃO	6
MÉTODOS	7
FISIOLOGIA DA VITAMINA D	8
DEFINIÇÃO DO ESTADO DE VITAMINA D	9
VITAMINA D E PATOLOGIAS NÃO ÓSSEAS	10
1.1 DOENÇAS ATÓPICAS	10
1.2 DOENÇAS AUTOIMUNES (DAI)	11
1.3 ANEMIAS	12
1.4 CANCRO	13
1.5 SÍNDROME METABÓLICO	14
1.6 DOENÇAS NEUROPSIQUIÁTRICAS	15
1.7 DOENÇAS INFECIOSAS	15
1.8 FIBROSE CÍSTICA	16
EXPLICAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS	18
LIMITAÇÕES	21
CONCLUSÃO	24
BIBLIOGRAFIA	25

RESUMO

A vitamina D compreende um grupo de moléculas seco-esteróides com importância reconhecida na saúde óssea da criança e adolescente. Menos consistente e, por isso, alvo de revisão na presente monografia, é o papel da vitamina D na fisiologia e no desenvolvimento e/ou agravamento de uma grande variedade de condições patológicas para além das condições ósseas, nomeadamente doenças atópicas, autoimunes, infecciosas, hematológicas, cardiovasculares, neuropsiquiátricas e cancerígenas. A demonstração de uma alta prevalência de hipovitaminose D entre a população pediátrica com as doenças anteriormente citadas, o aumento da gravidade dessas patologias na presença de níveis baixos de vitamina D bem como uma melhoria após a suplementação com doses altas desta molécula, têm equacionado uma ação da vitamina D na prevenção e promoção da saúde pediátrica. No entanto, atendendo à natureza dos estudos bem como à panóplia de confundidores existentes não controlados, não é possível inferir causalidade entre a hipovitaminose D e as patologias não ósseas abordadas. Para além disso, o papel da suplementação carece ainda de confirmação quanto ao regime terapêutico a ser aplicado, estipulação de um limiar bem definido de toxicidade aguda bem como à averiguação do efeito benéfico duradouro e possíveis consequências negativas a longo prazo decorrentes da suplementação com níveis altos de vitamina D, nomeadamente o desenvolvimento de nefrolitíase ou cancro pancreático.

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina D; Idade pediátrica; Prevenção; Promoção, Doenças não ósseas; Suplementação

ABSTRACT

Vitamin D comprises a group of seco-steroid molecules with recognized importance in bone health of children and teen. Less consistent and, therefore, target of this revision, is the role of vitamin D in the physiology and development and/or exacerbation of a wide variety of pathological conditions, namely atopic, autoimmune, infectious, hematologic, cardiovascular and neuropsychiatric diseases and cancer. A high prevalence of vitamin D deficiency among the pediatric population with the diseases cited above, an increasing severity of the conditions in the presence of low levels of vitamin D, as well as an improvement with supplementation with large doses of this molecule, have led to a role of vitamin D in the prevention and promotion of pediatric health. However, given the nature and the huge diversity of confounding uncontrolled factors, it wasn't possible to imply causality between hypovitaminosis D and the above mentioned non-bone pathologies. Moreover, the role of supplements still needs confirmation about the therapeutic regimen to be applied, stipulation of a well-defined threshold of acute toxicity as well as further investigation into the durable beneficial effect and the possible long-term negative consequences of supplementation with high levels of vitamin D, such as the development of nephrolithiasis or pancreatic cancer.

KEY WORDS: Vitamin D; Pediatric age; Prevention; Promotion; Non-Bone Diseases; Supplementation

LISTA DE ABREVIATURAS

AAP - Academia Americana de Pediatria

AF – Anemia Falciforme

ApoB – Apolipoproteína B

CD – *Cluster of differentiation*

CV - Cardiovascular

CVO - Complicações Vaso-Oclusivas

DII - Doença Inflamatória Intestinal

DM1 - Diabetes *Mellitus* tipo 1

EM - Esclerose Múltipla

ESPGHAN - Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica

FC – Fibrose Cística

Foxp3⁺ - *Forkhead box P3*

GABA – Ácido *gamma*-aminobutírico

HDL-C – Lipoproteína de alta densidade

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IOM - Instituto de Medicina

IL – Interleucina

LDL-C – Lipoproteína de baixa densidade

LES – Lúpus Eritematoso Sistémico

PHDA - Perturbação da Hiperatividade e Défice de Atenção

PTH – Paratormona

RNA – Ácido Ribonucleico

Th – *T helper*

TG – Triglicerídeos

VDR - *Vitamin D Receptor*

25(OH)D - 25-hidroxivitamina D ou calcidiol

1,25(OH)2D - 1 α 25-diidroxi-vitamina D ou calcitriol

INTRODUÇÃO

A vitamina D é uma vitamina com importância reconhecida na saúde óssea da criança atendendo à sua intervenção no metabolismo do cálcio e do fósforo. Para além da confirmada ação musculoesquelética, estudos recentes têm implicado a vitamina D na homeostasia de muitos outros sistemas orgânicos, o que permitiria explicar, em parte, o desenvolvimento e/ou agravamento de uma grande variedade de condições patológicas na presença de uma hipovitaminose D, nomeadamente doenças atópicas, autoimunes, infecciosas, hematológicas, cardiovasculares, neuropsiquiátricas e cancerígenas, e equacionar o papel desta molécula na prevenção e promoção global da saúde.(1)

A hipovitaminose D tem sido descrita como pandémica na população pediátrica global. Estima-se uma prevalência, ainda que, segundo alguns autores, subvalorizada, situada entre os 6% e os 68%, atendendo ao país e a faixa etária em análise.(1, 2) O carácter pediátrico prevalente bem como as evidências de ligação a uma panóplia de patologias orgânicas convertem a temática da hipovitaminose D num importante problema de saúde pública que merece ser objeto de revisão.(1)

Atendendo à robusta evidência científica do papel benéfico da vitamina D no âmbito da saúde óssea, a presente monografia incide apenas no papel desta molécula em outras áreas da saúde nas quais têm surgido, nos últimos anos, muitas publicações relativas a múltiplas patologias, mas cujos resultados não são ainda suficientemente fortes para se retirarem conclusões definitivas. Toma-se, assim, como principal objetivo sumarizar o estado de arte da vitamina D no âmbito da saúde da população pediátrica, à exceção do sistema musculoesquelético, procedendo-se à documentação das evidências quanto à correlação entre a hipovitaminose D e as patologias citadas anteriormente, efeito decorrente da suplementação com vitamina D na prevenção e/ou tratamento dessas doenças, bem como a explicitação dos presumíveis mecanismos fisiopatológicos.

MÉTODOS

A pesquisa dos artigos foi realizada na base de dados eletrónica *PubMed*. Os termos *Medical SubjectHeadings* (MeSH) utilizados foram *vitamin D*, *health*, *disease* e *pediatric age* conectados através de operadores booleanos, com o intuito de obter o maior número de artigos relacionados com a temática sem perder especificidade e direção.

Foram considerados apenas artigos publicados nos últimos cinco anos em inglês e português. Posto isto, foram identificados 418 artigos, dos quais 119 foram desde logo excluídos após leitura do título. Destes, 152 foram excluídos após leitura do *abstract*. Assim sendo, 147 foram analisados na sua plenitude dos quais se procedeu à inclusão de 50 por se tratarem dos artigos com mais relevo para o trabalho em questão. Com o objetivo de uma melhor compreensão da avaliação dos níveis de vitamina D bem como questões relativas à suplementação, foi necessário recorrer à pesquisa de artigos não abrangidos pela *query* inicial. Foram obtidos, assim, 11 artigos adicionais, perfazendo, no final, um total de 61 artigos incluídos.

FISIOLOGIA DA VITAMINA D

O termo *vitamina D* compreende um grupo de moléculas seco-esteróides, nomeadamente a vitamina D3 ou colecalciferol, a vitamina D2 ou ergosterol, e a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) ou calcidiol, considerados como os precursores da síntese do metabolito ativo da vitamina D, a 1 α 25-diidroxi-vitamina D (1,25(OH)2D) ou calcitriol.(3)

Nos seres humanos, a maior parte, 80% a 90%, da vitamina D necessária à homeostasia do organismo é sintetizada endogenamente através da ação da radiação ultravioleta sobre o 7-dehidrocolesterol existente na epiderme, com consequente génese de colecalciferol. A restante percentagem provém da dieta através da ingestão do colecalciferol de origem animal, presente nos peixes gordurosos de água fria e profunda, como o atum e o salmão, e do ergosterol, de origem vegetal, presente nos fungos comestíveis.(3) Uma vez obtida a vitamina D, ambas as formas sofrem uma primeira hidroxilação no fígado, com formação de 25(OH)D, e uma segunda hidroxilação, com formação da molécula metabolicamente ativa, a 1,25(OH)2D, cujos múltiplos efeitos biológicos são mediados pela ligação ao recetor VDR (*Vitamin D Receptor*). (3)

A síntese de vitamina D é influenciada por diversos fatores, nomeadamente aqueles intrinsecamente relacionados com a exposição solar, como a altura do dia, a estação, a latitude, a altitude, a pigmentação da pele, o uso de protetor solar e de óculos.(1, 4-6) Também a idade, a ingestão insuficiente de alimentos enriquecidos natural ou artificialmente em vitamina D, a obesidade, e a existência de doenças crónicas que afetem a absorção e/ou um dos passos de ativação do metabolito desta hormona podem interferir com os seus valores e cursar com níveis baixos no soro.(1, 5)

DEFINIÇÃO DO ESTADO DE VITAMINA D

A avaliação das reservas de vitamina D é realizada pela dosagem sérica da 25(OH)D, a qual, segundo alguns autores, quando conjugada com a medição dos valores da paratormona (PTH), constitui uma medida fisiológica mais sensível do estado da vitamina D na população saudável.(3, 7) O uso do calcidiol ao invés do calcitriol prende-se pela sua semivida mais longa comparativamente ao metabolito ativo e pelo facto de, em situações de deficiência de vitamina D, o calcitriol poder apresentar valores normais. A explicação para esse fenómeno reside na estimulação da síntese de paratormona (PTH) em consequência da hipocalcemia decorrente da hipovitaminose D. A PTH, por sua vez, estimula a expressão da 1- α -hidroxilase, que medeia o consumo e a conversão da 25(OH)D, existente em maior quantidade, em 1,25(OH)2D.(3)

Os limites para a faixa da normalidade dos valores da 25(OH)D não se encontram ainda estabelecidos, constituindo objeto de discussão atualmente.(3) Considera-se que o nível esperado de 25(OH)D seria aquele necessário para manter a PTH em níveis adequados e não permitir o aparecimento de distúrbios clínicos e metabólicos decorrentes da hipovitaminose D. Algumas instituições, nomeadamente a Academia Americana de Pediatria (AAP), Instituto de Medicina (IOM) e Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), consideram que o *plateau* dos níveis de PTH e de absorção de cálcio são atingidos com valores de 25(OH)D próximos de 30 ng/mL, de forma que, segundo essa interpretação, os pontos de corte que melhor definiriam o estado de suficiência em 25(OH)D seriam níveis >30 ng/mL, insuficiência, níveis compreendidos entre 20 e 29,9 ng/mL, e deficiência, níveis <20ng/ml. Outros estudos, no entanto, avançam níveis de *plateau* de PTH na ordem dos 20ng/mL, pelo que um estado de suficiência seria definido como níveis >20 ng/mL, insuficiência, níveis entre 12 e 20 ng/mL, deficiência, níveis entre 5 e 12 ng/mL, e deficiência grave, como níveis <5 ng/mL.(1, 3)

VITAMINA D E PATOLOGIAS NÃO ÓSSEAS

1.1. DOENÇAS ATÓPICAS

Nas últimas décadas tem-se assistido a um aumento substancial na prevalência e na incidência das doenças alérgicas, cuja história natural se caracteriza pelo início, numa fase precoce da infância, de uma sequência típica de progressão dos sinais clínicos de doença atópica, designada como *marcha atópica*.(6, 8-14) Este aumento na frequência das doenças atópicas tem-se feito acompanhar por uma alta prevalência de hipovitaminose D(10, 15), o que equacionou a hipótese de que a gênese desta escalada patológica, com o desenvolvimento de dermatite atópica, alergia alimentar e asma, poderia ser explicada, em parte, pela presença de níveis insuficientes ou deficientes desta hormona.

Relativamente à dermatite atópica, estudos realizados com amostras de pacientes com idades compreendidas entre os 12 meses e os 18 anos, mostraram níveis significativamente reduzidos no grupo pediátrico com a patologia, comparativamente ao grupo dos controlos saudáveis, bem como correlações inversas entre os valores baixos desta hormona com a gravidade da patologia e com a catelecidina, um peptídeo antimicrobiano cuja produção é induzida pela vitamina D.(12, 16) No que concerne à alergia alimentar, depois da análise de 3136 participantes com idades compreendidas entre os 12 meses e os 21 anos, foi observada uma associação inversa entre os baixos níveis de 25(OH)D e o desenvolvimento de sensibilização alimentar a determinados alimentos como o amendoim e o camarão.(17) A maior prevalência de hipovitaminose D nos grupos de crianças com asma comparativamente ao grupo de controlos saudáveis foi também amplamente evidenciada. Paralelamente, foram estabelecidas correlações positivas entre os baixos níveis desta hormona e um aumento dos níveis séricos de IgE, aumento do uso de medicações em situações de asma grave e resistente aos corticoides, bem como um aumento da gravidade evidenciado por um menor controlo da doença, maior quantidade de exacerbações e de hospitalizações e redução da função pulmonar.(10-14, 16, 18) As

evidências apresentadas foram, no entanto, contrariadas por alguns autores.(10, 11, 15, 19, 20)

No sentido de verificar a associação entre a hipovitaminose D e a doença atópica, foram desenvolvidos estudos baseados na administração de vitamina D aos doentes com esta patologia. Relativamente à asma, Majak *et al* (21) verificou um decréscimo estatisticamente significativo no número de exacerbações asmáticas provocadas por infeções respiratórias no grupo de crianças que recebeu tratamento anti-inflamatório conjugado com vitamina D em dose 500IU/dia durante seis meses, comparativamente ao grupo que recebeu apenas tratamento anti-inflamatório. Um estudo randomizado controlado com 11 participantes, com idades compreendidas entre os 2 e os 13 anos, verificou também uma melhoria significativa em quatro dos cinco participantes com dermatite atópica após a administração de um regime de 1000 IU/dia de vitamina D durante um mês, no inverno.(22) No que toca à alergia alimentar, a suplementação pareceu mostrar-se prejudicial. Um artigo de revisão referiu um aumento paralelo da prevalência desta patologia com a administração de vitamina D bem como um aumento de duas vezes o risco de sensibilização alérgica e reações alimentares durante os primeiros quatro anos de vida. O mesmo artigo referiu um aumento do risco de doença alérgica no geral com a administração de suplementos de vitamina D, ainda que tal se tenha verificado em adultos.(6)

1.2. DOENÇAS AUTOIMUNES (DAI)

A vitamina D é, possivelmente, um dos fatores hormonais e ambientais envolvido na fisiopatogenia das DAI, nomeadamente lúpus eritematoso sistémico (LES), diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), esclerose múltipla (EM) e doença inflamatória intestinal (DII).(23-29)

À semelhança das doenças atópicas, também nestas patologias se verificou uma prevalência mais alta de hipovitaminose D comparativamente aos controlos saudáveis, na idade pediátrica, bem como uma correlação positiva com a maior gravidade das doenças.(23-25, 27, 28, 30) No LES, este aumento da gravidade foi evidenciado pelo

aumento da fadiga, dos marcadores autoimunes e no agravamento do rácio proteína/creatinina.(23, 24) Já na EM, esta evidência baseou-se no aumento das taxas de recidiva da doença(28), enquanto na DM1, o aumento da gravidade foi postulado com base na presença de níveis mais baixos de vitamina D aquando de estados de cetoacidose diabética(25). Por fim, na DII, a correlação com o agravamento da patologia foi inferido através da observação de um desenvolvimento mais precoce de diarreia e caquexia e aumento da taxa de mortalidade na DII.(27, 30)

Relativamente à administração de vitamina D, foram evidenciados efeitos terapêuticos benéficos. No LES, a administração de 50000 IU/semana desta hormona, durante seis meses, permitiu uma melhoria estatisticamente significativa da fadiga e dos marcadores autoimunes, nomeadamente dos anticorpos anti-dsDNA.(24) Na DM1, foi observado um declínio mais lento das células β residuais com a toma oral de 2000 IU/dia de vitamina D durante 18 meses(25). Relativamente à EM, a questão da suplementação requer uma avaliação mais cuidadosa na medida em que, apesar da existência de estudos que associam a hipovitaminose D com a génese e agravamento do prognóstico da doença, alguns autores sugeriram a presença de um elemento de resposta da vitamina D na região promotora de haplótipos de risco para o desenvolvimento de EM. Adicionalmente, foi verificada uma associação entre os altos níveis de vitamina D e o aumento dos níveis de anticorpos contra vírus comuns na idade pediátrica com ação reconhecida ou proposta no desenvolvimento desta última patologia.(28, 29)

1.3. ANEMIAS

Também no sistema hematológico têm sido propostas associações com a hipovitaminose D, nomeadamente no que concerne à génese de anemias e/ou agravamento destas. Um dos estudos realizados numa amostra de crianças americanas demonstrou que os níveis de 25(OH)D se encontravam associados a um aumento do risco de anemia ferropriva, uma das anemias mais comuns da infância, independentemente da existência de

fatores que contribuem para o risco desta patologia, nomeadamente obesidade, inflamação, estado socioeconómico, estado nutricional, incluindo vitamina B12, folato e ferro. Esta associação diferiu, no entanto, segundo os fatores que contribuem para o défice de vitamina D, nomeadamente a raça, sendo, portanto, mais baixos nos indivíduos negros.(31)

A anemia falciforme (AF) tem sido igualmente alvo de estudos no que toca à associação entre o surgimento de dor e de complicações vaso-oclusivas (CVO) com o défice de 25(OH)D. Lee *et al* (32) verificou, à semelhança de outros autores, uma prevalência alta de défice de vitamina D nas crianças e adolescentes com AF, tendo documentado também associação deste défice apenas com a dor. O estabelecimento desta relação foi, no entanto, limitado pela idade, que se apresentou como um forte fator confundidor. No sentido de confirmar esta associação, um estudo realizado constatou redução da dor crónica na AF em crianças com a administração de 4000-100000 IU/semana de vitamina D durante seis semanas.(33)

1.4. CANCRO

Artigos originais e revisões têm evidenciado que crianças com cancro apresentam níveis baixos de vitamina D comparativamente às crianças saudáveis, embora haja relatos de prevalências similares em ambos os grupos, e que a menor exposição solar aumenta a incidência de malignidades hematológicas na idade pediátrica.(7, 34, 35) Paralelamente às malignidades hematológicas, outros estudos sugeriram associações, ainda que sem significância estatística, entre o aporte total dietético diminuído de vitamina D nas adolescentes, mas não com a exposição solar, e o desenvolvimento de doença benigna da mama proliferativa, um grupo de lesões mamárias que estão associadas a um aumento do risco de carcinoma da mama.(36, 37)

As evidências dos efeitos benéficos no tratamento e na promoção da saúde de crianças com cancro com recurso à administração de vitamina D tem-se mostrado promissora. Foram reportados benefícios antitumorais em neuroblastomas, desvanecimento

das manchas café-com-leite e inibição da proliferação celular dos neurofibromas na neurofibromatose tipo 1, bem como uma redução na incidência de complicações associadas ao tratamento, como toxicidade mucocutânea induzida pela quimioterapia e disgeusia, diminuição das doenças cardiovasculares, síndrome metabólico, neoplasias secundárias bem como melhoria na densidade mineral.(34, 35)

1.5. SÍNDROME METABÓLICO

Também o sistema cardiovascular (CV) tem sido alvo de análise no que toca à possível interferência da vitamina D no desenvolvimento e/ou agravamento de fatores de risco tradicionais para a ocorrência de doença CV na idade pediátrica, como obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e elevação da pressão arterial. Vários estudos puseram em evidência associações positivas entre os baixos níveis séricos desta hormona reguladora e todos os fatores supra mencionados, bem como um efeito protetor quando em níveis aumentados no soro e quando ajustados para possíveis confundidores.(38) Para além destes, foi também reportada uma associação com fatores de risco não-tradicionais, nomeadamente o aumento da ApoB, proteína componente das partículas de LDL-C, que permite uma medição direta do número total de partículas aterogénicas sem necessitar do estado de jejum, o que se pode revelar útil em pediatria.(39)

O efeito benéfico da suplementação com vitamina D na melhoria dos fatores de risco CV foi igualmente documentado. Num desses estudos, crianças suplementadas com 100000 IU mensalmente, durante dois meses, mostraram, após o ajuste para variáveis confundidoras, melhoria significativa dos níveis de vitamina D bem como do perfil lipídico, nomeadamente triglicédeos (TG), colesterol HDL (HDL-c) e rácio entre os TG e o HDL-c, o que poderá antever o papel desta hormona na prevenção e/ou minimização futura de doença CV.(39, 40) Existem, no entanto, autores que falharam em mostrar as associações propostas.(41, 42)

1.6. DOENÇAS NEUROPSIQUIÁTRICAS

As ações da vitamina D parecem estender-se a nível cerebral. Os baixos níveis séricos desta hormona foram significativamente associados à Perturbação da Hiperatividade e Défice de atenção (PHDA)(43), angústia psiquiátrica, traduzida por sentimentos de raiva e de tristeza, depressão, ansiedade, diminuição da qualidade do sono e preocupação(44), epilepsia(45), e autismo(46). É impreterível o desenvolvimento de estudos que permitam uma melhor avaliação dessa relação bem como o papel da administração de vitamina D no tratamento e/ou prevenção destas patologias.(43-45)

1.7. DOENÇAS INFECCIOSAS

Também na população pediátrica afetada pelo vírus HIV foram reportados baixos níveis de vitamina D e proposta uma correlação significativa entre a hipovitaminose D e a gravidade da infeção refletida, num determinado estudo, pela baixa contagem de CD4⁺, com manutenção dos níveis de RNA viral.(47) Relativamente aos efeitos decorrentes da suplementação, a administração de vitamina D3 diária em doses de 7000IU, em pacientes com idades compreendidas entre os 5 e os 24,9 anos, durante doze meses, mostrou ser segura e efetiva.(48, 49) Doses bimensais na ordem dos 100000IU, durante um ano, em doentes entre os 6 e os 16 anos, também se revelaram seguras e efetivas nesta faixa etária, embora o regime diário tenha permitido concentrações mais estáveis, impedindo a ocorrência das oscilações verificadas aquando da prática do regime não-diário.(48) A efetividade da administração de vitamina D foi demonstrada com pequenas melhorias ao nível das contagens de CD4⁺ e diminuição da carga viral.(49)

Relativamente às infeções respiratórias agudas, um ensaio clínico randomizado mostrou que a suplementação diária com 1200IU de vitamina D3 em crianças em idade escolar previamente saudáveis, entre os meses de dezembro e março, produziu um efeito protetor significativo contra as infeções pelo vírus *Influenza A* bem como um alívio nos

sintomas e sinais clínicos a estas associadas.(50) Uma meta-análise, porém, falhou na demonstração destas evidências.(51) Ambos os estudos avançaram, no entanto, o efeito benéfico da suplementação em crianças previamente diagnosticadas com asma, observando-se uma diminuição das exacerbações com a administração de vitamina D.(50, 51) A presença de baixos níveis significativos de vitamina D na população pediátrica com otite média recorrente foi também documentada, reportando-se ainda que a coadministração de vitamina D com as terapêuticas convencionais providenciou uma diminuição significativa na frequência da doença.(52)

A vitamina D tem sido igualmente implicada no surgimento de cáries precoces da infância, a doença crônica mais comum nesta faixa etária, mostrando-se uma *odds* três vezes maior de concentrações deficientes de vitamina D em crianças com esta patologia.(53) Um outro estudo sustenta esta possibilidade, evidenciando o efeito benéfico da suplementação na prevenção destas doenças infecciosas.(54)

1.8. FIBROSE CÍSTICA

Estudos têm relatado também o papel da vitamina D no que toca à promoção da saúde em doenças como a fibrose cística (FC). Simoneu *et al*(4, 55) mostrou que grande parte das crianças com FC incluídas no estudo apresentavam níveis desta hormona inferiores ao nível ótimo de 30ng/ml recomendado nestes pacientes. Esses valores foram ainda mais prevalentes em doentes com função pancreática normal do que naqueles com insuficiência pancreática, os quais se deveram, possivelmente, à falta de suplementação nos doentes com função normal. Este achado advogou a necessidade da administração de suplementos nesta população de doentes com FC.(4) Estudos propuseram ainda que os baixos níveis de vitamina D são capazes de interferir com a gravidade da doença, registando-se maior número de exacerbações e uma maior probabilidade de apresentar colonização pulmonar *por Pseudonas Aeruginosa*, a qual tem sido associada a um declínio mais rápido da função pulmonar em crianças mais velhas.(4, 55)

Relativamente ao papel da suplementação, um estudo avaliando os efeitos da administração de colecalciferol e ergocalciferol durante 8 semanas, em doses de 50000 IU uma e duas vezes por semana, respetivamente, não mostrou benefícios nos marcadores clínicos da inflamação ou gravidade da doença.(55)

EXPLICAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS

As associações apresentadas anteriormente têm sido explicadas com base nas presumíveis funções regulatórias desempenhadas pela vitamina D, resultando, a maioria delas, da interação entre múltiplos mecanismos onde a vitamina D tem sido evocada como interveniente.

Relativamente ao sistema imune, a vitamina D parece interferir com ambos os mecanismos inato e adaptativo. No que toca à ação imune inata, a vitamina D parece contribuir para a manutenção da integridade da barreira epitelial através da produção de peptídeos antimicrobianos, como as defensinas e a catelecidina, os quais, quando diminuídos, parecem predispor à infeção.(8, 11, 12, 14, 16, 17, 19, 32, 47, 48, 50, 52-54) Este mecanismo permite explicar, em parte, a associação entre hipovitaminose D e a atopia(11, 12, 14, 16, 17), as infeções respiratórias agudas(50), as cáries dentárias(53, 54) e a ocorrência de CVO associadas à anemia falciforme(32). Relativamente ao fenótipo atópico, o aumento da suscetibilidade à infeção propiciado pela hipovitaminose D pode agir sinergicamente contribuindo para a sensibilização e desenvolvimento de alergia alimentar através da disrupção da barreira epitelial intestinal, com aumento da exposição a antigénios alimentares.(16, 56) O favorecimento das infeções pelo decréscimo de vitamina D contribui também para a exacerbação da inflamação aérea alérgica, com conseqüente diminuição da função pulmonar, e aumento da gravidade das exacerbações asmáticas e condições dermatológicas.(11, 12, 14) Relativamente às CVO, a diminuição dos estados pró-inflamatórios, como a asma, e de possíveis *triggers* infecciosos, como as infeções respiratórias víricas, evocados na origem destas complicações, parecem ser explicados através do aumento da expressão de peptídeos antimicrobianos desencadeados pela vitamina D.(32) Já na resposta imune adaptativa, a vitamina D é dotada de ações ao nível das células dendríticas e das células T e B. Esta hormona possibilita a indução de células dendríticas tolerogénicas e de células T reguladoras CD41CD251Foxp3⁺, inibição das células inflamatórias Th17, regulação do balanço Th1/Th2 e das citocinas por elas

produzidas, regulação da quantidade de células B, prevenindo a sua proliferação desmesurada e secreção de anticorpos com papel na autoimunidade e inflamação, e a indução da produção de citocinas anti-inflamatórias e tolerogénicas, como a IL-10.(8, 57) A interferência da vitamina D neste mecanismo permite explicar as correlações reportadas para os fenótipos atópico e autoimune, onde existe um desequilíbrio no balanço Th1/Th2, com proliferação desregulada das células Th2 ou Th1, respetivamente, que pode ser atenuado pelas propriedades reguladoras descritas anteriormente.(57) As ações na resposta adaptativa permitem também explicar as associações reportadas na infeção pelo HIV, através da intervenção ao nível das contagens celulares e controlo da proliferação viral(49), bem como a anemia e a dor associada à anemia falciforme pela supressão das vias inflamatórias que contribuem para o seu desenvolvimento(31, 32).

Esta hormona parece também influenciar a remodelação tecidual e, provavelmente, a função pulmonar através de ações ao nível das células do músculo liso das vias aéreas das crianças, as quais serão, possivelmente, distintas da inibição da progressão do ciclo celular verificada nos adultos, inibição da formação de metaloproteinases da matriz e da proliferação de fibroblastos, e interferência com a síntese de colagénio.(10, 13) Estas ações diretas no pulmão permitem explicar, em parte, as associações entre a asma e a vitamina D.

No que concerne à atuação no sistema hematológico, o calcitriol apresenta um efeito direto na proliferação das unidades formadoras de colónias eritroblásticas, o qual desempenha uma ação sinérgica com o recetor da eritropietina nas células progenitoras eritróides. Assim, níveis inadequados de vitamina D podem culminar na menor produção local de calcitriol na medula óssea, limitando a eritropoiese e originando um estado anémico.(31)

Relativamente ao sistema CV, os mecanismos de ação da vitamina D não se encontram completamente esclarecidos. Postula-se que os efeitos associados aos níveis deficientes e insuficientes desta hormona se devam à presumível interferência da vitamina D nos mecanismos de resistência à insulina, inibição do gene da renina e sistema renina-angiotensina-aldosterona, *upregulation* da adiponectina, a qual desempenha um papel

protetor no desenvolvimento de arteriosclerose, e aos efeitos diretos vasculares por via da atuação em recetores das células do músculo liso e células miocárdicas.(40, 58) Para além deste, a vitamina D parece também interferir com os mecanismos relacionados com a obesidade, nomeadamente através da acção na lipoproteína lípase nos adipócitos, e consequente alteração dos mecanismos de lipólise, adipogénese e modulação da distribuição de gordura.(59)

A nível cerebral propõe-se que o défice de vitamina D, aliado a outros fatores nutricionais, culmine num desenvolvimento e função neuronal anormais. A vitamina D parece estimular a neurogénese bem como a regulação da síntese de fatores neurotróficos importantes na diferenciação e sobrevivência celular, desempenhando, igualmente, ações ao nível de múltiplos transmissores neuroendócrinos, modulação de recetores, como o GABA-A, e interferência com os mecanismos de regulação hormonal e das vias de *stress* oxidativo.(43-46, 60)

Também as vias de desenvolvimento do cancro parecem não escapar às ações da vitamina D. Para além da intervenção direta nas células do sistema imune, a diminuição da patologia cancerígena pode ser entendida com base nas ações de promoção da diferenciação celular, inibição da proliferação celular, efeitos pró-apoptóticos, antiangiogénicos e anti-inflamatórios associados à vitamina D. Esta hormona parece ainda desempenhar ações de indução do sistema de defesa oxidativo e de reparação do DNA bem como estimular mecanismos de autofagia.(7, 34, 35)

Por fim, foi proposto também que a vitamina D aumente a biodisponibilidade de fármacos como os glicocorticóides, fármacos usados em doenças atópicas, como a asma, ou autoimunes, e cuja via de atuação sofre um fenómeno de *downregulation* na presença de uma hipovitaminose D.(11, 13)

LIMITAÇÕES

Apesar das explicações fisiopatológicas, e contrariamente à saúde óssea, as evidências dos estudos intervencionais continuam inconclusivos, inconsistentes e insuficientes devido, em grande parte, à natureza maioritariamente transversal dos estudos e às variáveis confundidoras não avaliadas passíveis de explicar as associações propostas.(10-14, 16-18, 23-29, 31, 32, 38, 56, 58) É exequível que os pacientes despendam menos tempo no exterior em virtude da debilidade física transversal a qualquer uma das patologias, da fotossensibilidade que caracteriza, por exemplo, os doentes com LES, ou com o intuito de prevenir o surgimento de neoplasias secundárias da pele nos doentes com cancro.(10, 11, 13, 24, 27, 30, 34, 35) Os baixos níveis de vitamina D podem ser igualmente consequência de um aporte dietético insuficiente(14, 27, 30) ou de determinados regimes terapêuticos, como, por exemplo, aquele do HIV(47). No LES, a toma prolongada de glicocorticóides e as lesões renais originadas pela doença constituem possíveis explicações para a existência de valores insuficientes ou deficientes de vitamina D (10, 24), enquanto na DII, estes podem ser explicados à luz de uma má absorção decorrente da atividade da doença, hidroxilação renal deficiente, apesar da função renal normal, e resistência aos efeitos da PTH devido à *upregulation* do recetor sensível ao cálcio por parte das citocinas inflamatórias originadas na sequência da doença(27, 30). No que toca às anemias, a avaliação da proteína C reativa pode não constituir o marcador mais sensível de inflamação nas crianças, as quais podem ter uma grande variedade de estímulos infecciosos responsáveis por decréscimos transitórios na hemoglobina, incluindo infeções virais.(31) A hipovitaminose verificada nas patologias cancerígenas pode também ser devida a problemas nutricionais e efeitos tóxicos do tratamento, como, por exemplo, mucosite, que contribui para a diminuição da absorção desta vitamina.(34, 35) As próprias vias metabólicas das células neoplásicas podem contribuir para a diminuição direta dos níveis de vitamina D através da diminuição da sua atividade transcripcional, diminuindo a expressão da 1-alfa-hidroxiase e contribuindo para o aumento da expressão da sua enzima catabólica, 24-

hidroxilase.(35) Adicionalmente, uma melhora com a exposição solar pode, eventualmente, ser explicada pela intervenção na ação de vias independentes da vitamina D, de que são exemplo as vias de modulação do sistema imune, do ritmo circadiano e de degradação do ácido fólico, as quais podem também desempenhar ações nas fisiopatogenia das neoplasias.(35) A baixa adesão na toma da medicação na FC, por exemplo, sugerida pela presença concomitante de níveis significativamente menores de vitaminas A e E, pode também surgir como explicação para os baixos níveis de vitamina D. Para além destes fatores, a grande maioria dos estudos não procedeu à medição dos níveis de PTH, os quais teriam permitido uma avaliação mais sensível do estado da vitamina D.(7)

Apesar da ausência de associação estabelecida inequívoca entre a hipovitaminose D e as patologias abordadas, os resultados da maioria dos estudos citados que procederam à avaliação dos efeitos da suplementação com vitamina D em indivíduos doentes e com níveis baixos de vitamina D mostraram-se promissores quer na prevenção quer promoção da saúde global na idade pediátrica.(21, 22, 24, 25, 33-35, 39, 40, 48-52, 54) No entanto, a realização de mais estudos, particularmente estudos controlados randomizados, continua imperiosa no estabelecimento da dose e do período de tempo em que deve a administração de suplementos deve ser conduzida. Para além disso, torna-se imprescindível que esses estudos sejam dotados de períodos de *follow up* longos com vista à avaliação dos efeitos a longo prazo decorrentes da suplementação. Para que se possa proceder à estipulação de um regime terapêutico de suplementação, é necessário que se estabeleçam os limiares de toxicidades aguda e crónica decorrentes da exposição à vitamina D, até agora não definidos.(61) A intoxicação aguda é rara e, normalmente, resulta de doses muito superiores a 10000 IU/dia, com concentrações resultantes superiores a 375nmol/L e hipercalcemia e hiperfosfatemia associadas. Assim, a toma prolongada de vitamina D na ordem das 10000 IU/dia ou de uma concentração de 240nmol/L, ou ligeiramente acima, aparenta ser segura em termos agudos.(61) A longo prazo, e em termos crónicos, os efeitos decorrentes da suplementação com altas doses de vitamina D mantêm-se desconhecidos, não podendo descartar-se o risco de desenvolvimento de nefrolitíase ou cancro

pancreático.(61) Assim, as recomendações para a suplementação com vitamina D continuam a basear-se nos limites estipulados pela *European Food Safety Authority* e pela IOM para a obtenção de benefícios ósseos. De acordo com a primeira, os limites máximos toleráveis para a suplementação desta vitamina consistem em 1000 IU/dia dos 0 aos 12 meses, 2000 IU/dia do 1 aos 10 anos, e 4000 IU/dia entre os 11 e os 17 anos (e adultos). A IOM, por sua vez, estabelece um limite máximo de 1000 IU/dia dos 0 to 6 meses, 1500 IU/dia dos 7 aos 12 meses, 2500 IU/dia dos 1 aos 3 anos, 3000 IU/dia dos 4 aos 8 anos, e 4000 IU/dia dos 9 aos 18 anos (e adultos).(61)

CONCLUSÃO

As fortes evidências da participação da vitamina D numa ampla gama de funções envolvendo a homeostasia sistémica, para além da reconhecida ação clássica na fisiologia osteomineral, suscitou o enfoque nesta molécula pelo possível papel no desenvolvimento e/ou agravamento de múltiplas patologias na faixa etária pediátrica quando em níveis séricos baixos. Embora vários estudos evidenciem uma alta prevalência de hipovitaminose D em várias doenças avaliadas, não foi possível, até à data, a formulação de uma relação causal. O papel da suplementação com vitamina D na prevenção e promoção destas doenças avizinha-se promissora. No entanto, tanto o regime em que deve ser concretizada como os efeitos a longo prazo decorrentes da suplementação são desconhecidos pelo que se torna imperiosa a realização de estudos randomizados com períodos de *follow up* longos.

BIBLIOGRAFIA

1. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA, Jr., et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr.* 2015;174(5):565-76.
2. Angurana SK, Mahajan V. Vitamin D deficiency among healthy children in developing countries: an epidemic being recognized. *Public Health Nutr.* 2015:1-2.
3. Castro LCGd. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2011;55:566-75.
4. Simoneau T, Bazzaz O, Sawicki GS, Gordon C. Vitamin D status in children with cystic fibrosis. Associations with inflammation and bacterial colonization. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(2):205-10.
5. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr.* 2012;19(3):316-28.
6. Vuillermin PJ, Ponsonby AL, Kemp AS, Allen KJ. Potential links between the emerging risk factors for food allergy and vitamin D status. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(6):599-607.
7. Revuelta Iniesta R, Rush R, Paciarotti I, Rhatigan EB, Brougham FH, McKenzie JM, et al. Systematic review and meta-analysis: Prevalence and possible causes of vitamin D deficiency and insufficiency in pediatric cancer patients. *Clin Nutr.* 2015.
8. Vassallo MF, Camargo CA, Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):217-22.
9. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(2):67-73.

10. Alyasin S, Momen T, Kashef S, Alipour A, Amin R. The relationship between serum 25 hydroxy vitamin d levels and asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(4):251-5.
11. Hatami G, Ghasemi K, Motamed N, Firoozbakht S, Movahed A, Farrokhi S. Relationship between Vitamin D and Childhood Asthma: A Case-Control Study. *Iran J Pediatr.* 2014;24(6):710-4.
12. Han TY, Kong TS, Kim MH, Chae JD, Lee JH, Son SJ. Vitamin D Status and Its Association with the SCORAD Score and Serum LL-37 Level in Korean Adults and Children with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol.* 2015;27(1):10-4.
13. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1342-9.
14. Uysalol M, Mutlu LC, Saracoglu GV, Karasu E, Guzel S, Kayaoglu S, et al. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: is there cause and effect relationship between them? *Ital J Pediatr.* 2013;39:78.
15. Yao TC, Tu YL, Chang SW, Tsai HJ, Gu PW, Ning HC, et al. Suboptimal vitamin D status in a population-based study of Asian children: prevalence and relation to allergic diseases and atopy. *PLoS One.* 2014;9(6):e99105.
16. Wang SS, Hon KL, Kong AP, Pong HN, Wong GW, Leung TF. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(1):30-5.
17. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1195-202.
18. Somashekar AR, Prithvi AB, Gowda MN. Vitamin d levels in children with bronchial asthma. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(10):PC04-7.

19. Galli E, Rocchi L, Carello R, Giampietro PG, Panei P, Meglio P. Serum Vitamin D levels and Vitamin D supplementation do not correlate with the severity of chronic eczema in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015;47(2):41-7.
20. Han TY, Kong TS, Kim MH, Chae JD, Lee JHK, Son S-J. Vitamin D Status and Its Association with the SCORAD Score and Serum LL-37 Level in Korean Adults and Children with Atopic Dermatitis. *Annals of dermatology.* 2015;27(1):10-4.
21. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1294-6.
22. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA, Jr. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):245-7.
23. AlSaleem A, AlE'ed A, AlSaghier A, Al-Mayouf SM. Vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and its association with clinical and laboratory parameters. *Clin Rheumatol.* 2015;34(1):81-4.
24. Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, Takayama L, Bonfa E, Pereira RM. A randomized double-blind placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in adolescents and young adults with Juvenile-onset SLE: Improvement in disease activity and fatigue scores. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015.
25. Franchi B, Piazza M, Sandri M, Mazzei F, Maffei C, Boner AL. Vitamin D at the onset of type 1 diabetes in Italian children. *Eur J Pediatr.* 2014;173(4):477-82.
26. Azab SFA, Saleh SH, Elsaheed WF, Abdelsalam SM, Ali AA, Esh AMH. Vitamin D status in diabetic Egyptian children and adolescents: a case-control study. *Italian Journal of Pediatrics.* 2013;39:73-.
27. Prosnitz AR, Leonard MB, Shults J, Zemel BS, Hollis BW, Denson LA, et al. Changes in vitamin D and parathyroid hormone metabolism in incident pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(1):45-53.

28. Mowry EM, James JA, Krupp LB, Waubant E. Vitamin D status and antibody levels to common viruses in pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17(6):666-71.
29. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67(5):618-24.
30. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, Zholudev A, Horr B, Shih M-C, et al. Vitamin D Status in Children and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics*. 2006;118(5):1950-61.
31. Atkinson MA, Melamed ML, Kumar J, Roy CN, Miller ER, 3rd, Furth SL, et al. Vitamin D, race, and risk for anemia in children. *J Pediatr*. 2014;164(1):153-8.e1.
32. Lee MT, Licursi M, McMahon DJ. Vitamin D deficiency and acute vaso-occlusive complications in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(4):643-7.
33. Osunkwo I, Ziegler TR, Alvarez J, McCracken C, Cherry K, Osunkwo CE, et al. High dose vitamin D therapy for chronic pain in children and adolescents with sickle cell disease: results of a randomized double blind pilot study. *Br J Haematol*. 2012;159(2):211-5.
34. Modan-Moses D, Pinhas-Hamiel O, Munitz-Shenkar D, Temam V, Kanety H, Toren A. Vitamin D status in pediatric patients with a history of malignancy. *Pediatr Res*. 2012;72(6):620-4.
35. Genc DB, Ozkan MA, Buyukgebiz A. Vitamin D in childhood cancer: a promising anticancer agent? *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10(4):485-93.
36. Su X, Colditz GA, Collins LC, Baer HJ, Sampson LA, Willett WC, et al. Adolescent intakes of vitamin D and calcium and incidence of proliferative benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(2):783-91.
37. Boeke CE, Tamimi RM, Berkey CS, Colditz GA, Giovannucci E, Malspeis S, et al. Adolescent dietary vitamin D and sun exposure in relation to benign breast disease. *Cancer Causes Control*. 2015;26(8):1181-7.

38. Lee HA, Kim YJ, Lee H, Gwak HS, Park EA, Cho SJ, et al. Association of vitamin D concentrations with adiposity indices among preadolescent children in Korea. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(9-10):849-54.
39. Hirschler V, Maccallini G, Molinari C, Ines U, Castano LA, Sanchez M, et al. Association between vitamin D and Apo B concentrations in Argentinean Indian children. *Clin Chim Acta.* 2014;429:147-51.
40. Hirschler V, Maccallini G, Tamborenea MI, Gonzalez C, Sanchez M, Molinari C, et al. Improvement in lipid profile after vitamin D supplementation in indigenous argentine school children. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2014;12(1):42-9.
41. Dluholucky S, Frcova B, Hrubá F. Relation of blood pressure values in thirteen-years old adolescents to the mode of vitamin D prophylaxis during their infancy. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(6):518-22.
42. Baker CP, Kulkarni B, Radhakrishna KV, Charyulu MS, Gregson J, Matsuzaki M, et al. Is the Association between Vitamin D and Cardiovascular Disease Risk Confounded by Obesity? Evidence from the Andhra Pradesh Children and Parents Study (APCAPS). *PLoS One.* 2015;10(6):e0129468.
43. Goksugur SB, Tufan AE, Semiz M, Gunes C, Bekdas M, Tosun M, et al. Vitamin D status in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Int.* 2014;56(4):515-9.
44. Ataie-Jafari A, Qorbani M, Heshmat R, Ardalan G, Motlagh ME, Asayesh H, et al. The association of vitamin D deficiency with psychiatric distress and violence behaviors in Iranian adolescents: the CASPIAN-III study. *J Diabetes Metab Disord.* 2015;14:62.
45. Sonmez FM, Donmez A, Namuslu M, Canbal M, Orun E. Vitamin D Deficiency in Children With Newly Diagnosed Idiopathic Epilepsy. *J Child Neurol.* 2015;30(11):1428-32.
46. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. *J Neuroinflammation.* 2012;9:201.
47. Rutstein R, Downes A, Zemel B, Schall J, Stallings V. Vitamin D status in children and young adults with perinatally acquired HIV infection. *Clin Nutr.* 2011;30(5):624-8.

48. Schall JI, Hediger ML, Zemel BS, Rutstein RM, Stallings VA. Comprehensive Safety Monitoring of 12-Month Daily 7000-IU Vitamin D3 Supplementation in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children and Young Adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015.
49. Stallings VA, Schall JI, Hediger ML, Zemel BS, Tuluc F, Dougherty KA, et al. High-dose vitamin D3 supplementation in children and young adults with HIV: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(2):e32-40.
50. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1255-60.
51. Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2015;114(7):1026-34.
52. Cayir A, Turan MI, Ozkan O, Cayir Y, Kaya A, Davutoglu S, et al. Serum vitamin D levels in children with recurrent otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(4):689-93.
53. Schroth RJ, Levi JA, Sellers EA, Friel J, Kliewer E, Moffatt ME. Vitamin D status of children with severe early childhood caries: a case-control study. *BMC Pediatr.* 2013;13:174.
54. Hujoel PP. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2013;71(2):88-97.
55. Simoneau T, Sawicki GS, Milliren CE, Feldman HA, Gordon CM. A randomized controlled trial of vitamin D replacement strategies in pediatric CF patients. *J Cyst Fibros.* 2015.
56. Liu X, Arguelles L, Zhou Y, Wang G, Chen Q, Tsai HJ, et al. Longitudinal trajectory of vitamin D status from birth to early childhood in the development of food sensitization. *Pediatr Res.* 2013;74(3):321-6.
57. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Role of Vitamin D in Pediatric Asthma. *Ann Pediatr Child Health.* 2015;3(1).

58. Kardas F, Kendirci M, Kurtoglu S. Cardiometabolic risk factors related to vitamin d and adiponectin in obese children and adolescents. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:503270.
59. Cunha KA, Magalhaes EI, Loureiro LM, Sant'Ana LF, Ribeiro AQ, Novaes JF. [Calcium intake, serum vitamin D and obesity in children: is there an association?]. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(2):222-9.
60. Gracious BL, Finucane TL, Friedman-Campbell M, Messing S, Parkhurst MN. Vitamin D deficiency and psychotic features in mentally ill adolescents: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2012;12:38.
61. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):692-701.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Doutor António Mónica Guerra, pela disponibilidade, empenho e sugestões valiosas que enriqueceram e facilitaram a realização deste trabalho.

Aos meus amigos, pela calma, otimismo e confiança transmitidos que me ajudaram a descomplicar e por me mostrarem todos os dias o significado de lealdade, sinceridade e felicidade, o meu obrigada sincero.

Por último, mas não menos importante, um enorme obrigada à minha família, em especial à minha mãe e à minha irmã, pela paciência desmedida com que escutaram as minhas lamúrias e aturaram o meu mau feitio nos momentos de maior ansiedade. Obrigada pela prontidão de palavras de incentivo, pela confiança e, sobretudo, por me fazerem acreditar em mim todos os dias.

Anexos

Instruções para Autores

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

Todos os manuscritos são avaliados por membros do corpo editorial e a publicação dos artigos de investigação original, casos clínicos ou séries de casos que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de revisores externos. Os revisores podem propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Será mencionada a avaliação por revisores externos no final dos artigos, quando aplicável.

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.

Forma e preparação de manuscritos

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).

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em inglês (UK), 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 inglês (UK), 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 inglês (UK), 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.

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).

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em inglês (UK), 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).

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em inglês (UK), 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.

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 inglês (UK), 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 pancreatobiliary 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 (luisabotelho@arquimed.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074379) 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.