



TERAPÊUTICA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO NA MENOPAUSA

A MENOPAUSA COMO ETAPA DO CICLO REPRODUTIVO DA MULHER

A evolução biológica da mulher compreende uma diminuição da reserva folicular ovárica ao longo do tempo, sendo particularmente acentuada por volta dos 50 anos de idade. Entre uma fase de pleno potencial e uma fase de total incapacidade reprodutiva, a mulher apresenta uma etapa de duração variável que se denomina climatério. A menopausa é definida como a interrupção permanente da menstruação quando ocorrem 12 meses consecutivos de amenorreia. Todo o período à volta deste marco biológico, desde as primeiras alterações na duração/fluxo dos ciclos menstruais até aos intervalos mais ou menos prolongados de amenorreia, chama-se perimenopausa. Depois de um ano sem menstruação a mulher entra definitivamente na pós-menopausa.^{1,2}

Esta fase da vida da mulher, situada na meia-idade, apresenta um conjunto de sinais e sintomas característicos que resultam de um decréscimo acentuado nos níveis de estrogénios. Para além das irregularidades menstruais, os sintomas vasomotores (afrontamentos, suores noturnos, enxaquecas) têm um início rápido, assim como as alterações de humor (letargia, depressão, desordens de pânico), os distúrbios de sono (insónias) e os primeiros sintomas urinários (infecções urinárias recorrentes, incontinência urinária). Surgem depois os sintomas genitais (atrofia vulvar e vaginal, dispareunia), a perda de densidade óssea (osteopenia), artralguas e mialgias, alterações da pele (perda de elasticidade, desidratação, diminuição da espessura) e alterações dos pelos (alopecia, hirsutismo). Finalmente, pode instalar-se a osteoporose e aumenta a probabilidade de aparecimento da doença cardiovascular (doença coronária, acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso) e de doenças neurocognitivas (como a doença de Alzheimer).^{1,3}

Sabe-se hoje que os sintomas vasomotores são resultantes de uma disfunção do centro termorregulador hipotalâmico causada pela

redução dos estrogénios e há evidência de uma relação com a doença cardiovascular. Se já se sabia que os afrontamentos estavam associados a doença cardiovascular subclínica, como a disfunção endotelial e a calcificação das paredes arteriais,⁴ parece haver também uma correlação entre a severidade da sintomatologia vasomotora, independentemente do facto de estes sintomas aparecerem antes ou após a menopausa, e a ocorrência de eventos cardiovasculares, como a doença coronária e o acidente vascular cerebral.⁵ Este conhecimento reequaciona a terapêutica hormonal de substituição na menopausa no que se refere ao balanço benefício-risco: por um lado, pode ser encarada não apenas para aliviar sintomatologia, mais ou menos intensa, mas também para reduzir o risco de problemas de saúde futuros; por outro lado, a própria terapêutica hormonal não é isenta de riscos, concretamente a nível cardiovascular e neoplásico.

BENEFÍCIOS DA TERAPÊUTICA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO

A abordagem terapêutica da menopausa faz-se geralmente com terapia hormonal de substituição (THS) sistémica. Teoricamente, deveria administrar-se apenas estrogénio, numa tentativa de repor os níveis endógenos que tendem a diminuir. No entanto, o estrogénio faria o endométrio estar sempre na fase proliferativa, o que rapidamente poderia desencadear hiperplasia e cancro do endométrio. Por esta razão, em mulheres que ainda conservam o seu útero, a THS faz-se com estrogénio e progestagénio ou estrogénio e um modulador seletivo dos recetores dos estrogénios (antagonista no útero).⁶ No que respeita ao componente estrogénico, as formulações farmacêuticas para administração sistémica utilizadas na THS contêm 17 β -estradiol (estrogénio natural), valerato de estradiol (pró-fármaco do estradiol) ou estrogénios equinoconjugados (ésteres de sulfato de estrona, sulfatos de equilina e o 17 α / β -estradiol). A administração sistémica pode

ser feita por via oral, sistema transdérmico ou percutâneo (gel ou *spray*).¹ O *spray* tem a vantagem de permitir ajustar a dose consoante as necessidades da mulher ao longo do tempo.^{7,8} Embora não esteja comercializado em Portugal, pode administrar-se também através de um anel vaginal. Em mulheres que mantêm o útero, tem de se administrar também o componente progestagénico, que pode ser progesterona micronizada, medroxiprogesterona, didrogesterona, ciproterona, nomegestrol (estruturalmente semelhantes à progesterona) ou levonorgestrel, dienogest, norgestrel, noretisterona (estruturalmente semelhantes à testosterona) ou ainda drospirenona (estruturalmente semelhante à espirolactona). As formulações podem conter apenas o componente progestagénico ou a sua combinação com o estrogénio, podendo usar-se a via oral, a via transdérmica, o dispositivo intrauterino ou o injetável.^{1,6,9} Quando não é aconselhável usar progestagénio, pode usar-se o bazedoxifeno, que é um modulador seletivo dos recetores dos estrogénios, sendo agonista nos recetores do osso e da vagina e antagonista nos recetores do útero e da mama.^{1,6,10} Pode usar-se também a tibolona, que é um esteroide de síntese que combina propriedades progestagénicas e estrogénicas com uma atividade androgénica fraca, sendo particularmente indicado no tratamento da sintomatologia vasomotora e atrófica pós-menopausa.^{1,11}

A administração sistémica de estrogénio e progestagénio pode ser feita em regime contínuo (doses diárias iguais), em regime sequencial contínuo (doses diárias de estrogénio com o progestagénio durante 10 a 14 dias do ciclo de 28 dias) ou em regime cíclico (doses diárias de estrogénio com o progestagénio durante 10 a 14 dias do ciclo de 21 dias com 7 dias de descanso). A dose de progestagénio deve ser suficiente para conferir proteção endometrial em relação à dose de estrogénio administrada.^{1,8} Os estrogénios sofrem metabolismo de primeira passagem significativo quando administrados

por via oral. Quando se usa a via transdérmica deve reduzir-se a dose a administrar, pois origina níveis mais altos e estáveis de estrogénio do que a via oral para a mesma dose. Também a via vaginal evita o metabolismo de primeira passagem, ao mesmo tempo que assegura uma rápida absorção. Sempre que a administração do componente estrogénico não é feita por via oral numa mulher com útero, é essencial não esquecer que, de forma cíclica ou sequencial, se tem de administrar o componente progestagénico, pela mesma via de administração ou não. Note-se que os progestagénios também sofrem metabolismo de primeira passagem, sendo esse metabolismo diferente entre as várias moléculas que podem ser usadas. Tanto para o estrogénio como para o progestagénio, a formulação micronizada aumenta a biodisponibilidade oral.^{1,6}

A administração tópica de estrogénios – estriol, estradiol, promestrieno – é feita por via vaginal sob a forma de creme, gel, comprimido ou cápsula mole. O estriol é apenas administrado por via intravaginal, visto tratar-se de um metabolito com fraca atividade sistémica. A administração tópica evita o metabolismo de primeira passagem e todos os efeitos adversos decorrentes de uma exposição hormonal sistémica, já que esta é inexistente ou muito reduzida. Tem indicação para ser feita quando a principal manifestação clínica do climatério é a síndrome geniturinária (secura ou irritação vaginal, dispareunia, disúria, urgência urinária e infeções urinárias recorrentes), podendo ser associada ou não a THS sistémica.^{1,6}

Se a menopausa ocorre devido a uma redução acentuada dos estrogénios, a THS, ao evitar a queda abrupta dos níveis hormonais, vai trazer melhoria da qualidade de vida, ao aliviar os sintomas vasomotores, as alterações de humor, os distúrbios de sono, a síndrome geniturinária e as queixas osteoarticulares. Mas, mais do que isso, sabendo-se que uma sintomatologia vasomotora moderada a intensa precede doença cardiovascular mais expressiva, a redução dessa sintomatologia favorece também a redução do risco cardiovascular a médio prazo. Passa a ser também um benefício ao nível da saúde, e não apenas da qualidade de vida.^{4,5} No entanto, sabe-se atualmente que os benefícios são mais notórios se iniciada até aos 60 anos de idade ou até 10 anos após a última menstruação.^{12,13}

RISCOS DA TERAPÊUTICA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO

São vários os riscos associados a qualquer terapêutica hormonal, e a THS não é exceção. Além de efeitos adversos transitórios – como tensão mamária quando a administração do estrogénio se faz em dose elevada, ou tonturas, sonolência e náuseas quando a administração

do progestagénio se faz por via oral, devido à sua passagem entero-hepática – são causa de maior preocupação os riscos a longo prazo, tanto no campo da doença cardiovascular como no caso do desenvolvimento de neoplasias.

No início dos anos 90 do século XX, iniciou-se um conjunto de estudos clínicos de larga escala que envolveu largas dezenas de milhar de mulheres saudáveis pós-menopáusicas – o *Women's Health Initiative* (WHI). Em dois ensaios clínicos aleatorizados pretendeu-se estudar os efeitos da THS na doença cardiovascular, osteoporose, cancro e mortalidade: um dos ensaios envolvia mulheres com útero intacto e uma associação de estrogénio e progestagénio e o outro envolvia mulheres histerectomizadas a quem foi administrado apenas estrogénio, ambos *versus* placebo. As mulheres participantes nestes ensaios foram seguidas ao longo do tempo. Os primeiros resultados surgiram em 2002, após cerca de 5 anos de terapêutica: no grupo das mulheres a quem foi administrada a associação 0,625 mg de estrogénios equinoconjugados com 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona verificou-se um aumento da incidência de doença cardíaca coronária e de cancro da mama, ao mesmo tempo que se observou uma redução das fraturas osteoporóticas e do cancro colorretal. Perante estes resultados, o ensaio foi interrompido prematuramente, ainda que as mulheres tenham continuado a ser observadas periodicamente.¹⁴ A relação benefício-risco da THS é bastante complexa. Se, por um lado, parece haver benefício na sua utilização em relação ao alívio dos sintomas vasomotores, à redução da osteoporose e da diabetes e à menor incidência de cancro colorretal, por outro lado o aumento da incidência de doença cardiovascular, de alguns tipos de cancro e de demência não justifica o seu uso para prevenção de doenças crónicas.^{15,16} Mas... será mesmo assim? Que se sabe sobre a influência de fatores como a dose de hormonas utilizada, a via de administração, o tempo que separa a THS da menopausa propriamente dita, a duração do uso da THS, outros efeitos das hormonas, comorbilidades pré-existentes e a idade da mulher quando iniciou a terapêutica? Ao longo dos anos, os dados dos ensaios clínicos da WHI têm sido atualizados e reanalisados, assim como mais ensaios clínicos adicionais têm sido levados a cabo para tentar responder a estas e outras questões.¹⁷

No que respeita à doença cardiovascular, a *Timing hypothesis* tem ganhado relevo: a THS instituída no momento ou logo após a instalação da menopausa, com o endotélio ainda saudável, é cardioprotetora, enquanto que a THS iniciada algum tempo após a ocorrência da menopausa pode ser prejudicial para a doença cardíaca coronária, uma vez que já não consegue evitar o desenvolvimento das

placas ateroscleróticas.¹⁸⁻²¹ No que respeita ao risco de acidente vascular cerebral, diversos estudos apontam para que a THS aumente sempre esse risco, embora o aumento do risco seja mais modesto se, à partida, a mulher for mais nova e apresentar menor risco cardiovascular.^{20,22} Finalmente, a THS parece aumentar o risco de tromboembolismo enquanto é administrada, particularmente se se utilizar a via oral (com a via transdérmica evita-se o efeito de primeira passagem hepática, evitando-se assim o aumento da produção de proteínas hepáticas, como triglicérides e fatores da coagulação).^{20,23} Perante esta evidência, atualmente há algum consenso em aceitar a THS em mulheres de baixo risco cardiovascular, principalmente se tiverem menos de 60 anos e a menopausa tiver sido há menos de 10 anos; em considerar a relação benefício-risco da THS, principalmente por via transdérmica, de forma individualizada em mulheres com alguns fatores de risco cardiovascular (risco moderado a elevado), enquanto se procuram também controlar esses fatores de risco; em evitar a THS sistémica em mulheres com risco cardiovascular elevado ou muito elevado, podendo recorrer-se a administrações tópicas, se tal for necessário.^{24,25}

Considerando agora o desenvolvimento de neoplasias, o aumento da incidência do cancro da mama invasivo com a THS levantou a *Gap hypothesis*: a THS iniciada algum tempo após o início da menopausa (geralmente superior a 5 anos) implica um menor risco de desenvolvimento de cancro da mama do que quando iniciada precocemente, provavelmente porque estará associada ao desenvolvimento de tumores ocultos pré-existentes (e não ao desenvolvimento de novos tumores). Este aumento da incidência de cancro da mama parece estar também mais relacionado com terapêutica combinada de estrogénio e progestagénio, com os utilizadores atuais e com terapêutica tomada durante mais tempo.^{26,27} No entanto, a evidência é complexa. Um estudo recente que tem por base o seguimento durante 20 anos das mulheres que entraram nos ensaios da WHI revela que, no grupo das mulheres histerectomizadas, a incidência e a mortalidade por cancro da mama não só não aumentou como diminuiu, favorecendo a THS com estrogénios em relação ao placebo.²⁸ No que se refere ao cancro do endométrio, em mulheres com útero intacto, a evidência mostra que a incidência deste tipo de carcinoma aumenta quando se administram regimes sequenciais em que o progestagénio é administrado menos de 10 dias por ciclo.²⁹ O cancro do ovário, por último, vê a sua incidência aumentada com a THS, com alguma evidência sugerindo que a terapêutica apenas com estrogénio ainda aumenta mais esse risco.^{30,31}

CONCLUSÃO

A THS tem indicação na abordagem terapêutica da mulher pós-menopáusia quando a sintomatologia vasomotora associada é moderada ou severa. Deve ser iniciada precocemente, logo aquando do início dos sintomas, e deve ser usada por um período de tempo limitado (5-10 anos). Não deve

ser usada por mulheres com elevado risco cardiovascular nem com elevado risco de virem a desenvolver cancro da mama. Também não deve ser usada com o objetivo de prevenir doenças crónicas, uma vez que há terapêutica específica para essas situações muito mais eficaz e segura (ex. osteoporose ou doença cardiovascular).

MARGARIDA CASTEL-BRANCO^{1,2}ANA CABRAL^{1,2}¹Laboratório de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra²Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), Coimbra**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Secção Portuguesa de Menopausa, Sociedade Portuguesa de Ginecologia – Consenso Nacional sobre Menopausa 2021, AdMédic LDA.
2. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, *et al.* Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012 Apr;15(2):105-14.
3. Minkin MJ. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019 Sep; 46(3): 501-14.
4. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation*. 2008 Sep 16; 118(12): 1234-40.
5. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Anderson DJ, Kuh D, *et al.* Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec; 223(6): 898 e1- e16.
6. Smith T, Sahni S, Thacker HL. Postmenopausal Hormone Therapy-Local and Systemic: A Pharmacologic Perspective. *J Clin Pharmacol*. 2020 Dec; 60 Suppl 2: S74-S85.
7. INFARMED IP. Resumo das características do medicamento: Lenzetto® 1,53 mg/pulverização. 2021. [acedido a 26-04-2022] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
8. Fait T, Fialova A, Pastor Z. The use of estradiol metered-dose transdermal spray in clinical practice. *Climacteric*. 2018 Dec;21(6):549-53.
9. INFARMED IP. Resumo das características do medicamento: Depo-Provera® 150mg/mL 2019. [acedido a 26-04-2022] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
10. INFARMED IP. Resumo das características do medicamento: Duavive® 20 mg + 0,45 mg. 2019. [acedido a 26-04-2022] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/duavive-epar-product-information_pt.pdf
11. INFARMED IP. Resumo das características do medicamento: Goldar® 2,5mg. 2022. [acedido a 26-04-2022] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
12. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017 Jul; 24(7): 728-53.
13. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, *et al.* Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med*. 2021 Aug; 18(8): e1003731
14. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17; 288(3): 321-33.
15. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 Oct 2; 310(13): 1353-68
16. Thuang Zaw JJ, Howe PRC, Wong RHX. Postmenopausal health interventions: Time to move on from the Women's Health Initiative? *Ageing Res Rev*. 2018 Dec; 48: 79-86.
17. Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, Choi J, Park J, Baek C, *et al.* A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020 Nov 26;10(1):20631
18. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 Apr 4; 297(13): 1465-77.
19. Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol*. 2018 Feb; 41(2): 247-52.
20. Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019 Mar; 22: 123-31.
21. Mehta JM, Chester RC, Kling JM. The Timing Hypothesis: Hormone Therapy for Treating Symptomatic Women During Menopause and Its Relationship to Cardiovascular Disease. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 May; 28(5): 705-11.
22. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med*. 2008 Apr 28; 168(8): 861-6.
23. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 May 31; 336(7655): 1227-31.
24. Lambrinoudaki I, Paschou SA. Hormone therapy for menopause and premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 Dec; 35(6): 101597.
25. Prabhakaran S, Vitter S, Lundberg G. Cardiovascular Disease in Women Update: Ischemia, Diagnostic Testing, and Menopause Hormone Therapy. *Endocr Pract*. 2022 Feb; 28(2): 199-203.
26. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Feb 16; 103(4): 296-305.
27. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019 Sep 28; 394(10204): 1159-68.
28. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, *et al.* Association of Menopausal Hormone Therapy with Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020 Jul 28; 324(4): 369-80.
29. Brinton LA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul; 142: 63-9.
30. Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA*. 2009 Jul 15; 302(3): 298-305
31. Liu Y, Ma L, Yang X, Bie J, Li D, Sun C, *et al.* Menopausal Hormone Replacement Therapy and the Risk of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 801.

UM NOVO OLHAR SOBRE A UTILIZAÇÃO CLÍNICA DOS INIBIDORES SGLT2

INTRODUÇÃO

A abordagem terapêutica da Diabetes *mellitus* (DM) sempre se afigurou como um desafio complexo. Esta complexidade está relacionada não só com a própria patologia, como também pelo facto de a adesão à terapêutica instituída e também a adoção de abordagens não farmacológicas, que englobam a prática regular de exercício físico e uma alimentação adequada, estarem frequentemente aquém do recomendado.

Esta realidade traduz-se muitas vezes num mau controlo da doença que poderá associar-se

ao aparecimento de complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas) e macrovasculares (enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou doença arterial obstrutiva periférica).¹

Neste sentido, a terapêutica da DM tem sofrido avanços científicos notórios, com a introdução no mercado de fármacos com mecanismos de ação bastante distintos daqueles que durante anos foram tradicionalmente considerados.

A introdução dos fármacos inibidores do co-transportador de sódio-glicose do tipo 2

(iSGLT2) revolucionou a terapêutica da DM tipo 2. Contudo, o potencial desses fármacos revelou-se muito maior do que aquilo que foi inicialmente expectável. Estes fármacos estão atualmente aprovados para patologias como a insuficiência cardíaca, doença renal crónica, podendo, também, ser utilizados, em situações muito específicas e particulares, como co-adjuvantes na terapêutica da DM tipo 1. A **Tabela 1** sumariza as indicações terapêuticas atualmente aprovadas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para cada um dos iSGLT2 disponíveis em Portugal.

TABELA 1 – INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS ATUALMENTE APROVADAS PELA EMA PARA CADA UM DOS iSGLT2 DISPONÍVEIS EM PORTUGAL

	DM tipo 2	Insuficiência Cardíaca	Doença Renal Crónica
Dapagliflozina	X	X	X
Empagliflozina	X	X	-
Canagliflozina	X	-	-
Ertugliflozina	X	-	-

INIBIDORES DO CO-TRANSPORTADOR DE SÓDIO-GLICOSE DO TIPO 2

O co-transportador de sódio-glicose do tipo 2 (SGLT2) é expresso nas células dos túbulos proximais renais, sendo responsável pela maioria da reabsorção de glucose a partir do lúmen tubular.²⁻⁵ A sua expressão é muito elevada ao nível renal, sendo diminuta ou inexistente noutros tecidos. Os fármacos inibidores do co-transportador de sódio-glicose do tipo 2 (iSGLT2) atuam especificamente no rim, diminuindo a reabsorção da glucose filtrada, levando a um aumento da excreção urinária de glucose (efeito glicosúrico), sobretudo quando está presente uma situação de hiperglicemia. Reduzindo-se a reabsorção de glucose, ocorre uma diminuição do limiar renal de glucose, aumentando assim a sua excreção urinária e, conseqüentemente, as concentrações elevadas de glucose plasmática diminuem.²⁻⁵

Os iSGLT2 são inibidores competitivos, reversíveis e muito potentes do SGLT2, apresentando elevada seletividade para este transportador. O grau de ligação ao SGLT1, principal transportador responsável pela absorção de glucose no intestino, é considerado negligenciável.²⁻⁵

O seu mecanismo de ação é independente da insulina, o que contribui para um risco reduzido de hipoglicémia. Assim, os iSGLT2 melhoram a glicemia do jejum e pós-prandial, sendo este efeito

glicurético dependente da glicemia e da Taxa de Filtração Glomerular (TFG).²⁻⁵

A excreção urinária de glucose traduz-se ainda numa diurese osmótica, o que pode contribuir para uma diminuição da pressão arterial. Além disso, a excreção urinária de glucose promove perda calórica, associada a perda de gordura corporal e, conseqüentemente, a uma redução do peso.²⁻⁵ Em relação às propriedades farmacocinéticas, os iSGLT2 são fármacos com excelente biodisponibilidade oral, um tempo de semivida longo, o que permite uma administração única diária, inexistência de metabolitos ativos e uma excreção renal limitada. Adicionalmente, apresentam um baixo perfil de interações fármaco-fármaco.⁶ Os iSGLT2 provaram a sua eficácia no tratamento da DM tipo 2 em doentes a fazer terapêutica nutricional e exercício ou como fármacos *add-on* de outras terapêuticas que incluem a metformina, glitazonas, inibidores DPP4, sulfonilureias ou a insulina.⁶

No que diz respeito aos principais efeitos adversos desta classe farmacológica, eles incluem um maior risco de infeções urogenitais, disúria e poliúria e alterações analíticas (aumento do hematócrito, diminuição inicial da depuração renal da creatinina e dislipidemia). O aumento do risco de depleção de volume corresponde a um efeito adverso pouco frequente, que ocorre mais tipicamente em idosos frágeis ou quando há uso concomitante de diuréticos. A cetoacidose

diabética, amputação dos membros inferiores e a fascíte necrotizante do períneo correspondem a efeitos adversos raros ou muito raros.^{2-5,7}

Os fármacos iSGLT2 atualmente disponíveis em Portugal, respetivas dosagens e associações fixas encontram-se discriminados na **Tabela 2**.

UTILIZAÇÃO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença muito prevalente nos doentes com DM tipo 2, tendo-se verificado que a utilização dos iSGLT2 nesta população tinha elevada influência na redução do risco de morte por causa cardiovascular e na hospitalização por IC. Existem diversos mecanismos associados a esta classe farmacológica que parecem explicar alguns dos benefícios cardiovasculares encontrados em diversos estudos. Efetivamente, além dos benefícios metabólicos já perfeitamente estabelecidos e conhecidos, os iSGLT2 reduzem a reabsorção de glucose e sódio no túbulo contornado proximal, promovendo a natriurese e a diurese osmótica. Assim, e tendo em conta que os doentes com IC apresentam retenção hidrossalina crónica, beneficiam de fármacos com ação diurética, tal como aquela demonstrada pelos iSGLT2. Além desta ação, os iSGLT2 apresentam ainda efeitos sobre o metabolismo miocárdico, nos transportadores iónicos, na fibrose, na redução da pressão arterial e melhoria da função endotelial, bem como na

TABELA 2 – FÁRMACOS iSGLT2 E RESPECTIVAS ASSOCIAÇÕES FIXAS COMERCIALIZADOS EM PORTUGAL.

Nome do fármaco	Dosagens	Associações fixas
Dapagliflozina	5 mg; 10 mg	Dapagliflozina (5 mg) + Metformina (850 mg; 1000 mg)
		Dapagliflozina (10 mg) + Saxagliptina (5 mg)
Empagliflozina	10 mg; 25 mg	Empagliflozina (5 mg; 12,5 mg) + Metformina (850 mg; 1000 mg)
		Empagliflozina (10 mg; 25 mg) + Linagliptina (5 mg)
Canagliflozina	100 mg; 300 mg	Canagliflozina (50 mg) + Metformina (1000 mg)
Ertugliflozina	5 mg; 15 mg	Ertugliflozina (2,5 mg; 7,5 mg) + Metformina (1000 mg)

Informação retirada da plataforma INFOMED (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>)

redução do *stress* oxidativo, tornando mais robusto o seu benefício no tratamento de doentes com IC com ou sem diabetes.

A melhoria da função ventricular esquerda resulta quer da diminuição da pré-carga, motivada pela diurese osmótica e natriurese, quer da diminuição da pós-carga, fruto da redução da pressão arterial.⁸ Estes fármacos contribuem, igualmente, para uma redução da atividade do sistema nervoso simpático, contribuindo, também desta forma, para uma redução da pressão arterial.⁹ Também o aumento do hematócrito que se observou com a utilização desta classe farmacológica, e que pode ser justificado pela redução do volume plasmático, mas também por uma possível estimulação da eritropoiese, traz benefícios ao nível cardíaco, visto que a maior libertação de oxigénio resultante da hemoconcentração parece ter um efeito cardioprotetor.^{8,10,11}

Ainda no que diz respeito aos benefícios cardíacos, outro mecanismo apontado é o da utilização dos corpos cetónicos como fonte de energia cardíaca.^{11,12} De facto, existe aumento da produção de β-hidroxibutirato com os iSGLT2, que é então utilizado pelo transportador de monocarboxilato (MCT) do miocárdio e, posteriormente, na mitocôndria, é catalisado pela β-hidroxibutirato desidrogenase 1 (HBD) em acetoacetato. Esta forma de obtenção de energia é das que tem maior produção de ATP, sendo uma fonte de energia mais eficiente, constituindo uma mais-valia nas células cardíacas, com evidência de um efeito positivo na hipertrofia cardíaca e na IC.^{11,12}

A ativação desregulada do transportador de Na⁺ e H⁺ do tipo 1 (NHE1), típica da IC, conduz a níveis aumentados de Na⁺ e Ca²⁺ intracelulares, o que, por conseguinte, leva a *stress* oxidativo nos miócitos cardíacos e acumulação de espécies reativas de oxigénio (ROS), que estão envolvidas em

vias de sinalização que promovem a hipertrofia, fibrose e morte celular. Os iSGLT2 inibem a atividade do NHE1, melhorando a sobrecarga citoplasmática de sódio e o *stress* oxidativo dos miócitos cardíacos.¹³⁻¹⁵

Estes benefícios foram bem demonstrados em vários ensaios clínicos. No *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients* (EMPA-REG OUTCOME)¹⁰ avaliou-se a segurança do tratamento com empagliflozina em doentes com DM tipo 2 com alto risco cardiovascular e foi demonstrada uma redução de 38% da morte cardiovascular; 35% da hospitalização por IC e 32% de mortes por qualquer causa nos doentes tratados com o fármaco. Outro ensaio que avaliou o desfecho cardiovascular com a toma de iSGLT2 foi o *CANagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS),¹⁶ que também revelou uma redução do enfarte do miocárdio não fatal ou AVC não fatal e de hospitalizações por IC, face ao placebo.

O ensaio *Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure* (DAPA-HF)¹⁷ foi o primeiro estudo desenvolvido para avaliar especificamente o efeito desta classe farmacológica em doentes com IC de fração de ejeção reduzida, com ou sem diabetes. Na população sob tratamento com o iSGLT2 (dapagliflozina 10 mg), verificou-se uma redução de primeiros episódios de agravamento da IC (10% vs. 13,7%), menos mortes por causas cardiovasculares (9,6% vs. 11,5%), e também menos mortes por outras causas (11,6% vs. 13,9%), na população com e sem diabetes. O ensaio *EMPagliflozin outcome Trial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction* (EMPEROR-Reduced),¹⁸ cujo objetivo foi entender a segurança e eficácia da empagliflozina em doentes com IC de fração de

ejeção reduzida e terapêutica médica otimizada, também revelou um menor risco de morte cardiovascular e hospitalização por IC independentemente da presença ou ausência de diabetes. Tendo em conta os resultados obtidos nos múltiplos ensaios clínicos desenvolvidos, a *American Diabetes Association* (ADA) e a *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) estabeleceram como terapêutica de primeira linha a utilização de iSGLT2 com evidência de redução de IC nos doentes diabéticos, independentemente da terapêutica em curso e da HbA1c.¹⁹ Também a Sociedade Europeia de Cardiologia recomendou a utilização de dapagliflozina 10 mg uma vez por dia ou empagliflozina 10 mg uma vez por dia como terapêutica de primeira linha em todos os doentes com IC com fração de ejeção reduzida tratados com inibidor da enzima de conversão da angiotensina/antagonista do recetor da angiotensina, beta-bloqueante e antagonista de mineralocorticoide, independentemente de apresentarem ou não diabetes.²⁰ Como consequência, ambos os fármacos receberam aprovação formal para o tratamento da IC com fração de ejeção reduzida. Mais recentemente, a empagliflozina recebeu aprovação pela EMA para o tratamento da IC com fração de ejeção preservada.

UTILIZAÇÃO NA DOENÇA RENAL CRÓNICA

Ficaram claros os benefícios da utilização dos iSGLT2 na terapêutica da IC. Contudo, o potencial destes fármacos não se esgota nesta indicação. De facto, os vários estudos foram demonstrando os importantes benefícios ao nível renal. Vários mecanismos têm sido apontados como responsáveis por uma melhoria da função renal atribuída a esta classe farmacológica.

Por um lado, podemos identificar mecanismos in-

TABELA 3 – VISÃO GLOBAL SOBRE OS EFEITOS FARMACOLÓGICOS DOS ISGLT2.

EFEITOS VASCULARES E HEMODINÂMICOS	Diminuição da pressão arterial sanguínea
	Diminuição da rigidez arterial
	Melhoria da função endotelial
	Diminuição do volume intersticial
	Diminuição da pré-carga e da pós-carga
	Aumento do hematócrito
EFEITOS RENAIS	Redução da pressão intraglomerular
	Aumento da natriurese, diurese e uricosúria
	Preservação da função renal
	Aumento da eritropoiese
EFEITOS CARDÍACOS	Diminuição da hipertrofia e fibrose miocárdica
	Reversão do <i>remodeling</i> cardíaco
	Melhoria do metabolismo miocárdico
	Diminuição do <i>stress oxidativo</i> miocárdico
	Inibição do transportador Na ⁺ /H ⁺
EFEITOS METABÓLICOS	Perda de peso
	Diminuição da adiposidade total e visceral
	Aumento da captação de ácidos gordos pelo músculo
	Diminuição da esteatose hepática e lesão hepatocelular

Adaptado de Seferovic et al. 2020

diretos que contribuem para esta proteção renal. Logo à partida, o melhor controlo glicémico, a perda ponderal, bem como a redução da pressão arterial, constituem fatores protetores importantes. Por outro, identificam-se efeitos renais diretos. O efeito osmótico obtido pela glicosúria e natriurese promove um aumento da quantidade de líquido ao nível do túbulo contornado distal, levando à libertação de sódio para o aparelho justaglomerular da mácula densa. Consequentemente, ocorre uma ativação do *feedback* tubuloglomerular, que desencadeia a vasoconstrição da arteríola aferente, com redução da pressão intraglomerular e da albuminúria, e consequente nefroproteção. Adicionalmente, está descrita a supressão de fatores pró-inflamatórios e pró-fibróticos nos rins, através da redução da hiperglicemia e da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ainda, a possível redução da isquémia renal também está descrita como um fator nefroprotetor.²¹

O ensaio clínico *A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)*²² foi um estudo internacional, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo que incluiu doentes com doença renal crónica com taxas de filtração glomerular estimadas (TFGe) entre 25 e 75 ml/min/1,73 m² e albuminúria (*Ratio* Albumina/Creatinina na Urina ≥ 200 e ≤ 5000 mg/g). O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da dapagliflozina, em comparação com o placebo, quando adicionada ao tratamento padrão, na incidência do *endpoint* composto de ≥ 50% de redução sustentada da TFGe, doença renal terminal, morte cardiovascular ou renal. O estudo foi interrompido de forma precoce, tal foi a eficácia demonstra-

da pela dapagliflozina e a sua superioridade em relação ao placebo. Efetivamente, a dapagliflozina foi superior na redução do *endpoint* primário composto de ≥ 50% de redução sustentada na TFGe, progressão para doença renal terminal, morte cardiovascular ou renal.² O tratamento com dapagliflozina melhorou a sobrevivência global dos doentes com doença renal crónica, com uma redução significativa da mortalidade por todas as causas. Importa referir que este benefício foi consistente nos doentes com doença renal crónica com e sem DM tipo 2.

Assim, de acordo com os *Standards of Medical Care in Diabetes* de 2022, publicados pela ADA, está recomendada a utilização como terapêutica de primeira linha de iSGLT2 em doentes diabéticos com doença renal crónica estabelecida e um *ratio* albumina/creatinina na urina superior ou igual a 200 mg/g, independentemente da terapêutica antidiabética que esteja em curso.²³

UTILIZAÇÃO NA DIABETES MELLITUS TIPO 1

A terapêutica da DM tipo 1 baseia-se na utilização de insulina basal e prandial, no sentido de mimetizar a secreção fisiológica de insulina pelo pâncreas. Efetivamente, a terapêutica com insulina basal/bólus constitui a única opção terapêutica efetiva para o tratamento desta patologia. No entanto, e embora tenha havido avanços notórios nesta abordagem terapêutica, nomeadamente através da utilização de bombas de insulina, monitorização contínua da glicose e a utilização de sistemas *closed-loop*, o risco de hipoglicémia e aumento de peso associado à utilização de insulina é uma realidade frequente. Neste sentido, muitos doentes não atingem os alvos glicémicos

desejados e o controlo adequado da sua doença.²⁴ Neste contexto, a aposta em terapêuticas adjuvantes para o tratamento da DM tipo 1 que contribuam para uma melhoria do controlo glicémico tem sido encorajada.²⁴ A maioria dos fármacos não insulínicos aprovados para a DM tipo 2 não constituem alternativas efetivas. Contudo, os iSGLT2 revelaram-se opções válidas como terapêutica adjuvante na DM tipo 1.²⁵ Inicialmente usada em regime *off-label*, a dapagliflozina recebeu aprovação da EMA para utilização como co-adjuvante na DM tipo 1 em 2019.²⁶ Efetivamente, os iSGLT2 atuam de forma independente da insulina, melhorando o controlo glicémico sem aumentar os efeitos adversos típicos da terapêutica insulínica, nomeadamente a hipoglicémia e o aumento de peso. Os ensaios clínicos DEPICT-1²⁷ e DEPICT-2²⁸ demonstraram que o uso de dapagliflozina 5 mg, uma vez por dia, como adjuvante da terapêutica insulínica, melhorou o controlo glicémico e reduziu a dose diária total de insulina e o peso relativamente ao placebo, em doentes com DM tipo 1 com controlo inadequado da doença, após 24 semanas de tratamento. O fármaco foi bem tolerado pelos doentes, com um perfil de segurança e risco de hipoglicémia globalmente semelhantes àqueles que foram encontrados no grupo placebo.²⁷

A utilização desta terapêutica adjuvante deve obedecer a determinados critérios. De facto, os doentes são selecionados para iniciar este regime apenas se tiverem um IMC > 27 Kg/m² e se necessitarem de doses de insulina de, pelo menos, 0,5 unidades/Kg peso corporal/dia. Além disso, e tendo em conta o risco de cetoacidose diabética em doentes a cumprir esta terapêutica com iSGLT2 e insulina, especificamente um tipo de

cetoacidose de apresentação atípica (cetoacidose euglicémica), os doentes deverão participar num programa educacional que inclua aspetos como a monitorização de corpos cetónicos, quando procurar ajuda médica, quando interromper a medicação e a necessidade de evitar álcool, drogas ilícitas e dietas restritivas (nomeadamente dietas com restrição de hidratos de carbono ou dieta cetogénica).²⁹

Vários estudos demonstraram os benefícios da utilização desta terapêutica adjuvante no controlo da DM tipo 1, com melhoria de várias métricas importantes para avaliar a doença, nomeadamente melhoria no coeficiente de variabilidade, tempo no alvo, peso e redução da dose diária total de insulina.

Surpreendentemente, a aprovação da dapagliflozina para esta indicação terapêutica foi retirada em

2022 pela empresa que a comercializa, pelo que a utilização deste fármaco nesta condição clínica terá que ser novamente considerada como *off-label*.

CONCLUSÃO

Os fármacos iSGLT2 vieram não só revolucionar a terapêutica da DM tipo 2, como também mudar por completo o paradigma do tratamento da insuficiência cardíaca e da doença renal crónica. A grande diversidade de mecanismos que possuem explica estas indicações terapêuticas tão vastas. Estas novas utilizações clínicas são testemunhos francos de como a contínua investigação científica pode apresentar resultados surpreendentes que melhoram a qualidade de vida dos doentes. A atuação multidisciplinar de médicos e farmacêuticos, que terão um papel fundamental na gestão dos efeitos adversos e em procedimentos

de revisão da medicação, deve ser encorajada, no sentido de garantir que os regimes farmacoterapêuticos dos doentes estão otimizados e alinhados com aquelas que são as recomendações das *guidelines* internacionais.

MARIANA AVEIRO-LAVRADOR¹

MARTA LAVRADOR^{2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

²Laboratório de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

³Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR) Universidade de Coimbra

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 48(5): 643-8.
- INFARMED IP. Resumo das Características do Medicamento - Forxiga. Acedido a [23-05-2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pt.pdf.
- INFARMED IP. Resumo das Características do Medicamento - Invokana. Acedido a [23-05-2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pt.pdf.
- INFARMED IP. Resumo das Características do Medicamento - Steglatro. Acedido a [23-05-2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglatro-epar-product-information_pt.pdf.
- INFARMED IP. Resumo das Características do Medicamento - Jardiance. Acedido a [23-05-2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pt.pdf.
- Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015; 75(1): 33-59.
- Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2019; 18(4): 295-311.
- Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extracyclic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020; 13: 161-74.
- Nightingale B. A Review of the Proposed Mechanistic Actions of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in the Treatment of Heart Failure. *Cardiol Res*. 2021; 12(2): 60-6.
- Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(2): 356-63.
- Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016; 39(7): 1108-14.
- Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016; 39(7): 1115-22.
- Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na(+)- through inhibition of the cardiac Na(+)/H(+) exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017; 60(3): 568-73.
- Lin YW, Chen CY, Shih JY, Cheng BC, Chang CP, Lin MT, et al. Dapagliflozin Improves Cardiac Hemodynamics and Mitigates Arrhythmogenesis in Mitral Regurgitation-Induced Myocardial Dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10(7): e019274.
- Seferovic PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(9): 1495-503.
- CANVAS - CANagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS). Acedido a [26-05-2022]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629>.
- Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (DAPA-HF). Acedido a [26-05-2022]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124>.
- EMPAgliflozin outcome Trial in Patients With chronic heart Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced). Acedido a [26-05-2022]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977>.
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020; 43(2): 487-93.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumgartner A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599-726.
- Sridhar VS, Dubrofsky L, Boulet J, Cherney DZ. Making a case for the combined use of SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists for cardiorenal protection. *J Bras Nefrol*. 2020; 42(4): 467-77.
- A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD). Acedido a [26-05-2022]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036150>.
- American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Arora VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(Suppl 1): S125-S43.
- Petrie JR. SGLT2 inhibitors and renal complications in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(10): 803-5.
- Danne T, Garg S, Peters AL, Buse JB, Mathieu C, Pettus JH, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care*. 2019; 42(6): 1147-54.
- Taylor SJ, Blau JE, Rother KI, Beitelshies AL. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: balancing benefits and risks. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(12): 949-58.
- Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thoren F, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care*. 2018; 41(12): 2552-9.
- Mathieu C, Dandona P, Gillard P, Senior P, Hasslacher C, Araki E, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-Week Results From a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(9): 1938-46.
- Erskine D. Dapagliflozin for type 1 diabetes: ensuring benefits outweigh the risks. *Drug Ther Bull*. 2020; 58(3): 34.

FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretor: Helder Mota Filipe. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Ana Cabral; Ana Paula Mendes; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; João Gonçalves; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; Mara Guerreiro; M.ª Eugénia Araújo Pereira; Rita Oliveira; Rute Varela e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.

Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 - 1169-075 Lisboa - WWW.ORDEM-FARMACEUTICOS.PT. ISSN: 2184-9072