

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2019/2020

Ana Carolina Cruz Afonso Romano

Update on the impact of sodium-glucose
cotransporter inhibitors in diabetic kidney
disease progression

ABRIL, 2020

FMUP

Ana Carolina Cruz Afonso Romano
Update on the impact of sodium-glucose
cotransporter inhibitors in diabetic kidney
disease progression.

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Nefrologia

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Doutor Ricardo Neto

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Acta Médica Portuguesa

Abril, 2020

Eu, Ana Carolina Cruz Afonso Romano, abaixo assinado, nº mecanográfico 201405093, 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, 23/03/2020

Assinatura conforme cartão de identificação:

Carolina Romano

NOME

Ana Carolina Cruz Afonso Romano

NÚMERO DE ESTUDANTE

201405093

E-MAIL

carolinaromano24@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Nefrologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Update on the impact of sodium-glucose cotransporter inhibitors in diabetic kidney disease progression / Revisão do impacto dos inibidores do cotransportador sódio-glicose na progressão da doença renal diabética

ORIENTADOR

Doutor Ricardo Morais Pereira Neto

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2020

Assinatura conforme cartão de identificação:

Carolina Romano

Update on the impact of sodium-glucose cotransporter inhibitors in diabetic kidney disease progression

Revisão do impacto dos inibidores do cotransportador sódio-glicose na progressão da doença renal diabética

Romano C.¹, Neto R.²

¹Faculty of Medicine, University of Porto, Alameda Professor Hernâni Monteiro, Hospital de S. João, 4200-319 Porto, Portugal

²Department of Nephrology, Centro Hospitalar São João, Alameda Professor Hernâni Monteiro, Hospital de S. João, 4200-319 Porto, Portugal

Autor Correspondente:

Ana Carolina Cruz Afonso Romano Telefone: +351937080806 E-mail: carolinaromano24@gmail.com Faculdade de Medicina da Universidade do Porto Morada: Rua da Fonte Quente, nº49, esquerdo, Viana do Castelo, Portugal

Título para cabeçalho

Update on the impact of sodium-glucose cotransporter inhibitors in diabetic kidney disease progression

Revisão do impacto dos inibidores do cotransportador sódio-glicose na progressão da doença renal diabética

Abstract

Update on the impact of sodium-glucose cotransporter inhibitors in diabetic kidney disease progression

Introduction: Diabetic kidney disease (DKD) stands as a major cause of end-stage renal disease (ESRD). Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) emerged in the last years as a promising class by showing remarkable nephroprotective effects. This review focuses on the nephroprotective effects suggested in recent clinical trials, analyzes the pleiotropic mechanisms involved and discusses the possible adverse effects.

Methods: This bibliographic review was based on a research in PubMed/Medline (MeSH terms: sodium-glucose cotransporter inhibitors, diabetic kidney disease, diabetic nephropathy and progression) and the research for recently conducted clinical trials that reported effects of SGLT2i on diabetic kidney disease progression.

Results and Discussion: Recent clinical studies have suggested that SGLT2i class decreases the risk of diabetic kidney disease progression. Regarding long-term clinical outcomes, *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes* (EMPA-REG OUTCOME), *CANagliflozin cardioVascular Assessment Study* (CANVAS) and *Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events* (DECLARE-TIMI 58) showed a 45% risk reduction in worsening of renal function, end-stage renal disease or death from renal causes. Renoprotection was also consistent across all individual outcomes. Dedicated kidney outcome trial *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation* (CREDENCE) showed a 34% lower risk of developing the same renal endpoint.

Conclusion: There is strong evidence suggesting that SGLT2i reduces nephropathy progression in individuals with type 2 diabetes. The data presented in this review supports the use of this pharmacological class in order to delay diabetic kidney disease progression.

Keywords: diabetes, diabetic kidney disease, renal outcomes, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors

Resumo

Revisão do impacto dos inibidores do cotransportador sódio-glicose na progressão da doença renal diabética

Introdução: A doença renal diabética permanece como uma das principais causas de doença renal terminal. Nos últimos anos, os inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2i) emergiram como classe promissora ao mostrar efeitos nefroprotetores notáveis. Esta revisão destaca os resultados dos ensaios clínicos recentes, analisa os múltiplos mecanismos envolvidos e aborda os possíveis efeitos adversos.

Métodos: A revisão bibliográfica resultou da pesquisa de artigos publicados na PubMed/Medline (palavras-chave: sodium-glucose cotransporter inhibitors, diabetic kidney disease, diabetic nephropathy and progression) e da pesquisa de ensaios clínicos realizados recentemente que reportaram efeitos dos SGLT2i na progressão da doença renal diabética.

Resultados e Discussão: Ensaios clínicos recentes sugeriram que os SGLT2i diminuem o risco de progressão da doença renal diabética. Em relação aos resultados clínicos, o estudo “*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*” (EMPA-REG OUTCOME), “*CANagliflozin cardioVascular Assessment Study*” (CANVAS) e o “*Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events*” (DECLARE-TIMI 58) mostraram uma redução de 45% no risco de agravamento da função renal, doença renal terminal ou morte por causas renais. A nefroproteção foi consistente em todos os resultados individuais. O estudo dedicado aos resultados clínicos renais “*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*”

(CREDENCE) mostrou um risco 34% inferior de desenvolver o mesmo conjunto de eventos.

Conclusão: Há forte evidência que sugere que os SGLT2i reduzem a progressão da nefropatia em indivíduos com diabetes tipo 2. Os dados apresentados nesta revisão apoiam o uso desta classe farmacológica, de forma a atrasar a progressão da doença renal diabética.

Keywords: diabetes, diabetic kidney disease, renal outcomes, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors

Methods

This review is based on careful literature research that included papers registered on the MEDLINE database. The research used the official search engine PubMed, with the application of the following query: “(sodium-glucose cotransporter inhibitors) AND (diabetic kidney disease OR diabetic nephropathy) AND (progression)”. The result was a total of 75 articles, which were filtered based on title, abstract and full text. Articles that mainly focused on the impact of SGLT2i in a cardiovascular perspective were excluded. Data search and extraction were completed with research for recently conducted clinical trials that reported effects of SGLT2i on diabetic kidney disease progression. Overall, this review stands on a total of 29 articles published between 2016 and 2020.

Introduction

Worldwide, the prevalence of diabetes has dramatically increased in the last few decades. According to the World Health Organization, the global prevalence of diabetes among adults has risen from 4,7% in 1980 to 8,5% in 2014, with evidence suggesting a continued growth¹.

In type 2 diabetes (T2D) patients, chronic hyperglycemia is often associated with microvascular changes in the kidney², leading to diabetic kidney disease (DKD), now the major cause of end-stage renal disease (ESRD) in the developed world³. When a diabetic patient starts to evidence loss of kidney function⁴, it starts a continual decline toward the need for renal replacement therapy (RRT), including dialysis and kidney transplantation³. Thus, the prevention of DKD and its early management to retard progression to ESRD is a growing challenge and represents an absolute need⁵.

Until a few years, the blockade of renin-angiotensin system (RAS), either by angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor blockers (ARB), was the only treatment that clearly delayed the DKD progression³. However, this approach only partially delays DKD progression, since about 30% of T2D patients still develop DKD, emphasizing the need to explore novel therapies and additional effective treatments⁶.

Treatment options for patients with T2D have focused on increasing insulin availability (either through direct insulin administration or by promoting its secretion), improving sensitivity to insulin, retarding the carbohydrates delivery and absorption from the gastrointestinal tract, or increasing urinary glucose excretion⁷. Sodium-glucose co-transporters (SGLT) emerges as an example of this last topic. These transporters are expressed as two isoforms in the luminal side of proximal tubular epithelial cells : SGLT1 and SGLT2⁸. SGLT2 is an efficient glucose transporter of the ATP system that reabsorbs

glucose. In T2D patients, SGLT2 is more abundantly expressed, leading to excessive glucose reabsorption. Thus, inhibition of this transporter lowers blood glucose by increasing urinary glucose excretion⁹. This effect is completely independent of insulin and may provide a much-needed breakthrough in the management of diabetic nephropathy⁹. Other mechanisms partially independent of glucose excretion such as intraglomerular pressure decrease through an increased tubuloglomerular feedback mechanism, reduced glucose and sodium transport over the proximal tubule cells, enhancing natriuresis, and the reduction of systemic blood pressure (BP) can also be the key to a better understanding³.

When SGLT2i first appeared in the spectrum of clinical possibilities, several trials were designed to meet regulatory requirements for cardiovascular safety that ended up showing marked cardiovascular benefits¹⁰. Additional analysis of the renal outcomes, supported the possibility that SGLT2 inhibition may also have an important kidney protective effect¹¹. Accordingly, our aim was to review recent evidence that reported the impact of this specific therapeutic agent on nephropathy endpoints and cover the most important trials.

RESULTS/DISCUSSION

Nephropathy explained by glucose-dependent pathways

Diabetic nephropathy pathophysiology includes both glucose-dependent and haemodynamic pathways that are key to progression to ESRD¹². Chronic high blood glucose levels represent a major risk factor for the microvascular complications, as the diabetic milieu leads to the marked generation and circulation of advanced glycation end products (AGEs), elaboration of growth factors and haemodynamic changes⁴.

In the mesangial cells, GLUT1 mediates glucose flux, activating some signalling cascades that leads to matrix and mesangial cell formation⁴, glomerular basement membrane thickening, proliferative changes and an intrinsic pathway of proapoptotic signalling that favours interstitial fibrosis and glomerulosclerosis¹².

On the other hand, the kidney plays an essential role in glucose homeostasis through uptake and consume of the circulating glucose, release of glucose formed by gluconeogenesis and reabsorption of glucose from the glomerular filtrate¹³. Of these, tubular glucose reabsorption seems to assume the main contribution to glucose homeostasis.

The kidney expresses two isoforms of SGLT: SGLT1 and SGLT2. SGLT2 is primarily expressed in the early proximal tubule and reabsorbs about 80-90% of filtered glucose as a low-affinity/high-capacity system¹⁴. In its turn, SGLT1 can be found in the distal part of the kidney proximal tubule and reabsorbs the remaining 10-20% filtered glucose as a high-affinity/low-capacity system¹³. The level of hyperglycaemia that triggers glycosuria is highly variable, but in normoglycemic individuals is about 180 mg/dl and up to 200 mg/dl in diabetic patients¹⁴. This difference might be partially explained by compensatory increasing of SGLT2 expression and activity under chronic hyperglycaemia conditions but remains as a mechanism not well understood.

In healthy individuals, all filtered glucose is reabsorbed coupled with sodium in the proximal tubule by SGLT2 and the Na^+/H^+ exchanger isoform 3 (NHE3). Then, glucose returns to the circulation via GLUT2 and Na^+ through several basolateral Na^+ transporters¹⁵. This is a mechanism increased in diabetic patients, contributing to the hyperglycaemia and raise in intraglomerular pressure. As illustrated in Figure 1, the increased levels of glucose and Na^+ in the tubular lumen upregulate the reabsorbing mechanisms³. In response, less Na^+ reaches the distal tubule, activating *macula densa* (the

sodium-sensing area of the kidney in the juxtaglomerular apparatus), consequently leading to efferent arteriole vasoconstriction and afferent arteriole vasodilatation. This is the so called tubuloglomerular feedback, which in healthy individuals is an essential mechanism in order to preserve renal perfusion and avoid kidney injury but in diabetic patients represents a major risk for further DKD progression¹⁶.

All these pathways end up stimulating glomerular hyperfiltration, glomerular hypertension, extracellular matrix accumulation¹³.

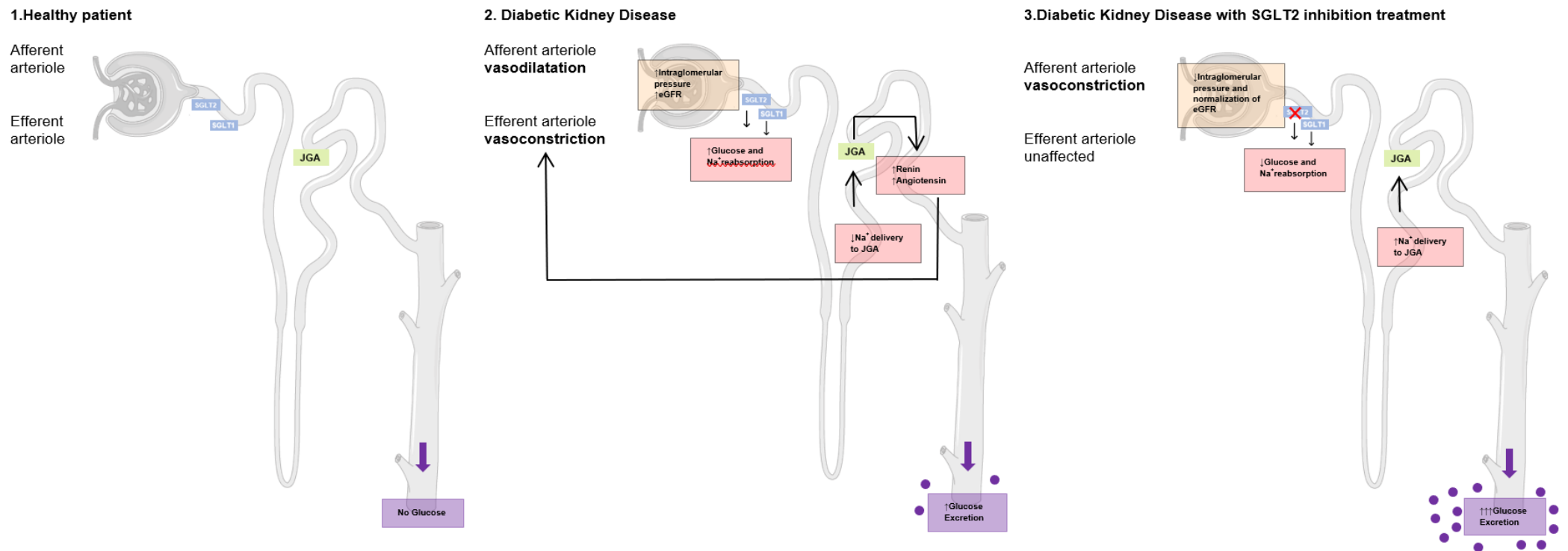


Figure 1. Mechanisms of glucose reabsorption and intraglomerular pressure control in healthy individuals, diabetic patients and diabetic patients under SGLT2i therapy. (1) In non-diabetic individual, all filtered glucose is reabsorbed (coupled with Na⁺) by SGLT2 and SGLT1. This reabsorption mechanism contributes to glucose homeostasis and glomerular tone control through tubuloglomerular feedback regulated by the juxtaglomerular apparatus, specifically by *macula densa*. (2) In patients with T2D, glucose reabsorption is increased secondary to hyperfiltration. Thus, less Na⁺ reaches the *macula densa*, activating tubuloglomerular feedback and provoking efferent arteriole vasoconstriction. These facts contribute importantly to the raise of intraglomerular pressure. (3) In diabetic patients, the use of SGLT2i allows to re-establish Na⁺ distal delivery, consequently leading to afferent vasoconstriction and reduction the intraglomerular pressure. Adapted from Weir et al. Postgraduate Medicine. 2019; 131:6, 367-375.²

The pleiotropic effects of SGLT2i

As aforementioned, selective inhibition of SGLT2 leads to renal glucose excretion and reduction of plasma glucose levels without influencing other metabolic processes¹⁵. Thereby, these agents improve glycaemic control without the risk of hypoglycaemia since a filtered glucose load less than about 80 g/day can be handled exclusively by SGLT1¹⁷. However, SGLT2i were also associated with several non-glycaemic effects. As a matter of fact, blocking SGLT2 allows to restore solute distal delivery which, in its turn, re-establishes tubuloglomerular feedback by increasing adenosine generation, leading to afferent vasoconstriction and reduction in the intraglomerular pressure¹⁸. This is an essential aspect since a decrease in the glomerular hypertension may also minimize albuminuria by 30% to 50%, a well-known risk factor for DKD initiation and progression. Moreover, these agents induce a natriuretic effect, affecting both renal haemodynamic and systemic parameters, with reductions of about 3 to 5 mmHg in systolic pressure and 1 to 2 mmHg in diastolic¹⁶. The observed reduction in systolic and diastolic BP may be linked to the previously mentioned joint absorption of glucose and sodium in the proximal tubule since SGLT2i increases osmotic diuresis and sodium excretion². In parallel, some studies showed body weight loss explained by the improved glucose excretion. Background data also suggests that SGLT2 inhibition attenuates parenchymal hypoxia linked to the diabetic kidney, as they suppress AGEs¹⁹ induced by the enhanced metabolic requirements of increased glucose reabsorption²⁰. In fact, some experimental models showed a decrease in pro-inflammation and pro-fibrotic markers, such as interleukin-6, nuclear factor κ B or activator protein-1. These mediators are usually increased under hyperglycaemic conditions and its inhibition may protect against DKD progression²⁰.

Furthermore, lowering uric acid level may also be an effect of these promising agents, despite the mechanism and its relevance remains undetermined. Although, some studies suggest that glucose in the proximal tubule enhances urinary urate excretion, through facilitation of intracellular urate exchange via the urate transporter GLUT9 isoform 2¹⁷.

Evidence on Nephroprotective Effects of Sodium-glucose cotransporter inhibitors

Besides positive impact of SGLT2i on all-cause and cardiovascular mortality, several clinical trials reported a range of prespecified kidney outcomes that suggested a strong nephroprotective role of these agents⁹ (Table 1). The first hint came in 2016 with EMPA-REG-Outcome (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes) with empagliflozin²¹. Canagliflozin confirmed these results with CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) and CREDENCE (Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) randomized trials³. Recently, DECLARE-TIMI 58 provided evidence on the nephroprotective action of dapagliflozin, suggesting this as a SGLT2i class effect²².

The EMPA-REG Outcome randomized T2D patients with established cardiovascular disease to placebo, empagliflozin 10 mg or empagliflozin 25 mg¹⁹. To approach renal outcomes, this study established a composite outcome of new onset of persistent macroalbuminuria, doubling of serum creatinine (SCr), initiation of RRT or death from renal disease⁶. This analysis showed a slower progression of kidney disease, reflected by reduction in the referred composite outcome (HR 0.61, 95% CI 0.53-0.70)²¹. Comparing with placebo, significant differences of similar magnitude were identified in all individual components: progression to macroalbuminuria (HR 0.62, 95% CI 0.54-0.72), doubling SCr coupled by $eGFR \leq 45$ mL/min/1.73m² (HR 0.56, 95% CI 0.39-0.79) or the need for

RRT (HR 0.45, 95% CI 0.21-0.97)²¹. In the empagliflozin group, the eGFR decreased in the first 4 weeks of treatment. However, at the end of the follow up, there were no differences compared to placebo group²¹. This may suggest that suppression of hyperfiltration by SGLT2i is associated with their nephroprotective effect once hyperfiltration is correlated with glomerular hypertrophy and glomerular hypertension and consequent progression of DKD⁹. EMPA-REG also showed a sustained improvement of albuminuria, suggesting that the effect of SGLT2i involves not only a decrease in hyperfiltration but also an effect on structural lesions⁹. Indeed, the empagliflozin group was more likely to improve from microalbuminuria to normoalbuminuria (HR 1.43, 95% CI 1.22-1.67) and from macroalbuminuria to microalbuminuria or normoalbuminuria (HR: 1.82, 95% CI 1.40-2.37) and less likely to deteriorate from normoalbuminuria to microalbuminuria or macroalbuminuria (HR 0.84 95% , 0.74-0.95)⁵.

As the main purpose of this study was assessing cardiovascular effects, the population did not have the typical characteristics that can be found in exclusively nephroprotective trials. At baseline, 1819 out of 7020 patients had eGFR<60 mL/min/1.73m² (47% with no albuminuria, 34% with microalbuminuria and 19% with macroalbuminuria). The remaining 5201 patients, had eGFR≥60 mL/min/1.73m² (of which 64% had no albuminuria, 27% had microalbuminuria and 8,5% had macroalbuminuria)²¹. Although all the three albuminuria categories had a large number of patients ensuring the power to evaluate significant differences in renal outcomes, differences between the groups assessed were caused mainly by doubling of SCr, once RRT (n=27) and renal death (n=3) were rare events²¹. This is a consequence of including patients with less advanced renal disease and seems to be the main limitation of this trial¹⁹.

The CANVAS program included two sister trials (CANVAS and CANVA-Renal) that were carried out in parallel and analyzed and presented as a single program²³. This

integrated analysis was done to maximize statistical power to point out effects of canagliflozin on cardiovascular, kidney and safety profile. Although the renal endpoints were not interpreted as statistically significant, canagliflozin displayed a possible benefit on retarding progression of albuminuria (HR 0.73, 95% CI 0.67-0.79) and the composite renal outcome of a sustained 40% decrease in the eGFR, initiation of RRT or death from renal disease presented less frequently in the canagliflozin group (HR 0.60, 95% CI 0.47-0.77)²⁴. A beneficial effect also occurred in regression of albuminuria, being that outcome more frequent in those assigned to canagliflozin (293.4 vs 187.5/1000 patient-years; HR 1.70, 95% CI 1.51-1.91)²⁴. Canagliflozin administrations also revealed a significantly reduction in HbA1c levels, blood pressure and body weight²⁴.

Both EMPA-REG and CANVAS showed that SGLT2i reduced progression of albuminuria, which can be explained based on the effects of SGLT2i on tubuloglomerular feedback and the consequent decrease in intraglomerular pressure¹⁶. Microalbuminuria is an important risk factor for progression and morbidity of renal diseases and reductions in proteinuria by these agents can be a partial explanation for the observed clinical effects¹⁶. The DECLARE-TIMI 58 trial studied the consequences of dapagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in a group of 17 160 patients with T2D who had or were at risk for cardiovascular disease¹⁰. In this trial, pre-specified secondary composite and renal specific endpoints were examined. The renal composite of $\geq 40\%$ reduction in eGFR to a value < 60 mL/min/1.73m², new ESRD or death from renal or cardiovascular causes was defined as a secondary efficacy outcome and occurred in 4.3 vs 5.6% patients (HR 0.76, 95% CI 0.67-0.87). As it had already been identified in EMPA-REG Outcome, despite an initial marked decline in the SGLT2i group, after 6 months this was significantly slower compared to placebo with a 46% reduction in the sustained decline of eGFR in dapagliflozin group, effect presumably explained by preservation of

glomerular integrity⁵. It was also observed that the beneficial effects were independent of the baseline eGFR or albuminuria, but since only 7.4% had an eGFR<60 mL/min/1.73m² it is not possible to assess the lower limit of assured efficacy²⁵. Beneficial effects were consistently seen in various subgroups that were pre-specified at the beginning of the trial and are robust enough to be considered consistent with the view that SGLT2i may be an effective way to delay DKD progression²⁶.

Overall, in a meta-analysis including data from the three studies, SGLT2i were shown to reduce the composite of worsening renal function, end-stage renal disease or death from renal causes by 45% (HR 0.55, 95%CI 0.48–0.64)¹⁹.

Although these renal benefits seemed very significant, they were secondary outcomes in trials mainly designed to assess cardiovascular benefit. Thus, dedicated kidney outcome trials were considered essential before SGLT2i could be adopted as therapy to forestall the progression of diabetic nephropathy⁴.

Along these lines, the recently published CREDENCE study was specifically designed to assess renal outcomes¹⁰ in 4401 high risk patients with T2D, DKD and an eGFR of 30 to <90 mL/min/1.73m² and comparing efficacy and safety of canagliflozin versus placebo¹⁹. At the beginning, this trial had a projected duration of about 5,5 years but it was interrupted after a follow-up of 2.6 years based on achieve of pre-specified criteria for the primary composite endpoint, showing a remarkable beneficial effect¹³. In fact, the renal-specific composite of ESRD (need for dialysis minimum 30 days, kidney transplantation or an estimated GFR<15 mL/min/1.73m² for at least 30 days), a doubling of the SCr level or death from renal causes showed a 34% lower risk in the canagliflozin group (HR 0.66, 95% CI 0.53-0.81) and the relative risk of end-stage kidney disease was lower in the same group by 32% (HR 0.68, 95% CI 0.54-0.86)¹⁰. These beneficial effects were consistent across all individual renal components, including the doubling of the serum creatinine

level (HR 0.60, 95% CI, 0.48-0.76) and the exploratory outcome of RRT or renal death (HR 0.72, 95% CI 0.54-0.97), except for the individual component renal death, which occurred in few patients¹⁰. Additionally, despite the promising beneficial effect found in all estimated glomerular filtration rates (eGFRs) studied, they seemed to be less effective in those with more advanced kidney disease at the onset. The fact that the main mechanism of action is dependent on the filtered glucose that in its turn depends on GFR may justify this finding¹⁶. Thus, in DKD patients where a lower number of functioning nephrons is expected, there can be a predictable lower reduction in glucose levels and a lower decrease in glomerular hyperfiltration, leading to a lower SGLT2i efficacy¹⁶.

Of note, the small proportion of patients with chronic kidney disease and reaching ESRD in all these trials, highlighted the need for dedicated outcome trials to assess the efficacy and safety of these agents in patients with established CKD. Moreover, the scientific community is currently trying to assess if the benefits identified can be extended to patients without T2D or without cardiovascular disease in trials such as DAPA-CKD (The Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in CKD) and EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin)^{4, 19}.

Table 1. Summary of renal outcomes in major controlled randomized trials with SGLT2 inhibitors. ^{3, 19}

Pharmacological class				
SGLT2 INHIBITORS				
Trial	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE-TIMI 58	CREDENCE
Antidiabetic agent studied	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Canagliflozin
Type of study	Double-blind, Randomized controlled trial	Double-blind, Randomized controlled trial	Double-blind, Randomized controlled trial	Double-blind, Randomized controlled trial
Type of individuals	Type 2 DM with established cardiovascular disease	Type 2 DM with high cardiovascular risk	Type 2 DM with risk factors for or established cardiovascular disease	Type 2 DM with chronic kidney disease
Kidney function inclusion criteria	eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m ²	eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m ²	eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m ²	eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m ²
N (active vs placebo)	4687 vs. 2333	5795 vs. 4347	8582 vs. 8578	2202 vs. 2199
Median follow-up years	3.1	2.4	4.2	2.6
Renal composite endpoint	Progression to macroalbuminuria, doubling of SCr, initiation of RRT or death due to renal cause	40% decrease in eGFR, need for RRT or death from renal causes	$\geq 40\%$ reduction in eGFR to <60 mL/min/1.73m ² , ESRD or death from renal or cardiovascular causes	Doubling of the SCr, ESRD or renal or cardiovascular death
Main renal outcomes; hazard ratio (95% CI)	Renal Composite: HR 0.61, 95% CI 0.53-0.70 Doubling of SCr and eGFR ≤ 45 mL/min/1.73m ² : HR 0.56, 95% CI 0.39-0.79 Need for RRT: HR 0.45, 95% CI 0.21-0.97 New onset of persistent macroalbuminuria. HR 0.62, 95% CI 0.54-0.72	Renal Composite: HR 0.60, 95% CI 0.47-0.77 Doubling of SCr: HR 0.50, 95% CI 0.30-0.84 Progression of albuminuria: HR 0.71, 95% 0.67-0.79 ESRD: HR 0.77, 95% CI 0.30-1.97 Ad hoc: Doubling of SCr, ESRD or death due to renal causes: HR 0.53, 95% CI 0.33-0.84	Renal Composite: HR 0.76, 95% CI 0.67-0.87 Ad hoc: $\geq 40\%$ decrease in eGFR <60 mL/min/1.73m ² , ESRD or death from renal causes: HR 0.53, 95% CI 0.43-0.66	Renal Composite: HR 0.66, 95% CI 0.59-0.82 Doubling of SCr: HR 0.60, 95% CI 0.48-0.76 ESRD: HR 0.68, 95% CI 0.54-0.86 Need for RRT or renal death: HR 0.72, 95% CI 0.54-0.97

CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; HR, hazard ratio; ESRD, end-stage renal disease; eGFR, estimated glomerular filtration; RRT, renal replacement therapy; SCr, serum creatinine.

Adverse Effects

Nevertheless, even though SGLT2i have demonstrated great promise for diabetic kidney disease progression, they may be associated with adverse effects that should not be overlooked, requiring an individual benefit-risk approach.

The most common side effect described is vulvovaginal infections in women, associated to increased glucosuria, mainly by *Candida* specimens¹⁹. To corroborate this, in meta-analysis of trials, a higher rate of vulvovaginal candida infections were reported in SGLT2i groups compared to placebo (9.5% vs 2.6%)⁷. Additionally, in EMPA-REG OUTCOME, genital mycotic infections were noted in 10% versus 2.6% of women and 5% versus 1.5% of men with empagliflozin and placebo, respectively²⁷.

The rate of urinary tract infections does not appear to increase in trials such as EMPA-REG OUTCOME²¹. Although, some meta-analysis advocates a small increase in the risk of urinary tract infections (UTIs) (8.8% vs 6.1%), including cases of urosepsis, pyelonephritis and necrotizing fasciitis of the perineum⁷.

Some reports suggested an association between these agents and acute kidney injury (AKI) due to hypovolemia, decline in transglomerular pressure and medullary hypoxic injury²⁸. However, the cases were related to volume depletion status or use of concomitant drugs such as diuretic therapy or non-steroidal anti-inflammatory drugs. Moreover, in the EMPA-REG OUTCOME, AKI events were lower in empagliflozin group than in placebo group (5.25% versus 6.6%)²¹. Similar results were obtained in DECLARE-TIMI 58, with AKI risk of 1.5% in patients treated with dapagliflozin compared to 2% in placebo group¹⁹. Thus, it is imperative to determine if the reported AKI reflects a true structural kidney injury or a functional decrease in eGFR due to preexisting chronic kidney disease⁵.

Of note, bone fracture and lower-limb amputations arise as a potential adverse effect when some studies showed a higher incidence in patients treated with canagliflozin⁷. Canagliflozin is not likely to have a direct effect on the skeleton but alterations in bone mineral density and induced orthostatic hypotension resulting in consequent falls could be an explanation. However, neither EMPA-REG, CREDANCE or DECLARE-TIMI 58, neither a meta-analysis of these trials reported this harmful effect²⁸.

Diabetic ketoacidosis (DKA) has been reported as a rare but serious complication presumably related to SGLT2i ketogenic effects⁷ and exacerbated by other predisposing factors. In CANVAS and DECLARE-TIMI 58, DKA events were more frequent with canagliflozin (0.6 versus 0.3/1000 patient-years) and dapagliflozin (0.3% versus 0.1%) than with placebo, yet rare¹⁹.

Intravascular volume depletion caused by osmotic diuresis can be beneficial in patients with uncontrolled hypertension. However, in elderly individuals or in those taking loop diuretics, orthostatic hypotension, postural dizziness and dehydration may arise. This was observed in CANVAS, where volume depletion was more common in the canagliflozin vs placebo group (26 vs 18.5 events/1000 patient-years)²⁴.

Conclusion and future perspectives:

Diabetes is the leading cause of CKD, accounting for 30 to 50% of incident ESRD in the western world¹⁹. Until recently, SGLT2i were perceived only as glucose-lowering drugs. However, the recent evidence compiled in this essay strongly suggests the shift in the use of these therapies towards a greater focus on kidney outcomes, through the combination of a set of beneficial and synergistic effects.

Most of the trials done so far used SGLT2i in combination with RAS blockade, so a total understanding about the benefits of SGLT2i monotherapy in type 2 diabetic patients is still missing and should be an area of supplementary investigation. On the other hand, further dedicated renal outcome trials including non-diabetic patients with CKD are ongoing to explore the hypothesis of kidney protection in the absence of diabetes²⁹. Additionally, as the use of this pharmacological class is contraindicated if eGFR <30 mL/min/ 1.73 m², the scientific community expects the results of underway clinical trials in patients with lower eGFRs.

In conclusion, the evolution of these agents from an exclusively anti-hyperglycemia therapeutic to renal protective agents seems to suggest the combined therapy of SGLT2i with ACEi as the most likely standard-of-care to be routinely offered to individuals with T2D at risk of progressive kidney disease. Possible adverse effects should not be forgotten, and clinicians should be aware of the conditions that can predispose patients to harmful outcomes.

References

1. Organization, W. H. Global Report on Diabetes. <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/> (accessed December 2).
2. Weir, M. R., Renal effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Postgrad Med* 2019, 1-9.
3. Garcia-Carro, C.; Vergara, A.; Agraz, I.; Jacobs-Cacha, C.; Espinel, E.; Seron, D.; Soler, M. J., The New Era for Reno-Cardiovascular Treatment in Type 2 Diabetes. *J Clin Med* 2019, 8 (6).
4. Umanath, K.; Lewis, J. B., Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018, 71 (6), 884-895.
5. Scheen, A. J., Effects of glucose-lowering agents on surrogate endpoints and hard clinical renal outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2019, 45 (2), 110-121.
6. Cherney, D. Z. I.; Bakris, G. L., Novel therapies for diabetic kidney disease. *Kidney Int Suppl (2011)* 2018, 8 (1), 18-25.
7. DiSantis, A., Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. 2019.
8. Mima, A., Renal protection by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its underlying mechanisms in diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications* 2018, 32 (7), 720-725.
9. Kanda, E.; Nangaku, M., Are SGLT2 inhibitors a targeted treatment for diabetic kidney disease? *Kidney Int* 2019, 96 (1), 8-10.
10. Perkovic, V.; Jardine, M. J.; Neal, B.; Bompoint, S.; Heerspink, H. J. L.; Charytan, D. M.; Edwards, R.; Agarwal, R.; Bakris, G.; Bull, S.; Cannon, C. P.;

- Capuano, G.; Chu, P. L.; de Zeeuw, D.; Greene, T.; Levin, A.; Pollock, C.; Wheeler, D. C.; Yavin, Y.; Zhang, H.; Zinman, B.; Meininger, G.; Brenner, B. M.; Mahaffey, K. W., Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019, *380* (24), 2295-2306.
11. Vergara, A.; Jacobs-Cacha, C.; Soler, M. J., Sodium-glucose cotransporter inhibitors: beyond glycaemic control. *Clin Kidney J* 2019, *12* (3), 322-325.
 12. Satirapoj, B., Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors with Renoprotective Effects. *Kidney Dis (Basel)* 2017, *3* (1), 24-32.
 13. Alicic, R. Z.; Johnson, E. J.; Tuttle, K. R., SGLT2 Inhibition for the Prevention and Treatment of Diabetic Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis* 2018, *72* (2), 267-277.
 14. Kawanami, D.; Matoba, K.; Takeda, Y.; Nagai, Y.; Akamine, T.; Yokota, T.; Sango, K.; Utsunomiya, K., SGLT2 Inhibitors as a Therapeutic Option for Diabetic Nephropathy. *Int J Mol Sci* 2017, *18* (5).
 15. Nincevic, V.; Omanovic Kolaric, T.; Roguljic, H.; Kizivat, T.; Smolic, M.; Bilic Curcic, I., Renal Benefits of SGLT 2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Evidence Supporting a Paradigm Shift in the Medical Management of Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci* 2019, *20* (23).
 16. Lo, K. B.; Gul, F.; Ram, P.; Kluger, A. Y.; Tecson, K. M.; McCullough, P. A.; Rangaswami, J., The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med* 2020, *10* (1), 1-10.
 17. Vallon, V.; Thomson, S. C., Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017, *60* (2), 215-225.

18. Barutta, F.; Bernardi, S.; Gargiulo, G.; Durazzo, M.; Gruden, G., SGLT2 inhibition to address the unmet needs in diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2019, 35 (7), e3171.
19. Sarafidis, P.; Ferro, C. J.; Morales, E.; Ortiz, A.; Malyszko, J.; Hojs, R.; Khazim, K.; Ekart, R.; Valdivielso, J.; Fouque, D.; London, G. M.; Massy, Z.; Ruggenenti, P.; Porrini, E.; Wiecek, A.; Zoccali, C.; Mallamaci, F.; Hornum, M., SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2019, 34 (2), 208-230.
20. Cherney, D. Z.; Odutayo, A.; Aronson, R.; Ezekowitz, J.; Parker, J. D., Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition and Cardiorenal Protection: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019, 74 (20), 2511-2524.
21. Zinman, B.; Lachin, J. M.; Inzucchi, S. E., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016, 374 (11), 1094.
22. Wiviott, S. D.; Raz, I.; Bonaca, M. P.; Mosenzon, O.; Kato, E. T.; Cahn, A.; Silverman, M. G.; Zelniker, T. A.; Kuder, J. F.; Murphy, S. A.; Bhatt, D. L.; Leiter, L. A.; McGuire, D. K.; Wilding, J. P. H.; Ruff, C. T.; Gause-Nilsson, I. A. M.; Fredriksson, M.; Johansson, P. A.; Langkilde, A. M.; Sabatine, M. S., Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019, 380 (4), 347-357.
23. Neuen, B. L.; Young, T.; Heerspink, H. J. L.; Neal, B.; Perkovic, V.; Billot, L.; Mahaffey, K. W.; Charytan, D. M.; Wheeler, D. C.; Arnott, C.; Bompont, S.; Levin, A.; Jardine, M. J., SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019, 7 (11), 845-854.

24. Neal, B.; Perkovic, V.; Matthews, D. R., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017, 377 (21), 2099.
25. Fioretto, P.; Avogaro, A., Dapagliflozin: potential beneficial effects in the prevention and treatment of renal and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2017, 18 (5), 517-527.
26. Rajasekeran, H.; Reich, H. N.; Hladunewich, M. A.; Cattran, D.; Lovshin, J. A.; Lytvyn, Y.; Bjornstad, P.; Lai, V.; Tse, J.; Cham, L.; Majumder, S.; Bowskill, B. B.; Kabir, M. G.; Advani, S. L.; Gibson, I. W.; Sood, M. M.; Advani, A.; Cherney, D. Z. I., Dapagliflozin in focal segmental glomerulosclerosis: a combined human-rodent pilot study. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018, 314 (3), F412-f422.
27. Mende, C. W., Diabetes and kidney disease: the role of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) and SGLT-2 inhibitors in modifying disease outcomes. *Curr Med Res Opin* 2017, 33 (3), 541-551.
28. Lupsa, B. C.; Inzucchi, S. E., Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia* 2018, 61 (10), 2118-2125.
29. de Albuquerque Rocha, N.; Neeland, I. J.; McCullough, P. A.; Toto, R. D.; McGuire, D. K., Effects of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on the kidney. *Diab Vasc Dis Res* 2018, 15 (5), 375-386.

Agradecimientos

No final deste trabalho, gostaria de expressar o meu mais profundo agradecimento:

Ao Professor Ricardo Moraes Pereira Neto, pela orientação, pelo aconselhamento, disponibilidade e compreensão constante ao longo da realização deste trabalho. Obrigada por me mostrar como a empatia será sempre um dos fundamentais pilares das relações humanas.

Aos meus pais e irmãos, pela presença, apoio e amor incondicional.

Aos meus amigos, pelo companheirismo.

Obrigada!



Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2016, 30 dezembro 2016

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A Acta Médica Portuguesa não cobra quaisquer taxas

relativamente ao processamento ou à submissão de artigos.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa, em 2014, foi de aproximadamente de 20% dos mais de 700 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#online> Submissions.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International

Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final
4. Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho

As condições 1, 2, 3 e 4 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o "Formulário de Autoria" com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright* (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP_template-Declaracao-Responsabilidade-Autoral.doc).

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção "Agradecimentos".

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o carregamento na plataforma electrónica de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref. _____)

AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s)

Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc).

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá no prazo máximo de vinte dias, carregar na plataforma electrónica da Acta Médica Portuguesa uma versão revista do artigo, com as alterações inseridas destacadas com cor diferente, bem como um novo Documento Suplementar respondendo a todas as questões colocadas.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes

da primeira revisão.

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

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação

fast-track, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.

c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.

d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.

e) A identidade dos revisores é confidencial.

f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.

g) O editor-chefe tem total independência editorial.

h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.

i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.

j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.

k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.

l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.

m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o "AMA Manual of Style", 10th ed. e/ou "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, "Analisámos dados", e não "Os dados foram analisados". Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; "Os autores gostariam de agradecer". Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via "Submissão Online" da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão online terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo

b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)

c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho

d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito

e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

a) Título (sem autores)

b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria

deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Referências.

A linha de autoria deste tipo de artigos não deverá exceder quatro autores. Outros contributos poderão ser reconhecidos no final do texto, sob o parágrafo "Agradecimentos".

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma

experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 dpi de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

Quaisquer tabelas submetidas que sejam mais longas/largas do que duas páginas A4 serão publicadas como Apêndice ao artigo.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpi* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis.¹⁴”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço.⁵⁻⁹

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula.^{12,15,18}

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação;Volume: páginas.

nas.

1. Com menos de 6 autores

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

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1.CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>.