



## ***PREVALÊNCIA DE SINTOMAS DE INFECÇÃO UROGENITAL EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM USO DE INIBIDORES DE SGLT-2.***

**Thiago Moreth da Silva Barbosa<sup>1</sup>, Maria Roseneide dos Santos Torres<sup>2</sup>**

### **RESUMO**

Os inibidores de SGLT-2 são uma classe de antidiabéticos que diminuem a glicemia através do bloqueio da reabsorção da glicose e aumento de glicosúria, atuando ainda na redução de risco cardiovascular, promovendo renoproteção e perda de peso. Porém, essas drogas aumentam o risco de infecções geniturinárias, uma vez que um ambiente hiperglicêmico é apropriado para colonização de microrganismos patogênicos. Destarte, objetiva-se avaliar a prevalência de sintomas e sinais de infecção urogenital quando do uso dessas medicações dentre os pacientes atendidos no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro da cidade de Campina Grande – Paraíba, por meio da aplicação de questionário semiestruturado. Não foi possível estabelecer correlação significativa entre os dados da literatura com aqueles encontrados na pesquisa, fato este que pode ser atribuído à reduzida população amostral.

**Palavras-chave:** SGLT-2, urogenital, diabetes.

---

<sup>1</sup>Graduando em Medicina, Unidade Acadêmica de Medicina, UFCG, Campina Grande, PB, e-mail: thiago-moreth@hotmail.com

<sup>2</sup>Graduada em Medicina, UFCG, Doutora, Unidade Acadêmica de Medicina, UFCG, Campina Grande, PB, e-mail: rosetorres.maria@gmail.com

***PREVALÊNCIA DE SINTOMAS DE INFECÇÃO UROGENITAL EM PACIENTES  
COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM USO DE INIBIDORES DE SGLT-2.***

**ABSTRACT**

SGLT-2 inhibitors are a class of antidiabetics that lower glycemia by blocking glucose reabsorption and increased glycosuria, while also acting to reduce cardiovascular risk, renoprotective effect, and weight loss. These drugs increase the risk of genitourinary infections, since a hyperglycemic environment is appropriate for colonization of microorganisms with pathogenicity. Thus, it is expected to evaluate the prevalence of symptoms and signs of urogenital infection when using these medications among patients seen at the outpatient clinic endocrinology of the University Hospital Alcides Carneiro of the city of Campina Grande - Paraíba, through the application of a semistructured questionnaire. It was not possible to establish a significant correlation between the data of the literature and those found in the research, a fact that can be attributed to the low patient catch reached.

**Keywords:** SGLT-2, urogenital, diabetes.

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica. Nos últimos anos o número de indivíduos mais jovens com a doença tem aumentado, devido à elevação da prevalência de fatores de risco, em especial a obesidade. Nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2, dieta e exercícios são importantes para redução de peso e reversão da insensibilidade à insulina, assim como o uso de medicamentos, para aumentar a sensibilidade ao hormônio ou estimular sua produção pelo pâncreas. Contudo, às vezes, faz-se necessário o emprego de insulina exógena para controle da glicemia (HALL, 2011).

A glicose é transportada ativamente, junto ao sódio, do lúmen renal às células tubulares essencialmente por duas proteínas transmembranas, SGLT-1 e SGLT-2 (cotransportadores sódio-glicose tipos 1 e 2, respectivamente). O SGLT-2 é encontrado nos segmentos S1 e S2 (o primeiro compreende os dois terços iniciais da parte convoluta, enquanto o segundo compreende o terço distal desta parte e a porção inicial da parte reta) dos túbulos proximais renais e é responsável pela reabsorção de quase noventa por cento da carga de glicose filtrada (CERSOSIMO, 2014; THOMAS, 2014).

Os inibidores de SGLT-2 são uma classe de antidiabéticos que diminuem a glicemia através do bloqueio da reabsorção da glicose nesses transportadores (CHINO, 2014). O TmG (limiar renal normal) corresponde a uma concentração de glicose no plasma venoso de cerca de 180 mg/dl. Excedido este valor, a capacidade dos SGLTs é saturada e ocorre glicosúria. A hiperglicemia crônica provoca aumento do TmG (CERSOSIMO, 2014; THOMAS, 2014). Existem três inibidores de SGLT-2 disponíveis atualmente no Brasil, que são canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina.

Infecções geniturinárias são mais comuns em mulheres na pré-menopausa. Outros fatores para desenvolvê-las são idade maior do que sessenta e cinco anos e infecções prévias de repetição (ROSENSTOCK, 2014; HALIMI, 2014). Os inibidores de SGLT-2 aumentam o risco dessas infecções, uma vez que um ambiente hiperglicêmico é apropriado para colonização de microrganismos com patogenicidade.

As ITUs (infecções do trato urinário) inferior, por sua vez, como cistites, uretrites e prostatites, são de ocorrência muito comum na prática diária, com elevada

incidência em mulheres de todas as idades, e nos extremos da vida nos homens. Dentre as principais características clínicas das ITUs baixas, estão a disúria, a polaciúria, a urgência, a noctúria e a dor suprapúbica (PORTO, 2014; LOPES, 2005).

Candidíase vulvovaginal é uma infecção da vulva e da vagina, causada pelas várias espécies de *Candida*, fungos comensais das mucosas vaginal e digestiva, que podem tornar-se patogênicos, sob determinadas condições que alteram o ambiente vaginal. Ela se caracteriza clinicamente pela ocorrência de prurido vulvar intenso, leucorreia, dispareunia, disúria, edema e eritema vulvovaginal. Em alguns casos, é possível observar a presença de lesões satélites vulvares, como escoriações (HOLANDA, 2007).

Alguns fatores de risco para a candidíase vulvovaginal são a presença de ciclos menstruais regulares, gravidez, uso de contraceptivos orais de altas doses, terapia de reposição hormonal, diabetes mellitus, infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana), uso de antibióticos sistêmicos ou tópicos, hábitos de higiene inadequados, uso de roupas íntimas justas e/ou sintéticas (determinando pouca aeração nos órgãos genitais e aumentando a umidade) (PEIXOTO, 2014).

A balanite se caracteriza pela inflamação da glândula. Quando acomete o prepúcio simultaneamente (maioria dos casos) o quadro se denomina balanopostite. A causa infecciosa é a mais frequente em nosso meio e, destas, a infecção fúngica é a mais prevalente, representando até 35% dos casos. A queixa principal se baseia no trinômio: prurido, eritema e ardor na região da glândula. Disúria distal e sintomas sistêmicos, como febre baixa e mal estar, não são comuns, mas podem estarem presentes. Outros sintomas urinários e uretrorragia geralmente não estão associados (COHEN, 2016).

Segundo estudo de Lisboa *et al.*, diabetes mellitus é a principal comorbidade associada às balanopostites, e esteve presente em 76% dos casos confirmados microbiologicamente. Outros fatores de risco são: obesidade, idade acima de quarenta anos, promiscuidade sexual, ausência de circuncisão, imunossupressão, uso prévio de antibiótico (COHEN, 2016).

O diabetes mellitus tipo 2 corresponde à maioria dos casos de diabetes mellitus, entre 90-95%. Configura-se como uma doença crônica e como um problema de saúde pública (HALL, 2011). Em 2015, estimou-se 14,3 milhões de

diabéticos no Brasil (9,4% da população nacional), com projeções de 23,2 milhões de doentes para 2040 (IDF, 2015).

Os inibidores de SGLT-2 são medicamentos relativamente recentes no arsenal terapêutico da doença, e cujo uso vem crescendo significativamente devido à eficácia no controle glicêmico e a outros efeitos benéficos associados, como redução de risco cardiovascular, efeito renoprotetor e perda de peso (THOMAS, 2014; WANNER, 2016).

Efeitos adversos, como infecções do trato geniturinário são conhecidos e esperados, devido ao seu mecanismo de ação, e por isso os pacientes devem ser alertados para a possibilidade da sua ocorrência no momento da prescrição. Destarte, torna-se relevante e justificável a execução deste projeto de pesquisa, a fim de verificar a prevalência de pacientes em uso desses medicamentos que apresentem sinais clínicos indicativos dessas infecções, de maneira a contribuir para o melhor manejo terapêutico desses pacientes e fomentar o conhecimento científico sobre os efeitos dessas drogas.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de uma pesquisa de abordagem quantitativa, de caráter observacional descritivo, desenvolvida entre os meses de agosto de 2017 a julho de 2018 na Unidade de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), localizado na cidade de Campina Grande-PB. Participaram do estudo indivíduos com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, em uso de algum inibidor de SGLT-2 ou que o começaram a partir da captação da referente pesquisa, atendidos nos ambulatórios de Endocrinologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), previamente agendados, no período de agosto de 2017 a julho de 2018. Foi permitida a participação de pacientes com idade a partir dos dezoito anos. A amostra, portanto, foi do tipo não probabilística, ou de conveniência, na qual foi utilizado um roteiro de entrevista, elaborado previamente, com questões abertas e fechadas, no total de vinte e seis, com nova aplicação deste após um mês, ao paciente retornar ao ambulatório, para verificação de presença ou não de sintomas de infecção geniturinária.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

A amostra foi composta por oito participantes. Dentre os entrevistados, 87,5% eram mulheres. Analisando-se a escolaridade, 62,5% tinham o ensino médio completo. A renda mensal prevalente foi a de 1 salário mínimo ou menos (75%). Em relação ao tabagismo, não houve relato de uso atual ou pregresso. Sobre a ingestão de bebida alcoólica, nenhum afirmou hábito de consumo.

No tocante à obesidade, 87,5% se encontrava na classificação de obesidade grau III. Já em relação às doenças associadas ao diabetes mellitus tipo 2, a mais encontrada foi a hipertensão arterial sistêmica (75%), sendo a losartana a droga mais usada previamente por esses pacientes (62,5%).

Dentre os principais sintomas que podem nortear a suspeita clínica de uma ITU baixa, encontram-se a disúria (micção associada à sensação de dor, queimação ou desconforto), a urgência (necessidade súbita e imperiosa de urinar), a polaciúria (aumento da frequência miccional, com intervalo entre as micções inferior a duas horas e sem que haja concomitante aumento de volume urinário), a noctúria (necessidade de interrupção do sono para esvaziamento da bexiga) e a dor suprapúbica (a qual é sugestiva de cistite) (PORTO, 2014; LOPES, 2005).

A candidíase vulvovaginal se caracteriza clinicamente por prurido, dispareunia e pela eliminação de um corrimento vaginal em grumos, semelhante à nata de leite, branco, espesso e inodoro. Com frequência, a vulva e a vagina se encontram edemaciadas e hiperemiadas, algumas vezes acompanhadas de ardor ao urinar e sensação de queimação. As lesões podem se estender pelo períneo e regiões perianal e inguinal. Em casos típicos, nas paredes vaginais e no colo uterino aparecem pequenos pontos branco-amarelados. Os sintomas se intensificam no período pré-menstrual, quando a acidez vaginal aumenta (PEIXOTO, 2014).

A balanopostite, por sua vez, pode ser assintomática, com apenas uma leve coceira, ou sintomática, iniciando-se com vesículas no pênis que evoluem, nos casos intensos, gerando placas pseudomembranosas, eritema generalizado, intenso prurido, dor, fissuras, erosões, pústulas superficiais na glândula e no sulco balanoprepucial. As lesões podem se estender ao escroto e às pregas da pele, com presença de prurido, e, em alguns casos, causar uma uretrite transitória (PEIXOTO, 2014).

O inibidor de SGLT-2 mais prescrito na vigente pesquisa foi a associação de dapaglifozina (10 mg) com cloridrato de metformina (1000 mg), em 75% dos casos, sendo a dapaglifozina (10 mg) prescrita nos dois casos restantes.

Em alguns pacientes foi observado que houve sinais clínicos de ITU baixa. Todavia, esses resultados já haviam sido observados antes, na consulta inicial e se mantiveram na consulta de retorno para avaliação de resposta à medicação (um mês depois), sem relato de piora clínica, portanto, com o uso da medicação. Dentre eles, destacaram-se polaciúria (25%), urgência miccional (37,5%) e noctúria (50%).

Encontrou-se, porém, em uma paciente (12,5%), relato prévio de prurido vulvovaginal, o qual fora referido como presente previamente, o qual foi intensificado após o mês de uso da associação de dapaglifozina com metformina. Entretanto, não foi relatado por essa outro sintoma contemplativo de infecção genital, como leucorreia, dispareunia, disúria, edema e eritema vulvovaginal.

Cersosimo et al. (2014) analisaram mais de dez mil pacientes diabéticos tipo 2, em uso, durante pelo menos dois anos, de algum inibidor de SGLT-2, e constataram que ocorre aumento de infecções geniturinárias após adesão a tais drogas, sendo a grande maioria resolvida com tratamento convencional. A maior parte delas foi limitada ao trato urinário inferior e foram relatadas entre 8-13% dos pacientes, contra 3-8% dos grupos placebo. De forma semelhante, as infecções genitais foram observadas entre 12-15%, contra uma incidência não superior a 5% no grupo placebo.

Embora tenha sido encontrada uma paciente (12,5%) com prurido vulvovaginal, o qual é descrito da literatura como indicativo de infecção genital, após uso de inibidor de SGLT-2, esta queixa já havia sido relatada previamente, havendo relato a posteriori apenas de intensificação do sintoma, sem outros contemplativos.

Nyirjesy et al. (2012) avaliaram 451 mulheres com diabetes tipo 2 e falha no controle glicêmico, separando em grupos placebo, canaglifozina 50, 100, 200, 300 mg, ou 300 mg duas vezes por dia, e sitagliptina. Após doze semanas, houve aumento de 14% no grupo placebo/sitagliptina e de 31% no grupo da canaglifozina em culturas positivas para *Candida*, principalmente *C. albicans* e *C. glabrata*, porém a última esteve menos associada a vulvovaginites sintomáticas. De forma semelhante, *C. albicans* foi a espécie isolada com maior frequência nos casos de balanopostites por Barbedo et al. (2010). *Candida Albicans* foi citada por Strabelli et al. (2001) como a espécie mais frequentemente isolada em infecções urinárias por fungo, seguida de *C. glabrata*.

Os inibidores do SGLT-2 reduzem a glicemia e aumentam a glicosúria, elevando as taxas de infecções geniturinárias. Ocorrência de candidíase em

diabéticos está relacionada ao fato de leveduras prosperarem em um ambiente hiperglicêmico. A hiperglicemia prejudica aspectos da defesa do hospedeiro e aumenta a virulência do agente infeccioso. A *C. albicans* produz uma proteína glicose-induzível, que é estrutural e funcionalmente semelhante a um receptor de CD11b/CD18 do complemento. Ela medeia a adesão da levedura ao epitélio vaginal e interrompe a fagocitose por parte do hospedeiro. Esses dados foram obtidos por meio de um estudo in vitro utilizando células colhidas a partir de um grupo de 347 mulheres com diabetes (GEERLINGS, 2014).

Ademais, como falha imunológica, constatou-se a diminuição da morte de *C. albicans* por neutrófilos quando na presença de hiperglicemia. Quimioluminescência dependente de lucigenina (QL luc) evidenciou um aumento da atividade de aldolase redutase (converte glicose em sorbitol), com conseqüente acúmulo de sorbitol nos neutrófilos. Como a morte oxidativa e a produção de sorbitol, são ambas dependentes de NADPH, essa competição é responsável pela inibição da morte desse microrganismo mediada por neutrófilos, em pacientes com diabetes (GEERLINGS, 2014).

Em ensaio clínico comparando canaglifozina (100 e 300 mg) com glicemipirida, 3% do grupo em uso de canaglifozina (sem diferença entre as doses) referiu polaciúria, contra menos de 1% no outro grupo. Foi ainda observado um ligeiro aumento no número de infecções no trato urinário nos indivíduos que usaram o inibidor de SGLT-2 (6% contra 5%) (CEFALU, 2013).

Geerlings et al. (2014) realizaram uma pesquisa para identificar estudos relevantes no Medline (1990-2012) usando os termos type 2 diabetes, infections, urinary, vaginitis, balanitis and bacteriuria. Identificaram cinquenta e duas referências, as quais avaliaram infecções do trato geniturinário em pessoas diabéticas em uso de inibidores de SGLT-2. Observou-se aumento, em vinte e quatro semanas, do índice de ITUs, comparando-se o uso de dapaglifozina (5 e 10 mg) com placebo – os resultados foram, respectivamente, 5,7% e 4,3%, contra 3,7% do grupo placebo –, e do índice de infecções genitais – os resultados foram, respectivamente, 5,7% e 4,8%, contra 0,9% do grupo placebo –. Ademais, verificou-se aumento, em 52 semanas, do índice de infecções micóticas genitais quando comparados os grupos canaglifozina 300 mg versus sitagliptina 100 mg – os resultados foram, em porcentagem, respectivamente, 9,2 em homens e 15,3 em mulheres, versus 0,5 em homens e 4,3 em mulheres no grupo da sitagliptina –,



enquanto o índice de ITUs foi ligeiramente maior no grupo da sitagliptina (5,6% contra 4,0%); na comparação canaglifozina (100 e 300 mg) versus glimeperida, houve discreto aumento das ITUs no grupo da canaglifozina – 6% contra 5% – e aumento significativo das infecções genitais – os resultados foram 7% em homens e 11% em mulheres (canaglifozina 100 mg), 8% em homens e 14% em mulheres (canaglifozina 300 mg), contra 1% em homens e 2% em mulheres no grupo da glimeperida. Já em relação à empaglifozina, em 12 semanas, constatou-se índices similares de ITUs (4,0%) na comparação com sitagliptina (4,2%), em relação a 2,8% do grupo placebo; quanto às infecções genitais, os resultados foram, respectivamente, de 4,0% e 2,8%, não havendo relato no grupo placebo (GERLINGS, 2014).

## **CONCLUSÃO**

Apesar das inúmeras evidências disponíveis de que as infecções urogenitais são prevalentes quando do uso de um inibidor de SGLT-2, não foram observados casos clássicos correspondentes, após um mês de utilização de alguma droga pertencente a essa classe, ao longo desta pesquisa. Isso foi decorrente da dificuldade para recrutamento, devido ao baixo poder aquisitivo dos pacientes e ao fato dessas drogas serem de alto custo e não serem dispensadas gratuitamente pelo serviço público, ficando essa opção mais reservada para os casos de falha terapêutica no uso das drogas convencionais disponibilizadas usualmente, como a metformina, para aqueles pacientes de difícil controle, perfil este que não foi prevalente no local de realização da referente pesquisa.

## **AGRADECIMENTOS**

À Profa. Dra. Maria Roseneide dos Santos Torres, pelo apoio na elaboração deste trabalho, bem como à UFCG e ao PIVIC/UFCG, pela oportunidade de realizar a referida pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. CEFALU, W. T. *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double blind, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, v. 382, n. 9896, p. 941-950, 2013;
2. CERSOSIMO, E.; SOLIS-HERRERA, C.; TRIPPLIT, C. Inhibition of renal glucose reabsorption as a novel treatment for diabetes patients. *J. Bras. Nefrol.*, v. 36, n. 1, 2014;
3. COHEN, D. J. Balanopostites. *Urologia essencial*, v. 6, n. 1, 2016;
4. GEERLINGS, S. *et al.* Genital and urinary tract infections in diabetes: Impact of pharmacologically induced glucosuria. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, v. 103, n. 3, 2014;
5. HALIMI, S.; VERGES, B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes & metabolism*, v. 40, n. 6, p. S28-S34, 2014;
6. HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011;
7. HOLANDA, A. A. R. *et al.* Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 29, n. 1, 2007;
8. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *Atlas do diabetes 2015*. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/atlas-idf-2015.pdf>;
9. LOPES, H. V.; TAVARES, W. Diagnóstico das infecções do trato urinário. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v. 51, n. 6, 2005.
10. NYIRJESY, P. *et al.* Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Current medical research and opinion*, v. 28, n. 7, p. 1173-1178, 2012;
11. PEIXOTO, J. V. *et al.* Candidíase – uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 8, n. 2, p. 75-82, 2014;
12. PORTO, C. C. *Semiologia Médica*. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014;
13. ROSENSTOCK, J. *et al.* Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes care*, v. 37, n. 7, p. 1815-1823, 2014;
14. STRABELLI, T. M. V. Infecção urinária hospitalar por leveduras do gênero *Candida*. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v. 47, n. 3, 2001;
15. THOMAS, M. C. *et al.* Beyond glycosuria: exploring the intrarenal effects of SGLT-2 inhibition in diabetes. *Diabetes & Metabolism*, v. 40, 2014;
16. WANNER, M. D. C. *et al.* Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, v. 375, p. 323-334, jun. 2016.