



EFEITOS DOS INIBIDORES DE SGLT-2 SOBRE O SISTEMA GENTURINÁRIO: UMA REVISÃO

Thiago Moreth da Silva Barbosa; Euthalia de Lemos Vilela Quirino; Ana Carolina Montenegro Vieira da Silva; Maria Roseneide dos Santos Torres

Universidade Federal de Campina Grande, thiago-moreth@hotmail.com; Universidade Federal de Campina Grande, euthalialemos@gmail.com; Universidade Federal da Paraíba, lolmontenegro@gmail.com; Universidade Federal de Campina Grande, rosetorres.maria@gmail.com

Resumo: Os inibidores de SGLT-2 são uma classe de antidiabéticos que diminuem a glicemia através do bloqueio da reabsorção da glicose, promovendo, assim, glicosúria. Tendo em vista que eles são relativamente recentes no arsenal terapêutico do diabetes mellitus tipo 2 e que seu uso tem crescido, devido a outros efeitos benéficos, como redução de risco cardiovascular, este trabalho objetiva fazer uma revisão de literatura acerca dos possíveis efeitos colaterais no sistema geniturinário que esses medicamentos podem provocar. Os descritores utilizados para a busca de artigos foram *Urogenital System and Sodium-Glucose Transporter 2/antagonists and inhibitors and Adverse effects*. A pesquisa foi feita a partir das bases de dados da *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, via PubMed. Foram obtidos quarenta resultados, dos quais oito foram selecionados. Outros três artigos foram selecionados através de busca ativa. Observou-se pelos dados coletados que os estudos atestam que os inibidores de SGLT-2 aumentam as taxas de infecções geniturinárias, como esperado, pelo seu mecanismo de ação, e que conferem importante efeito renoprotetor. São necessários mais estudos acerca dos efeitos benéficos e maléficos dessas drogas, que contribuam para a escolha da terapêutica adequada ao paciente diabético. Todavia, já é sabido sua importante função no controle da doença e até mesmo na diminuição da mortalidade.

Palavras-chave: diabetes, inibidores de SGLT-2, infecções geniturinárias, renoproteção.

INTRODUÇÃO

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 da parte convoluta 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: canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina.

Tendo em vista que esses medicamentos são relativamente recentes no arsenal terapêutico do DM2 (diabetes mellitus tipo 2) e que seu uso vem crescendo significativamente devido a outros efeitos benéficos, como redução de risco cardiovascular, este trabalho objetiva fazer uma revisão de literatura acerca dos possíveis efeitos colaterais no sistema geniturinário que os inibidores de SGLT-2 podem provocar.

METODOLOGIA

A revisão foi realizada a partir das bases de dados da *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, via PubMed, utilizando-se os descritores *Urogenital System and Sodium-Glucose Transporter 2/antagonists and inhibitors and Adverse effects*. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos e revisões de literatura originais publicados na língua inglesa entre os anos de 2006 e 2016, disponíveis integralmente na base de dados. Foram obtidos quarenta artigos, dos quais oito foram selecionados com base no título e resumo, e os demais foram excluídos por não atenderem à proposta. Outros três artigos utilizados (CERSOSIMO, 2014; GEERLINGS, 2014; e WANNER, 2016) foram selecionados através de busca ativa.

RESULTADOS

Ocorre aumento de infecções geniturinárias após uso de inibidores de SGLT-2, a grande maioria resolvida com tratamento convencional. Quase todas foram limitadas ao trato urinário inferior e foram relatadas entre 8-13% dos participantes, contra 3-8% do grupo placebo. De igual modo, as infecções genitais foram observadas entre 12-15%, contra uma incidência não superior a 5% com o placebo (CERSOSIMO, 2014). Em ensaio clínico comparando canagliflozina com glicemipirida, 3% do grupo em uso de canagliflozina referiu poliúria, contra menos de 1% no outro. Quanto à polaciúria, os resultados foram semelhantes (CEFALU, 2013).

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. Não se encontrou relação direta do surgimento de infecção com dose ou proporção da glicosúria (ROSENSTOCK, 2014; HALIMI, 2014).

Nyirjesy *et al.* (2012) avaliaram 451 mulheres com DM2 e falha no controle glicêmico, e separaram em grupo placebo, canagliflozina 50, 100, 200, 300 mg, ou 300 mg duas vezes por dia, e sitagliptina. Após 12 semanas, houve aumento de 14% no grupo placebo/sitagliptina e de 31% no grupo da canagliflozina em culturas positivas para *Candida*, principalmente *C. albicans* e *C. glabrata*, porém a última esteve menos associada a vulvovaginites sintomáticas.



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 52 referências, as quais avaliaram infecções do trato geniturinário em pessoas diabéticas em uso de inibidores de SGLT-2. Observou-se aumento, em 24 semanas, do índice de ITUs (infecções do trato urinário), 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 glibenclamide, 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 glibenclamide. 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.

Chino *et al.* (2014) avaliaram, em um estudo de dose única, 57 homens japoneses, com idades entre vinte e trinta e nove anos, sem quaisquer comorbidades significativas. Foram designados aleatoriamente os grupos de tratamento placebo, e 1, 3, 5, 9, 15 ou 25 mg de luseoglifozina (ainda não disponível no Brasil). Foi observado incremento, a partir de valores basais, na uricosúria (entre 33-46%), bem como diminuição do nível sérico de ácido úrico, entre 8-25%, após uma única administração de luseoglifozina (1-25 mg).

De acordo com Abdul-Ghani *et al.* (2015), pesquisas com dapaglifozina, canaglifozina e empaglifozina demonstraram que a inibição de SGLT-2 não teve efeito deletério na função renal. Apesar de uma pequena redução na TFG (taxa de filtração glomerular) verificada em alguns estudos, ela tendia a voltar aos valores basais com o tempo, em caso de interrupção. Com uma TFG de 60-90 ml/min, a glicosúria induzida pela dapaglifozina foi reduzida em 40%, enquanto que a HbA1c diminuiu apenas 22%. Em indivíduos com diminuição moderada da função renal (TFG 30-59 ml/min), a glicosúria produzida por inibidores de SGLT-2 é reduzida



em 80%, bem como diminuição da glicemia de jejum e de HbA1c é bastante modesta (4 mg/dl e 0,11%, respectivamente).

Thomas *et al.* (2014) concluíram que esses medicamentos possuem efeitos renoprotetores diretos e indiretos. Como efeitos indiretos, têm-se controle pressórico e de peso, controle glicêmico, aumento da sensibilidade e diminuição dos níveis de insulina e redução dos níveis séricos de ácido úrico. Como efeitos renoprotetores diretos, têm-se diminuição da hiperfiltração e da hipertrofia e hiperplasia tubular renal em pacientes com nefropatia incipiente e diminuição da tubulotoxicidade da glicose. Ademais, independente do controle pressórico ou glicêmico, há estudos comprovando diminuição significativa da albuminúria. Desconhece-se, todavia, efeitos diretos sobre lesão renal, inflamação ou fibrose.

Wanner *et al.* (2016), em um estudo comparando o uso diário de empaglifozina (10 mg ou 25 mg, mas sem diferença de resultados entre as doses) versus placebo, observaram redução de 39% do risco relativo de incidência ou agravamento de nefropatia quando em comparação com o grupo placebo. Em relação à progressão da microalbuminúria, a redução foi de 38%, em relação à necessidade de início de terapia de substituição renal, a diminuição foi de 55%, e, quanto à duplicação do nível de creatinina sérica, a redução foi de 44%.

DISCUSSÃO

Embora reduzam a glicemia, os inibidores do SGLT-2 aumentam a glicosúria, elevando as taxas de infecções geniturinárias. Ocorrência de candidíase em diabéticos está atrelada ao fato de leveduras prosperarem em um ambiente hiperglicêmico. A hiperglicemia prejudica aspectos da defesa do hospedeiro e aumentam 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 mediada por neutrófilos em pacientes com diabetes (GEERLINGS, 2014).

Quanto ao efeito uricosúrico desses inibidores, é sabido que setenta por cento do ácido úrico é excretado pela urina, e, o restante, pelo trato gastrointestinal. Noventa por cento do



filtrado glomerular de ácido úrico é reabsorvido pelas células epiteliais dos túmulos proximais, principalmente através do URAT-1 (transportador de ácido úrico 1), e, eventualmente, através dos ânions orgânicos transportadores OAT-4 e OAT-10, sendo transportado para o sangue através do GLUT-9 isoforma 1 (CHINO, 2014).

O GLUT-9 é um facilitador do transporte de glicose localizado em fígado e túbulos proximais renais. O GLUT-9 isoforma 1 se localiza na membrana basolateral e é essencial para a reabsorção de ácido úrico, junto ao URAT-1. Já o GLUT-9 isoforma 2 se localiza na membrana apical, mas seu papel fisiológico é desconhecido. No entanto, a partir de cultivo *in vitro* de ovócitos de *Xenopus laevis* (rã-de-unhas-africana), contendo esse transportador, a hipótese desenvolvida foi de que ele é estimulado por D-glicose em concentrações superiores a 5 milimolar (mM) a ter um efeito uricosúrico, ao invés de reabsortivo. Isso explica o aumento na excreção e a diminuição sérica observados, tanto quando do uso dos inibidores de SGLT-2, como nos pacientes com DM2 em si (CHINO, 2014). Os níveis séricos elevados de ácido úrico podem estar relacionados a lesões microvasculares, especialmente nos rins, podendo sua diminuição ter efeito renoprotetor (THOMAS, 2014).

A capacidade dos inibidores de SGLT-2 para diminuir a concentração plasmática de glicose está fortemente relacionada com a TFG. Com o declínio desta, a carga de filtração da glicose é reduzida, portanto a glicosúria é menor (ABDUL-GHANI, 2015). Porém, alguns pesquisadores avaliaram que, mesmo em pacientes com doença renal estágio 3 (TFG entre 30-50 ml/min/1,73 m²) ainda há benefícios em usar essa medicação (YALE, 2013).

Perda de sódio e glicose promovidas por essas drogas contribuem, respectivamente, para melhor manejo da hipertensão arterial, e para consequente diminuição de calorias, que porventura seriam depositadas na forma de gordura. Assim, existem benefícios para obesos e hipertensos. Hiperinsulinemia e resistência a esse hormônio estão relacionadas à progressão da doença microvascular renal, pela vasoatividade anormal, através da diminuição da síntese de óxido nítrico, por exemplo. Já o teor aumentado de glicose nos túbulos proximais se relaciona à maior exposição a citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento e mediadores pró-fibróticos. Esses fatores são passíveis de melhora com o uso dos inibidores (THOMAS, 2014).

A hiperfiltração glomerular acarreta hipertensão tubular nos rins. Os inibidores de SGLT-2 diminuem a reabsorção tubular proximal de sódio, aumentando, então, o aporte desse íon na mácula densa, o que desencadeia, por mecanismo de feedback tubuloglomerular, a diminuição da filtração e da pressão intraglomerular (WANNER, 2016).

CONCLUSÕES



Os inibidores de SGLT-2 têm eficácia comprovada, visto que causam diminuição das concentrações de glicose no plasma, têm potencial para induzir a perda de peso corporal (benefício para obesos), aumento da porcentagem de pacientes com HbA1c menor do que 7%, efeito renoprotetor e redução da pressão arterial (principalmente a sistólica) e do risco cardiovascular.

Efeitos adversos como infecções geniturinárias são conhecidos e esperados, e os pacientes devem ser alertados para a possibilidade da sua ocorrência no momento da prescrição e da boa resposta ao tratamento.

REFERÊNCIAS

1. ABDUL-GHANI, M. A. *et al.* Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*, v. 309, n. 11, p.F889–F900, 2015;
2. 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;
3. 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;
4. CHINO, Y.; *et al.* SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos.*, v. 35, n. 7, ago. 2014;
5. 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;
6. HALIMI, S.; VERGES, B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes & metabolism*, v. 40, n. 6, p. S28-S34, 2014;
7. 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;
8. 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;
9. THOMAS, M. C. *et al.* Beyond glycosuria: exploring the intrarenal effects of SGLT-2 inhibition in diabetes. *Diabetes & Metabolism*, v. 40, 2014;
10. 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;
11. YALE, J. F. *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes. Metab.*, v. 15, n. 5, p. 463-473, 2013.