

Infeções Urinárias em Doentes com Diabetes Mellitus Tipo 2 Tratados com Inibidores do SGLT2: Uma Revisão Baseada na Evidência

Urinary Tract Infections in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 Treated with SGLT2 Inhibitors: An Evidence-Based Review

Carlos Rocha-Castro^{1*}, Pedro Lopes Vaz², Carla Pereira Gomes³

*Autor Correspondente/Corresponding Author:

Carlos Rocha de Castro [crochadecastro@gmail.com]
Praça Cândido Costa Pires, piso 2, 4715-402 Braga, Portugal
ORCID iD: 0000-0001-9804-5853

RESUMO

INTRODUÇÃO: O mecanismo de ação dos inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) consiste no aumento da glicosúria. Existe evidência da associação entre a sua toma e a ocorrência de infeções genitais. Porém, a associação com infeções do trato urinário (ITU) não está bem estabelecida. Pretende-se analisar a evidência atual sobre a associação entre iSGLT2 em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e a ocorrência de ITU.

MÉTODOS: Pesquisadas normas de orientação clínica, meta-análises (MA), revisões sistemáticas e ensaios clínicos controlados e aleatorizados (ECCA) entre outubro de 2011 e outubro de 2021 na The National Institute for Health and Care Excellence, The Cochrane Library e PubMed. Utilizados os termos MeSH “urinary tract infection”, “sodium-glucose transporter 2 inhibitors” e “diabetes mellitus, type 2”. Para atribuição dos níveis de evidência (NE) foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy*, da American Academy of Family Physicians.

RESULTADOS: Dos 331 resultados identificados, 6 cumpriram os critérios de inclusão: 5 ECCA e 1 MA. Todos classificados com NE 2. A evidência da associação entre a toma de iSGLT2 e ITU foi apenas demonstrada, de forma estatisticamente significativa, na MA e relativamente à dapagliflozina na dosagem de 10 mg.

CONCLUSÃO: Os estudos apresentam resultados heterogêneos, inconsistentes e de qualidade moderada. Os iSGLT2 têm afirmado o seu lugar no tratamento de múltiplas patologias pelo que impera a realização de estudos dirigidos à ocorrência de efeitos adversos como a frequência de ITU. Devem ainda compreender amostras de maior dimensão, diferentes moléculas e posologias, para a obtenção de evidência robusta.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus Tipo 2; Infeções Urinárias; Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose

1. USF do Minho, ACeS Cávado I, Braga, Portugal. 2. USF Viriato, ACeS Dão Lafões, Viseu, Portugal. 3. USF Terras de Azurara, ACeS Dão Lafões, Viseu, Portugal.

Recebido/Received: 08/04/2022 - Aceite/Accepted: 11/08/2022 - Publicado online/Published online: 14/10/2022 - Publicado/Published: 31/12/2022

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta Médica 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The mechanism of action of the sodium-glucose transporter 2 inhibitors (SGLT2i) is based on the increase of glycosuria. Current evidence shows an association between their intake and the occurrence of genital infections. However, the association with the occurrence of urinary tract infections (UTI) is not well established. We intend to analyze the evidence on the association between SGLT2i in patients with type 2 diabetes mellitus and the occurrence of UTI.

METHODS: The research comprised clinical guidelines, randomized controlled trials (RCT), meta-analysis (MA) and systematic reviews published in the National Institute for Health and Care Excellence, Cochrane Library and PubMed databases between October 2011 and October 2021. MeSH terms used: “urinary tract infection”, “sodium-glucose transporter 2 inhibitors” and “diabetes mellitus, type 2”. The Strength of Recommendation Taxonomy scale of the American Academy of Family Physicians was used for assigning evidence levels.

RESULTS: Of the 331 results, 6 met the inclusion criteria: 5 RCT and 1 MA. All were classified with level 2 of evidence. Only the MA showed a statistically significant association between the increase in UTI with the use of dapagliflozin 10 mg.

CONCLUSION: The studies show heterogenous, inconsistent and moderate quality results. SGLT2i have a major role in the treatment of many different pathologies, which is why it is imperative to carry out studies targeted to analyze the occurrence of UTI. These should comprise larger study samples, with analysis of different molecules and dosages that could contribute to a higher level of evidence.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus, Type 2; Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors; Urinary Tract Infection

INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) é uma patologia crônica e progressiva, cuja história natural assenta na interação entre fatores ambientais e genéticos predisponentes.

A fisiopatologia subjacente é complexa e engloba três mecanismos principais: o estado de insulinoresistência no tecido muscular, no tecido hepático e a falência da célula beta pancreática. Numa fase inicial, enquanto ocorre uma secreção eficiente de insulina, apesar da insulinoresistência no fígado e músculo, não existe hiperglicemia. Porém, ao longo da evolução da doença, há progressiva disfunção das células beta, conduzindo à elevação dos níveis de glicose séricos quer em jejum, quer pós-prandiais, levando ao desenvolvimento de DMT2.¹ Associa-se a múltiplas complicações, macro e microvasculares, com elevado impacto na qualidade de vida dos doentes. Em termos epidemiológicos, estima-se que 6,28% da população mundial tenha DMT2, o que corresponde a cerca de 462 milhões de doentes.² A elevada prevalência desta patologia, a sua morbimortalidade e consequente impacto socioeconómico, tornam-na num dos principais desafios em saúde do século XXI.³

Neste sentido, ao longo das últimas décadas, tem-se assistido a um esforço continuado por parte da comunidade científica internacional para o desenvolvimento de novas opções farmacológicas eficazes no controlo gli-

cémico da DMT2, sem efeitos secundários indesejáveis que condicionem a sua utilização.

Os inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) são uma nova classe de antidiabéticos orais, cujo mecanismo de ação assenta na diminuição da reabsorção de glicose ao nível do túbulo contornado proximal, com consequente aumento da excreção de glicose na urina e diminuição da glicémia.⁴ Os efeitos benéficos compreendem, além do controlo glicémico, a redução da pressão arterial, do peso, da albuminúria e de eventos cardiovasculares, sobretudo no contexto de insuficiência cardíaca.^{5,6} Não obstante, a glicosúria induzida por estes fármacos pode levar ao aparecimento de alguns efeitos adversos que, pela sua frequência, merecem uma investigação adicional.

Existe evidência que relaciona a toma de iSGLT2 com o aumento da frequência de infeções genitais.⁷⁻⁹ A associação com a ocorrência de infeções do trato urinário (ITU) também tem sido alvo de ampla discussão, havendo inclusive relatos de casos de doentes com urosépsis e necessidade de internamento.¹⁰ Porém, a evidência sobre a relação entre a terapêutica com iSGLT2 e o aumento da frequência destes eventos não aparenta ser congruente.^{7,11,12}

Neste contexto, o objetivo do presente artigo passa por rever e analisar a evidência atual sobre a possível associação entre a utilização de iSGLT2 em doentes com DMT2 e a ocorrência de ITU.

MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica de normas de orientação clínica (NOC) publicadas na The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos controlados e aleatorizados (ECCA) na The Cochrane Library (CENTRAL) e PubMed. A pesquisa incluiu apenas estudos em humanos e publicados na última década, nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa. Utilizaram-se os termos MeSH: 'Urinary Tract Infection'; 'Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors' e 'Diabetes Mellitus, Type 2'.

Os critérios utilizados para a inclusão de estudos nesta revisão foram definidos segundo o modelo PICO (população, intervenção, comparação, *outcome*). Foi definida como população alvo indivíduos adultos (≥ 18 anos), de ambos os sexos, com o diagnóstico de DM2 e em que a intervenção terapêutica consistiu na administração de um iSGLT2, podendo ser qualquer um dos fármacos atualmente em comercialização ou em investigação, em comparação com ausência de qualquer intervenção ou utilização de placebo. O *outcome* estudado foi a ocorrência de ITU, considerando que o diagnóstico foi realizado com base em sinais e sintomas sugestivos das mesmas, de acordo com o *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).

Procedeu-se a uma primeira seleção dos resultados, tendo em consideração o seu título. Realizou-se uma segunda seleção tendo em conta o respetivo *abstract*, para posterior leitura integral.

Excluíram-se os artigos aos quais não foi possível ter acesso, duplicados, escritos noutras línguas que não as anteriormente enunciadas, cuja definição de ITU era omissa ou cujo diagnóstico era baseado unicamente em resultados analíticos. Foram ainda excluídos estudos que envolviam a utilização de inibidores SGLT1/SGLT2 combinados.

A robustez metodológica dos ECCA incluídos foi avaliada utilizando a escala de Jadad. Aplicou-se a escala *Strenght of Recommendation Taxonomy* (SORT), da American Academy of Family Physicians, para atribuição de níveis de evidência (NE).¹³ A inclusão e a classificação dos artigos, segundo a taxonomia SORT, realizou-se pelos três autores de forma independente, tendo sido determinada através de discussão e concordância entre os mesmos.

RESULTADOS

A pesquisa inicial identificou um total de 331 resultados (103 artigos na PubMed, 216 na CENTRAL e 12 na NICE), dos quais se obtiveram 301, após a remoção dos

duplicados. Destes, foram excluídos 101 pelo título, por não cumprirem o objetivo desta revisão. Após a leitura do *abstract*, foram excluídos 4 resultados pela língua e 130 por não se enquadrarem no objetivo desta revisão. A partir da leitura integral foram excluídos 2 por inacessibilidade, 54 por incumprimento dos critérios de inclusão e 4 por terem sido incluídos na MA. Após a avaliação dos três revisores, foram incluídos 6 resultados, dos quais 5 ECCA (Tabela 1) e 1 MA (Tabela 2), conforme representado na Fig. 1.

ENSAIOS CLÍNICOS CONTROLADOS E ALEATORIZADOS

Em 2011, Strojek e colaboradores¹⁴ analisaram a eficácia e segurança da dapagliflozina em doentes medicados com glimepirida e com um controlo glicémico inadequado. O estudo decorreu durante 24 semanas, teve a participação de 597 doentes sob glimepirida 4 mg/dia, que foram aleatorizados em quatro grupos: placebo, dapagliflozina 2,5, 5 ou 10 mg. A hemoglobina glicada (HbA1c) média de base dos diferentes grupos era de 8,1%. Verificaram-se frequências de ITU semelhantes entre os diferentes grupos de dapagliflozina (2,6%, 2,8% e 2,6% nas dosagens de 2,5, 5 e 10 mg, respetivamente) e no grupo placebo (3,4%). Um doente sob dapagliflozina 10 mg descontinuou a toma do fármaco por ITU.

Noutro estudo relativo à dapagliflozina, Kaku e restantes investigadores¹⁵ realizaram um ECCA que integrou 279 doentes, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da dapagliflozina em monoterapia, em doentes com controlo glicémico inadequado. Os doentes foram alocados a cinco grupos terapêuticos: dapagliflozina 1, 2,5, 5, 10 mg e placebo. A HbA1c média de base era de 8,1%. Ao fim de 12 semanas, verificou-se uma frequência semelhante de ITU entre os diferentes grupos: dapagliflozina 1 mg (1,7%), 5 mg (1,7%), 10 mg (3,8%) e placebo (1,9%). Não se verificaram suspensões do fármaco por ITU.

Ainda relativamente à dapagliflozina, Wilding e colaboradores,¹⁶ em 2013, definiram como objetivo a avaliação da eficácia e segurança do uso da mesma no tratamento de doentes diabéticos não controlados com ≥ 30 UI de insulina, com ou sem associação a antidiabéticos orais (até um máximo de dois). Os 808 doentes foram aleatorizados de modo a serem tratados com dapagliflozina 2,5, 5 e 10 mg ou placebo. Ao fim de 48 semanas de seguimento, o grupo sob dapagliflozina 5 mg passou a receber a dosagem de 10 mg (grupo dapagliflozina 5/10 mg). No início do estudo, os doentes apresentavam uma HbA1c média de 8,5%. Ao fim de 104 semanas, a frequência de

ITU foi superior nos grupos tratados com dapagliflozina 2,5 mg (8,4%), dapagliflozina 5/10 mg (13,2%) e dapagliflozina 10 mg (13,8%), em comparação com placebo (5,6%). Três doentes suspenderam a toma de dapagliflozina por episódios de ITU.

Noutro ECCA, o estudo realizado por Kovacs e colaboradores¹⁷ teve como objetivo investigar a eficácia e segurança da empagliflozina em doentes sob pioglitazona e que estivessem, ou não, medicados com metformina. O estudo decorreu durante 76 semanas e teve a participação de 498 doentes. Estes foram aleatoriamente alocados a grupos terapêuticos com empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg ou placebo, verificando-se uma HbA1c média de 8,1%, no início do estudo. Constatou-se uma frequência de ITU de 22,4%, 22,0% e 26,7%, respetivamente.

Não se verificaram suspensões do fármaco por ITU.

Por último, em 2019, Halvorsen e colaboradores¹⁸ realizaram um ECCA com o objetivo explorar a eficácia e segurança da bexagliflozina em monoterapia, com a participação de 286 indivíduos. Comparou-se a toma única de bexagliflozina 20 mg com a de placebo. No início do estudo, a HbA1c média entre os dois grupos era de 8,2%. Ao fim de 96 semanas, dos indivíduos que reportaram episódios sugestivos de ITU, 29 (20,6%) encontravam-se no grupo placebo e 21 (14,5%) no grupo bexagliflozina. Não existe menção à suspensão do fármaco por este efeito adverso.

No que diz respeito à robustez metodológica, todos ECCA incluídos foram avaliados com pontuação 5, segundo a escala de Jadad (Tabela 3).

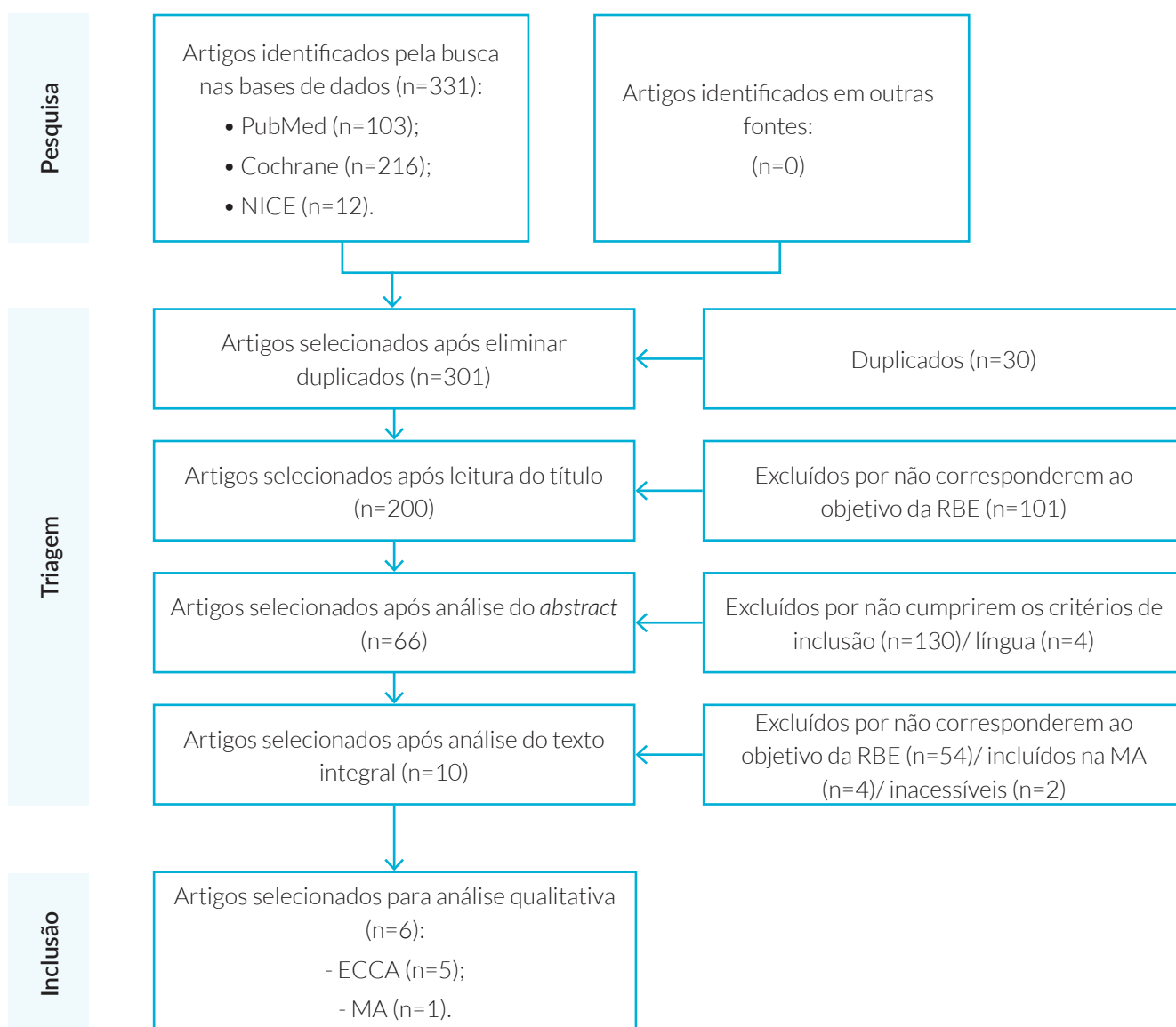


FIGURA 1. Resultados conforme metodologia adotada.

TABELA 1. ECCA incluídos na revisão e as suas características.

Referência	Metodologia	Intervenção	Outcome	Comentários	NE
Ensaios Clínicos Controlados e Aleatorizados (ECCA)					
Strojek, <i>et al</i> (2011)	≥18 anos Glimepiride 4 mg/dia HbA1c ≥7% e ≤10% n=597 Seguimento 24 semanas	Placebo (n=146) DAPA 2,5 mg (n=154) DAPA 5 mg (n=145) DAPA 10 mg (n=151)	Placebo (6,2%) DAPA 2,5 mg (3,9%) DAPA 5 mg (6,9%) DAPA 10 mg (5,3%)		2
Kaku, <i>et al</i> (2013)	18-79 anos HbA1c ≥7% e ≤10% IMC ≤ 40 kg/ m ² TFG >60 mL/min/1,73 m ² n=279 Seguimento 12 semanas	Placebo (n=54) DAPA 1 mg (n=59) DAPA 2,5 mg (n=56) DAPA 5 mg (n=58) DAPA 10 mg (n=52)	Placebo (1,9%) DAPA 1 mg (1,7%) DAPA 2,5 mg (0,0%) DAPA 5 mg (1,7%) DAPA 10 mg (3,8%)		2
Wilding, <i>et al</i> (2013)	18-80 anos Insulinoterapia (≥30 unid./dia) HbA1c ≥7,5% e ≤10,5% n=808 Seguimento 104 semanas	Placebo (n=197) DAPA 2,5 mg (n=202) DAPA 5 mg (n=212) DAPA 10 mg (n=196)	Placebo (3,6%) DAPA 2,5 mg (5,9%) DAPA 5/10 mg (9,4%) DAPA 10 mg (8,7%)	48 semanas: DAPA 5 mg □10 mg	2
Kovacs, <i>et al</i> (2015)	≥18 anos Pioglitazona (n=122) Pioglitazona+Metformina (n=376) HbA1c ≥7% e ≤10% IMC ≤45 kg/m ² TFG ≥30 mL/min/1,73 m ² n=498 Seguimento 76 semanas	Placebo (n=165) EMPA 10 mg (n=165) EMPA 25 mg (n=168)	Placebo (20,6%) EMPA 10 mg (17,6%) EMPA 25 mg (19,6%)		2
Halvorsen, <i>et al</i> (2019)	≥18 anos HbA1c ≥7% e ≤10% IMC ≤45 kg/m ² TFG ≥50 mL/ min/1,73 m ² n=286 Seguimento 96 semanas	Placebo (n=141) BEXA 20 mg (n=145)	Placebo (20,6%) BEXA 20 mg (14,5%)		2

BEXA - bexagliflozina; DAPA - dapagliflozina; EMPA - empagliflozina; HbA1C - hemoglobina glicada; IMC - índice de massa corporal; n - número; TFG - taxa de filtração glomerular.

TABELA 2. MA incluída na revisão e as suas características.

Referência	Metodologia	Intervenção	Outcome	Comentários	NE
Meta-Análise (MA)					
Wang, <i>et al</i> (2021)	≥18 anos Insulinoterapia ou metformina ou dieta n (total) = 19585 n (DAPA) = 6164 n (CANA) = 6731 n (EMPA) = 4121 n (ERTU) = 1355 n (IPRA) = 1214	35 ECCA: - 13 ECCA DAPA - 9 ECCA CANA - 7 ECCA EMPA - 4 ECCA ERTU - 4 ECCA IPRA	DAPA RR de 0,79 (IC95%: 0,62 a 1,00; p 0,05) CANA RR de 0,87 (IC95%: 0,68 a 1,12; p 0,29) EMPA RR de 0,89 (IC95%: 0,69 a 1,15; p 0,38) ERTU RR de 1,16 (IC95%: 0,68 a 1,97; p 0,89) IPRA RR de 0,96 (IC95%: 0,53 a 1,73; p 0,89)	ITU como outcome primário considerado como critério de elegibilidade. Após análise, verificou-se que nem todos os ECCA incluídos cumprem esse critério.	2

BEXA - bexagliflozina; DAPA - dapagliflozina; EMPA - empagliflozina; ERTU - ertugliflozina; IPRA - ipragliflozina; IC - intervalo de confiança; n - número; p - p value; RR - risco relativo.

TABELA 3. Robustez metodológica dos ECCA incluídos, segundo a escala de Jadad.

	Strojek, et al (2011)	Kaku, et al (2013)	Wilding, et al (2013)	Kovacs, et al (2015)	Halvorsen, et al (2019)
É randomizado/aleatorizado?	1	1	1	1	1
É duplamente cego?	1	1	1	1	1
Há descrição dos abandonos (perdas ou exclusões)?	1	1	1	1	1
É descrito o método de randomização? É adequado?	1	1	1	1	1
É descrito o método de ocultação? É adequado?	1	1	1	1	1
Total	5	5	5	5	1

META-ANÁLISE

A meta-análise de Wang e colaboradores¹⁹ teve como objetivo investigar o risco de ITU e infeções genitais associadas ao uso dos iSGLT2 e dos inibidores da dipeptidil-peptidase-4. Incluiu 55 ECCA e um total de 29 574 participantes, dos quais 35 ECCA e 19 585 participantes correspondiam à intervenção com iSGLT2. Concluiu-se que, em comparação direta com placebo, apenas a dapagliflozina aparentava estar associada a um maior risco de ITU (RR 0,79; IC 95%: 0,62 a 1,00; $p = 0,05$). No entanto, após comparação mista com os outros fármacos, esta associação não se mostrou tão evidente (RR 1,84; IC 95%: 0,48-7,04).

Não foram descritas nesta MA complicações decorrentes dos episódios de ITU.

DISCUSSÃO

Após a análise dos ECCA (Tabela 1), constata-se uma discrepância quanto à frequência de ITU associadas à toma de iSGLT2, no que respeita à classe e às diferentes dosagens da mesma molécula. Enquanto classe, três dos cinco ECCA apontam para uma maior frequência de ITU com a toma dos iSGLT2 em estudo. Porém, os restantes dois ECCA mostram uma frequência inferior com a toma dos mesmos, quando comparados com placebo. Quando analisadas as diferentes dosagens da mesma molécula, verifica-se que a dapagliflozina na dosagem de 10 mg, parece estar relacionada com o aumento da frequência de ITU. No que diz respeito à empagliflozina e bexagliflozina, os resultados apontam para uma menor frequência de ITU nas dosagens em estudo. No entanto, ambas se encontram apenas representadas por um ECCA.

Relativamente à meta-análise (Tabela 2) é de salientar que o aumento significativo de ITU associado à toma de dapagliflozina, surgiu apenas quando realizada comparação direta com placebo, não se verificando após comparação mista. A interpretação destes resultados deve, portanto, ser feita de forma cautelosa.

No que respeita ao controlo metabólico, a HbA1c base média é semelhante em todos os ECCA analisados (entre 8,1% e 8,5%). Dessa forma, o grau de controlo metabólico de base não constituirá, à partida, um fator de enriesamento. Na sua globalidade, os estudos apresentam uma descida da HbA1c proporcional à dose do iSGLT2 em estudo, mas esta relação não se identifica entre o incremento de dose e a frequência de ITU. A consideração do nível de controlo metabólico constitui uma limitação, na medida em que não é feita uma análise de subgrupos que tenha em conta a HbA1c final.

Os autores atribuíram um nível de evidência 2 a todos os ECCA analisados, segundo a escala SORT. Trata-se de ECCA randomizados e aleatorizados, com um *follow-up* adequado, contudo com uma amostra de pequena dimensão (entre 279 e 808 participantes), tendo em consideração o seu objeto de estudo. Para além disso, todos eles compreendem estudos de eficácia e segurança, não integrando o aumento da frequência de ITU como *outcome* primário. Tal facto tem implicações na análise estatística realizada, uma vez que a mesma não é adequada e condiciona uma diminuição da robustez da evidência apresentada limitando a validade das conclusões. Devem ser ainda apontadas como limitações a heterogeneidade de duração da maioria dos ECCA (entre 12-104 semanas) e a disparidade na posologia dos iSGLT2.

A MA foi avaliada com um nível de evidência 2, uma vez que apresenta boa qualidade e análise estatística adequada, com baixa heterogeneidade entre os diferentes estudos. Foi realizada comparação direta entre os diferentes iSGLT2 e placebo e, posteriormente, efetuada uma análise em rede de todas as moléculas em estudo. Porém, devem ser apontadas algumas limitações. Os autores apontam como um dos critérios de seleção dos ECCA a ocorrência de ITU como *outcome* primário, mas quando analisados individualmente, verificou-se que alguns dos artigos não cumprem este critério. Para além disso, não é feita uma sub-análise por cada dosagem dos diferentes fármacos em estudo.

Apesar de terem sido excluídos estudos como EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI e VERTIS-CV por não cumprirem os critérios de inclusão, os autores consideraram pertinente a sua discussão por se tratar de estudos de grande dimensão e de referência. Globalmente, os estudos apresentam resultados semelhantes no que diz respeito ao risco de ITU com o uso de iSGLT2 em comparação com o placebo, não se identificando uma associação entre o seu uso e frequência de ITU. No EMPA-REG, a ocorrência geral de ITU foi de 18,0% e 18,1% nos grupos empagliflozina e placebo, respetivamente.²⁰ No CANVAS, a incidência de ITU com canagliflozina e placebo foi de 40 versus 37 eventos por cada 1000 pacientes-ano.²¹ No DECLARE-TIMI, foram relatadas ITU em 1,5% e 1,6% dos pacientes tratados com dapagliflozina ou placebo.²² O VERTIS-CV constitui a exceção, registando-se uma frequência de ITU de 10,2% no grupo placebo em contraposição com 12,2% no grupo ertugliflozina 5 mg (RD: 2,1; IC 95%: 0,4 a 3,7; $p = 0,02$) e de 12,0% na dosagem de 15 mg (RD: 1,8; IC 95%: 0,2 a 3,5; $p = 0,03$).²³

Os autores destacam como ponto positivo deste estudo a aplicação da escala SORT, uma vez que esta valoriza os resultados orientados para o doente. De forma a dar cumprimento a esta premissa, e para uniformizar a seleção dos artigos, foi tida em conta a definição de ITU de acordo com a classificação MedDRA, através da descrição de sinais e sintomas, ao invés da obtenção do diagnóstico por exames complementares.

Apesar de existir evidência que a utilização de iSGLT2 se associa com a ocorrência de infeções genitais, o mesmo não se verifica, de forma tão robusta e consistente, com a ocorrência de ITU. Segundo alguns autores, uma justificação encontrada para esta discrepância, prende-se com o aumento da diurese e poliúria causada pelos iSGLT2. Ao gerar um aumento do fluxo urinário, ocorre uma redução da carga bacteriana nas vias urinárias, o que parece justificar a fraca associação com ocorrência de ITU.²⁴ De acordo com a revisão efetuada, a evidência aponta para que os iSGLT2 não sejam responsáveis pelo aumento da frequência de ITU em doentes com DMT2. Porém, verifica-se uma escassez de ECCA cujo *outcome* primário seja a ocorrência de ITU. Adicionalmente, os ECCA analisados apresentam tempos de follow-up heterogêneos e tamanho amostral reduzido. Para além disso, apenas uma meta-análise cumpriu os critérios de inclusão definidos. Serão necessários estudos adicionais, metodologicamente robustos, que tenham como um dos seus *outcomes* principais o aumento da frequência das ITU.

APRESENTAÇÕES PRÉVIAS E PRÉMIOS ATRIBUÍDOS

A presente revisão foi selecionada para apresentação sob a forma de comunicação oral no 39º Encontro Nacional de Medicina Geral e Familiar, promovido pela Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, tendo sido premiado com uma menção honrosa do júri pertencente à comissão científica.

CONTRIBUIÇÃO AUTORMAL/ AUTHORS CONTRIBUTION

CRC, PLV e CPG: Conceptualização do trabalho; análise e interpretação de dados; redação do manuscrito e revisão da sua versão final

CRC, PLV and CPG: Conceptualization of the work; analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript and review of its final version

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

SUORTE FINANCEIRO: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCIAL SUPPORT: This work has not received any contribution grant or scholarship.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

1. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773-95. doi: 10.2337/db09-9028.
2. Khan MA, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10:107-11. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.
3. Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, Narayan KM. Type 2 diabetes: A 21st century epidemic. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30:331-43. doi: 10.1016/j.beem.2016.05.003.
4. Scheen AJ. Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2015;75:33-59. 1 doi: 0.1007/s40265-014-0337-y.

5. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016;134:752-72. doi: 10.1161/circulationaha.116.021887.
6. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61:2108-17. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
7. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2018;55:503-14. doi: 10.1007/s00592-018-1116-0.
8. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:783-94. doi: 10.1111/dom.12670.
9. Liu J, Li L, Li S, Jia P, Deng K, Chen W, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:2824. doi: 10.1038/s41598-017-02733-w.
10. McGill JB, Subramanian S. Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors. *Am J Cardiol*. 2019;124:S45-s52. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.029.
11. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:348-55. doi: 10.1111/dom.12825.
12. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:262-74. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007.
13. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69:548-56.
14. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:928-38. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01434.x.
15. Kaku K, Inoue S, Matsuoka O, Kiyosue A, Azuma H, Hayashi N, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin as a monotherapy for type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with inadequate glycaemic control: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:432-40. doi: 10.1111/dom.12047.
16. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:124-36. doi: 10.1111/dom.12187.
17. Kovacs CS, Seshiah V, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, et al. Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2015;37:1773-88.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.05.511.
18. Halvorsen YC, Walford GA, Massaro J, Aftring RP, Freeman MW. A 96-week, multinational, randomized, double-blind, parallel-group, clinical trial evaluating the safety and effectiveness of bexagliflozin as a monotherapy for adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:2496-504. doi: 10.1111/dom.13833.
19. Wang M, Zhang X, Ni T, Wang Y, Wang X, Wu Y, et al. Comparison of New Oral Hypoglycemic Agents on Risk of Urinary Tract and Genital Infections in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. *Adv Ther*. 2021;38:2840-53. doi: 10.1007/s12325-021-01759-x.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
21. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
22. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;380:347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
23. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:1425-35. doi: 10.1056/NEJMoa2004967.
24. Fralick M, MacFadden DR. A hypothesis for why sodium glucose co-transporter 2 inhibitors have been found to cause genital infection, but not urinary tract infection. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:755-8. doi: 10.1111/dom.13959.