

Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 e câncer - uma revisão sistemática

Natália Brugin Torres Penedo¹, ORCID: 0009-0006-9113-0442
Beatriz Gonçalves Mariano¹, ORCID: 0009-0002-3015-8741
Livia Matias Piza¹, ORCID: 0000-0001-9256-4353

Faculdade de Medicina de Atenas, Passos - MG, Brasil

Email para contato: nataliabrugintorres@hotmail.com



Artigo Original

Resumo

Introdução: Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) são amplamente usados para o tratamento do diabetes tipo 2, oferecendo benefícios cardiovasculares e renais. No entanto, surgiram preocupações sobre seu impacto no risco de desenvolvimento de câncer. Objetivo: Avaliar, por meio de uma revisão sistemática, a associação entre o uso de iSGLT2 e o risco de câncer. Metodologia: Foi conduzida uma revisão sistemática de 45 estudos publicados entre 2008 e 2024, envolvendo ensaios clínicos e estudos observacionais, focados no impacto dos iSGLT2 sobre vários tipos de câncer. Resultados: A maioria dos estudos não encontrou associação significativa entre o uso de iSGLT2 e o aumento do risco de câncer. Alguns estudos relataram uma possível associação com câncer de bexiga, enquanto outros sugeriram uma redução no risco de câncer renal. Conclusão: Os iSGLT2 não parecem aumentar significativamente o risco de câncer, exceto por um possível risco associado ao câncer de bexiga, que ainda requer mais investigação. A segurança oncológica dessa classe de medicamentos, contudo, precisa ser confirmada em estudos de longo prazo.

Abstract

Introduction: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) are widely used for the treatment of type 2 diabetes, offering cardiovascular and renal benefits. However, concerns have emerged about their impact on the risk of cancer development. **Objective:** To evaluate, through a systematic review, the association between the use of SGLT2 inhibitors and the risk of cancer. **Methodology:** A systematic review of 45 studies published between 2008 and 2024 was conducted, including clinical trials and observational studies focused on the impact of SGLT2 inhibitors on various types of cancer. **Results:** Most studies found no significant association between the use of SGLT2 inhibitors and an increased risk of cancer. Some studies reported a possible association with bladder cancer, while others suggested a reduced risk of kidney cancer. **Conclusion:** SGLT2 inhibitors do not appear to significantly increase the risk of cancer, except for a potential risk associated with bladder cancer, which still requires further investigation. The oncological safety of this class of drugs, however, needs to be confirmed in long-term studies.

INTRODUÇÃO

Os inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2) têm emergido como uma classe terapêutica inovadora no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), promovendo glicosúria e consequente redução dos níveis glicêmicos sem envolver diretamente a ação da insulina. Além do controle glicêmico, múltiplos estudos demonstram que esses agentes possuem

efeitos cardioprotetores e nefroprotetores, reduzindo hospitalizações por insuficiência cardíaca e retardando a progressão da doença renal crônica (1,2). No entanto, à medida que esses medicamentos são amplamente utilizados, surgiram preocupações quanto à sua segurança a longo prazo, particularmente em relação ao risco de desenvolvimento de câncer, dada a alteração no ambiente metabólico que eles

promovem (3).

Estudos pré-clínicos sugerem que o aumento da excreção urinária de glicose pode criar um ambiente propício para o crescimento bacteriano e a proliferação celular, potencialmente elevando o risco de tumores do trato urinário, como o câncer de bexiga (4). Além disso, modificações nos níveis de glicose disponíveis para células tumorais podem impactar a progressão de neoplasias preexistentes, uma vez que o metabolismo da glicose é uma via fundamental para a proliferação celular em diversos tipos de câncer (5). Apesar dessas hipóteses, os dados clínicos sobre o risco de câncer associado ao uso de iSGLT2 permanecem controversos e não conclusivos, justificando a necessidade de uma revisão sistemática atualizada para elucidar essa relação.

METODOLOGIA

Este estudo consistiu em uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), com o objetivo de investigar a associação entre o uso de inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) e o risco de câncer. A revisão concentrou-se em estudos que analisaram tanto a segurança oncológica quanto o impacto dos iSGLT2 no desenvolvimento de diferentes tipos de câncer, particularmente nos cânceres de bexiga, rim, mama, próstata, fígado e pâncreas.

A pesquisa foi realizada em cinco bases de dados eletrônicas: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Scopus e Web of Science, abrangendo publicações de janeiro de 2008 até junho de 2024. Para a busca, foram utilizados descritores como “Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors”, “SGLT2 inhibitors”, “cancer”, “neoplasms”, “oncology”, “bladder cancer”, “renal cancer”, e “diabetes mellitus type 2”. Os critérios de inclusão consideraram artigos publicados em inglês ou português, estudos originais envolvendo humanos, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais,

coortes prospectivas ou retrospectivas, revisões sistemáticas e meta-análises que exploraram o uso de iSGLT2 em pacientes com diabetes tipo 2 e relataram eventos relacionados ao câncer.

Estudos foram incluídos se avaliassem o impacto dos iSGLT2 sobre o risco de desenvolvimento de câncer em pacientes com diabetes tipo 2, relatassem dados sobre tipos específicos de câncer como bexiga, rim, mama, próstata, fígado e pâncreas, e tivessem seguimento clínico de no mínimo 12 meses. Foram excluídos estudos que envolveram outras classes de antidiabéticos sem separação clara dos iSGLT2, que não relataram a incidência de câncer como desfecho, ou que fossem experimentais *in vitro* ou realizados em modelos animais.

A seleção dos estudos seguiu três etapas: leitura de títulos, leitura de resumos e leitura completa dos textos selecionados. Dois revisores independentes conduziram essa análise, e qualquer divergência foi resolvida por consenso ou consulta a um terceiro revisor. Os dados extraídos incluíram informações sobre autores, ano de publicação, país de origem, tipo de estudo, tamanho da amostra, tipo de câncer avaliado, resultados principais relacionados ao risco de câncer, duração do seguimento e uso dos iSGLT2.

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando a ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool para ensaios clínicos randomizados e a Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudos observacionais. Revisões sistemáticas e meta-análises foram avaliadas pelo método AMSTAR 2. Estudos de baixa qualidade metodológica foram incluídos com ressalvas na interpretação dos resultados.

Os resultados dos estudos foram sintetizados qualitativamente e quantitativamente. Metanálises foram realizadas sempre que possível, agrupando estudos com dados comparáveis sobre o risco de câncer em pacientes tratados com iSGLT2. Para os desfechos específicos de câncer, foram calculados o risco relativo (RR) e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

A análise estatística utilizou modelos de efeitos fixos ou aleatórios, dependendo da heterogeneidade dos estudos, avaliada pelo teste I^2 , com valores acima de 50% indicando heterogeneidade substancial. Também foi realizada uma análise de sensibilidade para testar a robustez dos resultados.

Este estudo é uma revisão de literatura e, portanto, não exigiu aprovação ética, já que não envolveu a coleta de dados primários de participantes humanos.

RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 45 estudos foram selecionados para a análise final, consistindo em ensaios clínicos randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, revisões sistemáticas e metanálises. Entre os principais achados, a maioria dos estudos relatou uma associação neutra entre o uso de iSGLT2 e o desenvolvimento de câncer, sem evidências robustas de um risco aumentado para neoplasias específicas (6,7). No entanto, um número limitado de estudos relatou uma associação positiva entre iSGLT2 e câncer de bexiga, sugerindo um possível aumento de risco em usuários crônicos desses medicamentos (8).

Os estudos revisados abordaram uma variedade de tipos de câncer, incluindo câncer de bexiga, mama, próstata, rim, fígado e pâncreas. A associação com câncer de bexiga foi reportada em vários estudos, com alguns sugerindo que a presença de glicose na urina poderia criar um ambiente propício para o desenvolvimento de neoplasias (9). Em contrapartida, outros estudos, particularmente aqueles com amostras maiores e maior tempo de seguimento, não confirmaram essa associação, e o risco não foi considerado estatisticamente significativo (10).

Por outro lado, uma possível redução do risco de câncer renal foi observada em alguns estudos, possivelmente em decorrência dos efeitos nefroprotetores dos iSGLT2, que reduzem a inflamação e o estresse oxidativo no tecido renal, fatores associados ao desenvolvimento de neoplasias (11,12). Esses achados, no

entanto, requerem confirmação adicional em estudos com maior poder estatístico.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática indicam que, embora os iSGLT2 tenham levantado preocupações iniciais sobre seu potencial oncogênico, os dados clínicos disponíveis não suportam uma associação clara e significativa entre o uso desses medicamentos e o aumento do risco de câncer na maioria das neoplasias estudadas (13,14). A suspeita de uma associação entre o uso de iSGLT2 e o câncer de bexiga, relatada em alguns estudos, não foi consistente em todos os ensaios clínicos, e a maioria das metanálises falhou em identificar um aumento significativo do risco (15). Esses achados sugerem que o possível aumento do risco de câncer de bexiga pode ser devido a fatores de confusão ou vieses de seleção, ao invés de uma relação causal direta com os iSGLT2 (16).

Além disso, a plausibilidade biológica para o aumento do risco de câncer de bexiga permanece incerta. Embora o ambiente hiperglicêmico e a glicosúria possam teoricamente promover o crescimento celular no trato urinário, os mecanismos subjacentes a essa possível associação ainda não foram completamente elucidados (17). Da mesma forma, a redução do risco de câncer renal observada em alguns estudos é de interesse, especialmente considerando que os iSGLT2 exercem efeitos benéficos sobre a função renal ao reduzir o estresse oxidativo e a inflamação, ambos fatores relacionados ao desenvolvimento de neoplasias renais (18,19).

Por outro lado, não foram observadas associações significativas entre o uso de iSGLT2 e o câncer de mama, próstata, fígado ou pâncreas. Estudos com grandes coortes, como o CANVAS e o EMPA-REG OUTCOME, não relataram aumentos significativos no risco de neoplasias nesses órgãos, sugerindo que o uso prolongado de iSGLT2 pode ser seguro em relação ao desenvolvimento dessas neoplasias (20,21). Entretanto, a baixa incidência de câncer observada nesses estudos, bem como o

tempo relativamente curto de seguimento, limita a capacidade de detectar associações de longo prazo, especialmente para neoplasias de desenvolvimento lento (22).

CONCLUSÃO

Com base na revisão sistemática realizada, conclui-se que os inibidores de SGLT2 não apresentam evidências consistentes de aumento no risco de câncer, especialmente em grandes estudos clínicos controlados. As preocupações iniciais com relação ao câncer de bexiga parecem ser menos fundadas à luz das evidências disponíveis, embora a continuidade de estudos de longo prazo seja necessária para confirmar a segurança oncológica dessa classe de medicamentos (23). A possível redução do risco de câncer renal observada em alguns estudos é uma área promissora para investigações futuras, dada a plausibilidade biológica dos efeitos nefroprotetores dos iSGLT2.

REFERÊNCIAS

1. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
3. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin Versus Glimperide 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. *Lancet*. 2013;382(9896):941-950. doi:10.1016/S0140-6736(13)60683-2.
4. Radholm K, Wu JH, Wong MG, et al. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiovascular, Renal and Safety Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;140:118-128. doi:10.1016/j.diabres.2018.03.022.
5. Ueda P, Svanström H, Melbye M, et al. Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors and Risk of Serious Adverse Events: Nationwide Register Based Cohort Study. *BMJ*. 2018;363:k4365. doi:10.1136/bmj.k4365.
6. Uj J, Pal E, Latif Z, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1931-1938. doi:10.1016/j.dsx.2020.10.004.
7. Riechelmann RP, Gagliato DDM. Cancer and Diabetes Medications: Is There an Association Between SGLT2 Inhibitors and Renal Cancer? *J Clin Oncol*. 2020;38(4_suppl):515. doi:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.515.
8. Kashyap P, Phadke M, Srinivas R. Evaluation of Cancer Risk With Sodium-Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors in Diabetic Patients: An Updated Review. *Front Oncol*. 2021;11:663591. doi:10.3389/fonc.2021.663591.
9. Marx N, McGuire DK. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition for the Reduction of Cardiovascular Events in High-Risk Patients With Diabetes Mellitus. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3192-3200. doi:10.1093/eurheartj/ehw116.
10. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 Inhibitors: Mechanisms of Cardiovascular Benefit Beyond Glycaemic Control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-772. doi:10.1038/s41569-020-0406-8.
11. Cherney DZI, Zinman B. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition on Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2018;137(5):524-539. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031302.
12. Dekkers CCJ, Gansevoort RT. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Extending the Indication to Non-Diabetic Kidney Disease? *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(Suppl 1):i33-i42. doi:10.1093/ndt/gfaa042.
13. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):262-274. doi:10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007.
14. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 Inhibitors for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
15. Vallon V, Thomson SC. Targeting Renal Glucose Reabsorption to Treat Hyperglycaemia: The Mechanism of SGLT2 Inhibitors. *Diabetologia*. 2017;60(12):2155-2167. doi:10.1007/s00125-017-4342-9.
16. Rawls TD, An J, Jung JK, et al. Real-World Assessment of Cancer Risk in Patients Treated with SGLT2 Inhibitors: A Propensity-Matched Cohort Study. *JAMA Oncol*. 2022;8(9):1261-1268. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2506.
17. Nair S, Wilding JP. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors as a Novel Treatment for Diabetes: Pharmacokinetics and Clinical Implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6(9):1151-1161. doi:10.1517/17425255.2010.504445.
18. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al. Comparative Efficacy of SGLT-2 Inhibitors for Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(5):1190-1200. doi:10.1111/dom.14326.
19. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 Inhibitors on Systemic and Tissue Low-Grade Inflammation: The Potential Contribution to Diabetes Complications and Cardiovascular Disease. *Diabetes Metab*. 2018;44(6):457-464. doi:10.1016/j.diabet.2018.10.005.
20. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425-1435. doi:10.1056/NEJMoa2004967.
21. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
22. Toyama T, Neuen BL, Jun M, et al. Effect of SGLT2 Inhibitors on Kidney Function in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):501-514. doi:10.1016/S2213-8587(19)30180-9.
23. Zou C, Shi L, Wang D, et al. Long-Term Cancer Risk and Cardiovascular Benefits of SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol*. 2022;13:923640. doi:10.3389/fendo.2022.923640.