CCATES

CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 06/2015

Insulina glargina e a ocorrência de câncer

Glargine and the occurrence of cancer

Glargina y la ocurrencia del cáncer

Belo Horizonte - MG
Junho - 2015

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS
UFMG

2015. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto "Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos" que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:
CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE- CCATES
Faculdade de Farmácia UFMG
Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha
CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG
Tel.: (31) 3409-6394
Home Page: http://www.ccates.org.br

Elaboração:

Profa. Dra. Juliana Alvares
FAFAR/UFMG
CCATES/UFMG

Anne Marielle Girodo
Programa de Pós Graduação em Saúde Pública - Faculdade de Medicina/UFMG

Revisão Técnica:

Profa. Dra. Alessandra Maciel Almeida
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG)
CCATES/UFMG

Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior
Faculdade de Farmácia - UFMG
CCATES/UFMG

DOI: 10.13140/RG.2.1.1502.8326

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

DOI: 10.13140/RG.2.1.1502.8326

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Análogo glargina de insulina

Indicação: O análogo de insulina glargina é indicado em única aplicação para o tratamento adulto ou pediátrico de pacientes com *diabetes mellitus* tipo I ou II.

Caracterização da tecnologia: Glargina é um análogo da insulina humana de ação de longa duração, produzida com tecnologia de DNA recombinante.

Pergunta: Há evidências de risco aumentado de câncer em pacientes em uso de insulina glargina?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases *The Cochrane Library* (via Bireme), Medline (via Pubmed) e EMBASE. Buscaram-se revisões sistemáticas (RS), estudos de coorte, estudos de caso-controle e ensaios clínicos randomizados que avaliassem a associação entre ocorrência de câncer e o uso do análogo glargina de insulina. Também foram pesquisadas avaliações de tecnologias em saúde (ATS) em *websites* de agências internacionais e da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em saúde. Foram selecionados estudos publicados em inglês, português ou espanhol. A avaliação da qualidade dos estudos foi feita segundo o sistema GRADE para RS, escala de Newcastle-Ottawa para estudos de coorte e caso-controle e escala de Jadad para ensaios clínicos.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos 11 estudos, sendo três RS, quatro coortes, três estudos de caso-controle e um ensaio clínico randomizado. De maneira geral, os estudos obtiveram boas avaliações de qualidade metodológica. Não foram encontrados resultados estatisticamente significantes para o desenvolvimento de qualquer tipo de câncer entre pacientes que utilizaram o análogo glargina de insulina em relação a pacientes que utilizaram insulinoterapia tradicional e/ou terapia com antidiabéticos orais. Os dados com relação a tipos específicos de câncer também se apresentaram, de maneira geral, inconclusivos. Não foram encontradas ATS de agências internacionais a respeito do tema, apenas alertas a respeito de uma possível associação da terapia com o análogo glargina de insulina com o câncer.

Recomendações: A partir da evidência científica disponível não foi possível constatar relação entre o uso do análogo de insulina glargina e o desenvolvimento de câncer. Dessa forma, seu uso aparentemente apresenta perfil de segurança semelhante ao das alternativas terapêuticas disponíveis. Portanto, não é recomendada a interrupção da terapia com o análogo glargina por motivos de segurança relacionados à ocorrência de câncer.

DOI: 10.13140/RG.2.1.1502.8326

ABSTRACT

Technology: Glargine analogue
Indication: Glargine insulin analogue is given in single application for the treatment of pediatric or adult patients with *diabetes mellitus* type I or II.
Characterization of the technology: Glargine is an analogue of human insulin long duration of action produced through recombinant DNA technology.
Question: Is there evidence of increased risk of cancer in patients using insulin glargine?
Search and analysis of scientific evidence: We examined The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via PubMed) and EMBASE databases. We sought to systematic reviews (SR), cohort studies, case-control studies and randomized clinical trials that evaluated the association between the occurrence of cancer and the use of glargine insulin analogue. We also searched for health technology assessments (HTA) on websites of international agencies and the Brazilian Network for Health Technology Assessment. We selected studies published in English, Portuguese or Spanish. The evaluation of the quality of the studies was performed according to the GRADE system for RS, Newcastle-Ottawa scale for cohort and case-control studies and Jadad scale for clinical trials.
Summary of the results of the selected studies: 11 studies were included, three RS, four cohorts, three case-control studies and a randomized clinical trial. In general, the studies had good methodological quality ratings. There were no statistically significant results for the development of cancer among patients who used glargine insulin compared to similar patients who used traditional insulin and/or oral antidiabetic therapy. The data with respect to specific types of cancer were also inconclusive. There were no HTA evaluations on the subject, only warnings about a possible association with glargine analog therapy with cancer.
Recommendations: Based on the available scientific evidence no clear relationship between the use of glargine insulin analogue and cancer development. Thus, its use is apparently as safe as the therapeutic alternatives available. Therefore, it is not recommended the discontinuation of therapy with glargine analog for security reasons related to the occurrence of cancer.

RESUMEN

Tecnología: Análogo glargina
Indicación: El análogo de la insulina glargina es utilizado en una sola aplicación para el tratamiento de pacientes pediátricos o adultos con *diabetes mellitus* tipo I o II.
Caracterización de la tecnología: glargina es un análogo de insulina de larga duración de la acción humana producida mediante tecnología de ADN recombinante.
Pregunta: Hay evidencia de aumento del riesgo de cáncer en pacientes que usan insulina glargina?
Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Examinamos las bases de la Cochrane Library (vía Bireme), MEDLINE (vía PubMed) y EMBASE.Se buscó revisiones sistemáticas (RS), estudios de cohortes, de casos y controles y ensayos clínicos aleatorios que evaluaron el desarrollo de cáncer y el uso de insulina glargina. Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) fueran también investigadas en los sitios web de los organismos internacionales y de la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Se seleccionaron los estudios publicados en Inglés, portugués o español. La evaluación de la calidad de los estudios se realizó según el sistema GRADE para RS, escala Newcastle-Ottawa para estudios de cohortes y de casos y controles y la escala Jadad para ensayos clínicos.
Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Se incluyeron 11 estudios, tres RS, cuatro cohortes, tres estudios de caso-control y un ensayo clínico aleatorizado. En general, los estudios tenían buena calidad metodológica. No hubo resultados estadísticamente significativos para el desarrollo de cáncer en general entre los pacientes que utilizan insulina glargina en comparación con pacientes que utilizan insulina tradicional y/o tratamiento con antidiabéticos orales. Los datos con respecto a los tipos específicos de cáncer también se presentan, en términos generales, no concluyentes. No se encontraron ETS de organismos internacionales sobre el tema, sólo las advertencias sobre una posible asociación d cáncer con la terapia con el analógico glargina.
Recomendaciones: Con base en la evidencia científica disponible no hay ninguna relación clara entre el uso del análogo de la insulina glargina y el desarrollo del cáncer. Por lo tanto, su uso tiene aparentemente un perfil de seguridad similar al de las alternativas terapéuticas disponibles. Por lo tanto, no se recomienda la interrupción del tratamiento con análogo de insulina glargina por motivos de seguridad relacionados con la aparición de cáncer.

DOI: 10.13140/RG.2.1.1502.8326

SUMÁRIO

1. CONTEXTO 6
2. PERGUNTA 7
3. INTRODUÇÃO 8
3.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais 8
3.2. Tratamento e controle de diabetes mellitus 9
3.2.1. Descrição da tecnologia avaliada 11
3.2.2. Descrição das tecnologias alternativas 13
3.3. Custos do tratamento 14
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA 16
5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS 17
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA 18
7. RESULTADO DOS ESTUDOS SELECIONADOS 23
7.1. Descrição dos estudos incluídos 23
7.1.1. Revisões sistemáticas 23
7.1.2. Coortes 24
7.1.3. Caso-controle 27
7.1.4. Ensaio clínico randomizado 29
7.2. Resultados de segurança dos estudos incluídos 29
7.2.1. Revisões sistemáticas 29
7.2.2. Coortes 30
7.2.3. Caso-controle 31
7.2.4. Ensaio clínico randomizado 40
7.3. Recomendações de agências internacionais de ATS 41
8. RECOMENDAÇÕES 42
REFERÊNCIAS 43
ADENDO 1– CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE 48

1. CONTEXTO

Em 2014, a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais solicitou ao Centro Colaborador do SUS a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre a segurança do medicamento glargina para tratamento de pacientes com diabetes tipo I ou II. O Comitê Executivo encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão da Defensoria do Estado de Minas Gerais bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

DOI: 10.13140/RG.2.1.1502.8326

2. PERGUNTA

O objetivo desse Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a possível associação do uso do análogo glargina de insulina no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo I ou II e a incidência de câncer de maneira geral ou de tipos específicos.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no **Quadro 1**.

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

População	Pacientes com diabetes tipo I ou tipo II
Intervenção	Análogo glargina de insulina
Comparação	Insulina NPH
Desfechos ***(Outcomes)***	Incidência de: Qualquer tipo de câncer Câncer de mama Câncer gastrintestinal Câncer de próstata

Pergunta: Há evidências de risco de câncer em pacientes em uso do análogo glargina de insulina?

DOI: 10.13140/RG.2.1.1502.8326

3. INTRODUÇÃO

3.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

A Organização Mundial de Saúde (OMS) conceitua o *diabetes mellitus* (DM) como sendo uma "desordem metabólica de múltipla ação, caracterizada por hiperglicemia crônica com distúrbios metabólicos de carboidratos, gordura e proteína, resultante dos efeitos na secreção e na ação da insulina, ou ambos" (WHO, 1999). Essa doença pode ser classificada em quatro subclasses: (a) o tipo I, ocasionado pela destruição de células pancreáticas com consequente deficiência da produção de insulina; (b) o tipo II, caracterizado por resistência a insulina e deficiência relativa de produção de insulina, ocorrendo geralmente em pessoas com mais de 30 anos; (c) tipos associados a doenças ou síndromes específicas; e (d) diabetes gestacional (SERWIN, 2000).

A prevalência média do diabetes no mundo é de 10% da população, podendo chegar, em alguns países, a 33% (WHO, 2012). No Brasil estima-se que 5,6% da população declare ser portador dessa doença, com uma tendência de crescimento da prevalência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). A OMS estima que em 2030 haverá 366 milhões de pessoas com diabetes no mundo e 11,3 milhões no Brasil (WHO, 2012). Atualmente o DM é responsável por aproximadamente 5% das mortes anuais no mundo, e essa taxa poderá aumentar em até 50% nos próximos 10 anos, se não forem tomadas medidas urgentes (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2013). Estima-se que a taxa de mortalidade relacionada ao DM no Brasil e no mundo venha crescendo, em média, 3% ao ano (1990 a 2005), de tal forma que a doença tem tomado proporções epidêmicas e se transformado em um problema de saúde pública mundial, principalmente por comprometer a produtividade, a qualidade e a duração da vida dos indivíduos acometidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Os principais fatores de risco para a doença são: a hereditariedade; o envelhecimento da população; a obesidade; e a adoção de estilo de vida pouco saudável, como sedentarismo e hábitos alimentares inadequados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2005). Aproximadamente metade dos idosos de 75 a 79 anos tem valores elevados de glicemia (FRANCO, 2004) e estima-se que entre 80 e 90% dos indivíduos diabéticos sejam obesos (SARTORELLI & FRANCO, 2003).

Os sintomas do diabetes são sede e fome excessivas (polidipsia e polifagia), cansaço extremo, perda da acuidade visual, poliúria (aumento na freqüência de urinar), irritabilidade, pele seca, perda repentina de peso e dificuldade de cicatrização. Nas formas mais graves, em longo prazo, pode-se desenvolver coma, estupor e, na ausência de tratamento, pode levar à morte. Além disso, podem ocorrer complicações, como retinopatia (com potencial evolução para cegueira); nefropatia que pode levar à insuficiência renal; neuropatia com risco de úlceras do pé e consequente amputação; além de cetoacidose diabética; doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Entre as grávidas, o diabetes pode produzir má formação fetal ou até morte fetal (WHO, 1999).

As complicações crônicas do DM são as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade dos pacientes acometidos. O diabetes tem sido responsável por 70% a 80% das mortes por doenças cardiovasculares. Além disso, a síndrome é considerada uma das principais causas de cegueira, problemas renais e amputações de membros inferiores (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2003). As complicações geradas pelo diabetes “aumentam o número de consultas, solicitações de exames, internações, cirurgias com incapacitação ocupacional provisória ou permanente de muitos pacientes, com um custo social e econômico espantoso” (OLIVEIRA, 2004).

3.2. Tratamento e controle de diabetes mellitus

O tratamento e controle do DM são feitos com a utilização de antidiabéticos e mudanças nos hábitos de vida, e tem por objetivos:

- Otimizar os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e de glicose plasmática;
- Minimizar os riscos de hipoglicemia; e
- Reduzir as complicações em longo prazo, incluindo as macrovasculares, como as doenças cardiovasculares, e microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia; e a mortalidade.

A insulina é sempre necessária no tratamento do DM tipo I, devendo ser instituída assim que for feito o diagnóstico. Para pacientes com DM tipo II recém-diagnosticados, com glicemias elevadas, acima de 250mg/dl, também há indicação de insulinoterapia. O tratamento intensivo clássico é o que utiliza duas doses de insulina *neutral*

protamine Hagedorn (NPH) (ação lenta), antes do café da manhã e antes de dormir, com três doses de insulina regular (ação rápida) (antes do café da manhã, do almoço e do jantar). Um aspecto a ser considerado quando se utiliza insulina regular é que ela demora em torno de 30 minutos para começar a agir, mas os pacientes tendem a aplicá-la na hora da refeição. Isso contribui para hiperglicemias pós-prandiais e hipoglicemias no período entre as refeições, pois a insulina regular atingirá seu pico no horário em que a alimentação já foi metabolizada (BOLLI et al., 1999).

A prevenção de episódios de hipoglicemia (glicose plasmática <60 mg/dL) é importante no tratamento de pacientes diabéticos. Os principais sintomas de hipoglicemia incluem sudorese, ansiedade, palpitações, fome, tremor e confusão e é recomendável que os pacientes sejam capazes de reconhecer e corrigir os baixos níveis de glicose no plasma. Os episódios de hipoglicemia são classificados em mais ou menos graves dependendo da necessidade de ajuda ou não de outra pessoa. Os pacientes com hipoglicemia grave podem necessitar de atendimento médico hospitalar, e, quando frequente, pode acelerar demência e predispor os doentes a arritmia e morte, e pode ser especialmente perigosa em pacientes com doença cardiovascular pré-existente (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2008).

Especialmente no DM tipo II, a perda de peso e o controle da dieta tem papel importante no controle da doença. Grande parte do aumento da prevalência do DM nos últimos anos tem sido atribuído ao aumento do número de pessoas com sobrepeso e obesidade. Estudos de pacientes com pré-diabetes mostram que a perda de peso pode reduzir a resistência à insulina e reduzir o risco de desenvolver diabetes. Entre os pacientes com diabetes, a redução de peso está associada à melhora no controle glicêmico, que também é benéfico para o tratamento de comorbidades associadas ao diabetes, tais como a apneia obstrutiva do sono, hipertensão e dislipidemia (TUOMILEHTO et al., 2001).

A atividade física também é importante. Como o aumento da massa muscular melhora a sensibilidade à insulina. Programas de exercícios estruturados podem melhorar o controle glicêmico em pacientes com DM tipo II, mesmo se o paciente não perder peso no processo (SIGAL et al., 2007).

No entanto, a associação de perda de peso e atividade física mostra os melhores resultados. Orozco et al. (2008), em uma revisão sistemática, verificaram que programas combinando dieta e exercícios são mais efetivos que as intervenções em separado e, no começo do tratamento, melhores que os medicamentos. Infelizmente, o sucesso sustentado com estas abordagens é relativamente incomum, devido tanto à dificuldade do paciente na manutenção de novos hábitos, quanto à natureza progressiva da doença.

A hemoglobina glicada (HbA1c) fornece uma estimativa da média da concentração de açúcar no sangue do paciente nos 2-3 meses anteriores à realização do exame. Ela é utilizada como um indicador do sucesso ou não do tratamento da doença. Considera-se como ideal a manutenção dos níveis de HbA1c em pacientes diabéticos em torno de 7% (ROHLFING et al., 2002; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2008).

3.2.1. Descrição da tecnologia avaliada

A glargina é um análogo de insulina humana de longa duração do efeito antidiabético. Apresenta uma ação rápida, entre 1 e 2 horas após aplicação, e um tempo de ação longo, maior que duas horas. Sua produção é feita pela bactéria Escherichia coli a partir da tecnologia de DNA recombinante (BRITISH NATIONAL FORMULARY, 2006).

O análogo glargina é uma solução menos solúvel em pH fisiológico do que a insulina humana e se encontra completamente solúvel em pH 4 (pH da solução injetável da Glargina). Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, ocasionando à formação de micro-precipitados. Dessa forma, pequenas quantidades de Glargina são liberadas continuamente, resultando em absorção retardada, sem picos extremos de ação, o que possibilita a administração em dose única diária (MICROMEDEX, 2013).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o medicamento registrado cujo principio ativo é a Glargina é a preparação Lantus® da Sanofi, e encontra-se disponível nas seguintes apresentações: frascos para injetáveis, cartuchos e canetas preenchidas descartáveis (100UI/mL) com 3, 5 e 10 mL, Lantus® tem uso aprovado para o tratamento do DM tipo II em adultos e para o tratamento do DM tipo I em adultos e

em crianças com 6 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia (BRASIL, 2012).

Reações adversas

As principais reações adversas à glargina incluem hipersensibilidade cutânea, dor e prurido no local da aplicação e *rash* cutâneo. Lipodistrofia, retinopatia e reações de hipersensibilidade imunológica também foram relatadas. Podem ocorrer episódios de hipoglicemia e hipoglicemia noturna (MICROMEDEX, 2013).

Em julho de 2009 a *Food and Drug Administration* (FDA) publicou um comunicado sobre segurança da glargina relatando ao público a possibilidade de associação entre o uso da insulina glargina e risco elevado de desenvolvimento de câncer de mama, colorretal, pâncreas ou de próstata em pacientes com diabetes que estavam participando de quatro estudos observacionais publicados (FDA, 2009; DAWSON & HAMILTON, 2010).

O mecanismo considerado mais plausível atualmente para essa associação é o da existência de influência da insulina no processo mitogênico das células, mediado através do sistema de fator de crescimento (IGF) (KURTZHALS et al., 2000). Sendo o receptor insulínico (IR) semelhante estruturalmente ao receptor do Fator do Crescimento do Tipo Insulina 1 (IGF-1R), pode haver alguma afinidade entre a molécula de insulina e o IGF-1R (e entre o IGF-1 e IV), embora cada uma tenha uma afinidade muito mais elevada para a seu próprio receptor (KURTZHALS et al., 2000; BELFIORE, 2007). Estudos apontam o IR como um componente chave do sistema IGF, que é frequentemente desregulado no câncer (BELFIORE, 2007).

Os receptores de insulina e IGF podem desencadear uma série de complexos sinais intracelulares para o metabolismo, crescimento e proliferação de células (TANIGUCHI; EMANUELLI; KAHN, 2006). A grande disponibilidade da insulina, análogos e de IGF afeta a sinalização intracelular e tem consequências importantes para respostas específicas. Além disso, um agravante para esse achado é que as células cancerígenas podem também expressar receptores IR/IGF-1R híbridos e os ligantes correspondentes (insulina, IGF-1, IGF-2) têm alguma afinidade para estes híbridos também. O análogo de

insulina glargina tem uma sinalização IR *in vitro* e perfil metabólico comparável ao da insulina humana, mas exibe uma afinidade ligeiramente maior ao IGF-1R (HANSEN, 1996; KURTZHALS et al., 2000).

Por conseguinte, especula-se que os maiores efeitos mitogênicos de insulina e análogos de insulina que são baseados sobre a atividade de promoção da proliferação de receptores insulínicos, sendo que para o análogo glargina de insulina ainda ocorreria adicionalmente maior ativação do IGF-1R.

3.2.2. Descrição das tecnologias alternativas

Insulina NPH

A Insulina NPH é a mais utilizada e prescrita a diabéticos insulino-dependentes. Em 1936 o químico Hagedorn descobriu que a inserção do peptídio protamina na molécula de insulina cristalina promovia um prolongamento de sua ação. Atualmente a insulina NPH é o composto insulínico mais barato que se tem disponível no mercado. Dessa forma, ela é frequentemente indicada como primeira escolha no tratamento de pacientes com diabetes tipo II que estão iniciando falência insulínica pancreática.

A insulina exógena NPH apresenta uma atividade bastante irregular, sua ação se inicia cerca de 2-3h após a aplicação, tem seu pico mais acentuado entre 5 e 8h e dura em torno de 14-18h após a hora da injeção. Contudo, certamente devido a sua ação intermediária de liberação mais ou menos gradual, mas com pico, esta apresentação de insulina vai ser útil também para cobrir, em parte, as necessidades basais e as refeições menores intermediárias (colação e lanche da tarde). No Brasil, a insulina NPH é disponibilizada no mercado por quatro indústrias farmacêuticas, com os nomes comerciais de Insunorm® (Aspen Pharma/Celofarm), Novolin® (Novo Nordisk), Insuneo® (Neoquímica) e Humulin® (Eli Lilly).

Detemir

Os análogos de insulina de ação prolongada foram desenvolvidos com o objetivo de prolongar a duração do efeito da insulina e diminuir a variação intra-individual (MICROMEDEX, 2013). O análogo detemir é um antidiabético análogo de insulina basal de ação longa. O efeito de diminuição de glicose sanguínea é causado pelo

favorecimento da captação de glicose após ligação de insulina a receptores em células adiposas e musculares e pela inibição da glicogenólise hepática. Apresenta ação rápida entre 1 a 2 horas após a administração e tempo de ação longo (18 horas). Está registado na ANVISA com o nome comercial Levemir® (Novo Nordisk). Sua forma de apresentação é em solução injetável, 100 U/mL em embalagem com cinco sistemas de aplicação pré-preenchidos, cada um com 3 mL. A dosagem de insulina deve ser ajustada de acordo com a necessidade do paciente. Tem uso aprovado para o tratamento do *diabetes mellitus* em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 6 anos. Os eventos adversos mais comuns são: reações alérgicas, urticária, erupções cutâneas, reações anafiláticas, hipoglicemia, neuropatia periférica, anomalias de refração, retinopatia diabética, lipodistrofia, reações no local de injeção e edema (MICROMEDEX, 2013).

3.3. Custos do tratamento

No **Quadro 2** são apresentados os custos de tratamento mensal para a insulina NPH (Insunorm®, Novolin®, Insuneo® e Humulin®) e para os análogos glargina (Lantus®) e detemir (Levemir®). Para os cálculos foram considerados: os preços máximos de venda ao governo aprovados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, 2014), com alíquota de ICMS de 18%; as doses médias diárias das insulinas (extraídas do estudo de avaliação de tecnologias de Waugh et al., 2010) e considerando um paciente com 70 Kg de peso.

Observa-se que os custos mensais podem variar significativamente quando se compara a glargina as demais alternativas. Essa variação pode chegar a 680% quando se compara a glargina a insulina NPH de menor preço.

Quadro 2. Comparação entre o preço médio das alternativas terapêuticas para o tratamento do *diabetes mellitus.*

NPH						
Produto	**Empresa**	**Apresentação**	**Preço da embalagem* (R$)**	**Preço por UI (R$)**	**Dose média diária****	**Custo tratamento mensal (R$)**
Insunorm N®	ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	100 UI/ML SUSP INJ CT FA VD INC X 10 ML	25,21	0,025	0,55 UI/Kg	28,88
Novolin N®	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA	N 100 UI/ML SUSP INJ CX 1 FR AMP (100 UI 10ML)	27,90	0,027	0,55 UI/Kg	31,19
Insuneo N®	LABORATÓRIO NEOQUÍMICA COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA	100 UI/ML SUSP INJ CT FR AMP INC X 10 ML	28,02	0,028	0,55 UI/Kg	32,34
Humulin N®	ELI LILLY DO BRASIL LTDA	100 UI/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML	28,09	0,028	0,55 UI/Kg	32,34
GLARGINA						
Produto	**Empresa**	**Apresentação**	**Preço PMVG (ICMS 18%)**	**Preço por UI**	**Dose média diária**	**Custo tratamento mensal**
Lantus®	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA	100 UI/ML SOL INJ CT FA VD INC X 10 ML	194,76	0,195	0,55 UI/Kg	225,23
Veluxus®	MEDLEY INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	100 UI/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML	194,75	0,195	0,55 UI/Kg	225,23
DETEMIR						
Produto	**Empresa**	**Apresentação**	**Preço PMVG (ICMS 18%)**	**Preço por UI**	**Dose média diária**	**Custo tratamento mensal**
Levemir®	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA	100 U/ML SOL INJ CX 5 CARP X 3 ML (PENFILL)	218,80	0,219	0,55 UI/Kg	252,95

* Fonte: Preço Máximo de Venda ao Governo com ICMS de 18% - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, 2014)
**Fonte: Waugh et al. (2010)

4. BASES DE DADOS ŒSTRATÉGIAS DE BUSCA

Foi realizada uma busca nas bases de dados The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed) e Embase (**Quadro 3**). Foi realizada também busca manual nas referências dos estudos encontrados.

Uma busca por Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foi realizada em websites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e das agências internacionais: *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS/Espanha), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido), *Health Technology Assessment Programme* (NIHR/ Reino Unido), SBU – *Swedish Council on Health Technology Assessment* e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/Austrália).

Quadro 3. Estratégia de busca da pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 12/12/2014.

Bases	Estratégia de Busca
The Cochrane Library (via Bireme)	MeSH descriptor: [Insulin, Long-Acting] AND MeSH descriptor: [Neoplasms]
Medline (via Pubmed)	(((((((("Insulin, Long-Acting"[Mesh]) OR insulin glargine) OR "glargine" [Supplementary Concept]) OR glargine[Text Word]) OR A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin) OR insulin, Gly(A21)-Arg(B31,B32)-) OR lantus)) AND ((((("Neoplasms"[Mesh]) OR Tumor*[Text Word]) OR Neoplasm[Text Word]) OR Cancer*[Text Word]))))
Embase (Busca realizada 04/09/2013)	(('insulin glargine'/exp OR 'insulin glargine' AND [embase]/lim OR (glargine AND [embase]/lim) OR ('long acting insulin'/exp OR 'long acting insulin' AND [embase]/lim) AND 'side effect'/exp AND [embase]/lim OR 'adverse drug reaction'/exp AND [embase]/lim AND 'case control study'/exp OR 'cohort study'/exp OR clinical AND trial AND [embase]/lim) AND ('evidence based medicine'/de OR 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de))

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram selecionadas revisões sistemáticas (RS) com e sem metanálise, ensaios clínicos randomizados, coortes e estudos de caso-controle que avaliassem indivíduos com *diabetes mellitus* tipo I ou II, em tratamento com a insulina glargina e sua possível associação com câncer. Não houve restrição de ano de publicação e de idade dos pacientes. Foram considerados estudos nos idiomas inglês, espanhol e português.

Foram excluídos estudos econômicos, relatos de caso, revisões da literatura, revisões não sistemáticas, editoriais. Estudos que estivessem presentes nas análises das revisões sistemáticas encontradas não foram considerados isoladamente. Também foram excluídos estudos cuja publicação não foi encontrada na íntegra. A **Figura 1** apresenta o diagrama com os estudos encontrados e selecionados para esse PTC.

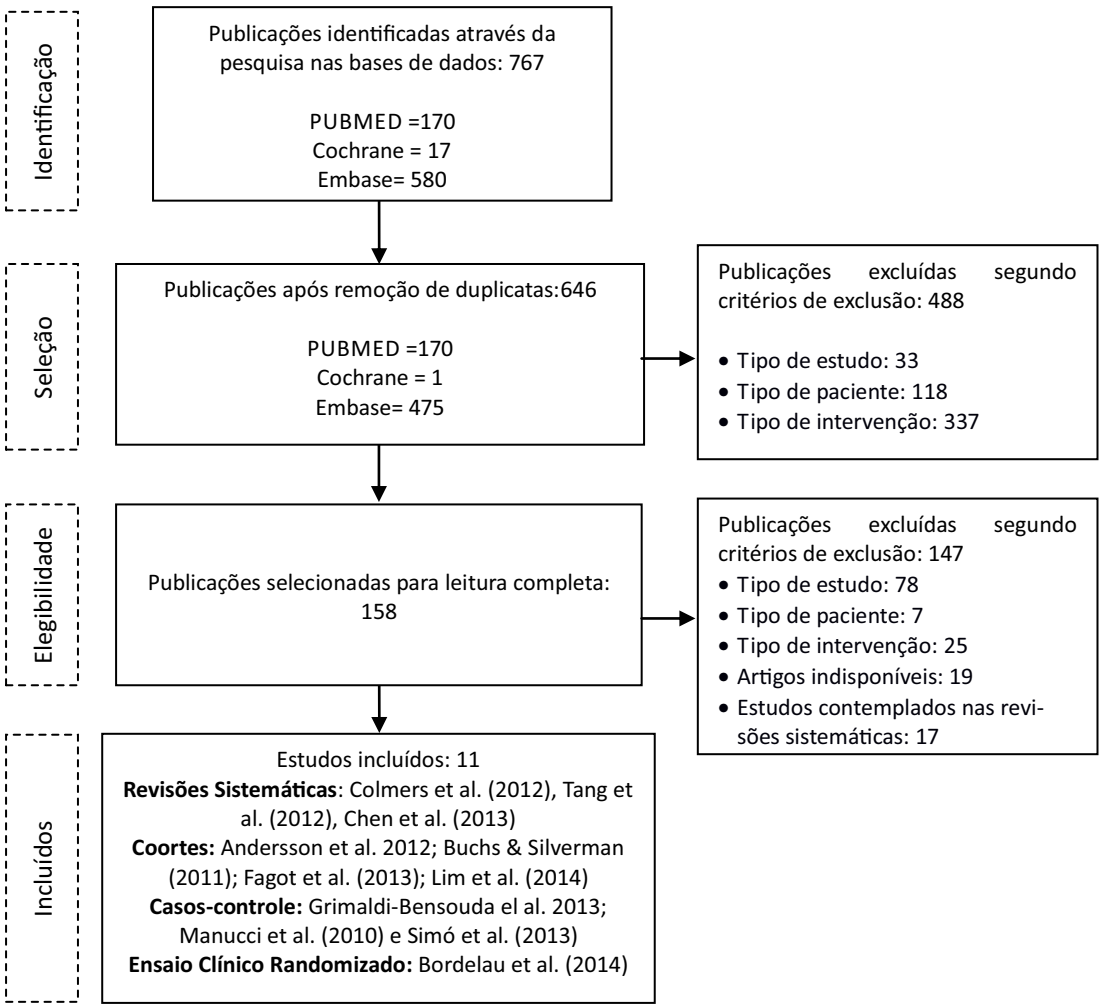

Figura 1. Representação do fluxo de seleção dos estudos

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas utilizou-se o sistema GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evalution*) que é uma sistematização da avaliação da qualidade dos estudos selecionados (Adendo 1) (**Quadro 4**).

As revisões sistemáticas incluídas apresentaram pergunta estruturada, a busca em bases de dados foi descrita como adequada e o método foi considerado reprodutível em todos os estudos. Vários estudos incluídos nas revisões sistemáticas tinham limitações importantes, tais como não-controle de fatores de confundimento e alta heterogeneidade estatística entre os estudos, e não apresentaram consistência entre os seus resultados. Todas as revisões sistemáticas incluíram comparações diretas entre os tratamentos. Com relação à avaliação da qualidade dos estudos incluídos, a revisão de Colmers et al. (2012) utilizou o método do gráfico de funil para detectar viés de publicação e Chen et al. (2013) utilizaram o teste de Egger e o gráfico de funil, sendo que o resultado sugeriu baixa probabilidade de viés de publicação para ambos. Já a revisão de Tang et al. (2012) utilizou o teste de Begg e Egger para detectar potencial viés de publicação apresentando probabilidade significativa para viés de publicação. Para as três revisões sistemáticas, os desfechos foram clinicamente relevantes e não houve conflitos de interesse declarados. A qualidade da evidência no estudo de Tang et al. (2012) é muito baixa e a força de recomendação é fraca a favor da tecnologia, no estudo de Colmers et al. (2012) a qualidade da evidência é baixa e a recomendação fraca contra a tecnologia, já o estudo de Chen et al. (2013) apresentou qualidade moderada de evidência e uma recomendação fraca a favor da tecnologia.

Com relação aos conflitos de interesse, Tang et al. (2012) e Colmers et al. (2012) relataram não haver conflito de interesses na elaboração de suas revisões. Chen et al. (2013) relataram não terem recebido financiamento na elaboração do estudo. Entretanto os conflitos de interesse dos estudos incluídos não são explicitados.

Quadro 4. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas selecionadas.

Parâmetros	Estudos		
	Tang et al. 2012	**Colmers et al. 2012**	**Chen et al. (2013)**
Pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim	Sim
Busca detalhada e completa?	Sim	Sim	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Sim	Sim	Sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Sim	Sim
Os estudos incluídos estão isentos de limitações importantes?	Não	Não	Sim
Evidência direta?	Sim	Sim	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?	Não	Não	Não
Precisão dos resultados adequada?	Não	Não	Não
Livre de viés de publicação?	Não	Sim	Sim
Desfecho clinicamente relevante?	Sim	Sim	Sim
Conflitos de interesse declarados nos estudos primários?	Não	Não	Não
Conflitos de interesse declarados na revisão?	Não	Não	Não
Qualidade da evidência	Muito baixa	Baixa	Moderada
Força da recomendação	↑?	↓?	↑?

A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa
↑↑ Recomendação forte a favor da tecnologia, ↑? Recomendação fraca a favor da tecnologia; ↓? Recomendação fraca contra a tecnologia; ↓↓ Recomendação forte contra a tecnologia; NR: não relatado

Foi utilizada uma adaptação da escala de Newcastle-Ottawa para avaliar qualidade dos estudos de coortes e casos-controle. Nesta escala, cada estudo é avaliado em três áreas: a seleção dos grupos de estudo, a comparabilidade dos grupos e a apuração de qualquer exposição ou resultado de interesse. A pontuação total é de até nove estrelas. Uma pontuação acima de seis estrelas é considerada como alta qualidade.

As coortes incluídas, Andersson et al. (2012), Buchs et al. (2011), Fagot et al. (2013) e Lim et al. (2014), apresentaram qualidade metodológica elevada, pontuando acima de sete estrelas no total na avaliação, como indicado no **Quadro 5**.

Quadro 5. Avaliação da qualidade dos estudos de coorte selecionados.

Parâmetros	Estudos			
	Andersson et al. 2012	**Buchs et al. 2011**	**Fagot et al. 2013**	**Lim et al. 2014**
A amostra é verdadeiramente ou parcialmente representativa da média da comunidade?	Sim	Sim	Sim	Não
Houve descrição da origem da amostra da coorte exposta?	Sim	Sim	Sim	Sim
A coorte não exposta foi selecionada da mesma comunidade que a coorte não exposta?	Sim	Sim	Sim	Sim
A seleção da coorte não exposta foi feita de diferentes origens?	Não	Não	Não	Não
Os registros são confiáveis? (entrevistas estruturadas ou databases seguras)	Sim	Sim	Sim	Sim
Houve descrição sobre a determinação da exposição?	Sim	Sim	Sim	Sim
Os resultados de interesse estavam previamente determinados no início do estudo?	Não	Não	Não	Sim
O estudo foi controlado pelo fator mais importante?	Sim	Sim	Sim	Sim
O estudo foi controlado por um fator adicional?	Não	Não	Não	Sim
Avaliação independente e/ou pareamento de registros?	Sim	Sim	Sim	Não
Há descrição sobre a avaliação dos resultados?	Sim	Sim	Sim	Sim
O tempo de acompanhamento foi suficiente para ocorrer o resultado?	Sim	Sim	Não	Sim
Todos os indivíduos foram considerados na análise ou a perda foi incapaz de introduzir viés?	Sim	Não	Não	Sim
Número de estrelas	8	8	7	7

Os estudos de caso-controle, Grimaldi-Bensouda et al. (2013), Manucci et al. (2010) e Simó et al. (2013), obtiveram desempenho semelhante às coortes, sendo que o estudo de Manucci et al. (2010) obteve seis estrelas e os outros estudos, sete, como indicado no **Quadro 6**.

Quadro 6. Avaliação da qualidade dos estudos de caso-controle selecionados.

Parâmetros	Estudos		
	Grimaldi-Bensouda et al. (2013)	**Manucci et al. (2010)**	**Simó et al. (2013)**
A definição dos casos foi realizada com validação independente?	Sim	Não	Não
A definição dos casos foi realizada com relatos ou pareamento de registros?	Não	Sim	Sim
Os controles foram selecionados na comunidade?	Sim	Sim	Sim
Os controles foram descritos como indivíduos não-doentes?	Sim	Sim	Sim
O estudo foi controlado pelo fator mais importante?	Sim	Sim	Sim
O estudo foi controlado por um fator adicional?	Sim	Sim	Sim
A avaliação da exposição foi realizada por entrevistas estruturadas com cegamento e/ou avaliação de registros confiáveis?	Sim	Sim	Não
Os casos e os controles foram avaliados pela mesma metodologia?	Sim	Sim	Sim
A taxa de não reposta foi semelhante entre os casos e controles?	Não	Sim	Sim
Número de estrelas	7	6	7

Foi utilizada a escala de Jadad modificada para o ensaio clínico de Bordelau et al. (2014), sendo que ele obteve um desempenho de 4 pontos, considerado apropriado, como indicado no **Quadro 7**.

O sistema de JADAD consta de três tópicos centrados na validade interna da pesquisa, contendo sete questões dicotômicas, referentes à randomização, mascaramento e perda de participantes, diretamente relacionadas com a redução de vieses. Estudos clínicos com pontuação zero a dois são tidos como de baixa qualidade, de três a quatro de moderada qualidade e cinco a seis de alta qualidade.

Os estudos de Manucci et al. (2010), Andersson et al. (2012) e Fagot et al. (2013) declararam ausência de conflitos de interesse.

Quadro 7. Avaliação da qualidade do ensaio clínico randomizado selecionado.

Randomização			**Mascaramento**		**Perda de Participantes**		
O estudo foi descrito como randomizado?	O método usado foi produzido numa sequência de randomização apropriada?	O método usado foi produzido numa sequência de randomização inapropriada?	Quando possível, a alocação da intervenção ou controle foi mascarada dos dados do coletor ou avaliador?	O método de mascaramento foi apropriado	Foi feita uma descrição dos participantes excluídos ou que abandonaram o tratamento?	Uma análise de Intenção de Tratamento foi feita e reportada?	Jadad final
1	1	0	1	0	0	1	4

7. RESULTADO DOS ESTUDOS SELECIONADOS

7.1. Descrição dos estudos incluídos

7.1.1. Revisões sistemáticas

Foram incluídas três revisões sistemáticas. Tang et al. (2012) conduziram uma revisão sistemática que realizou buscas nas bases de dados PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library e a Chinese Biomedical Medical Literature Database, além da busca manual (incluindo referências dos estudos selecionados) e a pesquisa no Google Acadêmico. Foram incluídos todos os estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliavam a relação da insulina glargina *versus* insulina humana e/ou análogo detemir e o desenvolvimento de câncer em pacientes com *diabetes mellitus.* Os estudos selecionados deveriam ter sido publicados em revistas ou jornais em formato de texto completo e deveriam fornecer alguns dos seguintes resultados: Incidência geral de câncer e/ou incidência de câncer específico como câncer de mama, próstata, pâncreas, gastrointestinal, colorretal, bexiga, trato respiratório e hepatobiliar. Foram incluídos onze estudos que cumpriram os critérios, sendo eles um ECR, um caso-controle, nove coortes.

Colmers et al. (2012) conduziram uma revisão sistemática que realizou buscas nas bases de dados Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Science Citation Index Expanded, Conference Proceedings Citation Index – Science e Scopus, além da busca manual nas listas de referências dos artigos incluídos, consultas com especialistas da área e com autores dos artigos incluídos para obter informações adicionais. Os estudos selecionados deveriam conter dados coletados prospectivamente (coorte ou caso-controle aninhado) para minimizar viés de informação e reforçar o nível de evidência, e avaliar população de paciente com diabetes tipo II com desfechos de câncer geral ou específico e um ou ambas as comparações de interesse: Insulina *versus* outros agentes de redução de glicose ou insulina glargina *versus* todos os outros tipos de insulina. Foram incluídos 19 estudos, 9 coortes e 3 casos-controle aninhados que avaliaram o uso de insulina *versus* não uso de

insulina e 7 coortes e 1 caso-controle aninhado relataram o uso de insulina glargina *versus* insulina não-glargina. O desfecho dos estudos foi a incidência de câncer.

Chen et al. (2013) conduziram uma revisão sistemática que realizou buscas nas bases de dados Medline, Embase e *Cochrane Database of Systematic Reviews*, entre 1996 e 2013, bem como a busca manual nas listas de referências dos artigos incluídos. O estudo visou identificar ensaios clínicos randomizados, coortes e estudos de caso-controle que avaliassem a incidência de câncer de próstata em pacientes diabéticos em insulinoterapia comparando-os com pacientes em terapia com antidiabéticos orais e pacientes em terapia com o análogo glargina em comparação com pacientes em insulinoterapia convencional. Foram incluídos 11 estudos, sendo seis do comparador que envolvia o análogo glargina em relação à insulina NPH. Foram procedidas metanálise com todos os estudos que apresentassem medidas de associação compatíveis. O desfecho foi a incidência de câncer de próstata.

7.1.2. Coortes

Foram incluídos quatro estudos de coorte, Anderson et al (2002), Buchs-Silverman (2011), Fagot et al. (2013) e Lim et al. (2014).

Andersson et al. (2012) conduziram a coorte com 3.607.798 indivíduos utilizando quatro bases de dados da Dinamarca, são eles o *The Central Population Register*, *The Danish National Patient Register*, *The Danish National Prescription Register* e *National Causes of Deaths Register*. Foram identificados todos os indivíduos dinamarqueses, com idade acima de 35 anos, que tinham requerido prescrição de agentes redutores de glicose entre 1995 e 1997, e que não tinham tido câncer entre 1978 e 1997, dado obtidos nas hospitalizações cadastradas no *The Danish National Patient Register* segundo a classificação internacional de doenças. Foi considerada a exposição aos seguintes antidiabéticos: glargina, lispro, insulina humana, detemir, metformina e tiazolidinedionas. O tempo de exposição dos indivíduos foi definido desde a primeira prescrição solicitada com algum dos antidiabéticos em estudo até a última prescrição. O desfecho analisado pelo estudo foi qualquer incidência de câncer relatado no *Danish National Hospitalisation Register* entre 1998 e 2009, morte ou o final de 2009. Para

analisar se os tipos de câncer e diferiam de acordo a insulina, foram selecionados os seguintes grupos: Câncer gastrointestinal, câncer de pulmão, de próstata, câncer de mama, ginecológicos, e cânceres urológicos. O Risco Relativo (RR) de desenvolver câncer como dependente do uso e duração da farmacoterapia individual de redução de glicose foi examinado com modelos de regressão de Poisson multivariada. Duas diferentes análises de Poisson foram realizadas. Na primeira, RR associados com o uso atual de diferentes agentes antidiabéticos foram explorados, e, na segunda análise, a importância do tempo desde o início dos diferentes agentes foi explorada. Os cálculos foram realizados utilizando SAS V.9.2. Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

A coorte que Buchs-Silverman (2011) conduziram com 36.342 indivíduos, Foi avaliada a associação entre incidência de câncer e uso de medicamentos, idade, sexo e medida basal de hemoglobina glicada. Utilizou-se bases de dados informatizados de Israel, da *Maccabi Healthcare Services* (MHS). A população do estudo foi constituída por todos os membros ativos da MHS com 18 anos ou mais, a partir de 1º de janeiro de 2003 e que se juntaram a MHS, e permaneceram ativos a partir do dia 1º de janeiro de 2000 ou anteriormente. Os membros também deveriam ter entrado no registro de diabetes e realizado pelo menos três compras de insulina antes do dia 1º de janeiro de 2003 e não ter histórico de câncer até essa data. Os desfechos dos estudos foram data da morte, data do dia que deixaram a MHS ou 31 de dezembro de 2007. Foi utilizada análise proporcional de Cox para estimar o efeito do número total das compras de análogos de insulina de longa ação, outras insulinas, metformina, sulfonilureias e sobre a incidência de câncer durante o período de acompanhamento. A significância estatística foi assumida com um valor de $p \leq 0,05$. Todas as análises foram realizadas usando SPSS (Chicago, IL) versão 17. Os autores não declararam conflitos de interesse explicitamente no estudo.

Fagot et al. (2013) conduziram uma coorte com 70.027 pacientes utilizando base em dados do Sistema de Informações de Seguro de Saúde Nacional Francesa (*Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie* [SNIIRAM]) A coorte continha novos usuários de insulina de longa ação ou de ação intermediária durante os

anos de 2007, 2008 e 2009, definidos pela ausência de receita para qualquer insulina, em 2006. Para selecionar a população com diabetes tipo II, a inclusão foi limitada para pacientes com idade de 40 até 79 anos, com pelo menos três prescrições para qualquer outro agente hipoglicemiante no ano anterior a exposição à insulina. Foram excluídos os pacientes com qualquer registro de alta de hospitalização por câncer de 2005 até a inclusão ou nos 12 meses após a inclusão, ou com câncer identificados desde 1987. Os desfechos avaliados foram ocorrência de câncer, a perda de acompanhamento, definido por mais de 6 meses consecutivos sem ter preenchido qualquer prescrição de medicamentos, morte por qualquer causa, ou no dia 31 de dezembro de 2010. O modelo proporcional de Cox foi utilizado para calcular as estimativas da razão de risco ajustada de incidência de câncer com o análogo de insulina glargina, análogo de insulina determir, insulina humana basal, ou outra classe de agente hipoglicemiante e seu IC 95%. Foram realizados vários modelos com ajuste para possíveis fatores de confusão: sexo (modelo 1), sexo e uso de outra classe de agente hipoglicemiante (modelo 2), e sexo, uso de outra classe de agente hipoglicemiante e duração do diabetes (modelo 3). As análises foram realizadas com o software SAS 9.1. Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Lim et al. (2014) conduziram uma coorte com 3.680 pacientes diabéticos utilizando a base de dados do *Masachussetts General Hospital* incluindo pacientes que realizaram tratamento medicamentoso entre janeiro de 2005 e dezembro de 2010 tendo iniciado a terapia com glargina ou insulina NPH neste período. Foram pesquisadas variáveis demográficas e clínicas como variáveis adicionais e comparadas entre os grupos de caso e controle. Em relação à exposição foram avaliados o tempo de exposição a cada hipoglicemiante, bem como a dose média diária por peso corporal sendo comparados cada um dos grupos. Foi avaliada a incidência de qualquer tipo de câncer, com exceção de câncer de pele (exceto melanoma). Medidas foram tomadas para abordar os fatores de confundimento tais como controle glicêmico, hábitos alimentares e utilização de tabaco e outras substâncias, bem como a dose acumulada da exposição aos medicamentos em estudo. O modelo proporcional de Cox foi utilizado para calcular as estimativas da razão de risco ajustada de incidência de câncer para o análogo de

insulina glargina e a insulina NPH. As análises foram realizadas com o software SAS 9.2. O estudo foi financiado pela indústria Sanofi, através de um contrato com a Universidade da Carolina do Norte.

7.1.3. Caso-controle

Foram incluídos três estudos de caso-controle, Grimaldi-Bensouda et al. (2013), Mannucci et al. (2010) e Simó et al. (2013).

No estudo de Grimaldi-Bensouda et al. (2013), a população foi composta por mulheres com 18 anos ou mais que viviam no Reino Unido (Inglaterra e Escócia), Canadá (Quebec, Ontário e Nova Brunswick) ou França (todo o país), que tinham sido tratadas para diabetes tipo I ou tipo II com qualquer agente hipoglicemiante por pelo menos três meses, e que responderam a uma entrevista por telefone. Foram excluídas mulheres que foram previamente tratadas para diabetes gestacional por menos de três meses, que sofrem de condições médicas psiquiátricas, ou outras condições médicas que impediram sua participação. O recrutamento ocorreu entre janeiro de 2010 e junho de 2012. Os casos foram identificados em clínicas de oncologia que trataram mais de 100 pacientes com câncer de mama anualmente em cada país ou região participante. Prontuários foram pesquisados para identificar mulheres que se encaixavamm nos critérios de inclusão e que tinham o diagnóstico de câncer de mama confirmado entre 1º de janeiro de 2008 e 30 de junho de 2009. Os controles foram identificados através de referências recrutadas por redes de médicos clínicos gerais que participaram do programa *Pharmacoepidemiologic General Research extension* (PGRx). Neste caso particular, o sistema de recrutamento PGRx consistiu, em cada país participante e região, de uma amostra aleatória de médicos participantes instruídos a identificar e convidar para participar do estudo todos os seus pacientes diagnosticados com diabetes antes de 30 de junho de 2009 (e que satisfaziam os critérios de inclusão e exclusão propostos no estudo). No total, o estudo avaliou 775 casos e 3.050 controles. Após as entrevistas, os controles foram pareados aleatoriamente com os casos em cincos critérios (tipo de diabetes, região do país ou província, idade do recrutamento, data do recrutamento e encaminhamento para um endocrinologista devido ao

diabetes). O objetivo era obter, em média, quatro controles pareados com um câncer de mama. As análises foram realizadas utilizando o software SAS® 9.1.3. Os autores que compõe o grupo de pesquisa relatam terem recebido financiamento, ter vínculo empregatício, prestado consultoria ou viajado às expensas de uma ou mais das seguintes empresas: Sanofi, Novo Nordisk, Pfizer, La-Ser, ISICA, DebioPharma, Celgene, Roche, AstraZeneca, Takeda, GlaxoSmithKline, Merck Sharpe & Dohme, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Roche, Novartis, Eli Lilly e Janssen-Cilag.

Mannucci et al. (2010) realizaram um estudo de caso-controle aninhado em uma coorte realizada em pacientes diabéticos tipo II em tratamento com insulina, referenciados à clínica de diabetes da Universidade de Florença, Itália. Foram considerados os casos de câncer incidentes (casos) e comparados com aqueles que não desenvolveram a doença (controles). Os 1.340 indivíduos acompanhados, iniciaram insulinoterapia no período de janeiro 1998 a dezembro 2007, e a exposição de interesse (câncer) não foi medida antes dos resultados. Foram acompanhados 112 casos num período médio de 76 meses e para cada caso de câncer foram sorteados cinco controles (1:5) aleatoriamente, entretanto apenas 370 controles foram acompanhados, totalizando uma perda teórica de 34%. Os autores relatam ter recebito financiamento e/ou prestado consultorias para as empresas Eli Lilly, Novo Nordisk e Sanofi-Aventis.

Simó et al. (2013) realizaram um caso-controle aninhado em uma coorte de pacientes diabéticos do tipo II em 16 unidades básicas de saúde da cidade de Barcelona, Espanha. Os casos foram definidos como pacientes com diagnóstico de quaisquer tipos de câncer registrados no *Cancer Registry of Hospital Vall d'Hebron* entre 2008 e 2010 e cruzados com o *System for the Development of Research in Primary Care* (SIDIAP) base de dados de pacientes de 274 unidades básicas de saúde da Catalunia. Foram incluídos 764 pacientes com diabetes e câncer que cumpriram os critérios de inclusão, e estes foram pareados em uma proporção de 1:3 com controles sem câncer (2.292 pacientes) também obtidos no SIDIAP. O tempo de acompanhamento do tratamento foi de 3 anos anteriormente aos casos. Os autores relatam não haver conflitos de interesse na elaboração do estudo.

7.1.4. Ensaio clínico randomizado

Bordelau et al. (2014) é um subestudo do ensaio ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) no qual os pesquisadores avaliaram o risco do uso de glargina comparado ao cuidado padrão, em relação a incidência de câncer, e a ingestão de ácidos graxos N-3 comparada a placebo como fator protetor para o desenvolvimento de câncer. Foi analisada a ocorrência de quaisquer tipos de câncer em um acompanhamento médio de 6,2 anos. A população do estudo foi de 12.537 pacientes. As análises foram realizadas utilizando o software SAS ® 9.1 e os riscos relativos calculados utilizando-se regressão de Cox em população por intenção de tratar. Os autores relataram o recebimento de financiamento para o projeto pela Sanofi-Aventis e de financiamentos individuais de variadas indústrias farmacêuticas, tais como AstraZeneca, Amylin, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Sanofi, Novo Nordisk, Merck, Novartis, GSK e Bayer.

7.2. Resultados de segurança dos estudos incluídos

Os resultados dos estudos avaliados estão sumarizados nas **Tabelas 1 a 4**, de acordo com os tipos de estudos analisados.

7.2.1. Revisões sistemáticas

No estudo de Tang et al. 2012 , os resultados observados para cada uma das insulinas foram apresentados por meio do gráfico forest plot e tabelas descritivas. Os autores realizaram teste de heterogeneidade por meio de qui-quadrado, definindo p-valor <0.1. O uso de insulina glargina foi associado com uma menor chance de câncer e não aumentou chances de câncer de mama em comparação com o uso de outro tipo de insulina. Nenhuma associação estatisticamente significante foi encontrada entre a insulina glargina e câncer de próstata, câncer de pâncreas e câncer do trato respiratório. Os autores relatam significativa heterogeneidade em termos de população, dados demográficos, tempo de seguimento, desenho do estudo e doses de insulina (**Tabela 1**).

No estudo de Colmers et al. (2012) a incidência geral de cânceres não pôde ser reunida devido a heterogeneidade estatística alta. Comparando o risco de câncer com o uso de

glargina e não glargina, o risco de câncer de pâncreas foi estatisticamente maior entre os pacientes que utilizaram insulina glargina comparada com outros tipos de insulina e o risco de câncer colorretal foi estatisticamente menor. A associação entre o uso da glargina e o câncer de mama foi elevada, mas não estatisticamente significante. Comparando o risco de câncer específico entre novos usuários de insulina glargina, seu uso foi associado com a diminuição do risco de câncer colorretal e câncer de próstata. Não foi observada associação entre o uso de glargina e o desenvolvimento de câncer de mama e câncer gastrointestinal (**Tabela 1**).

Chen et al. (2013) encontraram um risco aumentado, entretanto não estatisticamente significante para o desenvolvimento de câncer de próstata em pacientes que utilizavam o análogo glargina em relação aos pacientes utilizando outros tipos de insulina (**Tabela 1**). Análises de sensibilidade não alteraram a direção do desfecho. A heterogeneidade entre os estudos foi considerada alta (I^2=63.4%).

7.2.2. Coortes

No estudo de Andersson et al. (2012), dos 3.607.798 indivíduos incluídos, 159 894 iniciaram o tratamento com agentes de redução da glicose. O uso de diferentes agentes antidiabéticos, incluindo sulfoniluréias, insulina humana e análogos de insulina, foi associado, de forma similar, com um risco estatisticamente significante maior de desenvolver câncer, quando comparados ao não uso, após ajuste multivariado. Reunindo todos os análogos de insulina em um grupo e todos as insulinas humanas em outro grupo, os resultados foram semelhantes: em ambos os grupos houve maios risco de desenvolver câncer (**Tabela 2**). Dos 4.483 pacientes que utilizavam glargina, 67 desenvolveram o câncer. Os autores concluíram que os resultados sugerem uma relação não causal entre os antidiabéticos e a ocorrência de câncer.

Buchs & Silverman (2011) estudaram uma coorte de 36.342 pacientes. Foi diagnosticado câncer em 6% dos acompanhados durante um período de acompanhamento de 164.652 pessoas-ano. Na análise multivariada, maior idade na linha de base do estudo ser do sexo masculino e maior número de aplicações de insulina apresentaram associação estatística com a ocorrência de câncer, enquanto o

maior número de tomadas de metformina foi associado com redução do risco (**Tabela 2**). Os autores concluem que há uma tendência de aumento do risco de incidência de câncer associado ao uso de análogos de insulina, mas que o número de usuários foi muito pequeno para que se chegassem a estimativas de risco conclusivas, ou seja, o uso de Glargina e Detemir pela população em comparação ao uso de insulina humana é relativamente baixo, limitando a detecção de correlação da Glargina e câncer.

No estudo de Fagot et al. (2013) participaram da coorte 70.027 pacientes. Não foram encontradas associações entre o uso de glargina, NPH ou outra insulina com o aumento de risco de vários tipos de câncer (Tabela 2). Os autores reforçaram a necessidade de se estudar o tema por um período de tempo mais longo.

Lim et al. (2014) analisaram 539 e 343 pacientes dos grupos glargina e NPH, respectivamente. O período médio de acompanhamento foi de 37,2 meses e foram observados 54 novos casos de câncer durante o estudo, sendo 26 no grupo glargina e 28 no grupo NPH. As razões de risco (HR) para a incidência de quaisquer tipos de câncer e para cânceres específicos não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.

7.2.3. Caso-controle

No estudo de Mannucci et al. (2010) foi observado que entre os grupos avaliados a dose média diária de glargina foi superior no grupo caso (n=112) do que no controle (n=370). Maior incidência de câncer foi associada à dose superior a 0,3 UI/kg/dia de glargina, mesmo após ajuste por comorbidade, exposição à metformina e a outros tipos de insulina. Não houve associação entre câncer e insulina humana ou outros análogos, em qualquer dose (**Tabela 3**).

Grimaldi-Bensouda et al. (2013) relataram que não houve associação das insulinas individuais com o aumento do risco de câncer de mama. O ajuste do OR para o risco de câncer de mama não mudou com o aumento da duração do uso da glargina. Os autores concluíram que estudos em longo prazo são necessários para explorar mais a relação das insulinas com o câncer.

Simó et al. (2013) indicaram que em relação ao tratamento antidiabético, não foram observadas diferenças estatísticas entre os casos e controles para a proporção, a dose ou a duração de exposição a cada tratamento. Também não houve diferenças estatísticas significantes quando o desfecho foi ajustado para idade ao diagnóstico de câncer, o Índice de Massa Corporal, o consumo de álcool, tabaco e duração da diabetes. Não foi observado risco aumentado de câncer entre glargina em monoterapia e em combinação com a metformina (**Tabela 3**).

Tabela 1. Resultados de associação entre o uso do análogo glargina e a ocorrência de câncer nas revisões sistemáticas incluídas. *Continua.*

Estudos	Características dos estudos	Desfechos	Resultados
Tang et al. (2012)	Revisão sistemática com metanálise 1 ECR, 1 caso-controle, 9 coortes 448.928 diabéticos (tipo I e tipo II) Uso de glargina *versus* uso de outros tipos de insulina	Incidência de câncer (geral) Incidência de câncer de mama	OR<1 favorece glargina OR= 0,81 (IC 95% 0,68-0,98); p = 0,03 ; I^2 = 93% OR= 0,99 (IC 95%0,68-1,46); p = 0,966; I^2 = 79,9%
Colmers et al. (2013)	Revisão sistemática com metanálise 15 estudos de coorte e 4 estudos de caso-controle aninhado 1.332.120 pacientes diabéticos tipo II Insulina *versus* outras terapias; Insulina glargina *versus* Insulinas não glargina	Incidência de câncer de pâncreas Incidência de câncer colorretal Incidência de câncer de mama	RR<1 favorece glargina <u>Glargina vs. não glargina (Detemir e NPH combinadas)</u> RR 1,61 (IC 95% 1,13-2.30); p= 0,008; n= 4; I^2= 0% RR = 0,77 (IC 95% 0,67-0,77); p< 0,00001; n= 4; I^2= 0% RR = 1,36 (IC 95% 0,99-1,86); p= 0,06; n= 6; I^2= 34% Coortes com diabetes recém-diagnosticada RR= 1,10 (IC95% 0,57-2,14); p= 0,77; n= 2; I^2 = 0%

Tabela 1. Resultados de associação entre o uso do análogo glargina e a ocorrência de câncer nas revisões sistemáticas incluídas. *Continuação.*

Estudos	Características dos estudos	Desfechos	Resultados
Colmers et al. (2013)	Revisão sistemática com metanálise 15 estudos de coorte e 4 estudos de caso-controle aninhado 1.332.120 pacientes diabéticos tipo II Insulina *versus* outras terapias; Insulina glargina *versus* Insulinas não glargina	Incidência de câncer colorretal Incidência de câncer de próstata Incidência de câncer de mama Incidência de câncer gastrointestinal	<u>Câncer específico vs. novos usuários de insulina glargina</u> RR= 1,63 (IC 95% 1,05–2,51); p= 0,03; n= 2; I^2= 0% RR= 2,68 (IC 95% 1,50-4,79); p= 0,0009; n= 2; I^2= 0% RR= 1,13 (IC 95% 0,68-1,87); p= 0,64; n= 4; I^2 = 52% RR= 0,62 (IC 95% 0,29–1,36); p= 0,23; n= 2; I^2 = 0%
Chen et al. (2013)	Revisão sistemática com metanálise 10 coortes e 1 estudo caso-controle Seis estudos relacionando Glargina/Insulina NPH	Incidência de câncer de próstata	RR<1 favorece glargina <u>Glargina vs. não glargina (Detemir e NPH combinadas)</u> RR= 1,26 (IC 95% 0,86-1,84); p= 0,018; I^2= 63,4%

Tabela 2. Resultados de associação entre o uso do análogo glargina e a ocorrência de câncer nos estudos de coorte incluídos. *Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Fagot et al. (2013)	Coorte histórica de pacientes cadastrados no sistema nacional de saúde da França Pacientes portadores de diabetes tipo II, com idade entre 40 e 79 anos, iniciando o uso de glargina, detemir ou NPH 70.027 pacientes (total) 47.432 em uso de glargina; 12.506 em uso de detemir; 4.564 em uso de NPH; 5525 utilizaram 2 medicamentos Tempo médio de seguimento: 2,67 anos (máximo de 4 anos)		RR<1 favorece glargina
		Taxa de incidência de câncer não ajustada	Glargina: 1,62 / 100.000 pessoas-ano Outra insulina: 1,64 / 100.000 pessoas-ano
			<u>Análise multivariada (glargina)</u>
			Modelo 1: Ajustado por sexo
		Todos os cânceres	RR= 0,97 (IC 95% 0,87-1,07)
		Câncer de mama (mulheres)	RR= 1,01 (IC 95% 0,71-1,45)
		Próstata	RR= 0,92 (IC 95% 0,65–1,30)
		Colorretal	RR= 0,94 (IC 95% 0,70–1,25)
		Fígado	RR= 0,97 (IC 95% 0,69–1,37)
		Rim	RR= 0,99 (IC 95% 0,51–1,92)
		Bexiga	RR= 1,12 (IC 95% 0,74–1,70)
		Pulmão	RR= 1,03 (IC 95% 0,76–1,41)
		Cabeça e pescoço	RR= 0,82 (IC 95% 0,46–1,44)
			Modelo 2: Ajustado por sexo e uso de antidiabéticos
		Todos os cânceres	RR= 0,97 (IC 95% 0,88-1,08)
		Câncer de mama (mulheres)	RR= 1,0 (IC 95% 0,70-1,44)
		Próstata	RR= 0,90 (IC 95% 0,64–1,28)
		Colorretal	RR= 0,94 (IC 95% 0,71–1,26)
		Fígado	RR= 0,98 (IC 95% 0,69–1,38)
		Rim	RR= 1,01 (IC 95% 0,52–1,94)
		Bexiga	RR= 1,14 (IC 95% 0,75–1,72)
		Pulmão	RR= 1,04 (IC 95% 0,76–1,42)
		Cabeça e pescoço	RR= 0,83 (IC 95% 0,47–1,46)

DOI: 10.13140/RG.2.1.1502.8326

Tabela 2. Resultados de associação entre o uso do análogo glargina e a ocorrência de câncer nos estudos de coorte incluídos. *Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Fagot et al. (2013)	Coorte histórica de pacientes cadastrados no sistema nacional de saúde da França Pacientes portadores de diabetes tipo II, com idade entre 40 e 79 anos, iniciando o uso de glargina, detemir ou NPH 70.027 pacientes (total) 47.432 em uso de glargina; 12.506 em uso de detemir; 4.564 em uso de NPH; 5525 utilizaram 2 medicamentos Tempo médio de seguimento: 2,67 anos (máximo de 4 anos)	Todos os cânceres Câncer de mama (mulheres) Próstata Colorretal Fígado Rim Bexiga Pulmão Cabeça e pescoço	Modelo 3: Ajustado por sexo, uso de antidiabéticos orais e duração do diabetes RR= 1,04 (IC 95% 0,93-1,16) RR= 1,08 (IC 95% 0,72-1,62) RR= 1,01 (IC 95% 0,68–1,48) RR= 0,98 (IC 95% 0,72–1,32) RR= 1,07 (IC 95% 0,72–1,59) RR= 1,11 (IC 95% 0,54–2,26) RR= 1,06 (IC 95% 0,67–1,66) RR= 1,10 (IC 95% 0,78–1,57) RR= 0,91 (IC 95% 0,48–1,72)
Andersoon et al. (2012)	Coorte de abrangência nacional (Dinamarca) Idade > ou = 35 anos entre 1998-2009 Pacientes portadores de diabetes tipo I ou II 3.607.798 indivíduos, 159.894 iniciaram tratamento com antidiabéticos; 4.483 utilizavam glargina; 110.944 utilizavam insulina humana Período de acompanhamento 1998 - 2009	Incidência de câncer Gastrointestinal Pulmão Urológico Mama Ginecológico Próstata	Dos 159.894, 12.789 desenvolveram câncer <u>Glargina</u> 67 pacientes desenvolveram câncer 29% 6% 4% 20% 13% (do total de câncer em mulheres) 16% (do total de câncer em homens)

Tabela 2. Resultados de associação entre o uso do análogo glargina e a ocorrência de câncer nos estudos de coorte incluídos. *Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Andersoon et al. (2012)	Coorte de abrangência nacional (Dinamarca) Idade > ou = 35 anos entre 1998-2009 Pacientes portadores de diabetes tipo I ou II 3.607.798 indivíduos, 159.894 iniciaram tratamento com antidiabéticos; 4.483 utilizavam glargina; 110.944 utilizavam insulina humana Período de acompanhamento 1998 - 2009	Incidência de câncer Gastrointestinal Pulmão Urológico Mama Ginecológico Próstata	<u>Insulina humana</u> 1.887 pacientes desenvolveram câncer 29% 10% 2% 28% 8% 18% <u>Insulina humana vs. análogos de insulina</u> RR= 1,40 (IC 95% 1,33-1,48) vs. RR=1,14 (IC 95% 1,05-1,23)
Buchs & Silverman (2011)	Estudo de coorte (Israel) 36.342 pessoas (acima de 18 anos) Pacientes portadores de diabetes tipo I ou II 1.137 pessoas usaram glargina Período médio de acompanhamento: 4,5 anos Uso dos medicamentos verificado por registros de aquisição	Incidência de câncer	O câncer foi diagnosticado em 2.168 (6%) pessoas. <u>Glargina</u> 5.72% em usuários vs. 5,97 em não usuários RR= 0,957 (IC95% 0,75– 1,216) p=0,719 <u>Corrigido por idade, sexo, uso prévio de metformina, sulfoniluréias e outras insulinas:</u> RR= 1,012 (IC 95% 0,998– 1,027) p= 0,097

DOI: 10.13140/RG.2.1.1502.8326

Tabela 2. Resultados de associação entre o uso do análogo glargina e a ocorrência de câncer nos estudos de coorte incluídos. *Continuação.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Lim et al. (2014)	Coorte realizada utilizando os registros médicos do Masachussetts General Hospital (Estado Unidos da América) 539 pacientes no grupo NPH 343 no grupo glargina Período de acompanhamento = 37,2 meses (variação: de 1 a 71 meses)	Incidência de câncer	HR<1 favorece glargina HR= 0,65 (IC 95% 0,36-1,19) HR ajustado por dose acumulada: Até 10.000 UI: 1,20 (IC 95% 0,38-3,75) 10.000 – 20.000 UI: 0,71 (IC 95% 0,15-3,43) 20.000 – 50.000 UI: 0,86 (IC 95% 0,25-3,03)

HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: risco relativo

DOI: 10.13140/RG.2.1.1502.8326

Tabela 3. Resultados de associação entre a ocorrência de câncer e o uso do análogo glargina nos estudos de caso-controle incluídos. *Continua.*

Estudos	Características dos estudos	Desfechos	Resultados
Mannucci et al. (2010)	Caso-controle aninhado em coorte (Itália) Coorte: 1.340 diabéticos tipo II que iniciaram insulinoterapia entre 1998 a 2007 Casos: 112 Controles: 370 Período médio de acompanhamento: 76 meses Dose média diária de Glargina *versus* NPH e outros análogos OR ajustado para comorbidades, exposição à metformina e a outros tipos de insulina	Dose média diária de glargina Incidência de adenocarcinoma	Casos: 0,24 IU/Kg/dia (IC 95%0,10–0,39) Controles: 0,16 IU/Kg/dia (IC 95%0,12– 0,24) p <0,05 <u>Glargina (em dose superior à 0,3 IU/kg/dia) vs. outras insulinas</u> OR= 5,43 (IC 95%, 2,18-13,53); p< 0,001
Grimaldi-Bensouda et al. (2013)	Caso-controle (Canadá, França e Reino Unido) 39.558 prontuários de mulheres com diagnóstico de câncer de mama entre os dias 01/01/2008 e 30/06/2009 confrontado com o diagnóstico de diabetes. Casos: 775 Controles: 3.050	Incidência de câncer de mama Incidência de câncer de mama Incidência de câncer de mama Incidência ajustada por tempo de utilização	OR<1 favorece glargina <u>Glargina vs. lispro</u> OR= 0,85 (IC 95% 0,48-1,50) (p>0,05) <u>Glargina vs. aspart</u> OR= 1,10 (IC 95% 0,64-1,89) (p>0,05) <u>Glargina vs. insulina humana</u> OR= 1,29 (IC 95% 0,78-2,13) (p>0,05) <u>Menos de 4 anos</u> OR= 1,15 (IC 95% 0,70-1,88) <u>4 – 7 anos</u> 0,94 (IC 95% 0,51-1,74)

Tabela 3. Resultados de associação entre a ocorrência de câncer e o uso do análogo glargina nos estudos de caso-controle incluídos. *Continuação.*

Estudos	Características dos estudos	Desfechos	Resultados
Simó et al. (2013)	Caso-controle aninhado em coorte de pacientes com diabetes tipo II (Espanha) Dados entre 2008 e 2010 Casos: 764 Controles: 2.292 Acompanhamento de 3 anos Avaliou quaisquer tipos de câncer e todos antidiabéticos disponíveis	Incidência de câncer	OR<1 favorece glargina Uso de glargina versus não uso de glargina (OR ajustado por duração) OR= 0,55 (IC 95% 0,24-1,25) no primeiro tercil OR= 1,37 (IC 95% 0,70-2,66) no segundo tercil OR= 1,11 (IC 95% 0,55-2,25) no terceiro tercil Uso de glargina vs. não uso de glargina (OR ajustado pela duração do tratamento) OR= 1,10 (IC 95% 0,55-2,22) no primeiro tercil OR= 0,95 (IC 95% 0,55-1,64) no segundo tercil OR= 0,68 (IC 95% 0,15-3,17) no terceiro tercil Glargina em monoterapia vs. Glargina + Metfomina OR= 0,94 (95% IC 0,48-1,86) vs. 0,99 (IC 95% 0,58-1,69).

DOI: 10.13140/RG.2.1.1502.8326

7.2.4. Ensaio clínico randomizado

Bordelau et al. (2014) mostraram, pela regressão de Cox, que o uso de glargina e ácidos graxos, em associação ou não, não foi associado ao desenvolvimento de câncer, de maneira geral e cânceres de mama e coloretais com o uso de Glargina. A inclusão de potenciais fatores de confundimento tais como uso concomitante de outros antidiabéticos, controle glicêmico (medido pela hemoglobina glicada), dosagens de insulina e peso não alteraram os desfechos.

Tabela 4. Resultados de associação entre o uso do análogo glargina e a ocorrência de câncer no ensaio clínico randomizado incluído.

Estudos	Características dos estudos	Desfechos	Resultados
Bordelau et al. (2014)	ECR com 12.537 pacientes 953 casos de câncer Avaliou a influência do uso de Glargina e/ou ácidos graxos N-3 na incidência de cânceres 6,2 anos de acompanhamento. Glargina vs. NPH		HR<1 favorece glargina
		Incidência de câncer	HR= 1,00 (IC95% 0,88-1,13)
		Incidência de câncer de pulmão	HR= 1,21 (IC 95% 0,87-1,67)
		Incidência de câncer colorretal	HR= 1,09 (IC95% 0,79-1,67)
		Incidência de câncer de mama	HR= 1,01 (IC95% 0,60-1,71)
		Incidência de câncer de próstata	HR= 0,94 (IC95% 0,70-1,26)
		Incidência de melanoma	HR = 0,88 (IC95% 0,44-1,75)
		Incidência de câncer de pele	HR= 1,02 (IC95% 0,78-1,33)
		Incidência de outros cânceres	HR= 0,95 (IC95% 0,80-1,14)

HR: Hazard Ratio

7.3. Recomendações de agências internacionais de ATS

Não foram encontradas avaliações de tecnologia que se encaixassem no escopo deste trabalho. Entretanto um Informe da *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA), do Reino Unido, relata que os resultados comparativos entre o risco do desenvolvimento de câncer, de maneira geral, entre o análogo glargina de insulina e outros tipos de insulina não apresentaram resultados que revelassem diferenças estatisticamente significantes. Para tumores de mama, especificamente, foi encontrada uma correlação positiva entre o uso do análogo e incidência de câncer, entretanto a evidência é fraca uma vez que os fatores de confundimento não foram controlados nos estudos. Desta forma o MHRA recomenda que mais estudos sejam desenvolvidos na área.

8. RECOMENDAÇÕES

Este PTC buscou avaliar a segurança do análogo glargina de insulina para o tratamento de pacientes com diabetes tipo I ou II e sua possível associação com quaisquer tipos de câncer. Foram incluídos 11 estudos sendo três revisões sistemáticas, quatro estudos de coorte, três estudos de caso-controle e um ensaio clínico randomizado. Apesar de indícios provenientes de estudo *in vitro*, os demais estudos não mostraram associação estatisticamente significante entre o desenvolvimento de câncer em geral e o uso do análogo glargina comparado à insulinoterapia tradicional e à terapia com antidiabéticos orais, com exceção aos dados apresentados por Manucci et al. (2010) que conduziram um estudo de caso-controle.

Os dados com relação a tipos específicos de câncer também se apresentaram, de maneira geral, inconclusivos, e apresentando-se desde um suposto fator protetivo para o desenvolvimento de câncer colorretal até uma tendência ligeiramente aumentada no desenvolvimento de câncer de mama, porém a evidência é frágil. Ressalta-se que as revisões sistemáticas não apresentaram evidência de boa qualidade segundo escalas internacionalmente referendadas, o que pode influenciar no resultado final do estudo (sub ou superestimação).

Considerando adicionalmente a ausência de Avaliações de Tecnologia em Saúde e instruções de agências internacionais, não é recomendada a interrupção da terapia com o análogo Glargina por motivos de segurança relacionados à ocorrência de câncer, uma vez que, com o atual nível de evidência, seu uso parece apresentar segurança semelhante ao das alternativas terapêuticas disponíveis.

REFERÊNCIAS

A. E. Buchs and B. G. Silverman, "Incidence of malignancies in patients with diabetes mellitus and correlation with treatment modalities in a large Israeli health maintenance organization: a historical cohort study," Metabolism, 2011

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes--2008. Diabetes Care. Jan 2008;31 Suppl 1:S12-54.

ANAD. ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE ASSISTÊNCIA AO DIABÉTICO. Tipos de insulina. Disponível em: http://www.anad.org.br/institucional/Tipos.asp. Acesso em: Março de 2013.

Andersson C, Vaag A, Selmer C, Schmiegelow M, Sørensen R, et al. (2012) Risk of cancer in patients using glucose-lowering agents: a nationwide cohort study of 3.6 million people. BMJ Open 2:e000433 doi:10.1136/bmjopen-2011-000433.

BAZZANO L. A., LEE L. J., SHI L., REYNOLDS K., JACKSON J. A., FONSECA V. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Diabetic Medicine**. 2008; 25: 924-932.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. DeCS- Descritores em ciência da Saúde. Disponível em: http://www.bireme.br. Acesso em: 14 de Março de 2013.

BOLLI GB, DI MARCHI RD, PARK GD, PRAMMING S, KOIVISTO VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. Diabetologia. 1999; 42(10): 1151-67.

Bordeleau L, Yakubovich N, Dagenais GR, et al. The association of basal insulin glargine and/or n-3 fatty acids with incident cancers in patients with dysglycemia. Diabetes Care 2014; 37:1360–1366

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. Nota Técnica N° 26/ 2012. Brasília, maio de 2012.

BRATS. BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. Insulina glargina e insulina detemir no controle da diabete mellitus tipo I. Ano V, número 13. Dezembro, 2010.

BRITISH NATIONAL FORMULARY (BNF), 2006. Disponível em: http://www.bnf.org/bnf/bnf/51/4093.htm Acesso em: 07 de Março de 2013.

CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED). Lista de preços de medicamentos – preços fábrica e preço máximo ao consumidor. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br. Acesso em 19 de janeiro de 2015.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) Final Recommedation on Reconsideration Reason for Recommedation Insulin Glargine Resubmission, 2006. Disponível em: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Lantus_Oct25-06.pdf. Acesso em: 15 de Março de 2013.

CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION [base de dados na internet]. Disponível em http://www.york.ac.uk/crdweb. Acesso em 22/03/2013.

Chen Y-b, Chen Q, Wang Z, Zhou J (2013) Insulin Therapy and Risk of Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. PLoS ONE 8(11): e81594. doi:10.1371/journal.pone.0081594

COCHRANE LIBRARY [base de dados na Internet]. Disponível em: http://www.thecochranelibrary.com/ Acesso em 22/03/2013.

COLMERS I. N., BOWKER S. L., TJOSVOLD L. A., JOHNSON J. A. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Diabetes & metabolism.** 2012; 38: 485-506.

DAWSON L. K., HAMILTON L. A. Risk of cancer in patients receiving insulin glargine. **Am J Health-Syst Pharm.** 2010; 67: 2025-2031.

Drejer K: The bioactivity of insulin analogues from in vitro receptor binding to in vivo glucose uptake. Diabetes Metab Rev 8:259–285, 1992

Fagot JP, Blotière PO, Ricordeau P, Weill A, Alla F, et al. (2013) Does Insulin Glargine Increase the Risk of Cancer Compared With Other Basal Insulins?: A French nationwide cohort study based on national administrative databases. Diabetes Care 36: 294–301. doi: 10.2337/dc12-0506

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). FDA Drug Safety Communication: Update to ongoing safety review of Lantus (insulin glargine) and possible risk of cancer. Disponível em: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239376.htm, acessado em: 15 de março de 2013.

FRANCO, L. F. Um problema de saúde pública: epidemiologia. In: OLIVEIRA; J. E. P., MILECH, A. Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu, 2004. p.19-32.

Grimaldi-Bensouda L et al. Risk of breast cancer by individual insulin use - an international multicenter study. Diabetes Care 2014;37:134-43.

Hansen BF, Danielsen GM, Drejer K, Sørensen AR, Wiberg FC, Klein HH, Lundemose AG: Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency.Biochem J 315:271–279, 1996

HOME P. D., FRITSCHE A., SCHINZEL S., MASSI-BENEDETTI M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. **Diabetes, obesity and metabolism.** 2010; 12: 772-779.

IDF. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Diabetes atlas. Brussels, Belgium, 2003. Disponível em: <http://www.eatlas.idf.org>. Acesso em: MARÇO de 2013.

Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A et al (2000). Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. Diabetes, Jun; 49 (6):999–1005.

LILACS [base de dados na Internet]. Disponível em: http://lilacs.bvsalud.org/. Acessado em 22/03/2013.

Lim S, Stember KG, He W, Bianca PC, Yelibi C, et al. (2014) Electronic Medical Record Cancer Incidence over Six Years Comparing New Users of Glargine with New Users of NPH Insulin. PLoS ONE 9(10): e109433. doi:10.1371/journal.pone.0109433

Mannucci E, Monami M, Balzi D, Cresci B, Pala L (2010) Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. Diabetes Care 33: 1997–2003. doi: 10.2337/dc10-0476

MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY . DRUG SAFETY UPDATE. SEPT 2009, VOL 3 ISSUE 2: 3. DISPONÍVEL EM HTTP://WWW.MHRA.GOV.UK/SAFETYINFORMATION/DRUGSAFETYUPDATE/CON087909

MICROMEDEX® Healthcare Series. Drugdex® Evaluations. Disponível em: http://www.periodicos.capes.gov.br. Acessado em: 12 de Março de 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativa da Secretaria de Vigilância em Saúde por meio do sistema de monotoramento de fatores de risco e proteção pra doenças crônicas não transmissíveis por inquérito telefônico – VIGITEL, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de informação de mortalidade (SIM) E IBGE. Disponível em: www.datasus.gov.br. Acesso em março de 2013.

MONAMI M., MARCHIONNI N., MANNUCCI E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes. A meta-analysis. **Diabetes research and clinical practice.** 2008; 81:184-189.

MONAMI M., MARCHIONNI N., MANNUCCI E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes. A meta-analysis. **Diabetes, obesity and metabolism.** 2009; 11: 372-378.

MULLINS P., SHARPLIN P., YKI-JARVINEN H., RIDDLE M. C., HARING H-U. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. **Clinical Therapeutics.** 2007; 29(8): 1607-1619.

OLIVEIRA,J. E. P. Conceitos, classificação e diagnóstico do diabetes mellitus. In: OLIVEIRA, J. E. P; MILECH, A. Diabetes mellitus: clínica diagnóstico, tratamento interdisciplinar. São Paulo: Atheneu, 2004. p.7-18.

OROZCO LJ, BUCHLEITNER AM, GIMENEZ-PEREZ G, ROQUE-I-FIGULS M, RICHTER B, MAURICIO D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2008(3):CD003054.

PONTIROLI A. E., MIELE L., MORABITO A. Increase of body weight during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. **Diabetes, obesity and metabolism.** 2011; 13: 1008-1019.

PUBMED [base de dados na Internet]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez. Acesso em 22/03/2013.

ROHLFING CL, WIEDMEYER HM, LITTLE RR,et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 2002;25:275-278.

SANCHES A. C. C., CORRER C. J., VENSON R., PONTAROLO R. Revisiting the efficacy of long-acting insulin analogues on adults type 1 diabetes using mixed-treatment comparisons. **Diabetes research and clinical practice.** 2011; 94: 333-339.

SARTORELLI, D. S.; FRANCO, L. J. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. Cad. Saúde Pública. Rio de Janeiro. Vol. 19. Sup.1. p. 29-36. 2003.

SHERWIN, R. S. Diabetes mellitus. In: GOLDMAN, L.; BENNET, J. C. (ed.). Cecil textbook of medicine. 21. ed. [S.l.: s.n.], 2000. cap. 242, p.1263-92.

SIEBENHOFER-KROITZSCH et al. Insulin analogues: too much noise about small benefits. **CMAJ.** 2009; 180(4):369-370.

SIGAL RJ, KENNY GP, BOULE NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. Sep 18 2007;147(6):357-369.

Simó R, Plana-Ripoll O, Puente D, et al. Impact of glucose-lowering agents on the risk of cancer in type 2 diabetic patients. The Barcelona case-control study. PLoS One. 2013; 8:e79968.

SINGH S. R., AHMAD F., LAL A., YU C., BAI Z., BENNET H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. **CMAJ.** 2009; 180 (4): 385-397.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Atualização brasileira sobre diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2005, 140p.

Tang X, Yang L, He Z, Liu J (2012) Insulin Glargine and Cancer Risk in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis. PLoS ONE 7(12): e51814. doi:10.1371/journal.pone.0051814

Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006;7:85–96. doi: 10.1038/nrm1837.

TRIP DATABASE [base de dados na Internet]. Disponível em http://www.tripdatabase.com/index.html. Acesso em 22/03/2013.

TUOMILEHTO J, LINDSTROM J, ERIKSSON JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. The New England Journal of Medicine. May 3 2001;344(18):1343-1350.

WAUGH N., CUMMINS E., ROYLE P., et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. **Health Technology Assessment.** 2010; 14(36): 268 p.

WHO. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: Department of Noncommunicable disease surveillance, 1999. Disponível em: <http://www.who.int/diabetes/currentpublications/en/>. Acesso em: março de 2013.

WHO. World Health Organization. World Health Statistics 2012. Disponível em: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2012_Full.pdf. Acesso em: março de 2013.

ADENDO 1– CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	• Randomização inadequada inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; • Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; • Análise não segue o princípio de intenção de tratar; • Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; • Interrupção precoce por benefício.	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	• As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); • Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	• A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos.	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: • Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; • O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: • Gráfico de funil (*funnel plot*) e sua análise visual ou através de teste estatístico; • Realização de buscas mais completas e exaustivas.	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanço entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da evidência	
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?