

Análise Custo-efectividade de Sitagliptina quando Adicionada a Metformina em Doentes com Diabetes Tipo 2 em Portugal

R. Pereira¹, M. Gouveia², A. P. Martins¹

1- Outcomes Research, Merck Sharp & Dhome, Lisboa, Portugal

2- Economista de Saúde, Universidade Católica Portuguesa, Portugal

Resumo

Antecedentes: A diabetes é uma doença crónica grave responsável por cerca de 3,16 milhões de mortes por ano a nível mundial e por 4575 mortes em Portugal. Presentemente, a diabetes *Mellitus* tipo 2 (DMT2) afecta 7,3% da totalidade da população portuguesa, registando-se uma prevalência de 12,3% na população adulta com 20 a 79 anos de idade.

Apesar da disponibilidade de genéricos de metformina (MF) e de sulfonilureias (SU) e da possível utilização de tiazolidinedionas (TZD), também designadas por glitazonas, no tratamento da hiperglicemia em Portugal, um número importante de doentes não consegue atingir os níveis recomendados de HbA1c que se sabe reduzirem significativamente o risco de complicações relacionadas com a diabetes.

São frequentemente necessárias terapêuticas associadas, que incluem fármacos com mecanismos de acção complementares, para controlar os níveis de glicemia em doentes com DMT2. Consequentemente, é importante estudar diferentes terapêuticas associadas e obter evidência sustentável sobre os benefícios em se atingir o controlo dos níveis de HbA1c em doentes com diabetes tipo 2, considerando os custos para o sistema de cuidados de saúde.

Objectivo: Em Portugal, a prática corrente consiste na adição de uma sulfonilureia ou de um inibidor da dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4) à metformina. O principal objectivo deste estudo é comparar o custo e benefícios durante toda a vida associados à adição de sitagliptina a metformina versus a adição de uma sulfonilureia à metformina.

Método: Aplicou-se o Modelo Económico na Diabetes de JANUVIA (JADE), um modelo de simulação de eventos discretos baseado no *United Kingdom Prospective Diabetes Study Outcomes Model*, para avaliar a relação custo-efectividade da adição de Sitagliptina (SITA), em comparação com a adição de uma sulfonilureia (SU) à metformina (MF), em doentes que não apresentavam o nível recomendado de HbA1c após uma monoterapia com metformina.

As alterações da HbA1c bem como os efeitos secundários associados a estes diferentes regimes terapêuticos basearam-se nos dados obtidos nos ensaios clínicos. Utilizaram-se na presente análise os valores médios basais obtidos em estudos epidemiológicos locais envolvendo doentes com DMT2 que não tinham atingido os níveis alvo de HbA1c com metformina em monoterapia. Os custos dos medicamentos, efeitos secundários e custos directos das complicações relacionadas com a diabetes basearam-se em dados específicos de Portugal. Incorporaram-se os pesos das desutilidades baseados no UKPDS, associados às complicações da diabetes. As desutilidades associadas aos efeitos secundários fundamentaram-se em

Abstract

Context: Diabetes is a serious chronic illness responsible by approximately 3,16 millions of deaths annually in the world and 4575 deaths annually in Portugal. Nowadays type 2 Diabetes *Mellitus* (T2DM) affects 7,3% of the total Portuguese population, with a prevalence of 12,3% in the adult population between 20 and 79 years of age.

In spite of the availability of generic formulations of metformin (MF) and sulfonylureas (SU) and the possible utilization of thiazolidinediones (TZD), also denominated glitazones, in Portugal an important number of patients T2DM patients can't reach the recommended levels of HbA1c that are known to be associated with a significant reduction of the risk of diabetes related complications. Associated therapeutics, including drugs with complementary mechanisms of action, are frequently needed to control de levels of glycaemia of these patients. In consequence it's important to study different associated therapeutics and obtain sustainable evidence regarding the benefits of attaining the recommended HbA1c levels in D2TM patients, considering the costs for the health care system.

Objectives: In Portugal, the current practice consists in the addition of a sulfonylurea or dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4) inhibitor to metformin. The main objective of this study is to compare the costs and benefits during all life span associated to the addition of sitagliptin to metformin versus addition of a sulfonylurea to metformin.

Methods: The Economic Model of JANUVIA in Diabetes (JADE), a model of simulation of discreet events based in the United Kingdom Prospective Diabetes Study Outcomes Model, was applied to evaluate the relation of cost-effectiveness of adding Sitagliptin (SITA), versus adding a sulfonylurea (SU), to metformin (MF), in patients that didn't reach the target HbA1c levels after monotherapy with MF.

The alterations of HbA1c, as well as the secondary effects associated to these different therapeutic schemes, were based on data obtained in clinical studies. In the present analysis, medium basal values obtained in local epidemiological studies involving T2DM patients that had not reach HbA1c target level with MF monotherapy, were used.

The costs of the drugs, of the secondary effects and the direct costs of complications related to diabetes were based on specific Portuguese data. The weight of disutility costs associated to diabetes complications, based on the UKPDS data, was incorporated. Disutility costs associated to secondary effects were based on published data. Update rates of 5% were applied to all the future costs

Correspondência:

R. Pereira

Outcomes Research

Merck Sharp & Dohme

Quinta da Fonte, 19

Edifício Vasco da Gama

2770-192 Paço de Arcos

dados publicados. Foram aplicadas taxas de actualização de 5% em todos os custos e benefícios futuros de acordo com as normas orientadoras portuguesas relativas aos estudos farmacoeconómicos. Realizaram-se análises de sensibilidade unidireccionais variando os parâmetros de *input* chave.

Resultados: Os QALY's ganhos descontados derivados à co-administração de sitagliptina com metformina em comparação com a co-administração de sulfonilureias metformina é de 0,048. Este ganho ao nível dos QALY's descontados associa-se a um custo adicional de €538,00 (descontado) durante todo o tempo de vida, e um ICER de €11.198,00 por QALY ganho.

Conclusões: Em doentes com diabetes *Mellitus* tipo 2 que não se encontram devidamente controlados com metformina associada a dieta e exercício, a estratégia terapêutica que consiste na adição de Sitagliptina a metformina demonstrou uma boa relação custo-efectividade em comparação com a adição de uma sulfonilureia a metformina.

and benefits, according to the Portuguese guidelines relative to pharmacoeconomics studies. Unidirectional sensitivity analysis with variation of the key input parameters was performed.

Results: Discounted QALY's gained with the co-administration of SITA with MF, comparatively to the co-administration of SU with MF, were 0,048. This gain in QALY's discounted is associated to an additional cost of €538,00 (discounted) during all life span and an ICER of €11.198,00 for QALY gained.

Conclusions: In patients with T2DM that are not adequately controlled with metformin associated to diet and exercise, the therapeutic strategy of associating Sitagliptin to metformin demonstrated a good relation of cost-effectiveness comparatively to the association of a sulfonylurea to metformin.

INTRODUÇÃO

A diabetes é uma doença crónica grave responsável por cerca de 3,16 milhões de mortes por ano em todo o mundo ⁽¹⁾ e por 4575 mortes em Portugal ⁽²⁾. O número global de mortes por diabetes é comparável ao do tabagismo (4,8 milhões), hipercolesterolemia (3,9 milhões), excesso de peso e obesidade (2,4 milhões).

Actualmente, a diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) afecta 7,3% da totalidade da população portuguesa. A prevalência na população adulta entre os 20 e 79 anos de idade é de 12,3%, existindo uma diferença significativa entre os homens (14,6%) e as mulheres (9,5%), o que representa um total de 983 000 diabéticos em Portugal, no referido escalão etário.

No que se refere aos indivíduos entre os 20 e 39 anos, 2,0% já tinham diabetes, o que torna a diabetes um problema crescente nas idades mais jovens.

A prevalência aumenta para 12,8% na população entre os 40 e 59 anos de idade e para 27,1% nos indivíduos entre os 60 e 79 anos. De facto, a diabetes afecta mais de um quarto da população portuguesa idosa ⁽³⁻⁵⁾.

Recentemente, a Assembleia Geral das Nações Unidas aprovou uma resolução histórica reconhecendo a ameaça global de uma epidemia de diabetes. Os governos reconheceram, pela primeira vez, que uma doença não infecciosa representa uma ameaça tão séria para a saúde pública como doenças infecciosas como o VIH/SIDA, a Tuberculose e a Malária.

Estudos clínicos têm demonstrado que um nível elevado de glicemia é um factor de risco modificável *major* nas complicações relacionadas com a diabetes ^(6,7). Em Portugal, as normas orientadoras para a prevenção e controlo da diabetes incluem a recomendação dos objectivos terapêuticos em relação a um valor de Hemoglobina Glicada (HbA1c) de 6,5% [Recomendações da Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD)] ⁽⁸⁾.

Este facto reflecte o volume crescente de evidência do benefício associado a um nível mais baixo de glicemia como parte de uma abordagem global de controlo do risco, visando a prevenção das complicações relacionadas com a diabetes em doentes com DMT2. Contudo, apesar dos níveis mais baixos de HbA1c se encontrarem associados a uma redução

do risco de complicações relacionadas com a diabetes, da existência de uma grande disponibilidade de genéricos de metformina (MF) e sulfonilureias (SU) e de ser possível a utilização de tiazolidinedionas (TZD), também designadas por glitazonas, e de insulina, no tratamento de hiperglicemia em Portugal, um número importante de doentes não consegue atingir os níveis de HbA1c recomendados.

Um estudo recente de cuidados primários demonstrou que cerca de 70% dos doentes portugueses não conseguem atingir os níveis de HbA1c recomendados (*Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management - Recap study*) ⁽⁹⁾, ainda não publicado) e um estudo de especialistas, registo TEDDI, promovido pela SPD ("Registo Observacional transversal efectuado em doentes diabéticos - tipo 1 e 2 seguidos nas consultas diferenciadas") mostrou que apenas 20,4% dos doentes atingem níveis de HbA1c inferiores a 6,5% ⁽¹⁰⁾. Nogueira-Silva referiu também que 57,7% dos doentes tinham níveis de HbA1c superiores a 7,5% num estudo realizado numa amostra de doentes de cuidados ambulatoriais ⁽¹¹⁾. Indicam-se seguidamente algumas das razões subjacentes à incapacidade de atingir o nível alvo de HbA1c:

- A DMT2 é uma doença progressiva; aquando do diagnóstico cerca de 80-85% da função das células beta já se encontra perdida. As terapêuticas actuais não têm qualquer impacto na progressão da DMT2 ou na melhoria da função das células beta. Assim, nestes doentes o nível de HbA1c aumenta geralmente no decurso do tempo, mesmo sob tratamento. Os doentes com DMT2 necessitarão, portanto, de uma terapêutica associada com múltiplos agentes hipoglicemiantes orais ou insulina.
- As terapêuticas actuais possuem problemas de segurança e de tolerabilidade que limitam a sua utilização. Os efeitos secundários mais frequentes associados aos actuais agentes hipoglicemiantes orais (ADO) incluem hipoglicemia, efeitos secundários gastrointestinais, ganho ponderal, edema e insuficiência cardíaca. Em Portugal, Nunes referiu que 26,3% dos doentes tratados com insulina num centro de cuidados primários (n=166) apresentaram episódios graves de hipoglicemia no decurso de um período de 4 semanas ⁽¹²⁾.
- Na diabetes tipo 2, a obesidade representa um problema grave e as terapêuticas mais utilizadas actualmente (com ex-

cepção da metformina) podem provocar ganho ponderal.

- Embora a insulinoterapia seja eficaz na redução dos valores de glicemia, muitos doentes e médicos têm relutância em usar a insulina devido ao receio de injeções, à complexidade da administração de insulina, aos riscos potenciais de hipoglicemia e ao ganho ponderal. Os estudos têm consistentemente demonstrado que muitos doentes continuam a não atingir os níveis alvo de HbA1c com uma terapêutica com insulina. E mesmo com uma terapêutica com insulina, o nível de HbA1c tende a elevar-se ao longo do tempo, conforme demonstrado no UKPDS 33 e 16, respectivamente. Frequentemente, são necessárias terapêuticas associadas, utilizando tratamentos com mecanismos de acção complementares, para controlar os níveis de glicemia em doentes com DMT2. Uma vez que a maioria dos doentes não consegue atingir e manter um controlo eficaz da glicemia, existe uma clara necessidade de um novo medicamento para a diabetes que possa ser utilizado em associação com a terapêutica com metformina para ajudar um maior número de doentes a atingir e manter o controlo da glicemia.

A sitagliptina foi o primeiro agente de uma nova classe de fármacos antidiabéticos orais denominados inibidores da dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4). Inicialmente foi aprovado para o tratamento da DMT2 para melhorar o controlo da glicemia em associação com metformina ⁽¹³⁾.

Presentemente, a Sitagliptina está indicada na melhoria do controlo da glicemia, podendo ser utilizada em monoterapia ou em associação com outros agentes hipoglicemiantes:

- Em monoterapia, quando o doente é intolerante à metformina ou esta está contra-indicada.
- Como terapêutica dupla, em associação com metformina, uma sulfonilureia ou uma tiazolidinediona, quando a terapêutica com metformina é insuficiente para controlar os níveis de glicemia.
- Como terapêutica tripla em associação com metformina, uma sulfonilureia ou uma tiazolidinediona, quando uma terapêutica dupla com estes agentes não proporciona um controlo glicémico adequado.
- A Sitagliptina é também indicada como adjuvante à insulina (com ou sem metformina) quando a dieta e o exercício associados a uma dose estável de insulina não proporcionam o controlo adequado da glicemia ⁽³⁾.

A melhoria do controlo da glicemia devida ao tratamento com Sitagliptina é mediada pelo aumento dos níveis das hormonas incretina activas, como o péptido-I *glucagon-like* (GLP-1) e o polipéptido insulínico dependente de glucose (GIP).

A Sitagliptina previne a hidrólise das hormonas incretinas pela DPP-4, aumentando as concentrações plasmáticas das formas activas destas hormonas.

As hormonas incretinas, incluindo a (GLP-1) e (GIP), são libertadas por células neuroendócrinas do epitélio intestinal ao longo do dia, observando-se um aumento dos seus níveis em resposta a uma refeição; este aumento induz melhoria da capacidade de resposta das células beta do pâncreas à glucose, estimulando a biossíntese da insulina e a sua libertação. Paralelamente, a GLP-1 reduz a secreção de glucagon pelas células pancreáticas alfa ⁽¹¹⁾.

Níveis mais altos de insulina, em conjunto com concentrações mais baixas de glucagon, reduzem a produção de glucose hepática, traduzindo-se numa descida dos níveis de glicemia ⁽¹³⁾.

Assim, a Sitagliptina permite que o próprio organismo reduza significativamente os níveis elevados de glicemia através de um mecanismo de acção complementar, diferente do da metformina, que inibe a gluconeogénese e a glicogenólise, aumenta a sensibilidade à insulina e melhora a captação de glucose periférica ^(13,14).

O fármaco é administrado numa dose diária de 100 mg e pode ser tomado com ou sem alimentos. Nos doentes com insuficiência renal e uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 50mL/min/1,73m² a dose de Sitagliptina deve ser ajustada para 50mg (TFGe 50-30ml/min/1,73m²) ou 25mg (TFGe <30mL/min/1,73m² ou doentes em diálise).

No âmbito do programa de ensaios clínicos, a sitagliptina demonstrou proporcionar um controlo dos níveis de glucose superior ao do placebo com uma incidência global de efeitos secundários semelhante à do placebo ⁽¹³⁻¹⁶⁾, um controlo metabólico não inferior em comparação com a glipizida e glicemipirida evitando o ganho ponderal e menor incidência de hipoglicemia comparando com estas sulfonilureias ^(17,25), e um grau de controlo semelhante ao da rosiglitazona evitando o ganho ponderal e o aumento do C-LDL associados à rosiglitazona (dados recentes de um estudo de comparação directa) ⁽¹⁸⁾.

A rosiglitazona encontra-se também associada a um ganho ponderal significativo, um efeito adverso em relação ao colesterol das lipoproteínas de baixa densidade, um risco aumentado de insuficiência cardíaca e um aumento aparente do risco de enfarte agudo do miocárdio. Efectivamente, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomendou a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado (MA - AIM) de medicamentos antidiabéticos contendo rosiglitazona ^(19,20). Presentemente, em Portugal, tem-se observado uma redução do uso de glitazonas como opção terapêutica na DMT2. A prescrição de agentes hipoglicemiantes tem sofrido alterações e a prática actual consiste na adição de uma sulfonilureia ou de inibidores da dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4) à metformina quando a dieta e o exercício, associados à metformina, não proporcionam um controlo adequado da glicemia.

Embora os benefícios clínicos da sitagliptina se encontrem bem estabelecidos, continua a ser necessário estudarem-se os seus benefícios económicos como adjuvante à metformina num quadro português. Assim, o principal objectivo desta análise consiste em avaliar o custo e benefícios durante todo o tempo de vida, que se associam à adição de sitagliptina à terapêutica com MF versus cuidados convencionais, em doentes com DMT2 que não apresentam o nível de HbA1c recomendado de 6,5%.

MÉTODOS

Estrutura e Metodologia do Modelo

Tipo de modelo

O Modelo Económico na Diabetes de JANUVIA ⁽²¹⁾ é um modelo de micro-simulação de eventos discretos com ciclos

semi-anuais fixos que pode ser utilizado para avaliar o custo e resultados (benefícios) de estratégias terapêuticas alternativas para controlo de doentes com DMT2. Este modelo fundamenta-se no Modelo de Resultados do UKPDS (UKPDS Outcomes Model) ⁽²²⁾ e suas extensões. Assim, por exemplo, o modelo permite uma intervenção que envolve desde uma série de regimes terapêuticos que afectam os resultados a nível da saúde e a qualidade de vida no decurso do tempo até factores de risco, risco de complicações relacionadas com a diabetes e efeitos adversos. O modelo é constituído por cinco módulos relacionados: (1) Módulo das Condições Iniciais (2) Módulo do Tratamento, (3) Módulo de Factores de Risco/Efeitos Adversos, (4) Módulo de Eventos de DMT2 e (5) Módulo de Custo e Qualidade de Vida (QoL).

Cenários e Comparadores

Comparadores

(Prática Clínica e Normas Orientadoras Portuguesas)

No caso de doentes em que a metformina, em associação com a dieta e o exercício, deixam de proporcionar o controlo adequado da glicemia, existem várias opções terapêuticas que poderão ser prescritas pelos médicos. O médico poderá adicionar uma sulfonilureia, glitazona, acarbose ou um regulador da glicose prandial. Na prática clínica estabelecida em Portugal, as glitazonas não são amplamente utilizadas e a acarbose e os reguladores da glicose prandial são raramente prescritos. Se o nível de HbA1c do doente for particularmente elevado, o médico poderá optar por prescrever logo ao doente uma terapêutica com insulina, embora o faça apenas num pequeno número de casos.

Após falência do tratamento com metformina (quer por falência terapêutica, quer por intolerância ao tratamento), a prática actual em Portugal consiste na adição de uma sulfonilureia ou de um inibidor da dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4). Conclui-se, portanto que, entre as diferentes opções, o comparador apropriado para a sitagliptina é uma sulfonilureia.

A presente avaliação económica estima o custo-efectividade da adição de sitagliptina à metformina, comparativamente com a adição de uma sulfonilureia à metformina.

Cenários de Estratégias Terapêuticas e Comparativos

No que se refere aos doentes com DMT2 com controlo de glicemia inadequado sob tratamento com metformina, dieta e exercício, o algoritmo do tratamento de consenso ADA/EASD ⁽²³⁾, o qual foi também adoptado pelo SPD, recomenda como terapêuticas nucleares bem validadas uma das seguintes opções:

- 1) Adicionar uma sulfonilureia à metformina;
- 2) Adicionar uma insulina basal uma vez por dia à metformina.

Contudo, na prática clínica real, os doentes e médicos não desejam iniciar um tratamento com insulina imediatamente a seguir à falência da metformina devido ao receio de injeções, à complexidade da administração da insulina, aos ris-

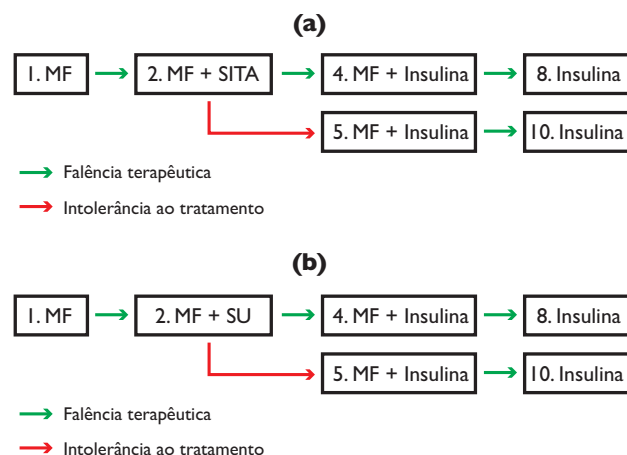


Figura 1 - Regime terapêutico definido para comparação com uma SU; (a) braço de sitagliptina e (b) comparador SU.

cos potenciais de hipoglicemia e ao ganho ponderal. Desta forma, a segunda opção da insulina basal geralmente é iniciada após os doentes terem desenvolvido falências terapêuticas a múltiplas terapêuticas associadas orais. De facto, a análise do cenário base considera que se está perante uma falência terapêutica quando os valores de HbA1c excedem um limiar pré-especificado de 8,5%.

Com base na informação obtida na prática clínica bem como em recomendações das normas orientadoras, a presente análise incorpora a primeira opção terapêutica (adicionar a SU à MF) e compara estas opções terapêuticas com a adição de sitagliptina à metformina (adicionar a SITA à MF) na análise base.

São comparadas nesta análise duas estratégias terapêuticas: uma estratégia baseada na sitagliptina versus uma estratégia baseada numa sulfonilureia. A estratégia baseada na sitagliptina é ilustrada na Figura 1a: após falência da monoterapia com metformina, é adicionada sitagliptina ao regime terapêutico, sendo o doente mantido com este regime enquanto o valor da HbA1c for inferior ao limiar pré-especificado (Figura 1a). Na eventualidade de ocorrer intolerância ou de falta de eficácia primária, o tratamento com sitagliptina é imediatamente suspenso e o doente transitará directamente da monoterapia com metformina para a associação de insulina basal com metformina (conforme mostra a linha a tracejado na Figura 1a). Quando ocorre falência da associação de sitagliptina-metformina ou da associação de insulina basal-metformina, será atribuído ao doente um tratamento com insulina em doses múltiplas durante todo o restante tempo de vida. A Figura 1b ilustra a estratégia baseada na sulfonilureia substituindo a sitagliptina por uma sulfonilureia no algoritmo do tratamento.

Perspectiva

Foi utilizada em toda a análise uma perspectiva societal, mas apenas se incluíram custos directos.

De acordo com as normas orientadoras portuguesas em vigor, relativas a avaliações farmacoeconómicas, foi aplicada

uma taxa de actualização de 5%, por cada ano, aos custos e benefícios para a saúde. Todavia, para facultar aos decisores informação completa, foram também apresentados, com e sem descontos, o custo incremental, os resultados no que se refere a ganhos de QALY e as relações custo-efectividade incrementais (ICERs). Os custos referem-se a preços de 2010 e foram inflacionados, sempre que necessário, de forma a poder mimetizar preços actuais. O horizonte temporal aplicado é de 50 anos (horizonte do tempo de vida), com um limite etário superior de 99 anos.

Inputs do Modelo

O impacto da sitagliptina e de estratégias hipoglicemiantes alternativas na alteração dos níveis de HbA1c baseou-se em ensaios clínicos de comparação directa ou na revisão sistemática e em meta-análises de ECA (RCTs) relevantes (14-18). As estimativas da qualidade de vida relacionada com a saúde e os custos associados ao tratamento das complicações relacionadas com a diabetes foram obtidos, sempre que possível, a partir de dados publicados. O custo da sitagliptina e de outras terapêuticas hipoglicemiantes fundamenta-se nos preços de 2010 em Portugal. Os custos e benefícios no caso base são estimados para todo o tempo de vida (descontando-se o custo e benefícios futuros).

Perfis dos Doentes

Os perfis dos doentes utilizados na análise resultaram de um estudo clínico retrospectivo de revisão de registos clínicos realizado pela MSD (dados em arquivo). O estudo *Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management – RECAP-DM* – envolveu doentes com DMT2 tratados em centros de cuidados primários em sete países europeus (Guisasola e col. 1, 2008; Guisasola e col. 2, 2008). Os critérios de inclusão estipulavam que fosse adicionado um segundo agente (TZD ou SU) à monoterapia com MF antes da admissão dos doentes no estudo com níveis de HbA1c entre 6,5% e 11%.

Dados dos Ensaio Clínicos

As estratégias terapêuticas anti-hiperglicémicas afectam a progressão da doença quer através de alterações de HbA1c quer dos efeitos sobre factores de risco cardiovascular, nomeadamente níveis lipídicos, hipertensão arterial, ganho ponderal e edema. Além disso, os efeitos secundários associados

Quadro I - Eficácia inicial, às 26 semanas, da terapêutica dupla com metformina (MF) em associação com sitagliptina (SITA) ou uma sulfonilureia (SU) na redução da HbA1c em relação ao nível basal de HbA1c.

HbA1c basal (%)		MF+SITA		MF+SU	
Inferior	Superior	Média	DP	Média	DP
0	7	0,473	0,46	0,44	0,52
7	8	0,744	0,60	0,90	0,61
8	9	1,346	0,62	1,41	0,70
9	99	1,889	0,74	2,07	0,76
Subida de HbA1c após o Período de		0,394	0,06	0,561	0,07
Estabilidade (por ano)					

a estas estratégias terapêuticas influenciam os custos e a qualidade de vida dos doentes.

O impacto dos efeitos secundários e clínicos das diferentes estratégias terapêuticas na presente análise fundamenta-se em dados de comparações directas ou indirectas obtidos em ensaios clínicos aleatorizados. A descida inicial da HbA1c observada às 26 semanas com sitagliptina-metformina (SITA-MF) versus sulfonilureia-metformina (SU-MF) (Quadro I) baseia-se na análise por protocolo PN024, não publicada, do estudo realizado por Nauck e col. A subida subsequente de HbA1c observada na continuação do tratamento, ou seja, o coeficiente de durabilidade (COD) (também designado por coeficiente de falência) da associação SITA-MF versus SU-MF baseia-se na mesma análise por protocolo realizada por Nauck e col (17).

Conforme ilustra a Figura 1, os algoritmos dos tratamentos tomam em consideração que uma parte dos doentes necessita de terapêuticas de recurso quando não toleram um tratamento ou quando a sua resposta inicial a um tratamento é inadequada. Utilizaram-se taxas de suspensão de 22,3% vs. 16,9%, baseadas na população por protocolo do estudo de Nauck e col. (DD), para comparação de SITA vs. SU. Foram também recolhidos nos ensaios atrás mencionados dados sobre os efeitos do tratamento na pressão arterial, lípidos, lipoproteínas e peso corporal (Quadro II). Conforme mostra o Quadro II, embora a publicação do estudo de Nauck referisse o número total de eventos registados na população APT (segundo a prática convencional de notificação de EA), no caso dos doentes em que a terapêutica foi mantida utilizaram-se os dados obtidos na população PP. Avaliou-se a incidência de hipoglicemia nos dois braços dos tratamentos. Classificaram-se como episódios moderados os que reque-

Quadro II - Efeitos da terapêutica dupla com metformina (MF) em associação com sitagliptina (SITA) ou uma sulfonilureia (SU) nos níveis lipídicos médios, pressão arterial e alteração ponderal, bem como na incidência dos episódios de hipoglicemia, edema e ICC.

Hipoglicemia	MF+SITA		MF+SU	
	Probabilidade de ter ocorrido pelo menos um episódio	Episódios/ano (condicionado pela ocorrência de um episódio)	Probabilidade de ter ocorrido pelo menos um episódio	Episódios/ano (condicionado pela ocorrência de um episódio)
Ligeira	5,8%	1,8	33,3%	3,9
Moderada	0,3%	1,0	1,2%	2,0
Grave	0,0%	0,0	1,5%	1,0

Quadro III - Limiares de HbA1c para alteração da terapêutica.

Portugal	
HbA1c (%)	Dist
6,5	0
7,0	0
7,5	0
8,0	0
8,5	100

riam assistência por pessoal não médico mas que não apresentavam gravidade marcada; os episódios graves foram definidos pela necessidade de assistência por pessoal médico e/ou marcada gravidade. A expressão “gravidade marcada” foi definida como uma situação de maior gravidade como por exemplo convulsões. Todos os outros eventos associados a hipoglicemia são categorizados como ligeiros.

Limiares da Intensificação dos Tratamentos

Na prática clínica, os médicos poderão dispor de vários pontos de intervenção nos valores da HbA1c ao alterar os regimes terapêuticos dos seus doentes diabéticos. Alguns médicos poderão decidir passar os seus doentes para uma terapêutica associada com valores de 6,5% enquanto que outros poderão fazê-lo com valores de 8%, dependendo da complexidade dos regimes, riscos de hipoglicemia, custos, etc. Com o objectivo de captar esta variação no comportamento dos médicos, a análise permitia a simulação de diferentes limiares de HbA1c para a alteração da terapêutica. As distribuições dos limiares da alteração basearam-se em dados epidemiológicos de estudos que incluíam, sempre que possível, o *Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management* (30) ou o input de peritos clínicos locais em conformidade com a prática clínica em vigor. Estes inputs são apresentados no Quadro III.

Dados sobre os Custos

Custos de Aquisição dos Fármacos

Indicam-se no Quadro IV os custos unitários de agentes anti-hiperglicémicos orais e da insulina, baseados no custo local, excluindo o imposto de valor acrescentado (IVA). O preço médio estimado por dia de tratamento é calculado tomando em consideração a quota de mercado ponderada

Quadro IV - Custo dos agentes hipoglicemiantes.

Fármaco	Custo por dia (EUR)*
Metformina	0,21
Sulfonilureia	0,31
Sitagliptina	1,87
Insulina basal 1xdia	2,25
Insulina em doses múltiplas	3,04

Notas: Insulina basal 1xdia: consideradas 50 UI de insulina glargina por dia. Insulina em Doses Múltiplas: consideradas 50 UI de insulina glargina e 30 UI de insulina aspartato.
* Dados: IMS 2007, INFOMED, 2010.

Quadro V - Custos associados à auto-monitorização da glicemia (AMG).

Fármaco	Custo por dia (EUR)*
Tiras de teste para AMG	1,62
Equipamento: dispositivo de punção capilar	0,20

* Dados: IMS 2007, INFOMED, 2010.

em relação aos preços médios das doses diárias prescritas de cada fármaco.

Custos da Auto-monitorização da Glicemia (AMG)

Logo que os doentes passam para uma terapêutica com insulina é necessário proceder à auto-monitorização da glicemia. De acordo com a prática clínica normal, logo que os doentes transitam para um tratamento com insulina é necessário efectuar três determinações por dia. Apresentam-se a seguir os custos associados à auto-monitorização da glicemia (AMMG), os quais foram extraídos da Portaria n.º 253-A/2008 (Quadro V).

Custo das Complicações Relacionadas com a Diabetes

Os custos associados às complicações relacionadas com a diabetes basearam-se na informação apresentada por painéis de peritos portugueses, que incluíam especialistas e clínicos gerais, em conformidade com a Metodologia Delbecq. Segundo a metodologia Delbecq, era pedido aos peritos que respondessem a um questionário composto por todas as variáveis consideradas úteis para a obtenção de informação

Quadro VI - Custos dos eventos em euros.

Estado de Saúde / Eventos	Primeiro Ano (EUR)	Ano Subsequente (EUR)
0. Diabetes sem Complicação	1 034,34	-
1. DCI	3 379,35	1 500,85
2. EAM (não fatal)	8 010,01	1 790,49
3. ICC	3 446,65	2 175,96
4. Acidente vascular cerebral (não fatal)	3 922,72	1 480,27
5. Amputação	8 919,53	1 413,68
6. Cegueira	1 426,19	1 147,29
7. Insuficiência renal	4 344,87	1 882,63
8a. Morte associada a Evento (EAM)	6 632,87	-
8b. Morte associada a Evento (AVC)	1 872,48	-
8c. Morte associada a Evento (ICC)	1 816,05	-
8d. Morte associada a Evento (Amputação)	5 592,93	-
8e. Morte associada a Evento (Insuficiência renal)	2 218,61	-
9. Mortalidade associada a Diabetes	2 072,00	-
10. Outras causas de Morte	0	-

Quadro VII - Inputs do modelo: desutilidades devido a diabetes, complicações e efeitos indesejáveis da medicação.

Parâmetro	Pesos de QALY (decréscimos)	Homens	Mulheres
Diabetes sem complicação*	0,215	-	-
Complicação da diabetes*			
Doença cardíaca isquémica	0,090	-	-
Enfarte agudo do miocárdio	0,055	-	-
Insuficiência cardíaca congestiva	0,108	-	-
Acidente vascular cerebral	0,164	-	-
Amputação	0,280	-	-
Cegueira (um olho)	0,074	-	-
Insuficiência renal	0,265	-	-
Efeitos indesejáveis da medicação			
Hipoglicemia (ligeira)±	0	-	-
Hipoglicemia (moderada)±	0,014	-	-
Hipoglicemia (grave)±	0,047	-	-
Edemaϕ	0,00	-	-
Alterações ponderaisψ			
IMC basal 23-28 kg/m ²	-	0,00062	0,00368
IMC basal 28-35 kg/m ²	-	0,00176	0,00209
IMC basal 35-44 kg/m ²	-	-0,00205	0,00122

* com base no Modelo de Resultados dos UKPDS.

± Baseado em dados de Currie et al.

ϕ Assumido como 0 (pressuposto conservador).

ψ Baseado em dados de uma avaliação de produtos para perda ponderal pelo NICE.

adicional, identificação dos parâmetros do estudo e determinação do consumo de recursos de saúde para controlo da DMT2 na população portuguesa (Quadro VI).

Custo dos Efeitos Adversos

Os custos dos efeitos adversos (AE) incorporados na análise referiam-se à hipoglicemia e ao ganho ponderal associados aos agentes hipoglicemiantes. O custo dos episódios de hipoglicemia por gravidade baseou-se nos recursos de saúde estimados pelos painéis de peritos (ligeiros, moderados e graves).

Calculou-se o custo por kg de peso ganho dividindo a média das estimativas efectuadas pelos painéis de peritos para o custo anual total por excesso de peso e obesidade, pelo número médio de quilogramas acima de um IMC de 30 (9,4) registado nos micro-dados do Inquérito Nacional de Saúde (2005).

Utilidades

No Quadro VII apresentam-se os decréscimos na utilidade por evento, resultantes do facto de se ter diabetes e de quaisquer complicações relacionadas com a diabetes [por ex., enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral, ICC]. As desutilidades basearam-se nos UKPDS 62 e 68. Além disso, foi pressuposto que as desutilidades associadas a duas ou mais complicações relacionadas com a diabetes eram aditivas, tal como no Modelo de Resultados do

Quadro VIII - Custo dos efeitos adversos.

Hipoglicemia	Primeiro Evento (EUR)	Evento Subsequente (EUR)	Fonte
Ligeira	21,69	21,69	Painéis de peritos
Moderada	82,26	82,26	
Grave	2 134,46	2 134,46	
Peso (por kg ganho)	28,0	NA	Painéis de peritos e Inquérito Nacional de Saúde (2005)

UKPDS. Os pesos de utilidades associadas a cada quilograma de alteração do peso corporal foram extraídos das recomendações do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) baseando-se tanto no género como no índice de massa corporal basal (Z). Os decréscimos de utilidades atribuídos à hipoglicemia basearam-se num estudo realizado por Currie et al⁽²⁴⁾ (w). Não foi pressuposta perda de utilidade devido à ocorrência de edema. Foi também considerado um decréscimo da QALY de 0,02 em doentes que recebem diariamente doses múltiplas de insulina devido à incomodidade do tratamento.

Análise de Sensibilidade

Na análise de sensibilidade unidireccional, variaram-se os seguintes parâmetros: taxas de actualização, valores das utilidades para as alterações no peso corporal, episódios de hipoglicemia e complicações relacionadas com a diabetes; custos associados a complicações relacionadas com a diabetes e hipoglicemia; ajuste de alterações dependentes dos fármacos nas variáveis de risco e limiar alternativo para intensificação do tratamento com insulina (Quadro VIII).

Rácios Custo-efectividade

Os rácios custo-efectividade incrementais (ICERs) determinam o custo adicional por QALY ganho, associado à utilização do algoritmo do tratamento baseado na sitagliptina comparativamente com a estratégia terapêutica alternativa sem sitagliptina:

$$ICER = \frac{\text{Custo (estratégia com sitagliptina)} - \text{Custo (estratégia sem sitagliptina)}}{\text{Utilidade (estratégia com sitagliptina)} - \text{Utilidade (estratégia sem sitagliptina)}}$$

RESULTADOS

Cenário Base

No Quadro IX apresenta-se um resumo do rácio custo-efectividade do tratamento baseado na Sitagliptina em doentes com DMT2 com controlo inadequado da glicemia durante um tratamento com metformina em conjunto com dieta e exercício versus adição de uma SU. O ganho em QALY devido à co-administração da sitagliptina com metformina em relação à co-administração da sulfonilureia com metfor-

Quadro IX - Custos, QALY e ICER associados à adição de Sitagliptina vs. adição de SU à metformina em doentes que não atingiram os níveis alvo de HbA1c enquanto estavam a ser submetidos a um tratamento com metformina em monoterapia (Cenário I).

	Metformina + Sitagliptina	Metformina + SU	Diferença
Custo da Medicação (descontado)	€14.688	€13.485	€1.203
Custo Directo da Complicação (descontado)	€28.532	€28.564	- €32
Custo dos EA (descontado)	€1.601	€2.234	- €633
Custo Total (descontado)	€44.821	€44.283	€538
Custo Total (não descontado)	€71.086	€70.666	€419
QALY (descontado)	8,222	8,173	0,048
QALY (não descontado)	12,186	12,113	0,073
Custo por QALY (descontado)	€11.198	€11.198	-

mina é de 0,073 sendo que o ganho em QALY descontado é de 0,048. O ganho em QALY descontado associa-se a um custo incremental de €538,00 (descontado) durante o tempo de vida, originando um ICER de €11.198,00 por QALY. No Quadro X apresenta-se um resumo dos resultados obtidos nas análises de sensibilidade. Globalmente, os ICERs são robustos relativamente às diferenças de utilidades ou aos custos dos diferentes eventos bem como relativamente a alguns dos parâmetros de eficácia.

Outputs Adicionais do Modelo

Tempo até Utilização de Insulina na Comparação dos Dois Braços no Cenário Base

Conforme mostra o Quadro XI, a progressão para a terapêutica com insulina é, em média, 0,66 anos mais lenta nos doentes tratados com sitagliptina do que nos doentes tratados com uma sulfonilureia (3,774 anos vs. 3,117 anos).

Quadro X - Resumo dos resultados das análises de sensibilidade unidireccionais e multi-direccionais.

	Diferença do Custo Total Descontado	Diferença de QALY Descontada	ICER Descontado
Caso base	€538	0,048	€11.198
Episódios de hipoglicemia:			
+50% de decréscimo da utilidade num episódio "médio"	€538	0,050	€10.675
-50% de decréscimo da utilidade num episódio "médio"	€538	0,046	€11.314
Ganho ponderal:			
+50% de decréscimo da utilidade no ganho ponderal	€538	0,058	€9.341
-50% de decréscimo da utilidade no ganho ponderal	€538	0,039	€13.976
Complicações relacionadas com a diabetes (CD):			
+20% de decréscimo da utilidade na diabetes e CD	€538	0,048	€11.200
-20% de decréscimo da utilidade na diabetes e CD	€538	0,048	€11.195
Custo da hipoglicemia:			
+20%	€523	0,048	€10.885
-20%	€553	0,048	€11.510
Custo das complicações relacionadas com a diabetes:			
+20%	€532	0,048	€11.063
-20%	€545	0,048	€11.332
Custo devido a "outras causas de morte" fixado em 3 545,14€	€543	0,048	€11.297
Variáveis de risco:			
- 10% Taxa de hipoglicemia com SU	€532	0,048	€11.026
+ 10% Taxa de hipoglicemia com SU	€541	0,048	€11.266
Limiar de intensificação do tratamento com insulina:			
100% com HbA1c de 8,0%	€489	0,033	€14.679
50% com HbA1c de 8,0% e 50% de 8,5%	€520	0,042	€12.444
Taxa de actualização:			
0% para os efeitos nos custos e na saúde	€419	0,073	€5.740
3% de efeitos nos custos e na saúde	€497	0,056	€8.879
Cenário base	€538	0,048	€11.198

Quadro XI - Tempo até utilização da terapêutica com insulina, em anos.

	Tempo até à Insulinoterapia ou Morte	Custo Total	Custo por ano de atraso no início da insulinoterapia (médio)
Estratégia Terapêutica com Sitagliptina	3.774 anos	€ 44 821	€ 11 876
Estratégia Terapêutica com uma sulfonilureia	3.117 anos	€ 44 283	€ 14 207
Custo por ano de atraso no incremento da dose de insulina	€2.331	€2.331	€2.331

Outra informação relevante obtida nas análises consiste na diferença na quantidade de eventos hipoglicémicos entre as duas estratégias comparadas. Os doentes tratados com a estratégia baseada na Sitagliptina têm um número projectado de 1.356.177 episódios de hipoglicemia durante todo o tempo de vida, considerando uma população inicial de 100.000 doentes, o qual é substancialmente inferior ao número projectado de 1.530.781 da estratégia baseada na sulfonilureia. Se analisarmos apenas projecções a 5 anos podemos verificar que a estratégia com sitagliptina apresenta uma redução de 43,3% no número de hipoglicemias face à estratégia com sulfonilureia. Esta diferença é consistente com o período em que os doentes estão em tratamento com as diferentes opções terapêuticas em análise, sitagliptina e sulfonilureia. As causas possíveis para esta discrepância são um melhor perfil hipoglicémico da terapêutica dupla com sitagliptina e a instituição precoce da terapêutica com insulina nos doentes submetidos à estratégia baseada na sulfonilureia.

Projeção de Complicações Relacionadas com a Diabetes e Morte no Cenário Base

No Quadro XII apresenta-se um resumo das taxas de incidência das complicações relacionadas com a diabetes, projectadas aos 5 e 10 anos, no braço da sitagliptina e no braço da sulfonilureia.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Este estudo consistiu no aprofundamento e actualização de um trabalho anteriormente publicado, feito com dados mais antigos e com um modelo económico com algumas diferenças⁽²⁶⁾. Tanto as normas orientadoras da Federação Internacional da Diabetes [International Diabetes Federation (IDF)] como as normas orientadoras baseadas nas sociedades nacionais portuguesas recomendam um valor alvo de HbA1c < 6,5% nos doentes com DMT2 a fim de reduzir o risco de morte e de complicações micro e macrovasculares. Todavia, apesar da disponibilidade de genéricos de metformina, sulfonilureias e

Quadro XII - Taxa de incidência, projectada aos 5 e 10 anos, de complicações relacionadas com a diabetes ou de morte.

	Número de Doentes SEM a Complicação no Início do Estudo	Estratégia Terapêutica com Sitagliptina	Estratégia Terapêutica sem Sitagliptina
Taxa de incidência projectada aos 5 anos de complicações relacionadas com a diabetes ou morte			
Qualquer complicação ou morte ¹	100000	17,85%	18,14%
Mortalidade devido a diabetes ²	100000	3,67%	3,79%
Morte por outras causas ³	100000	3,83%	3,82%
Insuficiência renal ³	100000	0,40%	0,40%
Cegueira ³	100000	1,56%	1,57%
Amputação ³	100000	0,50%	0,52%
Acidente vascular cerebral ³	100000	2,03%	2,10%
Insuficiência cardíaca congestiva ³	100000	2,34%	2,46%
Enfarte agudo do miocárdio ³	100000	5,85%	5,96%
Doença cardíaca isquémica ³	100000	2,74%	2,76%
Taxa de incidência projectada aos 10 anos de complicações relacionadas com a diabetes ou morte			
Qualquer complicação ou morte ¹	100000	37,97%	38,10%
Mortalidade devido a diabetes ²	100000	9,03%	9,12%
Morte por outras causas ³	100000	11,31%	11,31%
Insuficiência renal ³	100000	0,95%	0,95%
Cegueira ³	100000	3,21%	3,24%
Amputação ³	100000	1,15%	1,15%
Acidente vascular cerebral ³	100000	4,56%	4,61%
Insuficiência cardíaca congestiva ³	100000	5,52%	5,63%
Enfarte agudo do miocárdio ³	100000	12,42%	12,49%
Doença cardíaca isquémica ³	100000	5,41%	5,41%

1. (Número de doentes que apresentaram pelo menos um evento ou que morreram por qualquer causa) / Número total de doentes simulado; note que os eventos no início do estudo não são contabilizados para o numerador.
 2. (Mortalidade associada ao Primeiro Evento + Mortalidade associada ao Evento Subsequente) / Número total de doentes simulado.
 3. Número total de indivíduos que apresentaram o evento (por ex., insuficiência renal, morte por outra causa) durante os 5/10 anos. Número de doentes simulado.

insulina, muitos indivíduos continuam a não conseguir atingir os níveis alvo de glicemia recomendados na prática clínica continuando, portanto, a apresentar um elevado risco de desenvolvimento de complicações fatais e não fatais relacionadas com a diabetes. A ausência de um controlo efectivo da

glicemia poderá dever-se às limitações das terapêuticas actualmente disponíveis. As terapêuticas actuais não têm demonstrado retardar a progressão da doença devido à deterioração continuada da função das células beta observada nestes doentes. Além disso, a efectividade das actuais terapêuticas é limitada na prática por efeitos secundários frequentes, nomeadamente hipoglicemia e ganho ponderal^(15-17,20).

A Sitagliptina parece constituir um progresso *major* nas terapêuticas anti-hiperglicémicas, considerando que vários estudos clínicos têm demonstrado a eficácia e segurança da sitagliptina em associação com metformina, glitazonas, sulfonilureias, uma terapêutica dupla com metformina e uma sulfonilureia e ainda em monoterapia^(13,15-17).

De acordo com a informação científica apresentada no Quadro I e centrando a atenção na descida da HbA1c, não se observa qualquer diferença significativa entre a eficácia destas duas associações terapêuticas (MF+SITA e MF+SU), utilizadas no modelo. Contudo, embora a descida inicial do valor de HbA1c fosse mais acentuada durante o tratamento baseado na sulfonilureia, na semana 24, o tratamento com sitagliptina demonstrou ser significativamente efectivo na manutenção da HbA1c percentual após a estabilização.

Analisando os dados indicados no Quadro II, conclui-se que, embora os efeitos dos tratamentos sobre a pressão arterial, níveis lipídicos e peso corporal possam não revelar diferenças estatisticamente significativas, a utilização de Sitagliptina como terapêutica adjuvante à metformina poderá reduzir os episódios de hipoglicemia em doentes diabéticos.

Comparando os resultados obtidos com as duas terapêuticas na hipoglicemia ligeira, verifica-se que a probabilidade de ocorrer, pelo menos um episódio, é de 5,8% e de 33,3% no tratamento com sitagliptina e sulfonilureia, respectivamente. Consequentemente, as incidências de crises de hipoglicemia no tratamento baseado na sitagliptina foram menos frequentes e menos graves.

Esta análise económica utilizou equações de risco publicadas do UKPDS para avaliar o impacto de uma estratégia terapêutica baseada na sitagliptina e de um tratamento alternativo envolvendo uma sulfonilureia nos resultados clínicos e económicos a longo prazo. A relação entre os valores da HbA1c e a redução de complicações relacionadas com a diabetes tem sido bem estabelecida por estudos clínicos, como o UKPDS, e por evidência epidemiológica. Os doentes incluídos nesta análise económica da Sitagliptina eram totalmente consistentes com as indicações da sitagliptina.

Esta estratégia económica proporciona evidência sobre o custo-efectividade da estratégia baseada na Sitagliptina versus a estratégia baseada numa sulfonilureia nesta população. Comparativamente com a estratégia de adicionar uma sulfonilureia à terapêutica com metformina, a adição de sitagliptina à metformina em doentes com DMT2, em que os níveis de glicemia se encontram inadequadamente controlados, conduz a um ICER de €11.198,00 por QALY.

Outra forma alternativa de quantificar os ganhos na saúde gerados pela sitagliptina consiste no atraso no período de tempo decorrido até à transição para a insulina (0,66 anos), atingido com um custo incremental de €2.331 por ano. Os

resultados de análises unidireccionais e multi-direccionais revelaram que os resultados eram robustos.

Em conclusão, nos doentes com DMT2 que não se encontram devidamente controlados com metformina em associação com dieta e exercício, a estratégia terapêutica que consiste na adição de Sitagliptina ao tratamento em curso com metformina possui uma boa relação custo-efectividade comparativamente com a co-administração de uma sulfonilureia com metformina.

BIBLIOGRAFIA

1. Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S, Murray CJ, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment; *Lancet*. 2006; 368: 1651-59.
2. Estatísticas da Saúde INE; 2005.
3. Diabetes: factos e números 2010, Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes; OND <http://www.dgs.pt/ms/7/pagina.aspx?codigoms=5519&back=1&codigono=0006AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA>, accessed on 20 October 10.
4. Diabetes: Factos e Números 2009.
5. Diabetes Atlas, 3rd Edition 2006, International Diabetes Federation.
6. Rawal LB, Tapp RJ, Williams ED, Chan C, Yasin S, Oldenburg B. Prevention of Type 2 Diabetes and Its Complications in Developing Countries: A Review. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2011.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-412.
8. Recomendações da Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD); *Revista Portuguesa de Diabetes*, 2007; 2(4) Suppl: 5-18.
9. Recap Study- MSD, Dados em Arquivo.
10. Cardoso SM, Duarte R, Boavida JM, Carvalheiro M, Carvalho D, Gardete Correia L. Controlo Metabólico e Terapêutica dos Doentes Diabéticos em Consultas Diferenciadas – Resultados do Estudo TEDDI. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2008; 3(1): 5-12.
11. Silva CN, Bulhões C, Ferreira D, Magalhães MJ, Peixoto V. Qualidade do Controlo da Diabetes mellitus tipo 2 numa amostra de utentes do Centro de Saúde de Braga. *Rev Port Clin Geral*. 2006; 22: 571-82.
12. Nunes MMJC. Ganhos em Saúde na Diabetes. *Revista Portuguesa de Diabetes*; 2006; 3: 5-8.
13. Resumo das Características do Medicamento; Januvia.
14. Katherine A. Lyseng-Williamson. Sitagliptin. *Drugs*. 2007; 67 (4): 587-597.
15. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2638-2643.
16. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1979-1987.
17. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin,

- compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007; 9: 194-205.
18. Merck, Sharp & Dohme. Dados em arquivo, 2007. [ensaio PN801].
19. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Archives Internal Medicine*. 2010; 170: 1191-1201
20. Viljoen A, Sinclair A. Safety and efficacy of rosiglitazone in the elderly diabetic patient. *Vascular Health Risk Management*. 2009; 5: 389-395
21. Chen J, Alemao E, Yin D, Cook J. Development of a diabetes treatment simulation model: with application to assessing alternative treatment intensification strategies on survival and diabetes-related complications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008; 10 (Suppl. 1): 33-42.
22. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) outcomes model (UKPDS no.68). *Diabetologia*. 2004; 47: 1747-59.
23. Nathan DM, Buse BB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 193-203
24. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Current Medical Research and Opinion*. vol. 22, 8, 2006, 1523-1534.
25. Arechavaleta, R. et al. Efficacy and Safety of treatment with Sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double blind, non-inferiority trial; *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011; 13: 160-168.
26. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008; 10 (Suppl. 1): 43-55.

Actividades da Sociedade

Sede da SPD

Endereço: Rua do Salitre, n.º 149, 3.º Esq. 1250-198 Lisboa
Secretariado da SPD: Joana Cordoeiro / Joana Oliveira
Horário: de 2.ª a 6.ª F das 9 às 13h
Contacto: Telf.: 213 524 147 Tlm.: 968 252 297
E-mail: diabetes@spd.pt

Sítio da SPD

Aguardamos mais ideias e sugestões para o Sítio da SPD na internet:

diabetes@spd.pt

